(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105106199 A
(43)申请公布日 2015.12.02

(21)申请号 201510422958.4

(22)申请日 2007.12.14

(30)优先权数据
60/875,412 2006.12.14 US

(62)分案原申请数据
200780051355.1 2007.12.14

(71)申请人 埃克塞利希斯股份有限公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 彼得·拉姆

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 郭杰

(51)Int.Cl.
A61K 31/397(2006.01)
A61K 31/4025(2006.01)
A61K 31/4523(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61K 31/551(2006.01)
A61K 31/4545(2006.01)
A61K 31/4427(2006.01)
A61K 31/4245(2006.01)
A61K 31/4192(2006.01)
A61K 31/4178(2006.01)
A61K 31/437(2006.01)
A61K 31/404(2006.01)
A61K 31/427(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/501(2006.01)
A61K 31/513(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

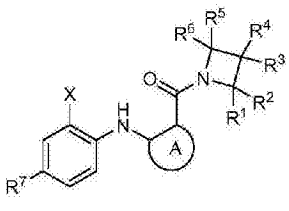
权利要求书23页 说明书363页

(54)发明名称

使用MEK抑制剂的方法

(57)摘要

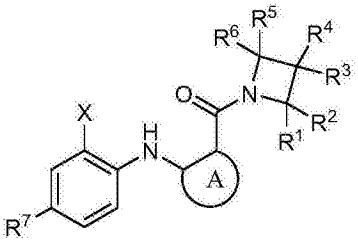
本发明提供了通过施用式I的化合物或其可药用的盐或溶剂合物与其他癌症治疗的组合来治疗癌症的方法。



I

CN 105106199 A

1. 一种癌症治疗方法，该方法包括对患者施用治疗有效量的式 I 的化合物：



I

或其可药用盐或溶剂合物与一种或多种选自下述的治疗的组合，或者对患者施用含有治疗有效量的式 I 的化合物和可药用载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物与一种或多种选自下述的治疗的组合：所述治疗包括外科手术、一种或多种化疗剂、一种或多种激素治疗、一种或多种抗体、低温治疗、放射性碘治疗和放疗，其中式 I 的化合物中的 A、X、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6和 R^7如 A 组、B 组、C 组或 D 组中所定义：

A 组：

A 是任选地被选自 R^{10}、R^{12}、R^{14}和 R^{16}的一个、两个、三个或四个基团取代的亚芳基，其中 R^{10}、R^{12}、R^{14}和 R^{16}独立地是氢、烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷氧基、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基、$-NHS(O)_2R^8$、-CN、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$和 $-NR^8C(O)R^{8'}$；

X 是烷基、卤素、卤代烷基或卤代烷氧基；

R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和 R^6独立地是氢、卤素、硝基、$-NR^8R^{8'}$、$-OR^8$、$-NHS(O)_2R^8$、-CN、$-S(O)_mR^8$、$-S(O)_2NR^8R^{8'}$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)R^{8'}$、$-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$、$-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基和杂环烷基独立任选地被一个、两个、三个、四个、五个、六个或七个独立地选自下述基团的基团所取代：卤素、烷基、卤代烷基、硝基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基、$-OR^8$、$-NR^8R^{8'}$、$-NR^8S(O)_2R^9$、-CN、$-S(O)_mR^9$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$和 $-NR^8C(O)R^{8'}$；或者下述三种情况之一从而形成 C(O) 或 C(=NOH)：R^1和 R^2与它们所连接的碳一起、R^3和 R^4与它们所连接的碳一起，以及 R^5和 R^6与它们所连接的碳一起；

m 是 0、1 或 2；

R^7是氢、卤素或烷基；

R^8、$R^{8'}$和 $R^{8''}$独立地选自氢、羟基、任选取代的烷氧基、烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂芳基、和杂环烷基；其中所述烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基独立地被一个、两个、三个、四个或五个独立地选自下述基团的基团任选取代：烷基、卤素、羟基、羟烷基、任选取代的烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷氧基羰基、任选取代的芳基、任选取代的芳氧基、任选取代的芳氧基羰基、任选取代的芳基烷基、任选取代的芳基烷氧基、任选取代的芳基烷氧基羰基、硝基、氰基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基、$-S(O)_nR^{31}$（其中 n 是 0、1 或 2，且 R^{31}是任选

取代的烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基）、$-NR^{34}SO_2R^{34a}$（其中R^{34}是氢或烷基，且R^{34a}是烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基）、$-SO_2NR^{35}R^{35a}$（其中R^{35}是氢或烷基，且R^{35a}是烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基）、$-NR^{32}C(O)R^{32a}$（其中R^{32}是氢或烷基，且R^{32a}是烷基、烯基、烷氧基或环烷基）、$-NR^{30}R^{30'}$（其中R^{30}和$R^{30'}$独立地是氢、烷基或羟烷基）和$-C(O)NR^{33}R^{33a}$（其中R^{33}是氢或烷基，且R^{33a}是烷基、烯基、炔基或环烷基）；

R^9是烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基；其中所述烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基独立地被一个、两个、三个、四个或五个选自下述基团的基团任选取代：卤素、羟基、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基；

R^{25}和R^{25b}独立地是氢、烷基、烯基、任选取代的环烷基或任选取代的芳基；且

R^{25a}是氢、烷基或烯基；

B组：

A是被一个、两个、三个或四个选自R^{10}、R^{12}、R^{14}、R^{16}和R^{19}的基团任选取代的杂亚芳基，其中R^{10}、R^{12}、R^{14}和R^{16}独立地是氢、烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷氧基、羟基、烷氧基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基、烷基磺酰基氨基、烷基羰基、烯基羰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基或烷基羰基氨基；其中R^{19}是氢、烷基或烯基；且其中每个烷基和烯基单独或作为R^{10}、R^{12}、R^{14}、R^{16}和R^{19}中另一个基团的部分时独立地被卤素、羟基或烷氧基任选取代；

X是烷基、卤素、卤代烷基或卤代烷氧基；

R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和R^6独立地是氢、卤素、硝基、$-NR^8R^{8'}$、$-OR^8$、$-NHS(O)_2R^8$、-CN、$-S(O)_mR^8$、$-S(O)_2NR^8R^{8'}$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)R^{8'}$、$-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$、$-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基和杂环烷基独立地被一个、两个、三个、四个、五个、六个、或七个独立地选自下述基团的基团任选取代：卤素、烷基、卤代烷基、硝基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基、$-OR^8$、$-NR^8R^{8'}$、$-NR^8S(O)_2R^9$、-CN、$-S(O)_mR^9$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$和$-NR^8C(O)R^{8'}$；或下述三种情况之一从而形成C(O)或C(=NOH)：R^1和R^2与它们所连接的碳一起、R^3和R^4与它们所连接的碳一起，以及R^5和R^6与它们所连接的碳一起；

m是1或2；

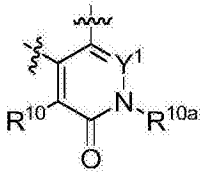
R^7是氢、卤素或烷基；且

R^8、$R^{8'}$和$R^{8''}$独立地选自氢、羟基、任选取代的烷氧基、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基，其中所述烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基独立地被一个、两个、三个、四个或五个独立地选自下述基团的基团任选取代：烷基、卤素、羟基、羟烷基、任选取代的烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、羧基酯基团、硝基、氰基、$-S(O)_nR^{31}$（其中n是0、1或2，且R^{31}是任选取代的烷基、任选取代的芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基）、$-NR^{36}S(O)_2R^{36a}$（其中R^{36}是氢、烷基或烯基，且R^{36a}是烷基、烯基、任选取代的芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基或任

选取代的杂芳基）、$S(O)_2NR^{37}R^{37a}$（其中 R^{37}是氢、烷基或烯基，R^{37a}是烷基、烯基、任选取代的芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基）、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的芳氧基、任选取代的芳基烷氧基、任选取代的杂芳基、$-NHC(O)R^{32}$（其中 R^{32}是烷基、烯基、烷氧基或环烷基）和 $-NR^{30}R^{30'}$（其中 R^{30}和 $R^{30'}$独立地是氢、烷基或羟烷基）及 $-C(O)NHR^{33}$（其中 R^{33}是烷基、烯基、炔基或环烷基）；

C 组：

A 是



(a)

其中 R^{10}是氢、烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷氧基、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基、$-NHS(O)_2R^8$、-CN、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$和 $-NR^8C(O)R^{8'}$；

R^{10a}是氢、烷基或烯基；

Y^1是＝CH-或＝N-；

X 是烷基、卤素、卤代烷基或卤代烷氧基；

R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和 R^6独立地是氢、卤素、硝基、$-NR^8R^{8'}$、$-OR^8$、$-NHS(O)_2R^8$、-CN、$-S(O)_mR^8$、$-S(O)_2NR^8R^{8'}$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)R^{8'}$、$-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$、$-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基和杂环烷基独立地是被一个、两个、三个、四个、五个、六个或七个独立地选自下述基团的基团任选取代：卤素、烷基、卤代烷基、硝基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基、$-OR^8$、$-NR^8R^{8'}$、$-NR^8S(O)_2R^9$、-CN、$-S(O)_mR^9$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$和 $-NR^8C(O)R^{8'}$；或者下述三种情况之一从而形成 C(O) 或 C(＝NOH)：R^1和 R^2与它们所连接的碳一起、R^3和 R^4与它们所连接的碳一起，以及 R^5和 R^6与它们所连接的碳一起；

m 是 1 或 2；

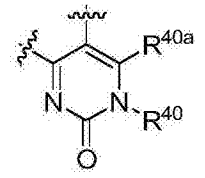
R^7是氢、卤素或烷基；且

R^8、$R^{8'}$和 $R^{8''}$独立地选自氢、羟基、任选取代的烷氧基、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基，其中所述烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基独立地被一个、两个、三个、四个或五个独立地选自下述基团的基团任选取代：烷基、卤素、羟基、羟烷基、任选取代的烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、羧基酯基团、硝基、氰基、$-S(O)_nR^{31}$（其中 n 是 0、1 或 2，且 R^{31}是任选取代的烷基、任选取代的芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基）、$-NR^{36}S(O)_2R^{36a}$（其中 R^{36}是氢、烷基或烯基，且 R^{36a}是烷基、烯基、任选取代的芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基）、$-S(O)_2NR^{37}R^{37a}$（其中 R^{37}是氢、烷基或烯基，R^{37a}是烷基、烯基、任选取代的

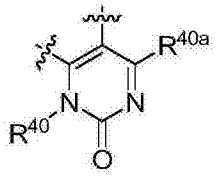
芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基）、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的芳氧基、任选取代的芳基烷氧基、任选取代的杂芳基、-NHC(O)R^{32}（其中R^{32}是烷基、烯基、烷氧基或环烷基）和-$NR^{30}R^{30'}$（其中R^{30}和$R^{30'}$独立地是氢、烷基或羟烷基），以及-C(O)NHR^{33}（其中R^{33}是烷基、烯基、炔基或环烷基）；或

D组：

A是



(b) 或



(c)

R^{40}和R^{40a}独立地是氢或烷基；

X是烷基、卤素、卤代烷基或卤代烷氧基；

R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和R^6独立地是氢、卤素、硝基、-$NR^8R^{8'}$、-OR^8、-$NHS(O)_2R^8$、-CN、-$S(O)_mR^8$、-$S(O)_2NR^8R^{8'}$、-C(O)R^8、-C(O)OR^8、-C(O)$NR^8R^{8'}$、-$NR^8C(O)OR^{8'}$、-$NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、-$NR^8C(O)OR^{8'}$、-$NR^8C(O)R^{8'}$、-$CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$、-$CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$、-$CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2)$、-$CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN)$、-$CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$、-$CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基和杂环烷基独立地被一个、两个、三个、四个、五个、六个或七个独立地选自下述基团的基团任选取代：卤素、烷基、卤代烷基、硝基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基、-OR^8、-$NR^8R^{8'}$、-$NR^8S(O)_2R^9$、-CN、-$S(O)_mR^9$、-C(O)R^8、-C(O)OR^8、-C(O)$NR^8R^{8'}$、-$NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、-$NR^8C(O)OR^{8'}$和-$NR^8C(O)R^{8'}$；或下述三种情况之一从而形成C(O)或C(=NOH)：R^1和R^2与它们所连接的碳一起、R^3和R^4与它们所连接的碳一起，以及R^5和R^6与它们所连接的碳一起；

m是1或2；

R^7是氢、卤素或烷基；且

R^8、$R^{8'}$和$R^{8''}$独立地选自氢、羟基、任选取代的烷氧基、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基，其中所述烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基独立地被一个、两个、三个、四个或五个独立地选自下述基团的基团任选取代：烷基、卤素、羟基、羟烷基、任选取代的烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、羧基酯基团、硝基、氰基、-$S(O)_nR^{31}$（其中n是0、1或2和R^{31}是任选取代的烷基、任选取代的芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基）、-$NR^{36}S(O)_2R^{36a}$（其中R^{36}是氢、烷基或烯基，R^{36a}是烷基、烯基、任选取代的芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基或任选

取代的杂芳基）、$-S(O)_2NR^{37}R^{37a}$（其中 R^{37} 是氢、烷基或烯基，R^{37a} 是烷基、烯基、任选取代的芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基）、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的芳氧基、任选取代的芳基烷氧基、任选取代的杂芳基、$-NHC(O)R^{32}$（其中 R^{32} 是烷基、烯基、烷氧基或环烷基）和 $-NR^{30}R^{30'}$（其中 R^{30} 和 $R^{30'}$ 独立地是氢、烷基或羟烷基），以及 $-C(O)NHR^{33}$（其中 R^{33} 是烷基、烯基、炔基或环烷基）。

2. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述癌症是黑色素瘤、结肠癌、直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、乳头状甲状腺癌、未分化甲状腺癌、子宫内膜癌或卵巢癌。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的癌症治疗方法，所述方法包括对患者施用治疗有效量的式 I 的化合物或其可药用的盐或溶剂合物与一种或多种化疗剂的组合，或者对患者施用含有治疗有效量的式 I 的化合物和可药用的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物与一种或多种化疗剂的组合。

4. 如权利要求 3 所述的方法，其中所述一种或多种化疗剂选自：紫杉烷、铂类药剂、拓扑异构酶抑制剂、烷基化试剂、抗代谢物、抗微管剂和 bcr-abl 抑制剂。

5. 如权利要求 3 所述的方法，其中所述一种或多种化疗剂选自雷帕霉素、碳铂、顺铂、奥沙利铂、吉西他滨、达卡巴嗪、拓扑替康、伊立替康、索拉非尼、紫杉醇和多西他塞。

6. 如权利要求 1-3 中任一项所述的方法，其中所述式 I 的化合物选自：

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基}- 羰基）氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基} 羰基）氮杂环丁 -3- 酮；

6-（氮杂环丁 -1- 基羰基）-2,3- 二氟 -N-(2- 氟 -4- 碘苯基）苯胺；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基} 羰基）-3-（羟基甲基）氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基} 羰基）-3-（三氟甲基）氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基} 羰基）-3- 丙 -2- 烯 -1- 基氮杂环丁 -3- 醇；

3-[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基} 羰基）-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基］丙烷 -1,2- 二醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基} 羰基）-3- 乙基氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基} 羰基）-3- 甲基氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基} 羰基）-3- 乙烯基氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基} 羰基）氮杂环丁 -3- 酮肟；

[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基} 羰基）氮杂环丁 -3- 基］甲醇；

1-[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基} 羰基）-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基］乙烷 -1,2- 二醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基} 羰基）氮杂环丁 -3- 胺；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基} 羰基）-N- 羟基氮杂环丁烷 -3- 甲酰胺；

1,1- 二甲基乙基 [1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基} 羰基）氮杂环

丁 -3- 基] 氨基 - 甲酸酯 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-(吡咯烷 -1- 基甲基) 氮杂环丁 -3- 醇 ;

3-[(二乙基氨基) 甲基]-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-[(二甲基氨基) 甲基] 氮杂环丁 -3- 醇 ;

N- 丁基 -1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁烷 -3- 甲酰胺 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-N- 丙 -2- 烯 -1- 基氮杂环丁烷 -3- 甲酰胺 ;

N-[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 基]-2- 甲基丙酰胺 ;

N-[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 基] 甲酰胺 ;

N-[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 基]-3,4- 二羟基丁酰胺 ;

甲基 [1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 基] 氨基 - 甲酸酯 ;

N- 丁基 -1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 胺 ;

1-({4-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基]-3- 噻吩基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 胺 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-[(2S)- 哌啶 -2- 基] 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-[(2R)- 哌啶 -2- 基] 氮杂环丁 -3- 醇 ;

(R)-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 吡咯烷 -2- 基氮杂环丁 -3- 醇 ;

(S)-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 吡咯烷 -2- 基氮杂环丁 -3- 醇 ;

3-(氨基甲基)-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇 ;

3-[(1S)-1- 氨基乙基]-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇 ;

3-[(1R)-1- 氨基乙基]-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇 ;

(R)-(3-(1- 氨基丙基)-3- 羟基氮杂环丁 -1- 基)(3,4- 二氟 -2-(2- 氟 -4- 碘苯基氨基) 苯基) 甲酮 ;

(S)-(3-(1- 氨基丙基)-3- 羟基氮杂环丁 -1- 基)(3,4- 二氟 -2-(2- 氟 -4- 碘苯基氨基) 苯基) 甲酮 ;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-N-乙基氮杂环丁烷-3-甲酰胺；

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-N-(2-羟基乙基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺；

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-N-(2-哌啶-1-基乙基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺；

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-N-苯基氮杂环丁烷-3-甲酰胺；

N-[2-(二乙基氨基)乙基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺；

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(吗啉-4-基甲基)氮杂环丁-3-醇；

1-{[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}哌啶-4-醇；

3-{[双(2-羟基乙基)氨基]甲基}-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇；

N-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺；

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]氮杂环丁-3-醇；

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚-1-基)甲基]氮杂环丁-3-醇；

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[甲基(1-甲基吡咯烷-3-基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇；

3-(1,4'-联哌啶-1'-基甲基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇；

N-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]-N,N-双(2-羟基乙基)甘氨酰胺；

3-({4-[2-(二乙基氨基)乙基]哌嗪-1-基}甲基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇；

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2-羟基乙基)(甲基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇；

N-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]-2-哌啶-1-基乙酰胺；

N-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]-N3-(2-羟基乙基)-N3-甲基-β-丙氨酰胺；

N-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]-N3,N3-双(2-羟基乙基)-β-丙氨酰胺；

N-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环

丁 -3- 基]-N2,N2- 二乙基甘氨酰胺 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-N- 甲基氮杂环丁 -3- 胺 ;

1-[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 基]-N,N- 二甲基吡咯烷 -3- 胺 ;

2-{[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 基] 氨基 } 乙醇 ;

N-[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 基] 丙烷 -1,3- 二胺 ;

3-[(二甲基氨基) 甲基]-1-({4-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基]-3- 噻吩基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-N- 甲基 -N-(2- 吡啶 -2- 基乙基) 氮杂环丁 -3- 胺 ;

N-[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 基]-N2- 甲基甘氨酰胺 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-N- 乙基氮杂环丁 -3- 胺 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-N-(2- 甲基丙基) 氮杂环丁 -3- 胺 ;

N-(环丙基甲基)-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 胺 ;

N-(环己基甲基)-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 胺 ;

N-(环戊基甲基)-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 胺 ;

3-(氮杂环丁 -1- 基甲基)-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-N-[(2,3- 二羟基丙基) 氧基] 氮杂环丁烷 -3- 甲酰胺 ;

2-({[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -2- 基] 甲基 } 氨基) 乙醇 ;

N-{[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -2- 基] 甲基 } 乙烷 -1,2- 二胺 ;

N-[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 基] 甘氨酰胺 ;

6-({3-[(二甲基氨基) 甲基] 氮杂环丁 -1- 基 } 羰基)-2,3- 二氟 -N-(2- 氟 -4- 碘苯基) 苯胺 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-{[(1- 甲基乙基) 氨基] 甲基 } 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-N-(3,4- 二羟基丁基) 氮杂环丁烷 -3- 甲酰胺 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-N-(2,3- 二羟基丙基) 氮杂环丁烷 -3- 甲酰胺 ;

1-({2,4- 二氟 -6-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 胺 ;

1-({4,5- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 胺 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 羟基氮杂环丁烷 -3- 甲酰胺 ;

6-{[3-(氨基甲基)-3-(甲氧基) 氮杂环丁 -1- 基] 羰基 }-2,3- 二氟 -N-(2- 氟 -4- 碘苯基) 苯胺 ;

N-{[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基] 甲基 } 乙酰胺 ;

2,3- 二氟 -N-(2- 氟 -4- 碘苯基)-6-[(3-{[(1- 甲基乙基) 氨基] 甲基 } 氮杂环丁 -1- 基) 羰基] 苯胺 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-[(乙基氨基) 甲基] 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-{2-[(1- 甲基乙基) 氨基] 乙基 } 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-(2- 羟基 -1,1- 二甲基乙基) 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-{1,1- 二甲基 -2-[(1- 甲基乙基) 氨基] 乙基 } 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-{[(1- 甲基乙基) 氨基] 甲基 } 氮杂环丁 -3- 胺 ;

3-[(环丙基氨基) 甲基]-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-{[(2,2,2- 三氟乙基) 氨基] 甲基 } 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-(1H- 咪唑 -1- 基甲基) 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-{[(1,1- 二甲基乙基) 氨基] 甲基 } 氮杂环丁 -3- 醇 ;

3-[(环戊基氨基) 甲基]-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 羟基 -N- 丙 -2- 烯 -1- 基氮杂环丁烷 -3- 甲酰胺 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-N-(2,3- 二羟基丙基)-3- 羟基氮杂环丁烷 -3- 甲酰胺 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-(1H-1,2,3- 三唑 -1- 基甲基) 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-{[(2,2- 二甲基丙基)

氨基］甲基｝氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-[（丙基氨基）甲基］氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-{[(2- 甲基丙基）氨基］甲基｝氮杂环丁 -3- 醇；

3-{[（环丙基甲基）氨基］甲基｝-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-{[（苯甲基）氨基］甲基｝氮杂环丁 -3- 醇；

3-{[（环己基甲基）氨基］甲基｝-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）氮杂环丁 -3- 醇；

3-[（丁基氨基）甲基］-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-({[(1- 乙基吡咯烷 -2- 基）甲基］氨基｝甲基）氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-{[(2- 羟基乙基）氨基］甲基｝氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-({[2-（二甲基氨基）乙基］氨基｝甲基）氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-{[(2- 羟基 -1,1- 二甲基乙基）氨基］甲基｝氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-({[2-(4- 甲基苯基）乙基］氨基｝甲基）氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-[（丙 -2- 烯 -1- 基氨基）甲基］氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-({[2-(1- 甲基吡咯烷 -2- 基）乙基］氨基｝甲基）氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-[(2,3- 二氢 -1H- 茚 -2- 基氨基）甲基］氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-{[（四氢呋喃 -2- 基甲基）氨基］甲基｝氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-({[2-（四氢 -2H- 吡喃 -4- 基）乙基］氨基｝甲基）氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-({[(1S,2S)-2- 羟基环戊基］氨基｝甲基）氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-{[(1,1- 二甲基丙 -2- 炔 -1- 基）氨基］甲基｝氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-{[(3- 吡咯烷 -1- 基丙基）氨基］甲基｝氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(1,2-二甲基丙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇；

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇；

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[1-甲基-2-(甲氧基)乙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇；

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[3-(乙氧基)丙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇；

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(1-乙基丙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇；

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(3,3-二甲基丁基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇；

乙基4-({[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}氨基)哌啶-1-甲酸酯；

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(3-甲基丁基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇；

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[2-(乙氧基)乙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇；

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[3-(二甲基氨基)丙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇；

3-[(环丁基氨基)甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇；

3-({[3-(二乙基氨基)丙基]氨基}甲基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇；

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇；

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[2-(甲硫基)乙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇；

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[1-(苯甲基)哌啶-4-基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇；

3-({[2,2-双(甲氧基)乙基]氨基}甲基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇；

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(1,1,3,3-四甲基丁基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇；

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(1,1-二甲基丙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇；

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(2,3-二氢-1H-茚-1-基氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇；

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[({2-[(苯甲基)氧

基］环戊基｝氨基）甲基］氮杂环丁 -3- 醇；

3-{[(3- 氨基 -2- 羟基丙基）氨基］甲基}-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-({[2- 羟基 -1-（苯甲基）乙基］氨基｝甲基）氮杂环丁 -3- 醇；

3-[（环辛基氨基）甲基］-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）氮杂环丁 -3- 醇；

3-{[(1- 环己基乙基）氨基］甲基}-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）氮杂环丁 -3- 醇；

3-[（环庚基氨基）甲基］-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-{[(2- 吡啶 -3- 基乙基）氨基］甲基｝氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-({[3-（甲硫基）丙基］氨基｝甲基）氮杂环丁 -3- 醇；

N- 环己基 -N ～ 2 ～ -{[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基］甲基}-2- 甲基丙氨酰胺；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-{[（四氢 -2H- 吡喃 -4- 基甲基）氨基］甲基｝氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-{[(3- 羟基丙基）氨基］甲基｝氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-{[(2- 吡啶 -4- 基乙基）氨基］甲基｝氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-({[1-（苯甲基）吡咯烷 -3- 基］氨基｝甲基）氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-({[2-(2- 噻吩基）乙基］氨基｝甲基）氮杂环丁 -3- 醇；

3-[({2-[双 (1- 甲基乙基）氨基］乙基｝氨基）甲基］-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-({[2-（苯氧基）乙基］氨基｝甲基）氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-[（苯基氨基）甲基］氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-{[(2- 羟基丙基）氨基］甲基｝氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-[({2-[(1- 甲基乙基）氧基］乙基｝氨基）甲基］氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-{[(1- 乙基哌啶 -3- 基）氨基］甲基｝氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[2-(甲氧基)乙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(1-硝基丙基)氮杂环丁-3-醇;

3-(1-氨基乙基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[4-(二甲基氨基)丁基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2-呋喃-2-基乙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{1-[(1,1-二甲基乙基)氨基]乙基}氮杂环丁-3-醇;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2-乙基丁基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇;

1-{[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}吡咯烷-3-醇;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({(2S)-2-[(甲氧基)甲基]吡咯烷-1-基}甲基)氮杂环丁-3-醇;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2-羟基苯基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(4-羟基苯基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(3-羟基苯基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(苯氧基)甲基]氮杂环丁-3-醇;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(1r,3r,5R,7R)-三环[3.3.1.$1^{3,7}$]癸-2-基氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇;

3-({[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}氨基)丙烷-1,2-二醇;

N-{[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}-L-丙氨酸;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(苯硫基)甲基]氮杂环丁-3-醇;

N-{[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}-D-丙氨酸;

N-{[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环

丁 -3- 基] 甲基 } 丙氨酸甲酯 ;

3-[({[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基] 甲基 } 氨基) 氧基] 丙烷 -1,2- 二醇 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-({[(5- 甲基 -1,3,4- 噁二唑 -2- 基) 甲基] 氨基 } 甲基) 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-{[(1- 甲基丁基) 氨基] 甲基 } 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-{[(1- 甲基丙基) 氨基] 甲基 } 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-{[(2- 甲基丁基) 氨基] 甲基 } 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-[(戊基氨基) 甲基] 氮杂环丁 -3- 醇 ;

3-[(1S)-1- 氨基乙基]-1-({8- 氟 -7-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -6- 基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({8- 氟 -7-[(2- 氟 -4- 碘 苯 基) 氨 基] 咪 唑 并 [1,2-a] 吡 啶 -6- 基 } 羰基)-3-[(1S)-1-(甲基氨基) 乙基] 氮杂环丁 -3- 醇 ;

3-[(环己基氨基) 甲基]-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-[1-(乙基氨基) 乙基] 氮杂环丁 -3- 醇 ;

3-[(氮杂环庚 -3- 基氨基) 甲基]-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({3,4- 二 氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘 苯 基) 氨 基] 苯 基 } 羰 基)-3-({[2-(二 甲 基 氨基)-1- 甲基乙基] 氨基 } 甲基) 氮杂环丁 -3- 醇 ;

N- 环丙基 -1-({[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基] 甲基 } 氨基) 环戊烷甲酰胺 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-({[2-(2,3- 二氢 -1H- 吲哚 -3- 基) 乙基] 氨基 } 甲基) 氮杂环丁 -3- 醇 ;

N ～ 2 ～ -{[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基] 甲基 }-N- 乙基 -2- 甲基丙氨酰胺 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-[(2- 甲基肼基) 甲基] 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-[(羟基氨基) 甲基] 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-{[(甲氧基) 氨基] 甲基 } 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-{[(乙氧基) 氨基] 甲基 } 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[1-(乙基氨基)丙基]氮杂环丁-3-醇;

3-[(氮杂环丁-3-基氨基)甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(1,3-噻唑-2-基氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇;

3-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-({8-氟-7-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}羰基)氮杂环丁-3-醇;

3-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-({7-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}羰基)氮杂环丁-3-醇;

[3-({[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}氨基)丙基]氨基-甲酸1,1-二甲基乙基酯;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(吡咯烷-2-基甲基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇;

4-[({[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}氨基)甲基]哌啶-1-甲酸1,1-二甲基乙基酯;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[(2-羟基苯基)甲基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[(3-羟基苯基)甲基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[(4-羟基苯基)甲基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(4-羟基丁基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2-羟基乙基)氧基]甲基}氮杂环丁-3-醇;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(1,1-二甲基-2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[(2S)-2-(甲氧基)环戊基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇;

3-{[1,1'-双(环己基)-2-基氨基]甲基}-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[3-(甲氧基)苯基]

氨基｝甲基）氮杂环丁 -3- 醇；

1-({[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基］甲基｝氨基）环戊烷甲酸；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-{[(4- 氟苯基）氨基］甲基｝氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-[(1,3,5- 三嗪 -2- 基氨基）甲基］氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-{[（反 -4- 羟基环己基）氨基］甲基｝氮杂环丁 -3- 醇；

3-[（环戊 -3- 烯 -1- 基氨基）甲基］-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）氮杂环丁 -3- 醇；

N-[4-({[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基］甲基｝氨基）苯基］乙酰胺；

N-[3-({[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基］甲基｝氨基）苯基］乙酰胺；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-(1- 甲基吡咯烷 -2- 基）氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-[(1H-1,2,4- 三唑 -3- 基氨基）甲基］氮杂环丁 -3- 醇；

3-[1-（二乙基氨基）丙基］-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）氮杂环丁 -3- 醇；

3-({[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基］甲基｝氨基）-5-（羟基甲基）环戊烷 -1,2- 二醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3- 哌啶 -2- 基氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-{[(3- 氟苯基）氨基］甲基｝氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-(1- 甲基哌啶 -2- 基）氮杂环丁 -3- 醇；

1-{[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基］甲基｝胍；

1-{[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基］甲基｝-3- 硝基胍；

N-{1-[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基］乙基｝乙酰胺；

(2R)-N-{1-[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基］乙基｝-3,3,3- 三氟 -2-（甲氧基）-2- 苯基丙酰胺；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-{[（哌啶 -4- 基甲基）氨基］甲基｝氮杂环丁 -3- 醇；

3-{[(3-氨基丙基)氨基]甲基}-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[({[2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]甲基}氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇;

3-{[(1,1-二甲基乙基)氨基]甲基}-1-({4-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-3-噻吩基}羰基)氮杂环丁-3-醇;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2-羟基环己基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2,2,3,3,3-五氟丙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(3,3,3-三氟丙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇;

N-[3-({[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}氨基)苯基]甲磺酰胺;

N-{[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}甲磺酰胺;

3-({[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}氨基)-1H-吡唑-5-醇;

(1R,2S)-4-({[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}氨基)环戊烷-1,2-二醇;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[1-(羟基甲基)环己基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇;

3-{[(3-氯苯基)氨基]甲基}-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇;

3-{[(4-氯苯基)氨基]甲基}-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇;

3-[(5-氨基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(1-乙基吡咯烷-2-基)氮杂环丁-3-醇;

(2R)-N-{(1S)-1-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]乙基}-3,3,3-三氟-2-(甲氧基)-2-苯基丙酰胺;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[4-(甲氧基)苯基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇;

3-(1-氨基-2-甲基丙基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇;

3-{[(4-氨基苯基)氨基]甲基}-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯

基｝羰基）氮杂环丁 -3- 醇；

1-（{3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-{[(2- 羟基 -2- 甲基环戊基）氨基］甲基｝氮杂环丁 -3- 醇；

1-（{3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-{1-[(4- 羟基环己基）氨基］乙基｝氮杂环丁 -3- 醇；

甲基 (2xi)-2- 去氧 -2-（{[1-（{3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基］甲基｝氨基）- β -D- 阿拉伯 - 己吡喃糖苷；

1-（{3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3- 吡啶 -2- 基氮杂环丁 -3- 醇；

1-（{3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-（{[1-（羟基甲基）环戊基］氨基｝甲基）氮杂环丁 -3- 醇；

1- 氰基 -3-{[1-（{3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基］甲基｝胍；

6-（{3-[（乙基氨基）甲基]-3- 氟氮杂环丁 -1- 基｝羰基）-2,3- 二氟 -N-(2- 氟 -4- 碘苯基）苯胺；

1-（{3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-(1- 硝基乙基）氮杂环丁 -3- 醇；

1-（{3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-{[(3- 氟 -4- 羟基苯基）氨基］甲基｝氮杂环丁 -3- 醇；

1-（{3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-{[(2- 氟 -4- 羟基苯基）氨基］甲基｝氮杂环丁 -3- 醇；

1-（{3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-[1-（甲基氨基）乙基］氮杂环丁 -3- 醇；

3-(1- 氨基乙基）-1-（{8- 氯 -7-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -6- 基｝羰基）氮杂环丁 -3- 醇；

1-（{8- 氟 -7-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -6- 基｝羰基）-3-[(2S)- 哌啶 -2- 基］氮杂环丁 -3- 醇；

1-（{8- 氟 -7-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -6- 基｝羰基）-3-{(1S)-1-[(2- 羟基 -2- 甲基环戊基）氨基］乙基｝氮杂环丁 -3- 醇；

1-（{3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-(1H- 咪唑 -2- 基）氮杂环丁 -3- 醇；

1-（{3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-(1H- 吡咯 -2- 基）氮杂环丁 -3- 醇；

N-{[1-（{3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基］甲基｝苯甲脒；

3-（{[(E)-1- 氨基 -2- 硝基乙烯基］氨基｝甲基）-1-（{3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）氮杂环丁 -3- 醇；

1-（{3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-(1- 甲基 -1- 硝基乙基）氮杂环丁 -3- 醇；

3-(1-氨基-1-甲基乙基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇；

3-[(1H-苯并咪唑-2-基氨基)甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇；

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(1H-咪唑-2-基氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇；

{1-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]乙基}氨基-甲酸甲基酯；

3-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇；

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[1-(二甲基氨基)乙基]氮杂环丁-3-醇；

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(嘧啶-2-基氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇；

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(吡啶-2-基氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇；

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)氮杂环丁-3-醇；

3-(1-氨基丁基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇；

1-({2-氟-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]吡啶-4-基}羰基)-3-[(2S)-吡咯烷-2-基]氮杂环丁-3-醇；

1-({8-氟-7-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-4-甲基噌啉-6-基}羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇；

3-[氨基(苯基)甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇；

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(5-甲基-1H-咪唑-2-基)氮杂环丁-3-醇；

(2S)-2-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]哌啶-1-甲酸1,1-二甲基乙酯；

1-({2-[(4-溴-2-氯苯基)氨基]-3,4-二氟苯基}羰基)-3-哌啶-2-基氮杂环丁-3-醇；

3-(1-氨基-3-羟基丙基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇；

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(1H-咪唑-2-基甲基)氮杂环丁-3-醇；

3-(1-氨基环戊基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇；

3-(2-氨基环己基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂

环丁 -3- 醇；

3-(2- 氨基环戊基)-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)- 氮杂环丁 -3- 醇；

1-({4- 氟 -5-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基]-1- 甲基 -1H- 苯并咪唑 -6- 基 } 羰基)-3- 哌啶 -2- 基氮杂环丁 -3- 醇；

1-({5-[(4- 溴 -2- 氯苯基) 氨基]-4- 氟 -1- 甲基 -1H- 苯并咪唑 -6- 基 } 羰基)-3-[(2S)- 哌啶 -2- 基] 氮杂环丁 -3- 醇；

1-({8- 氯 -7-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -6- 基 } 羰基)-3- 哌啶 -2- 基氮杂环丁 -3- 醇；

1-({2-[(4- 溴 -2- 氟苯基) 氨基]-3,4- 二氟苯基 } 羰基)-3- 哌啶 -2- 基氮杂环丁 -3- 醇；

1-({7-[(4- 溴 -2- 氟苯基) 氨基]-8- 氟咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -6- 基 } 羰基)-3-[(2S)- 哌啶 -2- 基] 氮杂环丁 -3- 醇；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-(3- 甲基 -1- 硝基丁基) 氮杂环丁 -3- 醇；

3-(2- 氨基嘧啶 -4- 基)-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇；

1-({7-[(4- 溴 -2- 氯苯基) 氨基]-8- 氯咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -6- 基 } 羰基)-3- 哌啶 -2- 基氮杂环丁 -3- 醇；

1-({8- 氯 -7-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -6- 基 } 羰基)-3-[(2S)- 哌啶 -2- 基] 氮杂环丁 -3- 醇；

1-({7-[(4- 溴 -2- 氯苯基) 氨基]-8- 氯咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -6- 基 } 羰基)-3-[(2S)- 哌啶 -2- 基] 氮杂环丁 -3- 醇；

1-({4- 氟 -5-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基]-1- 甲基 -1H- 苯并咪唑 -6- 基 } 羰基)-3-[(2S)- 哌啶 -2- 基] 氮杂环丁 -3- 醇；

3-[(1S)-1- 氨基乙基]-1-({5-[(4- 溴 -2- 氯苯基) 氨基]-4- 氟 -1- 甲基 -1H- 苯并咪唑 -6- 基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇；

1-({5-[(4- 溴 -2- 氯苯基) 氨基]-4- 氟 -1- 甲基 -1H- 苯并咪唑 -6- 基 } 羰基)-3-[(1S)-1-(甲基氨基) 乙基] 氮杂环丁 -3- 醇；

4-[(4- 溴 -2- 氟苯基) 氨基]-3- 氟 -5-({3- 羟基 -3-[(2S)- 哌啶 -2- 基] 氮杂环丁 -1- 基 } 羰基) 吡啶 -2(1H)- 酮；

4-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基]-5-({3- 羟基 -3-[(2S)- 哌啶 -2- 基] 氮杂环丁 -1- 基 } 羰基)-1- 甲基吡啶 -2(1H)- 酮；

4-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基]-5-({3- 羟基 -3-[(2S)- 哌啶 -2- 基] 氮杂环丁 -1- 基 } 羰基)-1- 甲基吡啶 -2(1H)- 酮；

1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-[(1S,2S)-2- 羟基环己基] 氮杂环丁 -3- 醇；

4-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基]-5-({3- 羟基 -3-[(1S)-1-(甲基氨基) 丙基] 氮杂环丁 -1- 基 } 羰基)-1- 甲基吡啶 -2(1H)- 酮；

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(1S,2R)-2-羟基环己基]氮杂环丁-3-醇;

5-({3-[(1S)-1-(二甲基氨基)乙基]-3-羟基氮杂环丁-1-基}羰基)-4-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-1-甲基吡啶-2(1H)-酮;

4-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-5-({3-羟基-3-[(甲基氨基)甲基]氮杂环丁-1-基}羰基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮;

5-{[3-(1H-苯并咪唑-2-基)-3-羟基氮杂环丁-1-基]羰基}-4-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-1-甲基吡啶-2(1H)-酮;

4-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-5-{[3-羟基-3-(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)氮杂环丁-1-基]羰基}-1-甲基吡啶-2(1H)-酮;

4-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-5-({3-羟基-3-[(2S)-吡咯烷-2-基]氮杂环丁-1-基}羰基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮;

1-({3-氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇;

1-({4-氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇;

1-({6-[(4-溴-2-氯苯基)氨基]-7-氟-3-甲基-1,2-苯并异噁唑-5-基}羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(6-甲基哌啶-2-基)氮杂环丁-3-醇;

1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-哌嗪-2-基氮杂环丁-3-醇;

5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-6-({3-羟基-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁-1-基}羰基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮;

5-[(4-溴-2-氯苯基)氨基]-6-({3-羟基-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁-1-基}羰基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮;

5-[(4-溴-2-氯苯基)氨基]-4-氟-6-({3-羟基-3-[(2S)-吡咯烷-2-基]氮杂环丁-1-基}羰基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮;

5-[(4-溴-2-氯苯基)氨基]-4-氟-6-({3-羟基-3-[(2R)-吡咯烷-2-基]氮杂环丁-1-基}羰基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮;

6-({3-[(1S)-1-氨基乙基]-3-羟基氮杂环丁-1-基}羰基)-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮;

6-({3-[(1S)-1-氨基乙基]-3-羟基氮杂环丁-1-基}羰基)-5-[(4-溴-2-氯苯基)氨基]-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮;

5-[(4-溴-2-氯苯基)氨基]-6-{[3-((1S)-1-{[(3R,4S)-3,4-二羟基环戊基]氨基}乙基)-3-羟基氮杂环丁-1-基]羰基}-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮;

5-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-6-[(3-羟基-3-{(1S)-1-[(2-羟基-2-甲基环戊基)氨基]丙基}氮杂环丁-1-基)羰基]-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮;

6-({3-[(1S)-1-氨基丙基]-3-羟基氮杂环丁-1-基}羰基)-5-[(4-溴-2-氟苯基)

氨基]-2- 甲基哒嗪 -3(2H)- 酮 ;

6-{[3-(1H- 苯并咪唑 -2- 基)-3- 羟基氮杂环丁 -1- 基] 羰基 }-5-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基]-2- 甲基哒嗪 -3(2H)- 酮 ;

5-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基]-6-{[3- 羟基 -3-(1- 甲基 -1H- 苯并咪唑 -2- 基) 氮杂环丁 -1- 基] 羰基 }-2- 甲基哒嗪 -3(2H)- 酮 ;

1-({2- 氟 -3-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 吡啶 -4- 基 } 羰基)-3-[(2S)- 哌啶 -2- 基] 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({3-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 吡啶 -4- 基 } 羰基)-3-[(2S)- 哌啶 -2- 基] 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({3-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基]-1- 氧化吡啶 -4- 基 } 羰基)-3-[(2S)- 哌啶 -2- 基] 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({2- 氟 -3-[(2- 氟 -4- 溴苯基) 氨基] 吡啶 -4- 基 } 羰基)-3-[(2S)- 哌啶 -2- 基] 氮杂环丁 -3- 醇 ;

3-[(1S)-1- 氨基丙基]-1-({3-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 吡啶 -4- 基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({3-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 吡啶 -4- 基 } 羰基)-3-[(1S)-1-(甲基氨基) 丙基] 氮杂环丁 -3- 醇 ;

(1R,2S)-4-({(1S)-1-[1-({2- 氟 -3-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 吡啶 -4- 基 } 羰基)-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基] 丙基 } 氨基) 环戊烷 -1,2- 二醇 ;

1-({7-[(4- 溴 -2- 氯苯基) 氨基]-8- 氟 -4- 甲基噌啉 -6- 基 } 羰基)-3-[(2S)- 哌啶 -2- 基] 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({7-[(4- 溴 -2- 氟苯基) 氨基]-8- 氟 -4- 甲基噌啉 -6- 基 } 羰基)-3-[(2S)- 哌啶 -2- 基] 氮杂环丁 -3- 醇 ;

3-[(1S)-1- 氨基乙基]-1-({7-[(4- 溴 -2- 氟苯基) 氨基] 噌啉 -6- 基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({7-[(4- 溴 -2- 氟苯基) 氨基] 噌啉 -6- 基 } 羰基)-3-{(1S)-1-[(2- 羟基 -2- 甲基环戊基) 氨基] 乙基 } 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({7-[(4- 溴 -2- 氟苯基) 氨基] 噌啉 -6- 基 } 羰基)-3-[(1S)-1-(二甲基氨基) 乙基] 氮杂环丁 -3- 醇 ;

3-[(1S)-1- 氨基乙基]-1-({5-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基]-1H-1,2,3- 苯并三唑 -6- 基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇 ;

3-[(1S)-1-(二甲基氨基) 乙基]-1-({5-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基]-1- 甲基 -1H-1,2,3- 苯并三唑 -6- 基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({5-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基]-1H-1,2,3- 苯并三唑 -6- 基 } 羰基)-3-[(2S)- 哌啶 -2- 基] 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({5-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基]-1- 甲基 -1H-1,2,3- 苯并三唑 -6- 基 } 羰基)-3-[(2S)- 哌啶 -2- 基] 氮杂环丁 -3- 醇 ;

1-({5-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基]-1H-1,2,3- 苯并三唑 -6- 基 } 羰基)-3-{(1S)-1-[(2- 羟基 -2- 甲基环戊基) 氨基] 乙基 } 氮杂环丁 -3- 醇 ;

3-[(1S)-1-氨基乙基]-1-({4-氟-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-1H-1,2,3-苯并三唑-6-基}羰基)氮杂环丁-3-醇;

1-({4-氟-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-1H-1,2,3-苯并三唑-6-基}羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇;

5-({3-[(1S)-1-氨基乙基]-3-羟基氮杂环丁-1-基}羰基)-6-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]嘧啶-2(1H)-酮;

6-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-5-({3-羟基-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁-1-基}羰基)嘧啶-2(1H)-酮;

4-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-5-({3-羟基-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁-1-基}羰基)嘧啶-2(1H)-酮;和

5-({3-[(1S)-1-氨基乙基]-3-羟基氮杂环丁-1-基}羰基)-4-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]嘧啶-2(1H)-酮;和

其单个几何异构体、立体异构体、外消旋体、对映体或非对映体,并且任选地为其可药用的盐、溶剂合物或水合物。

使用 MEK 抑制剂的方法

[0001] 本申请是申请日为 2007 年 12 月 14 日、申请号为 200780051355.1（国际申请号为 PCT/US2007/025751）、名称为“使用 MEK 抑制剂的方法”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及用下述化合物与抗癌剂的组合来治疗癌症的方法：所述化合物抑制蛋白激酶酶活性及所得的对细胞活性（诸如增殖、分化、细胞程序死亡、迁移、化学侵袭和新陈代谢）的调控。

背景技术

[0003] 对用于治疗各种疾病状态（诸如癌症、新陈代谢疾病和炎性疾病）的药剂的特异性的改进是非常受关注的，这是因为如果能够减少与这些药剂的给药相关的副作用就能够被实现的治疗益处。传统上，癌症治疗的重大改进与通过新型机制作用的治疗剂的鉴定相关。

[0004] 蛋白激酶是在蛋白的酪氨酸、丝氨酸和苏氨酸残基的羟基处催化蛋白的磷酸化作用的酶。人基因组的激酶补体含有 518 个推定的蛋白激酶基因 (Manning 等，Science，(2002)，298，1912)。该活性的结果包括对细胞分化、增殖、转录、翻译、新陈代谢、细胞周期、细胞程序死亡、新陈代谢、细胞骨架重排和移动的影响；即，蛋白激酶调节真核细胞中的大多数信号转导。而且，异常蛋白激酶活性已涉及从相对不危急生命的疾病（诸如牛皮癣）到癌症的大量病症。染色体定位已显示，超过 200 种激酶定位于疾病位点，包括癌症、炎性疾病和代谢疾病。

[0005] 酪氨酸激酶可被分类为受体型或非受体型。受体型酪氨酸激酶具有胞外部分、跨膜部分和胞内部分，而非受体型酪氨酸激酶则整个是胞内的。

[0006] 受体型酪氨酸激酶由许多具有不同生物活性的跨膜受体组成。事实上，已鉴定了约 20 种不同亚家族的受体型酪氨酸激酶。一个酪氨酸激酶亚家族被命名为 HER 亚家族，其由 EGFR(HER1)、HER2、HER3 和 HER4 组成。迄今为止所鉴定的这个亚家族的受体的配体包括上皮生长因子、TGF-α、双调蛋白、HB-EGF、β-细胞调节素和 heregulin。这些受体型酪氨酸激酶的另一个亚家族是胰岛素亚家族，其包括 INS-R、IGF-IR 和 IR-R。PDGF 亚家族包括 PDGF-α 和 PDGF-β 受体、CSFIR、c-kit 和 FLK-II。然后存在 FLK 家族，该家族由激酶插入域受体 (KDR)、胎肝激酶 -1(FLK-1)、胎肝激酶 -4(FLK-4) 和 fms 样酪氨酸激酶 -1(Flt-1) 组成。PDGF 和 FLK 家族通常被共同考虑，这是由于这两类的相似性。对于受体型酪氨酸激酶的详细讨论，参见 Plowman 等，(1994)DN&P 7(6)：334-339，该文献通过引用并入本文。

[0007] 非受体型酪氨酸激酶也由许多亚家族组成，包括 Src、Frk、Btk、Csk、Abl、Syk/Zap70、Fes/Fps、Fak、Jak 和 Ack。这些亚家族中的每一个均被进一步再分为不同受体。例如，Src 亚家族是最大的亚家族之一，并且包括 Src、Yes、Fyn、Lyn、Lck、Blk、Hck、Fgr 和 Yrk。Src 亚族的酶已与肿瘤形成关联。对于非受体型酪氨酸激酶的更详细的讨论，参见 Bolen(1993)Oncogene，8:2025-2031，该文献在此通过引用并入。

[0008] 丝氨酸-苏氨酸激酶在胞内信号转导中扮演重要角色，并且包括多个家族，诸如STE、CKI、AGC、CAMK 和 CMGC。重要的亚家族包括 MAP 激酶、p38、JNK 和 ERK，它们对由不同刺激（诸如促有丝分裂、应激、促炎和抗凋亡通道）引起的信号转导进行调控。MAP 激酶亚家族的成员已被视为用于治疗性介入的目标，所述成员包括 p38a、JNK 同功酶和 Raf。

[0009] 由于蛋白激酶及其配体在各种细胞活性中扮演重要角色，蛋白激酶酶活性的反调节能够导致改变的细胞特性，诸如与癌症有关的不受控制的细胞生长。除肿瘤指征之外，改变的激酶信号与诸如免疫病症、新陈代谢及心血管疾病、炎性疾病及退行性疾病之类的许多其它病理学疾病有关。因此，对于小分子药物发现来说，受体及非受体蛋白激酶都是有吸引力的目标。

[0010] 对于激酶调控的治疗用途来说，一个特别有吸引力的目标涉及肿瘤指征。例如，用于治疗癌症的蛋白激酶活性调控已成功地被 FDA 批准的用于治疗慢性粒细胞白血病 (CML) 和胃肠道间质癌的 Gleevec® （甲磺酸伊马替尼，新泽西州 East Honover 镇的 Novartis Pharmaceutical Corporation 生产）所证实。Gleevec 是选择性的 Abl 激酶抑制剂。

[0011] 细胞增殖和血管生成是肿瘤生长和存活所需的两种关键的细胞代谢过程((Matter A.Drug Disc Technol 2001 6,1005-1024)，对它们的调控（特别是抑制）对于小细胞药物的开发来说是具有吸引力的目标。抗血管生成治疗代表一种用于治疗实体肿瘤及与调节异常 (dysregulated) 的血管新生有关的其它疾病的可能重要的方法，所述与调节异常的血管新生有关的其它疾病包括缺血性冠状动脉病、糖尿病性视网膜病、牛皮癣及类风湿性关节炎。同时，抗细胞增殖的药剂对于减缓或停止肿瘤生长来说是理想的。

[0012] 对于针对抗血管生成和抗增殖活性的小分子调控来说，一个特别有吸引力的目标是 MEK。MEK1(MAPK/ERK 激酶）的抑制是控制与异常 (aberrant)ERK/MAPK 通道信号有关的肿瘤的生长的有效策略 (Solit 等，2006 ;Wellbrock 等，2004)。MEK-ERK 信号转导级联是保守性通道，其调节应答生长因子、细胞因子和激素的细胞生长、增殖、分化和细胞死亡。该通道在 Ras 的下游工作，后者在人肿瘤中经常是上调或突变的。已证明 MEK 是 Ras 功能的重要效应因子。ERK/MAPK 通道在全部肿瘤的 30％中是上调的，且 K-Ras 和 B-Raf 中的致癌激活突变已分别在全部癌症的 22％和 18％中鉴定出 (Allen 等，2003 ;Bamford S,2004 ;Davies 等，2002 ;Malumbres 和 Barbacid,2003)。大部分人类癌症，包括 66％ (B-Raf) 的恶性黑色素瘤、60％ (K-Ras) 和 4％ (B-Raf) 的胰腺癌、50％的结肠直肠癌癌（对于结肠，具体的说，K-Ras :30％，B-Raf :15％）、20％ (K-Ras) 的肺癌、27％ (B-Raf) 的乳头状甲状腺癌和甲状腺未分化癌和 10-20％ (B-Raf) 的卵巢子宫内膜样癌，具有 (harbor) 激活的 Ras 和 Raf 突变。可通过抑制 ERK/MAPK 通道来治疗的其它癌症包括肾癌 (Rika Hoshino 等，Oncogene，1999 年 1 月 21 日，第 18 卷，第 3 篇，第 813-822 页）、乳腺癌 (Santen RJ 等，Steroid Biochem Mol Biol2002,80239)、多发性骨髓瘤 (Hu L 等，Blood 2003,101,3126)、卵巢癌 (Nicosia SV 等，Hematol Oncol Clin North Am,2003,17 927) 和 AML(Milella 等，Curr Pharm Des 2005,11,2779)。

[0013] 已经显示，ERK 通道的抑制，特别是 MEK 激酶活性的抑制，引起抗转移性和抗血管生成效果，这主要应归因于细胞间接触和移动的减少以及血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 表达的下调。而且，如在细胞培养和人类肿瘤异种移植物在体内的原发性和转移性生长中可以看到的，显性阴性的 MEK 或 ERK 的表达降低了突变 Ras 的变换能力。因此，MEK-ERK 信

号转导通道是一种用于治疗性介入的合适的目标通道。

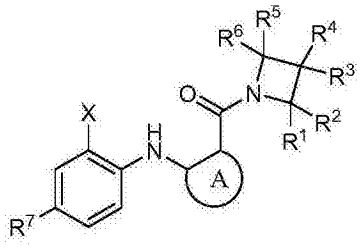
[0014] 人们公认的是，当与单独施用的单一治疗相比时，不同作用机理的组合治疗经常会导致增强的抗肿瘤活性。这对于化疗的组合（例如，Kyrgiou M. 等，J Natl Cancer Inst 2006，98，1655）和抗体与化疗的组合（例如，Pasetto LM 等，Anticancer Res 2006，26，3973）来说是正确的。

发明内容

[0015] 本发明的组合物用于治疗与异常和/或未经调节的细胞活性有关的疾病。能够通过本文所提供的方法和组合物来治疗的疾病状态包括癌症。本发明涉及通过施用式 I 的化合物与一种或多种治疗的组合来治疗这些疾病的方法。

[0016] 本发明的一个方面涉及一种癌症治疗方法，该方法包括向患者施用治疗有效量的式 I 的化合物：

[0017]



I

[0018] 或其可药用盐或溶剂化物，或者含有治疗有效量的式 I 的化合物和可药用载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物，分别与一种或多种选自下述的治疗的组合，即外科手术、一种或多种化疗剂、一种或多种激素治疗、一种或多种抗体、低温治疗、放射性碘治疗和放疗，其中式 I 的化合物中的 A、X、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6和 R^7如 A 组、B 组、C 组或 D 组中所定义：

[0019] A 组：

[0020] A 是任选地被选自 R^{10}、R^{12}、R^{14}和 R^{16}的一个、两个、三个或四个基团取代的亚芳基，其中 R^{10}、R^{12}、R^{14}和 R^{16}独立地是氢、烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷氧基、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基、$-NHS(O)_2R^8$、-CN、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$和 $-NR^8C(O)R^{8'}$；

[0021] X 是烷基、卤素、卤代烷基或卤代烷氧基；

[0022] R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和 R^6独立地是氢、卤素、硝基、$-NR^8R^{8'}$、$-OR^8$、$-NHS(O)_2R^8$、-CN、$-S(O)_mR^8$、$-S(O)_2NR^8R^{8'}$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)R^{8'}$、$-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$、$-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基和杂环烷基独立任选地被一个、两个、三个、四个、五个、六个或七个独立地选自下述基团的基团所取代：卤素、烷基、卤代烷基、硝基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基、$-OR^8$、$-NR^8R^{8'}$、$-NR^8S(O)_2R^9$、-CN、$-S(O)_mR^9$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$和 $-NR^8C(O)R^{8'}$；或者下述三种情况之一从而形成 C(O) 或 C(=NOH)：R^1和 R^2与它们所连接的碳一起、R^3和 R^4

与它们所连接的碳一起、以及 R^5和 R^6与它们所连接的碳一起；

[0023] m 是 0、1 或 2；

[0024] R^7是氢、卤素或烷基；

[0025] R^8、$R^{8'}$和 $R^{8''}$独立地选自氢、羟基、任选取代的烷氧基、烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂芳基、和杂环烷基；其中所述烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基独立地被一个、两个、三个、四个或五个独立地选自下述基团的基团任选取代：烷基、卤素、羟基、羟烷基、任选取代的烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷氧基羰基、任选取代的芳基、任选取代的芳氧基、任选取代的芳氧基羰基、任选取代的芳基烷基、任选取代的芳基烷氧基、任选取代的芳基烷氧基羰基、硝基、氰基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基、$-S(O)_nR^{31}$（其中 n 是 0、1 或 2，且 R^{31}是任选取代的烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基）、$-NR^{34}SO_2R^{34a}$（其中 R^{34}是氢或烷基，且 R^{34a}是烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基）、$-SO_2NR^{35}R^{35a}$（其中 R^{35}是氢或烷基，且 R^{35a}是烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基）、$-NR^{32}C(O)R^{32a}$（其中 R^{32}是氢或烷基，且 R^{32a}是烷基、烯基、烷氧基或环烷基）、$-NR^{30}R^{30'}$（其中 R^{30}和 $R^{30'}$独立地是氢、烷基或羟烷基）和 $-C(O)NR^{33}R^{33a}$（其中 R^{33}是氢或烷基，且 R^{33a}是烷基、烯基、炔基或环烷基）；

[0026] R^9是烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基；其中所述烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基独立地被一个、两个、三个、四个或五个选自下述基团的基团任选取代：卤素、羟基、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基；

[0027] R^{25}和 R^{25b}独立地是氢、烷基、烯基、任选取代的环烷基或任选取代的芳基；且

[0028] R^{25a}是氢、烷基或烯基；

[0029] B 组：

[0030] A 是被一个、两个、三个或四个选自 R^{10}、R^{12}、R^{14}、R^{16}和 R^{19}的基团任选取代的杂亚芳基，其中 R^{10}、R^{12}、R^{14}和 R^{16}独立地是氢、烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷氧基、羟基、烷氧基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基、烷基磺酰基氨基、烷基羰基、烯基羰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基或烷基羰基氨基；其中 R^{19}是氢、烷基或烯基；且其中每个烷基和烯基单独或作为 R^{10}、R^{12}、R^{14}、R^{16}和 R^{19}中另一个基团的部分时独立地被卤素、羟基或烷氧基任选取代；

[0031] X 是烷基、卤素、卤代烷基或卤代烷氧基；

[0032] R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和 R^6独立地是氢、卤素、硝基、$-NR^8R^{8'}$、$-OR^8$、$-NHS(O)_2R^8$、$-CN$、$-S(O)_mR^8$、$-S(O)_2NR^8R^{8'}$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)R^{8'}$、$-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$、$-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基和杂环烷基独立地被一个、两个、三个、四个、五个、六个、或七个独立地选自下述基团的基团任选取代：卤素、烷基、卤代烷基、硝基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基、$-OR^8$、$-NR^8R^{8'}$、$-NR^8S(O)_2R^9$、$-CN$、$-S(O)_mR^9$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$和 $-NR^8C(O)R^{8'}$；或下述三种情况之一从而形成 C(O) 或 C(=NOH)：R^1和 R^2与它们所连接的碳一起、R^3和 R^4与

它们所连接的碳一起、以及 R^5和 R^6与它们所连接的碳一起；

[0033] m 是 1 或 2；

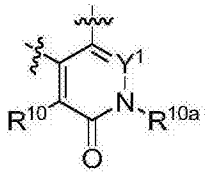
[0034] R^7是氢、卤素或烷基；且

[0035] R^8、$R^{8'}$和 $R^{8''}$独立地选自氢、羟基、任选取代的烷氧基、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基，其中所述烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基独立地被一个、两个、三个、四个或五个独立地选自下述基团的基团任选取代：烷基、卤素、羟基、羟烷基、任选取代的烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、羧基酯基团、硝基、氰基、$-S(O)_nR^{31}$（其中 n 是 0、1 或 2，且 R^{31}是任选取代的烷基、任选取代的芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基）、$-NR^{36}S(O)_2R^{36a}$（其中 R^{36}是氢、烷基或烯基，且 R^{36a}是烷基、烯基、任选取代的芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基）、$S(O)_2NR^{37}R^{37a}$（其中 R^{37}是氢、烷基或烯基，R^{37a}是烷基、烯基、任选取代的芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基）、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的芳氧基、任选取代的芳基烷氧基、任选取代的杂芳基、$-NHC(O)R^{32}$（其中 R^{32}是烷基、烯基、烷氧基或环烷基）和 $-NR^{30}R^{30'}$（其中 R^{30}和 $R^{30'}$独立地是氢、烷基或羟烷基）及 $-C(O)NHR^{33}$（其中 R^{33}是烷基、烯基、炔基或环烷基）；

[0036] C 组：

[0037] A 是

[0038]



(a)

[0039] 其中 R^{10}是氢、烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷氧基、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基、$-NHS(O)_2R^8$、-CN、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$和 $-NR^8C(O)R^{8'}$；

[0040] R^{10a}是氢、烷基或烯基；

[0041] Y^1是 =CH- 或 =N-；

[0042] X 是烷基、卤素、卤代烷基或卤代烷氧基；

[0043] R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和 R^6独立地是氢、卤素、硝基、$-NR^8R^{8'}$、$-OR^8$、$-NHS(O)_2R^8$、-CN、$-S(O)_mR^8$、$-S(O)_2NR^8R^{8'}$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)R^{8'}$、$-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$、$-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基和杂环烷基独立地是被一个、两个、三个、四个、五个、六个或七个独立地选自下述基团的基团任选取代：卤素、烷基、卤代烷基、硝基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基、$-OR^8$、$-NR^8R^{8'}$、$-NR^8S(O)_2R^9$、-CN、$-S(O)_mR^9$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$和 $-NR^8C(O)R^{8'}$；或者下述三种情况之一从而形成 C(O) 或 C(=NOH)：R^1和 R^2与它们所连接的碳一起、R^3和 R^4

与它们所连接的碳一起、以及 R^5和 R^6与它们所连接的碳一起；

[0044] m 是 1 或 2；

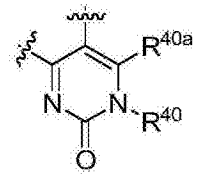
[0045] R^7是氢、卤素或烷基；且

[0046] R^8、$R^{8'}$和 $R^{8''}$独立地选自氢、羟基、任选取代的烷氧基、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基，其中所述烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基独立地被一个、两个、三个、四个或五个独立地选自下述基团的基团任选取代：烷基、卤素、羟基、羟烷基、任选取代的烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、羧基酯基团、硝基、氰基、$-S(O)_nR^{31}$（其中 n 是 0、1 或 2，且 R^{31}是任选取代的烷基、任选取代的芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基）、$-NR^{36}S(O)_2R^{36a}$（其中 R^{36}是氢、烷基或烯基，且 R^{36a}是烷基、烯基、任选取代的芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基）、$-S(O)_2NR^{37}R^{37a}$（其中 R^{37}是氢、烷基或烯基，R^{37a}是烷基、烯基、任选取代的芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基）、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的芳氧基、任选取代的芳基烷氧基、任选取代的杂芳基、$-NHC(O)R^{32}$（其中 R^{32}是烷基、烯基、烷氧基或环烷基）和 $-NR^{30}R^{30'}$（其中 R^{30}和 $R^{30'}$独立地是氢、烷基或羟烷基）、以及 $-C(O)NHR^{33}$（其中 R^{33}是烷基、烯基、炔基或环烷基）；或

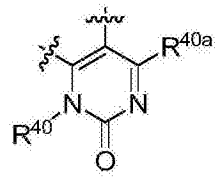
[0047] D 组：

[0048] A 是

[0049]



(b) 或



(c)

[0050] R^{40}和 R^{40a}独立地是氢或烷基；

[0051] X 是烷基、卤素、卤代烷基或卤代烷氧基；

[0052] R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和 R^6独立地是氢、卤素、硝基、$-NR^8R^{8'}$、$-OR^8$、$-NHS(O)_2R^8$、$-CN$、$-S(O)_mR^8$、$-S(O)_2NR^8R^{8'}$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)R^{8'}$、$-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$、$-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基和杂环烷基独立地被一个、两个、三个、四个、五个、六个或七个独立地选自下述基团的基团任选取代：卤素、烷基、卤代烷基、硝基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基、$-OR^8$、$-NR^8R^{8'}$、$-NR^8S(O)_2R^9$、$-CN$、$-S$

$(O)_mR^9$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$和$-NR^8C(O)R^{8'}$；或下述三种情况之一从而形成C(O)或C(=NOH)：R^1和R^2与它们所连接的碳一起、R^3和R^4与它们所连接的碳一起、以及R^5和R^6与它们所连接的碳一起；

[0053] m是1或2；

[0054] R^7是氢、卤素或烷基；且

[0055] R^8、$R^{8'}$和$R^{8''}$独立地选自氢、羟基、任选取代的烷氧基、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基，其中所述烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基独立地被一个、两个、三个、四个或五个独立地选自下述基团的基团任选取代：烷基、卤素、羟基、羟烷基、任选取代的烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、羧基、羧基酯基团、硝基、氰基、$-S(O)_nR^{31}$（其中n是0、1或2和R^{31}是任选取代的烷基、任选取代的芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基）、$-NR^{36}S(O)_2R^{36a}$（其中R^{36}是氢、烷基或烯基，R^{36a}是烷基、烯基、任选取代的芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基）、$-S(O)_2NR^{37}R^{37a}$（其中R^{37}是氢、烷基或烯基，R^{37a}是烷基、烯基、任选取代的芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基）、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的芳氧基、任选取代的芳基烷氧基、任选取代的杂芳基、$-NHC(O)R^{32}$（其中R^{32}是烷基、烯基、烷氧基或环烷基）和$-NR^{30}R^{30'}$（其中R^{30}和$R^{30'}$独立地是氢、烷基或羟烷基）、以及$-C(O)NHR^{33}$（其中R^{33}是烷基、烯基、炔基或环烷基）。

具体实施方式

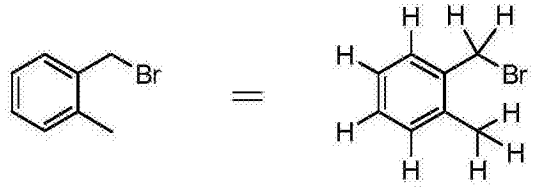
[0056] MEK化合物的定义

[0057] 以下术语在全文中具有所标明的含义：

[0058] 符号“-”表示单键，“=”表示双键，“≡”表示三键，且“---“表示单键和任选地双键。当描绘或描述化学结构时，除非另外明确指出，所有碳均假定具有氢取代以符合化合价为四。

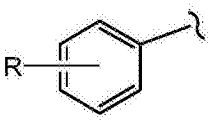
[0059] 例如，在下图左手侧的结构中，暗示有九个氢。九个氢在右手侧的结构中描绘。有时候，结构中的特定原子当具有氢或多个氢作为取代（特别限定为氢）时以图文式(textual formula)描述，例如$-CH_2CH_2-$。本领域技术人员理解上述描述的技术在化学领域中常用于提供对其他复杂结构描述的缩略和简化。

[0060]



[0061] 如果基团“R”被描绘为“漂浮”在环体系上，例如在下式中：

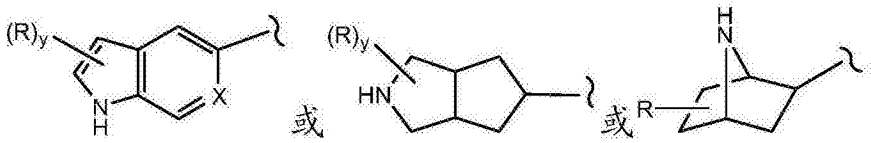
[0062]



[0063] 那么，除非另外限定，只要能形成稳定结构，取代基“R”可位于环体系的任何原子上，推定为替换环原子之一上的描绘、暗示或明确限定的氢。

[0064] 如果基团“R”被描绘为漂浮在稠环体系，例如在下式中：

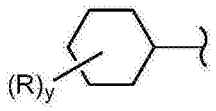
[0065]



[0066] 那么，除非另外限定，只要能形成稳定结构，取代基“R”可存在于稠环体系的任何原子上，推定为替换环原子之一上的所描绘的氢（例如上式中的 -NH-）、所暗示的氢（例如如上式中未示出但被理解为存在的氢）或明确限定的氢（例如在上式中，“X”等于＝ CH-）。在所描绘的例子中，“R”基团可存在于稠环体系的五元或六元环上。在上面描绘的结构式中，例如当 y 是 2 时，则两个“R”可存在于环体系的任何两个原子上，同时推定每个 R 替换该环上一个描绘、暗示或明确限定的氢。

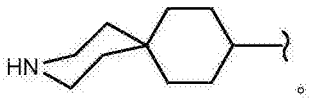
[0067] 当基团“R”被描绘为存在于含有饱和碳的环体系上时，例如在下式中：

[0068]



[0069] 其中，在该例子中，“y”可以大于 1，推定为每个 R 替换该环上的一个现有描绘、暗示或明确限定的氢；那么，除非另外限定，当所得结构稳定时，在同一个碳上可存在两个“R”。简单的例子是当 R 是甲基时；在所描绘的环的一个碳（“环”碳）上可存在双取代的甲基。在另一个例子中，在同一个碳上的两个 R 与该碳一起可形成环，从而产生具有所描绘的环的螺环（“螺环基”基团）结构，例如在下式中：

[0070]



[0071] “酰基”表示 -C(O)R 基，其中 R 是如本文所定义的任选取代的烷基、任选取代的烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基或杂环烷基烷基，例如，乙酰基、苯甲酰基、三氟甲基羰基或 2- 甲氧基乙基羰基等。

[0072] “酰氨基”表示 -NRR’基团，其中 R 是如本文所定义的酰基，R’是氢或烷基。

[0073] 当涉及本发明的化合物时，“施用”及其变化形式（例如，“进行施用”一种化合物）表示将该化合物或该化合物的前体药物引入需要治疗的动物系统中。当本发明的化合物或其前体药物与一种或多种其他活性剂（例如，外科手术、放疗和化疗等）联合提供时，“施用”及其变化形式均被理解为包括同时和依次引入该化合物或其前体药物以及其他活性剂。

[0074] “烯基”表示含有至少一个双键的 1-6 个碳原子的直链一价烃基或 3-6 个碳原子的支链一价烃基，例如，乙烯基、丙烯基、1- 丁 -3- 烯基、1- 戊 -3- 烯基、1- 己 -5- 烯基等。

[0075] “烯基羰基”表示 -C(O)R 基团，其中 R 是如本文所定义的烯基。

[0076] “烯氧基羰基”表示 -C(O)OR 基团，其中 R 是如本文所定义的烯基。

[0077] “烷氧基”表示 -OR 基团，其中 R 是如本文所定义的烷基基团。例子包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基等。低级烷氧基是指含有 1-6 个碳的基团。

[0078] “烷氧基烷基”表示被至少一个，优选一个、两个或三个如本文所定义的烷氧基基团取代的如本文所定义的烷基基团。代表性的例子包括甲氧基甲基等。

[0079] “烷氧基羰基”表示 -C(O)OR 基团，其中 R 是如本文所定义的烷基。

[0080] “烷氧基羰基氨基”表示 -NR’R”基团，其中 R’是氢、烷基、羟基或烷氧基，R”是如本文所定义的烷氧基羰基。

[0081] “烷基”表示 1-8 个碳原子的直链饱和一价烃基或 3-8 个碳原子的支链饱和一价烃基，例如，甲基、乙基、丙基、2- 丙基、丁基（包括所有异构形式）或戊基（包括所有异构形式）等。

[0082] “烷基氨基”表示 -NHR 基，其中 R 是如本文所定义的烷基或者其 N- 氧化物衍生物或受保护的衍生物，例如，甲基氨基、乙基氨基、n- 丙基氨基、异丙基氨基、正丁基氨基、异丁基氨基、叔丁基氨基或甲基氨基 -N- 氧化物等。

[0083] “烷基氨基烷基”表示被一个或两个如本文所定义的烷基氨基基团取代的烷基基团。

[0084] “烷基氨基羰基”表示 -C(O)R 基团，其中 R 是如本文所定义的烷基氨基。

[0085] “烷基羰基”表示 -C(O)R 基团，其中 R 是如本文所定的烷基。

[0086] “烷基羰基氨基”表示 -NRR’基团，其中 R 是氢或如本文所定义的烷基，R’是如本文所定义的烷基羰基。

[0087] “烷基羰氧基”表示 -OC(O)R 基团，其中 R 是如本文所定义的烷基。

[0088] “烷基磺酰胺基”表示 $-NRS(O)_2R'$ 基团，其中 R 是氢或如本文所定义的烷基，R’是如本文所定义的烷基。

[0089] “炔基”表示具有 2-8 个碳原子和至少一个三键的直链或支链烃基，并且包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔 -2- 基等。

[0090] “氨基烷基”表示被至少一个氨基基团取代的烷基基团，在另一个方式中，表示被一个、两个或四个氨基基团取代的烷基基团。

[0091] “氨基羰基”表示 $-C(O)NH_2$ 基团。

[0092] “芳基”表示一价的 6-14 元单碳环或双碳环，其中所述单环是芳香性的，且所述双环中的环中的至少一个是芳香性的。除非另外说明，基团的价键可位于价键规则允许的基团内任何环的任何原子上。代表性的例子包括苯基、萘基和茚满基等。

[0093] “亚芳基”表示二价的 6-14 元单碳环或双碳环，其中所述单环是芳香性的，且所述双环中的环中的至少一个是芳香性的。代表性的例子包括亚苯基、亚萘基和亚茚满基等。

[0094] “芳基烷基”表示被一个或两个如本文所定义的芳基基团取代的烷基基团。例子包括苄基、苯乙基等。

[0095] “羧基酯”表示 -C(O)OR 基团，其中 R 是低级烷基、低级烯基、低级炔基、环烷基、芳基或芳基烷基，上述每个基团均如本文所定义。代表性的例子包括甲氧基羰基、乙氧基羰基和苄氧基羰基等。

[0096] “环烷基”表示单环或稠双环的、饱和或部分不饱和的（但非芳香性的）、具有 3-10 个环碳原子的一价烃基。稠双环烃基包括桥环体系。除非另外说明，基团的

价键可位于价键规则允许的基团内任何环的任何原子上。一个或两个环碳原子可被 -C(O)-、-C(S)- 或 -C(= NH)- 基团替换。术语环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己基或环己 -3- 烯基等。

[0097] “二烷基氨基”表示 -NRR’ 基，其中 R 和 R’ 是如本文所定义的烷基或者其 N- 氧化物衍生物或受保护的衍生物，例如，二甲基氨基、二乙基氨基、N,N- 甲基丙基氨基或 N,N- 甲基乙基氨基等。

[0098] “二烷基氨基烷基”表示被一个或两个如本文所定义的二烷基氨基基团取代的烷基。

[0099] “二烷基氨基羰基”表示 -C(O)R 基团，其中 R 是如本文所定义的二烷基氨基。

[0100] “稠多环”或“稠环体系”表示含有稠环（除非另外标明，可含有桥环）的多环体系；也就是说，其中两个环在它们的环结构中具有多于一个共享原子。在本申请中，稠多环和稠环体系不必都是芳香性环体系。通常，但非必要地，稠多环共享相邻的原子组，例如萘或 1,2,3,4- 四氢 - 萘。根据该定义，螺环体系不是稠多环，但本发明的稠多环体系本身可具有经由该稠多环的单个环原子而与其连接的螺环。在一些例子中，如本领域技术人员所理解，芳香性体系上的两个相邻基团可共同稠合形成环结构。该稠环结构可含有杂原子，并且可被一个或多个基团任选取代。另外，应注意的是这种稠合基团的饱和碳（即，饱和环结构）可含有两个取代基团。

[0101] “卤代烷氧基”表示 -OR’ 基团，其中 R’ 是如本文所定义的卤代烷基，例如，三氟甲氧基或 2,2,2- 三氟乙氧基等。

[0102] “卤素”或“卤”表示氟、氯、溴和碘。

[0103] “卤代烷基”表示被一个或多个卤素、优选 1-5 个卤原子取代的如本文所定义的烷基基团。代表性的例子包括三氟甲基、二氟甲基、1- 氯 -2- 氟 - 乙基等。

[0104] “杂芳基”表示具有 5-14 个环原子的单环、稠双环或稠三环的一价基团，所述一价基团含有一个或多个（优选一个、两个、三个或四个）独立地选自 -O-、-S(O)$_n$-(n 是 0、1 或 2)、-N-、-N(R^x)- 的环杂原子，且其余环原子为碳，其中单环基团所包含的环是芳香性的，且其中稠环所包含的双环或三环基团中的至少一个环是芳香性的。双环或三环的任何非芳香性环的一个或两个环碳原子可被 -C(O)-、-C(S)- 或 -C(= NH)- 基团替换。R^{x}是氢、烷基、羟基、烷氧基、酰基或烷基磺酰基。除非另外说明，价键可位于价键规则允许的杂芳基基团的任何环的任何原子上。特别地，当价键点位于氮上时，R^{x}不存在。术语杂芳基包括但不限于 1,2,4- 三唑基、1,3,5- 三唑基、邻苯二甲酰亚胺基 (phthalimidyl)、吡啶基、吡咯基、嘧唑基、噻吩基、呋喃基、吲哚基、2,3- 二氢 -1H- 吲哚基（包括，例如，2,3- 二氢 -1H- 吲哚 -2- 基或 2,3- 二氢 -1H- 吲哚 -5- 基等）、异吲哚基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、苯并嘧唑基、苯并二氧杂环戊烯 -4- 基、苯并呋喃基、噌啉基、吲哚嗪基、萘啶 -3- 基、酞嗪 -3- 基、酞嗪 -4- 基、蝶啶基、嘌呤基、喹唑啉基、喹喔啉基、四唑基、吡唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、苯并噁唑基、喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基（包括，例如，四氢异喹啉 -4- 基或四氢异喹啉 -6- 基等）、吡咯并 [3,2-c] 吡啶基（包括，例如，吡咯并 [3,2-c] 吡啶 -2- 基或吡咯并 [3,2-c] 吡啶 -7- 基等）、苯并吡喃基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、以及它们的衍生物或 N- 氧化物或受保护的衍生物。

[0105] “杂亚芳基”表示具有 5-14 个环原子的单环、稠双环或稠三环的二价基团，所述二

价基团含有一个或多个（优选一个、两个、三个或四个）独立地选自 -O-、-S(O)$_n$-(n 是 0、1 或 2)、-N-、-N(R^{19})- 的环杂原子，且其他环原子是碳，其中单环基团所包含的环是芳香性的，且其中稠环所包含的双环或三环基团中的至少一个环是芳香性的。双环或三环的任何非芳香性环的一个或两个环碳原子可被 -C(O)-、-C(S)- 或 -C(=NH)- 基团替换。R^{19}是氢、烷基或烯基。除非另外说明，价键可位于价键规则允许的杂亚芳基基团的任何环的任何原子上。特别地，当价键点位于氮上时，R^x不存在。术语杂芳基包括但不限于噻吩 - 二基、苯并 [d] 异噁唑 - 二基、苯并 [d] 异噻唑 - 二基、1H- 吲唑 - 二基（在 N1 位置处被 R^{19}任选取代）、苯并 [d] 噁唑 - 二基、苯并 [d] 噻唑 - 二基、1H- 苯并 [d] 嘧唑 - 二基（在 N1 位置处被 R^{19}任选取代）、1H- 苯并 [d][1,2,3] 三唑 - 二基（在 N1 位置处被 R^{19}任选取代）、嘧唑并 [1,2-a] 吡啶 - 二基、噌啉 - 二基、喹啉 - 二基、吡啶 - 二基、1- 氧化 - 吡啶 - 二基、[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 - 二基和 2,3- 二氢嘧唑并 [1,2-a] 吡啶 - 二基等。

[0106] “杂环烷基”表示具有 3-8 个环原子的饱和或部分不饱和的（但非芳香性的）一价单环基团或具有 5-12 个环原子的饱和或部分不饱和的（但非芳香性的）一价稠双环基团，其中一个或多个（且在另一个实施方式中，为一个、两个、三个或四个）环杂原子独立地选自 O、S(O)$_n$(n 是 0、1 或 2)、N、N(R^y)（其中 R^y是氢、烷基、羟基、烷氧基、酰基或烷基磺酰基），其余环原子为碳。一个或两个环碳原子可被 -C(O)-、-C(S)- 或 -C(=NH)- 基团替换。稠双环基团包括桥环体系。除非另外说明，价键可位于价键规则允许的杂环烷基基团的任何环的任何原子上。当价键点位于氮上时，R^x不存在。术语杂环烷基包括但不限于氮杂环丁烷基、吡咯烷基、2- 氧吡咯烷基、2,5- 二氢 -1H- 吡咯基、哌啶基、4- 哌啶酮基、吗啉基、哌嗪基、2- 氧哌嗪基、四氢吡喃基、2- 氧哌啶基、硫吗啉基、噻吗啉基、全氢化氮杂环庚基 (perhydroazepinyl)、吡唑烷基、嘧唑啉基、嘧唑烷基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、噁唑啉基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、十氢异喹啉基、四氢呋喃基和四氢吡喃基、以及它们的衍生物及其 N- 氧化物或受保护的衍生物。

[0107] “羟烷基”表示被至少一个（优选一个、两个或三个）羟基取代的如本文所定义的烷基，条件是如果存在两个羟基基团，则他们不会同时存在于一个碳原子上。代表性的例子包括但不限于，羟甲基、2- 羟乙基、2- 羟丙基、3- 羟丙基、1-（羟甲基）-2- 甲基丙基、2- 羟丁基、3- 羟丁基、4- 羟丁基、2,3- 二羟基丙基、1-（羟甲基）-2- 羟乙基、2,3- 二羟基丁基、3,4- 二羟基丁基和 2-（羟甲基）-3- 羟丙基，优选 2- 羟乙基、2,3- 二羟基丙基和 1-（羟甲基）-2- 羟乙基等。

[0108] “羟基氨基”表示 -NH(OH) 基团。

[0109] “任选”或“任选地”表示后面描述的事件或情况可发生或不发生，且该描述包括其中所述事件或情况发生的事例和所述事件或情况不发生的事例。本领域技术人员将会理解，对于被描述为含有一个或多个任选取代基的任何分子而言，仅表示包含立体上可实践的和 / 或合成上可行的化合物。“任选取代”涉及术语中的所有的后续修饰。因此，例如，在术语“任选取代的芳基 $C_{1\ 8}$烷基”中，该分子中的“$C_{1\ 8}$烷基”部分和“芳基”部分都可以是取代或未取代的。示例性任选取代的列表在下文中“取代”的定义中陈述。

[0110] “任选取代的烷氧基”表示 -OR 基，其中 R 是如本文所定义的任选取代的烷基。代表性的例子包括 $-OCH_2CH_2OCH_3$、$-OCH_2CH_2OH$、$-OCH_2CH(NH_2)CH_3$等。

[0111] “任选取代的烷基”表示被一个或多个基团（且在另一个实施方式中，为一个、两个、三个、四个或五个基团）任选取代的如本文所定义的烷基基团，所述一个或多个基团独立地选自烷基羰基、烯基羰基、环烷基羰基、烷基羰氧基、烯基羰氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氰基、氰基烷基氨基羰基、烷氧基、烯氧基、卤素、羟基、羟基烷氧基、羧基、烷基羰基氨基、烷基羰氧基、$-S(O)_{0\text{-}2}-$烷基、$-S(O)_{0\text{-}2}-$烯基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、$-NR^cS(O)_2-$烷基（其中R^c是氢、烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、羟基、烷氧基、烯氧基或氰基烷基）、烷基氨基羰氧基、二烷基氨基羰氧基、烷基氨基烷氧基、二烷基氨基烷氧基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、烷氧基羰基氨基、烷基氨基羰基氨基、二烷基氨基羰基氨基、烷氧基烷氧基和$-C(O)NR^aR^b$（其中R^a和R^b独立地是氢、烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、羟基、烷氧基、烯氧基或氰基烷基）。

[0112] “任选取代的芳基”表示如本文所定义的芳基基团，其被一个、两个、三个、四个或五个选自下述基团的基团任选取代：卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羧基、羧基酯基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基、$-C(O)NR'R''$（其中R'是氢或烷基，R"是氢、烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基）、$-NR'C(O)R''$（其中R'是氢或烷基，R"是烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基）和$-NHS(O)_2R'$（其中R'是烷基、芳基或杂芳基）。

[0113] “任选取代的芳基烷基表示被一个或两个如本文所定义的任选取代的芳基基团取代烷基基团。

[0114] “任选取代的芳基烷氧基”表示-OR基团，其中R是被芳基任选取代的如本文所定义的烷基。

[0115] “任选取代的芳基烷氧基羰基”表示-C(O)R基团，其中R是被芳基任选取代的如本文所定义的烷氧基。

[0116] “任选取代的芳氧基”表示-OR基团，其中R是如本文所定义的任选取代的芳基。

[0117] “任选取代的芳氧基羰基”表示-C(O)R基团，其中R是如本文所定义的任选取代的芳氧基。

[0118] “任选取代的环烷基”表示被一个、两个、三个或四个独立地选自下述基团的基团取代的如本文所定义的环烷基基团：烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氧代、羟基、氰基、硝基、氨基、单$(C_1\text{-}C_6)$烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、羧基、羧基酯基团、环烷基、羟烷基、$-C(O)NR'R''$（其中R'是氢、烷基、羟基或烷氧基，R"是氢、烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基）、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基、$-NR'C(O)R''$（其中R'是氢或烷基，R"是烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基）和$-NHS(O)_2R'$（其中R'是烷基、芳基或杂环基）。

[0119] “任选取代的环烷氧基羰基”表示-C(O)OR基团，其中R是如本文所定义的任选取代的环烷基。

[0120] “任选取代的杂芳基”表示被一个、两个、三个、四个或五个选自下述基团的基团任选取代的如本文所定义的杂芳基基团：卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟基、氧基（价键规则允许的）、羧基、羧基酯基团、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、杂芳基、任选取代的芳基、$-C(O)NR'R''$（其中R'是氢或

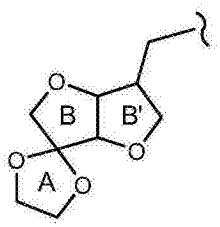
烷基，R”是氢、烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基）、-NR’C(O)R”（其中R’是氢或烷基，R”是烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基）和-NHS(O)$_2$R’（其中R’是烷基、芳基或杂芳基）。

[0121] “任选取代的杂环烷基”表示被一个、两个、三个、四个或五个选自下述基团的基团任选取代的如本文所定义的杂环烷基环：卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氧代、烷基、烯基、炔基、烷氧基、任选取代的环烷基、杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳基烷氧基羰基、环烷氧基羰基、环烷基烷氧基羰基、-C(O)NR’R”（其中R’是氢或烷基，R”是氢、烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基）、-NR’C(O)R”（其中R’是氢或烷基，R”是烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基）、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、和-NHS(O)$_2$R’（其中R’是烷基、芳基或杂芳基）。

[0122] “饱和桥环体系”是指非芳香性的双环或多环体系。这种体系可在其核心结构中含有分离的或共轭的不饱和度、非芳环或非杂芳环（但其上可具有芳香性取代）。例如，六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃、2,3,3a,4,7,7a-六氢-1H-茚、7-氮杂-双环[2.2.1]庚烷和1,2,3,4,4a,5,8,8a-八氢-萘均包含在“饱和桥环体系”类别中。

[0123] “螺”、“螺环基”或“螺环”是指从另一个环的特定环原子起始的环。例如，如下所描绘般，饱和桥环体系（环B和B’）的一个环原子，但非桥头原子，可以是该饱和桥环体系与其所连接的螺环基（环A）之间的共享原子。

[0124]



[0125] 本文所描述的各反应的“产率”以理论产率的百分比表达。

[0126] 式100的化合物的定义

[0127] 用于描述式100的范围的术语在WO 2004/006846（美国国家阶段申请10/522,004）中定义，该申请通过引用并入本文。例如，对于式100，“任选取代的烷基”具有在WO 2004/006846（美国国家阶段申请10/522,004）中给出的含义。当式100的化合物在本申请中描述时，无论是通过结构或使用术语“式100”，用于描述该化合物的术语均通过WO 2004/006846（美国国家阶段申请10/522,004）定义。

[0128] 式101的化合物的定义

[0129] 用于描述式101的范围的术语在WO 2005/112932（美国国家阶段申请11/568,789）中定义，该申请通过引用并入本文。例如，对于式101，“任选取代的杂环基”具有在WO 2005/112932（美国国家阶段申请11/568,789）中给出的含义。当式101的化合物在本申请中描述时，无论是通过结构或使用术语“式101”，用于描述该化合物的术语均通过WO 2005/112932（美国国家阶段申请11/568,789）定义。

[0130] 式A-B-C的化合物的定义

[0131] 用于描述式A-B-C的范围的术语在WO 2005/030140（美国国家阶段申请10/573,336），该申请通过引用并入本文。例如，对于式A-B-C，“任选取代的杂环基”具有在WO 2005/030140（美国国家阶段申请10/573,336）中给出的含义。当式A-B-C的化合物在

本申请中描述时，无论是通过结构或使用术语“式 A-B-C”，用于描述该化合物的术语均通过 WO 2005/030140（美国国家阶段申请 10/573,336）定义。

[0132] 式 103 的化合物的定义

[0133] 用于描述式 103 的范围的术语在 WO 2006/014325（美国国家阶段申请 11/571,140），该申请通过引用并入本文。例如，对于式 103，“任选取代的杂环基”具有在 WO 2006/014325（美国国家阶段申请 11/571,140）中给出的含义。当式 103 的化合物在本申请中描述时，无论是通过结构或使用术语“式 A-B-C”，用于描述该化合物的术语均通过 WO 2006/014325（美国国家阶段申请 11/571,140）定义。

[0134] 式 105 的化合物的定义

[0135] 用于描述式 105 的范围的术语在 WO 2006/074057（美国国家阶段申请 11/722,719），该申请通过引用并入本文。例如，对于式 105，“任选取代的杂环基”具有在 WO 2006/074057（美国国家阶段申请 11/722,719）中给出的含义。当式 105 的化合物在本申请中描述时，无论是通过结构或使用术语“式 A-B-C”，用于描述该化合物的术语均通过 WO 2006/074057（美国国家阶段申请 11/722,719）。

[0136] 式 107 的化合物的定义

[0137] 用于描述式 107 的范围的术语在 WO 2004/050681（美国国家阶段申请 10/533,555），该申请通过引用并入本文。例如，对于式 107，“任选取代的杂环基”具有在 WO 2004/050681（美国国家阶段申请 10/533,555）中给出的含义。当式 107 的化合物在本申请中描述时，无论是通过结构或使用术语“式 A-B-C”，用于描述该化合物的术语均通过 WO 2004/050681（美国国家阶段申请 10/533,555）。

[0138] 式 108 的化合物的定义

[0139] 用于描述式 108 的范围的术语在 WO 2005/117909（美国国家阶段申请 11/568,173），该申请通过引用并入本文。例如，对于式 108，“任选取代的杂环基”具有在 WO 2005/117909（美国国家阶段申请 11/568,173）中给出的含义。当式 108 的化合物在本申请中描述时，无论是通过结构或使用术语“式 A-B-C”，用于描述该化合物的术语均通过 WO 2005/117909（美国国家阶段申请 11/568,173）。

[0140] 式 109 的化合物的定义

[0141] 用于描述式 109 的范围的术语在 WO 2006/071819（美国国家阶段申请 11/722,291），该申请通过引用并入本文。例如，对于式 109，“任选取代的杂环基”具有在 WO 2006/071819（美国国家阶段申请 11/722,291）中给出的含义。当式 109 的化合物在本申请中描述时，无论是通过结构或使用术语“式 A-B-C”，用于描述该化合物的术语均通过 WO 2006/071819（美国国家阶段申请 11/722,291）。

[0142] 其它定义

[0143] “AKT 抑制剂”包括，例如，LY294002、PKC412 和 WO 2006/071819 及 WO05/117909 中描述的化合物。

[0144] “烷基化试剂”包括，例如，下述物质中的一种或多种：苯丁酸氮芥 (Chlorambucil)、氮芥 (Chlormethine)、环磷酰胺、异环磷酰胺 (Ifosfamide)、美法仑 (Melphalan)、亚硝脲氮芥 (Carmustine)、链脲佐菌素 (Streptozocin)、福莫司汀 (Fotemustine)、洛莫司汀 (Lomustine)、链脲佐菌素 (Streptozocin)、碳

铂 (Carboplatin)、顺铂 (Cisplatin)、奥沙利铂 (Oxaliplatin)、BBR3464、白消安 (Busulfan)、达卡巴嗪 (Dacarbazine)、氮芥 (Mechlorethamine)、甲苄肼 (Procarbazine)、替莫唑胺 (Temozolomide)、噻替哌 (ThioTEPA) 和尿嘧啶氮芥 (Uramustine)。

[0145] “抗体”包括，例如，下述物质中的一种或多种：IGF1R 抗体（包括，例如，[a]IGF-1R A12MoAb、19D12、h7C10 和 CP-751871)、阿伦单抗、贝伐单抗 ()、西妥昔单抗 ()、吉妥单抗、吉妥单抗奥唑米星、替伊莫单抗 (tiuxetan)、帕尼单抗、利妥昔单抗、托西莫单抗和曲妥珠单抗。

[0146] “抗代谢物”包括，例如，氨甲喋呤、培美曲塞、雷替曲塞、克拉屈滨、氯伐拉滨、氟达拉滨、巯嘌呤、硫鸟嘌呤、卡培他滨、阿糖胞苷、氟尿嘧啶（与或不与甲酰四氢叶酸或亚叶酸共同施用）和吉西他滨。

[0147] “抗微管剂”包括，例如，长春新碱、长春花碱、长春瑞滨、长春氟宁和去乙酰长春酰胺。

[0148] “芳香化酶抑制剂”包括，例如，下述物质中的一种或多种：氨基格鲁米特、阿那曲唑 (Arimidex®)、来曲唑 (Femara®)、依西美坦 (Aromasin®) 和福美司坦 (Lentaron®).

[0149] “癌症”是指细胞增殖性疾病状态，包括但不限于：心脏癌症：肉瘤（血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肉瘤）、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤；肺癌：支气管癌（鳞状上皮细胞癌、未分化小细胞癌、未分化大细胞癌、腺癌）、肺泡（支气管）癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨瘤 (hanlartoma)、inesothelioma；胃肠道癌：食管癌（鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤）、胃癌（癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤）、胰腺癌（导管腺癌、insulinorna、胰升血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、血管活性肠肽瘤）、小肠癌（腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、纤维神经瘤、纤维瘤、大肠癌（腺癌、导管腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤）；泌尿生殖道癌症：肾癌（腺癌、胚胎性癌肉瘤［韦母氏瘤］、淋巴瘤、白血病）、膀胱和尿道癌（鳞状细胞癌、转移细胞癌、腺癌）、前列腺癌（腺癌、肉瘤）、睾丸癌（精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎癌、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样瘤、脂肪瘤）；肝癌：肝细胞瘤（肝细胞癌）、肝胆管型肝癌、肝胚细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞性腺瘤、血管瘤；骨癌：骨原性肉瘤（骨肉瘤）、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤因氏肉瘤、恶性淋巴瘤（网状细胞肉瘤）、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、骨软骨性外生骨疣 (osteochronfroma)、良性软骨瘤、成软骨细胞瘤、软骨黏液样纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞肿瘤；神经系统癌症：头颅癌症（骨瘤、血管瘤、肉芽瘤、黄瘤、畸形性骨炎）、脑膜癌（脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病）、脑癌（星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、胚组织瘤［松果体瘤］、多形性胶质瘤、寡枝神经胶质细胞瘤、神经鞘瘤、成视网膜细胞瘤、先天肿瘤）、脊髓纤维神经瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤）；妇科癌症：子宫癌症（子宫内膜癌）、宫颈癌症（宫颈癌、肿瘤前子宫颈非典型增生）、卵巢癌症（卵巢癌、塞－莱二氏细胞瘤、无性细胞瘤、卵巢未成熟畸胎瘤）、外阴癌症（鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑素瘤）、阴道癌症（明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄样肉瘤（胚胎性横纹肌肉瘤］、输卵管（癌）；血液学癌症：血液癌症（粒细胞性白血病［急性和慢性的］、急性淋巴母细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓及外骨髓增殖性疾病、多

发性骨髓瘤、脊髓发育不良综合征）、淋巴肉芽肿病、非霍奇金氏淋巴瘤［恶性淋巴瘤］；皮肤癌症：恶性黑色素瘤、皮肤基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波氏肉瘤、moles 非典型痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕瘤、牛皮癣；肾上腺癌症：成神经细胞瘤；以及乳腺癌。因此，本文所提供的术语“癌性细胞”包括罹患上述疾病状态中任何一种的细胞。

[0150] “cMET 抑制剂”包括，例如，在 WO06/108059、WO 2006/014325 和 WO 2005/030140 中描述的化合物。

[0151] “EGFR 抑制剂”包括，例如，下述物质中的一种或多种：拉帕替尼 (Tykerb®)、吉非替尼 (Iressa®)、埃罗替尼 (Tarceva®)、凡德他尼 (Zactima)(ZD6474)、AEE788 和 HKI-272、EKB-569、CI1033、以及在 WO 2004/006846 和 WO 2004/050681 中描述的化合物。

[0152] “ErbB2 抑制剂”包括，例如，拉帕替尼 (GW572016) 和 PKI-166。

[0153] “激素疗法”或“激素性疗法”包括，例如，用下述物质中的一种或多种治疗：类固醇类（例如，地塞米松）、非那甾胺、他莫昔芬和芳香化酶抑制剂。

[0154] “HSP90 抑制剂”包括，例如，17-AAG、17-DMAG、苯醌安莎霉素、5-(2,4- 二羟基-5- 异丙基苯基)-N- 乙基-4-(4-(吗啉甲基）苯基）异噁唑-3- 甲酰胺 [NVP-AUY922(VER 52296)]、6- 氯 -9-((4- 甲氧基 -3,5- 二甲基吡啶 -2- 基）甲基）-9H- 嘌呤 -2- 胺 (CNF2024，又名 BIIB021)、在 WO2004072051（该申请通过引用并入本文）中披露的化合物、在 WO2005028434（该申请通过引用并入本文）中披露的化合物、在 WO2007035620（该申请通过引用并入本文）中披露的化合物和在 WO2006091963（该申请通过引用并入本文）披露的化合物。

[0155] “低温 (Hypothermia) 疗法”是这样一类治疗：即其中身体组织曝露于高温以破坏并杀灭癌细胞或使癌细胞对放疗及某些抗癌药物的效果更敏感。

[0156] “IGF1R 抑制剂”包括，例如，Tyrphostin AG 1024 和在 WO06/074057 中描述的化合物。

[0157] “激酶依赖性疾病或疾病状态”是指与一种或多种蛋白激酶的活性相关的病理学疾病状态。激酶直接或间接地参与多种细胞活性的信号转导通路，所述多种细胞活性包括增殖、附着、迁移、分化和侵袭。与激酶活性相关的疾病包括肿瘤生长、支持实体肿瘤生长并与其它疾病相关的的病理学血管生成，在所述其他疾病中涉及过度的局部血管生成，例如眼部疾病（糖尿病性视网膜病、与年龄相关的黄斑点退化’等）和炎症（牛皮癣、类风湿性关节炎等）。

[0158] 尽管不希望受限于理论，但磷酸酶也能在“激酶依赖性疾病或疾病状态”中作为激酶的同源物而发挥作用；即，激酶使例如蛋白底物磷酸化，而磷酸酶使其脱磷酸化。因此，本发明的化合物在如本文所述般调控激酶活性的同时，也可一直接或间接地调控磷酸酶活性。这种附加的调控作用如果存在则可以与（或不与）本发明的化合物对相关或相互依赖的激酶或激酶家族的活性具有协同效果。在任何情况下，如上所述，本发明的化合物可用于治疗下述疾病：所述疾病的特征部分在于异常水平的细胞增殖（即，肿瘤生长）、程序性细胞死亡（细胞凋亡）、细胞迁移和侵袭、以及与肿瘤生长相关的血管生成。

[0159] “代谢产物”是指通过在动物体内或人体内的新陈代谢或生物转化而产生的化合物或其盐的降解产物或终产物；例如，诸如通过氧化还原或水解而生物转化为极性更强的

分子，或者生物转化为共轭物（参见 Goodman and Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics"，第 8 版，Pergamon Press，Gilman（编），1990，关于生物转化的讨论）。本文所使用的本发明的化合物或其盐的代谢产物可以是该化合物在体内的生物学活性形式。在一个例子中，前体药物可这样使用，使得其生物学活性形式，一种代谢产物，在体内释放。在另一个例子中，生物学活性代谢产物被意外地发现了，也就是说，本身没有采取前体药物设计。根据本发明的公开内容，本发明化合物的代谢产物的活性检测对本领域技术人员来说是已知的。

[0160] 用于本发明目的的“患者”包括人和其它动物，特别是哺乳动物和其他生物体。因此，该方法既可用于人类治疗也可用于兽医用途。在一个实施方式中，患者是哺乳动物，在另一个实施方式中，患者是人。

[0161] 化合物的“可药用盐”表示这样的盐，即，该盐是可药用的，并且具有母体化合物的理想药理活性。要理解的是，可药用盐是无毒的。关于可药用盐的其他信息可在下述文献中找到：Remington's Pharmaceutical Sciences，第 17 版，Mack Publishing Company，Easton，PA，1985，该文献通过引用并入本文；或 S.M.Berge 等，“Pharmaceutical Salts，”J.Pharm.Sci.，1977；66:1-19，二者均通过引用并入本文。

[0162] 可药用酸加成盐的例子包括用诸如下述的无机酸形成的那些盐：盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等；以及用诸如下述的有机酸形成的那些盐：乙酸、三氟乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、羟基乙酸、丙酮酸、乳酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、3-(4-羟基苯甲酰基）苯甲酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-甲酸）、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸、对甲苯磺酸和水杨酸等。

[0163] 可药用碱加成盐的例子包括当母体化合物中存在的酸性质子被诸如下述的金属离子替换时形成的那些盐：钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。优选的盐是铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。得自可药用有机无毒碱的盐包括但不限于下述物质的盐：伯胺、仲胺和叔胺，包括天然取代胺的取代胺，环胺和碱性离子交换树脂。有机碱的例子包括异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡碱、普鲁卡因、哈胺（hydrabamine）、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲基还原葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、缓血酸胺、N-甲基还原葡糖胺、聚胺树脂等。示例性的有机碱是异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱和咖啡碱。

[0164] “铂类药剂（Platin）”和“含铂药剂”包括，例如，顺铂、碳铂和奥沙利铂。

[0165] “前体药物”是指这样的化合物：该化合物在体内例如通过在血液中水解而（通常迅速地）转化得到上式的母体化合物。一般的例子包括但不限于具有带有羧酸部分的活性形式的化合物的酯形式和酰胺形式。本发明化合物的可药用酯的例子包括但不限于烷基酯（例如，具有约 1-6 个碳），所述烷基基团是直链或支链的。可用的酯还包括环烷基酯和芳基烷基酯，诸如但不限于苄基酯。本发明化合物的可药用酰胺的例子包括但不限于伯酰胺、仲酰胺和叔酰胺（例如，具有约 1-6 个碳）。本发明化合物的酰胺和酯可依照常规方法制备。前体药物的完全的讨论在下述文献中提供：T.Higuchi 和 V.Stella，“Pro-drugs as

Novel Delivery Systems,"Vol 14of the A.C.S.Symposium Series;以及Bioreversible Carriers,Drug Design,ed.Edward B.Roche,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987,上述两篇文献均为所有目的而通过引用并入本文。

[0166] "Raf抑制剂"包括,例如,索拉非尼和在WO 2005/112932中描述的化合物。

[0167] "雷帕霉素类似物"包括,例如,CCI-779、AP23573、RAD001、TAFA93和在WO 2004/101583及US 7,160,867中描述的化合物,上述文献均通过引用以其整体并入本文。

[0168] "受体酪氨酸激酶抑制剂"包括,例如,AKT、EGFR、ErbB2、IGF1R、Met、Raf和VEGFR2的抑制剂。受体酪氨酸激酶抑制剂的例子可在下述文献中找到:WO 2006/108059(美国国家阶段申请11/910,720)、WO 2006/074057(美国国家阶段申请11/722,719)、WO 2006/071819(美国国家阶段申请11/722,291)、WO 2006/014325(美国国家阶段申请11/571,140)、WO 2005/117909(美国国家阶段申请11/568,173)、WO 2005/030140(美国国家阶段申请10/573,336)、WO 2004/050681美国国家阶段申请10/533,555)、WO 2005/112932(美国国家阶段申请11/568,789)和WO 2004/006846(美国国家阶段申请10/522,004),上述文献的每一篇均通过引用并入本文以用于所有的目的。特别是,本段中所引用的申请被并入以用于提供可用于本发明的实践的化合物的具体例子和一般性实施方式(以及与实施方式中使用的术语相关的定义)。这些参考文献还描述了可用于本发明的实践的体外检测方法。

[0169] "紫杉烷(Taxane)"包括,例如,下述物质中的一种或多种:紫杉醇(Taxol®)和多西他塞(Taxotere®)。

[0170] "治疗有效量"是当施用于患者时能减轻疾病症状的本发明化合物的量。构成"治疗有效量"的本发明化合物的量将随着化合物、疾病状态及其严重程度、要被治疗的患者的年龄等而改变。治疗有效量可由本领域技术人员根据其知识和本发明的公开内容而常规地确定。

[0171] "拓扑异构酶抑制剂"包括,例如,下述物质中的一种或多种:安吖啶、喜树碱、依托泊苷、磷酸依托泊苷、依喜替康、伊立替康、勒托替康和替尼泊苷、以及拓扑替康。

[0172] 如本文所用的疾病、病症或综合征的"进行治疗(treating)"或"治疗(treatment)"包括(i)预防疾病、病症或综合征在人体内发生,即,使疾病、病症或综合征的临床症状不会在可能暴露于或易感染(predispose)所述疾病、病症或综合征但尚未经历所述疾病、病症或综合征或显示其症状的动物中发展;(ii)抑制所述疾病、病症或综合征,即,制止其发展;和(iii)减轻(relieving)所述疾病、病症或综合征,即,使所述疾病、病症或综合征退行(regression)。如本领域所公知的,根据全身性(systemic)与局部性(localized)输送、年龄、体重、整体健康、性别、饮食、施用时间、药物相互作用和疾病状态的严重程度进行调整可能是必要的,且这种调整是可由本领域技术人员通过常规试验来确定的。

[0173] "SRC和/或ABL激酶抑制剂"包括,例如,达沙替尼、伊马替尼(Gleevec®)和在WO 2006/074057中描述的化合物。

[0174] "VEGFR抑制剂"包括,例如,下述物质中的一种或多种:ZD6474(凡德他尼

(Zactima))、索拉非尼、核酶 (Angiozyme)、AZD2171、SU5416、PTK787、AEE788、舒尼替尼 (SUTENT) 和在 WO 2004/050681 及 WO 2004/006846 中描述的化合物。

[0175] 发明实施方式

[0176] 在一个实施方式中，癌症通过抑制 MEK 而至少部分被调节。

[0177] 在另一个实施方式中，癌症选自黑素瘤、结肠癌、直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、乳头状甲状腺癌、甲状腺未分化癌、子宫内膜癌和卵巢癌。

[0178] 在另一个实施方式中，一种或多种治疗是一种或多种化疗剂。

[0179] 在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂选自紫杉烷、铂类药剂、拓扑异构酶抑制剂、烷基化试剂、抗代谢物、抗微管剂和 bcr-abl 抑制剂。在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂是选自长春新碱、长春花碱、长春瑞滨和长春地辛的抗微管剂。

[0180] 在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂选自雷帕霉素、碳铂、顺铂、奥沙利铂、吉西他滨、达卡巴嗪、拓扑替康和伊立替康。

[0181] 在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂是 AKT 抑制剂。在另一个实施方式中，所述 AKT 抑制剂选自表 2a 和表 2b 中的化合物。

[0182] 在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂选自选自表 2a 和表 2b 中的化合物。

[0183] 在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂是 cMET 抑制剂。在另一个实施方式中，所述 cMET 抑制剂选自表 3a、表 3b 和表 3c 中的化合物。

[0184] 在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂选自表 3a、表 3b 和表 3c 中的化合物。

[0185] 在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂是 EGFR 抑制剂。在另一个实施方式中，所述 EGFR 抑制剂选自拉帕替尼(Tykerb®)、吉非替尼(Iressa®)、埃罗替尼(Tarceva®)、凡德他尼 (Zactima)(ZD6474)、AEE788、HKI-272、EKB-569、CI1033 和选自表 4 及表 7 的化合物。在另一个实施方式中，所述 EGFR 抑制剂选自表 4 和表 7。

[0186] 在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂是选自表 4 和表 7。

[0187] 在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂是 ErbB2 抑制剂。在另一个实施方式中，所述化疗剂选自拉帕替尼、EKB-569、HKI272 和 CI1033。

[0188] 在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂是 HSP90 抑制剂。在另一个实施方式中，所述 HSP90 抑制剂是 17-AAG、17-DMAG、苯醌安莎霉素和 CNF2024。

[0189] 在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂是 IGF1R 抑制剂。在另一个实施方式中，所述 IGF1R 抑制剂选自表 5a 和表 5b 中的化合物。

[0190] 在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂选自选自表 5a 和表 5b 中的化合物。

[0191] 在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂是 Raf 抑制剂。在另一个实施方式中，所述 Raf 抑制剂选自索拉非尼和表 6 中的化合物。

[0192] 在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂是 VEGFR 抑制剂。在另一个实施方式中，所述 VEGFR 抑制剂选自表 4 和表 7 中的化合物。

[0193] 在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂选自雷帕霉素、雷帕霉素类似物、PI103、SF1126 和 BEZ235。在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂选自雷帕霉素、CCI-779、AP23573、RAD001、TAFA93、PI103、SF1126 和 BEZ235。在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂选自雷帕霉素、CCI-779、AP23573、RAD001、PI103 和 SF1126。在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂是雷帕霉素。在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂是雷帕霉素类似物。

[0194] 在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂是2-甲基-2-(4-(3-甲基-2-氧-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氢-1H-嘧唑并[4,5-c]喹啉-1-基)苯基)丙腈。

[0195] 在另一个实施方式中，一种或多种治疗选自放疗和低温疗法。在另一个实施方式中，一种或多种治疗是放疗。

[0196] 在另一个实施方式中，一种或多种治疗是一种或多种抗体。在另一个实施方式中，一种或多种抗体选自IGF1R抗体（包括，例如，ᵃIGF-1R A12 MoAb、19D12、h7C10和CP-751871)、阿仑单抗、贝伐单抗(Avastin®)、西妥昔单抗(Erbitux®)、吉妥单抗、吉妥单抗奥唑米星、替伊莫单抗(tiuxetan)、帕尼单抗、利妥昔单抗、托西莫单抗和曲妥珠单抗(Herceptin®)。

[0197] 在另一个实施方式中，一种或多种治疗是外科手术。

[0198] 在另一个实施方式中，一种或多种治疗是一种或多种激素疗法。在另一个实施方式中，一种或多种激素疗法选自他莫昔芬和芳香化酶抑制剂。

[0199] 在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂是吉西他滨。

[0200] 在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂是伊马替尼（即Gleevec®）。

[0201] 在另一个实施方式中，癌症是原发性或复发性CML和/或急性粒细胞白血病(AML)，且所述一种或多种治疗选自一种或多种化疗剂和一种或多种抗体。在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂选自伊马替尼（即Gleevec®）和PKC412；在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂是伊马替尼（即Gleevec®）。在另一个实施方式中，一种或多种抗体选自ᵃIGF-1R A12 MoAb和曲妥珠单抗。

[0202] 在另一个实施方式中，癌症是前列腺癌，且所述一种或多种治疗选自一种或多种抗体。在另一个实施方式中，一种或多种抗体是ᵃIGF-1R A12 MoAb。

[0203] 在另一个实施方式中，癌症是黑色素瘤和一种或多种治疗选自外科手术和一种或多种化疗剂。在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂选自烷基化试剂、紫杉烷、铂类药剂和Raf抑制剂。在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂选自索拉非尼、紫杉醇(Taxol®)、多西他塞(Taxotere®)、达卡巴嗪、雷帕霉素、甲磺酸伊马替尼(Gleevec®)、索拉非尼和碳铂。

[0204] 在另一个实施方式中，癌症是结肠或直肠癌，且一种或多种治疗选自外科手术、放疗、一种或多种化疗剂、以及一种或多种抗体。在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂选自顺铂、奥沙利铂、碳铂、5-氟尿嘧啶、卡培他滨(Xeloda)、伊立替康(Camptosar)、FOLFOX(甲酰四氢叶酸、5-FU、奥沙利铂)和亚叶酸。在另一个实施方式中，一种或多种抗体选自贝伐单抗和西妥昔单抗。

[0205] 在另一个实施方式中，癌症是胰腺癌，一种或多种治疗选自外科手术、放疗和一种或多种化疗剂。在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂选自埃罗替尼(Tarceva®)、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、亚叶酸、顺铂、奥沙利铂、碳铂、吉西他滨、伊立替康、紫杉醇、卡培他滨和链脲佐菌素。

[0206] 在另一个实施方式中，癌症是乳腺癌，一种或多种治疗选自外科手术、放疗、一

种或多种化疗剂、一种或多种激素疗法和一种或多种抗体。在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂选自拉帕替尼(Tykerb®)、紫杉醇(Taxol®)、多西他塞、卡培他滨、环磷酰胺(Cytoxan)、甲氨喋呤、氟尿嘧啶、阿霉素、表阿霉素、吉西他滨、碳铂(卡铂)、顺铂(Platinol)、长春瑞滨(Navelbine)、卡培他滨(Xeloda)、聚乙二醇化微脂体阿霉素(Doxil)和白蛋白结合紫杉醇(Abraxane)。在另一个实施方式中，一种或多种抗体选自qIGF-1R A12MoAb、贝伐单抗(Avastin)和曲妥珠单抗。在另一个实施方式中，一种或多种激素疗法选自他莫昔芬、托瑞米芬(Fareston)、氟维斯群(Faslodex)、醋酸甲地孕酮(Megace)、卵巢切除和芳香化酶抑制剂；在另一个实施方式中，一种或多种芳香化酶抑制剂选自来曲唑(Femara)、阿那曲唑(Arimidex)和依西美坦(Aromasin)。

[0207] 在另一个实施方式中，癌症是非小细胞肺癌，一种或多种治疗选自外科手术、放疗、一种或多种抗体和一种或多种化疗剂。在另一个实施方式中，化疗剂选自顺铂、奥沙利铂、碳铂、Zactima(ZD6474)、紫杉醇、多西他塞(Taxotere®)、吉西他滨(Gemzar®)、长春瑞滨、伊立替康、依托泊苷、长春花碱、埃罗替尼(Tarceva®)和培美曲塞。在另一个实施方式中，一种或多种抗体是贝伐单抗。

[0208] 在另一个实施方式中，癌症是小细胞肺癌，一种或多种治疗选自外科手术、放疗和一种或多种化疗剂。在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂选自顺铂、奥沙利铂、碳铂、依托泊苷、伊立替康、环磷酰胺、紫杉醇、多西他塞、吉西他滨、拓扑替康、环磷酰胺/阿霉素/长春新碱(CAV)、甲氨喋呤和长春瑞滨。

[0209] 在另一个实施方式中，癌症是乳头状甲状腺癌或甲状腺未分化癌癌，一种或多种治疗选自外科手术、放疗、放射性碘疗法、一种或多种激素疗法和一种或多种化疗剂。在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂选自甲状腺激素丸剂、阿霉素和铂类药剂。

[0210] 在另一个实施方式中，癌症是子宫内膜癌，一种或多种治疗选自外科手术、放疗、激素疗法和一种或多种化疗剂。在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂选自紫杉醇、阿霉素和顺铂。在另一个实施方式中，一种或多种激素疗法选自醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮和他莫昔芬。

[0211] 在另一个实施方式中，癌症是卵巢癌，一种或多种治疗选自外科手术、放疗和一种或多种化疗剂。在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂选自铂类化合物(如顺铂、奥沙利铂和碳铂)、紫杉烷(如紫杉醇或多西他塞)、拓扑替康、蒽环类药物(如阿霉素(Adriamycin)和微脂体阿霉素(Doxil))、吉西他滨、环磷酰胺、长春瑞滨(Navelbine)、六甲基密胺、异环磷酰胺和依托泊苷。

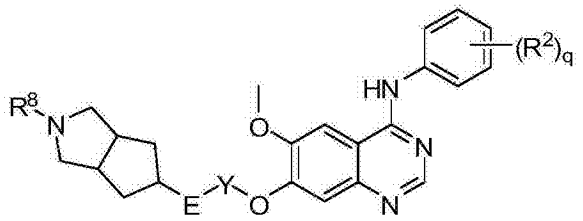
[0212] 在另一个实施方式中，一种或多种治疗选自一种或多种化疗剂、放疗、低温疗法、一种或多种抗体和外科手术。在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂选自EGFR抑制剂、异维A酸、铂类药物(例如，顺铂、奥沙利铂和碳铂)、表阿霉素、博来霉素、阿霉素、环磷酰胺、紫杉烷(例如，多西他塞(Taxotere®))和氟尿嘧啶[5-FU]。在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂选自顺铂、碳铂和多西他塞。在另一个实施方式中，一种或多种抗体是西妥昔单抗(Erbitux®)。

[0213] 在另一个实施方式中，一种或多种治疗选自放疗和外科手术。

[0214] 在本发明的另一个实施方式中，一种或多种治疗剂选自雷帕霉素、CCI-779、AP23573、RAD001、碳铂、顺铂、奥沙利铂、吉西他滨、达卡巴嗪、拓扑替康、伊立替康、索拉非尼、紫杉醇、多西他塞、拉帕替尼(Tykerb®)、吉非替尼(Iressa®)、埃罗替尼(Tarceva®)、Zactima(ZD6474)、5-氟尿嘧啶、卡培他滨(Xeloda)、FOLFOX(甲酰四氢叶酸、5-FU、奥沙利铂)、链脲佐菌素、环磷酰胺(Cytoxan)、甲氨喋呤、阿霉素、表阿霉素、长春瑞滨(Navelbine)、聚乙二醇化微脂体阿霉素(Doxil)和白蛋白结合紫杉醇(Abraxane)、依托泊苷、长春花碱、培美曲塞、亚叶酸、环磷酰胺、环磷酰胺/阿霉素/长春新碱(CAV)、甲状腺激素丸剂、六甲基密胺、异环磷酰胺、伊马替尼(即Gleevec®)、^{q}IGF-1R A12 MoAb、IGF-1R 19D12、IGF-1R h7C10、IGF-1R CP-751871、阿仑单抗、贝伐单抗(Avastin®)、西妥昔单抗(Erbitux®)、吉妥单抗、吉妥单抗奥唑米星、替伊莫单抗(tiuxetan)、帕尼单抗、利妥昔单抗、托西莫单抗、曲妥珠单抗(Herceptin®)、他莫昔芬、托瑞米芬(Fareston)、氟维斯群(Faslodex)、醋酸甲地孕酮(Megace)、卵巢切除、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮和芳香化酶抑制剂。

[0215] 在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂具有下式100：

[0216]

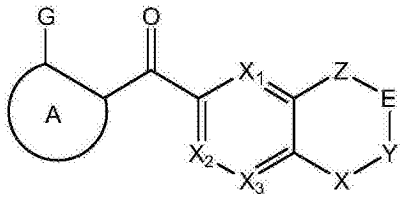


100

[0217] 其中q是1、2或3；E是$-NR^9-$、-O-或不存在，Y是$-CH_2CH_2-$、$-CH_2-$或不存在，条件是当E是$-NR^9-$或-O-时，则Y是$-CH_2CH_2-$；R^2选自卤素、三卤甲基、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$和任选取代的低级烷基；R^8选自-H、任选取代的低级烷基、$-CO_2R^3$、$-C(O)N(R^3)R^4$、$-SO_2R^4$和$-C(O)R^3$；或其单个几何异构体、立体异构体、外消旋体、对映体或非对映体；并且任选地作为其可药用的盐或水合物。用于描述式100范围的术语在WO 2004/006846(美国国家阶段申请10/522,004)中定义，该申请通过引用并入本文。例如，对于式100，“任选取代的烷基”具有在WO 2004/006846(美国国家阶段申请10/522,004)中给出的含义。当在本申请中描述式100的化合物时，无论是通过结构还是通过施用术语“式100”，用于描述该化合物的术语均通过WO 2004/006846(美国国家阶段申请10/522,004)来定义。

[0218] 在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂具有下式101：

[0219]



101

[0220] 或者是该化合物的可药用盐、水合物或溶剂合物，其中

[0221] A 是 3-7 元脂环基、5-6 元邻亚芳基或含有 1-3 个杂原子的 5-6 元邻亚芳基，上述基团中的任一个可被至多 4 个 R 任选取代；

[0222] 每个 R 独立地选自 -H、卤素、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-N(R^3)R^3$、$-S(O)_{0\text{-}2}R^3$、$-SO_2N(R^3)R^3$、$-CO_2R^3$、$-C(O)N(R^3)R^3$、$-N(R^3)SO_2R^3$、$-N(R^3)C(O)R^3$、$-N(R^3)CO_2R^3$、$-C(O)R^3$、$-OC(O)R^3$、任选取代的 $C_{1\text{-}6}$烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 $C_{1\text{-}6}$烷基、任选取代的杂环基和任选取代的杂环基 $C_{1\text{-}6}$烷基；

[0223] 任选地，R 中的两个与它们所连接的原子共同形成与 A 稠合的第一环体系，所述第一环体系被 0-3 个 R^1取代；

[0224] X_1、X_2和 X_3独立地选自 $-CR^1=$或 $-N=$；

[0225] 每个 R^1独立地选自 -H、卤素、-CN、$-NO_2$、$-OR^3$、$-N(R^3)R^3$、$-S(O)_{0\text{-}2}R^3$、$-SO_2N(R^3)R^3$、$-CO_2R^3$、$-C(O)N(R^3)R^3$、$-N(R^3)SO_2R^3$、$-N(R^3)C(O)R^3$、$-N(R^3)CO_2R^3$、$-C(O)R^3$、$-OC(O)R^3$、任选取代的 $C_{1\text{-}6}$烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 $C_{1\text{-}6}$烷基、任选取代的杂环基和任选取代的杂环基 $C_{1\text{-}6}$烷基；

[0226] Z 和 X 各自独立地选自 $-C(R^2)=$、$-N=$、$-N(R^2)-$、$-S(O)_{0\text{-}2}-$ 和 -O-；

[0227] E 和 Y 各自独立地不存在，或者选自 $-C(R^2)(R^2)-$、$-C(=O)-$、$-C(R^2)=$和 $-N=$，但 E 和 Y 不同时不存在，并且当 Z 和 X 都是 $-N=$时，E 和 Y 都是 $-N=$；

[0228] 每个 R^2独立地选自 R^3、$-N(R^3)(R^3)$、$-C(O)N(R^3)R^3$、$-N(R^3)CO_2R^3$、$-N(R^3)C(O)N(R^3)R^3$和 $-N(R^3)C(O)R^3$；

[0229] 每个 R^3独立地选自 -H、任选取代的 $C_{1\text{-}6}$烷基、任选取代的 $C_{3\text{-}7}$脂环基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 $C_{1\text{-}3}$烷基、任选取代的杂环基和任选取代的杂环基 $C_{1\text{-}3}$烷基；

[0230] 任选地，R^3中的两个与它们所连接的共用氮原子共同形成任选取代的 5-7 元杂环基，所述任选取代的 5-7 元杂环基任选地包含至少一个选自 N、O、S 和 P 的另外的杂原子；且

[0231] G 选自 $-CO_2R^3$、$-C(O)R^3$、$-C(O)N(R^3)R^3$、$-C(O)(NR^3)$、$-C(O)NR^3[C(R^3)_2]_{0\text{-}1}R^3$、$-C(O)NR^3O[C(R^3)_2]_{0\text{-}1}R^3$、$-N(R^3)CO_2R^3$、$-N(R^3)C(O)N(R^3)R^3$、$-N(R^3)C(O)R^3$、$-N(R^3)R^3$、$-S(O)_{0\text{-}2}R^3$、$-SO_2N(R^3)R^3$、任选取代的芳基 $C_{0\text{-}3}$烷基和任选取代的杂环基 $C_{0\text{-}3}$烷基；

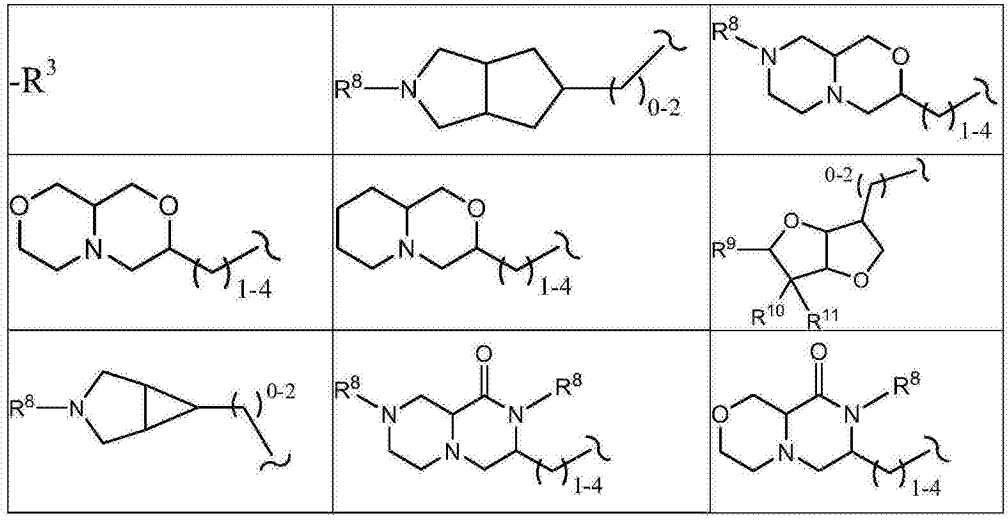
[0232] 但是，条件是，该化合物不是 2-[(3,4- 二氢 -3- 氧 -2H-1,4- 苯并噁嗪 -6- 基）羰基]-N-(2- 呋喃基甲基）- 苯甲酰胺、N- 环丙基 -2-[(3,4- 二氢 -3- 氧 -2H-1,4- 苯并噁嗪 -6- 基）羰基]- 苯甲酰胺或 2-[(3,4- 二氢 -3- 氧 -2H-1,4- 苯并噁嗪 -6- 基）羰基]-N-(苯甲基）- 苯甲酰胺。

[0233] 用于描述式 101 的范围的术语在 WO 2005/112932（美国国家阶段申请 11/568,789）中定义，该申请通过引用并入本文。例如，对于式 101，“任选取代的杂环基”具有在 WO 2005/112932（美国国家阶段申请 11/568,789）中给出的含义。当在本申请中描述式 100 的化合物时，无论是通过结构还是通过施用术语“式 100”，用于描述该化合物的术语

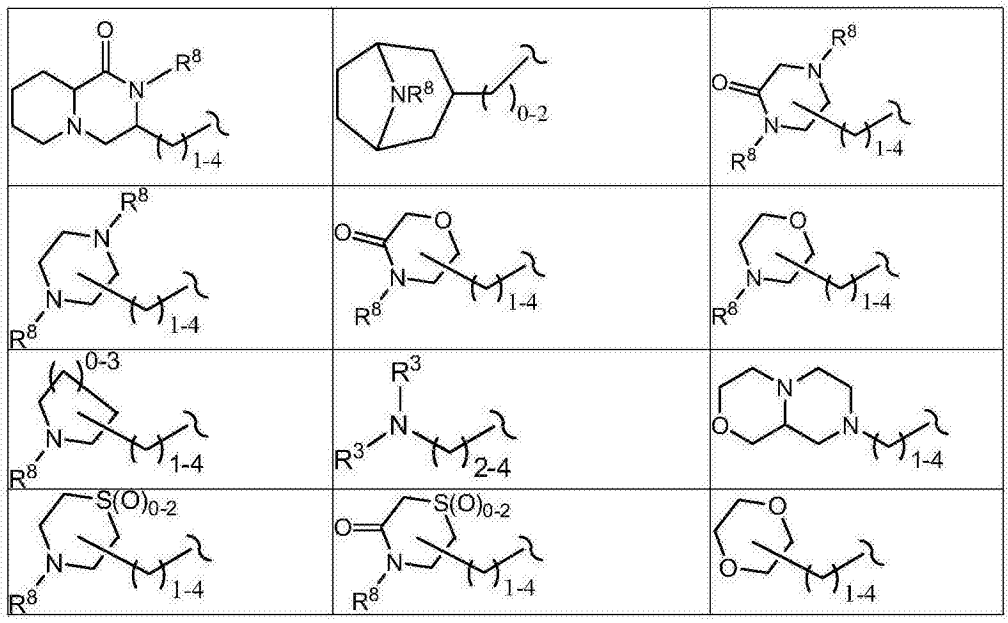
均通过 WO 2005/112932(美国国家阶段申请 11/568,789)来定义。

[0234] 在另一个实施方式中,一种或多种化疗剂具有下式 A-B-C 或是该式的可药用盐或水合物,其中 A 选自:

[0235]

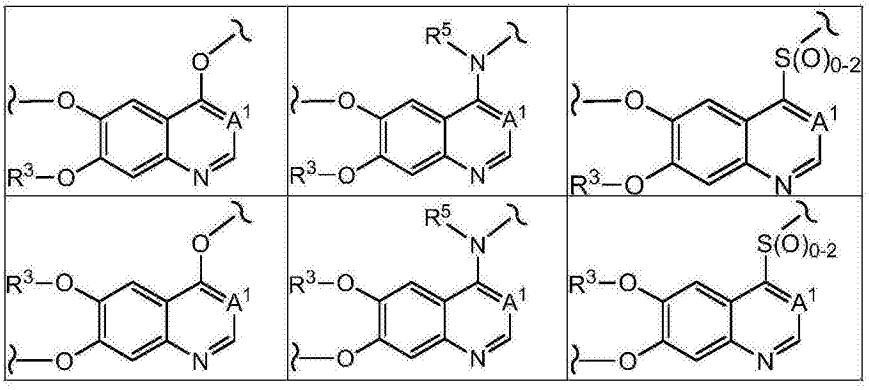


[0236]



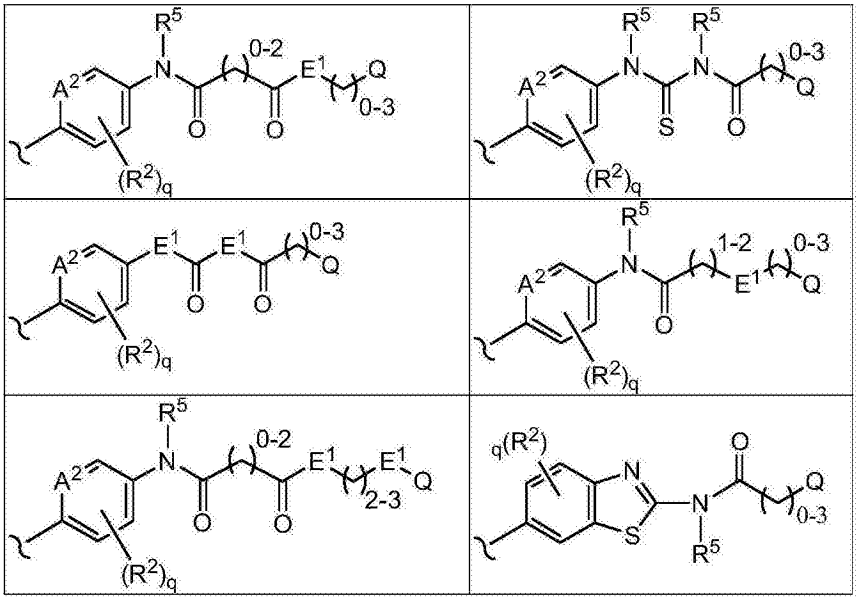
[0237] B 选自:

[0238]

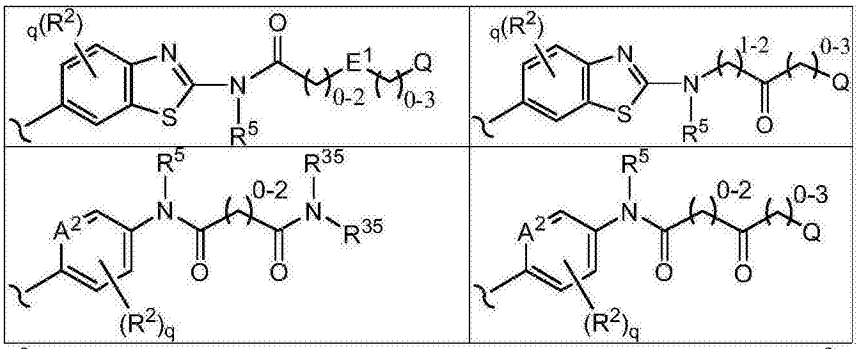


[0239] 且，C 选自：

[0240]



[0241]



[0242] 其中 R^2选自 -H、卤素、三卤甲基、-CN、$-NH_2$、$-NO_2$、$-OR^3$、$-NR^3R^3$、$-S(O)_{0-2}R^3$、$-SO_2NR^3R^3$、$-CO_2R^3$、$-C(O)NR^3R^3$、$-N(R^3)SO_2R^3$、$-N(R^3)C(O)R^3$、$-N(R^3)CO_2R^3$、$-C(O)R^3$和任选取代的低级烷基；

[0243] q 是 0-2；

[0244] 每个 R^3独立地选自 -H、任选取代的低级烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基和任选取代的杂芳基烷基；

[0245] 两个 R^3与它们所连接的氮共同形成 4-7 元杂环基，所述 4-7 元杂环基任选地含有

一个另外的杂原子；当一个所述另外的杂原子是氮时，则所述氮被选自下组的基团任选取代：-H、三卤甲基、$-SO_2R^5$、$-SO_2NR^5R^5$、$-CO_2R^5$、$-C(O)NR^5R^5$、$-C(O)R^5$和任选取代的低级烷基；

[0246] 每个R^{35}独立地选自-H、$-C(=O)R^3$、$-C(=O)OR^3$、$-C(=O)SR^3$、$-SO_2R^3$、$-C(=O)N(R^3)R^3$和任选取代的低级烷基；

[0247] 两个R^{35}能够与它们所连接的氮共同结合形成被1-4个R^{60}任选取代的杂环基，所述杂环基可具有另外的环杂原子，且所述杂环基可具有与其稠合的芳基，所述芳基被另外的1-4个R^{60}任选取代；

[0248] A^1选自=N-、=C(H)-和=C(CN)-；

[0249] A^2是=N-或=C(H)-；

[0250] R^5是-H或任选取代的低级烷基；

[0251] R^8选自R^3、$-SO_2NR^3R^3$、$-CO_2R^3$、$-C(O)NR^3R^3$、$-SO_2R^3$和$-C(O)R^3$；

[0252] R^9、R^{10}和R^{11}各自独立地选自-H和$-OR^{12}$；或

[0253] R^9选自-H和$-OR^{12}$，且R^{10}和R^{11}共同为任选取代的亚烷基(alkylidene)或氧代；和

[0254] R^{12}选自-H、$-C(O)R^3$、任选取代的低级次烷基、任选取代的低级芳基次烷基、任选取代的低级杂环基次烷基、任选取代的低级亚烷基、任选取代的低级亚烷基芳基、任选取代的低级亚烷基杂环基、任选取代的低级烷基、任选取代的低级烷基芳基、任选取代的芳基、任选取代的低级杂环基烷基和任选取代的杂环基；

[0255] 或者两个R^{12}当在一起时，可：1)当两个R^{12}是来自R^{10}和R^{11}的臂(stem)时，形成相应的螺环缩酮；或2)当两个R^{12}是来自R^9和来自R^{10}和R^{11}之一的臂时，形成相应的环缩酮；

[0256] E^1选自$-O-$、$-CH_2-$、$-N(R^5)-$和$-S(O)_{0\text{-}2}-$；

[0257] Q是5到10元环体系，所述环体系被0-4个R^{20}任选取代；

[0258] R^{20}选自-H、卤素、三卤甲基、-CN、$-NO_2$、$-NH_2$、$-OR^3$、$-NR^3R^3$、$-S(O)_{0\text{-}2}R^3$、$-SO_2NR^3R^3$、$-CO_2R^3$、$-C(O)NR^3R^3$、$-N(R^3)SO_2R^3$、$-N(R^3)C(O)R^3$、$-N(R^3)CO_2R^3$、$-C(O)R^3$和任选取代的低级烷基；

[0259] R^{60}选自-H、卤素、三卤甲基、-CN、$-NO_2$、$-NH_2$、$-OR^3$、$-NR^3R^3$、$-S(O)_{0\text{-}2}R^3$、$-SO_2NR^3R^3$、$-CO_2R^3$、$-C(O)NR^3R^3$、$-N(R^3)SO_2R^3$、$-N(R^3)C(O)R^3$、$-N(R^3)CO_2R^3$、$-C(O)R^3$、任选取代的低级烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基烷基和任选取代的芳基烷基；

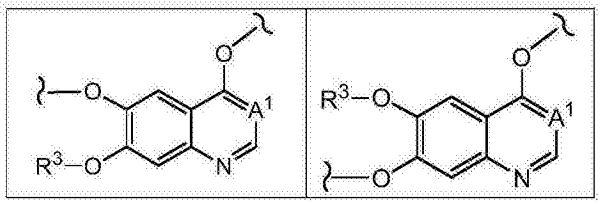
[0260] R^{60}中的两个当与非芳香碳连接时可以是氧代；

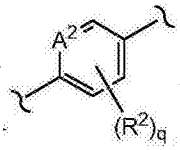
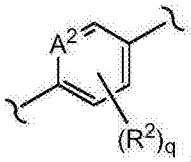
[0261] 上述结构式中任一个中的每个亚甲基独立地被R^{25}任选取代；

[0262] 每个R^{25}独立地选自卤素、三卤甲基、-CN、$-NO_2$、$-NH_2$、$-OR^3$、$-NR^3R^3$、$-S(O)_{0\text{-}2}R^3$、$-SO_2NR^3R^3$、$-CO_2R^3$、$-C(O)NR^3R^3$、$-N(R^3)SO_2R^3$、$-N(R^3)C(O)R^3$、$-N(R^3)CO_2R^3$、$-C(O)R^3$、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、杂芳基烷基和任选取代的低级烷基；R^{25}中的两个与它们所连接的碳或多个碳在一起可结合形成3-7元脂环基或杂脂环基，在单个碳上的R^{25}可为氧代；

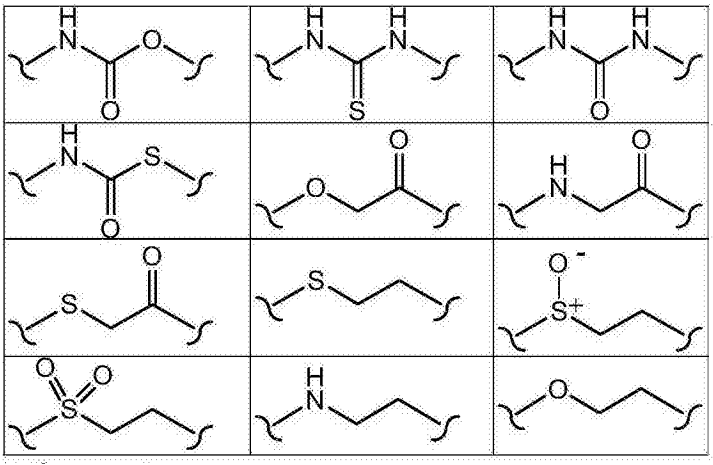
[0263] 条件是当B选自：

[0264]



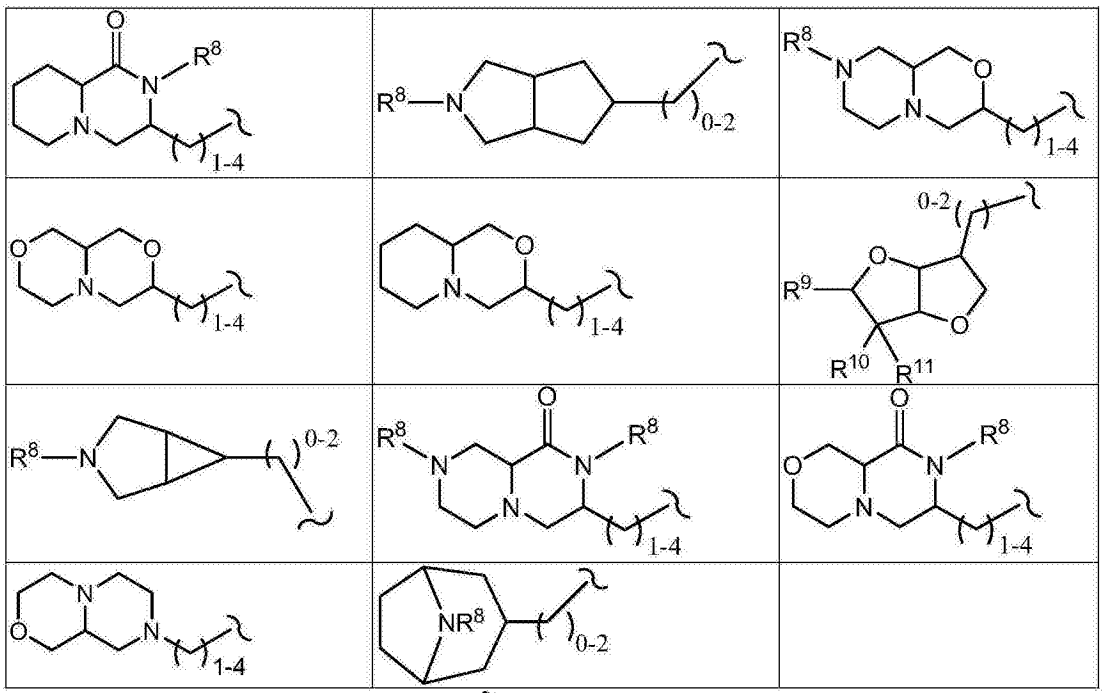
[0265] 以及 C 包含  且 C 的其余部分含有与  直接相连的下述基团之一时：

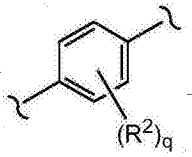
[0266]



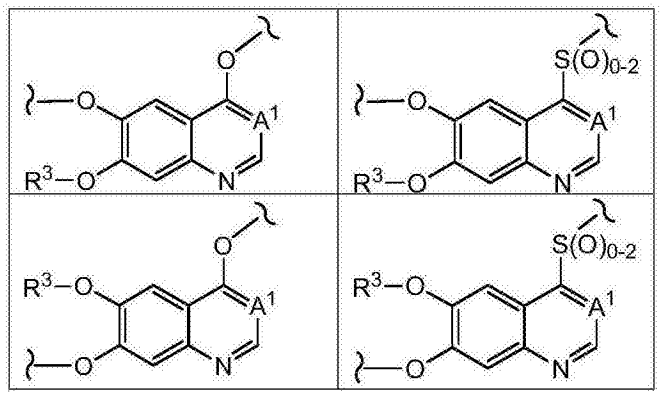
[0267] 则 A 必须是以下之一：

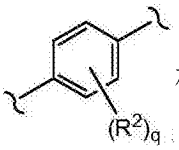
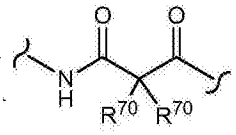
[0268]



[0269] 且，条件是当 C 含有  且 B 选自以下基团时：

[0270]

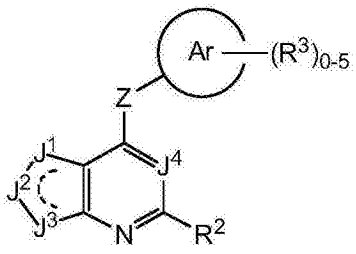


[0271] 则当 R^{70} 选自 -H、C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基时，直接与  相连的 C 的部分不能含有  。

[0272] 用于描述式 A-B-C 范围的术语在 WO 2005/030140（美国国家阶段申请 10/573,336）中定义，该申请通过引用并入本文。例如，对于式 A-B-C，“任选取代的杂环基”具有在 WO 2005/030140（美国国家阶段申请 10/573,336）中给出的含义。当式 A-B-C 的化合物在本申请中描述时，无论是通过结构或使用术语“式 A-B-C”，用于描述该化合物的术语均通过 WO 2005/030140（美国国家阶段申请 10/573,336）定义。

[0273] 在另一个实施方式中，化疗剂中的一个或多个是式 103：

[0274]



103

[0275] 或其可药用盐或水合物，其中

[0276] J^1、J^2 和 J^3 中的每个独立地选自 =N-、=C(R^1)-、-N(R^1)-、-O- 和 -S(O)$_{0-2}$-；

[0277] 每个 R^1 独立地选自 -H、卤素、三卤甲基、-CN、-NO_2、-OR^{20}、-N(R^{20})R^{20}、-S(O)$_{0-2}R^{20}$、-SO_2N(R^{20})R^{20}、-CO_2R^{20}、-C(O)N(R^{20})R^{20}、-N(R^{20})SO_2R^{20}、-N(R^{20})C(O)R^{20}、-NCO_2R^{20}、-C(O)R^{20}、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 -C_{1-6} 烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基 C_{1-6} 烷基和 -D-R^{50}；

[0278] R^2选自 -H、卤素、$-OR^{20}$、$-S(O)_{0\ 2}R^{20}$、$-NO_2$、$-N(R^{20})R^{20}$和任选取代的 $C_{1\ 6}$烷基；

[0279] J^4选自＝ N-、＝ C(H)- 和＝ C(CN)-；

[0280] Ar 是 5 或 6 元亚芳基或者含有 1-3 个杂原子的 5 或 6 元杂亚芳基；

[0281] 每个 R^3独立地选自 -H、卤素、三卤甲基、-CN、$-NO_2$、$-OR^{20}$、$-N(R^{20})R^{20}$、$-S(O)_{0\ 2}R^{20}$、$-SO_2N(R^{20})R^{20}$、$-CO_2R^{20}$、$-C(O)N(R^{20})R^{20}$、$-N(R^{20})SO_2R^{20}$、$-N(R^{20})C(O)R^{20}$、$-NCO_2R^{20}$、$-C(O)R^{20}$、任选取代的 $C_{1\ 6}$烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 $C_{1\ 6}$烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基 $C_{1\ 6}$烷基和基团 -B-L-T，其中

[0282] B 不存在或者选自 $-N(R^{13})-$、$-N(SO_2R^{13})-$、-O-、$-S(O)_{0\ 2}-$ 和 -C(＝O)-；

[0283] L 不存在或者选自 $-C(=S)N(R^{13})-$、$-C(=NR^{14})N(R^{13})-$、$-SO_2N(R^{13})-$、$-SO_2-$、$-C(=O)N(R^{13})-$、$-N(R^{13})-$、$-C(=O)C_{1\ 2}$烷基 $N(R^{13})-$、$-N(R^{13})C_{1\ 2}$烷基 C(＝O)-、$-C(=O)C_{0\ 1}$烷基 $C(=O)N(R^{13})-$、$-C_{0\ 4}$亚烷基 -、$-C(=O)C_{0\ 1}$烷基 $C(=O)OR^3-$、$-C(=NR^{14})C_{0\ 1}$烷基 C(＝O)-、-C(＝O)-、$-C(=O)C_{0\ 1}$烷基 C(＝O)- 和含有 1-3 个环杂原子（包括至少一个氮）的任选取代的 4-6 元杂环基；且

[0284] T 选自 -H、$-R^{13}$、$-C_{0\ 4}$烷基、$-C_{0\ 4}$烷基 Q、$-OC_{0\ 4}$烷基 Q、$-C_{0\ 4}$烷基 OQ、$-N(R^{13})C_{0\ 4}$烷基 Q、$-SO_2C_{0\ 4}$烷基 Q、$-C(=O)C_{0\ 4}$烷基 Q、$-C_{0\ 4}$烷基 $N(R^{13})Q$ 和 $-C(=O)N(R^{13})C_{0\ 4}$烷基 Q、

[0285] 其中上述 -B-L-T 的每个烷基和亚烷基被一个或两个 R^{60}任选取代；

[0286] Z 选自 $-S(O)_{0\ 2}-$、-O- 和 $-NR^4-$；

[0287] R^4是 -H 或任选取代的 $C_{1\ 6}$烷基；

[0288] 每个 D 独立地选自 -O-、$-S(O)_{0\ 2}-$ 和 $-NR^5-$；

[0289] 每个 R^5独立地是 -H 或任选取代的 $C_{1\ 6}$烷基；

[0290] 每个 R^{13}独立地选自 -H、$-C(=O)R^{20}$、$-C(=O)OR^{20}$、$-C(=O)SR^{20}$、$-SO_2R^{20}$、$-C(=O)N(R^{20})R^{20}$和任选取代的 $C_{1\ 4}$烷基；

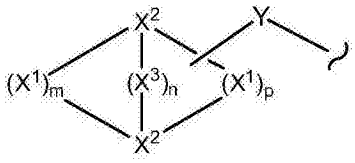
[0291] R^{13}中的两个与它们所连接的原子或多个原子一起结合形成被 1-4 个 R^{60}任选取代的杂环基，所述杂环基可包括至多 4 个环杂原子，且所述杂环基可包括与其稠合的芳基或杂芳基，在这种情况下所述芳基或杂芳基被另外的 1-4 个 R^{60}任选取代；

[0292] 每个 R^{14}独立地选自 -H、$-NO_2$、$-N(R^{20})R^{20}$、-CN、$-OR^{20}$、任选取代的 $C_{1\ 6}$烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 $C_{1\ 6}$烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基 $C_{1\ 6}$烷基；

[0293] Q 是 5 到到 10 元环体系，所述环体系被 0-4 个 R^{20}任选取代；

[0294] 每个 R^{50}独立地是 R^{20}或具有式 120；

[0295]



120

[0296] 其中 X^1、X^2和任选地 X^3表示饱和桥环体系的原子，所述饱和桥环体系包括至多 4 个由 X^1、X^2和 X^3表示的环杂原子；其中，

[0297] 每个 X^1独立地选自 $-C(R^6)R^7-$、-O-、$-S(O)_{0\ 2}-$ 和 $-NR^8-$；

[0298] 每个 X^2独立地是任选取代的桥头次甲基或桥头氮；

[0299] 每个 X^3独立地选自 $-C(R^6)R^7-$、-O-、$-S(O)_{0\ 2}-$ 和 $-NR^8-$；

[0300] Y 是下述中的任一个 :

[0301] 任选取代的低级亚烷基连接基,其 :1) 当 X^2 是桥头氮时,位于 D 与饱和桥环体系中除 X^2 之外的任何环杂原子之间 ;或 2) 位于 D 与由 R^6 或 R^7 中任一个所代表的任何杂原子之间 ;条件是在 D 与饱和桥环体系的任何环杂原子之间或者在 D 与由 R^6 或 R^7 中任一个所代表的杂原子之间存在至少两个碳原子 ;

[0302] 或者 Y 不存在,当 Y 不存在时,所述饱和桥环体系通过所述饱和桥环体系的环碳与 D 直接相连,除非 D 是 $-SO_2-$,在这种情况中所述饱和桥环体系通过所述饱和桥环体系的任何环原子与 D 直接相连 ;

[0303] m 和 p 各自独立地是 1-4 ;

[0304] n 是 0-4,当 n 等于 0 时,在两个桥头 X^2 之间存在单键 ;

[0305] R^6 和 R^7 各自独立地选自 -H、卤素、三卤甲基、-CN、$-NO_2$、$-OR^{20}$、$-N(R^{20})R^{20}$、$-S(O)_{0\ 2}R^{20}$、$-SO_2N(R^{20})R^{20}$、$-CO_2R^{20}$、$-C(O)N(R^{20})R^{20}$、$-N(R^{20})SO_2R^{20}$、$-N(R^{20})C(O)R^{20}$、$-NCO_2R^{20}$、$-C(O)R^{20}$、任选取代的 $C_{1\ 6}$ 烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 $C_{1\ 6}$ 烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基 $C_{1\ 6}$ 烷基和与 Y 或 D 之间的化学键 ;或者

[0306] R^6 和 R^7 当在一起时是氧代 ;或者

[0307] R^6 和 R^7 当与它们所连接的共用碳在一起时形成任选取代的 3-7 元螺环基,所述任选取代的 3-7 元螺环基任选含有至少一个选自 N、O、S 和 P 的另外的环杂原子 ;

[0308] 每个 R^8 独立地选自 $-R^{20}$、Y、$-SO_2N(R^{20})R^{20}$、$-CO_2R^{20}$、$-C(O)N(R^{20})R^{20}$、$-SO_2R^{20}$ 和 $-C(O)R^{20}$;

[0309] 每个 R^{20} 独立地选自 -H、任选取代的 $C_{1\ 6}$ 烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 $C_{1\ 6}$ 烷基、任选取代的杂环基和任选取代的杂环基 $C_{1\ 6}$ 烷基 ;或者 R^{20} 中的两个当与它们所连接的共用氮在一起时可形成任选取代的 5-7 元杂环基,所述任选取代的 5-7 元杂环基任选地含有至少一个选自 N、O、S 和 P 的另外的环杂原子 ;

[0310] 每个 R^{60} 独立地选自 -H、卤素、三卤甲基、-CN、$-NO_2$、$-OR^{20}$、$-N(R^{20})R^{20}$、$-S(O)_{0\ 2}R^{20}$、$-SO_2N(R^{20})R^{20}$、$-CO_2R^{20}$、$-C(O)N(R^{20})R^{20}$、$-N(R^{20})SO_2R^{20}$、$-N(R^{20})C(O)R^{20}$、$-N(R^{20})CO_2R^{20}$、$-C(O)R^{20}$、任选取代的 $C_{1\ 6}$ 烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 $C_{1\ 6}$ 烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基 $C_{1\ 6}$ 烷基 ;

[0311] R^{60} 中的两个当与它们所连接的共用碳在一起时可形成任选取代的 3-7 元脂环基或杂脂环基 ;且

[0312] R^{60} 中的两个当在一起时可为氧代。

[0313] 用于描述式 103 范围的术语在 WO 2006/014325(美国国家阶段申请 11/571,140)中定义,该申请通过引用并入本文。例如,对于式 103,“任选取代的杂环基”具有在 WO 2006/014325(美国国家阶段申请 11/571,140) 中给出的含义。当式 A-B-C 的化合物在本申请中描述时,无论是通过结构或使用术语“式 103”,用于描述该化合物的术语均通过 WO 2006/014325(美国国家阶段申请 11/571,140) 定义。

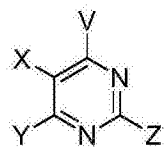
[0314] 在另一个实施方式中,一种或多种化疗剂是 N-[3- 氟 -4-({6-(甲氧基)-7-[(3- 吗啉 -4- 基丙基) 氧基] 喹啉 -4- 基 } 氧基) 苯基]-N'-[2-(4- 氟苯基) 乙基] 乙二酰胺或其可药用的盐或水合物。

[0315] 在另一个实施方式中,所述 cMet 抑制剂是 N-[3- 氟 -4-({6-(甲氧基)-7-[(3- 吗

啉 -4- 基丙基) 氧基] 喹啉 -4- 基 } 氧基) 苯基]-N'-[2-(4- 氟苯基) 乙基] 乙二酰胺或其可药用的盐或水合物。

[0316] 在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂具有下式 105 ：

[0317]



105

[0318] 或者其可药用盐或水合物，其中，

[0319] V 是 NR_1R_{1a} 或 O-R_1，其中

[0320] R_1 是 H、CN、卤素、-$NR_{13}R_{14}$、C(O)$NR_{13}R_{14}$、C_1-C_6 烷基、-C(O)-C_1-C_6 烷基、-C_0-C_6 烷基 -R_{20}，其中 R_{20} 是芳基、杂芳基、杂环基或含有 0-4 个选自 N、O 和 S 的环原子的饱和、部分饱和或不饱和的 5-12 元稠双环基或稠三环基环体系，其中芳基、杂芳基、C_3-C_7 杂环基或 5-12 元环体系被一个、两个或三个独立地选自 C_1-C_6 烷基和 -C_0-C_6 烷基 -R_{21} 的基团任选取代 ；

[0321] R_{1a} 是 H 或 C_1-C_6 烷基 ；或

[0322] 当 V 是 NR_1R_{1a} 时，R_1 和 R_{1a} 与它们所连接的氮一起形成 4-7 元杂环基或杂芳基基团，所述杂环基或杂芳基基团除所述氮之外还含有至多两个独立地选自 O、N 和 S 的其它杂原子，且其中每个杂环基或杂芳基基团被一个或两个 C_1-C_6 烷基、-$NR_{13}R_{14}$ 或 C_3-C_7 环烷基任选取代 ；

[0323] X 是 H、卤素、C_1-C_6 烷基、NO_2、单、二或三卤取代的甲基、$NR_{13}R_{14}$、C(O)O-C_1-C_6 烷基或 N(R_{13})-C(O)-C_1-C_6 烷基 ；

[0324] Y 是 H、卤素、OH、C_1-C_6 烷基、C_0-C_6 烷基 -$NR_{15}R_{16}$、$NR_{15}R_{16}$、C_1-C_6 烷氧基、-N(R_{13})-$(CH_2)_n$-$NR_{15}R_{16}$、-C(O)O-C_1-C_6 烷基、-O-$(CH_2)_n$-$NR_{15}R_{16}$、-C(O)-C_1-C_6 烷基、-C_0-C_6- 烷基 -R_{21}、-O-R_{21}、-C(O)-R_{21}、-O-$(CH_2)_n$-R_{21}、-C(O)-$NR_{13}R_{14}$、-C(O)-N(R_{13})- 芳基、-C(O)-N(R_{13})-$(CH_2)_n$-$NR_{15}R_{16}$、-C(O)-N(R_{13})-$(CH_2)_n$- 芳基、-C(O)-N(R_{13})-$(CH_2)_n$- 杂环基 ；

[0325] 或者 X 和 Y 与它们所连接的多个原子一起形成 4-7 元杂环基或杂芳基基团，所述杂环基或杂芳基基团含有一个或两个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子，其中所述杂环基或杂芳基基团被一个或两个独立地选自卤素、C_1-C_6 烷基、芳基 -C_1-C_6 烷基 -、芳基 -$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$- 芳基 -、芳基 OH、C_3-C_7 环烷基、杂环基、- 芳基 -N(R_{13})C(O)-C_3-C_7 环烷基 -C(O)-N(R_{14})- 芳基或式 -L-M-Q 所代表的基团的部分任选取代，其中

[0326] L 是化学键或 C_3-C_7 环烷基，

[0327] M 是 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，

[0328] Q 是 $NR_{13}R_{14}$、N(R_{13})C(O)-C_1-C_6 烷基、杂环基或含有一个或两个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的饱和稠双环，

[0329] 其中由 X 和 Y 形成的基团上的每个芳基、杂芳基或杂环基取代基任选地被一个或两个独立地选自卤素、C(O)O-$(CH_2)_n$- 苯基和 C(O)-C_1-C_6 烷基的部分进一步取代 ；

[0330] Z 是 H、NR_2R_3、-S-R_{2a} 或 -O-R_{2a}，其中

[0331] R_2 是 -C_1-C_6 烷基、-C_1-C_6 烷基 -$NR_{13}R_{14}$、-C(O)- 芳基、-C_0-C_6- 烷基 - 芳基、-C_0-C_6- 烷基 - 杂芳基、-C_0-C_6- 烷基 -(C_3-C_7- 环烷基)、-C_0-C_6- 烷基 - 杂环基或含有 0-4 个选自 N、O

和 S 的环原子的饱和、部分饱和或不饱和的稠双环或稠三环环体系，其中

[0332] 每个烷基被苯基任选取代，且

[0333] 每个芳基、杂芳基、C_3-C_7环烷基、杂环基或 5-12 元环体系被一个、两个或三个独立地选自下述基团的基团任选取代：卤素、单、二或三卤取代的甲基或甲氧基、CN、NO_2、$NR_{13}R_{14}$、$C(O)O$-C_1-C_6烷基、$N(R_{13})C(O)$-C_1-C_6烷基、$-SO_2NR_{13}R_{14}$、$-O-C(O)-NR_{13}R_{14}$、$-C_0$-C_6烷基 $-C(O)NR_{15}R_{16}$、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6硫代烷氧基、$-O-(CH_2)_n-NR_{15}R_{16}$、$-C_1$-$C_6$烷基 $-NR_{13}R_{14}$、$-N(R_{13})-C(O)-C_1$-C_6烷基、$-N(R_{13})-C(O)-$芳基、$-C_0$-C_6烷基 $-C(O)-N(R_{13})-(CH_2)_n-NR_{15}R_{16}$、$-C_0$-$C_6$烷基 $-C(O)-N(R_{13})-(CH_2)_n-$芳基、$-O-(CH_2)_n-C(O)-N(R_{13})-(CH_2)_n-NR_{15}R_{16}$、$-O-(CH_2)_n-C(O)-NR_{15}R_{16}$、$-C_0$-$C_6$烷基 $-C(O)-N(R_{13})-(CH_2)_n-O-C_1$-$C_6$烷基、$-C_0$-$C_6$烷基 $-N(R_{13})-C(O)O-C_1$-C_6烷基、$-C_0$-C_6烷基 $-C(O)-$杂环基、$-C_0$-C_6烷基 $-C(O)-$杂芳基、$-C_0$-C_6烷基 $-C(O)-$芳基、$-C_0$-C_6-烷基 $-R_{21}$、芳氧基、$-O-(CH_2)_n-R_{21}$、$-SO_2-$杂环基、$N(R_{13})-C(O)-C_3$-C_7-环烷基、$-C_0$-C_6烷基 $C(O)O-R_{21}$，C_3-C_7-环烷基、$-C_0$-C_6烷基 R_{21}、$-SC_1$-C_6烷基或被卤素或氰基任选取代的 C_1-C_6烷基，

[0334] 其中每个芳基、杂芳基、环烷基或杂环基取代基是被 1-3 个独立地选自卤素、CF_3、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、$NR_{13}R_{14}$和 C_1-C_6烷氧基的基团进一步取代；

[0335] R_3是 H 或 C_1-C_6烷基；

[0336] 或者 R_2和 R_3与它们所连接的氮一起形成 4-7 元杂环基或杂芳基基团，所述杂环基或杂芳基基团含有至多三个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子，且其中所述杂环基或杂芳基基团被一个或两个卤素或 C_1-C_6烷基任选取代；

[0337] R_{2a}是芳基或 C_0-C_6烷基-杂芳基，其中所述芳基和杂芳基被芳基、$-N(R_{13})-C(O)-C_3$-C_7环烷基或 $-C(O)NR_{13}R_{14}$任选取代；

[0338] R_{13}和 R_{14}独立地是 H 或 C_1-C_6烷基；

[0339] R_{15}和 R_{16}独立地是 H、C_1-C_6烷基、杂芳基或杂环基，或者 R_{15}和 R_{16}与它们所连接的氮一起形成 4-7 元杂环基或杂芳基基团，其中一个或两个环碳各自任选地被独立地选自 O、N 和 S 的杂原子所替换，且其中每个杂环基或杂芳基基团被一个或两个独立地选自卤素、C_1-C_6烷基或 $-C(O)O-C_1$-C_6烷基的部分任选取代；

[0340] R_{21}是杂环基、芳基、杂芳基或 C_3-C_7环烷基，且其中烷基、芳基、杂芳基、C_3-C_7环烷基和杂环基被一个或两个独立地选自卤素、$-S(O)_2-C_0$-C_1烷基、$-C(O)-C_0$-C_1烷基、$-C(O)-H$、$-C_0$-C_1烷基-芳基、C_1-C_6烷基、$NR_{13}R_{14}$和杂环基的部分任选取代；

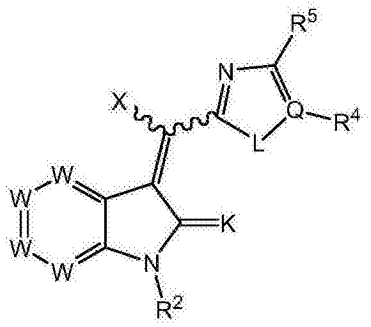
[0341] n 是 0-6；

[0342] 条件是当 V 是 NH_2时，X、Y 和 Z 不都是 H。

[0343] 用于描述式 105 的范围的术语在 WO 2006/074057（美国国家阶段申请 11/722,719），该申请通过引用并入本文。例如，对于式 105，“任选取代的杂环基”具有在 WO 2006/074057（美国国家阶段申请 11/722,719）中给出的含义。当式 105 的化合物在本申请中描述时，无论是通过结构或使用术语“式 A-B-C”，用于描述该化合物的术语均通过 WO 2006/074057（美国国家阶段申请 11/722,719）定义。

[0344] 在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂具有式 107：

[0345]



107

[0346] 或者是其可药用的盐或水合物，其中

[0347] 每个 W 独立地是 N 或 CR^1；

[0348] 每个 R^1独立地选自 -H、卤素、三卤烷基、-CN、$-NH_2$、$-NO_2$、$-OR^6$、-N = CNR^6R^7、$-N(R^6)C(=NR^8)NR^6R^7$、$-SR^6$、$-S(O)_{1\ 2}R^6$、$-SO_2NR^6R^7$、$-CO_2R^6$、$-C(O)NR^6R^7$、$-C(O)N(OR^6)R^7$、$-C(=NR^8)NR^6R^7$、$-N(R^6)SO_2R^7$、$-NC(O)R^6$、$-NCO_2R^6$、$-C(O)R^7$、$-R^7$和 $-A-R^7$；条件是至少一个 R^1是 $-A-R^7$，其中，仅对于所述至少一个 $-A-R^7$，R^7必须是任选取代的杂环，且所述任选取代的杂环的任何氮原子不能直接与 A 键合；

[0349] A 是 O、$S(O)_{0\ 2}$和 NR^6；

[0350] L 是 O、$S(O)_{0\ 2}$或 NR^3；

[0351] Q 是 C 或 N，当 Q 是 N，则 R^4不存在；

[0352] R^2和 R^3各自独立地是 -H 或 $-R^7$；

[0353] R^4和 R^5各自独立地选自 -H、$-OR^6$、$-NR^6R^7$、$-S(O)_{0\ 2}R^6$、$-SO_2NR^6R^7$、$-CO_2R^6$、$-C(O)NR^6R^7$、$-N(R^6)SO_2R^6$、$-NC(O)R^6$、$-NCO_2R^6$、$-C(O)R^7$、-CN、$-NO_2$、$-NH_2$、卤素、三卤甲基和 $-R^7$；或

[0354] R^4和 R^5当在一起时形成含有 0-2 个氮原子的 5 或 6 元芳环体系，所述 5 或 6 元芳环体系任选地被 0-4 个 R^{15}取代；

[0355] R^6选自 -H、任选取代的 $C_{1\ 8}$烷基、任选取代的芳基 $C_{1\ 8}$烷基、任选取代的杂环基 $C_{1\ 8}$烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂环基；

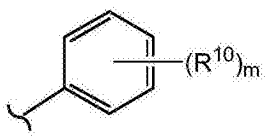
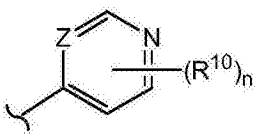
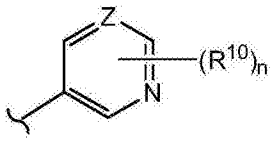
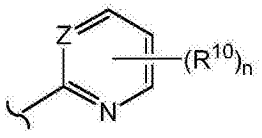
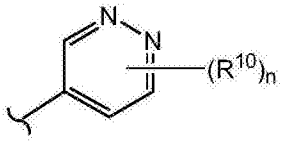
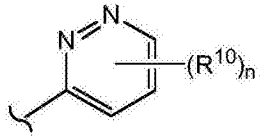
[0356] R^7选自 -H、任选取代的 $C_{1\ 8}$烷基、任选取代的芳基 $C_{1\ 8}$烷基、任选取代的杂环基 $C_{1\ 8}$烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂环基；条件是在 R^7的任何杂原子与 A 之间或者在 R^7的任何杂原子与 R^2或 R^3所连接的氮之间存在至少两个碳；或者

[0357] R^6和 R^7当与它们所连接的共同碳在一起时形成任选取代的 5-7 元杂环，所述任选取代的 5-7 元杂环任选地含有至少一个选自氮、氧、硫和磷的另外的杂原子；

[0358] R^8是 -H、$-NO_2$、-CN、$-OR^6$和任选取代的 $C_{1\ 8}$烷基；

[0359] X 选自以下六式之一：

[0360]

[0361] 其中 m 是 0-5，n 是 0-3，且 Z 是 N 或 CR^{10}；

[0362] R^{10}选自 -H、卤素、三卤甲基、$-NH_2$、$-NO_2$、$-OR^6$、$-N=CNR^6R^7$、$-NR^6R^7$、$-N(R^6)C(=NR^8)NR^6R^7$、$-SR^6$、$-S(O)_{1\ 2}R^6$、$-SO_2NR^6R^7$、$-CO_2R^6$、$-C(O)NR^6R^7$、$-C(O)N(OR^6)R^7$、$-C(=NR^8)NR^6R^7$、$-N(R^6)SO_2R^6$、$-NC(O)R^6$、$-NCO_2R^6$、$-C(O)R^7$和 R^7；

[0363] K 是 O、S 或 NR^{11}；

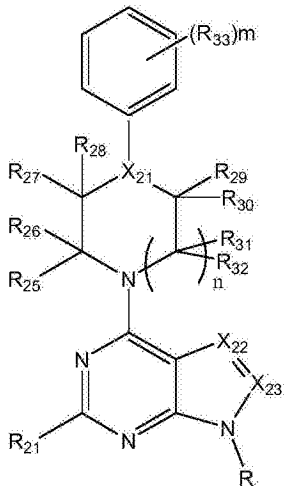
[0364] R^{11}选自氰基、$-NO_2$、$-OR^6$、$-S(O)_{1\ 2}R^6$、$-SO_2NR^6R^7$、$-CO_2R^6$、$-C(O)NR^6R^7$、$-C(O)N(OR^6)R^7$、$-C(O)R^7$和 R^6；且

[0365] 每个 R^{15}独立地选自 -H、卤素、$-NH_2$、$-NO_2$、$-OR^6$、$-N=CNR^6R^7$、$-NR^6R^7$、$-N(R^6)C(=NR^8)NR^6R^7$、$-SR^6$、$-S(O)_{1\ 2}R^6$、$-SO_2NR^6R^7$、$-CO_2R^6$、$-C(O)NR^6R^7$、$-C(O)N(OR^6)R^7$、$-C(=NR^8)NR^6R^7$、$-N(R^6)SO_2R^6$、$-NC(O)R^6$、$-NCO_2R^6$、$-C(O)R^7$和 R^7。

[0366] 用于描述式 107 范围的术语在 WO 2004/050681（美国国家阶段申请号 10/533,555）中描述，该专利申请通过引用并入本文。例如，对于式 107，“任选取代的芳基”具有在 WO 2004/050681（美国国家阶段申请号 10/533,555）中给出的含义。当式 107 的化合物在本申请中描述时，无论是通过结构或使用术语“式 107”，用于描述该化合物的术语均通过 WO 2004/050681（美国国家阶段申请号 10/533,555）定义。

[0367] 在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂具有式 108：

[0368]



108

[0369] 或者是其可药用的盐或水合物，其中

[0370] X_{21}是 N 或 CR_{22}；

[0371] X_{22}是 N 或 CR_{23}；

[0372] X_{23}是 N 或 CR_{24}，但当 $_{22}$是 N 时，则 X_{23}是 CR_{24}；

[0373] R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、R_{26}、R_{27}、R_{28}、R_{29}和 R_{30}中的每个和 R_{31}、R_{32}和 R_{33}中的每个独立地选自 -H、卤素、三卤甲基、-CN、$-NO_2$、$-NR_{35}R_{35a}$、$-S(O)_{0\ 2}R_{35}$、$-SO_2NR_{35}R_{35a}$、$-CO_2R_{35}$、$-C(O)NR_{35}R_{35a}$、$-N(R_{35})SO_2R_{35}$、$-N(R_{35})C(O)R_{35}$、$-N(R_{35})CO_2R_{35}$、$-OR_{35}$、$-C(O)R_{35}$、任选取代的低级烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基和任选取代的芳基烷基；

[0374] R 选自 -H、卤素、三卤甲基、$-S(O)_{0\ 2}R_{35}$、$-SO_2NR_{35}R_{35a}$、$-CO_2R_{35}$、$-C(O)NR_{35}R_{35a}$、$-OR_{35}$、$-C(O)R_{35}$、任选取代的低级烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基和任选取代的芳基烷基；或

[0375] R_{25}、R_{26}、R_{27}、R_{28}、R_{29}、R_{30}、R_{31}或 R_{32}与它们所连接的原子或个别原子一起结合形成任选取代的螺环体系、任选取代的稠环体系和任选取代的饱和桥环体系；

[0376] R_{35}和 R_{35a}中的每个独立地选自 -H、任选取代的低级烷基、任选取代的低级烷氧基、任选取代的芳基、任选取代的低级芳基烷基、任选取代的低级芳基烷氧基、任选取代的杂环基和任选取代的低级杂环基烷基；或

[0377] R_{35}和 R_{35a}与它们所连接的原子或个别原子一起结合形成任选取代的 5-7 元杂环基；且

[0378] m 是 0-5 的整数；

[0379] n 是 1-2 的整数；且

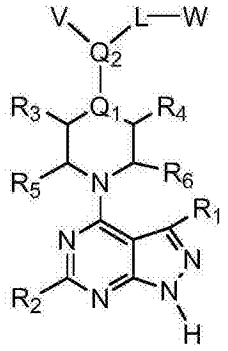
[0380] 条件是当 X_{22}是 CR_{23}且 X_{23}是 N 时，则 R 不是任选取代的芳基、芳基烷基或杂芳基，且条件是当 X_{22}是 N 且 X_{23}是 CR_{24}时，则 R 不是是任选取代的芳基或杂芳基，和 R_{21}不是 $-NR_{35}R_{35a}$，且条件是当 X_{22}是 CR_{23}且 X_{23}是 CR_{24}时，则 R_{21}不是任选取代的芳基；

[0381] 且条件是以下化合物不包含在式 I 中：4-(4-(2- 氟苯基）哌嗪 -1- 基）-1H- 吡唑并 [3,4-d] 嘧啶、4-(4-(3- 氯苯基）哌嗪 -1- 基）-1H- 吡唑并 [3,4-d] 嘧啶、6-(4-(2- 硝基 -4-（三氟甲基）苯基）哌嗪 -1- 基）-7H- 嘌呤、6-(4-(4- 氟苯基）哌嗪 -1- 基）-7H- 嘌呤、6-(4-(2,5- 二甲基苯基）哌嗪 -1- 基）-7H- 嘌呤、6-(4-(3,4-di 氯苯基）哌嗪 -1- 基）-7H- 嘌呤、6-(4-(2- 氟苯基）哌嗪 -1- 基）-7H- 嘌呤、6-(4-(3- 氯苯基）哌嗪 -1- 基）-7H- 嘌呤、6-(4-(4- 甲氧基苯基）哌嗪 -1- 基）-7H- 嘌呤、6-(4-(4- 硝基苯基）哌嗪 -1- 基）-7H- 嘌呤、6-(4- 苯基哌嗪 -1- 基）-7H- 嘌呤、4-(4- 苯基哌嗪 -1- 基）-7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶、4- 苯基 -1-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基）哌啶 -4- 醇、6-(4-(2- 甲氧基苯基）哌嗪 -1- 基）-7H- 嘌呤、6-(4-(2- 氯苯基）哌嗪 -1- 基）-7H- 嘌呤、6-(4- 邻甲苯基哌嗪 -1- 基）-7H- 嘌呤、6-(4-(3-（三氟甲基）苯基）哌嗪 -1- 基）-7H- 嘌呤、6-(4-(2- 甲氧基苯基）哌嗪 -1- 基）-7H- 嘌呤。

[0382] 用于描述式 108 范围的术语在 WO 2005/117909（美国国家阶段申请号 11/568,173）中描述，该专利申请通过引用并入本文。例如，对于式 108，“任选取代的芳基”具有在 WO 2005/117909（美国国家阶段申请号 11/568,173）中给出的含义。当式 108 的化合物在本申请中描述时，无论是通过结构或使用术语“式 108”，用于描述该化合物的术语均通过 WO 2005/117909（美国国家阶段申请号 11/568,173）定义。

[0383] 在另一个实施方式中，一种或多种化疗剂具有式 109：

[0384]



109

[0385] 或者是其可药用的盐或水合物，其中：

[0386] R_1是 H、卤素、氰基、芳基、杂芳基、C_{1-4}烷基、C_2-C_6烯基或 C_2-C_6炔基，其中所述芳基、杂芳基、烷基、烯基和炔基被一个或两个独立地选自 CO_2R^{10}、$CONR^{10}R_{11}$、OR^{10}和 $NR^{10}R_{11}$的基团任选取代；

[0387] R_2是 H、NH_2、SH、OH 或 C_1-C_2烷基；

[0388] R_3、R_4、R_5和 R_6各自独立地是 H、氧代、CO_2R^{10}、$CONR^{10}R_{11}$、C_{1-4}烷基、C_1-C_6烷氧基或 C_1-C_6烷氧基 -C_1-C_4烷基，其中所述每个基团中的 C_1-C_4烷基、C_1-C_6烷氧基和 C_1-C_6烷氧基 -C_1-C_4烷基独立地被 1 或 2 个独立地 CO_2R^{10}、$CONR^{10}R_{11}$、OR^{10}和 $NR^{10}R_{11}$的取代基任选取代，或

[0389] R_3和 R_5与它们所连接的碳一起形成 C_3-C_7碳环，其中所述环被 H、卤素、氰基、硝基或氨基任选取代，

[0390] R_4和 R_6与它们所连接的碳一起形成 C_3-C_7碳环，其中所述环被 H、卤素、氰基、硝基或氨基任选取代，R_3和 R_6与它们所连接的碳一起形成桥接的 C_5-C_7碳环，其中所述环被 H、卤素、氰基、硝基或氨基任选取代，或

[0391] R_4和 R_5与它们所连接的碳一起与它们所连接的碳一起形成桥接的 C_5-C_7碳环，其中所述环被 H、卤素、氰基、硝基或氨基任选取代；

[0392] L 是 C_{0-4}烷基、C_2-C_6烯基、$-N(R^{12})-$、$-C(O)N(R^{12})-$、$-N(R^{12})C(O)-$、$-C(O)-$、$-O-(CH_2)_n-$ 或 $-(CH_2)_n-O-$，其中 n 是 1-4；

[0393] Q_1是 N 或 CR_{13}，其中 R_{13}是 H 或 $C(O)NR^{12}(CH_2)_nNR^{10}R_{11}$；

[0394] Q_2是化学键、CR_{14}、O 或 N，其中 R_{14}是 H、OH、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、$NR_{15}R_{15}$，其中 R_{15}是 H 或 C_1-$_4$烷基，或 Q_2和 V 一起形成 C(=O)；

[0395] 当 Q_2是化学键时，

[0396] V 不存在且 R_{13}不是 H；

[0397] 当 Q_1是 CR_{13}且 Q_2是 CH 时，

[0398] V 是 H、OH、NH_2、C_1-C_6烷氧基、$NR^{10}R_{11}$、$O(CH_2)_nNR^{10}R_{11}$、与 4-7 元杂环基的 C 或 N 连接的 $O(CH_2)_n$、$NR^{12}(CH_2)_nNR^{10}R_{11}$、$NR^{12}C(O)NR^{12}(CH_2)_nNR^{10}R_{11}$、$NR^{12}C(O)(CH_2)_nNR^{10}R_{11}$、$(CH_2)_mO(CH_2)_nNR^{10}R_{11}$、$(CH_2)_mNR^{12}(CH_2)_nNR^{10}R_{11}$、$(CH_2)_mCHR^{12}(CH_2)_nNR^{10}R_{11}$、被 OH 或 $NR^{10}R_{11}$任选取代的 C_{1-4}烷基，或

[0399] V 是含有 1-3 个 O 原子或 N 原子的 4-7 元不饱和环，或

[0400] V 是双环增溶基团；

[0401] 当 Q_1是 N 且 Q_2是 CH 时，或当 Q_1是 CR_{13}且 Q_2是 O 或 N 时，

[0402] V 是 H、$(CH_2)_mO(CH_2)_nNR^{10}R_{11}$、$(CH_2)_mNR^{12}(CH_2)_nNR^{10}R_{11}$、$(CH_2)_mCHR^{12}(CH_2)_nNR^{10}R_{11}$、C(O)$NR^{12}(CH_2)_nNR^{10}R_{11}$、C(O)$(CH_2)_nNR^{10}R_{11}$、C(O)O$(CH_2)_nNR^{10}R_{11}$、C(O)C(O)$NR^{12}(CH_2)_nNR^{10}R_{11}$、$SO_2(CH_2)_nNR^{10}R_{11}$、C(O)-$C_2$-$C_6$烯基或被 OH 或 $NR^{10}R_{11}$任选取代的 C_{1-4}烷基，或

[0403] V 是含有 1-3 个 O 或 N 原子且被 1 或 2 个 C_1-C_3烷氧基基团任选取代的 4-7 元饱和或不饱和环或杂环，或

[0404] V 是“双环增溶基团”；

[0405] m 是 1-3，

[0406] n 是 1-4，

[0407] W 是 C_1-C_6烷基、$NR^{10}R_{11}$或 W 是

[0408] 芳基、C_3-C_7环烷基、杂环基、杂芳基或含有 0-4 个选自 N、O 和 S 的环原子的 5-12 元饱和、部分饱和或不饱和的稠双环或稠三环环体系，其中每个芳基、环烷基、杂环基、杂芳基和稠双环或稠三环环体系被 1、2 或 3 个独立地选自卤素、CN、NO_2、CF_3、OH、$NR^{10}R_{11}$、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、NO_2、C(O)OC_1-C_6烷基、C(O)NR^{12}-C_1-C_6烷氧基、C(O)NR^{12}- 杂环基、芳基、O- 芳基、O-CH_2- 芳基、N- 芳基的取代基任选取代，其中每个芳基取代基任选地被卤素进一步取代，或

[0409] V、Q_2、L 和 W 一起形成芳基环、杂芳基环、C_3-C_7环烷基环、杂环基环或含有 0-4 个选自 N、O 和 S 的环原子的 5-12 元饱和、部分饱和或不饱和的稠双环或稠三环环体系，其中每个芳基、环烷基、杂环基、杂芳基和稠双环或稠三环环体系被 1、2 或 3 个独立地选自卤素、CN、NO_2、CF_3、OH、$NR^{10}R_{11}$、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、NO_2、C(O)OC_1-C_6烷基、C(O)NR^{12}-C_1-C_6烷氧基、C(O)NR^{12}- 杂环基、芳基、O- 芳基、O-CH_2- 芳基、N- 芳基的取代基任选取代，其中每个芳基取代基任选地被卤素进一步取代；且

[0410] R^{10}、R_{11}和 R^{12}各自独立地是 H 或者被芳基或杂芳基任选取代的 C_{1-6}烷基，

[0411] 条件是所述化合物不是选自下述的化合物：

[0412] 4-(4-(2- 氟苯基）哌嗪 -1- 基）-1H- 吡唑并 [3,4-d] 嘧啶；

[0413] 4-(4-(3- 氯苯基）哌嗪 -1- 基）-1H- 吡唑并 [3,4-d] 嘧啶；

[0414] 4-(1H- 吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 -4- 基）哌嗪 -1- 甲酸乙酯；

[0415] 4-(1H- 吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 -4- 基）哌嗪 -1- 甲酸叔丁酯；和

[0416] N-(4- 苯氧基苯基）-4-(1H- 吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 -4- 基）哌嗪 -1- 甲酰胺。

[0417] 用于描述式 109 范围的术语在 WO 2006/071819（美国国家阶段申请号 11/722,291）中描述，该专利申请通过引用并入本文。例如，对于式 109，“任选取代的芳基”具有在 WO 2006/071819（美国国家阶段申请号 11/722,291）中给出的含义。当式 109 的化合物在本申请中描述时，无论是通过结构或使用术语“式 109”，用于描述该化合物的术语均通过 WO 2006/071819（美国国家阶段申请号 11/722,291）。

[0418] 对于每个前述实施方式，式 I 的化合物可以从以下任何实施方式中选择，包括从表 1 的代表性化合物中选择。

[0419] 在本发明的另一个实施方式中，式 I 的化合物是以下的化合物：其中 R^7是卤素且所有其他基团如发明内容中 A 组、B 组、C 组或 D 组的定义的那些化合物。在另一个实施方式中，R^7是碘或溴。在另一个实施方式中，R^7是碘。在另一个实施方式中，该化合物是其中 R^7是碘或溴且所有其它基团是如发明内容中 A 组的定义的那些化合物。

[0420] 在本发明的另一个实施方式中，式 I 的化合物是以下的化合物：其中 X 是卤素，且所有其它基团如发明内容中对 A 组、B 组、C 组或 D 组的定义。在另一个实施方式中，X 是氟或氯。在另一个实施方式中，X 是氟。在另一个实施方式中，所述化合物是以下的化合物：其中 X 是氟或氯，且所有其它基团如发明内容中 A 组的定义。

[0421] 在本发明的另一个实施方式中，式 I 的化合物是以下的化合物：其中 R^7 和 X 是卤素且所有其它基团如发明内容中 A 组、B 组、C 组或 D 组的定义的那些化合物。更具体的说，R^7 是碘且 X 是氟。在另一个实施方式中，所述化合物是其中 R^7 是碘且 X 是氟且所有其它基团是如发明内容中 A 组的定义的那些化合物。

[0422] 在本发明的另一个实施方式中，式 I 的化合物是以下的化合物：其中 R^1、R^2、R^5 和 R^6 是氢且所有其它基团如发明内容中 A 组、B 组、C 组或 D 组的定义的那些化合物。在另一个实施方式中，R^1、R^2、R^5 和 R^6 是氢且所有其它基团是如发明内容中 A 组的定义的那些化合物。

[0423] 在本发明的另一个实施方式中，式 I 的化合物选自其中所有基团如发明内容中的定义的 A 组。

[0424] 在本发明的另一个实施方式 (A1) 中，式 I 的化合物是以下的化合物：其中 X 和 R^7 是卤素且所有其它基团是如发明内容中对 A 组化合物的定义的那些化合物。

[0425] 在另一个实施方式 (A2) 中，式 I 的化合物选自其中 R^{10} 和 R^{12} 独立地是氢或卤素的 A 组的化合物。在另一个实施方式中，R^{10} 和 R^{12} 独立地是氢或氟。在另一个实施方式中，R^{10} 是 3- 氟和 R^{12} 是氢。在另一个实施方式中，R^{10} 和 R^{12} 是氟，在另一个实施方式中，3- 氟和 4- 氟、4- 氟和 5- 氟、或者 4- 氟和 6- 氟。

[0426] 在本发明的另一个实施方式 (A3) 中，式 I 的化合物是以下的化合物：其中 R^1、R^2、R^5 和 R^6 是氢且所有其它基团是如发明内容中 A 组的定义的那些化合物。

[0427] 在另一个实施方式 (A4) 中，式 I 的化合物选自 A 组，其中 X、R^7 和 A 如发明内容所定义；且

[0428] R^1、R^2、R^3、R^4、R^5 和 R^6 之一是卤素、硝基、$-NR^8R^{8'}$、$-OR^8$、$-NHS(O)_2R^8$、-CN、$-S(O)_mR^8$、$-S(O)_2NR^8R^{8'}$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)R^{8'}$、$-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$、$-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基或杂环烷基；其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基和杂环烷基独立地被一个、二个、三个、四个、五个、六个或七个独立地选自下组的基团任选取代：卤素、烷基、卤代烷基、硝基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、$-OR^8$、$-NR^8R^{8'}$、$-NR^8S(O)_2R^9$、-CN、$-S(O)_mR^9$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$ 和 $-NR^8C(O)R^{8'}$；且 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5 和 R^6 中的其它基团如发明内容所定义；或

[0429] R^1 和 R^2 之一与它们所连接得碳一起、R^3 和 R^4 与它们所连接的碳一起、且 R^5 和 R^6 与它们所连接的碳一起形成 C(O) 或 C(=NOH)；且 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5 和 R^6 中的其它基团如发明内容所定义。

[0430] 在本发明的另一个实施方式 (A5) 中，式 I 的化合物选自 A 组，其中 X、R^7 和 A 如发明内容所定义；且

[0431] R^3是卤素、硝基、$-NR^8R^{8'}$、$-OR^8$、$-NHS(O)_2R^8$、-CN、$-S(O)_mR^8$、$-S(O)_2NR^8R^{8'}$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)R^{8'}$、$-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$、$-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基或杂环烷基；其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基和杂环烷基独立地被一个、两个、三个、四个、五个、六个和七个独立地选自下组的基团任选取代：卤素、烷基、卤代烷基、硝基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、$-OR^8$、$-NR^8R^{8'}$、$-NR^8S(O)_2R^9$、-CN、$-S(O)_mR^9$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$和$-NR^8C(O)R^{8'}$；且R^4如发明内容所定义；或

[0432] R^3和R^4与它们所连接的碳一起形成C(O)或C(=NOH)；且

[0433] R^1、R^2、R^5和R^6如发明内容所定义。

[0434] 在实施方式A5的另一个实施方式中，式I的化合物是以下的化合物：其中R^1、R^2、R^5和R^6是氢的化合物。

[0435] 在本发明的另一个实施方式(A6)中，式I的化合物选自A组，其中X、R^7和A如发明内容所定义；且

[0436] R^3和R^4独立地是卤素、硝基、$-NR^8R^{8'}$、$-OR^8$、$-NHS(O)_2R^8$、-CN、$-S(O)_mR^8$、$-S(O)_2NR^8R^{8'}$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)R^{8'}$、$-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$、$-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基或杂环烷基；其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基和杂环烷基独立地被一个、两个、三个、四个、五个、六个和七个独立地选自下组的基团任选取代：卤素、烷基、卤代烷基、硝基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、$-OR^8$、$-NR^8R^{8'}$、$-NR^8S(O)_2R^9$、-CN、$-S(O)_mR^9$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$和$-NR^8C(O)R^{8'}$；或

[0437] R^3和R^4与它们所连接的碳一起形成C(O)或C(=NOH)；

[0438] R^1、R^2、R^5和R^6如发明内容所定义。

[0439] 在实施方式A6的另一个实施方式中，式I的化合物是以下的化合物：其中R^1、R^2、R^5和R^6是氢的化合物。

[0440] 在本发明的另一个实施方式(A7)中，式I的化合物选自A组，其中X和R^7是卤素；A是被R^{10}和R^{12}任选取代的亚苯基，其中R^{10}和R^{12}独立地是氢或卤素；R^1、R^2、R^5和R^6是氢；

[0441] R^3是氢和R^4是$-NR^8R^{8'}$(其中R^8是氢、羟基、烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，且$R^{8'}$是羟基、烷氧基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基)、$-NHS(O)_2R^8$、-CN、$-S(O)_mR^8$、$-S(O)_2NR^8R^{8'}$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)R^{8'}$、烯基和炔基；其中烯基和炔基被一个、两个、三个、四个、五个、六个或七个独立地选自下组的基团任选取代：卤素、烷基、卤代烷基、硝基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、$-OR^8$、$-NR^8R^{8'}$、$-NR^8S(O)_2R^9$、-CN、$-S(O)_mR^9$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)$

$NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$和$-NR^8C(O)R^{8'}$;或

[0442] R^3和R^4与它们所连接的碳一起形成C(O)或C(=NOH);

[0443] m、$R^{8''}$和R^9如发明内容中对于A组的化合物的定义组;除非在该实施方式中另外指出,R^8和$R^{8'}$如发明内容中对A组化合物的定义。

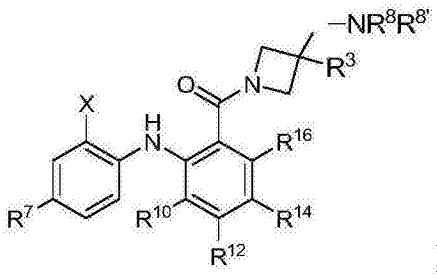
[0444] 在本发明的另一个实施方式(A8)中,式I的化合物选自A组,其中R^3是氢、卤素、羟基、烷氧基或氨基。在另一个实施方式中,R^3是氢、氟、羟基,甲氧基或氨基。在另一个实施方式中,R^3是氢或羟基。在另一个实施方式中,R^3是羟基。

[0445] 在实施方式A8的另一个实施方式中,式I的化合物是如下的化合物:其中X和R^7是卤素;A是被R^{10}和R^{12}任选取代的亚苯基,其中R^{10}和R^{12}独立地是氢或卤素;R^1、R^2、R^5和R^6是氢;且R^4如发明内容中对A组的化合物的定义。

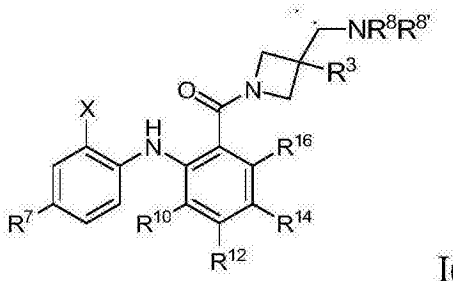
[0446] 本发明的另一个实施方式(A9)是如下的化合物:其中式I的化合物选自A组,其中R^1、R^2、R^5和R^6是氢;R^3是氢、卤素、羟基、烷氧基或氨基;且R^4是被$-NR^8R^{8'}$取代的杂环烷基、杂芳基或烷基,其中R^8和$R^{8'}$及所有其它基团如发明内容中对A组的化合物的定义。

[0447] 在实施方式A9的另一个实施方式中,式I的化合物是如下化合物:其中R^4是被$-NR^8R^{8'}$取代的烷基,其中R^8和$R^{8'}$和所有其它基团如发明内容中对A组的化合物的定义。在另一个实施方式中,所述化合物具有式I(a)或I(b):

[0448]



I(a);



I(b)

[0449] 其中R^3如A9中的定义;X、R^7、R^8、$R^{8'}$、R^{10}、R^{12}、R^{14}和R^{16}如发明内容中对A组的化合物的定义。

[0450] 在实施方式A9的另一个实施方式中,式I的化合物是如下的化合物:其中R^4是杂环烷基。

[0451] 在实施方式A9的另一个实施方式中,式I的化合物是如下的化合物:X和R^7是卤素;A被R^{10}和R^{12}任选取代的亚苯基,其中R^{10}和R^{12}独立地是氢或卤素;R^3是羟基;且R^4是被$-NR^8R^{8'}$取代的烷基,或R^4是被一个、两个或三个独立地选自下组的基团任选取代的杂环烷基:卤素、烷基、卤代烷基、硝基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基、$-OR^8$、$-NR^8R^{8'}$、$-NR^8S(O)_2R^9$、-CN、$-S(O)_mR^9$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$和$-NR^8C(O)R^{8'}$;且其中m、R^3、R^8、$R^{8'}$、$R^{8''}$和R^9如发明内容中对A组化合物的定义。

[0452] 在本发明的另一个实施方式(A10)中,式I的化合物选自A组,其中

[0453] R^4是

[0454] a)氢;

[0455] b)$-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$;

[0456] c)$-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$;

[0457] d)-$CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2)$；

[0458] e)-$CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN)$；

[0459] f)-$CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$；

[0460] g)-$CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$；

[0461] h)烷基；

[0462] i)被一个或两个 $-OR^8$取代的烷基，其中 R^8是氢、芳基或烷基，其中烷基被一个或两个羟基取代；

[0463] j)被一个、两个或三个卤素取代的烷基；

[0464] k)被硝基取代的烷基；

[0465] l)被 $-S(O)_mR^9$取代的烷基（其中 m 是 0 和 R^9是芳基）；

[0466] m)被任选取代的杂环烷基取代的烷基；

[0467] n)烯基；

[0468] o)-$NR^8R^{8'}$（其中 R^8和 $R^{8'}$独立地是氢；烷基；烯基；被一个或两个羟基取代的烷基；被一个或两个 $-NR^{30}R^{30'}$取代的的烷基，其中 R^{30}和 $R^{30'}$独立地是氢、烷基或羟烷基；被任选取代的杂芳基取代的烷基；或被任选取代的环烷基取代的烷基）；

[0469] p)-$C(O)NR^8R^{8'}$（其中 R^8是氢、烷基或烯基；且 $R^{8'}$是氢；羟基；烷基；烯基；被一个或两个羟基取代的烷基；被任选取代的杂环烷基取代的烷基；被 $-NR^{30}R^{30'}$取代的烷基，其中 R^{30}和 $R^{30'}$独立地是氢、烷基或羟烷基；或任选取代的烷氧基）；

[0470] q)-$NR^8C(O)OR^{8'}$（其中 R^8和 $R^{8'}$独立地是氢、烷基或烯基）；

[0471] r)被 $-NR^8R^{8'}$取代的烷基（其中 R^8是氢、烷基、烯基、炔基或被一个或两个羟基取代的烷基；且 $R^{8'}$是氢；羟基；烷氧基；烷基；烯基；炔基；任选取代的烷氧基；被一个或两个羟基取代的烷基；被一个或两个烷氧基取代的烷基；被 $-NR^{30}R^{30'}$取代的烷基，其中 R^{30}和 $R^{30'}$独立地是氢、烷基或羟烷基；被一个或两个羟基及一个或两个 $-NR^{30}R^{30'}$取代的烷基，其中 R^{30}和 $R^{30'}$独立地是氢、烷基或羟烷基；被一个、两个、三个、四个或五个卤素取代的烷基；被任选取代的环烷基取代的烷基；被任选取代的芳基取代的烷基；被一个或两个羟基和一个任选取代的芳基取代的烷基；被任选取代的杂环烷基取代的烷基；被任选取代的杂芳基取代的烷基；杂芳基；芳基；被一个或两个羟基取代的芳基；被一个或两个烷氧基取代的芳基；被一个或两个卤素取代的芳基；被一个或两个 $-NR^{32}C(O)R^{32a}$取代的芳基，其中 R^{32}是氢或烷基，且 R^{32a}是烷基、烯基、烷氧基或环烷基；被 $-NR^{34}SO_2R^{34a}$取代的芳基，其中 R^{34}是氢或烷基，且 R^{34a}是烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基；环烷基；被一个或两个羟基取代的环烷基；被一个或两个羟基及一个或两个羟烷基取代的环烷基；被一个或两个烷氧基取代的环烷基；被羧基取代的环烷基；被 $-C(O)NR^{33}R^{33a}$取代的环烷基，其中 R^{33}是氢或烷基，且 R^{33a}是烷基、烯基、炔基或环烷基；被 $-C(O)NR^{33}R^{33a}$取代的环烷基，其中 R^{33}是氢或烷基，且 R^{33a}是烷基、烯基、炔基或环烷基；被任选取代的环烷基取代的环烷基；杂环烷基；被烷基取代的杂环烷基；被烷氧基羰基取代的杂环烷基；被任选取代的芳基烷基取代的杂环烷基；被一个或两个羟基取代的杂环烷基；被一个或两个烷氧基取代的杂环烷基；被一个或两个羟基取代的杂环烷基烷基；被一个或两个羟基、一个或两个烷氧基及一个或两个羟烷基取代的杂环烷基；被任选取代的芳氧基取代的烷基；被 $-S(O)_nR^{31}$取代的烷基，其中 n 是 0，且 R^{31}是烷基；被羧基取代的烷基；被烷氧基羰基取代的烷基；或被 $-NR^{32}C(O)R^{32a}$取代的取代的烷

基，其中 R^{32}是氢或烷基，且 R^{32a}是烷基、烯基、烷氧基或环烷基）；

[0472] s)-$NR^8C(O)R^{8'}$（其中 R^8是氢、烷基或烯基；且 $R^{8'}$是氢；烷基；被一个或两个羟基取代的烷基；被任选取代的杂环烷基取代的烷基；被 $-NR^{30}R^{30'}$取代的烷基，其中 R^{30}和 $R^{30'}$独立地是氢、烷基、羟烷基或烯基）；

[0473] t）环烷基；

[0474] u）被 $-NR^8R^{8'}$取代的环烷基，其中 R^8和 $R^{8'}$独立地是氢、烷基或烯基；

[0475] v）杂环烷基；

[0476] w）被 $-NR^8R^{8'}$取代的杂环烷基，其中 R^8和 $R^{8'}$独立地是氢、烷基或烯基；

[0477] x）被一个或两个烷基取代的杂环烷基；

[0478] y）被 $-C(O)OR^8$取代的杂环烷基，其中 R^8是烷基或烯基；

[0479] z）被 $-NR^8C(O)R^{8'}$取代的烷基（其中 R^8是氢、烷基或烯基；且 $R^{8'}$是烷基、烯基、或者被烷氧基、芳基和一个、两个或三个卤素取代的烷基）；

[0480] aa）杂芳基；

[0481] bb）被 $-NR^8R^{8'}$取代的杂芳基，其中 R^8和 $R^{8'}$独立地是氢、烷基或烯基；被任选取代的杂芳基取代的烷基；

[0482] cc）被 $-NR^8S(O)_2R^9$取代的烷基，其中 R^8是氢、烷基或烯基，且 R^9是烷基或烯基；

[0483] dd）被 $-NR^8C(O)OR^{8'}$取代的烷基，其中 R^8和 $R^{8'}$独立地是氢、烷基或烯基；

[0484] ee）被一个芳基和一个 $-NR^8R^{8'}$取代的烷基，其中 R^8和 $R^{8'}$独立地是氢、烷基或烯基；或

[0485] ff）被一个或两个 $-OR^8$（其中 R^8是氢）及一个或两个 $-NR^8R^{8'}$（其中 R^8和 $R^{8'}$独立地是氢、烷基或烯基）取代的烷基。

[0486] 在另一个实施方式中，R^4是氢、$-CH_2N(H)(NHCH_3)$、$-CH_2NHC(=NH)(NH_2)$、$-CH_2NHC(=NH)(NHNO_2)$、$-CH_2NHC(=NH)(NHCN)$、$-CH_2NHC(=NH)$（苯基）、$-CH_2NHC(NH_2)=CH(NO_2)$、甲基、乙基、羟甲基、2,3-二羟基丙基、3-羟基-2-甲基-丙-2-基、N-(1-甲氧基-丙-2-基)-氨基甲基、N-(乙氧基丙基)-氨基甲基、N-(乙氧基乙基)-氨基甲基、N-(2,2-二甲氧基乙基)-氨基甲基、N-(甲氧基乙基)-氨基甲基、N-(异丙氧基乙基)-氨基甲基、三氟甲基、1-硝基-乙基、1-甲基-1-硝基-乙基、1-硝基-丙基、3-甲基-1-硝基-丁基、苯硫基甲基、烯丙基、乙烯基、2-甲硫基-乙基氨基甲基、3-甲硫基-丙基氨基甲基、N-(叔丁氧基羰基氨基丙基)-氨基甲基、N-(1-羧基乙基)-氨基甲基、N-(1R-羧基乙基)-氨基甲基、N-(1S-羧基乙基)-氨基甲基、N-(1-甲氧基羰基乙基)-氨基甲基、$-NH_2$、$-NH(CH_2)_3CH_3$、$-NHCH_3$、$-NH(CH_2CH_3)$、$-NHCH_2CH(CH_3)_2$、$-NHCH_2CH_2OH$、$-NHCH_2CH_2CH_2NH_2$、$-N(CH_3)CH_2CH_2$（杂芳基）、$-NHCH_2$（环烷基）、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NHOH$、$-C(O)NH(OCH_2CH(OH)CH_2OH)$、$-C(O)NH(CH_2)_3CH_3$、$-C(O)NHCH_2CH=CH_2$、$-C(O)NHCH_2CH_3$、$-C(O)NHCH_2CH_2OH$、$-C(O)NHCH_2CH(OH)CH_2OH$、$-C(O)NHCH_2CH_2CH(OH)CH_2OH$、$-C(O)NHCH_2CH_2$（哌啶-1-基）、$-C(O)NH$（苯基）、$-C(O)NHCH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$、$-NHC(O)OC(CH_3)_3$、$-NHC(O)OCH_3$、氮杂环丁基甲基、吡咯烷基甲基、3-羟基-吡咯烷基甲基、2-(甲氧基甲基)-吡咯烷基甲基、2S-(甲氧基甲基)-吡咯烷基甲基、2R-(甲氧基甲基)-吡咯烷基甲基、吗啉基甲基、羟基哌啶基甲基、4-烷基-哌嗪基甲基、4-烷基-高哌嗪基甲基、4-(杂环烷基)-哌啶基甲基、4-(二烷基氨基烷基)-哌嗪基甲基、N-羟基氨基甲基、N-甲氧基氨基甲基、N-乙氧基氨基甲基、N-乙基氨基甲基、1-(N-乙基-氨基)-乙基、N,N-二乙基氨

基甲基、N,N-二甲基氨基甲基、氨基甲基、1-氨基-乙基、1R-氨基-乙基、1S-氨基-乙基、1-(甲基氨基)-乙基、1-(N,N-二甲基氨基)-乙基、1-氨基-1-甲基-乙基、1-氨基丙基、1S-氨基丙基、1R-氨基丙基、N-(正丙基)-氨基甲基、N-(异丙基)-氨基甲基、2-(N-异丙基氨基)-乙基、3-(N-异丙基氨基)-2-甲基-丙-2-基、1-(N-乙基-氨基)-丙基、1-(N,N-二乙基-氨基)-丙基、1-氨基丁基、1-氨基-异丁基、N-(2-氨基乙基)-氨基甲基、N-(正丁基)-氨基甲基、N-异丁基氨基甲基、叔丁基氨基甲基、1-(叔丁基氨基)-乙基、仲丁基氨基甲基、N-(2-甲基-丁-3-基)-氨基甲基、N-(3,3-二甲基-丁基)-氨基甲基、N-(3-甲基丁-3-基)-氨基甲基、N-(2-甲基丁基)-氨基甲基、N-(戊-3-基)-氨基甲基、正戊基氨基甲基、异戊基氨基甲基、仲戊基氨基甲基、新戊基氨基甲基、N-(2,2,4-三甲基-戊-4-基)-氨基甲基、N-(2-乙基-丁基)-氨基甲基、N-烯丙基-氨基甲基、3-甲基-丁-1-炔-3-基氨基甲基、N-(2,3-二羟基丙氧基)-氨基甲基、N-环丙基氨基甲基、N-环丁基氨基甲基、N-环戊基氨基甲基、N-环戊烯-4-基氨基甲基、N-(1(R,S)-羟基-环戊-2-基)-氨基甲基、N-(1S-羟基-环戊-2-基)-氨基甲基、N-(1R-羟基-环戊-2-基)-氨基甲基、N-(1(R,S)-羟基-1-甲基-环戊-2-基)-氨基甲基、N-(1S-羟基-1-甲基-环戊-2-基)-氨基甲基、N-(1R-羟基-1-甲基-环戊-2-基)-氨基甲基、N-(3,4-二羟基-环戊基)-氨基甲基、N-(1-羟甲基-环戊-1-基)-氨基甲基、N-(2,3-二羟基-4-羟甲基-环戊基)-氨基甲基、N-(1(R,S)-甲氧基-环戊-2-基)-氨基甲基、N-(1S-甲氧基-环戊-2-基)-氨基甲基、N-(1R-甲氧基-环戊-2-基)-氨基甲基、N-(1-羧基-环戊基)-氨基甲基、N-环己基氨基甲基、N-(1(R,S)-羟基-环己-2-基)-氨基甲基、N-(顺-4-羟基-环己基)-氨基甲基、N-(反-4-羟基-环己基)-氨基甲基、1-[N-(顺-4-羟基-环己基)-氨基]-乙基、1-[N-(反-4-羟基-环己基)-氨基]-乙基、N-(1(R)-羟基-环己-2-基)-氨基甲基、N-(1(S)-羟基-环己-2-基)-氨基甲基、N-(1-羟甲基-环己基)-氨基甲基、N-(2-环己基-环己基)-氨基甲基、N-{(2R,3S,4R,6R)-2-(羟甲基)-3,4-二羟基-6-甲氧基-四氢-2H-吡喃-5-基}-氨基甲基、N-(环庚基)-氨基甲基、N-(环辛基)-氨基甲基、[(1r,3r,5R,7R)-三环[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基氨基]甲基、N-[1-(环丙基氨基羰基)-环戊基]-氨基甲基、-$CH_2NHC(CH_3)_2C(O)NH$(环己基)、-$CH_2NHC(CH_3)_2C(O)NH(CH_2CH_3)$、N-(1-苄氧基-环戊-2-基)-氨基甲基、N-(环丙基甲基)-氨基甲基、N-(环己基甲基)-氨基甲基、N-(1-环己基乙基)-氨基甲基、N-(咪唑基)-氨基甲基、N-(1,3,5-三嗪基)-氨基甲基、N-(5-羟基-吡唑-3-基)-氨基甲基、N-(5-甲基-吡唑-3-基)-氨基甲基、N-(苯并咪唑基)-氨基甲基、N-(嘧啶-2-基)-氨基甲基、N-(吡啶-2-基)-氨基甲基、N-(吡啶-3-基)-氨基甲基、N-(吡啶-4-基)-氨基甲基、N-二氢化茚-1-基-氨基甲基、N-二氢化茚-2-基-氨基甲基、苯基氨基甲基、N-(2-羟基苯基)-氨基甲基、N-(3-羟基苯基)-氨基甲基、N-(4-羟基苯基)-氨基甲基、N-(2-甲氧基苯基)-氨基甲基、N-(3-甲氧基苯基)-氨基甲基、N-(4-甲氧基苯基)-氨基甲基、N-(2-氟苯基)-氨基甲基、N-(3-氟苯基)-氨基甲基、N-(4-氟苯基)-氨基甲基、N-(2-氯苯基)-氨基甲基、N-(3-氯苯基)-氨基甲基、N-(4-氯苯基)-氨基甲基、N-(3-甲基羰基氨基-苯基)-氨基甲基、N-(4-甲基羰基氨基-苯基)-氨基甲基、N-(2-氨基苯基)-氨基甲基、N-(3-氨基苯基)-氨基甲基、N-(4-氨基苯基)-氨基甲基、N-(2-甲基磺酰基氨基苯基)-氨基甲基、N-(3-甲基磺酰基氨基苯基)-氨基甲基、N-(4-甲基磺酰基氨基苯基)-氨基甲基、N-(2-氟-4-羟基-苯

基)-氨基甲基、N-(3-氟-4-羟基-苯基)-氨基甲基、N-(苄基)-氨基甲基、N-(2-羟基苯基甲基)-氨基甲基、N-(3-羟基苯基甲基)-氨基甲基、N-(4-羟基苯基甲基)-氨基甲基、N-(2-(N-甲基哌嗪-1-基)-苯基甲基)-氨基甲基、N-(4-烷基-苯乙基)-氨基甲基、N-(1-羟基-3-苯基-丙-2-基)-氨基甲基、N-(吡咯烷-2-基甲基)-氨基甲基、N-(N-烷基-吡咯烷基甲基)-氨基甲基、N-(N-烷基-吡咯烷基乙基)-氨基甲基、N-(吡咯烷基丙基)-氨基甲基、N-(1,1-二甲基-2-吡咯烷-1-基-乙基)-氨基甲基、N-(四氢呋喃基甲基)-氨基甲基、N-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-氨基甲基、N-(四氢-2H-吡喃基乙基)-氨基甲基、N-(哌啶-4-基甲基)-氨基甲基、N-(N-甲基哌啶-4-基甲基)-氨基甲基、N-(N-叔丁氧基羰基哌啶-4-基甲基)-氨基甲基、N-(N-甲基咪唑-4-基甲基)-氨基甲基、N-(N-甲基咪唑-5-基甲基)-氨基甲基、N-[2-(咪唑-4-基)-乙基]-氨基甲基、N-[3-(咪唑基)-丙基]-氨基甲基、N-(吡啶-3-基乙基)-氨基甲基、N-(吡啶-4-基乙基)-氨基甲基、N-(噻吩-2-基乙基)-氨基甲基、N-(呋喃-2-基乙基)-氨基甲基、N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基甲基)-氨基甲基、N-(2-二氢吲哚-3-基乙基)-氨基甲基、2-(N,N-二甲基氨基)-乙基氨基甲基、2-(N,N-二甲基氨基)-1-甲基-乙基氨基甲基、3-氨基丙基氨基甲基、3-(N,N-二甲基氨基)-丙基氨基甲基、3-(N,N-二乙基氨基)-丙基氨基甲基、N-(N,N-二异丙基氨基乙基)-氨基甲基、N-(N,N-二甲基氨基丁基)-氨基甲基、N-(3-羟基丙基)-氨基甲基、N-(2-羟基丙基)-氨基甲基、N-(1,2-二羟基丙基)-氨基甲基、N-(1-氨基-2-羟基-丙-3-基)-氨基甲基、N-(N-乙氧基羰基-哌啶-4-基)-氨基甲基、N-(N-苄基哌啶-4-基)-氨基甲基、N-(高哌啶-3-基)-氨基甲基、N-(N-苄基吡咯烷-3-基)-氨基甲基、N-(N-乙基哌啶-3-基) 氨基甲基、2,2,2-三氟乙基氨基甲基、3,3,3-三氟丙基氨基甲基、2,2,3,3,3-五氟丙基氨基甲基、$-CH_2N(CH_2CH_2OH)_2$、$-CH_2N(CH_3)(CH_2CH_2OH)$、$-CH_2NH(CH_2CH_2OH)$、$-CH_2NH(CH_2CH_2CH_2CH_2OH)$、$-CH_2N(CH_3)$(N-甲基-吡咯烷-3-基)、$-CH_2NH(C(CH_3)_2CH_2OH)$、$-NHC(O)CH(CH_3)_2$、$-NHC(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$、$-NHC(O)CH_2NH(CH_3)$、-NHC(O)H、$-NHC(O)CH_2CH(OH)CH_2OH$、$-NHC(O)CH_2NH_2$、$-NHC(O)CH_2N(CH_2CH_2OH)_2$、$-NHC(O)CH_2CH_2N(CH_2CH_2OH)_2$、$-NHC(O)CH_2$(4-烷基-哌嗪基)、$-NHC(O)CH_2$(哌啶基)、N-(苯氧基乙基)-氨基甲基、环戊基、1-氨基-环戊基、(顺,反)-2-氨基-环戊基、(顺,反)-2-氨基-环戊基、顺-2-氨基-环戊基、反-2-氨基-环戊基、(顺,反)-2-羟基-环己基、顺-2-羟基-环己基、反-2-羟基-环己基、(顺,反)-2-氨基-环己基、顺-2-氨基-环己基、反-2-氨基-环己基、氮杂环丁-3-基、吡咯烷基、N-烷基-吡咯烷基、3-(二烷基氨基)-吡咯烷基、哌啶基、2-甲基-哌啶-6-基、N-叔丁氧基羰基哌啶-2-基、哌嗪基、$-CH_2NHC(O)CH_3$、$-CH(CH_3)NHC(O)CH_3$、$-CH(CH_3)NHC(O)C(OCH_3)(CF_3)$ 苯基、吡咯-1-基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、咪唑-1-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、咪唑-5-基、N-甲基-咪唑-2-基、5-甲基-咪唑-2-基、1,2,4-三唑-3-基、噻唑-2-基、2-氨基嘧啶-3-基、吡啶基、苯并咪唑基、咪唑-1-基甲基、咪唑-2-基甲基、三唑基甲基、(5-氨基-3-甲基吡唑-1-基)-甲基、苯氧基甲基、甲基磺酰基氨基甲基、1-(甲氧基羰基氨基)-乙基、1-氨基-1-苯基-甲基或1-氨基-3-羟基-丙基。

[0487] 在实施方式A10的另一个实施方式中，式I的化合物是如下的化合物：X和R^7是卤素；A是被R^{10}和R^{12}任选取代的亚苯基，其中R^{10}和R^{12}独立地是氢或卤素；R^1、R^2、R^5和R^6是氢；且R^3是氢、卤素、羟基、烷氧基或氨基。

[0488] 在实施方式A10的另一个实施方式中，式I的化合物是以下的化合物：其中R^3是

氢，且 R^4是

[0489] a) 氢；

[0490] b) $-NR^8R^{8'}$（其中 R^8和 $R^{8'}$独立地是氢；烷基；烯基；被一个或两个羟基取代的烷基；被一个或两个 $-NR^{30}R^{30'}$取代的烷基，其中 R^{30}和 $R^{30'}$独立地是氢、烷基或羟烷基；被任选取代的杂芳基取代的烷基；或被任选取代的环烷基取代的烷基）；

[0491] c) $-C(O)NR^8R^{8'}$（其中 R^8是氢、烷基或烯基；且 $R^{8'}$是氢；羟基；烷基；烯基；被一个或两个羟基取代的烷基；被杂环烷基取代的烷基；被 $-NR^{30}R^{30'}$取代的烷基，其中 R^{30}和 $R^{30'}$独立地是氢、烷基或羟烷基；或任选取代的烷氧基）；

[0492] d) $-NR^8C(O)OR^{8'}$（其中 R^8和 $R^{8'}$独立地是氢、烷基或烯基）；

[0493] e) $-NR^8C(O)R^{8'}$（其中 R^8是氢、烷基或烯基；且 $R^{8'}$是氢；烷基；被一个或两个羟基取代的烷基；被任选取代的杂环烷基取代的烷基；被 $-NR^{30}R^{30'}$取代的烷基，其中 R^{30}和 $R^{30'}$独立地是氢、烷基，羟烷基或烯基）；

[0494] f) 烷基；

[0495] g) 被一个或两个 $-OR^8$（其中 R^8是氢）取代的烷基；

[0496] h) 被 $-NR^8R^{8'}$取代的烷基（其中 R^8是氢、烷基、烯基、炔基或被一个或两个羟基取代的烷基；且 $R^{8'}$是氢；烷基；烯基；炔基；被一个或两个羟基取代的烷基；被烷基取代的杂环烷基；或被 $-NR^{30}R^{30'}$取代的烷基，其中 R^{30}和 $R^{30'}$独立地是氢、烷基或羟烷基）；

[0497] i) 杂环烷基；或

[0498] j) 被 $-NR^8R^{8'}$取代的杂环烷基（其中 R^8和 $R^{8'}$独立地是氢、烷基或烯基）。

[0499] 在另一个实施方式中，R^3是氢和 R^4是氢、羟甲基、$-NH_2$、$-NH(CH_2)_3CH_3$、$-NHCH_3$、$-NH(CH_2CH_3)$、$-NHCH_2CH(CH_3)_2$、$-NHCH_2CH_2OH$、$-NHCH_2CH_2CH_2NH_2$、$-N(CH_3)CH_2CH_2$（吡啶 -2- 基）、$-NHCH_2$（环丙基）、$-NHCH_2$（环戊基）、$-NHCH_2$（环己基）、$-C(O)NHOH$、$-C(O)NH(OCH_2CH(OH)CH_2OH)$、$-C(O)NH(CH_2)_3CH_3$、$-C(O)NHCH_2CH=CH_2$、$-C(O)NHCH_2CH_3$、$-C(O)NHCH_2CH_2OH$、$-C(O)NHCH_2CH(OH)CH_2OH$、$-C(O)NHCH_2CH_2CH(OH)CH_2OH$、$-C(O)NHCH_2CH_2$（哌啶 -1- 基）、$-C(O)NH$（苯基）、$-C(O)NHCH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$、N-（异丙基）- 氨基甲基、N,N- 二甲基氨基甲基、N-(2- 氨基乙基）- 氨基甲基、$-NHC(O)OC(CH_3)_3$、$-NHC(O)OCH_3$、$-NHC(O)CH(CH_3)_2$、$-NHC(O)CH_2NH_2$、$-NHC(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$、$-NHC(O)CH_2NH(CH_3)$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)CH_2CH(OH)CH_2OH$、$-NHC(O)CH_2N(CH_2CH_2OH)_2$、$-NHC(O)CH_2CH_2N(CH_2CH_2OH)_2$、$-NHC(O)CH_2$（4- 烷基 - 哌嗪基）、$-NHC(O)CH_2$（哌啶基）、吡咯烷基、3-(di 烷基氨基）- 吡咯烷基、哌啶基、2- 甲基 - 哌啶 -6- 基、N- 甲基哌啶 -2- 基或哌嗪 -2- 基。

[0500] 在实施方式 A10 的另一个实施方式中，式 I 的化合物是以下的化合物：其中 R^3是烷氧基，且 R^4是被 $-NR^8R^{8'}$取代的烷基（其中 R^8和 $R^{8'}$独立地是氢、烷基或烯基）。在另一个实施方式中，R^3是甲氧基，且 R^4是被 $-NR^8R^{8'}$取代的烷基（其中 R^8和 $R^{8'}$独立地是氢、烷基或烯基）。

[0501] 在实施方式 A10 的另一个实施方式中，式 I 的化合物是以下的化合物：其中 R^3是卤素，且 R^4是被 $-NR^8R^{8'}$取代的烷基（其中 R^8和 $R^{8'}$独立地是氢、烷基或烯基）。在另一个实施方式中，R^3是氟且，R^4是被 $-NR^8R^{8'}$取代的烷基（其中 R^8和 $R^{8'}$独立地是氢、烷基或烯基）。

[0502] 在实施方式 A10 的另一个实施方式中，式 I 的化合物是以下的化合物：其中 R^3是氨基，且 R^4是被 $-NR^8R^{8'}$取代的烷基（其中 R^8和 $R^{8'}$独立地是氢、烷基或烯基）。

[0503] 在实施方式A10的另一个实施方式中，式I的化合物是以下的化合物：其中R^3是羟基，且R^4是

[0504] a）氢；

[0505] b）$-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$；

[0506] c）$-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$；

[0507] d）$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2)$；

[0508] e）$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN)$；

[0509] f）$-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$；

[0510] g）$-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$；

[0511] h）烷基；

[0512] i）烯基；

[0513] j）被一个或两个$-OR^8$取代的烷基，其中R^8是氢、芳基或烷基，其中烷基被一个或两个羟基取代；

[0514] k）被一个、两个或三个卤素取代的烷基；

[0515] l）被硝基取代的烷基；

[0516] m）被$-S(O)_mR^9$取代的烷基（其中m是0，且R^9是芳基）；

[0517] n）被任选取代的杂环烷基取代的烷基；

[0518] o）被$-NR^8R^{8'}$取代的烷基（其中R^8是氢、烷基、烯基、炔基或被一个或两个羟基取代的烷基；且$R^{8'}$是氢；羟基；烷氧基；烷基；烯基；炔基；任选取代的烷氧基；被一个或两个羟基取代的烷基；被$-NR^{30}R^{30'}$取代的烷基，其中R^{30}和$R^{30'}$独立地是氢、烷基或羟烷基；被一个或两个羟基和一个或两个$-NR^{30}R^{30'}$取代的烷基，其中R^{30}和$R^{30'}$独立地是氢、烷基或羟烷基；被烷基、烷氧基羰基或任选取代的芳基烷基取代的杂环烷基；被一个、两个、三个、四个或五个卤素取代的烷基；被任选取代的环烷基取代的烷基；被任选取代的芳基取代的烷基；被一个或两个羟基和一个任选取代的芳基取代的烷基；被任选取代的杂环烷基取代的烷基；被任选取代的杂芳基取代的烷基；杂芳基；芳基；被一个或两个羟基取代的芳基；被一个或两个烷氧基取代的芳基；被一个或两个卤素取代的芳基；被一个或两个$-NR^{32}C(O)R^{32a}$取代的芳基，其中R^{32}是氢或烷基，且R^{32a}是烷基、烯基、烷氧基或环烷基；被$-NR^{34}SO_2R^{34a}$取代的芳基，其中R^{34}是氢或烷基，且R^{34a}是烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基；环烷基；被一个或两个羟基取代的环烷基；被一个或两个羟基和一个或两个羟烷基取代的环烷基；被一个或两个烷氧基取代的环烷基；被羧基取代的环烷基；被$-C(O)NR^{33}R^{33a}$取代的环烷基，其中R^{33}是氢或烷基，且R^{33a}是烷基、烯基、炔基或环烷基；被任选取代的环烷基取代的环烷基；杂环烷基；被一个或两个羟基取代的杂环烷基；被一个或两个烷氧基取代的杂环烷基；被一个或两个羟基取代的杂环烷基烷基；被一个或两个羟基、一个或两个烷氧基和一个或两个羟烷基取代的杂环烷基；被$-C(O)NR^{33}R^{33a}$取代的烷基，其中R^{33}是氢或烷基，且R^{33a}是烷基、烯基、炔基或环烷基；被任选取代的芳氧基取代的烷基；被$-S(O)_nR^{31}$取代的烷基，其中n是0，且R^{31}是烷基；被羧基取代的烷基；被烷氧基羰基取代的烷基；或被$-NR^{32}C(O)R^{32a}$取代的烷基，其中R^{32}是氢或烷基，且R^{32a}是烷基、烯基、烷氧基或环烷基）；

[0519] p）杂环烷基；

[0520] q）$-C(O)NR^8R^{8'}$（其中R^8是氢、烷基或烯基；且$R^{8'}$是氢；烷基；烷基；烯基；或被一个

或两个羟基取代的烷基）；

[0521] r）被 $-NR^8C(O)R^{8'}$ 取代的烷基（其中 R^8 是氢、烷基或烯基，且 $R^{8'}$ 是烷基；烯基；或被烷氧基、芳基和一个、两个或三个卤素取代的烷基）；

[0522] s）环烷基；

[0523] t）被 $-NR^8R^{8'}$ 取代的环烷基，其中 R^8 和 $R^{8'}$ 独立地是氢、烷基或烯基；

[0524] u）被 $-C(O)NR^{33}R^{33a}$ 取代的环烷基，其中 R^{33} 是氢或烷基，且 R^{33a} 是烷基、烯基、炔基或环烷基；

[0525] v）杂环烷基；

[0526] w）被一个或两个烷基取代的杂环烷基；

[0527] x）被 $-C(O)OR^8$ 取代的杂环烷基，其中 R^8 是烷基或烯基；

[0528] y）杂芳基；

[0529] z）被 $-NR^8R^{8'}$ 任选取代的杂芳基，其中 R^8 和 $R^{8'}$ 独立地是氢、烷基或烯基；

[0530] aa）被任选取代的杂芳基取代的烷基；

[0531] bb）被 $-NR^8S(O)_2R^9$ 取代的烷基，其中 R^8 是氢、烷基或烯基，且 R^9 是烷基或烯基；

[0532] cc）被 $-NR^8C(O)OR^{8'}$ 取代的烷基，其中 R^8 和 $R^{8'}$ 独立地是氢、烷基或烯基；

[0533] dd）被一个芳基和一个 $-NR^8R^{8'}$ 取代的烷基，其中 R^8 和 $R^{8'}$ 独立地是氢、烷基或烯基；或

[0534] ee）被一个或两个 $-OR^8$（其中 R^8 是氢）和一个或两个 $-NR^8R^{8'}$（其中 R^8 和 $R^{8'}$ 独立地是氢、烷基或烯基取代的烷基）取代的烷基。

[0535] 在另一个实施方式中，R^3 是羟基，且 R^4 是氢、$-CH_2N(H)(NHCH_3)$、$-CH_2NHC(=NH)(NH_2)$、$-CH_2NHC(=NH)(NHNO_2)$、$-CH_2NHC(=NH)(NHCN)$、$-CH_2NHC(=NH)$（苯基）、$-CH_2NHC(NH_2)=CH(NO_2)$、甲基、乙基、羟甲基、2,3-二羟基丙基、3-羟基-2-甲基-丙-2-基、N-(1-甲氧基-丙-2-基)-氨基甲基、N-(乙氧基丙基)-氨基甲基、N-(乙氧基乙基)-氨基甲基、N-(2,2-二甲氧基乙基)-氨基甲基、N-(甲氧基乙基)-氨基甲基、N-(异丙基乙基)-氨基甲基、三氟甲基、1-硝基-乙基、1-甲基-1-硝基-乙基、1-硝基-丙基、3-甲基-1-硝基-丁基、苯硫基甲基、烯丙基、乙烯基、2-甲硫基-乙基氨基甲基、3-甲硫基-丙基氨基甲基、N-(叔-丁氧基羰基氨基丙基)-氨基甲基、N-(1-羧基乙基)-氨基甲基、N-(1R-羧基乙基)-氨基甲基、N-(1S-羧基乙基)-氨基甲基、N-(1-甲氧基羰基乙基)-氨基甲基、氮杂环丁基甲基、吡咯烷基甲基、3-羟基-吡咯烷基甲基、2-(甲氧基甲基)-吡咯烷基甲基、2S-(甲氧基甲基)-吡咯烷基甲基、2R-(甲氧基甲基)-吡咯烷基甲基、吗啉基甲基、4-羟基哌啶基甲基、4-甲基-哌嗪基甲基、4-甲基-高哌嗪基甲基、4-(哌啶基)-哌啶基甲基、4-[2-(N,N-二乙基氨基)-乙基]-哌嗪基甲基、N-羟基氨基甲基、N-甲氧基氨基甲基、N-乙氧基氨基甲基、N-乙基氨基甲基、1-(N-乙基-氨基)-乙基、N,N-二乙基氨基甲基、N,N-二甲基氨基甲基、氨基甲基、1-氨基-乙基、1R-氨基-乙基、1S-氨基-乙基、1-(甲基氨基)-乙基、1-(N,N-二甲基氨基)-乙基、1-氨基-1-甲基-乙基、1-氨基丙基、1S-氨基丙基、1R-氨基丙基、N-(正丙基)-氨基甲基、N-(异丙基)-氨基甲基、2-(N-异丙基氨基)-乙基、3-(N-异丙基氨基)-2-甲基-丙-2-基、1-(N-乙基-氨基)-丙基、1-(N,N-二乙基-氨基)-丙基、1-氨基丁基、1-氨基-异丁基、N-(正丁基)-氨基甲基、N-异丁基氨基甲基、叔丁基氨基甲基、1-(叔丁基氨基)-乙基、仲丁基氨基甲基、N-(2-甲

基-丁-3-基)-氨基甲基、N-(3,3-二甲基-丁基)-氨基甲基、N-(3-甲基丁-3-基)-氨基甲基、N-(2-甲基丁基)-氨基甲基、N-(戊-3-基)-氨基甲基、正戊基氨基甲基、异戊基氨基甲基、仲戊基氨基甲基、新戊基氨基甲基、N-(2,2,4-三甲基-戊-4-基)-氨基甲基、N-(2-乙基-丁基)-氨基甲基、N-烯丙基-氨基甲基、3-甲基-丁-1-炔-3-基氨基甲基、N-(2,3-二羟基丙氧基)-氨基甲基、N-环丙基氨基甲基、N-环戊基氨基甲基、N-环戊烯-4-基氨基甲基、N-(1(R,S)-羟基-环戊-2-基)-氨基甲基、N-(1S-羟基-环戊-2-基)-氨基甲基、N-(1R-羟基-环戊-2-基)-氨基甲基、N-(1(R,S)-羟基-1-甲基-环戊-2-基)-氨基甲基、N-(1S-羟基-1-甲基-环戊-2-基)-氨基甲基、N-(1R-羟基-1-甲基-环戊-2-基)-氨基甲基、N-(3,4-二羟基-环戊基)-氨基甲基、N-(1-羟甲基-环戊-1-基)-氨基甲基、N-(2,3-二羟基-4-羟甲基-环戊基)-氨基甲基、N-(1(R,S)-甲氧基-环戊-2-基)-氨基甲基、N-(1S-甲氧基-环戊-2-基)-氨基甲基、N-(1R-甲氧基-环戊-2-基)-氨基甲基、N-(1-羧基-环戊基)-氨基甲基、N-环己基氨基甲基、N-(1(R,S)-羟基-环己-2-基)-氨基甲基、N-(1(R)-羟基-环己-2-基)-氨基甲基、N-(1(S)-羟基-环己-2-基)-氨基甲基、N-(顺-4-羟基-环己基)-氨基甲基、N-(反-4-羟基-环己基)-氨基甲基、1-[N-(顺-4-羟基-环己基)-氨基]-乙基、1-[N-(反-4-羟基-环己基)-氨基]-乙基、N-(1-羟甲基-环己基)-氨基甲基、N-(2-环己基-环己基)-氨基甲基、N-{(2R,3S,4R,6R)-2-(羟甲基)-3,4-二羟基-6-甲氧基-四氢-2H-吡喃-5-基}-氨基甲基、N-(环庚基)-氨基甲基、N-(环辛基)-氨基甲基、[(1r,3r,5R,7R)-三环[3.3.1.$1^{3,7}$]癸-2-基氨基]甲基、N-(1-苄氧基-环戊-2-基)-氨基甲基、N-[1-(环丙基氨基羰基)-环戊基]-氨基甲基、-$CH_2NHC(CH_3)_2C(O)NH$(环己基)、-$CH_2NHC(CH_3)_2C(O)NH(CH_2CH_3)$、N-(环丙基甲基)-氨基甲基、N-(环己基甲基)-氨基甲基、N-(1-环己基乙基)-氨基甲基、N-(咪唑基)-氨基甲基、N-(1,3,5-三嗪基)-氨基甲基、N-(5-羟基-吡唑-3-基)-氨基甲基、N-(5-甲基-吡唑-3-基)-氨基甲基、N-(苯并咪唑基)-氨基甲基、N-(嘧啶-2-基)-氨基甲基、N-(吡啶-2-基)-氨基甲基、N-(吡啶-3-基)-氨基甲基、N-(吡啶-4-基)-氨基甲基、N-二氢化茚-1-基-氨基甲基、N-二氢化茚-2-基-氨基甲基、苯基氨基甲基、N-(2-羟基苯基)-氨基甲基、N-(3-羟基苯基)-氨基甲基、N-(4-羟基苯基)-氨基甲基、N-(2-甲氧基苯基)-氨基甲基、N-(3-甲氧基苯基)-氨基甲基、N-(4-甲氧基苯基)-氨基甲基、N-(2-氟苯基)-氨基甲基、N-(3-氟苯基)-氨基甲基、N-(4-氟苯基)-氨基甲基、N-(2-氯苯基)-氨基甲基、N-(3-氯苯基)-氨基甲基、N-(4-氯苯基)-氨基甲基、N-(3-甲基羰基氨基-苯基)-氨基甲基、N-(4-甲基羰基氨基-苯基)-氨基甲基、N-(2-氨基苯基)-氨基甲基、N-(3-氨基苯基)-氨基甲基、N-(4-氨基苯基)-氨基甲基、N-(2-甲基磺酰基氨基苯基)-氨基甲基、N-(3-甲基磺酰基氨基苯基)-氨基甲基、N-(4-甲基磺酰基氨基苯基)-氨基甲基、N-(2-氟-4-羟基-苯基)-氨基甲基、N-(3-氟-4-羟基-苯基)-氨基甲基、N-(苄基)-氨基甲基、N-(2-羟基苯基甲基)-氨基甲基、N-(3-羟基苯基甲基)-氨基甲基、N-(4-羟基苯基甲基)-氨基甲基、N-(2-(N-甲基哌嗪-1-基)-苯基甲基)-氨基甲基、N-(4-甲基-苯乙基)-氨基甲基、N-(1-羟基-3-苯基-丙-2-基)-氨基甲基、N-(吡咯烷-2-基甲基)-氨基甲基、N-(N-乙基-吡咯烷基甲基)-氨基甲基、N-(N-甲基-吡咯烷-2-基乙基)-氨基甲基、N-(吡咯烷基丙基)-氨基甲基、N-(1,1-二甲基-2-吡咯烷-1-基-乙基)-氨基甲基、N-(四氢呋喃基甲基)-氨基甲基、N-(四氢-2H-吡喃-4-基

甲基)-氨基甲基、N-(四氢-2H-吡喃基乙基)-氨基甲基、N-(哌啶-4-基甲基)-氨基甲基、N-(N-甲基哌啶-4-基甲基)-氨基甲基、N-(N-叔-丁氧基羰基哌啶-4-基甲基)-氨基甲基、N-(N-甲基咪唑-5-基甲基)-氨基甲基、N-(N-甲基咪唑-4-基甲基)-氨基甲基、N-[2-(咪唑-4-基)-乙基]-氨基甲基、N-[3-(咪唑基)-丙基]-氨基甲基、N-(吡啶-3-基乙基)-氨基甲基、N-(吡啶-4-基乙基)-氨基甲基、N-(噻吩-2-基乙基)-氨基甲基、N-(呋喃-2-基乙基)-氨基甲基、N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基甲基)-氨基甲基、N-(2-二氢吲哚-3-基乙基)-氨基甲基、2-(N,N-二甲基氨基)-乙基氨基甲基、2-(N,N-二甲基氨基)-1-甲基-乙基氨基甲基、3-氨基丙基氨基甲基、3-(N,N-二甲基氨基)-丙基氨基甲基、3-(N,N-二乙基氨基)-丙基氨基甲基、N-(N,N-二异丙基氨基乙基)-氨基甲基、N-(N,N-二甲基氨基丁基)-氨基甲基、3-羟基丙基氨基甲基、N-(1,2-二羟基丙基)-氨基甲基、N-(1-氨基-2-羟基-丙-3-基)-氨基甲基、N-(N-乙氧基羰基-哌啶-4-基)-氨基甲基、N-(N-苄基哌啶-4-基)-氨基甲基、N-(高哌啶-3-基)-氨基甲基、N-(N-苄基吡咯烷-3-基)-氨基甲基、N-(N-乙基哌啶-3-基)氨基甲基、2,2,2-三氟乙基氨基甲基、3,3,3-三氟丙基氨基甲基、2,2,3,3,3-五氟丙基氨基甲基、$-CH_2N(CH_2CH_2OH)_2$、$-CH_2N(CH_3)(CH_2CH_2OH)$、$-CH_2NH(CH_2CH_2OH)$、$-CH_2NH(CH_2CH_2CH_2CH_2OH)$、$-CH_2NH(C(CH_3)_2CH_2OH)$、$-CH_2N(CH_3)$(N-甲基-吡咯烷-3-基)、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NHCH_2CH=CH_2$、$-C(O)NHCH_2CH(OH)CH_2OH$、N-(苯氧基乙基)-氨基甲基、$-CH_2NHC(O)CH_3$、$-CH(CH_3)NHC(O)CH_3$、$-CH(CH_3)NHC(O)C(OCH_3)(CF_3)$苯基、环戊基、1-氨基-环戊基、(顺,反)-2-氨基-环戊基、(顺,反)-2-氨基-环戊基、顺-2-氨基-环戊基、反-2-氨基-环戊基、(顺,反)-2-羟基-环己基、顺-2-羟基-环己基、反-2-羟基-环己基、(顺,反)-2-氨基-环己基、顺-2-氨基-环己基、反-2-氨基-环己基、氮杂环丁-3-基、吡咯烷基、N-甲基-吡咯烷-2-基、N-乙基-吡咯烷-2-基、3-(二甲基氨基)-吡咯烷基、哌啶基、2-甲基-哌啶-6-基、N-甲基哌啶-2-基、N-叔-丁氧基羰基哌啶-2-基、哌嗪-2-基、吡咯-1-基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、咪唑-1-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、咪唑-5-基、N-甲基-咪唑-2-基、5-甲基-咪唑-2-基、1,2,4-三唑-3-基、噻唑-2-基、2-氨基嘧啶-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、苯并咪唑基、咪唑-1-基甲基、咪唑-2-基甲基、三唑-1-基甲基、(5-氨基-3-甲基-吡唑-3-基)-甲基、苯氧基甲基、2-羟基乙氧基甲基、甲基磺酰基氨基甲基、1-(甲氧基羰基氨基)-乙基、1-氨基-1-苯基-甲基或1-氨基-3-羟基-丙基。

[0536] 本发明的另一个实施方式(A11)是如下的化合物:式I的化合物选自A组,其中R^3和R^4与它们所连接的碳一起形成C(O)或C(=NOH)。在另一个实施方式中,X和R^7是卤素;A被R^{10}和R^{12}任选取代的亚苯基,其中R^{10}和R^{12}独立地是氢或卤素;R^1、R^2、R^5和R^6是氢;且R^3和R^4与它们所连接的碳一起形成C(O)或C(=NOH)。

[0537] 本发明的另一个实施方式(A12)是如下的化合物:式I的化合物选自A组,其中X和R^7是卤素;A被R^{10}和R^{12}任选取代的亚苯基,其中R^{10}和R^{12}独立地是氢或卤素;且R^1、R^2、R^4、R^5和R^6是氢。

[0538] 本发明的另一个实施方式(A13)是如下的化合物:式I的化合物选自A组,其中A是亚苯基。

[0539] 本发明的另一个实施方式(A14)是如下的化合物:式I的化合物选自A组,其中R^1是氢和R^2是被烷基$-NR^8R^{8'}$取代的,其中R^8和$R^{8'}$及所有其它基团如发明内容中对A组的化

合物的定义。

[0540] 本发明的另一个实施方式(A15)是如下的化合物:式I的化合物选自A组,其中A是亚苯基;R^7是碘或溴;X是氟或氯;且R^1、R^2、R^5和R^6是氢;且R^{10}、R^{12}、R^{14}和R^{16}独立地是氢或氟。在另一个实施方式中,R^{10}是3-氟,且R^{12}、R^{14}和R^{16}是氢或卤素;R^{10}是3-氟,R^{12}是4-氟,且R^{14}和R^{16}是氢;R^{10}是4-氟,R^{12}是5-氟,且R^{14}和R^{16}是氢;R^{10}是4-氟,R^{12}是6-氟,且R^{14}和R^{16}是氢;或R^{12}是4-氟,且R^{10}、R^{14}和R^{16}是氢。

[0541] 本发明的另一个实施方式是选自A组的式I的化合物,其中R^3是羟基,且R^4是杂环烷基、烷基或杂芳基,其中烷基被$-NR^8R^{8'}$任选取代(其中R^8是氢或烷基,且$R^{8'}$是氢、烷基或环烷基,其中环烷基被独立地选自羟基和烷基的基团任选取代),且杂芳基被烷基任选取代。在另一个实施方式中,R^3是羟基,且R^4是杂环烷基或烷基,其中烷基被$-NR^8R^{8'}$任选取代(其中R^8是氢或烷基,且$R^{8'}$是氢、烷基或环烷基,其中环烷基被独立地选自羟基和烷基的基团任选取代)。

[0542] 在本发明的另一个实施方式(B1)中,式I的化合物选自B组,其中所有基团如发明内容所定义。

[0543] 在本发明的另一个实施方式(B2)中,式I的化合物是如下的化合物:X和R^7是卤素;且所有其它基团如发明内容中对B组化合物的定义。在另一个实施方式中,X是氟或氯,且R^7是碘或溴。

[0544] 在本发明的另一个实施方式(B3)中,式I的化合物选自B组,其中R^3是卤素、硝基、$-NR^8R^{8'}$、$-OR^8$、$-NHS(O)_2R^8$、$-CN$、$-S(O)_mR^8$、$-S(O)_2NR^8R^{8'}$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)R^{8'}$、$-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$、$-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基或杂环烷基;其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基和杂环烷基独立地被一个、二个、三个、四个、五个、六个或七个独立地选自卤素、烷基、卤代烷基、硝基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、$-OR^8$、$-NR^8R^{8'}$、$-NR^8S(O)_2R^9$、$-CN$、$-S(O)_mR^9$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$和$-NR^8C(O)R^{8'}$的基团任选取代,且R^4如发明内容所定义;或R^3和R^4与它们所连接的碳一起形成C(O)或C(=NOH);且所有其它基团如发明内容中对B组化合物的定义。在另一个实施方式中,R^1、R^2、R^5和R^6是氢;且X和R^7是卤素。

[0545] 在本发明的另一个实施方式(B4)中,式I的化合物选自B组,其中R^3和R^4独立地是卤素、硝基、$-NR^8R^{8'}$、$-OR^8$、$-NHS(O)_2R^8$、$-CN$、$-S(O)_mR^8$、$-S(O)_2NR^8R^{8'}$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)R^{8'}$、$-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$、$-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基或杂环烷基;其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基和杂环烷基独立地被一个、二个、三个、四个、五个、六个或七个独立地选自下述的基团任选取代:卤素、烷基、卤代烷基、硝基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、$-OR^8$、$-NR^8R^{8'}$、$-NR^8S(O)_2R^9$、$-CN$、$-S(O)_mR^9$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$和$-NR^8C(O)R^{8'}$;或R^3和R^4与它们

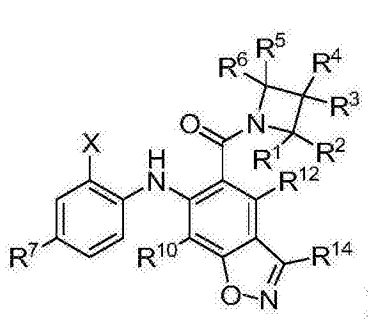
所连接的碳一起形成 C(O) 或 C(= NOH) ;且所有其它基团如发明内容中对 B 组化合物的定义。在另一个实施方式中，R^1、R^2、R^5和 R^6是氢 ;且 X 和 R^7是卤素。

[0546] 在本发明的另一个实施方式 (B5) 中，式 I 的化合物是如下的化合物 :A 是选自下述的杂亚芳基 :噻吩 - 二基、苯并 [d] 异噁唑 - 二基、苯并 [d] 异噻唑 - 二基、1H- 吲唑 - 二基 (在 N1 处任选地被 R^{19}取代，其中 R^{19}如发明内容中对 B 组化合物的定义)、苯并 [d] 噁唑 - 二基、苯并 [d] 噻唑 - 二基、1H- 苯并 [d] 咪唑 - 二基 (在 N1 处任选地被 R^{19}取代，其中 R^{19}如发明内容中对 B 组化合物的定义)、1H- 苯并 [d][1,2,3] 三唑 - 二基 (在 N1 处任选地被 R^{19}取代，其中 R^{19}如发明内容中对 B 组化合物的定义)、咪唑并 [1,2-a] 吡啶 - 二基、嘧啉 - 二基、喹啉 - 二基、吡啶 - 二基、1- 氧化 - 吡啶 - 二基、[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 - 二基和 2,3- 二氢咪唑并 [1,2-a] 吡啶 - 二基 ;且 A 是进一步被一个、两个、三个或四个选自 R^{10}、R^{12}、R^{14}和 R^{16}的基团任选取代，其中 R^{10}、R^{12}、R^{14}和 R^{16}及所有其它基团如发明内容中对 B 组化合物的定义。在另一个实施方式中，A 选自噻吩 -3,4- 二基、苯并 [d] 异噁唑 -5,6- 二基、苯并 [d] 异噻唑 -5,6- 二基、1H- 吲唑 -5,6- 二基 (在 N1 位置处被 R^{19}任选取代，其中 R^{19}是烷基或烯基)、苯并 [d] 噁唑 -5,6- 二基、苯并 [d] 噻唑 -5,6- 二基、1H- 苯并 [d] 咪唑 -5,6- 二基 (在 N1 位置处被 R^{19}任选取代，其中 R^{19}是烷基或烯基)、1H- 苯并 [d][1,2,3] 三唑 -5,6- 二基 (在 N1 位置处被 R^{19}任选取代，其中 R^{19}是烷基或烯基)、咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -5,6- 二基、嘧啉 -6,7- 二基、喹啉 -6,7- 二基、吡啶 -3,4- 二基、1- 氧化 - 吡啶 -3,4- 二基、[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -6,7- 二基和 2,3- 二氢咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -6,7- 二基。

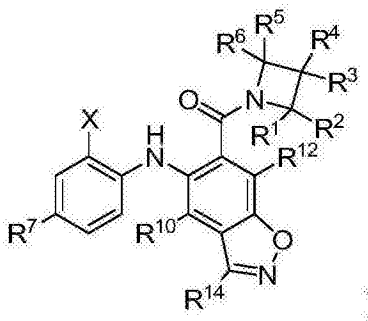
[0547] 在本发明的另一个实施方式 (B6) 中，式 I 的化合物选自 B 组，其中 A 是噻吩 - 二基，且 X、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{10}和 R^{12}如发明内容中对 B 组化合物的定义。在另一个实施方式中 A 是噻吩 -3,4- 二基 ;R^{10}和 R^{12}是氢 ;X 和 R^7是卤素 ;且 R^1，R^2，R^5和 R^6是氢。在另一个实施方式中，X 是氟或氯 ;R^7是碘或溴 ;R^3是氢或羟基 ;且 R^4是 $-NR^8R^{8'}$ (其中 R^8和 $R^{8'}$独立地是氢或烷基)、杂环烷基、杂芳基 (被烷基任选取代) 或烷基，其中烷基被 $-NR^8R^{8'}$任选取代 (其中 R^8是氢或烷基，且 $R^{8'}$是氢、烷基或环烷基，其中环烷基被一个或两个独立地选自羟基和烷基的基团任选取代)。

[0548] 在另一个实施方式 (B7) 中，式 I 的化合物更具体地是根据式 I(c) 或 I(d) 的化合物 :

[0549]



I(c);



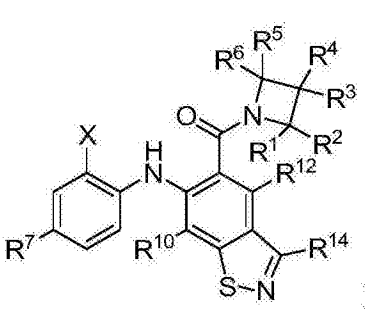
I(d);

[0550] 其中 X、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{10}、R^{12}和 R^{14}如发明内容中对 B 组化合物的定义。在另一个实施方式中，R^1、R^2、R^5和 R^6是氢 ;X 和 R^7是卤素 ;R^3和 R^4如发明内容中对 B 组的定义 ;且 R^{10}、R^{12}和 R^{14}独立地是氢、卤素或烷基。在另一个实施方式中，X 是氟或氯，且 R^7

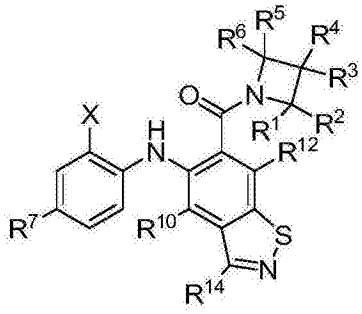
是碘或溴；R^{10}是氢或卤素，在另一个实施方式中，其是氢或氟；R^{12}是氢；R^{14}是氢或烷基；且R^3是羟基。在另一个实施方式中，R^4是杂环烷基、烷基或杂芳基，其中烷基被 $-NR^8R^{8'}$ 任选取代（其中 R^8是氢或烷基，且 $R^{8'}$ 是氢、烷基或环烷基，其中环烷基被独立地选自羟基和烷基的基团任选取代），且杂芳基被烷基任选取代。在另一个实施方式中、R^4是哌啶基、吡咯烷基、1(R,S)-氨基-乙基、1(R)-氨基-乙基、1(S)-氨基-乙基、1(R,S)-(甲基氨基)-乙基、1(R)-(甲基氨基)-乙基、1(S)-(甲基氨基)-乙基、1(R,S)-(二甲基氨基)-乙基、1(R)-(二甲基氨基)-乙基、1(S)-(二甲基氨基)-乙基、1(R,S)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基、1(R)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基或1(S)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基。

[0551] 在本发明的另一个实施方式(B8)中，式I的化合物更具体地是根据式I(e)或I(f)的化合物：

[0552]



I(e);

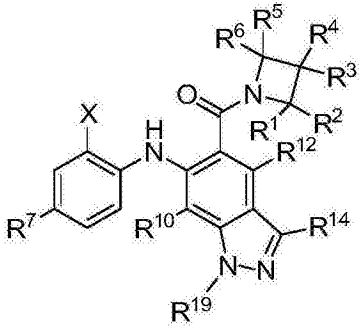


I(f);

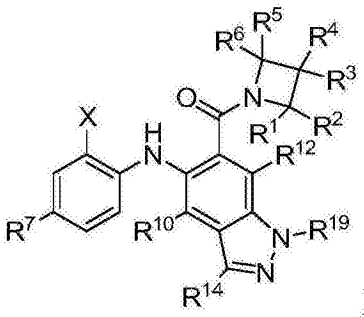
[0553] 其中X、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{10}、R^{12}和R^{14}如发明内容中对B组化合物的定义。在另一个实施方式中，R^1、R^2、R^5和R^6是氢；X和R^7是卤素；R^3和R^4如发明内容中对B组的定义；且R^{10}、R^{12}和R^{14}独立地是氢、卤素或烷基。在另一个实施方式中，X是氟或氯和R^7是碘或溴；R^{10}是氢或卤素，在另一个实施方式中，其是氢或氟；R^{12}和R^{14}是氢；R^3是羟基；且R^4是杂环烷基、烷基或杂芳基，其中烷基被 $-NR^8R^{8'}$ 任选取代（其中 R^8是氢或烷基，且 $R^{8'}$是氢、烷基或环烷基，其中环烷基被一个或两个独立地选自羟基和烷基的基团任选取代），且杂芳基被烷基任选取代。

[0554] 在本发明的另一个实施方式(B9)的另一个实施方式中，式I的化合物更具体地是根据式I(g)或I(h)的化合物：

[0555]



I(g);



I(h);

[0556] 其中X、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{10}、R^{12}、R^{14}和R^{19}如发明内容中对B组化合物的定义。

[0557] 在实施方式 B9 的另一个实施方式中，式 I 的化合物更具体地是根据式 I(g) 或 I(h) 的化合物，其中

[0558] R^3是卤素、硝基、$-NR^8R^{8'}$、$-OR^8$、$-NHS(O)_2R^8$、$-CN$、$-S(O)_mR^8$、$-S(O)_2NR^8R^{8'}$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)R^{8'}$、$-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$、$-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$、环烷基、杂芳基或杂环烷基；其中环烷基、杂芳基和杂环烷基被一个、两个、三个、四个、五个、六个或七个独立地选自下组的基团任选取代：卤素、烷基、卤代烷基、硝基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、$-OR^8$、$-NR^8R^{8'}$、$-NR^8S(O)_2R^9$、$-CN$、$-S(O)_mR^9$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$ 和 $-NR^8C(O)R^{8'}$；且 R^4如发明内容所定义；或 R^3和 R^4与它们所连接的碳一起形成 C(O) 或 C(=NOH)；且

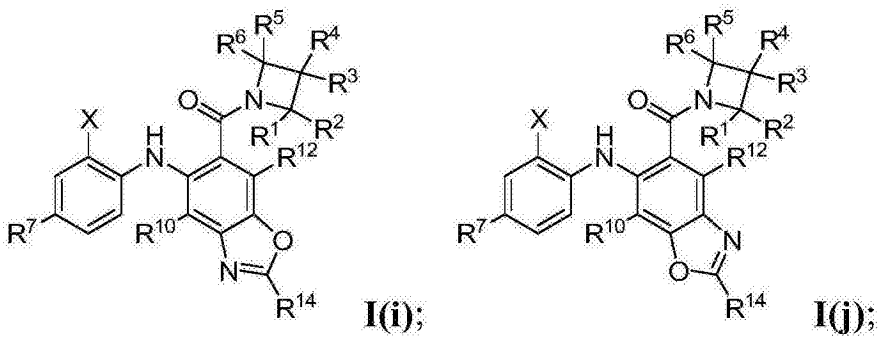
[0559] 所有其它基团如发明内容中对 B 组化合物的定义。

[0560] 在实施方式 B9 的另一个实施方式中，式 I 的化合物更具体地是根据式 I(g) 或 I(h) 的化合物，其中 R^3是羟基且所有其它基团如发明内容中对 B 组化合物的定义。

[0561] 在实施方式 B9 的另一个实施方式中，式 I 的化合物更具体地是根据式 I(g) 或 I(h) 的化合物，其中 R^1、R^2、R^5和 R^6是氢；X 和 R^7是卤素；R^3和 R^4如发明内容中对 B 组的定义；R^{10}、R^{12}和 R^{14}独立地是氢、卤素或烷基；且 R^{19}是氢或甲基。在另一个实施方式中，X 是氟或氯和 R^7是碘或溴；R^{10}是氢或卤素，在另一个实施方式中，其是氢或氟；R^{12}和 R^{14}是氢；R^3是羟基；且 R^4是杂环烷基、烷基或杂芳基，其中烷基被 $-NR^8R^{8'}$ 任选取代（其中 R^8是氢或烷基，且 $R^{8'}$是氢、烷基或环烷基，其中环烷基被一个或两个独立地选自羟基和烷基的基团任选取代），且杂芳基被烷基任选取代。

[0562] 在本发明的另一个实施方式 (B10) 中，式 I 的化合物更具体地是根据式 I(i) 或 I(j) 的化合物：

[0563]

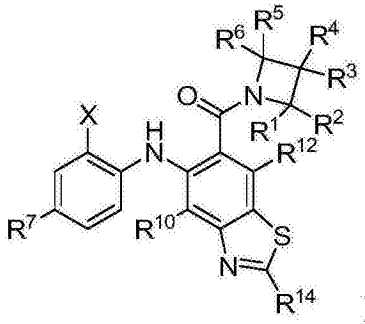


I(i); I(j);

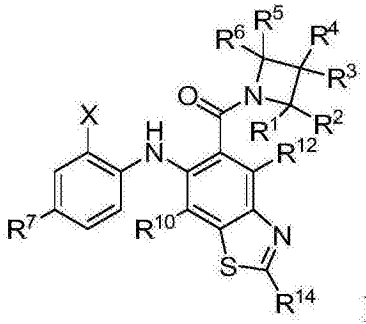
[0564] 其中 X、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{10}、R^{12}和 R^{14}如发明内容中对 B 组化合物的定义。在另一个实施方式中，R^1、R^2、R^5和 R^6是氢；X 和 R^7是卤素；R^3和 R^4如发明内容中对 B 组的定义；且 R^{10}、R^{12}和 R^{14}独立地是氢、卤素或烷基。在另一个实施方式中，X 是氟或氯和 R^7是碘或溴；R^{10}是氢或卤素，在另一个实施方式中，其是氢或氟；R^{12}和 R^{14}是氢；R^3是羟基；且 R^4是杂环烷基、烷基或杂芳基，其中烷基被 $-NR^8R^{8'}$ 任选取代（其中 R^8是氢或烷基，且 $R^{8'}$是氢、烷基或环烷基，其中环烷基被一个或两个独立地选自羟基和烷基的基团任选取代），且杂芳基被烷基任选取代。

[0565] 在本发明的另一个实施方式 (B11) 中，式 I 的化合物更具体地是根据式 I(k) 或 I(m) 的化合物 ：

[0566]



I(k);

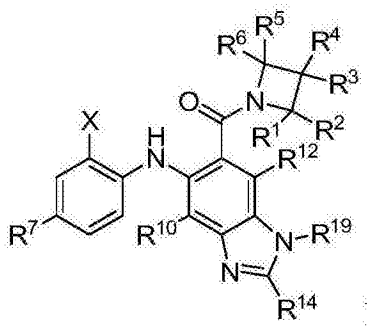


I(m);

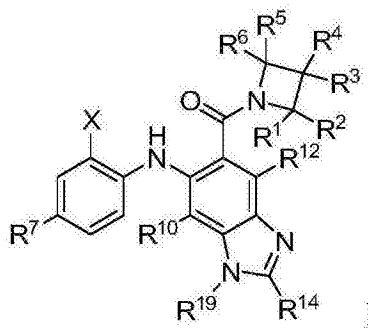
[0567] 其中 X、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{10}、R^{12}和 R^{14}如发明内容中对 B 组化合物的定义。在另一个实施方式中，R^1、R^2、R^5和 R^6是氢 ；X 和 R^7是卤素 ；R^3和 R^4如发明内容中对 B 组的定义 ；且 R^{10}、R^{12}和 R^{14}独立地是氢、卤素或烷基。在另一个实施方式中，X 是氟或氯和 R^7是碘或溴 ；R^{10}是氢或卤素，在另一个实施方式中，其是氢或氟 ；R^{12}和 R^{14}是氢 ；R^3是羟基 ；且 R^4是杂环烷基、烷基或杂芳基，其中烷基被 $-NR^8R^{8'}$任选取代 (其中 R^8是氢或烷基，且 $R^{8'}$是氢、烷基或环烷基，其中环烷基被一个或两个独立地选自羟基和烷基的基团任选取代)，且杂芳基被烷基任选取代。

[0568] 在本发明的另一个实施方式 (B12) 中，式 I 的化合物更具体地是根据式 I(n) 或 I(o) 的化合物 ：

[0569]



I(n);



I(o);

[0570] 其中 X、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{10}、R^{12}、R^{14}和 R^{19}如发明内容中对 B 组化合物的定义。

[0571] 在实施方式 B12 的另一个实施方式中，式 I 的化合物更具体地是根据式 I(n) 或 I(o) 的化合物，其中 R^7是卤素或烷基 ；且所有其它基团如发明内容中对 B 组化合物的定义。在另一个实施方式中，R^7是碘或溴。

[0572] 在实施方式 B12 的另一个实施方式中，式 I 的化合物更具体地是根据式 I(n) 或 I(o) 的化合物，其中 X 是卤素、卤代烷基或卤代烷氧基 ；且所有其它基团如发明内容中对 B 组化合物的定义。在另一个实施方式中，X 是卤素。在另一个实施方式中，X 是氟或氯。

[0573] 在实施方式 B12 的另一个实施方式中，式 I 的化合物更具体地是根据式 I(n) 或 I(o) 的化合物，其中

[0574] R^3是卤素、硝基、$-NR^8R^{8'}$、$-OR^8$、$-NHS(O)_2R^8$、-CN、$-S(O)_mR^8$、$-S(O)_2NR^8R^{8'}$、-C(O)

R^8、-C(O)OR^8、-C(O)$NR^8R^{8'}$、-NR^8C(O)$OR^{8'}$、-NR^8C(O)$NR^{8'}R^{8''}$、-NR^8C(O)$OR^{8'}$、-NR^8C(O)$R^{8'}$、-CH_2N(R^{25})($NR^{25a}R^{25b}$)、-CH_2NR^{25}C(=NH)($NR^{25a}R^{25b}$)、-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2)、-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN)、-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})、-CH_2NR^{25}C($NR^{25a}R^{25b}$)=CH(NO_2)、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基或杂环烷基；其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基和杂环烷基独立地被一个、两个、三个、四个、五个、六个和七个独立地选自下组的基团任选取代：卤素、烷基、卤代烷基、硝基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、-OR^8、-$NR^8R^{8'}$、-NR^8S(O)$_2R^9$、-CN、-S(O)$_mR^9$、-C(O)R^8、-C(O)OR^8、-C(O)$NR^8R^{8'}$、-NR^8C(O)$NR^{8'}R^{8''}$、-NR^8C(O)$OR^{8'}$和-NR^8C(O)$R^{8'}$；且R^4如发明内容所定义；或

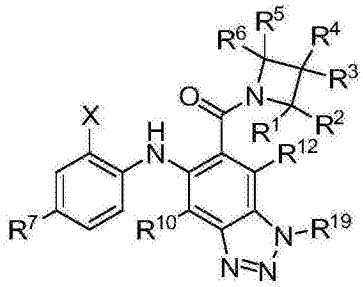
[0575] R^3和R^4与它们所连接的碳一起形成C(O)或C(=NOH)；并且

[0576] 除非另外标明，R^8和$R^{8'}$如发明内容所定义；且所有其它基团如发明内容中对B组化合物的定义。

[0577] 在实施方式B12的另一个实施方式中，式I的化合物更具体地是根据式I(n)或I(o)的化合物，其中R^{19}是烷基；R^1、R^2、R^5和R^6是氢；X和R^7是卤素；R^3和R^4如发明内容中对B组的定义；且R^{10}、R^{12}和R^{14}独立地是氢或卤素。在另一个实施方式中，R^{19}是甲基；X是氟或氯和R^7是碘或溴；R^{10}是氢或氟；R^{12}和R^{14}是氢；且R^3是羟基。在另一个实施方式中，R^4是杂环烷基、烷基或杂芳基，其中烷基被-$NR^8R^{8'}$任选取代（其中R^8是氢或烷基，且$R^{8'}$是氢、烷基或环烷基，其中环烷基被一个或两个独立地选自羟基和烷基的基团任选取代），且杂芳基被烷基任选取代。在另一个实施方式中，R^4是哌啶基、吡咯烷基、1(R,S)-氨基-乙基、1(R)-氨基-乙基、1(S)-氨基-乙基、1(R,S)-(甲基氨基)-乙基、1(R)-(甲基氨基)-乙基、1(S)-(甲基氨基)-乙基、1(R,S)-(二甲基氨基)-乙基、1(R)-(二甲基氨基)-乙基、1(S)-(二甲基氨基)-乙基、1(R,S)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基、1(R)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基或1(S)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基。

[0578] 在本发明的另一个实施方式(B13)中，式I的化合物更具体地是根据式I(p)的化合物：

[0579]



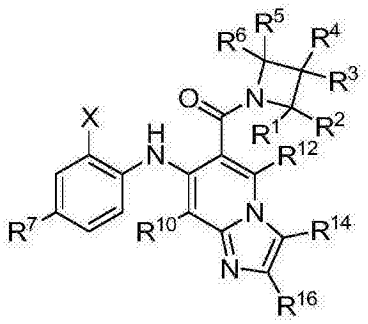
I(p)

[0580] 其中X、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{10}、R^{12}和R^{19}如发明内容中对B组化合物的定义。在另一个实施方式中，R^1、R^2、R^5和R^6是氢；X和R^7是卤素；R^3和R^4如发明内容中对B组的定义；且R^{10}和R^{12}独立地是氢、卤素或烷基。在另一个实施方式中，X是氟或氯；R^7是碘或溴；R^{10}是氢或卤素，在另一个实施方式中，其是氢或氟；R^{12}是氢；R^{19}是氢或烷基，在另一个实施方式中，其是氢或甲基；R^3是羟基。在另一个实施方式中，R^4是杂环烷基、烷基或杂芳

基，其中烷基被 -NR^{8}R$^{8'}$任选取代（其中 R^{8}是氢或烷基，且 R$^{8'}$是氢、烷基或环烷基，其中环烷基被一个或两个独立地选自羟基和烷基的基团任选取代），且杂芳基被烷基任选取代。在另一个实施方式中，R^{4}是哌啶基、吡咯烷基、1(R,S)-氨基-乙基、1(R)-氨基-乙基、1(S)-氨基-乙基、1(R,S)-(甲基氨基)-乙基、1(R)-(甲基氨基)-乙基、1(S)-(甲基氨基)-乙基、1(R,S)-(二甲基氨基)-乙基、1(R)-(二甲基氨基)-乙基、1(S)-(二甲基氨基)-乙基、1(R,S)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基、1(R)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基或 1(S)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基。

[0581] 在本发明的另一个实施方式 (B14) 中，式 I 的化合物更具体地是根据式 I(q) 的化合物：

[0582]



I(q)

[0583] 其中 X、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{10}、R^{12}R^{14}和 R^{16}如发明内容中对 B 组化合物的定义。

[0584] 在实施方式 B14 的另一个实施方式中，式 I 的化合物更具体地是根据式 I(q) 的化合物，其中

[0585] R^{3}是卤素、硝基、-NR^{8}R$^{8'}$、-OR^8、-NHS(O)$_2$R^8、-CN、-S(O)$_m$R^8、-S(O)$_2$NR^{8}R$^{8'}$、-C(O)R^8、-C(O)OR^8、-C(O)NR^{8}R$^{8'}$、-NR^{8}C(O)OR$^{8'}$、-NR^{8}C(O)NR$^{8'}$R$^{8''}$、-NR^{8}C(O)OR$^{8'}$、-NR^{8}C(O)R$^{8'}$、-CH$_2$N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})、-CH$_2$NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})、-CH$_2$NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO$_2$)、-CH$_2$NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN)、-CH$_2$NR^{25}C(=NH)(R^{25})、-CH$_2$NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO$_2$)、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基或杂环烷基；其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基和杂环烷基独立地被一个、两个、三个、四个、五个、六个和七个独立地选自下组的基团任选取代：卤素、烷基、卤代烷基、硝基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、-OR^8、-NR^{8}R$^{8'}$、-NR^{8}S(O)$_2$R^9、-CN、-S(O)$_m$R^9、-C(O)R^8、-C(O)OR^8、-C(O)NR^{8}R$^{8'}$、-NR^{8}C(O)NR$^{8'}$R$^{8''}$、-NR^{8}C(O)OR$^{8'}$和 -NR^{8}C(O)R$^{8'}$；且 R^{4}如发明内容所定义；或

[0586] R^{3}和 R^{4}与它们所连接的碳一起形成 C(O) 或 C(=NOH)；且

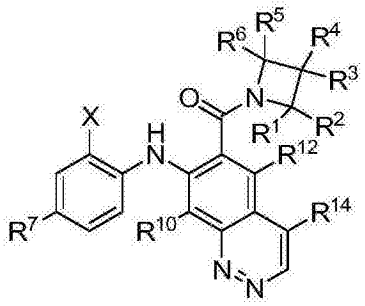
[0587] 所有其它基团如发明内容中对 B 组化合物的定义。

[0588] 在实施方式 B14 的另一个实施方式中，式 I 的化合物更具体地是根据式 I(q) 的化合物，其中 R^1、R^2、R^{5}和 R^{6}是氢；X 和 R^{7}是卤素；R^{3}和 R^{4}如发明内容中对 B 组的定义；且 R^{10}、R^{12}、R^{14}和 R^{16}独立地是氢或卤素。在另一个实施方式中，R^{10}是卤素和 R^{12}、R^{14}和 R^{16}是氢。在另一个实施方式中，X 是氟或氯；R^{7}是碘或溴；R^{10}是氯；且 R^{3}是羟基。在另一个实施方式中，R^{4}是杂环烷基、烷基或杂芳基，其中烷基被 -NR^{8}R$^{8'}$任选取代（其中 R^{8}是氢或烷基，且 R$^{8'}$是氢、烷基或环烷基，其中环烷基被一个或两个独立地选自羟基和烷基的基团任选取

代)，且杂芳基被烷基任选取代。在另一个实施方式中，R^4是哌啶基、吡咯烷基、苯并咪唑基、1(R、S)-氨基-乙基、1(R)-氨基-乙基、1(S)-氨基-乙基、1(R、S)-(甲基氨基)-乙基、1(R)-(甲基氨基)-乙基、1(S)-(甲基氨基)-乙基、1(R,S)-(3、4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基、1(R)-(3、4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基或1(S)-(3、4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基。

[0589] 在本发明的另一个实施方式(B15)中，式I的化合物更具体地是根据式I(r)的化合物：

[0590]

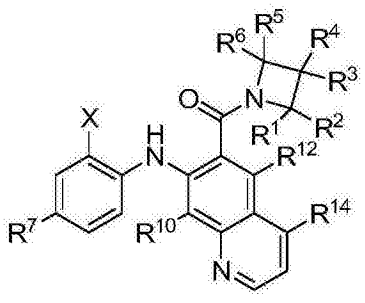


I(r)

[0591] 其中X、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{10}、R^{12}和R^{14}如发明内容中对B组化合物的定义。在另一个实施方式中，R^1、R^2、R^5和R^6是氢；X和R^7是卤素；R^3和R^4如发明内容中对B组的定义；R^{10}和R^{12}独立地是氢、卤素或烷基；且R^{14}是氢、卤素、烷基或氨基。在另一个实施方式中，X是氟或氯；R^7是碘或溴；R^{10}是氢或卤素，在另一个实施方式中，其是氢或氟；R^{12}是氢；R^{14}是氢、烷基或氨基，在另一个实施方式中氢，甲基或氨基；R^3是羟基。在另一个实施方式中，R^4是杂环烷基、烷基或杂芳基，其中烷基被$-NR^8R^{8'}$任选取代(其中R^8是氢或烷基，且$R^{8'}$是氢、烷基或环烷基，其中环烷基被一个或两个独立地选自羟基和烷基的基团任选取代)，且杂芳基被烷基任选取代。在另一个实施方式中，R^4是哌啶基、吡咯烷基、1(R,S)-氨基-乙基、1(R)-氨基-乙基、1(S)-氨基-乙基、1(R,S)-(甲基氨基)-乙基、1(R)-(甲基氨基)-乙基、1(S)-(甲基氨基)-乙基、1(R,S)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基、1(R)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基或1(S)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基。

[0592] 在本发明的另一个实施方式(B16)中，式I的化合物更具体地是根据式I(s)的化合物：

[0593]



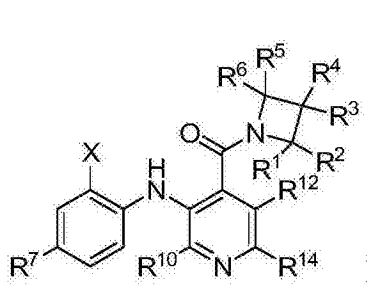
I(s)

[0594] 其中X、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{10}、R^{12}和R^{14}如发明内容中对B组化合物的定义。

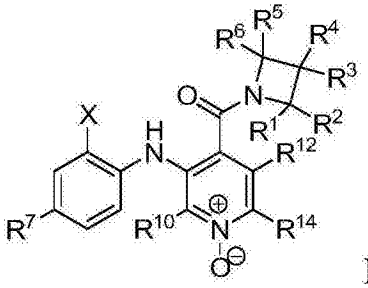
在另一个实施方式中，R^1、R^2、R^5和 R^6是氢；X 和 R^7是卤素；R^3和 R^4如发明内容中对 B 组的定义；且 R^{10}和 R^{12}独立地是氢、卤素或烷基；且 R^{14}是氢、卤素、烷基或氨基。在另一个实施方式中，X 是氟或氯，且 ^{7}是碘或溴；R^{10}是氢或卤素，在另一个实施方式中，其是氢或氟；R^{12}是氢；R^{14}是氢，甲基或氨基；R^3是羟基；且 R^4是杂环烷基、烷基或杂芳基，其中烷基被…任选取代 $-NR^8R^{8'}$（其中 R^8是氢或烷基，且 $R^{8'}$是氢、烷基或环烷基，其中环烷基被一个或两个独立地选自羟基和烷基的基团任选取代），且杂芳基被烷基任选取代。

[0595] 在本发明的另一个实施方式中 (B18)，式 I 的化合物更具体地是根据式 I(u)、I(v)、I(w) 或 I(x) 的化合物：

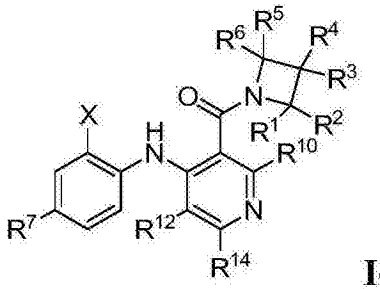
[0596]



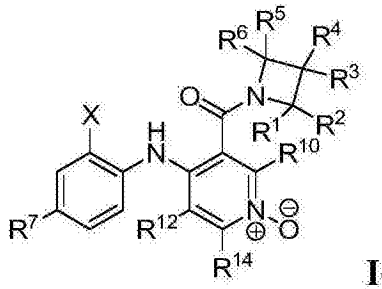
I(u);



I(v);



I(w);



I(x);

[0597] 其中 X、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{10}、R^{12}和 R^{14}如发明内容中对 B 组化合物的定义。

[0598] 在实施方式 B18 的另一个实施方式中，式 I 的化合物更具体地是根据式 I(u)、I(v)、I(w) 或 I(x) 的化合物，其中 R^3是卤素、硝基、$-NR^8R^{8'}$、$-OR^8$、$-NHS(O)_2R^8$、-CN、$-S(O)_mR^8$、$-S(O)_2NR^8R^{8'}$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)R^{8'}$、$-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$、$-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基或杂环烷基；其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基和杂环烷基独立地被一个、两个、三个、四个、五个、六个和七个独立地选自下组的基团任选取代：卤素、烷基、卤代烷基、硝基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、$-OR^8$、$-NR^8R^{8'}$、$-NR^8S(O)_2R^9$、-CN、$-S(O)_mR^9$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$和 $-NR^8C(O)R^{8'}$；且 R^4如发明内容中对 B 组化合物的定义；或 R^3和 R^4与它们所连接的碳一起形成 C(O) 或 C(=NOH)；且所有其它基团如发明内容中对 B 组化合物的定义。

[0599] 在实施方式 B18 的另一个实施方式中，式 I 的化合物更具体地是根据式 I(t)、I(u)、I(v) 或 I(w) 的化合物，其中 R^3和 R^4独立地是卤素、硝基、$-NR^8R^{8'}$、$-OR^8$、$-NHS(O)_2R^8$、-CN、$-S(O)_mR^8$、$-S(O)_2NR^8R^{8'}$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)R^{8'}$、$-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)$

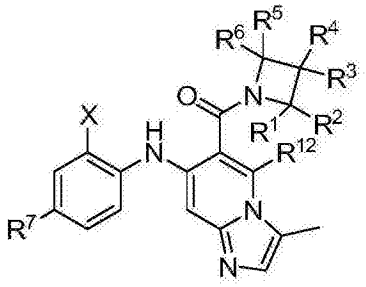
$(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$、$-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基或杂环烷基；其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基和杂环烷基独立地被一个、两个、三个、四个、五个、六个和七个独立地选自下组的基团任选取代：卤素、烷基、卤代烷基、硝基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、$-OR^8$、$-NR^8R^{8'}$、$-NR^8S(O)_2R^9$、-CN、$-S(O)_mR^9$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$和$-NR^8C(O)R^{8'}$；或R^3和R^4与它们所连接的碳一起形成C(O)或C(=NOH)；且所有其它基团如发明内容中对B组化合物的定义。

[0600] 在实施方式B18的另一个实施方式中，式I的化合物更具体地是根据式I(u)、I(v)、I(w)或I(x)的化合物，其中R^4是杂环烷基、杂芳基（被烷基任选取代）或烷基其中烷基被$-NR^8R^{8'}$任选取代（其中R^8是氢或烷基，且$R^{8'}$是氢、烷基或环烷基，其中环烷基被一个或两个独立地选自羟基和烷基的基团任选取代）。在另一个实施方式中，R^4是哌啶基、吡咯烷基、1(R,S)-氨基-丙基、1(R)-氨基-丙基、1(S)-氨基-丙基、1(R,S)-(甲基氨基)-丙基、1(R)-(甲基氨基)-丙基、1(S)-(甲基氨基)-丙基、1(R,S)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-丙基、1(R)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-丙基或1(S)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-丙基。

[0601] 在实施方式B18的另一个实施方式中，式I的化合物更具体地是根据式I(u)、I(v)、I(w)或I(x)的化合物，其中R^1、R^2、R^5和R^6是氢；X和R^7是卤素；R^3和R^4如发明内容中对B组的定义；且R^{10}、R^{12}和R^{14}独立地是氢、卤素或烷基。在另一个实施方式中，X是氟或氯；R^7是碘或溴；R^{10}是氢或卤素，在另一个实施方式中，其是氢或氟；R^{12}和R^{14}是氢；且R^3是羟基。在另一个实施方式中R^4是杂环烷基、烷基或杂芳基，其中烷基被$-NR^8R^{8'}$任选取代（其中R^8是氢或烷基，且$R^{8'}$是氢、烷基或环烷基，其中环烷基被一个或两个独立地选自羟基和烷基的基团任选取代），且杂芳基被烷基任选取代。

[0602] 在本发明的另一个实施方式(B19)中，式I的化合物更具体地是根据式I(cc)的化合物：

[0603]



I(cc)

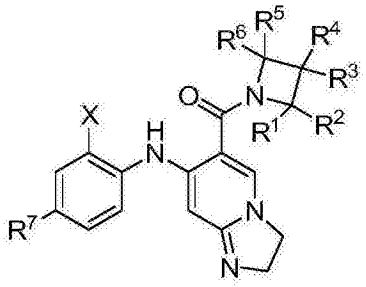
[0604] 其中X、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6和R^7如发明内容中对B组化合物的定义。在另一个实施方式中，R^1、R^2、R^5和R^6是氢；且X和R^7是卤素。在另一个实施方式中，X是氟或氯；且R^3是氢或羟基；R^7是碘或溴。在另一个实施方式中，R^4是杂环烷基、烷基或杂芳基，其中烷基被$-NR^8R^{8'}$任选取代（其中R^8是氢或烷基，且$R^{8'}$是氢、烷基或环烷基，其中环烷基被一个或两个独立地选自羟基和烷基的基团任选取代），且杂芳基被烷基任选取代。在另一个实施方式中，R^4是哌啶基、吡咯烷基、苯并咪唑基、N-甲基-苯并咪唑基、甲基氨基甲基、1(R,S)-氨

基-乙基、1(R)-氨基-乙基、1(S)-氨基-乙基、1(R,S)-(甲基氨基)-乙基、1(R)-(甲基氨基)-乙基、1(S)-(甲基氨基)-乙基、1(R,S)-(二甲基氨基)-乙基、1(R)-(二甲基氨基)-乙基、1(S)-(二甲基氨基)-乙基、1(R,S)-氨基-丙基、1(R)-氨基-丙基、1(S)-氨基-丙基、1(R,S)-(甲基氨基)-丙基、1(R)-(甲基氨基)-丙基、1(S)-(甲基氨基)-丙基、1(R,S)-(二甲基氨基)-丙基、1(R)-(二甲基氨基)-丙基、1(S)-(二甲基氨基)-丙基、1(R,S)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基、1(R)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基或1(S)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基。

[0605] 在实施方式B19的实施方式(B19a)中,式I的化合物是以下的化合物:其中R^4是杂环烷基或烷基,其中烷基被$-NR^8R^{8'}$任选取代(其中R^8是氢或烷基,且$R^{8'}$是氢、烷基或环烷基,其中环烷基被一个或两个独立地选自羟基和烷基的基团任选取代)。在另一个实施方式中,R^4是哌啶基、吡咯烷基、甲基氨基甲基、1(R,S)-氨基-乙基、1(R)-氨基-乙基、1(S)-氨基-乙基、1(R,S)-(甲基氨基)-乙基、1(R)-(甲基氨基)-乙基、1(S)-(甲基氨基)-乙基、1(R,S)-(二甲基氨基)-乙基、1(R)-(二甲基氨基)-乙基、1(S)-(二甲基氨基)-乙基、1(R,S)-氨基-丙基、1(R)-氨基-丙基、1(S)-氨基-丙基、1(R,S)-(甲基氨基)-丙基、1(R)-(甲基氨基)-丙基、1(S)-(甲基氨基)-丙基、1(R,S)-(二甲基氨基)-丙基、1(R)-(二甲基氨基)-丙基、1(S)-(二甲基氨基)-丙基、1(R,S)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基、1(R)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基或1(S)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基。

[0606] 在本发明的另一个实施方式(B20)中,式I的化合物更具体地是根据式I(dd)的化合物:

[0607]



I(dd)

[0608] 其中X、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6和R^7如发明内容中对B组化合物的定义。在另一个实施方式中,R^1、R^2、R^5和R^6是氢;且X和R^7是卤素。在另一个实施方式中,X是氟或氯;且R^3是氢或羟基;R^7是碘或溴。在另一个实施方式中,R^4是杂环烷基、烷基或杂芳基,其中烷基被$-NR^8R^{8'}$任选取代(其中R^8是氢或烷基,且$R^{8'}$是氢、烷基或环烷基,其中环烷基被一个或两个独立地选自羟基和烷基的基团任选取代),且杂芳基被烷基任选取代。在另一个实施方式中、R^4是哌啶基、吡咯烷基、苯并咪唑基、N-甲基-苯并咪唑基、甲基氨基甲基、1(R,S)-氨基-乙基、1(R)-氨基-乙基、1(S)-氨基-乙基、1(R,S)-(甲基氨基)-乙基、1(R)-(甲基氨基)-乙基、1(S)-(甲基氨基)-乙基、1(R,S)-(二甲基氨基)-乙基、1(R)-(二甲基氨基)-乙基、1(S)-(二甲基氨基)-乙基、1(R,S)-氨基-丙基、1(R)-氨基-丙基、1(S)-氨基-丙基、1(R,S)-(甲基氨基)-丙基、1(R)-(甲基氨基)-丙基、1(S)-(甲基氨基)-丙基、1(R,S)-(二甲基氨基)-丙基、1(R)-(二甲基氨基)-丙基、1(S)-(二甲基氨基)-丙基、

1(R,S)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基、1(R)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基或1(S)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基。

[0609] 在实施方式B20的实施方式(B20a)中,式I的化合物是以下的化合物:其中R^4是杂环烷基或烷基,其中烷基被$-NR^8R^{8'}$…任选取代(其中R^8是氢或烷基,且$R^{8'}$是氢、烷基或环烷基,其中环烷基被一个或两个独立地选自羟基和烷基的基团任选取代)。在另一个实施方式中,R^4是哌啶基、吡咯烷基、甲基氨基甲基、1(R,S)-氨基-乙基、1(R)-氨基-乙基、1(S)-氨基-乙基、1(R,S)-(甲基氨基)-乙基、1(R)-(甲基氨基)-乙基、1(S)-(甲基氨基)-乙基、1(R,S)-(二甲基氨基)-乙基、1(R)-(二甲基氨基)-乙基、1(S)-(二甲基氨基)-乙基、1(R,S)-氨基-丙基、1(R)-氨基-丙基、1(S)-氨基-丙基、1(R,S)-(甲基氨基)-丙基、1(R)-(甲基氨基)-丙基、1(S)-(甲基氨基)-丙基、1(R,S)-(二甲基氨基)-丙基、1(R)-(二甲基氨基)-丙基、1(S)-(二甲基氨基)-丙基、1(R,S)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基、1(R)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基或1(S)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基。

[0610] 在本发明的实施方式(C1)中,式I的化合物选自C组,其中所有基团如发明内容所定义。

[0611] 在本发明的另一个实施方式(C2)中,式I的化合物是如下的化合物:其中X和R^7是卤素;且所有其它基团如选自C组地化合物的定义。

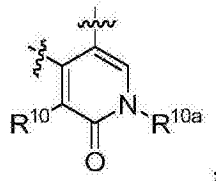
[0612] 在本发明的另一个实施方式(C3)中,式I的化合物选自C组,其中R^3是卤素、硝基、$-NR^8R^{8'}$、$-OR^8$、$-NHS(O)_2R^8$、$-CN$、$-S(O)_mR^8$、$-S(O)_2NR^8R^{8'}$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)R^{8'}$、$-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$、$-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基或杂环烷基;其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基和杂环烷基独立地被一个、两个、三个、四个、五个、六个和七个独立地选自下组的基团任选取代:卤素、烷基、卤代烷基、硝基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、$-OR^8$、$-NR^8R^{8'}$、$-NR^8S(O)_2R^9$、$-CN$、$-S(O)_mR^9$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$和$-NR^8C(O)R^{8'}$;且R^4如发明内容所定义;或R^3和R^4与它们所连接的碳一起形成C(O)或C(=NOH);且所有其它基团如发明内容中对于C组化合物的定义。在另一个实施方式中,R^1、R^2、R^5和R^6是氢;且X和R^7是卤素。

[0613] 在本发明的另一个实施方式(C4)中,式I的化合物选自C组,其中R^3和R^4独立地是卤素、硝基、$-NR^8R^{8'}$、$-OR^8$、$-NHS(O)_2R^8$、$-CN$、$-S(O)_mR^8$、$-S(O)_2NR^8R^{8'}$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)R^{8'}$、$-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$、$-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基或杂环烷基;其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基和杂环烷基独立地被一个、两个、三个、四个、五个、六个和七个独立地选自下组的基团任选取代:卤素、烷基、卤代烷基、硝基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、$-OR^8$、$-NR^8R^{8'}$、$-NR^8S(O)_2R^9$、$-CN$、$-S(O)_mR^9$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$和$-NR^8C(O)R^{8'}$;或R^3和R^4与它们

所连接的碳一起形成C(O)或C(=NOH);且所有其它基团如发明内容中对于C组化合物的定义。在另一个实施方式中,R^1、R^2、R^5和R^6是氢;且X和R^7是卤素。

[0614] 在本发明的另一个实施方式(C5)中,式I的化合物是如下的化合物:A是

[0615]

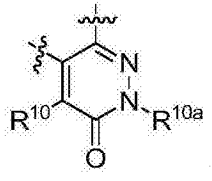


,

[0616] 且X、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{10}和R^{10a}如发明内容中对于C组化合物的定义。在另一个实施方式中,R^1、R^2、R^5和R^6是氢;X和R^7是卤素;R^{10}是氢或卤素;且R^{10a}是烷基。在另一个实施方式中,X是氟或氯;R^3是羟基;R^7是碘或溴;R^{10}是氢或氟;且R^{10a}是甲基。在另一个实施方式中,R^4是杂环烷基、烷基或杂芳基,其中烷基被$-NR^8R^{8'}$任选取代(其中R^8是氢或烷基,且$R^{8'}$是氢、烷基或环烷基,其中环烷基被一个或两个独立地选自羟基和烷基的基团任选取代),且杂芳基被烷基任选取代。在另一个实施方式中,R^4是哌啶基、吡咯烷基、苯并咪唑基、N-甲基-苯并咪唑基、甲基氨基甲基、1(R,S)-氨基-乙基、1(R)-氨基-乙基、1(S)-氨基-乙基、1(R,S)-(甲基氨基)-乙基、1(R)-(甲基氨基)-乙基、1(S)-(甲基氨基)-乙基、1(R,S)-(二甲基氨基)-乙基、1(R)-(二甲基氨基)-乙基、1(S)-(二甲基氨基)-乙基、1(R,S)-氨基-丙基、1(R)-氨基-丙基、1(S)-氨基-丙基、1(R,S)-(甲基氨基)-丙基、1(R)-(甲基氨基)-丙基、1(S)-(甲基氨基)-丙基、1(R,S)-(二甲基氨基)-丙基、1(R)-(二甲基氨基)-丙基、1(S)-(二甲基氨基)-丙基、1(R,S)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基、1(R)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基或1(S)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基。

[0617] 在本发明的另一个实施方式(C6)中,式I的化合物是如下的化合物:A是

[0618]



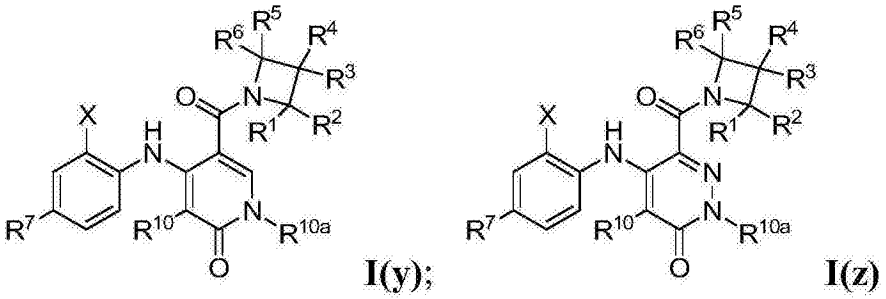
,

[0619] 且X、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{10}和R^{10a}如发明内容中对于C组化合物的定义。在另一个实施方式中,R^1、R^2、R^5和R^6是氢;X和R^7是卤素;R^{10}是氢或卤素;且R^{10a}是烷基。在另一个实施方式中,X是氟或氯;R^3是羟基;R^7是碘或溴;R^{10}是氢或氟;且R^{10a}是甲基。在另一个实施方式中,R^4是杂环烷基、烷基或杂芳基,其中烷基被$-NR^8R^{8'}$任选取代(其中R^8是氢或烷基,且$R^{8'}$是氢、烷基或环烷基,其中环烷基被一个或两个独立地选自羟基和烷基的基团任选取代),且杂芳基被烷基任选取代。在另一个实施方式中,R^4是哌啶基、吡咯烷基、苯并咪唑基、N-甲基苯并咪唑基、1(R,S)-氨基-乙基、1(R)-氨基-乙基、1(S)-氨基-乙基、1(R,S)-氨基-丙基、1(R)-氨基-丙基、1(S)-氨基-丙基、1(R,S)-(甲基氨基)-丙基、1(R)-(甲基氨基)-丙基、1(S)-(甲基氨基)-丙基、1(R,S)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-丙基、1(R)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-丙基、1(S)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-丙基、1(R,S)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基、1(R)-(3,4-顺-二羟

基-环戊基氨基)-乙基或1(S)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基。

[0620] 在本发明的另一个实施方式(C7)中,式I的化合物更具体地是具有式I(y)或I(z)的化合物:

[0621]



I(y); I(z)

[0622] 其中R^1、R^2、R^5和R^6是氢;X和R^7是卤素;R^3、R^4、R^{10}、R^{10a}和Y^1如发明内容中对于C组化合物的定义。在另一个实施方式中,X是氟或氯;R^7是碘或溴;R^{10}是氢、卤素或烷基,在另一个实施方式中,其是氢或卤素;且R^{10a}是烷基,在另一个实施方式中,其是甲基。在另一个实施方式中,R^{10}是氢或氟;R^3是羟基;且R^4是杂环烷基、烷基或杂芳基,其中烷基被$-NR^8R^{8'}$任选取代(其中R^8是氢或烷基,且$R^{8'}$是氢、烷基或环烷基,其中环烷基被一个或两个独立地选自羟基和烷基的基团任选取代),且杂芳基被烷基任选取代。

[0623] 在本发明的实施方式(D)中,式I的化合物选自D组,其中所有基团如发明内容所定义。

[0624] 在本发明的另一个实施方式(D1)中,式I的化合物是如下的化合物:X和R^7是卤素;且所有其它基团如选自D组的化合物的定义。

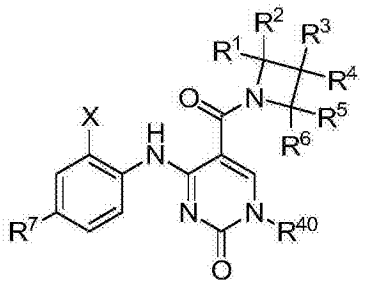
[0625] 在本发明的另一个实施方式(D2)中,式I的化合物选自D组,其中R^3是卤素、硝基、$-NR^8R^{8'}$、$-OR^8$、$-NHS(O)_2R^8$、-CN、$-S(O)_mR^8$、$-S(O)_2NR^8R^{8'}$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)R^{8'}$、$-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$、$-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基或杂环烷基;其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基和杂环烷基独立地被一个、两个、三个、四个、五个、六个和七个独立地选自下组的基团任选取代:卤素、烷基、卤代烷基、硝基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、$-OR^8$、$-NR^8R^{8'}$、$-NR^8S(O)_2R^9$、-CN、$-S(O)_mR^9$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$和$-NR^8C(O)R^{8'}$;且R^4如发明内容所定义;或R^3和R^4与它们所连接的碳一起形成C(O)或C(=NOH);且所有其它基团如发明内容中对于C组化合物的定义。在另一个实施方式中,R^1、R^2、R^5和R^6是氢;且X和R^7是卤素。

[0626] 在本发明的另一个实施方式(D3)中,式I的化合物选自D组,其中R^3和R^4独立地是卤素、硝基、$-NR^8R^{8'}$、$-OR^8$、$-NHS(O)_2R^8$、-CN、$-S(O)_mR^8$、$-S(O)_2NR^8R^{8'}$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)R^{8'}$、$-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$、$-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基或杂环烷基;其中烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基和杂环烷基独立地被一个、两

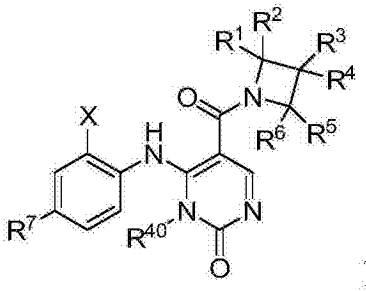
个、三个、四个、五个、六个和七个独立地选自下组的基团任选取代：卤素、烷基、卤代烷基、硝基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、$-OR^8$、$-NR^8R^{8'}$、$-NR^8S(O)_2R^9$、-CN、$-S(O)_mR^9$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$和$-NR^8C(O)R^{8'}$；或R^3和R^4与它们所连接的碳一起形成C(O)或C(=NOH)；且所有其它基团如发明内容中对于C组化合物的定义。在另一个实施方式中，R^1、R^2、R^5和R^6是氢；且X和R^7是卤素。

[0627] 在本发明的另一个实施方式(D4)中，式I的化合物是以下的化合物：其中A是下述基团：

[0628]



I(aa)或



I(bb)

[0629] 其中R^{40}是氢或甲基（在另一个实施方式中，R^{40}是氢），且所有其它基团如发明内容中的定义。在另一个实施方式中，R^1、R^2、R^5和R^6是氢；X和R^7是卤素；且R^{40}是氢或甲基。在另一个实施方式中，X是氟或氯；且R^3是氢或羟基；R^7是碘或溴。在另一个实施方式中，R^4是杂环烷基、烷基或杂芳基，其中烷基被$-NR^8R^{8'}$（其中R^8是氢或烷基，且$R^{8'}$是氢、烷基或环烷基，其中环烷基被一个或两个独立地选自羟基和烷基的基团任选取代）任选取代，且杂芳基被烷基任选取代。在另一个实施方式中，R^4是哌啶基、吡咯烷基、苯并咪唑基、N-甲基-苯并咪唑基、甲基氨基甲基、1(R,S)-氨基-乙基、1(R)-氨基-乙基、1(S)-氨基-乙基、1(R,S)-(甲基氨基)-乙基、1(R)-(甲基氨基)-乙基、1(S)-(甲基氨基)-乙基、1(R,S)-(二甲基氨基)-乙基、1(R)-(二甲基氨基)-乙基、1(S)-(二甲基氨基)-乙基、1(R,S)-氨基-丙基、1(R)-氨基-丙基、1(S)-氨基-丙基、1(R,S)-(甲基氨基)-丙基、1(R)-(甲基氨基)-丙基、1(S)-(甲基氨基)-丙基、1(R,S)-(二甲基氨基)-丙基、1(R)-(二甲基氨基)-丙基、1(S)-(二甲基氨基)-丙基、1(R,S)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基、1(R)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基或1(S)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基。

[0630] 在本发明的D4的实施方式(D4a)中，式I的化合物是以下的化合物：其中R^4是杂环烷基或烷基的那些化合物，其中烷基被$-NR^8R^{8'}$（其中R^8是氢或烷基，且$R^{8'}$是氢、烷基或环烷基，其中环烷基被一个或两个独立地选自羟基和烷基的基团任选取代）任选取代。在另一个实施方式中，R^4是哌啶基、吡咯烷基、甲基氨基甲基、1(R,S)-氨基-乙基、1(R)-氨基-乙基、1(S)-氨基-乙基、1(R,S)-(甲基氨基)-乙基、1(R)-(甲基氨基)-乙基、1(S)-(甲基氨基)-乙基、1(R,S)-(二甲基氨基)-乙基、1(R)-(二甲基氨基)-乙基、1(S)-(二甲基氨基)-乙基、1(R,S)-氨基-丙基、1(R)-氨基-丙基、1(S)-氨基-丙基、1(R,S)-(甲基氨基)-丙基、1(R)-(甲基氨基)-丙基、1(S)-(甲基氨基)-丙基、1(R,S)-(二甲基氨基)-丙基、1(R)-(二甲基氨基)-丙基、1(S)-(二甲基氨基)-丙基、1(R,S)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙基、1(R)-(3,4-顺-二羟基-环戊基氨基)-乙

基或 1(S)-(3,4- 顺 - 二羟基 - 环戊基氨基)- 乙基。

[0631] 本发明的另一个实施方式 (E) 涉及选自 A 组、B 组和 C 组的式 I 的化合物，其中：

[0632] A 组

[0633] A 被一个或两个选自 R^{10}、R^{12}、R^{14}和 R^{16}的基团任选取代，其中 R^{10}、R^{12}、R^{14}和 R^{16}独立地是氢或卤素；

[0634] X 是卤素；

[0635] R^1、R^2、R^5和 R^6是氢；

[0636] R^3是氢、卤素、羟基、烷氧基或氨基；

[0637] R^4是 氢、$-NR^8R^{8'}$、$-C(O)NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$、$-NR^8C(O)R^{8'}$、$-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN)$、$-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$、$-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$、烷基、烯基、环烷基、杂环烷基或杂芳基；其中 R^4的烷基被一个、两个或三个独立地选自 $-OR^8$、卤素、硝基、$-S(O)_mR^9$、任选取代的杂环烷基、$-NR^8R^{8'}$、$-NR^8C(O)R^{8'}$、$-NR^8S(O)_2R^9$、$-NR^8C(O)OR^{8'}$和芳基的基团任选取代；其中 R^4的环烷基被一个或两个选自 $-OR^8$和 $-NR^8R^{8'}$的基团任选取代；其中 R^4的杂环烷基被一个或两个独立地选自烷基和 $-C(O)OR^8$的基团任选取代；且其中 R^4的杂芳基被 $-NR^8R^{8'}$任选取代；或

[0638] R^3和 R^4与它们所连接的碳一起形成 C(O) 或 C(=NOH)；

[0639] m 是 0；

[0640] R^7是卤素；

[0641] R^8和 $R^{8'}$独立地选自氢、羟基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂环烷基、杂芳基和环烷基；

[0642] 其中 R^8和 $R^{8'}$的烷基独立地被一个、两个或三个独立地选自羟基、$-NR^{30}R^{30'}$(其中 R^{30}和 $R^{30'}$独立地是氢、烷基、或羟烷基)、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基)、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基、$-C(O)NR^{33}R^{33a}$(其中 R^{33}是氢或烷基，且 R^{33a}是烷基、烯基、炔基、或环烷基)、任选取代的芳氧基、$-S(O)_nR^{31}$(其中 n 是 0 和 R^{31}是烷基)、羧基、烷氧基羰基和 $-NR^{32}C(O)R^{32a}$(其中 R^{32}是氢或烷基，且 R^{32a}是烷基、烯基、烷氧基或环烷基)的基团任选取代；或其中所述烷基被一个、两个、三个、四个或五个卤素任选取代；

[0643] 其中所述 R^8和 $R^{8'}$杂芳基独立地被一个或两个独立地选自氨基和烷基的基团任选取代；

[0644] 其中所述 R^8和 $R^{8'}$的杂环烷基独立地被一个、两个或三个独立地选自烷基、烷氧基羰基、任选取代的芳基烷基、羟基、烷氧基和羟烷基的基团任选取代；

[0645] 其中所述 R^8和 $R^{8'}$的芳基独立地被一个或两个独立地选自羟基、烷氧基、卤素、$-NR^{32}C(O)R^{32a}$(其中 R^{32}是氢或烷基，且 R^{32a}是烷基、烯基、烷氧基或环烷基)和 $-NR^{34}SO_2R^{34a}$(其中 R^{34}是氢或烷基，且 R^{34a}是烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基)的基团任选取代；和

[0646] 其中所述 R^8和 $R^{8'}$的环烷基独立地被一个、两个或三个独立地选自羟基、羟烷基、烷氧基、羧基、$-C(O)NR^{33}R^{33a}$(其中 R^{33}是氢或烷基，和 R^{33a}是烷基、烯基、炔基或环烷基)和任选取代的环烷基的基团任选取代；且

[0647] R^9是烷基或芳基；

[0648] B 组

[0649] A 是噻吩 -3,4- 二基、苯并 [d] 异噁唑 -5,6- 二基、1H- 吲唑 -5,6- 二基（在 N1 位置处被 R^{19}任选取代，其中 R^{19}是烷基或烯基）、苯并 [d] 噁唑 -5,6- 二基、苯并 [d] 噻唑 -5,6- 二基、1H- 苯并 [d] 咪唑 -5,6- 二基（在 N1 位置处被 R^{19}任选取代，其中 R^{19}是烷基或烯基）、1H- 苯并 [d][1,2,3] 三唑 -5,6- 二基（在 N1 位置处被 R^{19}任选取代，其中 R^{19}是烷基或烯基）、咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -6,7- 二基、噌啉 -6,7- 二基、喹啉 -6,7- 二基、吡啶 -3,4- 二基或 1- 氧化 - 吡啶 -3,4- 二基；其中 A 被一个、两个或三个独立地选自 R^{10}、R^{12}、R^{14}、R^{16}和 R^{19}的基团任选取代，其中 R^{10}、R^{12}、R^{14}和 R^{16}独立地是氢、烷基、卤素或氨基；且 R^{19}是氢或烷基；

[0650] X 是卤素；

[0651] R^1、R^2、R^5和 R^6是氢；

[0652] R^3是氢或羟基；

[0653] R^4是 $-NR^8R^{8'}$、杂环烷基、杂芳基或烷基；其中所述烷基被 $-NR^8R^{8'}$任选取代，且其中杂芳基被烷基任选取代；

[0654] R^7是卤素；

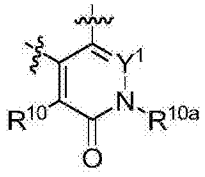
[0655] R^8是氢或烷基；且

[0656] $R^{8'}$是氢、烷基或环烷基；其中所述环烷基被 1 或 2 哥独立地选自羟基和烷基的基团任选取代；

[0657] C 组

[0658] A 是

[0659]



(a)

[0660] 其中 R^{10}是氢或卤素；

[0661] R^{10a}是氢或烷基；

[0662] Y^1是＝ CH- 或＝ N-；

[0663] X 是卤素；

[0664] R^1、R^2、R^5和 R^6是氢；

[0665] R^3是氢或羟基；

[0666] R^4是 $-NR^8R^{8'}$、杂环烷基、杂芳基或烷基；其中烷基被 $-NR^8R^{8'}$任选取代，且其中杂芳基被烷基任选取代；

[0667] R^7是卤素；

[0668] R^8是氢或烷基；且

[0669] $R^{8'}$是氢、烷基或环烷基；其中所述环戊基被一个或两个独立地选自羟基和烷基的基团任选取代。

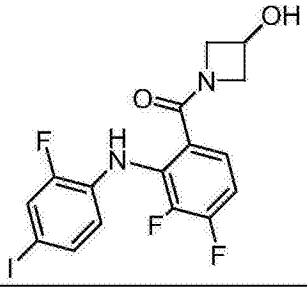
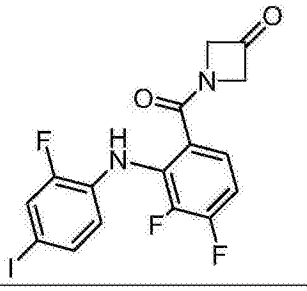
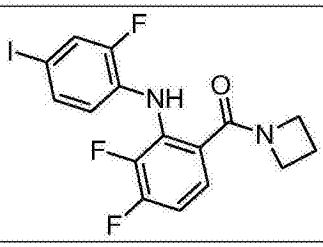
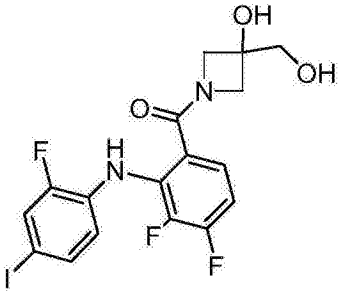
[0670] 代表性的 MEK 化合物

[0671] 代表性的化合物在下文中描绘。这些例子仅仅是说明性的，并且不会以任何方式限制本发明的范围。本发明的化合物根据国际纯粹与应用化学联合会（IUPAC）、国际生物化学和分子生物学联盟（IUBMB）及美国化学文摘社（CAS）议定的系统命名法来命名。名称使用 ACD/Labs 命名软件 8.00 发布，产品版 8.08 来生成。

[0672] 表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

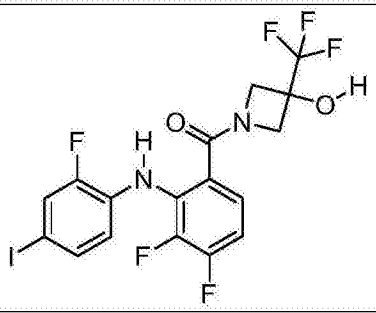
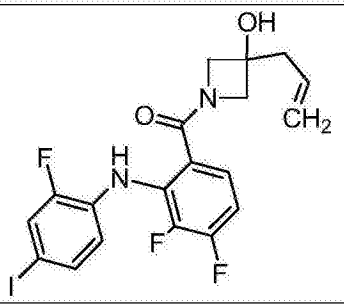
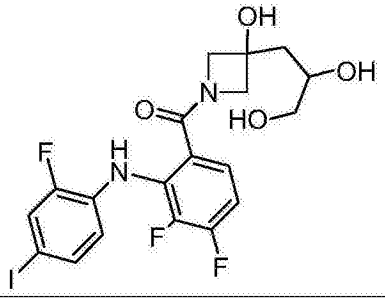
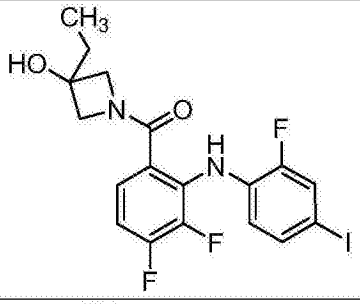
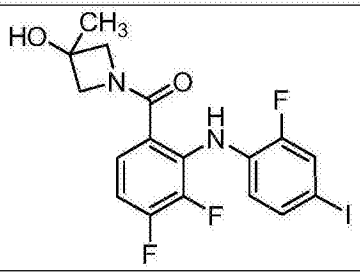
[0673]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

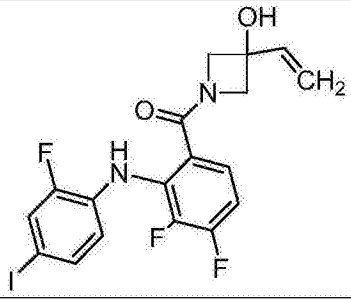
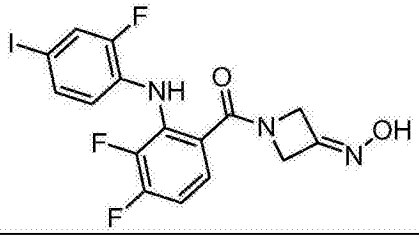
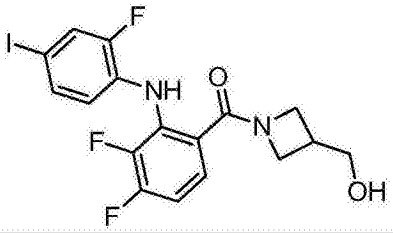
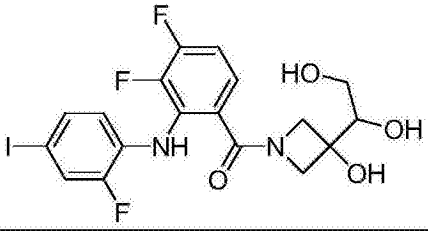
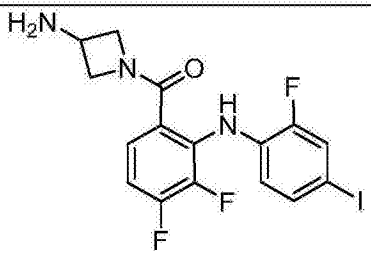
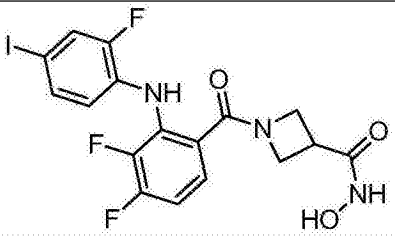
化合物编号	结构	名称
1		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}-羰基)氮杂环丁-3-醇
2		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-酮
3		6-(氮杂环丁-1-基羰基)-2,3-二氟-*N*-(2-氟-4-碘苯基)苯胺
4		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(羟甲基)氮杂环丁-3-醇

[0674]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

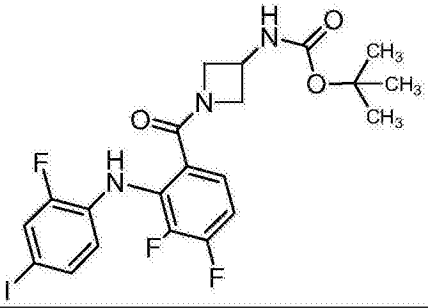
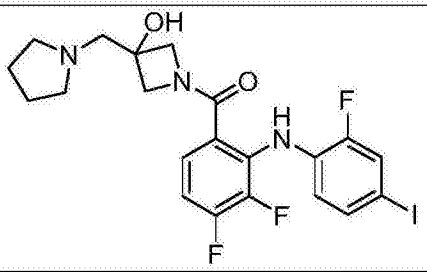
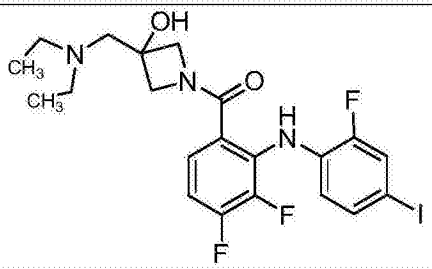
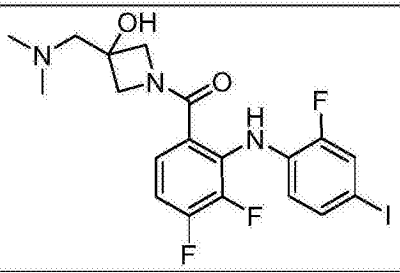
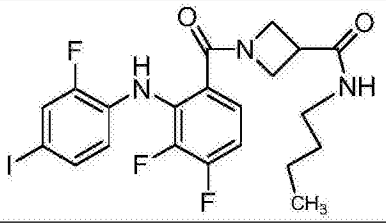
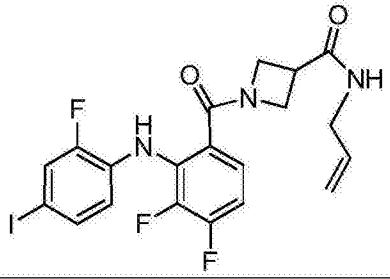
化合物编号	结构	名称
5		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(三氟甲基)氮杂环丁-3-醇
6		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-丙-2-烯-1-基氮杂环丁-3-醇
7		3-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]丙-1,2-二醇
8		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-乙基氮杂环丁-3-醇
9		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-甲基氮杂环丁-3-醇

[0675]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂		
化合物编号	结构	名称
10		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-乙烯基氮杂环丁-3-醇
11		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-酮肟
12		[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]甲醇
13		1-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]乙烷-1,2-二醇
14		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-胺
15		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-*N*-羟基氮杂环丁-3-甲酰胺

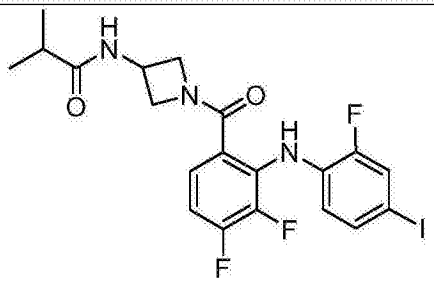
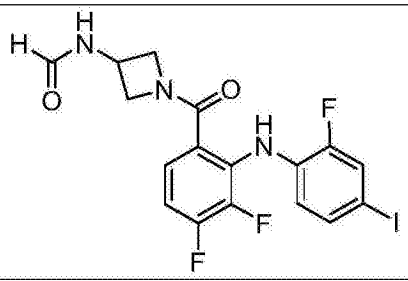
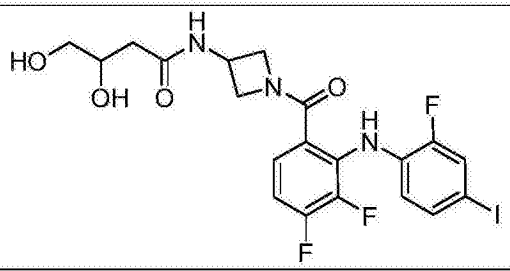
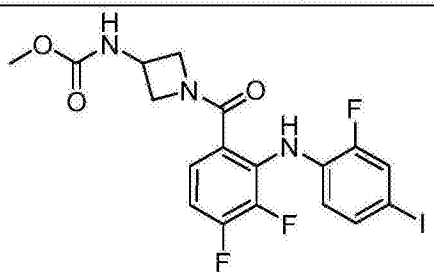
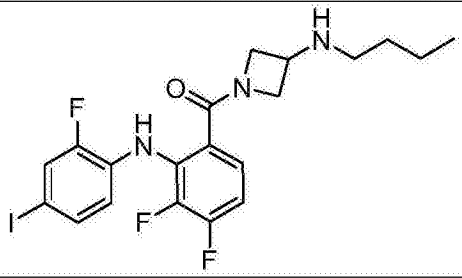
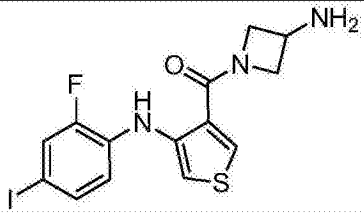
[0676]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

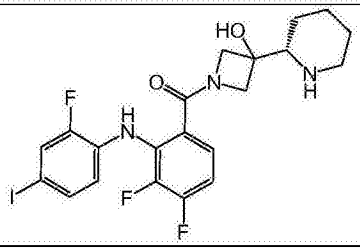
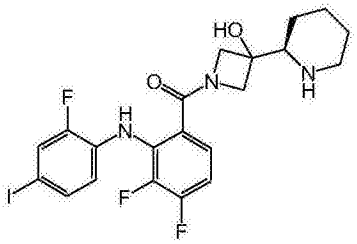
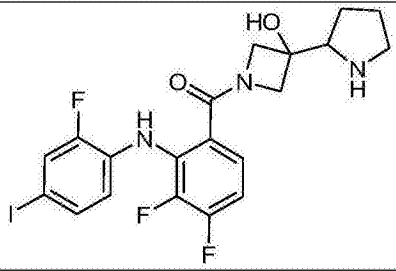
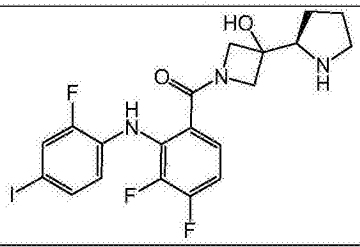
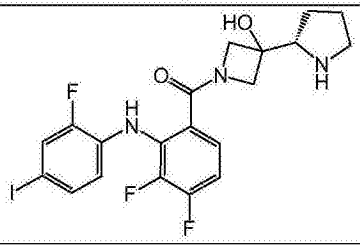
化合物编号	结构	名称
16		[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙酯
17		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(吡咯烷-1-基甲基)氮杂环丁-3-醇
18		3-[(二乙基氨基)甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇
19		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(二甲基氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇
20		*N*-丁基-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺
21		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-*N*-丙-2-烯-1-基氮杂环丁烷-3-甲酰胺

[0677]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

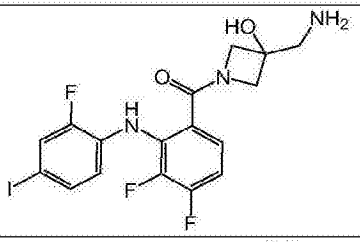
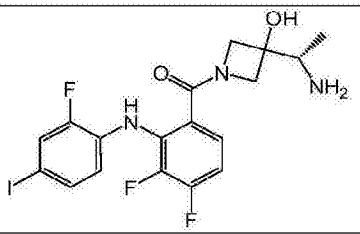
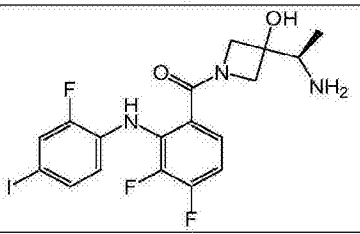
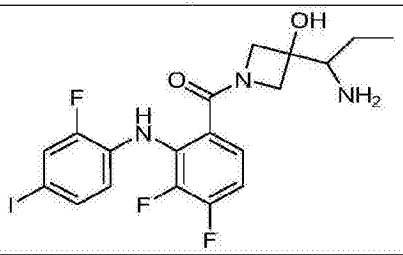
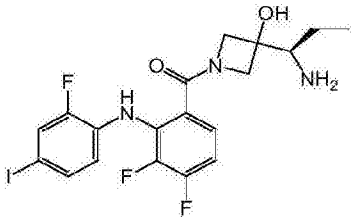
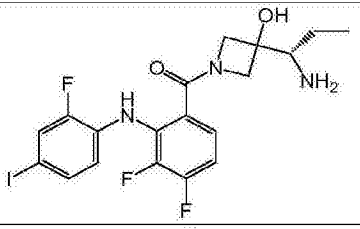
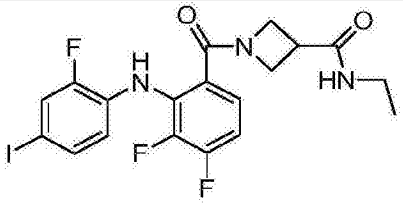
化合物编号	结构	名称
22		*N*-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]-2-甲基丙酰胺
23		*N*-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]甲酰胺
24		*N*-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]-3,4-二羟基丁酰胺
25		[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]氨基甲酸甲酯
26		*N*-丁基-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-胺
27		1-({4-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-3-噻吩基}羰基)氮杂环丁-3-胺

[0678]

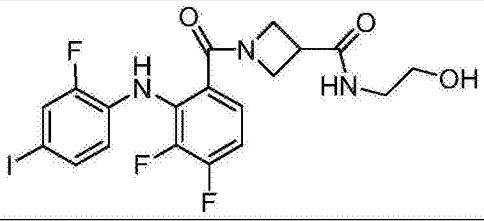
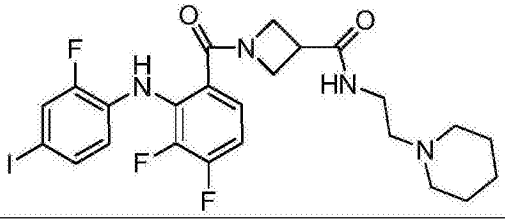
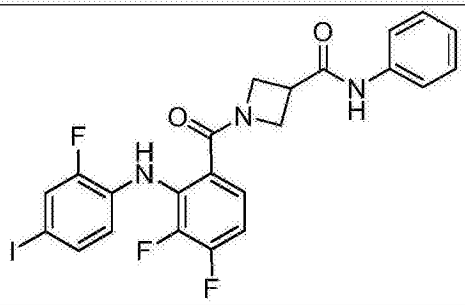
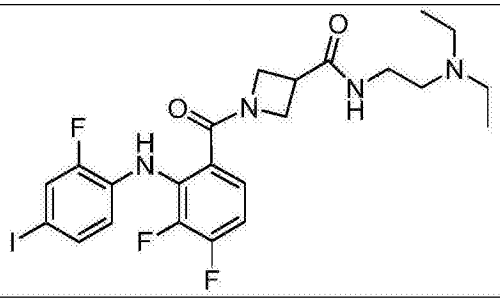
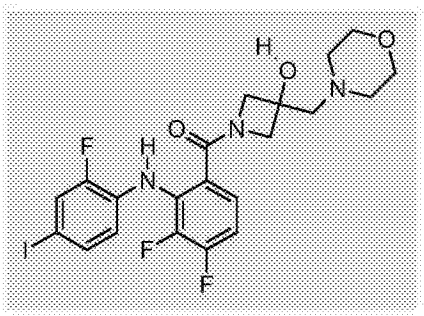
表 1. 代表性的 MEK 抑制剂		
化合物编号	结构	名称
28		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(2*S*)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇
29		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(2*R*)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇
30		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-吡咯烷-2-基氮杂环丁-3-醇
31		(*R*)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-吡咯烷-2-基氮杂环丁-3-醇
32		(*S*)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-吡咯烷-2-基氮杂环丁-3-醇

[0679]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

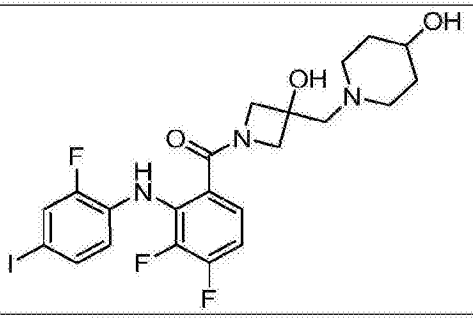
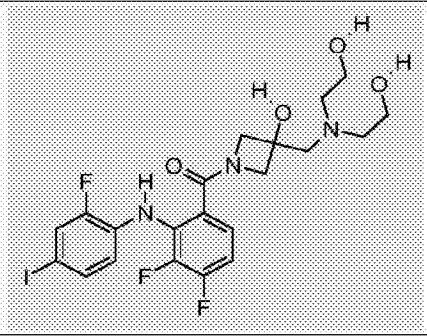
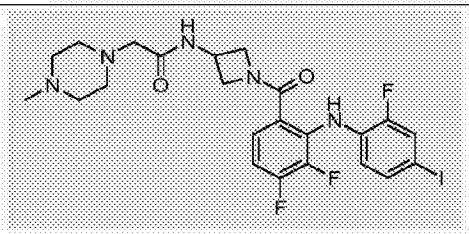
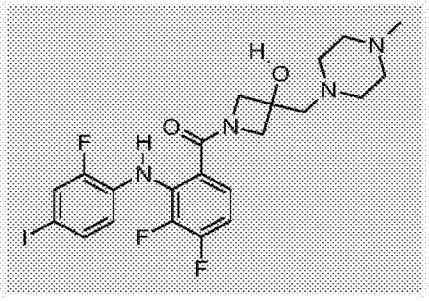
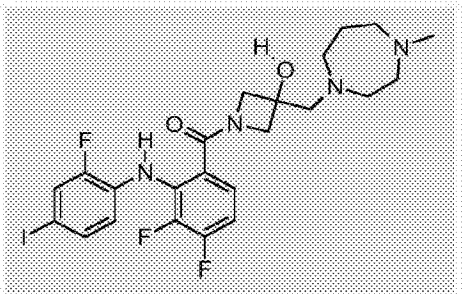
化合物编号	结构	名称
33		3-(氨基甲基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇
34		3-[(1*S*)-1-氨基甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇
35		3-[(1*R*)-1-氨基甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇
36		(3-(1-氨基丙基)-3-羟基氮杂环丁-1-基)(3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基氨基)苯基)甲酮
37		(*R*)-(3-(1-氨基丙基)-3-羟基氮杂环丁-1-基)(3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基氨基)苯基)甲酮
38		(*S*)-(3-(1-氨基丙基)-3-羟基氮杂环丁-1-基)(3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基氨基)苯基)甲酮
39		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-*N*-乙基氮杂环丁烷-3-甲酰胺

[0680]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂		
化合物编号	结构	名称
40		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-*N*-(2-羟乙基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺
41		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-*N*-(2-哌啶-1-基乙基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺
42		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-*N*-苯基氮杂环丁烷-3-甲酰胺
43		*N*-[2-(二乙基氨基)乙基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺
44		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(吗啉-4-基甲基)氮杂环丁-3-醇

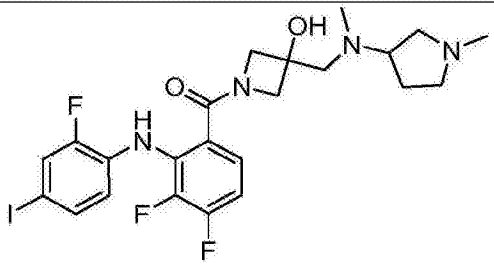
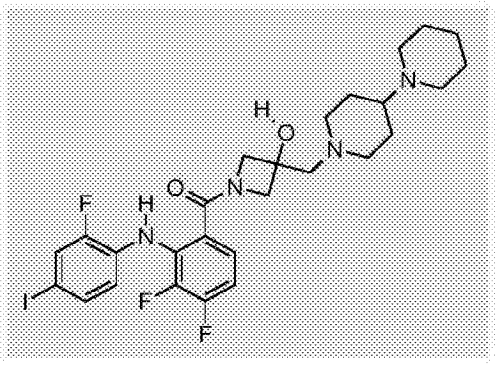
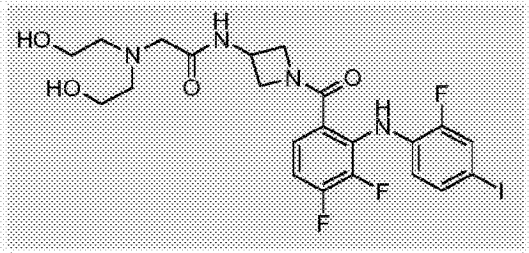
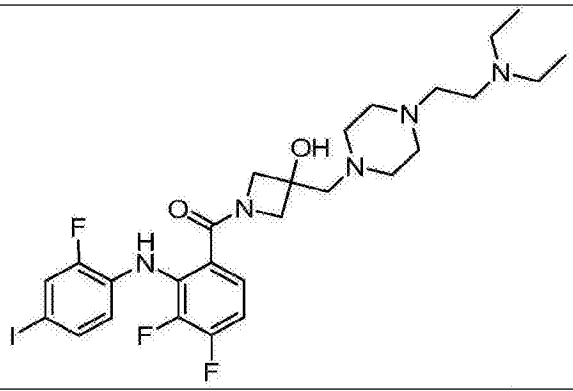
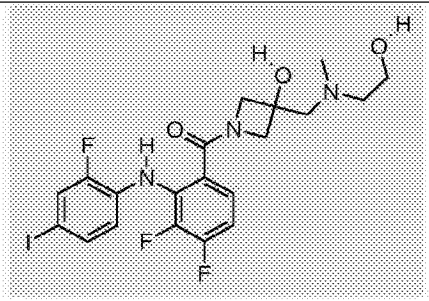
[0681]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
45		1-{[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}哌啶-4-醇
46		3-{[双(2-羟乙基)氨基]甲基}-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇
47		*N*-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺
48		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]氮杂环丁-3-醇
49		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚-1-基)甲基]氮杂环丁-3-醇
50		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[甲基(1-甲基吡咯烷-3-基)氨基]甲

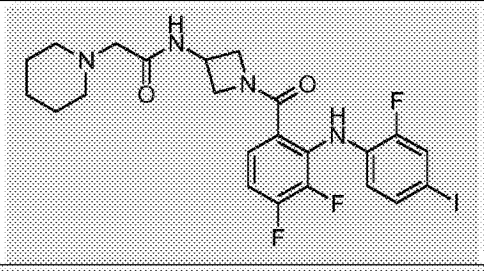
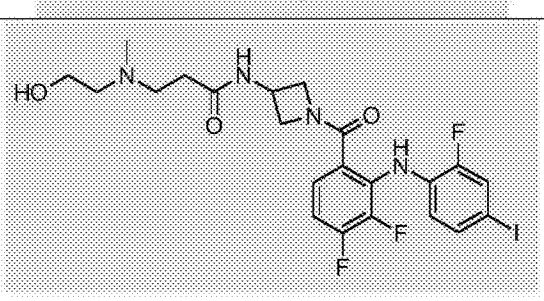
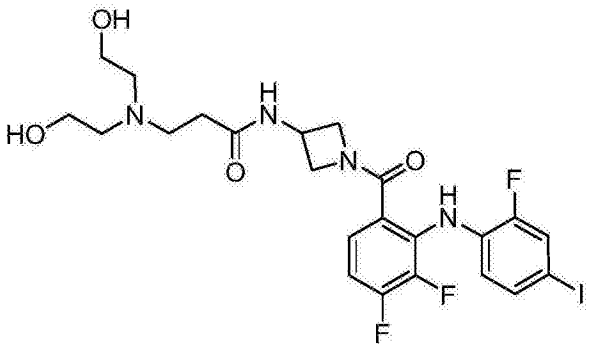
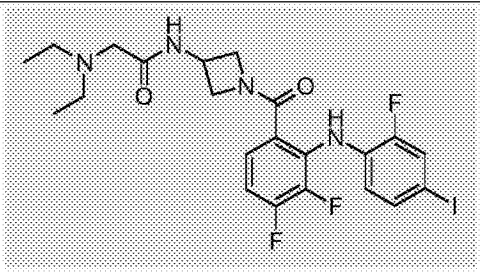
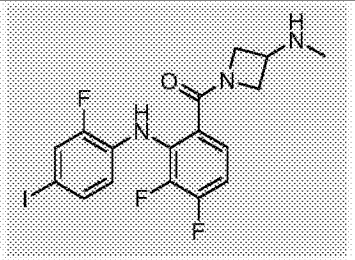
[0682]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

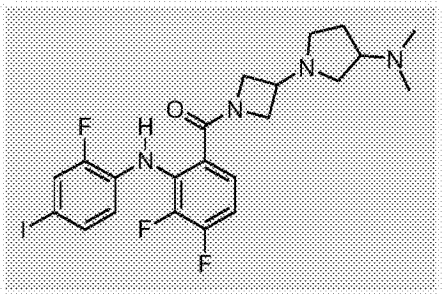
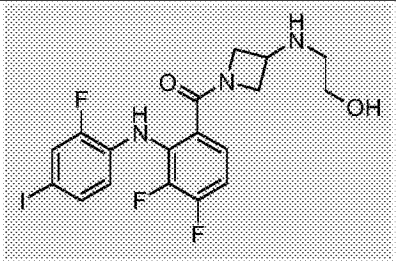
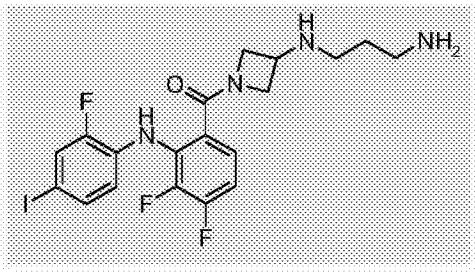
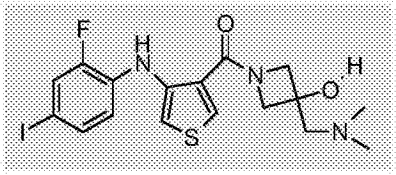
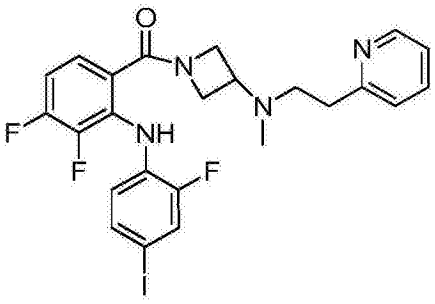
化合物编号	结构	名称
		基}氮杂环丁-3-醇
51		3-(1,4'-联哌啶-1'-基甲基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇
52		*N*-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]-*N*,*N*-双(2-羟乙基)甘氨酰胺
53		3-({4-[2-(二乙基氨基)乙基]哌嗪-1-基}甲基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇
54		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2-羟乙基)(甲基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇

[0683]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

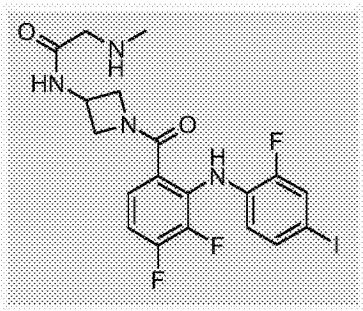
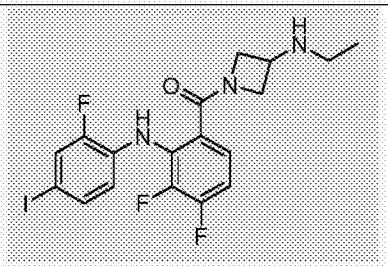
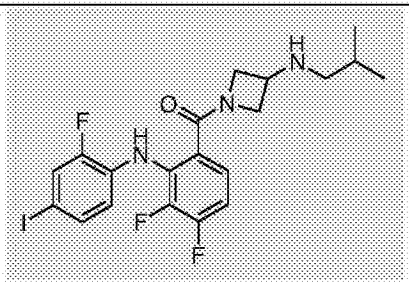
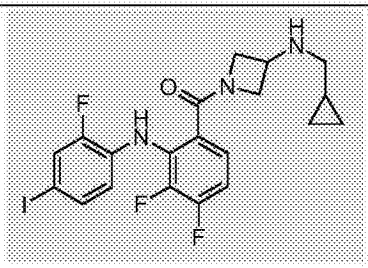
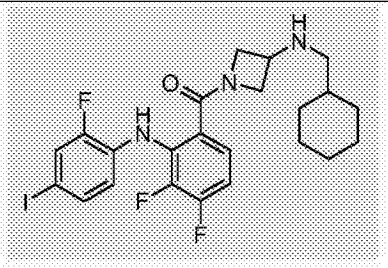
化合物编号	结构	名称
55		*N*-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]-2-吡啶-1-基乙酰胺
56		*N*-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]-*N*3-(2-羟乙基)-*N*3-甲基-β-丙氨酰胺
57		*N*-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]-*N*3,*N*3-双(2-羟乙基)-β-丙氨酰胺
58		*N*-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]-*N*2,*N*2-二乙基甘氨酰胺
59		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-*N*-甲基氮杂环丁-3-胺

[0684]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂		
化合物编号	结构	名称
60		1-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]-*N*,*N*-二甲基吡咯烷-3-胺
61		2-{[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]氨基}乙醇
62		*N*-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]丙-1,3-二胺
63		3-[(二甲基氨基)甲基]-1-({4-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-3-噻吩基}羰基)氮杂环丁-3-醇
64		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-*N*-甲基-*N*-(2-吡啶-2-基乙基)氮杂环丁-3-胺

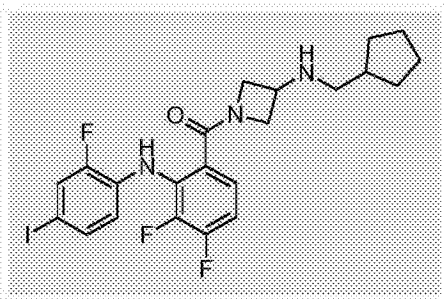
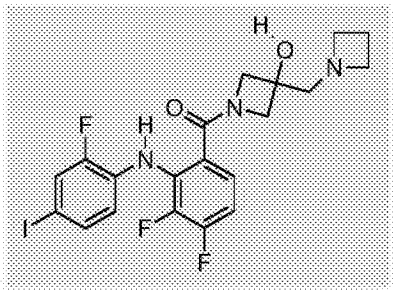
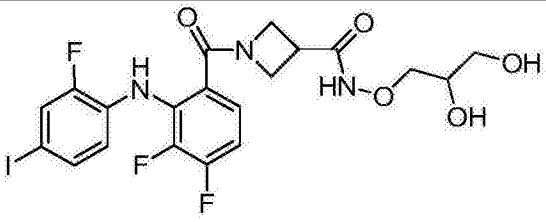
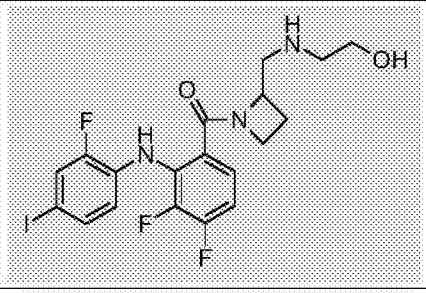
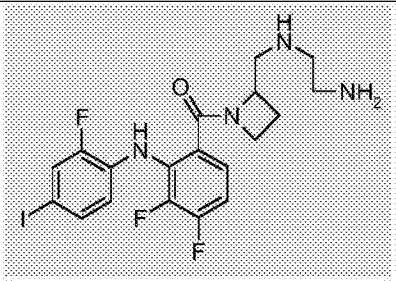
[0685]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

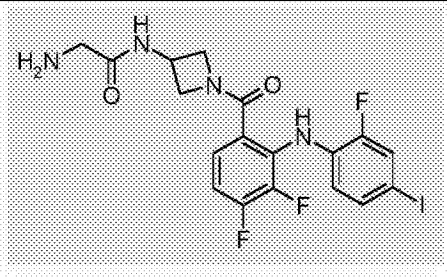
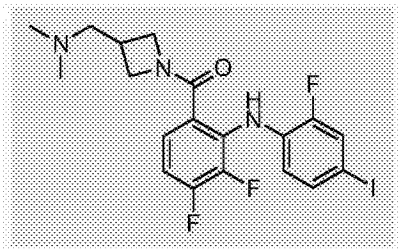
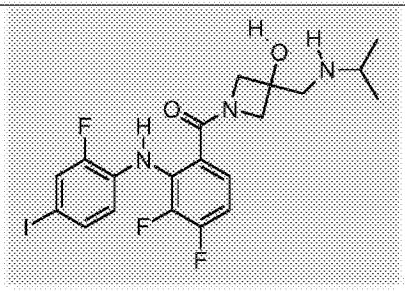
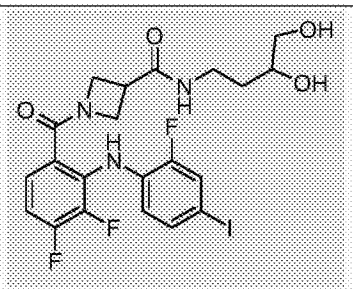
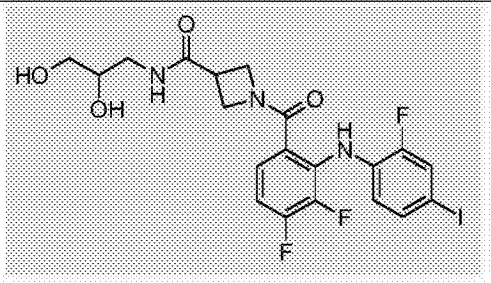
化合物编号	结构	名称
65		*N*-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]-*N*2-甲基甘氨酰胺
66		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-*N*-乙基氮杂环丁-3-胺
67		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-*N*-(2-甲基丙基)氮杂环丁-3-胺
68		*N*-(环丙基甲基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-胺
69		*N*-(环己基甲基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-胺

[0686]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

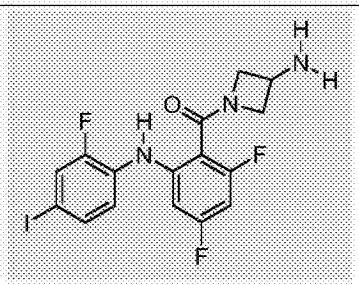
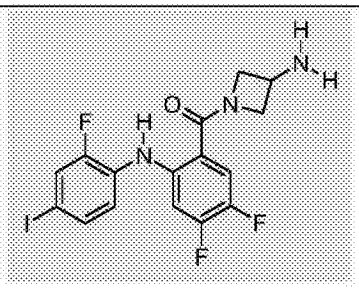
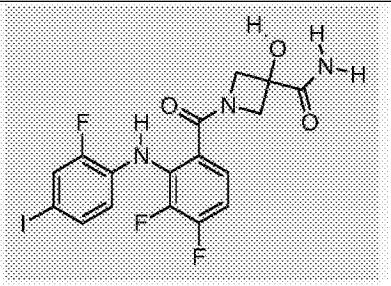
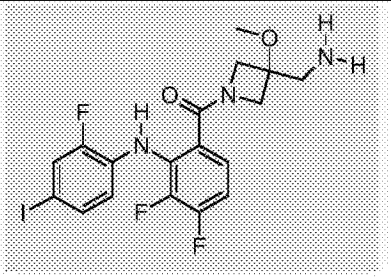
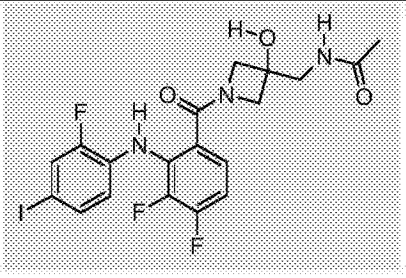
化合物编号	结构	名称
70		*N*-(环戊基甲基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-胺
71		3-(氮杂环丁-1-基甲基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇
72		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-*N*-[(2,3-二羟丙基)氧基]氮杂环丁烷-3-甲酰胺
73		2-({[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-2-基]甲基}氨基)乙醇
74		*N*-{[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-2-基]甲基}乙-1,2-二胺

[0687]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂		
化合物编号	结构	名称
75		*N*-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]甘氨酰胺
76		6-({3-[(二甲基氨基)甲基]氮杂环丁-1-基}羰基)-2,3-二氟-*N*-(2-氟-4-碘苯基)苯胺
77		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(1-甲基乙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
78		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-*N*-(3,4-二羟基丁基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺
79		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-*N*-(2,3-二羟丙基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺

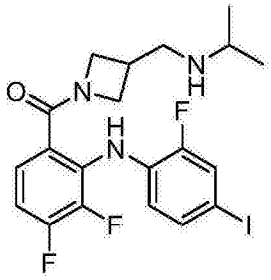
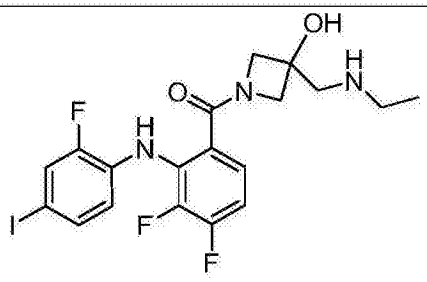
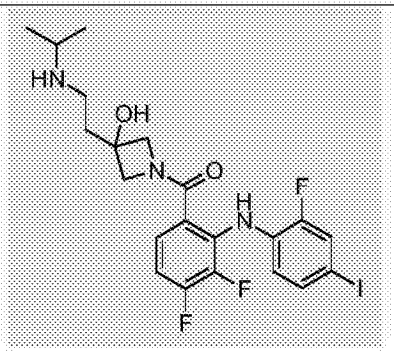
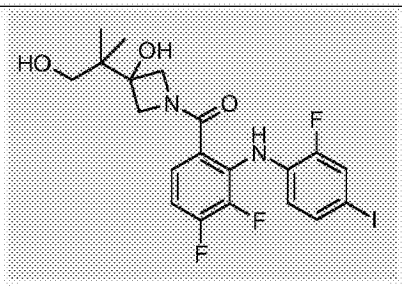
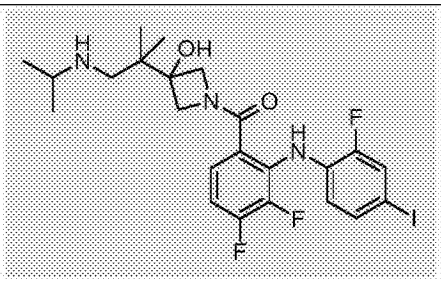
[0688]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

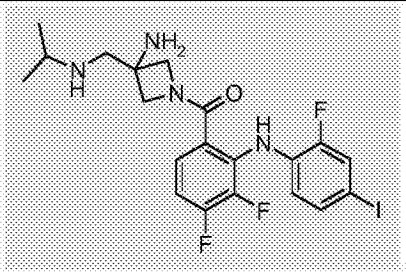
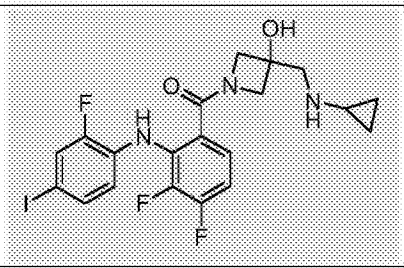
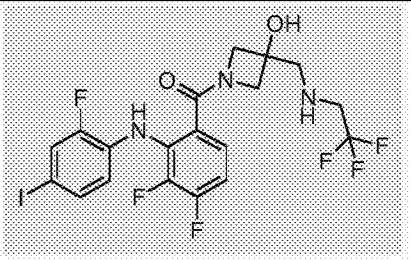
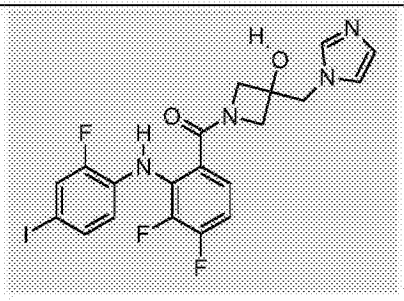
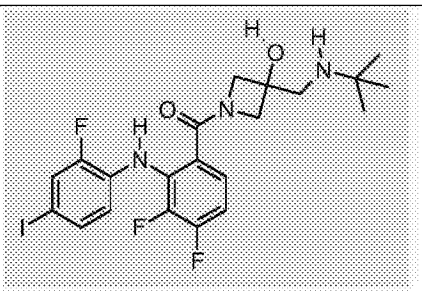
化合物编号	结构	名称
80		1-({2,4-二氟-6-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-胺
81		1-({4,5-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-胺
82		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-甲酰胺
83		6-{[3-(氨基甲基)-3-(甲氧基)氮杂环丁-1-基]羰基}-2,3-二氟-*N*-(2-氟-4-碘苯基)苯胺
84		*N*-{[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}乙酰胺

[0689]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

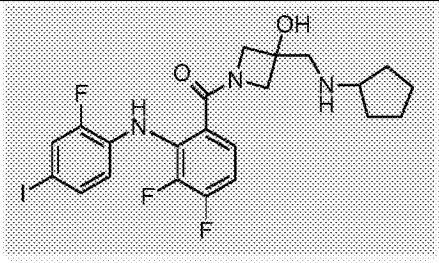
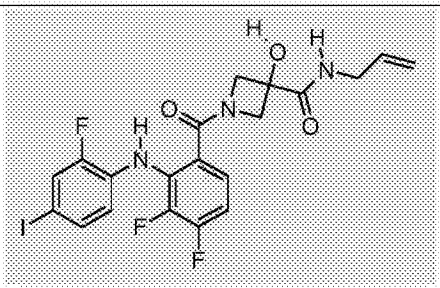
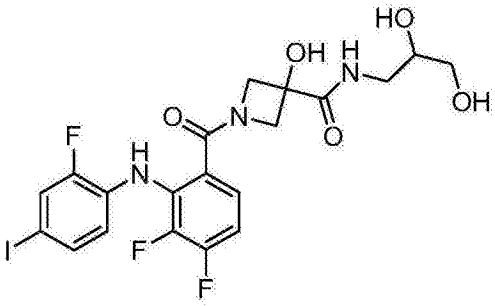
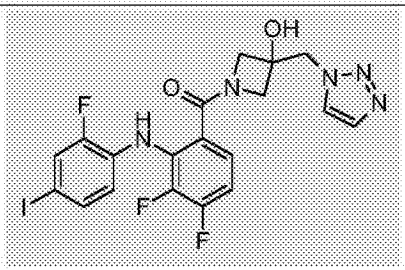
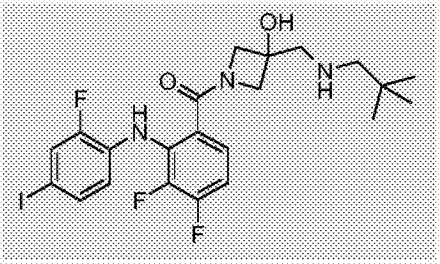
化合物编号	结构	名称
85		2,3-二氟-*N*-(2-氟-4-碘苯基)-6-[(3-{[(1-甲基乙基)氨基]甲基}氮杂环丁-1-基)羰基]苯胺
86		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(乙基氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇
87		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{2-[(1-甲基乙基)氨基]乙基}氮杂环丁-3-醇
88		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(2-羟基-1,1-二甲基乙基)氮杂环丁-3-醇
89		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{1,1-二甲基-2-[(1-甲基乙基)氨基]乙基}氮杂环丁-3-醇

[0690]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂		
化合物编号	结构	名称
90		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(1-甲基乙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-胺
91		3-[(环丙基氨基)甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇
92		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2,2,2-三氟乙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
93		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(1*H*-咪唑-1-基甲基)氮杂环丁-3-醇
94		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(1,1-二甲基乙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇

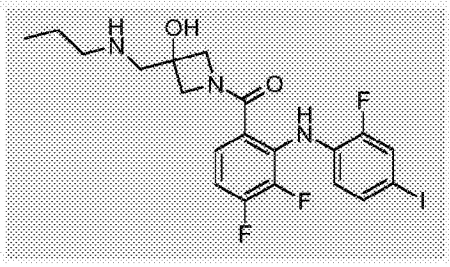
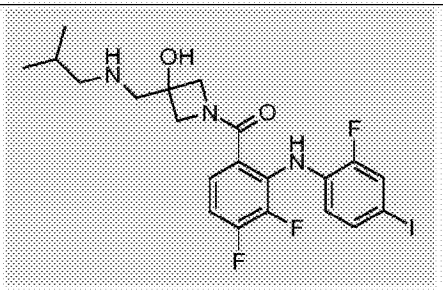
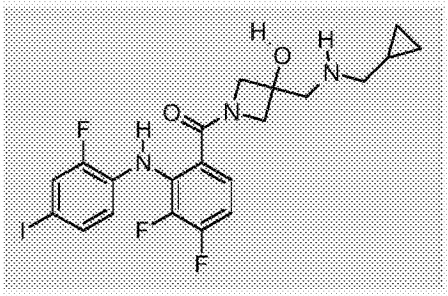
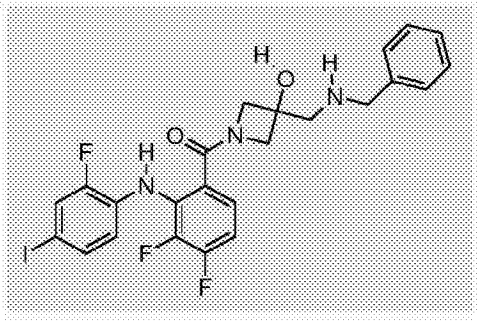
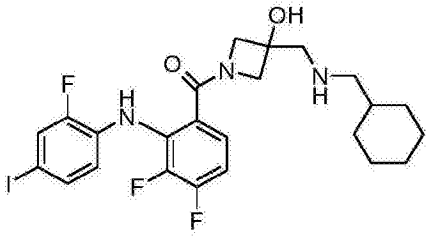
[0691]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
95		3-[(环戊基氨基)甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇
96		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基-*N*-丙-2-烯-1-基氮杂环丁烷-3-甲酰胺
97		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-*N*-(2,3-二羟丙基)-3-羟基氮杂环丁-3-甲酰胺
98		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基甲基)氮杂环丁-3-醇
99		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2,2-二甲基丙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇

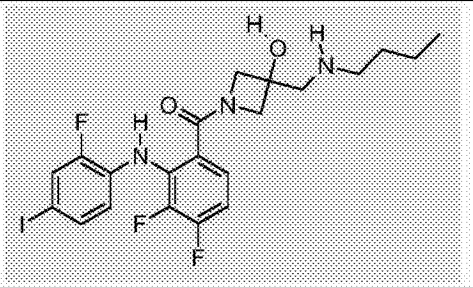
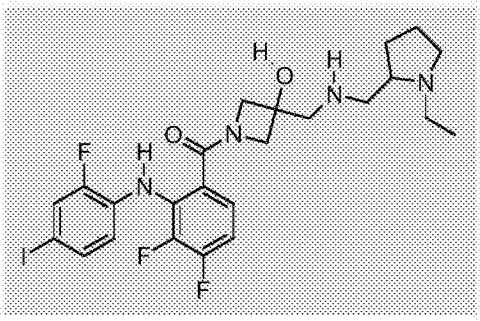
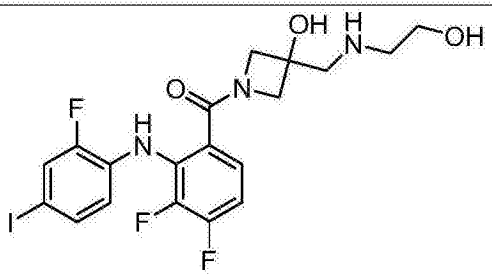
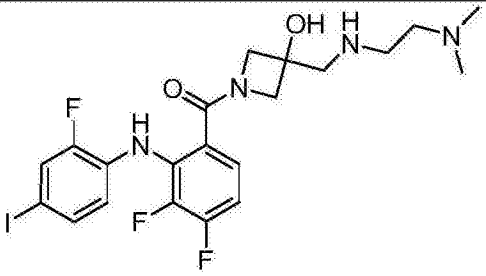
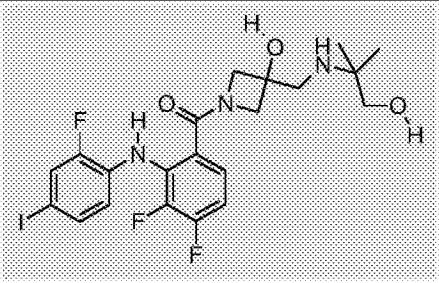
[0692]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
100		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(丙基氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇
101		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2-甲基丙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
102		3-{[(环丙基甲基)氨基]甲基}-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇
103		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(苯甲基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
104		3-{[(环己基甲基)氨基]甲基}-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇

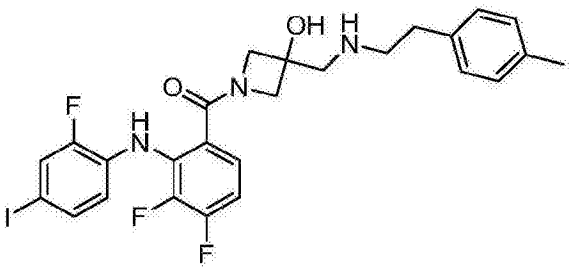
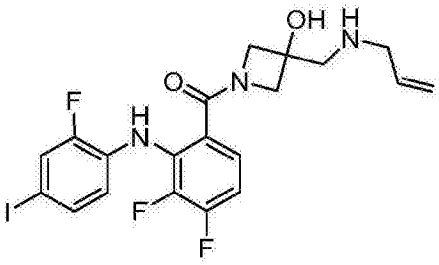
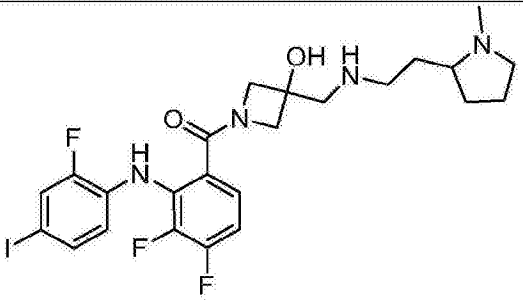
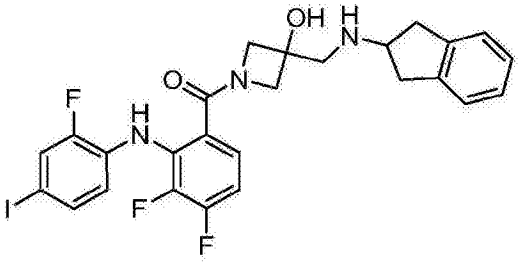
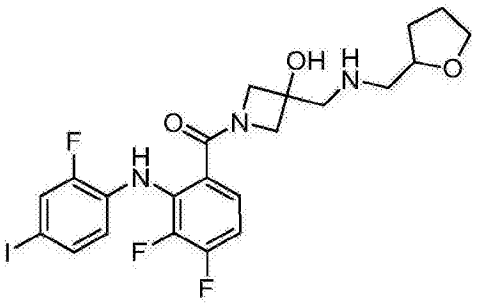
[0693]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
105		3-[(丁基氨基)甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇
106		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇
107		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2-羟乙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
108		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇
109		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2-羟基-1,1-二甲基乙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇

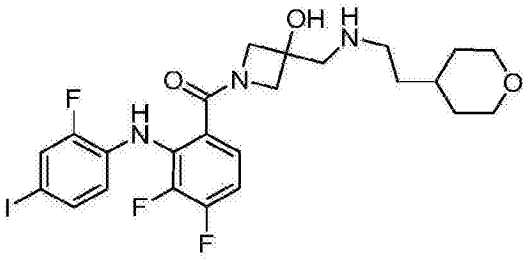
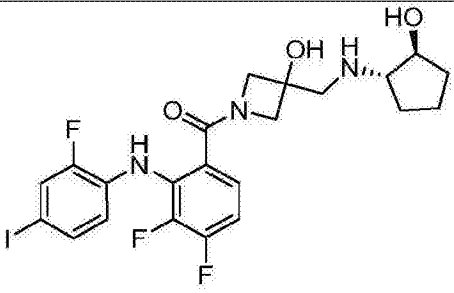
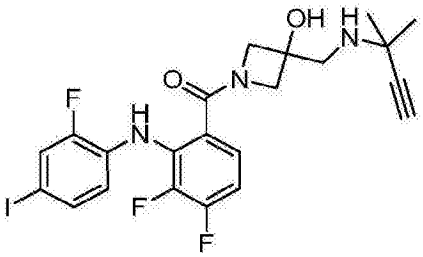
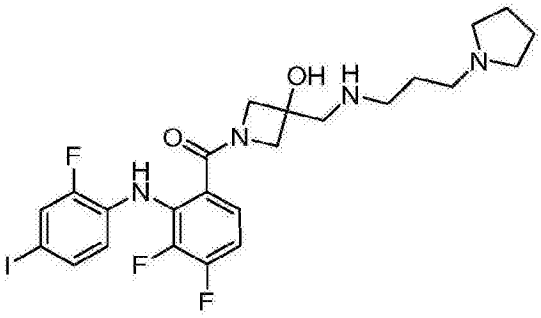
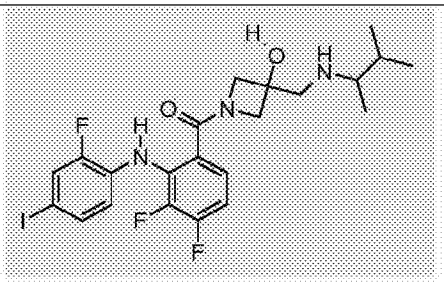
[0694]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
110		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[2-(4-甲基苯基)乙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇
111		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(丙-2-烯-1-基氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇
112		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇
113		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(2,3-二氢-1*H*-茚-2-基氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇
114		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(四氢呋喃-2-基甲基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇

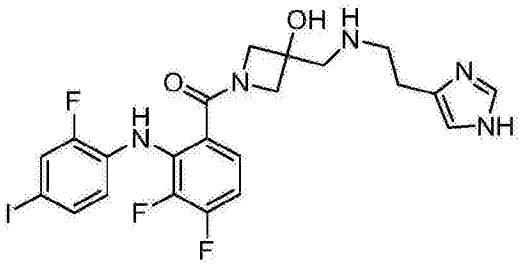
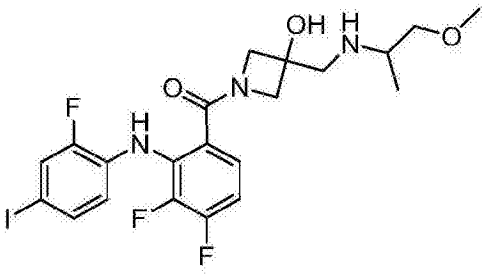
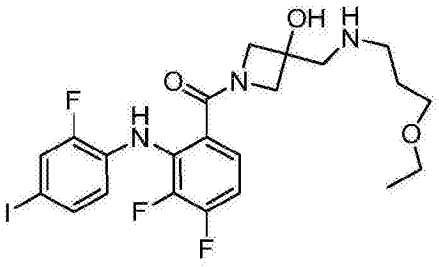
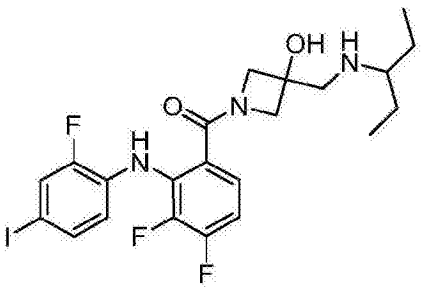
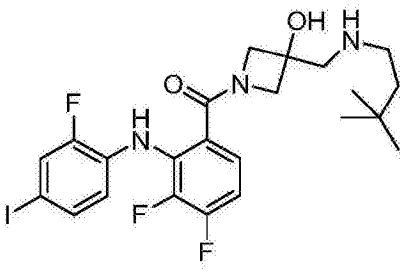
[0695]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
115		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)乙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇
116		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[(1*S*,2*S*)-2-羟基环戊基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇
117		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(1,1-二甲基丙-2-炔-1-基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
118		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(3-吡咯烷-1-基丙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
119		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(1,2-二甲基丙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇

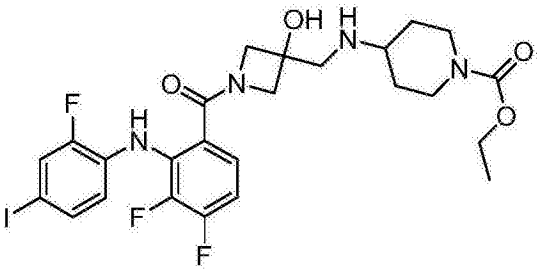
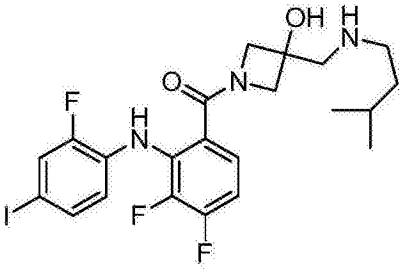
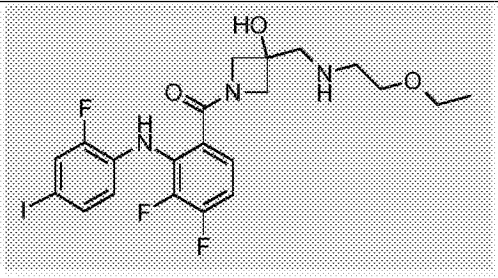
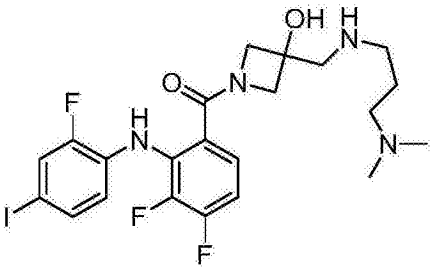
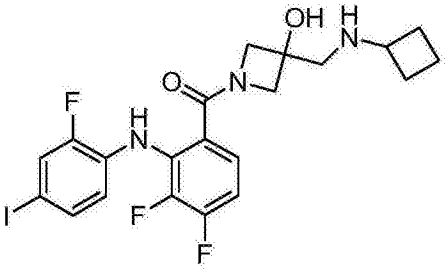
[0696]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
120		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[2-(1*H*-咪唑-4-基)乙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇
121		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[1-甲基-2-(甲氧基)乙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇
122		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[3-(乙氧基)丙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇
123		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(1-乙基丙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
124		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(3,3-二甲基丁基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇

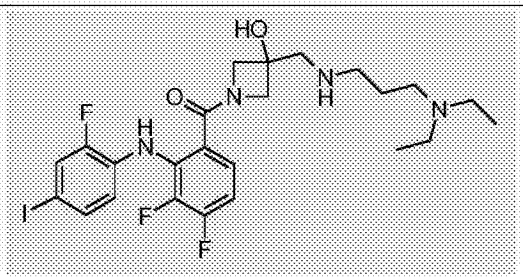
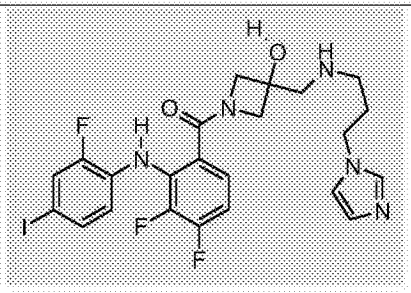
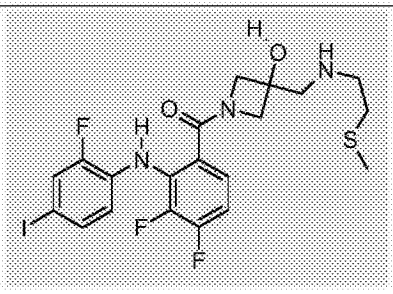
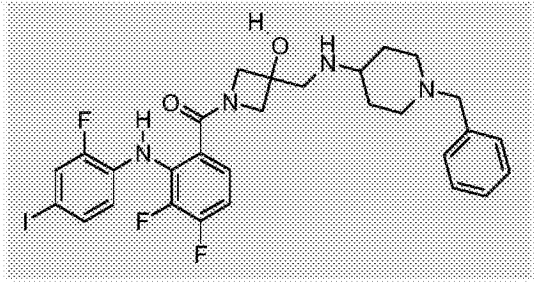
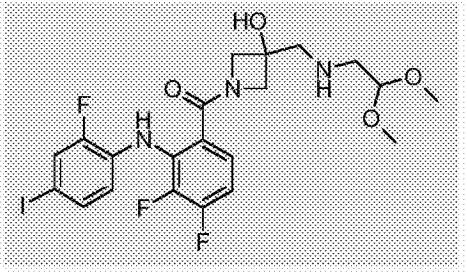
[0697]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
125		4-({[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}氨基)哌啶-1-甲酸乙酯
126		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(3-甲基丁基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
127		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[2-(乙氧基)乙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇
128		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[3-(二甲基氨基)丙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇
129		3-[(环丁基氨基)甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇

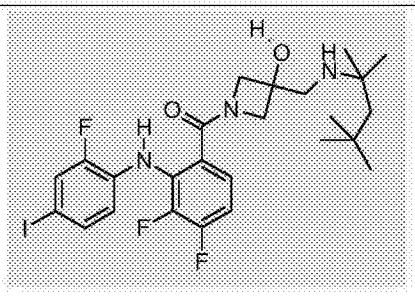
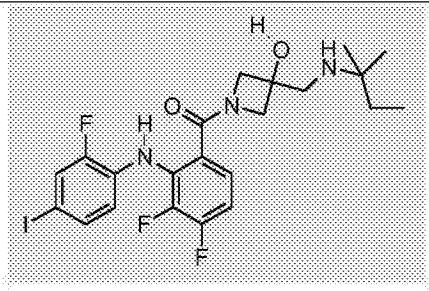
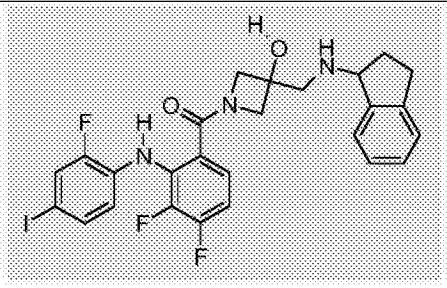
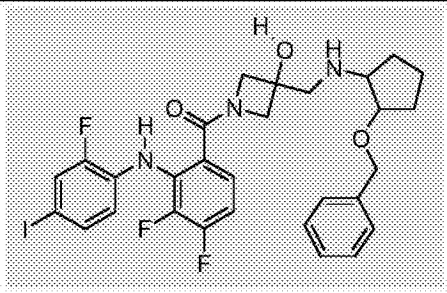
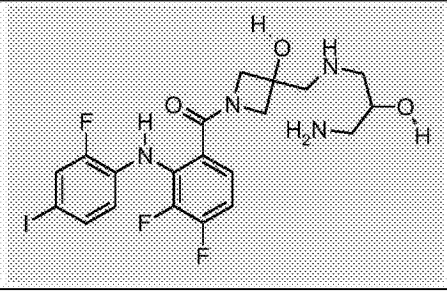
[0698]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
130		3-({[3-(二乙基氨基)丙基]氨基}甲基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇
131		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[3-(1*H*-咪唑-1-基)丙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇
132		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[2-(甲硫基)乙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇
133		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[1-(苯甲基)哌啶-4-基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇
134		3-({[2,2-双(甲氧基)乙基]氨基}甲基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇

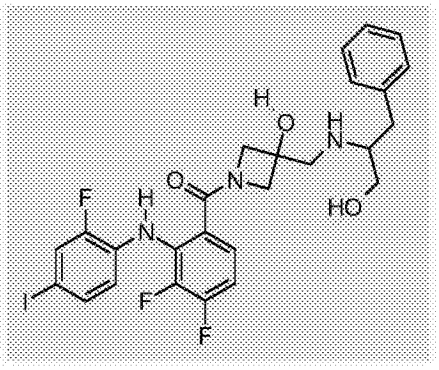
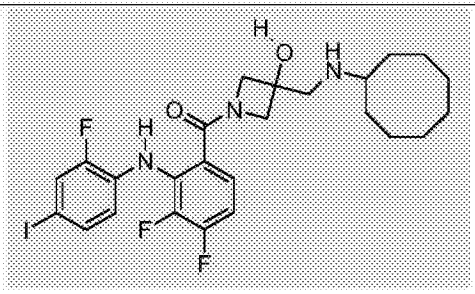
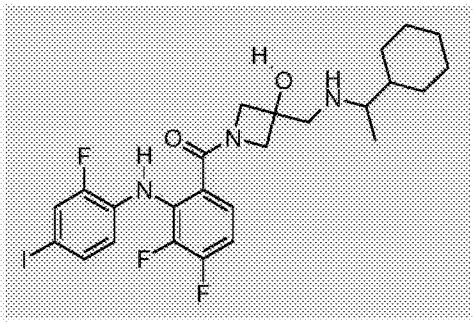
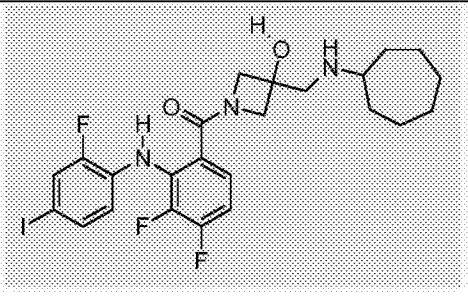
[0699]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
135		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(1,1,3,3-四甲基丁基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
136		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(1,1-二甲基丙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
137		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(2,3-二氢-1*H*-茚-1-基氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇
138		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[({2-[(苯甲基)氧基]环戊基}氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇
139		3-{[(3-氨基-2-羟丙基)氨基]甲基}-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇

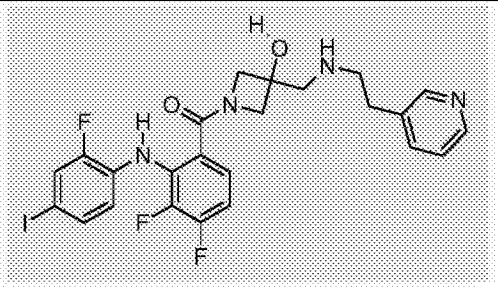
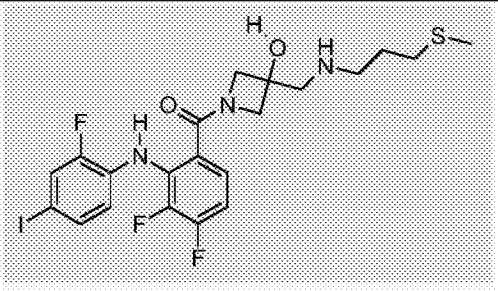
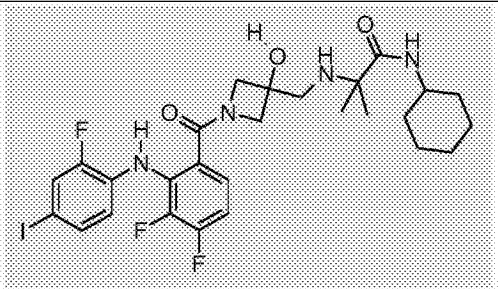
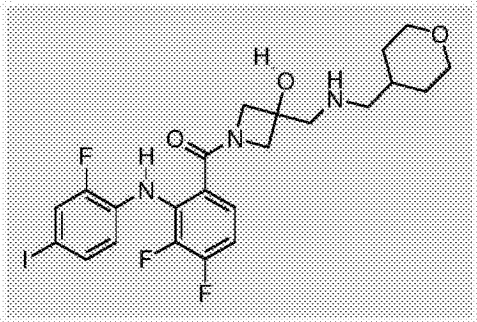
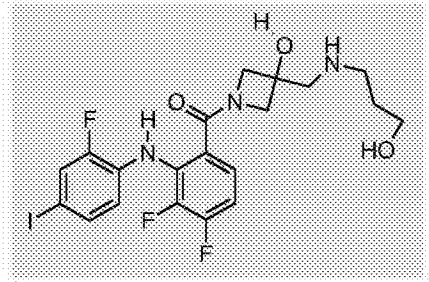
[0700]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
140		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[2-羟基-1-(苯甲基)乙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇
141		3-[(环辛基氨基)甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇
142		3-{[(1-环己基乙基)氨基]甲基}-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇
143		3-[(环庚基氨基)甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇

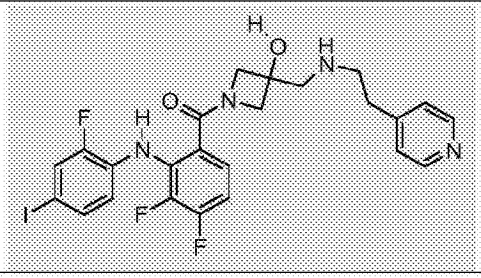
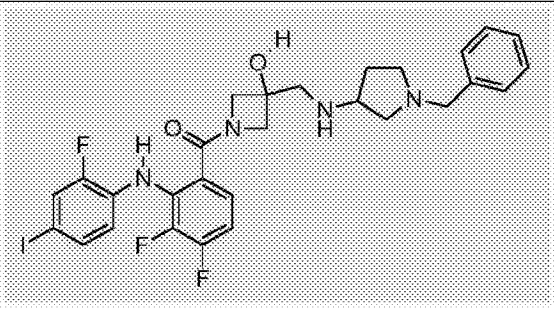
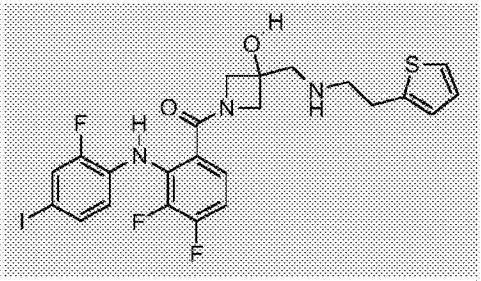
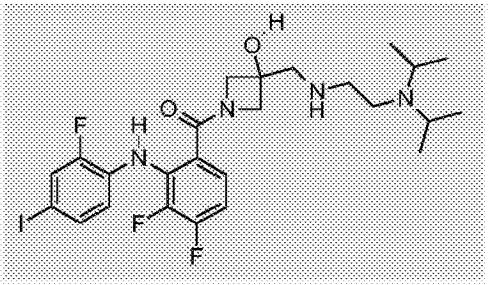
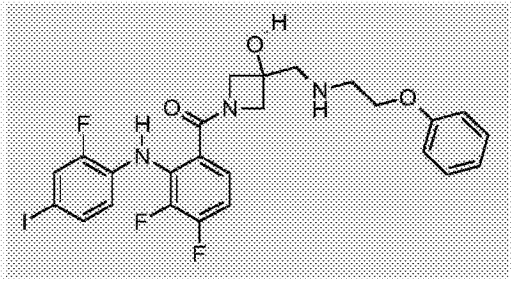
[0701]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
144		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2-吡啶-3-基乙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
145		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[3-(甲硫基)丙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇
146		*N*-环己基-*N*~2~-{[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}-2-甲基丙氨酰胺
147		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(四氢-2*H*-吡喃-4-基甲基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
148		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(3-羟丙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇

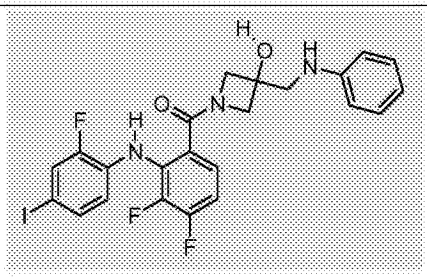
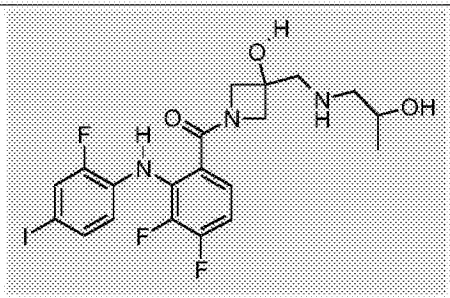
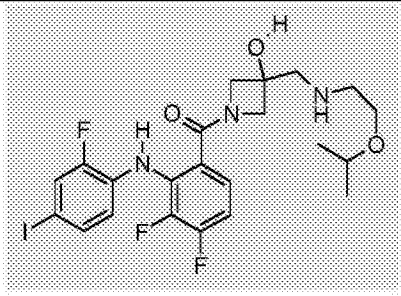
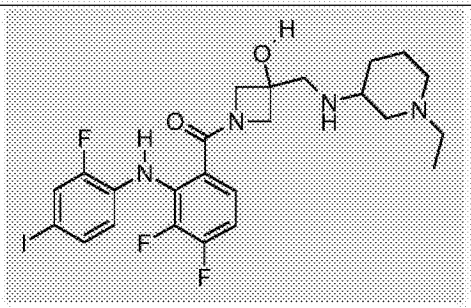
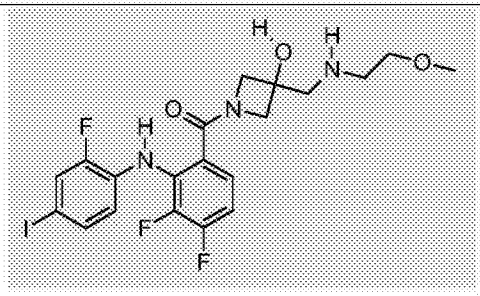
[0702]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
149		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2-吡啶-4-基乙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
150		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[1-(苯甲基)吡咯烷-3-基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇
151		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[2-(2-噻吩基)乙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇
152		3-[({2-[双(1-甲基乙基)氨基]乙基}氨基)甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇
153		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[2-(苯氧基)乙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇

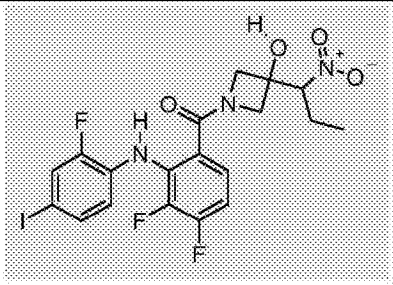
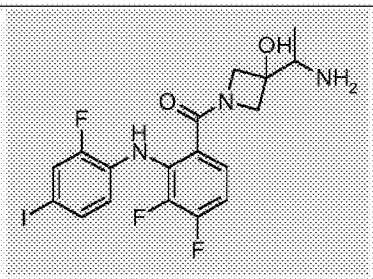
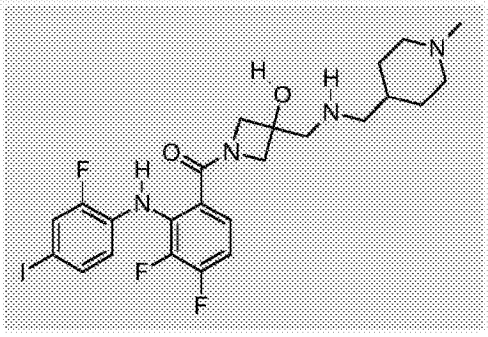
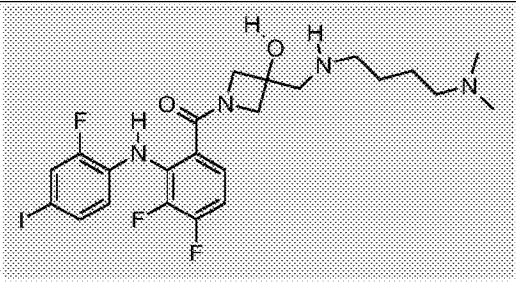
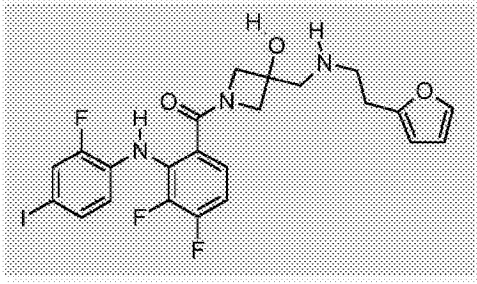
[0703]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
154		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(苯基氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇
155		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2-羟丙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
156		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[({2-[(1-甲基乙基)氧基]乙基}氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇
157		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(1-乙基哌啶-3-基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
158		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[2-(甲氧基)乙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇

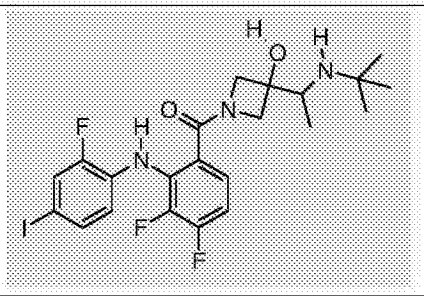
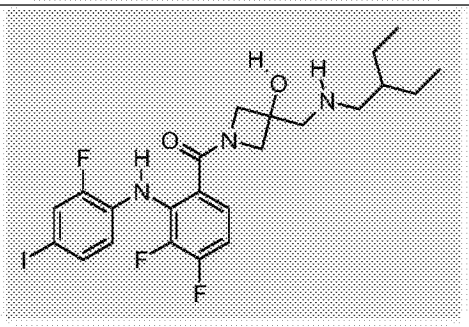
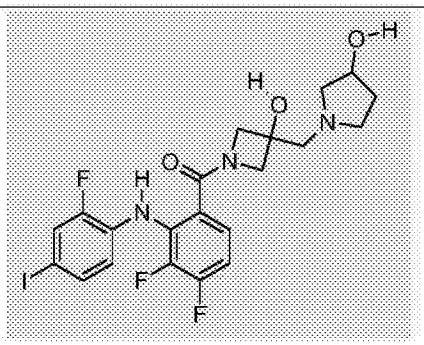
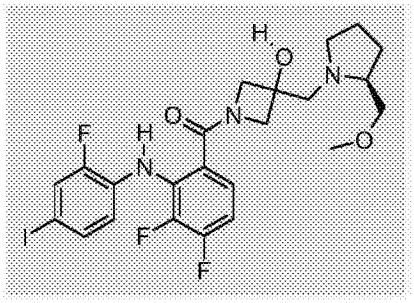
[0704]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
159		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(1-硝基丙基)氮杂环丁-3-醇
160		3-(1-氨基乙基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇
161		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇
162		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[4-(二甲基氨基)丁基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇
163		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2-呋喃-2-基乙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇

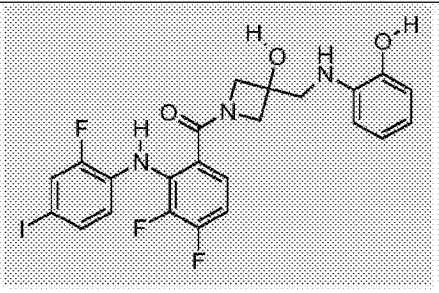
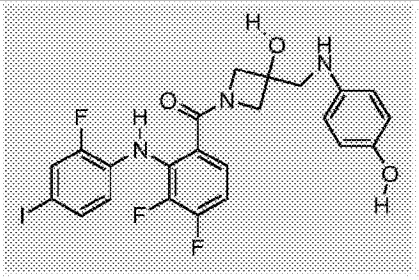
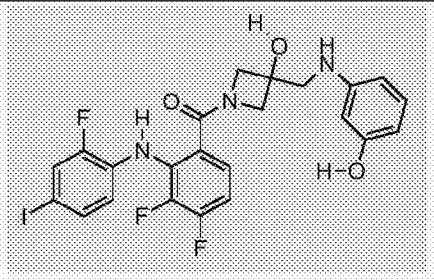
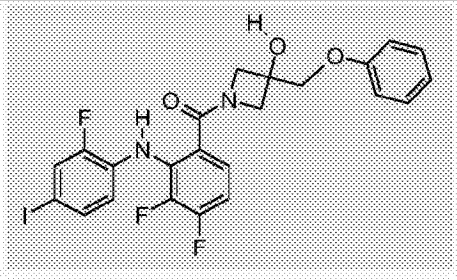
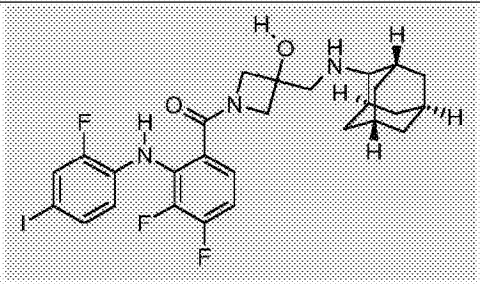
[0705]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
164		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{1-[(1,1-二甲基乙基)氨基]乙基}氮杂环丁-3-醇
165		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2-乙基丁基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
166		1-{[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}吡咯烷-3-醇
167		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({(2*S*)-2-[(甲氧基)甲基]吡咯烷-1-基}甲基)氮杂环丁-3-醇

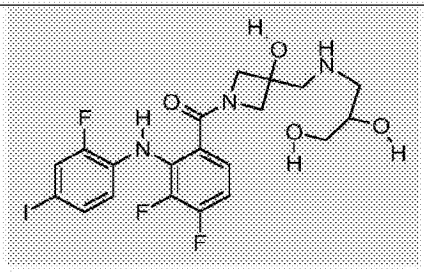
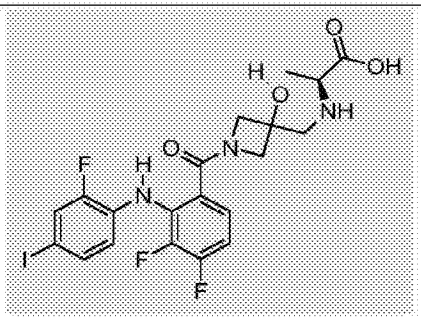
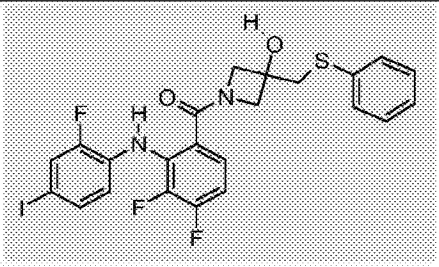
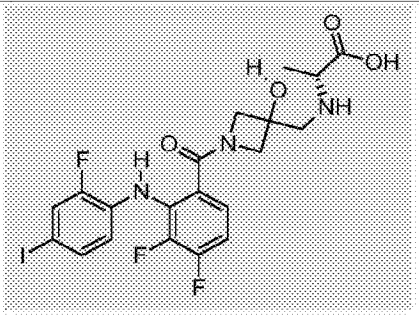
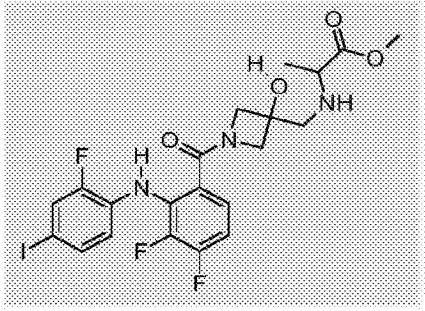
[0706]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

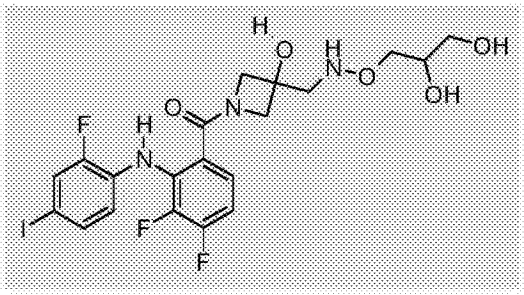
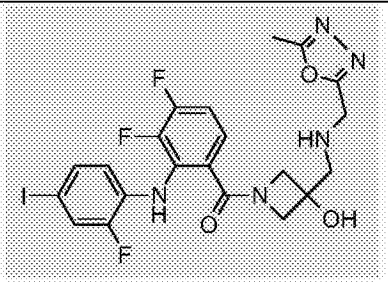
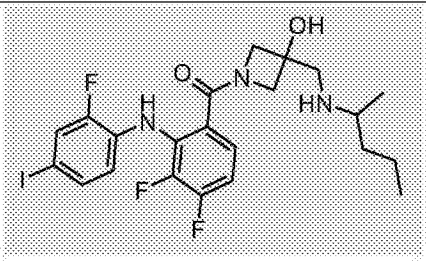
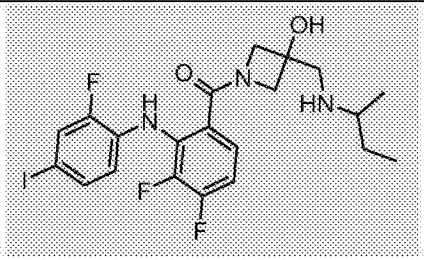
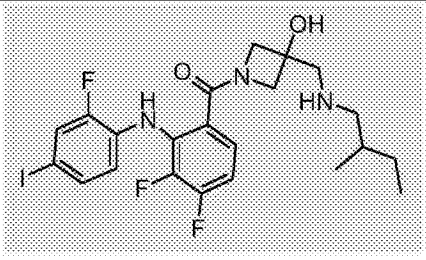
化合物编号	结构	名称
168		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2-羟苯基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
169		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(4-羟苯基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
170		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(3-羟苯基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
171		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(苯氧基)甲基]氮杂环丁-3-醇
172		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(1r,3r,5*R*,7*R*)-三环[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇

[0707]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

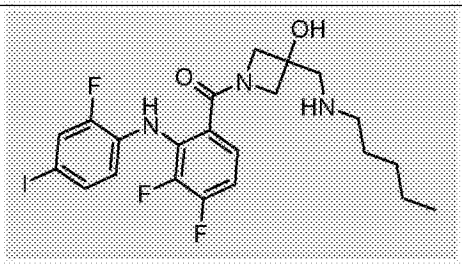
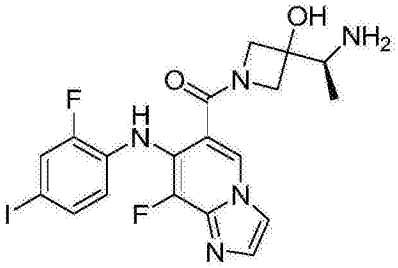
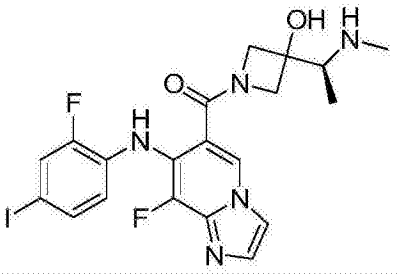
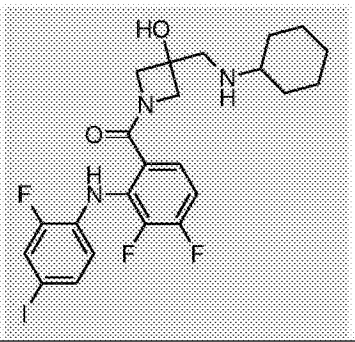
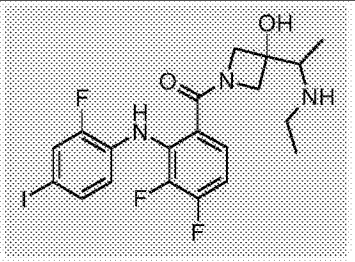
化合物编号	结构	名称
173		3-({[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}氨基)丙-1,2-二醇
174		*N*-{[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}-L-丙氨酸
175		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(苯硫基)甲基]氮杂环丁-3-醇
176		*N*-{[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}-D-丙氨酸
177		*N*-{[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}丙氨酸甲酯

[0708]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂		
化合物编号	结构	名称
178		3-[({[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}氨基)氧基]丙-1,2-二醇
179		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇
180		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(1-甲基丁基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
181		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(1-甲基丙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
182		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2-甲基丁基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇

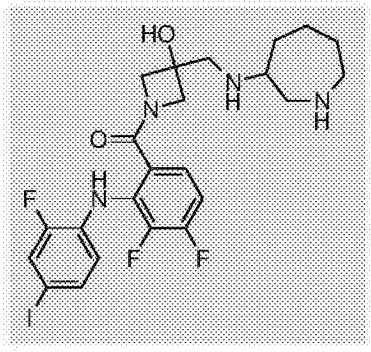
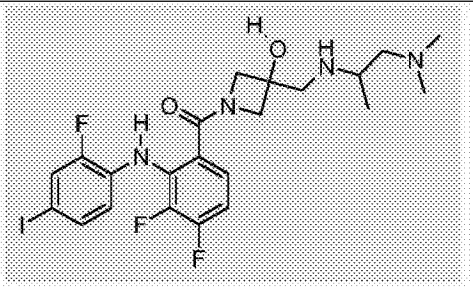
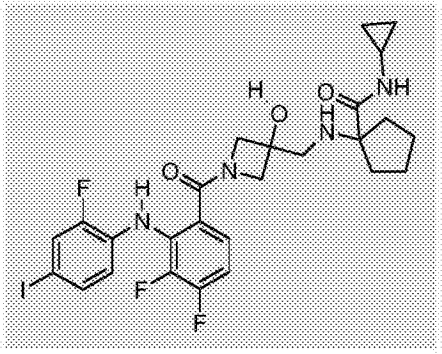
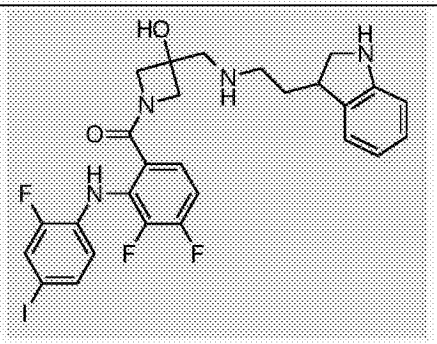
[0709]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
183		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(戊基氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇
184		3-[(1*S*)-1-氨基甲基]-1-({8-氟-7-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基}羰基)氮杂环丁-3-醇
185		1-({8-氟-7-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基}羰基)-3-[(1*S*)-1-(甲基氨基)乙基]氮杂环丁-3-醇
186		3-[(环己基氨基)甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇
187		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[1-(乙基氨基)乙基]氮杂环丁-3-醇

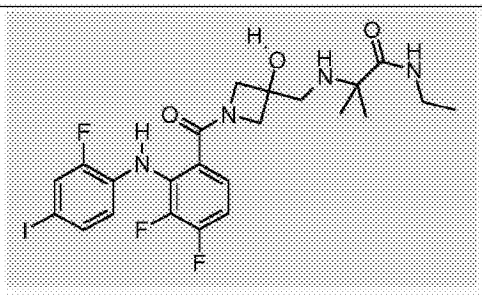
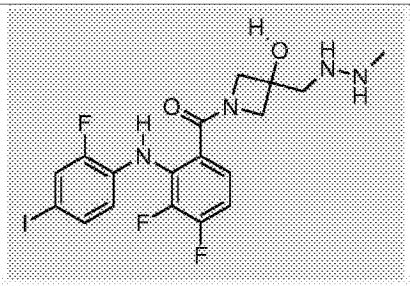
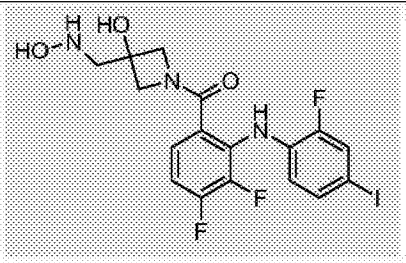
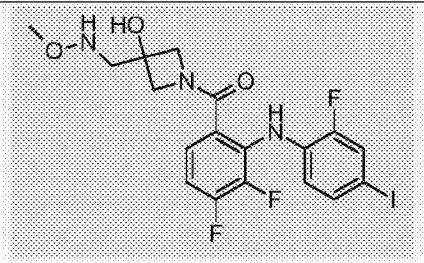
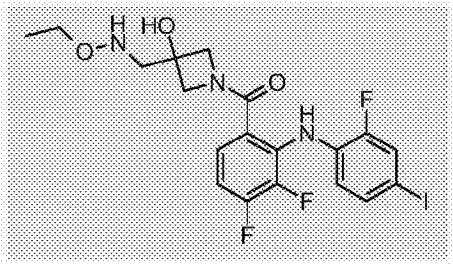
[0710]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
188		3-[(氮杂环庚-3-基氨基)甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇
189		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[2-(二甲基氨基)-1-甲基乙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇
190		*N*-环丙基-1-({[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}氨基)环戊烷甲酰胺
191		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[2-(2,3-二氢-1*H*-吲哚-3-基)乙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇

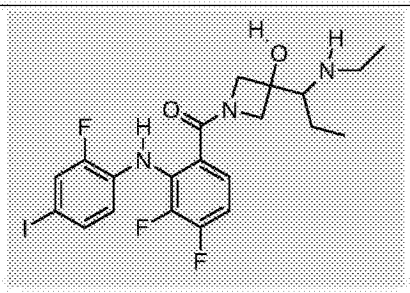
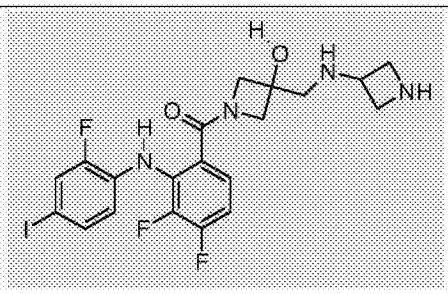
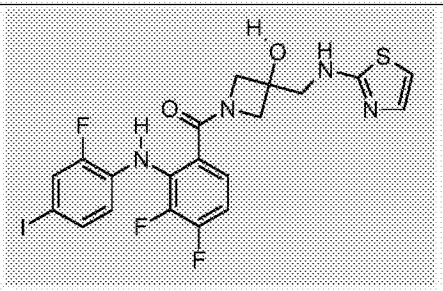
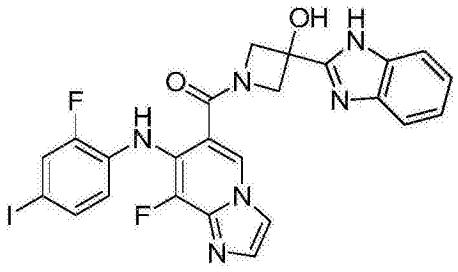
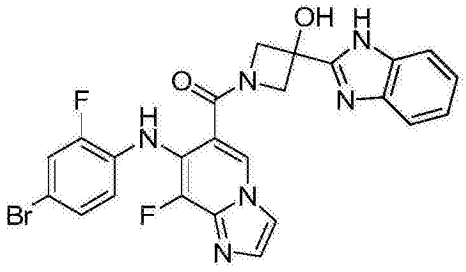
[0711]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
192		*N*~2~-{[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}-*N*-乙基-2-甲基丙氨酰胺
193		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(2-甲基肼基)甲基]氮杂环丁-3-醇
194		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(羟氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇
195		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(甲氧基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
196		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(乙氧基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇

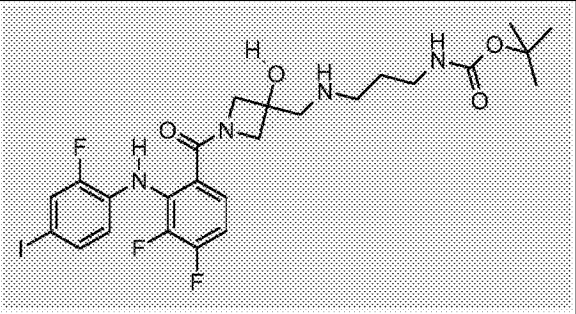
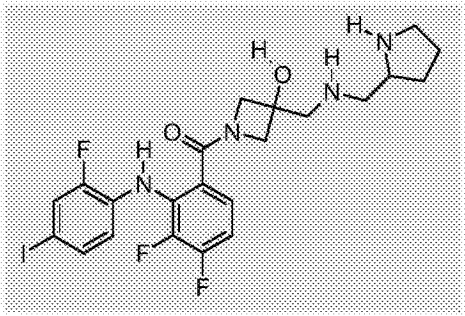
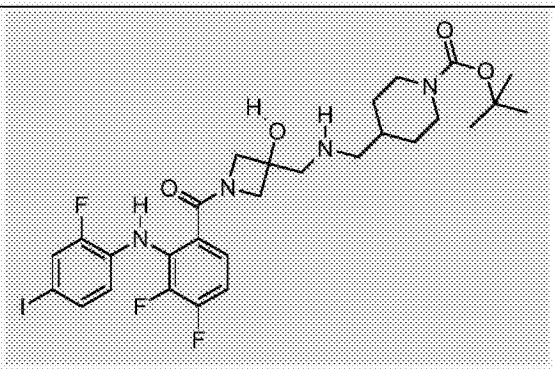
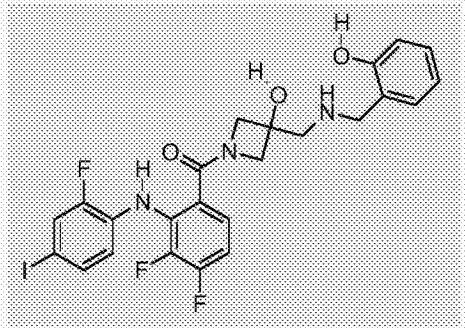
[0712]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

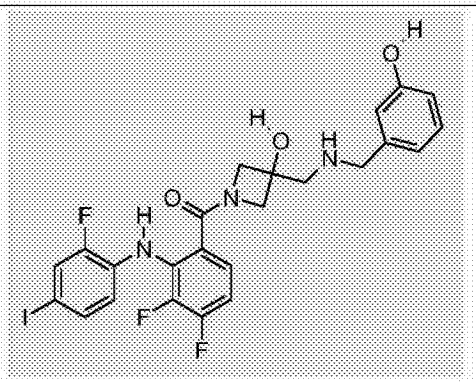
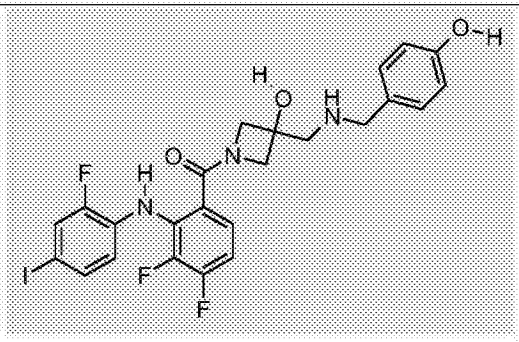
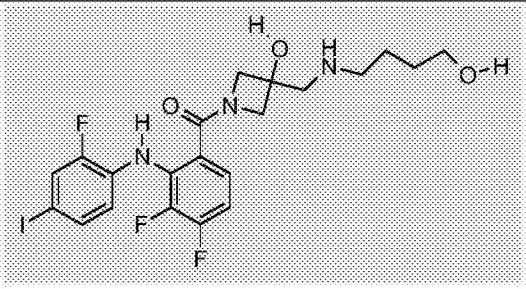
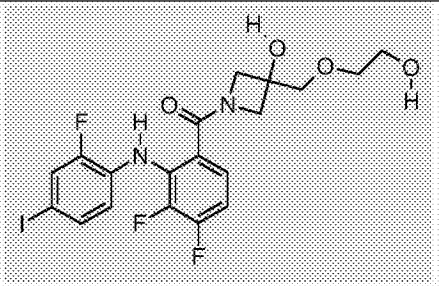
化合物编号	结构	名称
197		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[1-(乙基氨基)丙基]氮杂环丁-3-醇
198		3-[(氮杂环丁-3-基氨基)甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇
199		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(1,3-噻唑-2-基氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇
200		3-(1*H*-苯并咪唑-2-基)-1-({8-氟-7-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基}羰基)氮杂环丁-3-醇
201		3-(1*H*-苯并咪唑-2-基)-1-({7-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-8-氟咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基}羰基)氮杂环丁-3-醇

[0713]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

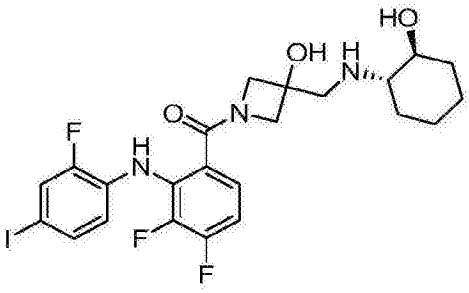
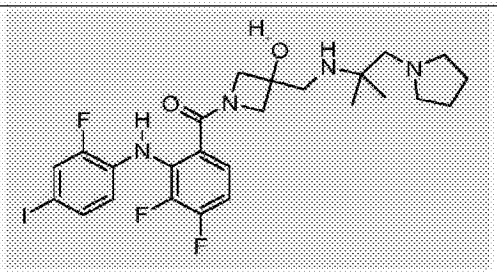
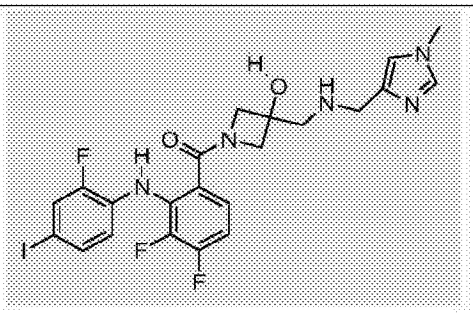
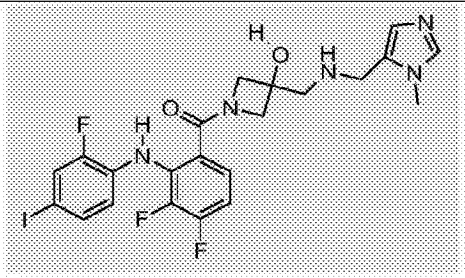
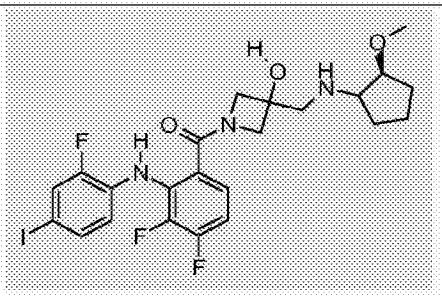
化合物编号	结构	名称
202		[3-({[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}氨基)丙基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙酯
203		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(吡咯烷-2-基甲基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
204		4-[({[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}氨基)甲基]哌啶-1-甲酸 1,1-二甲基乙酯
205		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[(2-羟苯基)甲基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇

[0714]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂		
化合物编号	结构	名称
206		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[(3-羟苯基)甲基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇
207		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[(4-羟苯基)甲基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇
208		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(4-羟丁基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
209		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2-羟乙基)氧基]甲基}氮杂环丁-3-醇

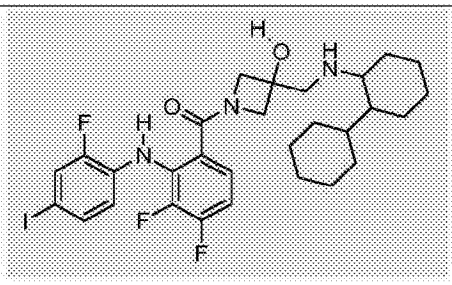
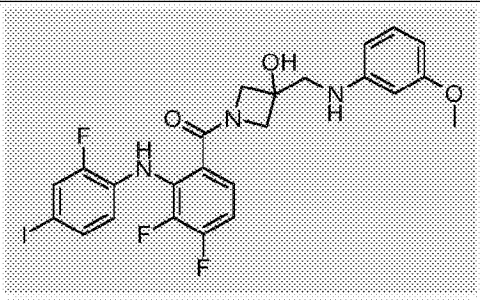
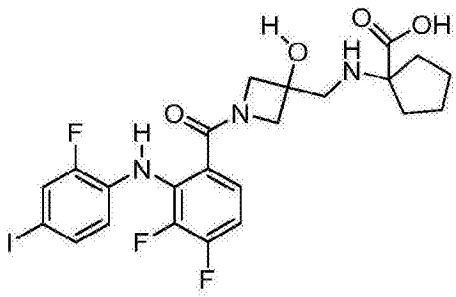
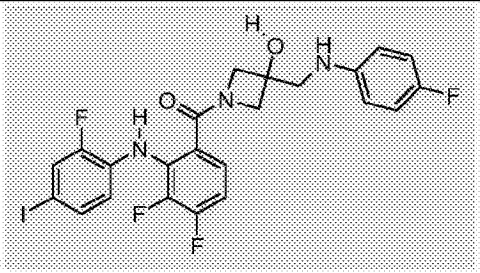
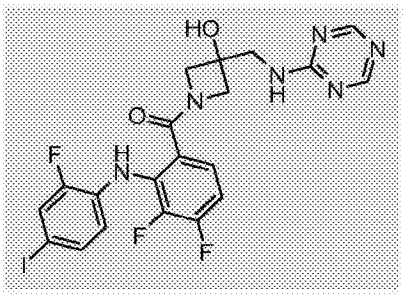
[0715]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
210		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[(1*S*,2*S*)-2-羟基环己基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇
211		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(1,1-二甲基-2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
212		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)甲基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇
213		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇
214		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[(2*S*)-2-(甲氧基)环戊基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇

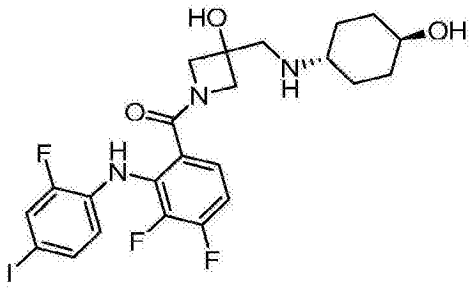
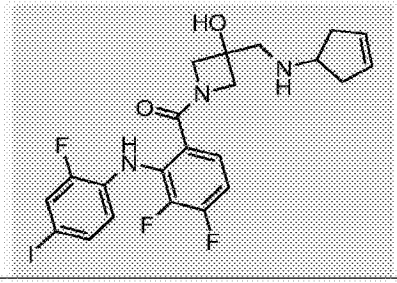
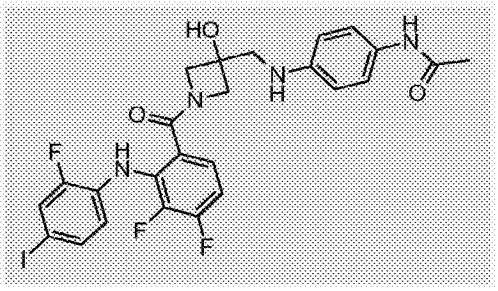
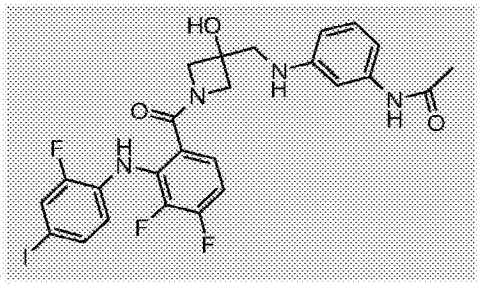
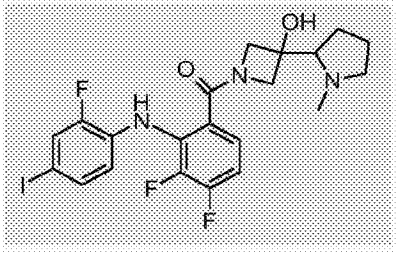
[0716]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
215		3-{[1,1'-bi(环己基)-2-基氨基]甲基}-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇
216		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[3-(甲氧基)苯基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇
217		1-({[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}氨基)环戊烷甲酸
218		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(4-氟苯基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
219		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(1,3,5-三嗪-2-基氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇

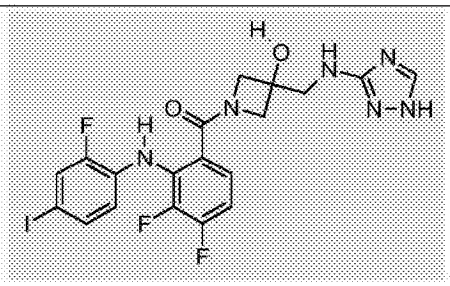
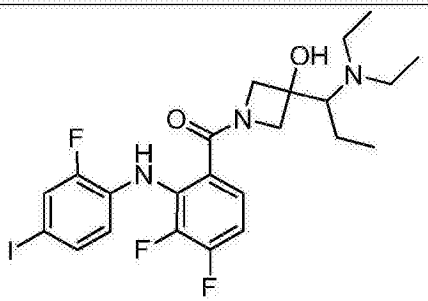
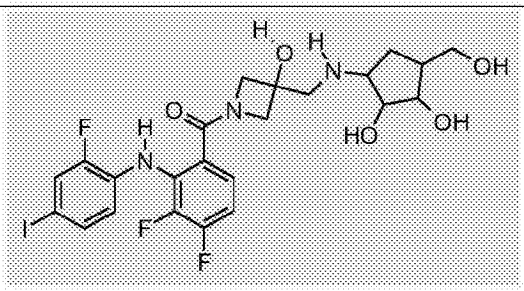
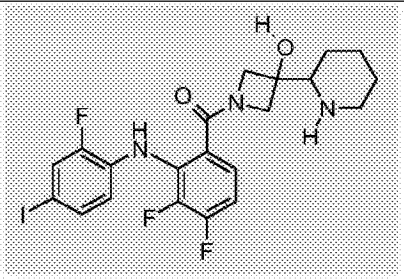
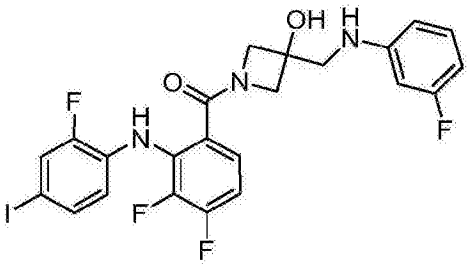
[0717]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
220		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(反-4-羟基环己基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
221		3-[(环戊-3-烯-1-基氨基)甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇
222		*N*-[4-({[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}氨基)苯基]乙酰胺
223		*N*-[3-({[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}氨基)苯基]乙酰胺
224		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)氮杂环丁-3-醇

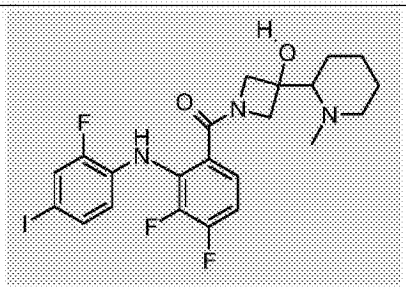
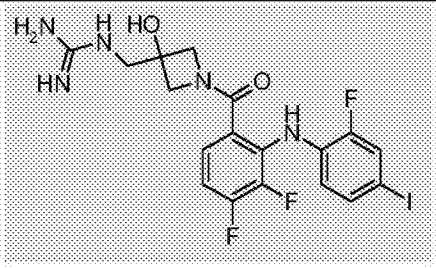
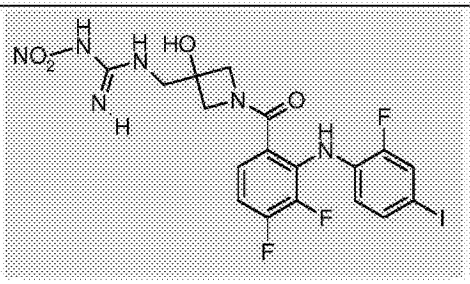
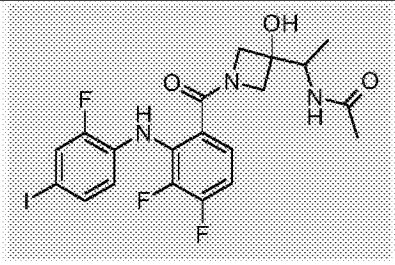
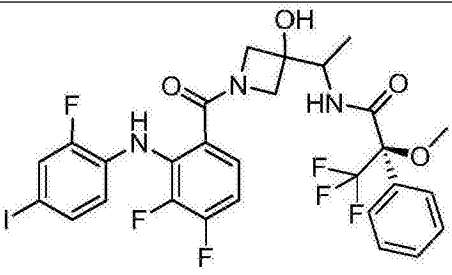
[0718]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
225		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(1*H*-1,2,4-三唑-3-基氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇
226		3-[1-(二乙基氨基)丙基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇
227		3-({[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}氨基)-5-(羟甲基)环戊烷-1,2-二醇
228		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-哌啶-2-基氮杂环丁-3-醇
229		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(3-氟苯基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇

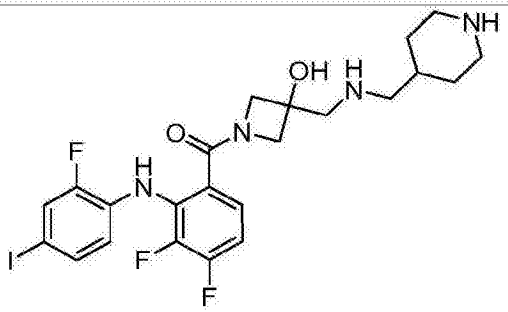
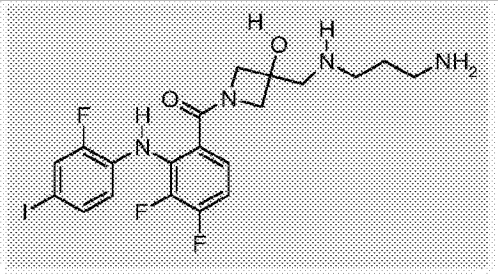
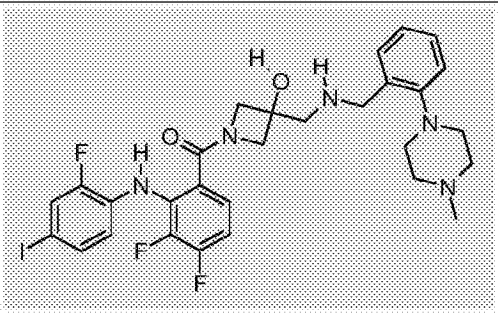
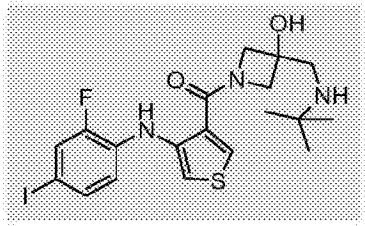
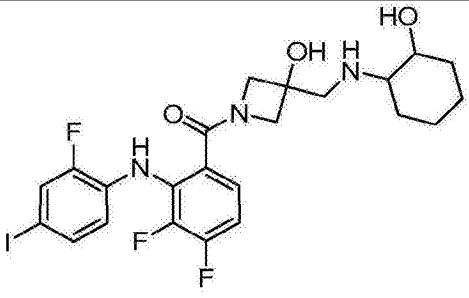
[0719]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
230		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(1-甲基哌啶-2-基)氮杂环丁-3-醇
231		1-{[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}胍
232		1-{[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}-3-硝基胍
233		*N*-{1-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]乙基}乙酰胺
234		(2*R*)-*N*-{1-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]乙基}-3,3,3-三氟-2-(甲氧基)-2-苯基丙酰胺

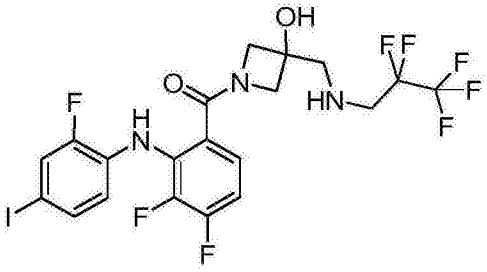
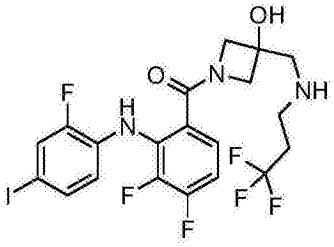
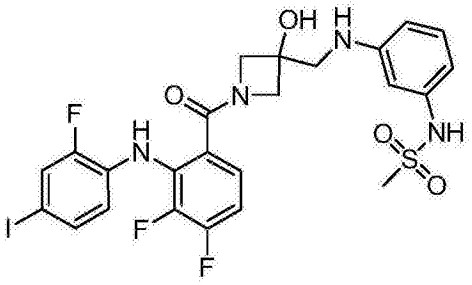
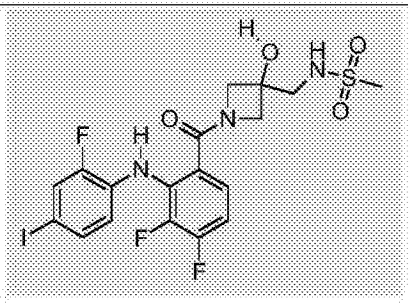
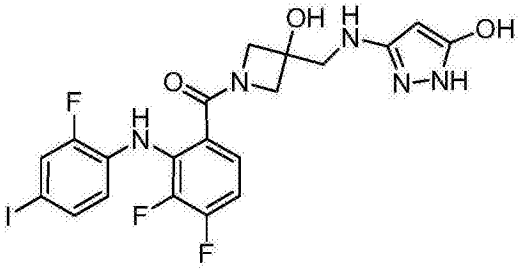
[0720]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
235		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(吡啶-4-基甲基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
236		3-{[(3-氨基丙基)氨基]甲基}-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇
237		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[({[2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]甲基}氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇
238		3-{[(1,1-二甲基乙基)氨基]甲基}-1-({4-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-3-噻吩基}羰基)氮杂环丁-3-醇
239		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2-羟基环己基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇

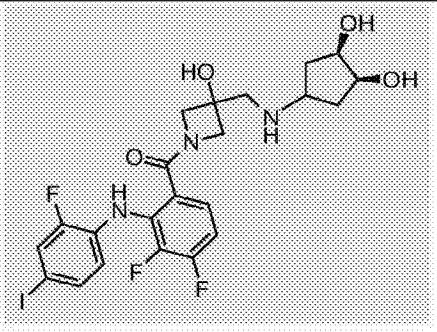
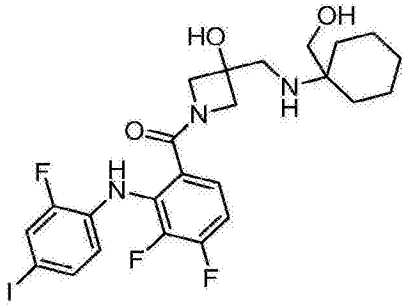
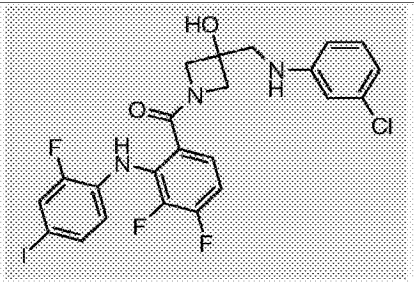
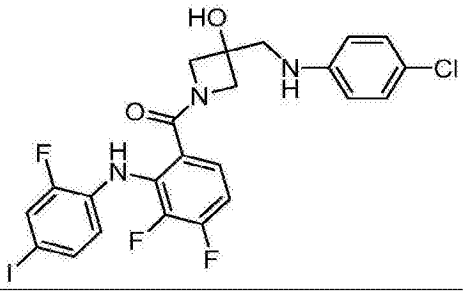
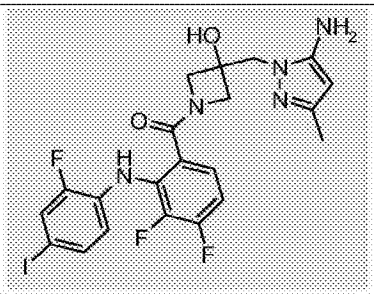
[0721]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
240		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2,2,3,3,3-五氟丙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
241		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(3,3,3-三氟丙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
242		*N*-[3-({[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}氨基)苯基]甲磺酰胺
243		*N*-{[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}甲磺酰胺
244		3-({[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}氨基)-1*H*-吡唑-5-醇

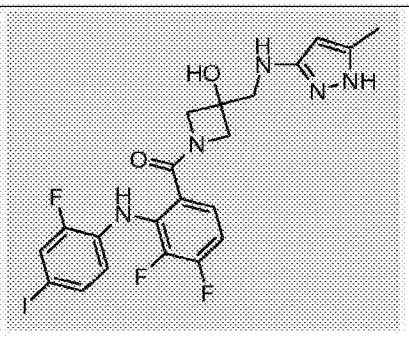
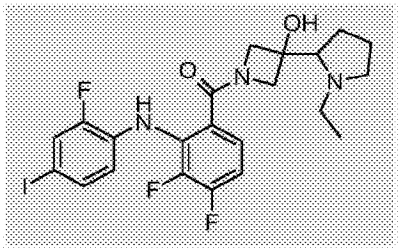
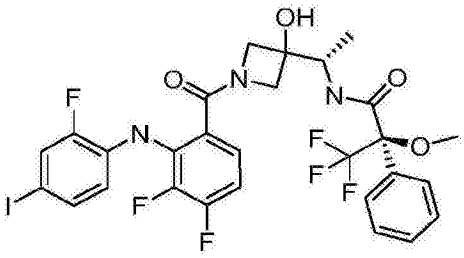
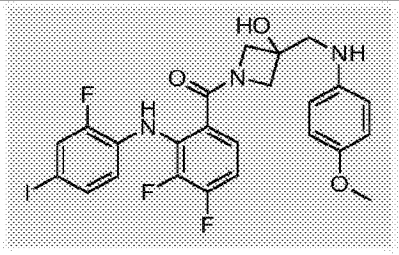
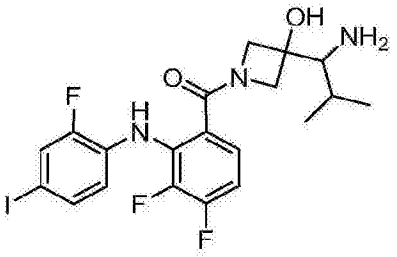
[0722]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
245		(1*R*,2*S*)-4-({[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}氨基)环戊烷-1,2-二醇
246		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[1-(羟甲基)环己基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇
247		3-{[(3-氯苯基)氨基]甲基}-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇
248		3-{[(4-氯苯基)氨基]甲基}-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇
249		3-[(5-氨基-3-甲基-1*H*-吡唑-1-基)甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇

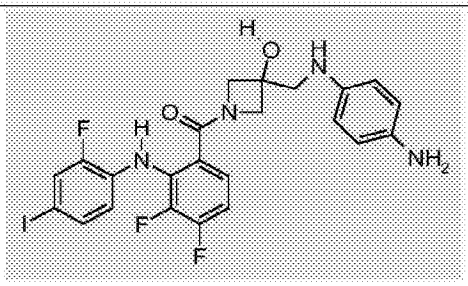
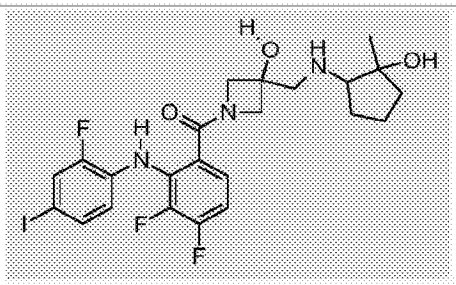
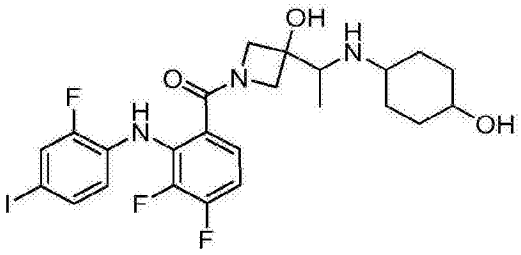
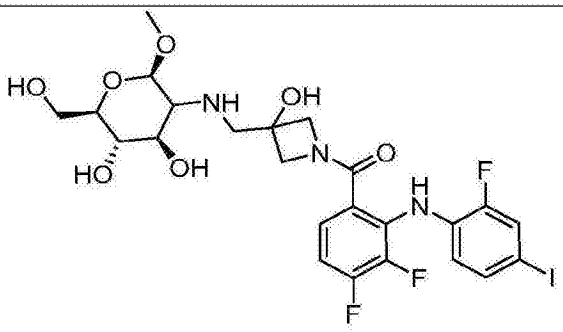
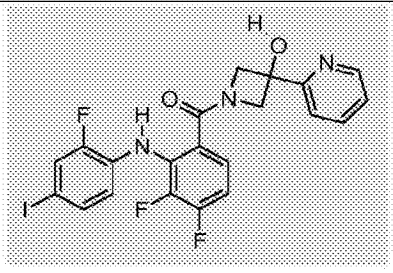
[0723]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
250		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
251		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(1-乙基吡咯烷-2-基)氮杂环丁-3-醇
252		(2*R*)-*N*-{(1*S*)-1-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]乙基}-3,3,3-三氟-2-(甲氧基)-2-苯基丙酰胺
253		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[4-(甲氧基)苯基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇
254		3-(1-氨基-2-甲基丙基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇

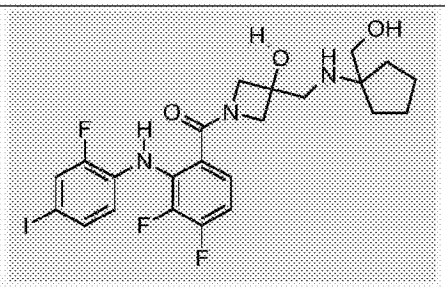
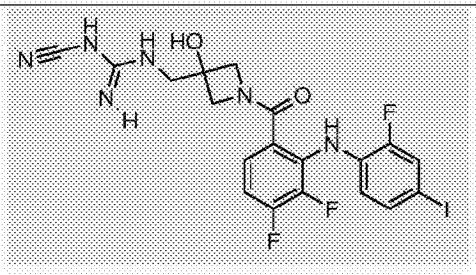
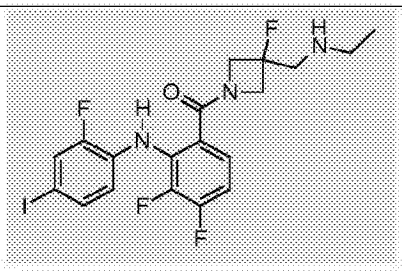
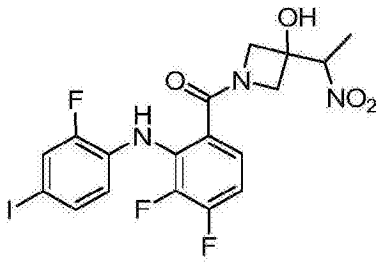
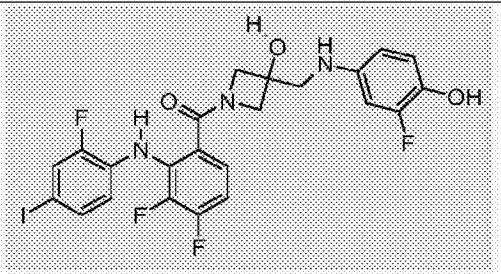
[0724]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
255		3-{[(4-氨基苯基)氨基]甲基}-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇
256		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2-羟基-2-甲基环戊基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
257		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{1-[(4-羟基环己基)氨基]乙基}氮杂环丁-3-醇
258		甲基 (2xi)-2-去氧-2-({[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}氨基)-β-D-阿拉伯-己吡喃糖苷
259		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-吡啶-2-基氮杂环丁-3-醇

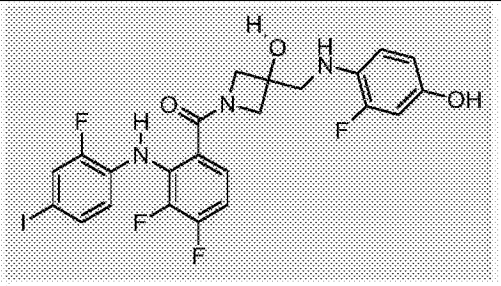
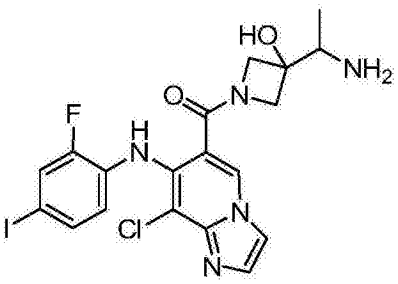
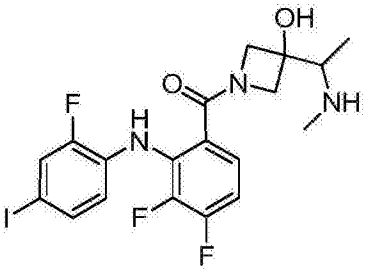
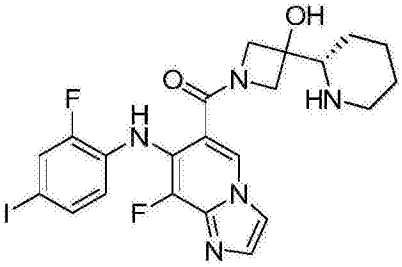
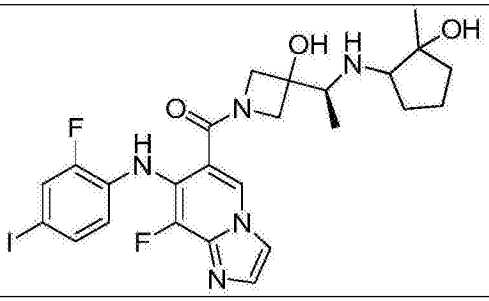
[0725]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
260		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[1-(羟甲基)环戊基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇
261		1-氰基-3-{[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}胍
262		6-({3-[(乙基氨基)甲基]-3-氟氮杂环丁-1-基}羰基)-2,3-二氟-*N*-(2-氟-4-碘苯基)苯胺
263		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(1-硝基乙基)氮杂环丁-3-醇
264		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(3-氟-4-羟苯基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇

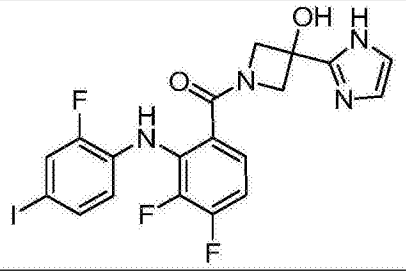
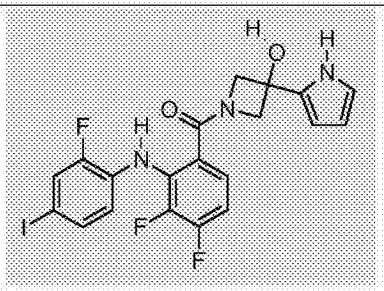
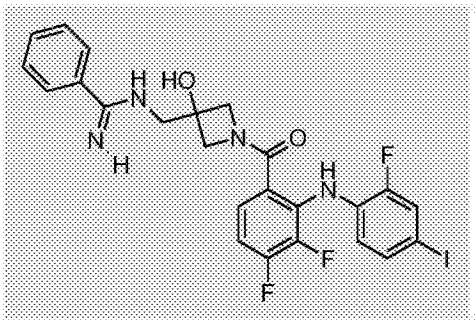
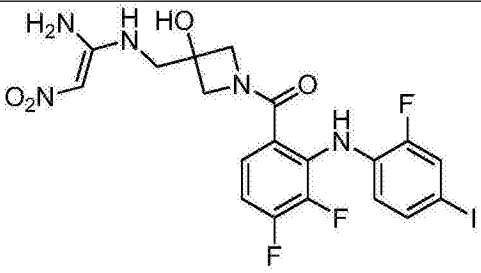
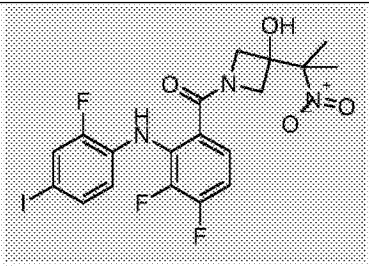
[0726]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
265		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2-氟-4-羟苯基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇
266		3-(1-氨基乙基)-1-({8-氯-7-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}羰基)氮杂环丁-3-醇
267		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[1-(甲基氨基)乙基]氮杂环丁-3-醇
268		1-({8-氟-7-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基}羰基)-3-[(2*S*)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇
269		1-({8-氟-7-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基}羰基)-3-{(1*S*)-1-[(2-羟基-2-甲基环戊基)氨基]乙基}氮杂环丁-3-醇

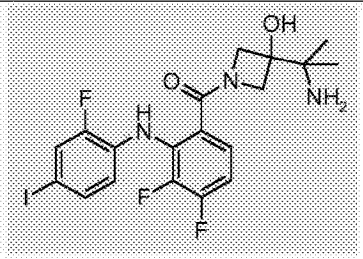
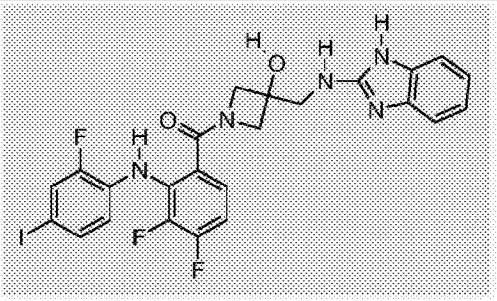
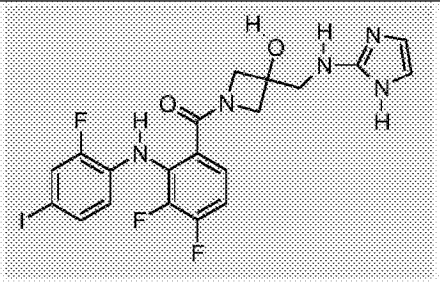
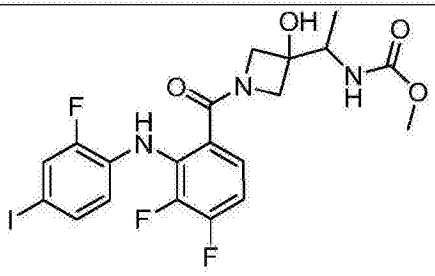
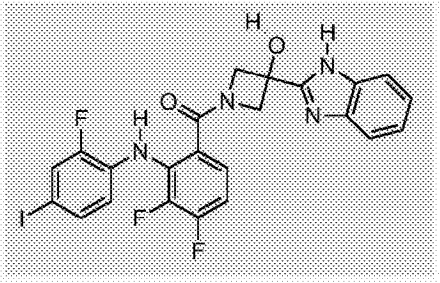
[0727]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
270		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(1*H*-咪唑-2-基)氮杂环丁-3-醇
271		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(1*H*-吡咯-2-基)氮杂环丁-3-醇
272		*N*-{[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}苯甲脒
273		3-({[(E)-1-氨基-2-硝基乙烯基]氨基}甲基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇
274		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(1-甲基-1-硝基乙基)氮杂环丁-3-醇

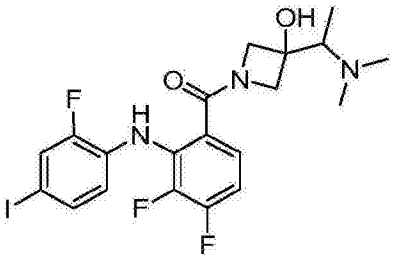
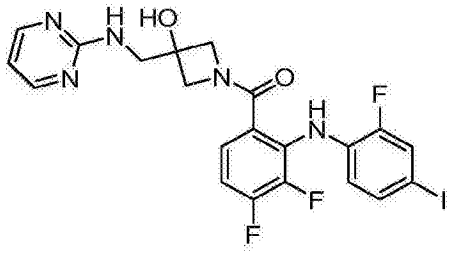
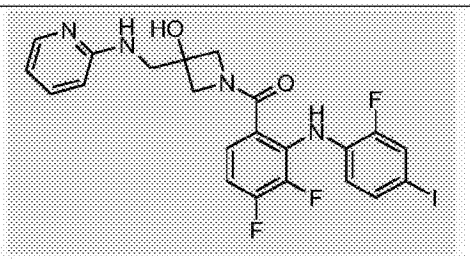
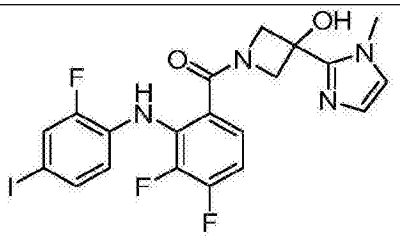
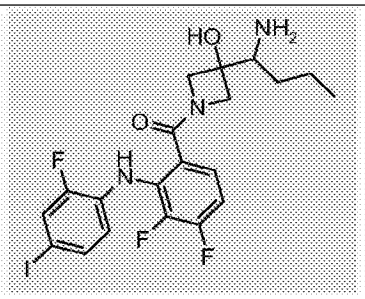
[0728]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
275		3-(1-氨基-1-甲基乙基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇
276		3-[(1*H*-苯并咪唑-2-基氨基)甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇
277		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(1*H*-咪唑-2-基氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇
278		{1-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]乙基}氨基甲酸甲酯
279		3-(1*H*-苯并咪唑-2-基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇

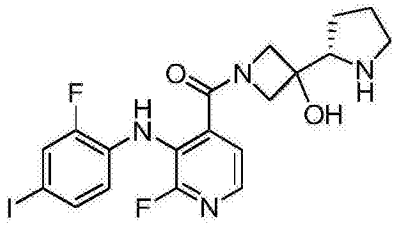
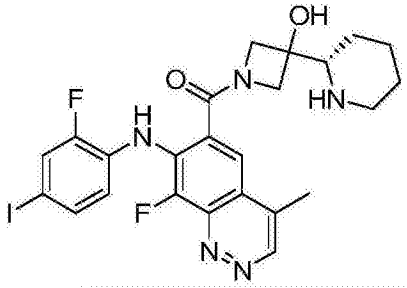
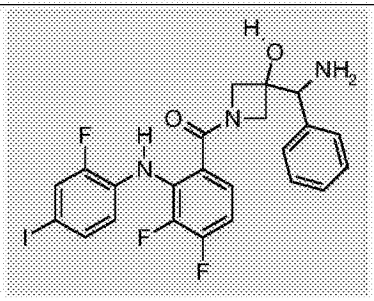
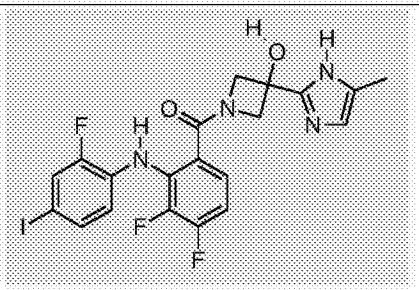
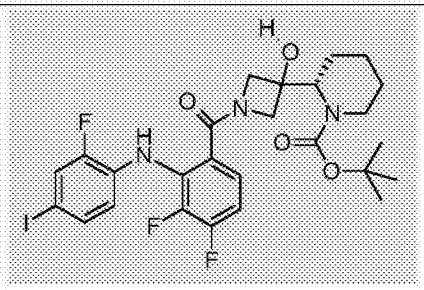
[0729]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
280		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[1-(二甲基氨基)乙基]氮杂环丁-3-醇
281		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(嘧啶-2-基氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇
282		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(吡啶-2-基氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇
283		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)氮杂环丁-3-醇
284		3-(1-氨基丁基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇

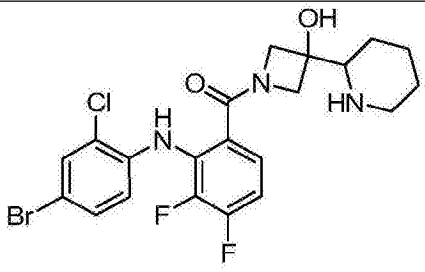
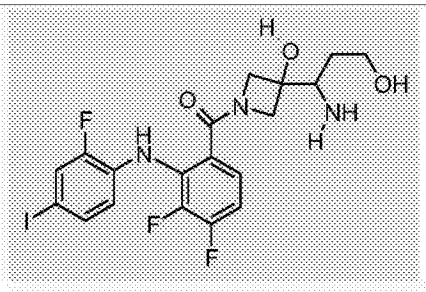
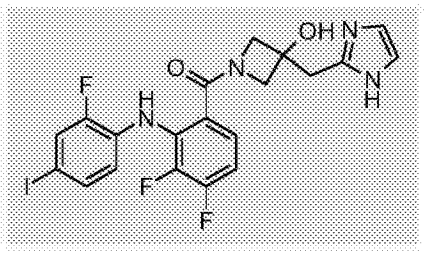
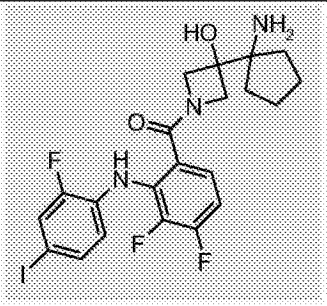
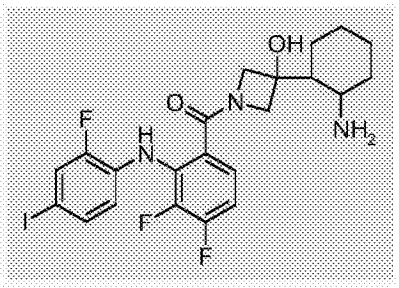
[0730]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
285		1-({2-氟-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]吡啶-4-基}羰基)-3-[(2*S*)-吡咯烷-2-基]氮杂环丁-3-醇
286		1-({8-氟-7-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-4-甲基噌啉-6-基}羰基)-3-[(2*S*)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇
287		3-[氨基(苯基)甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇
288		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(5-甲基-1*H*-咪唑-2-基)氮杂环丁-3-醇
289		(2*S*)-2-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]哌啶-1-甲酸 1,1-二甲基乙酯

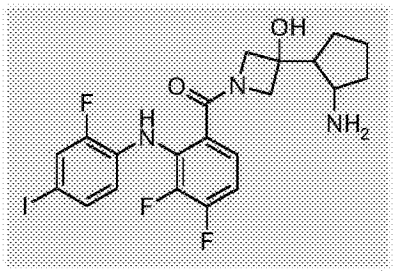
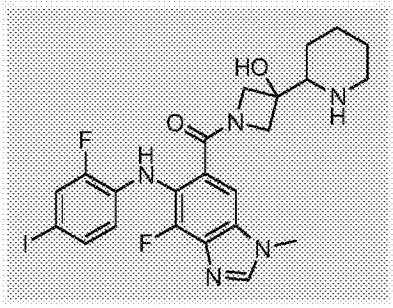
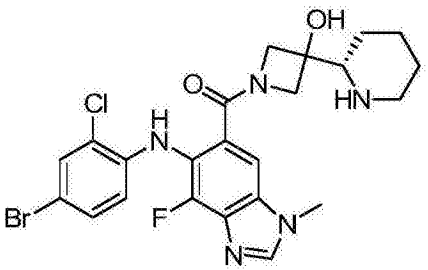
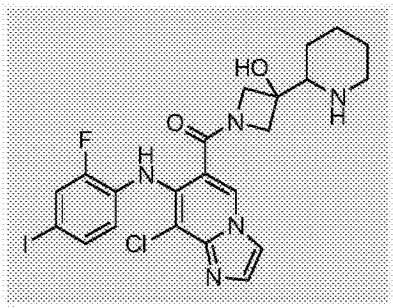
[0731]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

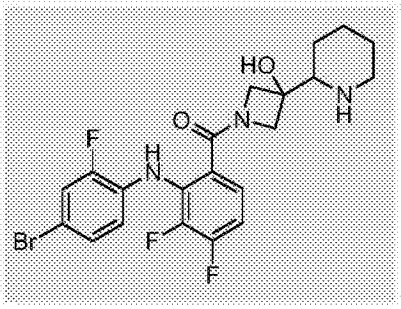
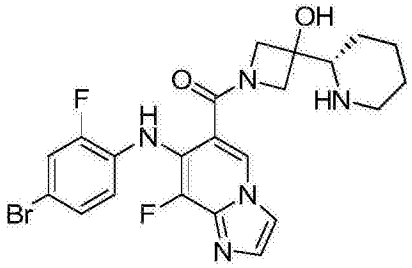
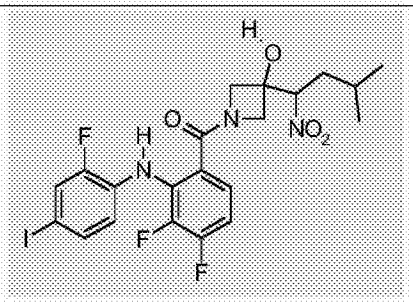
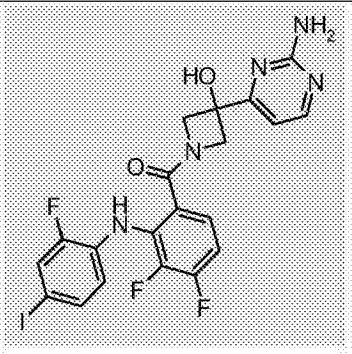
化合物编号	结构	名称
290		1-({2-[(4-溴-2-氯苯基)氨基]-3,4-二氟苯基}羰基)-3-哌啶-2-基氮杂环丁-3-醇
291		3-(1-氨基-3-羟丙基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇
292		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(1*H*-咪唑-2-基甲基)氮杂环丁-3-醇
293		3-(1-氨基环戊基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇
294		3-(2-氨基环己基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇

[0732]

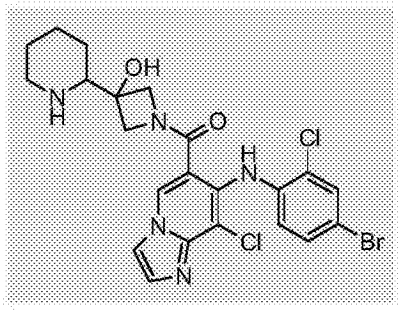
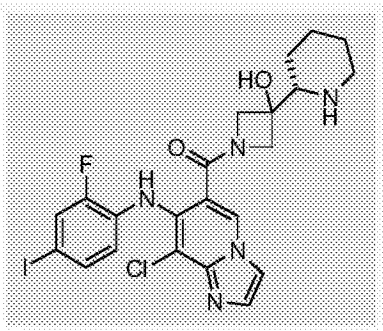
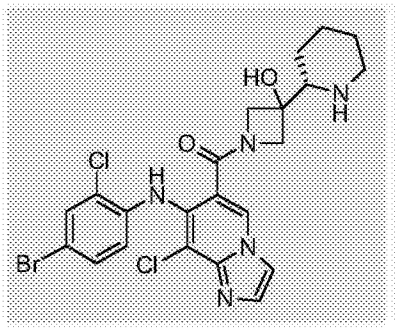
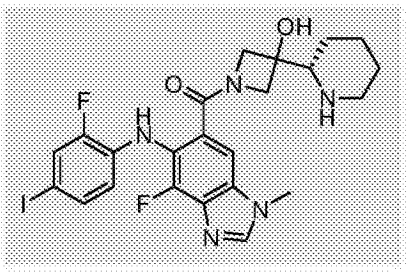
表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
295		3-(2-氨基环戊基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-氮杂环丁-3-醇
296		1-({4-氟-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-1-甲基-1*H*-苯并咪唑-6-基}羰基)-3-哌啶-2-基氮杂环丁-3-醇
297		1-({5-[(4-溴-2-氯苯基)氨基]-4-氟-1-甲基-1*H*-苯并咪唑-6-基}羰基)-3-[(2*S*)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇
298		1-({8-氯-7-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}羰基)-3-哌啶-2-基氮杂环丁-3-醇

[0733]

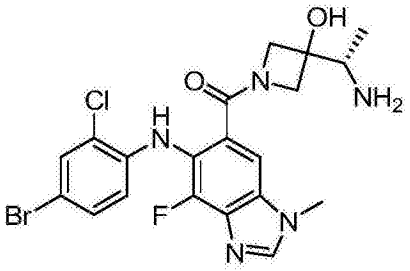
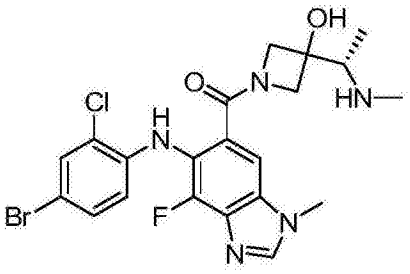
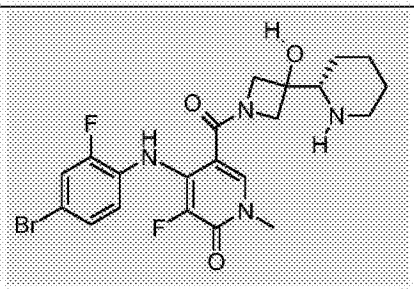
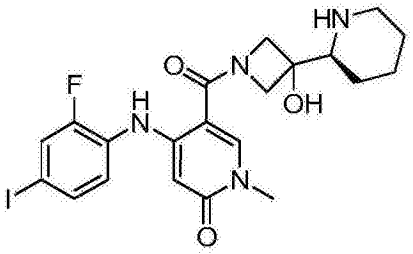
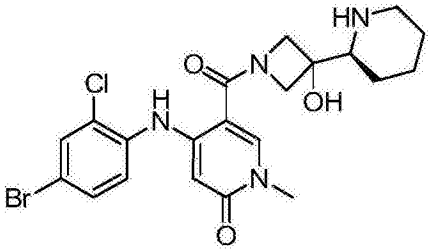
表 1. 代表性的 MEK 抑制剂		
化合物编号	结构	名称
299		1-({2-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-3,4-二氟苯基}羰基)-3-哌啶-2-基氮杂环丁-3-醇
300		1-({7-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-8-氟咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基}羰基)-3-[(2*S*)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇
301		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(3-甲基-1-硝基丁基)氮杂环丁-3-醇
302		3-(2-氨基嘧啶-4-基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇

[0734]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂		
化合物编号	结构	名称
303		1-({7-[(4-溴-2-氯苯基)氨基]-8-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}羰基)-3-哌啶-2-基氮杂环丁-3-醇
304		1-({8-氯-7-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}羰基)-3-[(2*S*)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇
305		1-({7-[(4-溴-2-氯苯基)氨基]-8-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}羰基)-3-[(2*S*)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇
306		1--({4-氟-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-1-甲基-1*H*-苯并咪唑-6-基}羰基)-3-[(2*S*)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇

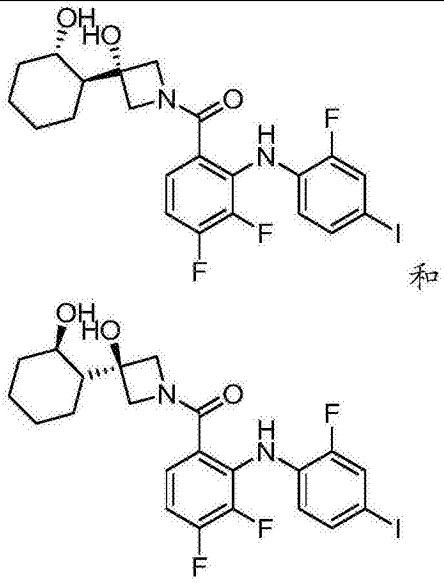
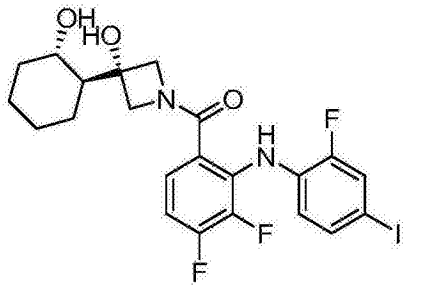
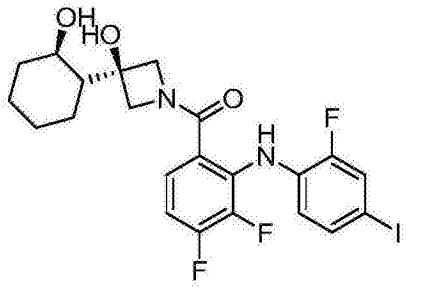
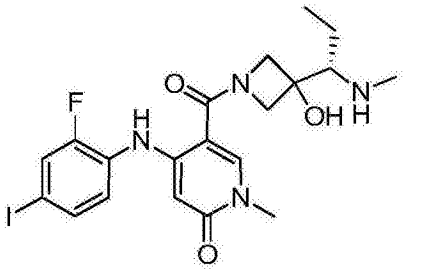
[0735]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
307		3-[(1*S*)-1-氨基甲基]-1-({5-[(4-溴-2-氯苯基)氨基]-4-氟-1-甲基-1*H*-苯并咪唑-6-基}羰基)氮杂环丁-3-醇
308		1-({5-[(4-溴-2-氯苯基)氨基]-4-氟-1-甲基-1*H*-苯并咪唑-6-基}羰基)-3-[(1*S*)-1-(甲基氨基)乙基]氮杂环丁-3-醇
309		4-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-3-氟-5-({3-羟基-3-[(2*S*)-哌啶-2-基]氮杂环丁-1-基}羰基)吡啶-2(1*H*)-酮
310		4-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-5-({3-羟基-3-[(2*S*)-哌啶-2-基]氮杂环丁-1-基}羰基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮
311		4-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]-5-({3-羟基-3-[(2*S*)-哌啶-2-基]氮杂环丁-1-基}羰基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮

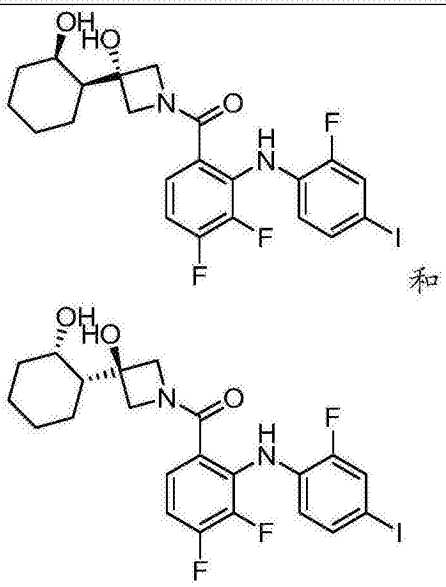
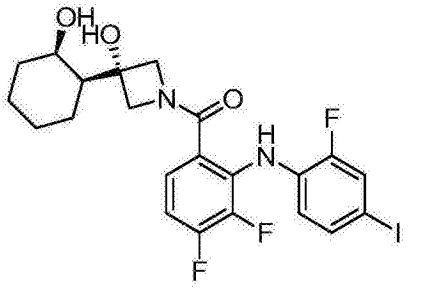
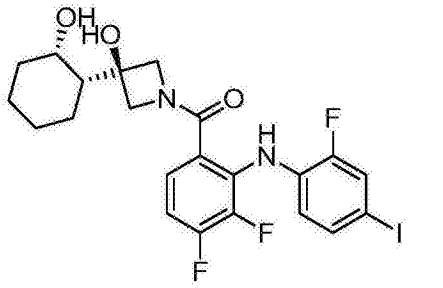
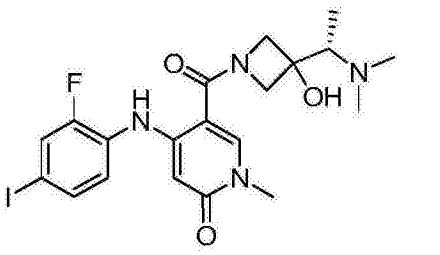
[0736]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
312	 和	(±)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(反)-2-羟基环己基]氮杂环丁-3-醇
313		(3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基氨基)苯基)(3-羟基-3-((1*S*,2*S*)-2-羟基环己基)氮杂环丁-1-基)甲酮
314		(3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基氨基)苯基)(3-羟基-3-((1*S*,2*R*)-2-羟基环己基)氮杂环丁-1-基)甲酮
315		4-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-5-({3-羟基-3-[(1*S*)-1-(甲基氨基)丙基]氮杂环丁-1-基}羰基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮

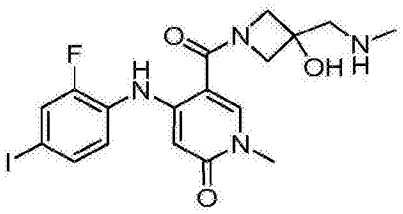
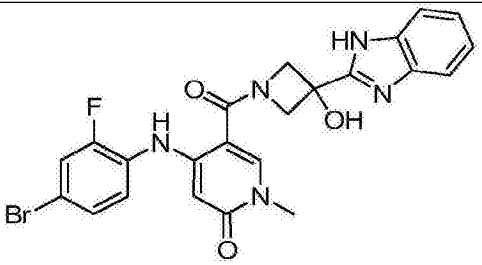
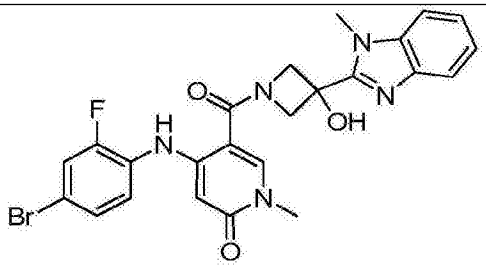
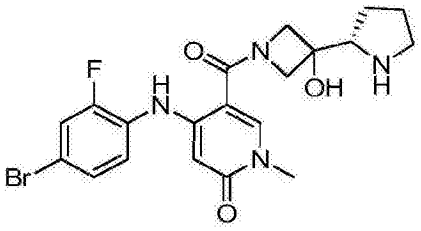
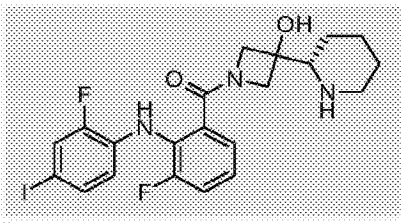
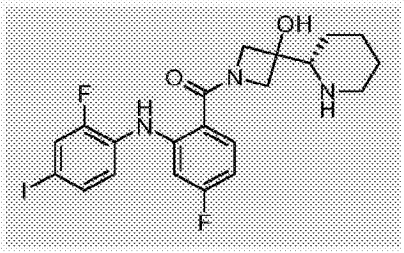
[0737]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
316	 和	(±)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(顺)-2-羟基环己基]氮杂环丁-3-醇
317		(3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基氨基)苯基)(3-羟基-3-((1*S*,2*R*)-2-羟基环己基)氮杂环丁-1-基)甲酮
318		(3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基氨基)苯基)(3-羟基-3-((1*R*,2*S*)-2-羟基环己基)氮杂环丁-1-基)甲酮
319		5-({3-[(1*S*)-1-(二甲基氨基)乙基]-3-羟基氮杂环丁-1-基}羰基)-4-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮

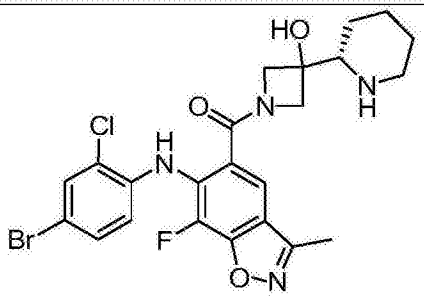
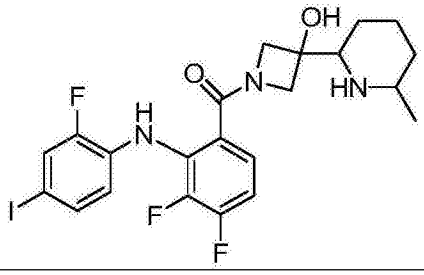
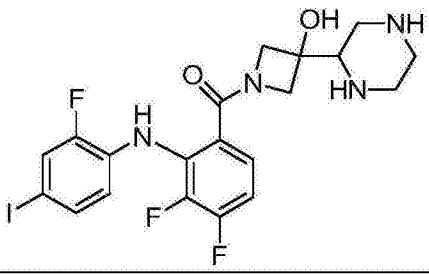
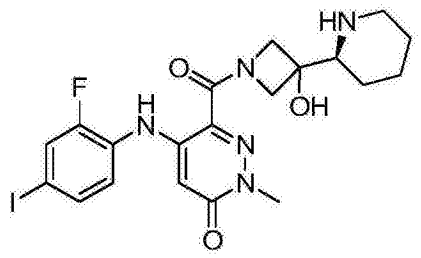
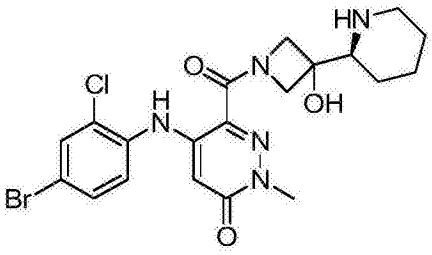
[0738]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
320		4-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-5-({3-羟基-3-[(甲基氨基)甲基]氮杂环丁-1-基}羰基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮
321		5-{[3-(1*H*-苯并咪唑-2-基)-3-羟基氮杂环丁-1-基]羰基}-4-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮
322		4-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-5-{[3-羟基-3-(1-甲基-1*H*-苯并咪唑-2-基)氮杂环丁-1-基]羰基}-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮
323		4-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-5-({3-羟基-3-[(2*S*)-吡咯烷-2-基]氮杂环丁-1-基}羰基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮
324		1-({3-氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(2*S*)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇
325		1-({4-氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(2*S*)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇

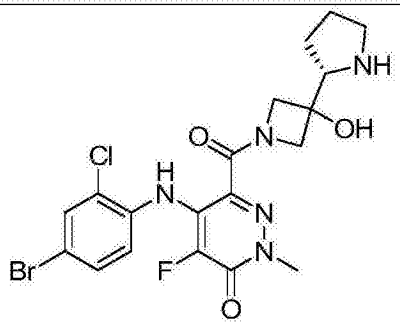
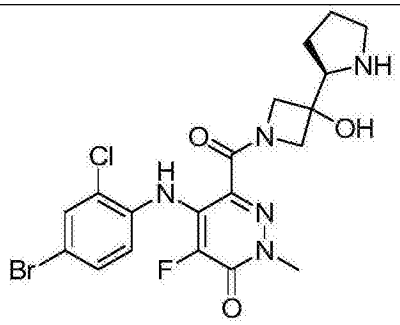
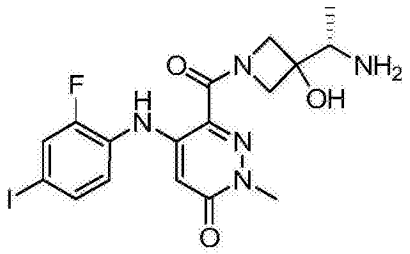
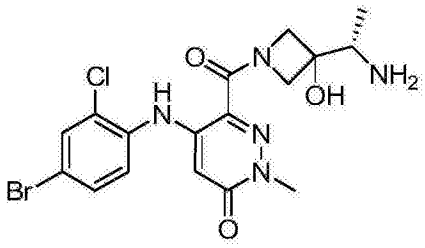
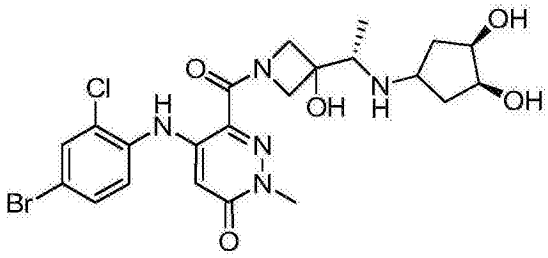
[0739]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
326		1-({6-[(4-溴-2-氯苯基)氨基]-7-氟-3-甲基-1,2-苯并噁唑-5-基}羰基)-3-[(2*S*)-吡啶-2-基]氮杂环丁-3-醇
327		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(6-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁-3-醇
328		1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-吡嗪-2-基氮杂环丁-3-醇
329		5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-6-({3-羟基-3-[(2*S*)-吡啶-2-基]氮杂环丁-1-基}羰基)-2-甲基哒嗪-3(2*H*)-酮
330		5-[(4-溴-2-氯苯基)氨基]-6-({3-羟基-3-[(2*S*)-吡啶-2-基]氮杂环丁-1-基}羰基)-2-甲基哒嗪-3(2*H*)-酮

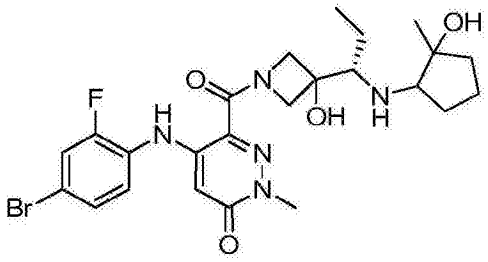
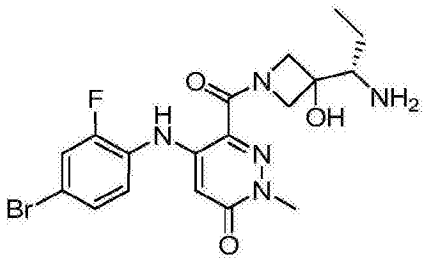
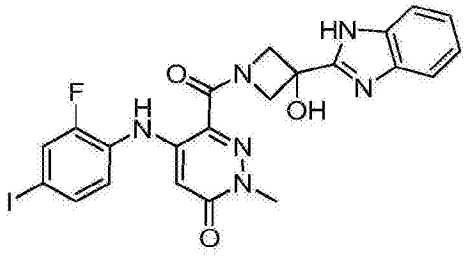
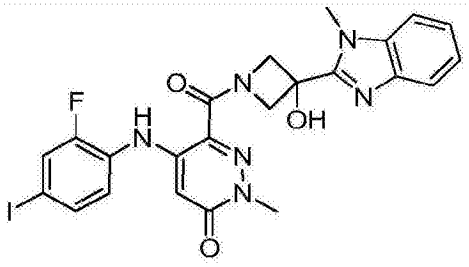
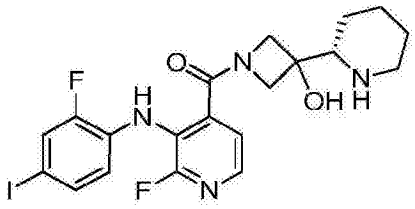
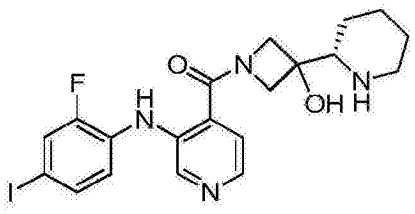
[0740]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
331		5-[(4-溴-2-氯苯基)氨基]-4-氟-6-({3-羟基-3-[(2*S*)-吡咯烷-2-基]氮杂环丁-1-基}羰基)-2-甲基哒嗪-3(2*H*)-酮
332		5-[(4-溴-2-氯苯基)氨基]-4-氟-6-({3-羟基-3-[(2*R*)-吡咯烷-2-基]氮杂环丁-1-基}羰基)-2-甲基哒嗪-3(2*H*)-酮
333		6-({3-[(1*S*)-1-氨基甲基]-3-羟基氮杂环丁-1-基}羰基)-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-2-甲基哒嗪-3(2*H*)-酮
334		6-({3-[(1*S*)-1-氨基甲基]-3-羟基氮杂环丁-1-基}羰基)-5-[(4-溴-2-氯苯基)氨基]-2-甲基哒嗪-3(2*H*)-酮
335		5-[(4-溴-2-氯苯基)氨基]-6-{[3-((1*S*)-1-{[(3*R*,4*S*)-3,4-二羟基环戊基]氨基}乙基)-3-羟基氮杂环丁-1-基]羰基}-2-甲基哒嗪-3(2*H*)-酮

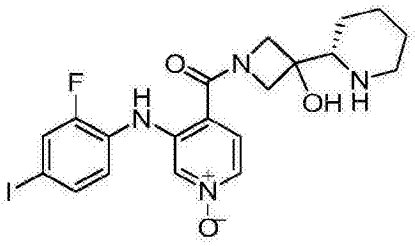
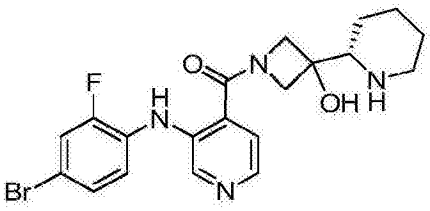
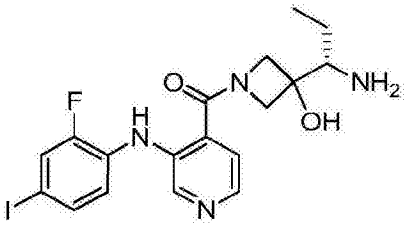
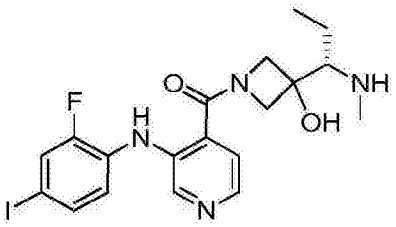
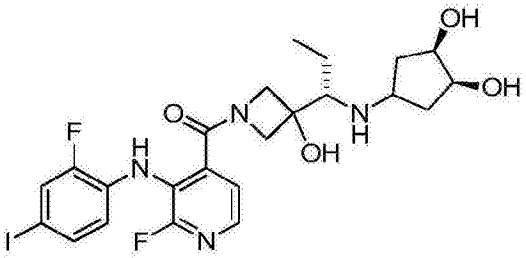
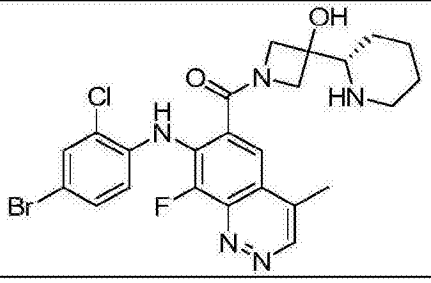
[0741]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
336		5-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-6-[(3-羟基-3-{(1*S*)-1-[(2-羟基-2-甲基环戊基)氨基]丙基}氮杂环丁-1-基)羰基]-2-甲基哒嗪-3(2*H*)-酮
337		6-({3-[(1*S*)-1-氨基丙基]-3-羟基氮杂环丁-1-基}羰基)-5-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-2-甲基哒嗪-3(2*H*)-酮
338		6-{[3-(1*H*-苯并咪唑-2-基)-3-羟基氮杂环丁-1-基]羰基}-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-2-甲基哒嗪-3(2*H*)-酮
339		5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-6-{[3-羟基-3-(1-甲基-1*H*-苯并咪唑-2-基)氮杂环丁-1-基]羰基}-2-甲基哒嗪-3(2*H*)-酮
340		1-({2-氟-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]吡啶-4-基}羰基)-3-[(2*S*)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇
341		1-({3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]吡啶-4-基}羰基)-3-[(2*S*)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇

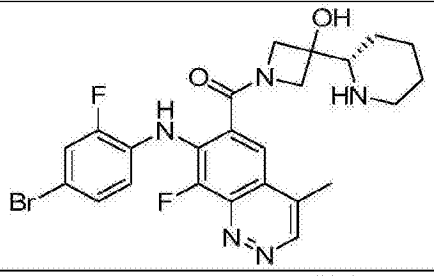
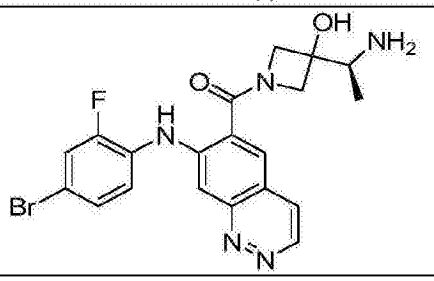
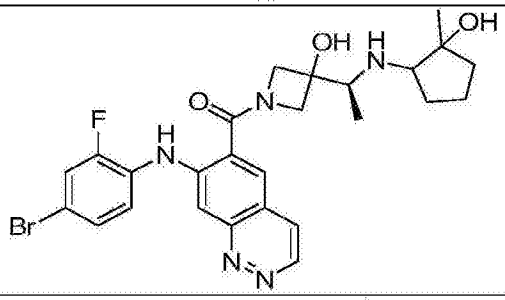
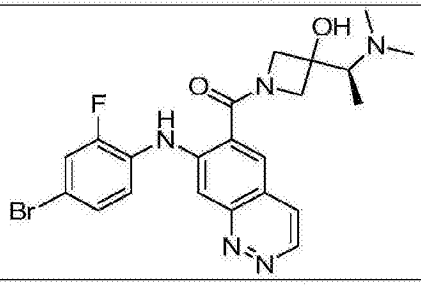
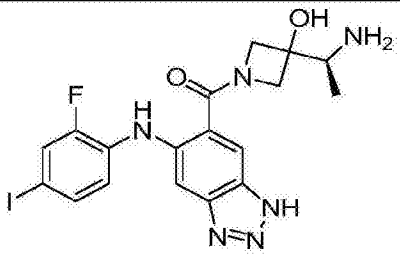
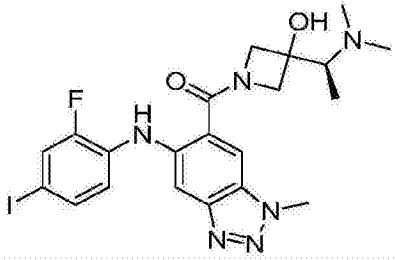
[0742]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
342		1-({3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-1-氧化吡啶-4-基}羰基)-3-[(2*S*)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇
343		1-({2-氟-3-[(2-氟-4-溴苯基)氨基]吡啶-4-基}羰基)-3-[(2*S*)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇
344		3-[(1*S*)-1-氨基丙基]-1-({3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]吡啶-4-基}羰基)氮杂环丁-3-醇
345		1-({3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]吡啶-4-基}羰基)-3-[(1*S*)-1-(甲基氨基)丙基]氮杂环丁-3-醇
346		(1*R*,2*S*)-4-({(1*S*)-1-[1-({2-氟-3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]吡啶-4-基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]丙基}氨基)环戊烷-1,2-二醇
347		1-({7-[(4-溴-2-氯苯基)氨基]-8-氟-4-甲基噌啉-6-基}羰基)-3-[(2*S*)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇

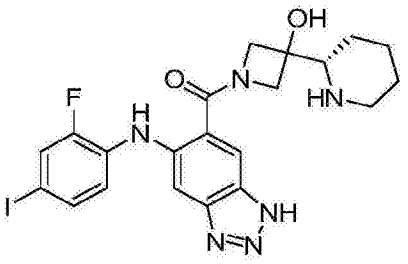
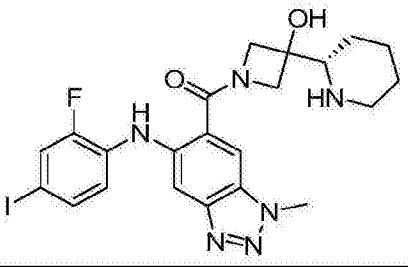
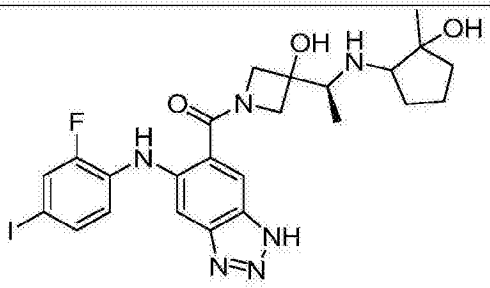
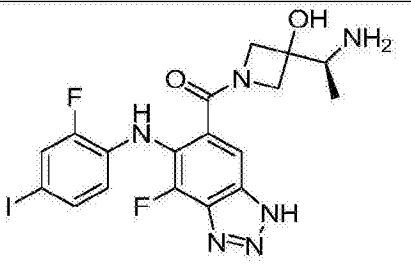
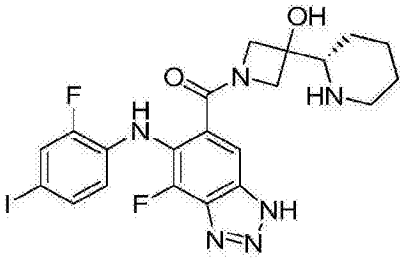
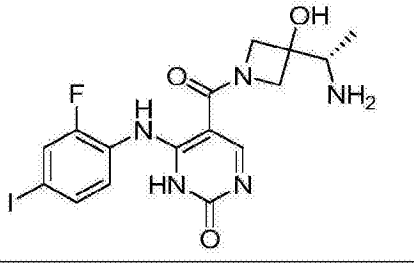
[0743]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
348		1-({7-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-8-氟-4-甲基噌啉-6-基}羰基)-3-[(2*S*)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇
349		3-[(1*S*)-1-氨基甲基]-1-({7-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]噌啉-6-基}羰基)氮杂环丁-3-醇
350		1-({7-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]噌啉-6-基}羰基)-3-{(1*S*)-1-[(2-羟基-2-甲基环戊基)氨基]乙基}氮杂环丁-3-醇
351		1-({7-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]噌啉-6-基}羰基)-3-[(1*S*)-1-(二甲基氨基)乙基]氮杂环丁-3-醇
352		3-[(1*S*)-1-氨基甲基]-1-({5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-1*H*-1,2,3-苯并三唑-6-基}羰基)氮杂环丁-3-醇
353		3-[(1*S*)-1-(二甲基氨基)乙基]-1-({5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-1-甲基-1*H*-1,2,3-苯并三唑-6-基}羰基)氮杂环丁-3-醇

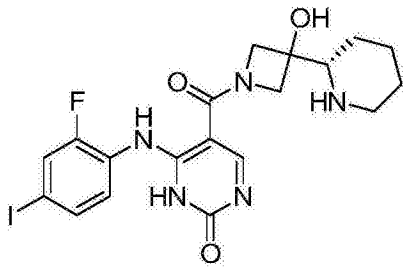
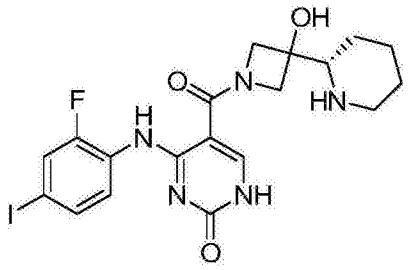
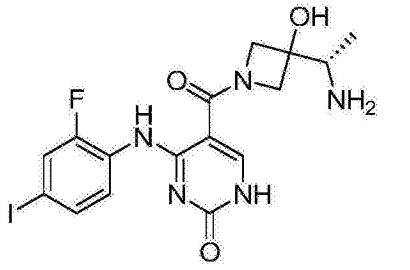
[0744]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
354		1-({5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-1*H*-1,2,3-苯并三唑-6-基}羰基)-3-[(2*S*)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇
355		1-({5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-1-甲基-1*H*-1,2,3-苯并三唑-6-基}羰基)-3-[(2*S*)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇
356		1-({5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-1*H*-1,2,3-苯并三唑-6-基}羰基)-3-{(1*S*)-1-[(2-羟基-2-甲基环戊基)氨基]乙基}氮杂环丁-3-醇
357		3-[(1*S*)-1-氨基甲基]-1-({4-氟-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-1*H*-1,2,3-苯并三唑-6-基}羰基)氮杂环丁-3-醇
358		1-({4-氟-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-1*H*-1,2,3-苯并三唑-6-基}羰基)-3-[(2*S*)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇
359		5-({3-[(1*S*)-1-氨基甲基]-3-羟基氮杂环丁-1-基}羰基)-6-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]嘧啶-2(1*H*)-酮

[0745]

表 1. 代表性的 MEK 抑制剂

化合物编号	结构	名称
360		6-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-5-({3-羟基-3-[(2*S*)-哌啶-2-基]氮杂环丁-1-基}羰基)嘧啶-2(1*H*)-酮
361		4-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-5-({3-羟基-3-[(2*S*)-哌啶-2-基]氮杂环丁-1-基}羰基)嘧啶-2(1*H*)-酮
362		5-({3-[(1*S*)-1-氨基甲基]-3-羟基氮杂环丁-1-基}羰基)-4-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]嘧啶-2(1*H*)-酮

[0746] 其它代表性的化合物

[0747]

表 2a. 代表性的 AKT 抑制剂	
化合物编号	名称
1	3-(亚氮杂环丁-3-基甲基)-4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
2	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-(3-氟吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
3	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-(3-氯吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
4	2-({5-氯-3-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基苯基}氧基)-N,N-二甲基乙胺
5	2-({5-氯-3-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基苯基}氧基)-N,N-二乙基乙胺
6	4-(4-{5-氯-2-甲基-3-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氧基]苯基}哌嗪-1-基)-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
7	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-哌嗪-1-基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
8	N-(3-{4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}丙-2-炔-1-基)乙酰胺
9	N,N-二乙基-2-({3-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]苯基}氧基)乙胺
10	3-{3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-氯-2-甲基苯基}-N,N-二乙基丙-1-胺
11	3-溴-4-{4-[5-氯-2-甲基-3-(3-吡咯烷-1-基丙基)苯基]哌嗪-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
12	3-溴-4-(4-{5-氯-2-甲基-3-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氧基]苯基}哌嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

[0748]

表 2a. 代表性的 AKT 抑制剂	
化合物编号	名称
13	2-({3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-氯-2-甲基苯基}氧基)-N,N-二乙基乙胺
14	4-[4-(5-氯-2-甲基-3-{[2-(1-甲基哌啶-4-基)乙基]氧基}苯基)哌嗪-1-基]-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
15	5-氯-3-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
16	4-(4-{5-氯-2-甲基-3-[(2-吗啉-4-基乙基)氧基]苯基}哌嗪-1-基)-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
17	4-(4-{5-氯-2-甲基-3-[(2-哌啶-1-基乙基)氧基]苯基}哌嗪-1-基)-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
18	3-溴-4-{4-[5-氯-2-甲基-3-(3-吗啉-4-基丙基)苯基]哌嗪-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
19	3-溴-4-(4-{5-氯-2-甲基-3-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]苯基}哌嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
20	3-溴-4-(4-{5-氯-2-甲基-3-[(2-哌啶-1-基乙基)氧基]苯基}哌嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
21	3-溴-4-(4-{5-氯-2-甲基-3-[(2-吗啉-4-基乙基)氧基]苯基}哌嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
22	4-{4-[5-氯-2-甲基-3-(3-吗啉-4-基丙基)苯基]哌嗪-1-基}-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
23	N'-{5-氯-3-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基苯基}-N,N-二乙基乙-1,2-二胺
24	4-{4-[5-氯-2-甲基-3-(3-哌啶-1-基丙基)苯基]哌嗪-1-基}-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
25	4-[4-(5-氯-3-{[2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基]氧基}-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
26	4-(4-{5-氯-2-甲基-3-[(3-吗啉-4-基丙基)氧基]苯基}哌嗪-1-基)-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
27	3-溴-4-{4-[5-氯-2-甲基-3-(3-哌啶-1-基丙基)苯基]哌嗪-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
28	N'-{3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-氯-2-甲基苯基}-N,N-二乙基乙-1,2-二胺
29	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-氯-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
30	4-[4-(5-氯-2-甲基-3-{[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氧基}苯基)哌嗪-1-基]-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
31	4-[4-(5-氯-2-甲基-3-{[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]氧基}苯基)哌嗪-1-基]-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
32	N,N-二乙基-2-({3-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基苯基}氧基)乙胺
33	2-[(5-氯-3-{4-[1-(1,1-二甲基乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-基}-2-甲基苯基)氧基]-N,N-二乙基乙胺
34	2-[(5-氯-2-甲基-3-{4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-基}苯基)氧基]-N,N-二乙基乙胺
35	4-(4-{5-氯-2-甲基-3-[(3-吡咯烷-1-基丙基)氧基]苯基}哌嗪-1-基)-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
36	4-[4-(5-氯-2-甲基-3-{[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氧基}苯基)哌嗪-1-基]-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
37	3-溴-4-(4-{5-氯-2-甲基-3-[(3-哌啶-1-基丙基)氧基]苯基}哌嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
38	3-溴-4-(4-{5-氯-2-甲基-3-[(3-吗啉-4-基丙基)氧基]苯基}哌嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

[0749]

表 2a. 代表性的 AKT 抑制剂	
化合物编号	名称
39	4-(4-{5-氯-2-甲基-3-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氧基]苯基}哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
40	4-(4-{5-氯-2-甲基-3-[(3-吗啉-4-基丙基)氧基]苯基}哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
41	4-(4-{5-氯-2-甲基-3-[(2-吗啉-4-基乙基)氧基]苯基}哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
42	4-(4-{5-氯-2-甲基-3-[(3-哌啶-1-基丙基)氧基]苯基}哌嗪-1-基)-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
43	4-[4-(5-氯-3-{[3-(4-乙基哌嗪-1-基)丙基]氧基}-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
44	5-氯-2-甲基-3-[4-(1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
45	5-氯-2-甲基-3-[4-(3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
46	N'-(5-氯-2-甲基-3-{4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-基}苯基)-N,N-二甲基乙-1,2-二胺
47	3-({5-氯-3-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基苯基}氧基)-N,N-二乙基丙-1-胺
48	N'-(5-氯-2-甲基-3-{4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-基}苯基)-N,N-二乙基乙-1,2-二胺
49	5-氯-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)-3-{4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-基}苯胺
50	3-溴-4-(4-{4-甲基-3-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氧基]苯基}哌嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
51	4-(4-{4-甲基-3-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氧基]苯基}哌嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
52	3-甲基-4-(4-{4-甲基-3-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氧基]苯基}哌嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
53	4-(4-{5-氯-2-甲基-3-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氧基]苯基}哌嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
54	4-(4-{5-氯-2-甲基-3-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氧基]苯基}哌嗪-1-基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
55	4-(4-{5-氯-2-甲基-3-[(2-哌啶-1-基乙基)氧基]苯基}哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
56	3-[(5-氯-2-甲基-3-{4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-基}苯基)氧基]-N,N-二乙基丙-1-胺
57	5-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
58	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-氯-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
59	4-{4-[5-氯-2-甲基-3-(3-吡咯烷-1-基丙基)苯基]哌嗪-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
60	3-溴-4-{4-[5-氯-2-甲基-3-(3-吡咯烷-1-基丙基)苯基]哌嗪-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
61	4-{4-[5-氯-2-甲基-3-(3-吡咯烷-1-基丙基)苯基]哌嗪-1-基}-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
62	4-(4-{5-氯-2-甲基-3-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]苯基}哌嗪-1-基)-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
63	3-溴-4-(4-吡啶-2-基哌嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
64	3-溴-4-[4-(2,4-二甲基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
65	3-溴-4-{4-[3-(甲氧基)苯基]哌嗪-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
66	3-溴-4-{4-[2-(甲氧基)苯基]哌嗪-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

[0750]

表 2a. 代表性的 AKT 抑制剂	
化合物编号	名称
67	3-溴-4-{4-[4-甲基-3-(3-吡咯烷-1-基丙基)苯基]哌嗪-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
68	4-(4-{5-氯-2-甲基-3-[(3-吡咯烷-1-基丙基)氧基]苯基}哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
69	4-(4-{5-氯-2-甲基-3-[(3-哌啶-1-基丙基)氧基]苯基}哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
70	4-[4-(5-氯-2-甲基-3-{[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氧基}苯基)哌嗪-1-基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
71	4-[4-(5-氯-3-{[3-(4-乙基哌嗪-1-基)丙基]氧基}-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
72	3-溴-4-[4-(5-氯-2-甲基-3-{[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氧基}苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
73	4-[4-(5-氯-2-甲基-3-{[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氧基}苯基)哌嗪-1-基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
74	3-溴-4-[4-(5-氯-3-{[2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基]氧基}-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
75	3-溴-4-[4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
76	3-溴-4-[4-(3,4-二氟苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
77	3-溴-4-[4-(2,4-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
78	3-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-氟-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
79	5-氟-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)-3-{4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-基}苯胺
80	4-{4-[3,5-双(甲氧基)苯基]哌嗪-1-基}-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
81	4-[4-(5-氯-3-{[2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基]氧基}-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
82	N-{5-氯-3-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基苯基}-N,N',N'-三甲基乙-1,2-二胺
83	3-({3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-氯-2-甲基苯基}氧基)-N,N-二乙基丙-1-胺
84	3-溴-4-(4-{5-氯-2-甲基-3-[(3-吡咯烷-1-基丙基)氧基]苯基}哌嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
85	3-溴-4-[4-(5-氯-2-甲基-3-{[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氧基}苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
86	3-溴-4-[4-(5-氯-3-{[3-(4-乙基哌嗪-1-基)丙基]氧基}-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
87	3-(5-氯-2-甲基-3-{4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-基}苯基)-N,N-二乙基丙-1-胺
88	3-溴-4-[4-(5-氯-2-甲基-3-{[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]氧基}苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
89	3-溴-4-[4-(5-氯-2-甲基-3-{[2-(1-甲基哌啶-4-基)乙基]氧基}苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
90	4-[4-(5-氯-2-甲基-3-{[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]氧基}苯基)哌嗪-1-基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

[0751]

表 2a. 代表性的 AKT 抑制剂	
化合物编号	名称
91	4-[4-(5-氯-2-甲基-3-{[2-(1-甲基哌啶-4-基)乙基]氧基}苯基)哌嗪-1-基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
92	4-(4-{5-氯-2-甲基-3-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]苯基}哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
93	3-溴-4-[4-(3-氯-4-氟苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
94	1-{4-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]苯基}乙酮
95	3-溴-4-[4-(2,5-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
96	3-溴-4-[4-(3,4-二甲基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
97	3-溴-4-[4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
98	3-乙基-4-(4-苯基哌嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
99	3-乙基-4-{4-[3-(甲氧基)苯基]哌嗪-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
100	4-{4-[5-氯-2-甲基-3-(3-哌啶-1-基丙基)苯基]哌嗪-1-基}-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
101	4-[4-(3,6-二甲基吡嗪-2-基)哌嗪-1-基]-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
102	1-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]异喹啉
103	3-溴-4-[4-(2,6-二甲基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
104	3-溴-4-{4-[4-(乙氧基)苯基]哌嗪-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
105	3-溴-4-[4-(2-乙基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
106	4-{4-[2,4-双(甲氧基)苯基]哌嗪-1-基}-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
107	3-溴-4-(4-吡嗪-2-基哌嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
108	3-溴-4-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
109	4-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-(三氟甲基)喹啉
110	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]吡嗪-2-腈
111	4-[4-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
112	4-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酸乙酯
113	4-{4-[3-氯-5-(甲氧基)苯基]哌嗪-1-基}-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
114	4-[4-(3-溴-2-氯-5-氟苯基)哌嗪-1-基]-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
115	2-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]吡啶-3-甲酰胺
116	3-乙基-4-{4-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
117	3-溴-4-{4-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
118	3-溴-4-{4-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
119	2-({3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]吡嗪-2-基}氧基)-N,N-二甲基乙胺
120	4-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基喹啉
121	3-溴-4-[4-(2-硝基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
122	2-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]苄腈
123	4-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]苄腈
124	3-溴-4-{4-[4-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
125	3-溴-4-(4-{4-[(苯甲基)氧基]苯基}哌嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
126	4-{4-[5-氯-2-甲基-3-(甲氧基)苯基]哌嗪-1-基}-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
127	2-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]吡啶-3-腈

[0752]

表 2a. 代表性的 AKT 抑制剂	
化合物编号	名称
128	3-溴-4-[4-(3,5-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
129	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-氟-5-氟-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
130	2-氟-3-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-氟-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
131	3-溴-4-[4-(2,5-二氟苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
132	4-[4-(2,5-二氟苯基)哌嗪-1-基]-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
133	3-溴-4-{4-[3-(甲氧基)吡嗪-2-基]哌嗪-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
134	3-溴-4-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
135	3-溴-4-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
136	3-溴-4-{4-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
137	4-(4-{5-氯-2-甲基-3-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氧基]苯基}哌嗪-1-基)-3-(1-甲基乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
138	5-氯-2-甲基-3-{4-[3-(1-甲基乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-基}-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
139	2-({3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]苯基}氧基)-N-乙基乙酰胺
140	2-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-N,N-二乙基嘧啶-4-胺
141	3-溴-4-[4-(3-{[(3-甲基苯基)甲基]氧基}苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
142	3-溴-4-(4-{3-[(2-哌啶-1-基乙基)氧基]苯基}哌嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
143	3-溴-4-[4-(4-呋喃-2-基嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
144	6-{2-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮
145	3-乙基-4-{4-[2-甲基-3-(甲氧基)苯基]哌嗪-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
146	N'-{5-氯-3-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基苯基}-N-甲基-N-(1-甲基乙基)乙-1,2-二胺
147	N'-{5-氯-3-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基苯基}-N-乙基-N-甲基乙-1,2-二胺
148	N'-{3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-氯-2-甲基苯基}-N,N-二甲基乙-1,2-二胺
149	3-({6-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-氯-5-甲基嘧啶-4-基}氧基)-N,N-二乙基丙-1-胺
150	3-溴-4-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
151	3-溴-4-{4-[2-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
152	3-溴-4-(4-苯基哌嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
153	3-溴-4-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
154	3-溴-4-[4-(4-氯苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
155	3-溴-4-{4-[3-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
156	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-胺
157	3-溴-4-[4-(4-溴苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
158	3-溴-4-[3-甲基-4-(3-甲基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
159	4-[4-(3-溴-5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-胺
160	4-(4-{5-氯-2-甲基-3-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氧基]苯基}哌嗪-1-基)-3-环丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

[0753]

表 2a. 代表性的 AKT 抑制剂	
化合物编号	名称
161	5-氯-3-[4-(3-环丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
162	5-氯-2-甲基-3-{4-[3-(2-甲基丙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-基}-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
163	4-(4-{5-氯-2-甲基-3-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氧基]苯基}哌嗪-1-基)-3-(2-甲基丙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
164	3-溴-4-[(3S)-4-(5-氯-2-甲基苯基)-3-甲基哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
165	5-溴-3-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基苯胺
166	2-({3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]苯基}氧基)-N-环丙基乙酰胺
167	3-溴-4-(4-{3-[(2-哌啶-1-基乙基)氧基]吡嗪-2-基}哌嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
168	4-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-6,7-双(甲氧基)喹唑啉
169	2-({3-氯-5-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]苯基}氧基)-N,N-二乙基乙胺
170	4-{4-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基}-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
171	3-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-5-[(2-甲基丙基)氧基]-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
172	3-({4-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-6-氯-5-甲基嘧啶-2-基}氧基)-N,N-二乙基丙-1-胺
173	3-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-5-[(苯甲基)氧基]-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
174	3-溴-4-[(3R)-4-(5-氯-2-甲基苯基)-3-甲基哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
175	3-[(2S)-4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基]-4-甲基-N-苯基苯甲酰胺
176	3-[(2S)-4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基]-4-甲基-N-(苯甲基)苯甲酰胺
177	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-4-甲基苯甲酸甲酯
178	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-4-甲基苯甲酸
179	(2E)-3-(4-{4-[5-氯-2-甲基-3-(3-吡咯烷-1-基丙基)苯基]哌嗪-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)丙-2-烯酸
180	3-(4-{4-[5-氯-2-甲基-3-(3-吡咯烷-1-基丙基)苯基]哌嗪-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)丙-2-炔-1-醇
181	4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-2-酮
182	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-5-[(2-甲基丙基)氧基]-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
183	N'-{3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-5-[(2-甲基丙基)氧基]苯基}-N,N-二乙基乙-1,2-二胺
184	3-溴-5-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-4-甲基苯甲酸甲酯
185	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-4-甲基-N-苯基苯甲酰胺
186	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-N,4-二甲基苯甲酰胺
187	2-({3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基[苯基}氧基)-N,N-二乙基乙胺
188	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-4-甲基-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]苯甲酸甲酯
189	3-溴-5-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-4-甲基-N-苯基苯甲酰胺
190	3-溴-5-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-4-甲基-N-苯基苯甲酰胺

[0754]

表 2a. 代表性的 AKT 抑制剂	
化合物编号	名称
191	N'-{3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-氯-2-甲基苯基}-N-甲基-N-(1-甲基乙基)乙-1,2-二胺
192	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-4-甲基-N-苯基-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]苯甲酰胺
193	N'-{3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-5-[(2-甲基丙基)氧基]苯基}-N,N-二甲基乙-1,2-二胺
194	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-N,N,4-三甲基苯甲酰胺
195	3-[4-(3-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-4-甲基-N-(2-甲基丙基)苯甲酰胺
196	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-N,N,4-三甲基-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]苯甲酰胺
197	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-氧代哌嗪-1-基]-4-甲基-N-苯基苯甲酰胺
198	3-[(2R)-4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-(羟甲基)哌嗪-1-基]-4-甲基-N-苯基苯甲酰胺
199	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-5-(吡咯烷-1-基羰基)-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
200	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-N,4-二甲基-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]苯甲酰胺
201	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-N-(4-氯苯基)-4-甲基-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]苯甲酰胺
202	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-N-(2-氯苯基)-4-甲基-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]苯甲酰胺
203	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-[(环丙基甲基)氧基]-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
204	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-5-[(3-甲基丁基)氧基]-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
205	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-[(2-乙基丁基)氧基]-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
206	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-(丁氧基)-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
207	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-4-甲基-N-(1-甲基乙基)-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]苯甲酰胺
208	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-N,4-二甲基-N-(1-甲基乙基)-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]苯甲酰胺
209	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-[(环丁基甲基)氧基]-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
210	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-(乙氧基)-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
211	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-4-甲基苯甲酰胺
212	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-N-(1,1-二甲基乙基)-4-甲基-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]苯甲酰胺
213	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-4-甲基-N-吡啶-3-基-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]苯甲酰胺
214	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-[(2-氟-2-甲基丙基)氧基]-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺

[0755]

表 2a. 代表性的 AKT 抑制剂	
化合物编号	名称
215	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-[(环己基甲基)氧基]-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
216	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-[(环戊基甲基)氧基]-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
217	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-N-乙基-4-甲基-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]苯甲酰胺
218	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-5-[(1-甲基乙基)氧基]-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
219	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-[(2,2-二甲基丙基)氧基]-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
220	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)-5-[(四氢呋喃-2-基甲基)氧基]苯胺
221	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-5-{[2-(甲氧基)乙基]氧基}-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
222	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-5-(丙基氧基)-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
223	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}-4-甲基-N-苯基苯甲酰胺
224	N'-{3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-[(2-氟-2-甲基丙基)氧基]-2-甲基苯基}-N,N-二甲基乙-1,2-二胺
225	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}-4-甲基-N-(1-甲基乙基)苯甲酰胺
226	1-{3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-4-甲基-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]苯基}戊-1-酮
227	N'-(3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-{[2,3-二氟-2-(氟甲基)丙基]氧基}-2-甲基苯基)-N,N-二甲基乙-1,2-二胺
228	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-{[2,3-二氟-2-(氟甲基)丙基]氧基}-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
229	5-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-4-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)联苯基-3-胺
230	1-(3-{5-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-4-甲基联苯基-3-基}丙基)吡啶鎓
231	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)-5-(1,3-噻唑-2-基)苯胺
232	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-4-甲基-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]苯甲酸
233	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-5-(苯基乙炔基)-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
234	{3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-4-甲基-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]苯基}(苯基)甲酮
235	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-乙炔基-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
236	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺

[0756]

表 2a. 代表性的 AKT 抑制剂	
化合物编号	名称
237	3-溴-4-{4-[5-{[2,3-二氟-2-(氟甲基)丙基]氧基}-2-甲基-3-(3-吡咯烷-1-基丙基)苯基]哌嗪-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
238	3-溴-4-{4-[2-甲基-5-[(2-甲基丙基)氧基]-3-(3-吡咯烷-1-基丙基)苯基]哌嗪-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
239	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-5-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
240	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-5-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
241	1-{3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-4-甲基-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]苯基}丙-1-酮
242	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-(3,3-二甲基丁基)-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
243	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-乙基-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
244	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)-5-[2-(三甲基 silyl)乙基]苯胺
245	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-5-(2-苯乙基)-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
246	1-{3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-4-甲基-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]苯基}丁-1-酮
247	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-N,4-二甲基-N-(甲氧基)-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]苯甲酰胺
248	3-溴-4-[4-(3-溴-5-{[2,3-二氟-2-(氟甲基)丙基]氧基}-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
249	4-[4-(3-溴-5-{[2,3-二氟-2-(氟甲基)丙基]氧基}-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
250	1-{3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-4-甲基-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]苯基}乙酮
251	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-[(二氟甲基)氧基]-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
252	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-{[(二氟甲基)氧基]甲基}-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
253	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-5-(甲氧基)-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
254	5-{[2,3-二氟-2-(氟甲基)丙基]氧基}-3-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
255	2-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-3,5,6-三氟-N-(3-甲基丁基)吡啶-4-胺
256	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-N-[(环丙基甲基)氧基]-4-甲基-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]苯甲酰胺
257	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
258	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-(乙磺酰基)-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺

[0757]

表 2a. 代表性的 AKT 抑制剂	
化合物编号	名称
259	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-5-(甲磺酰基)-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
260	1-{3-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-4-甲基-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]苯基}戊-1-酮
261	3-溴-4-[4-(5-{[2,3-二氟-2-(氟甲基)丙基]氧基}-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
262	6-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-3,5-二氟-N~4~-(3-甲基丁基)-N~2~-(2-吡咯烷-1-基乙基)吡啶-2,4-二胺
263	3-溴-5-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
264	3-溴-4-[4-(3',4',6-三氟-4-甲基联苯基-3-基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
265	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-氯-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
266	{3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-4-甲基-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]苯基}甲醇
267	3-溴-4-(4-{4-甲基-2'-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氧基]联苯基-3-基}哌嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
268	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-{[(2,2-二氟环丙基)甲基]氧基}-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
269	5-溴-3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
270	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-[(乙氧基)甲基]-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
271	3-[4-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]丙-1-醇
272	1-{3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-4-甲基-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]苯基}-4,4,4-三氟丁-1-酮
273	{3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-4-甲基-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]苯基}(环丙基)甲酮
274	3-({3'-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-4'-甲基联苯基-2-基}氧基)-N,N-二甲基丙-1-胺
275	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-(1,1-二氟丁基)-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺
276	3-溴-4-(4-{4-甲基-2'-[(3-吗啉-4-基丙基)氧基]联苯基-3-基}哌嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
277	3-溴-4-(4-{4-甲基-2'-[(2-吗啉-4-基乙基)氧基]联苯基-3-基}哌嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
278	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)-5-{[(2,2,2-三氟乙基)氧基]甲基}苯胺
279	1-[2-({3'-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-4'-甲基联苯基-2-基}氧基)乙基]吡咯烷-2,5-二酮
280	3-溴-4-(4-{3'-氟-4-甲基-2'-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氧基]联苯基-3-基}哌嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
281	1-{3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]苯基}丁-1-酮
282	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)-5-[(3,3,3-三氟丙基)氧基]苯胺

[0758]

表 2a. 代表性的 AKT 抑制剂	
化合物编号	名称
283	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)-5-[(2,2,2-三氟乙基)氧基]苯胺
284	1-{3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-4-甲基-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]苯基}丁-1-醇
285	3-溴-4-(4-{4-氯-2'-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氧基]联苯基-3-基}哌嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
286	3-[4-(4-{5-{[2,3-二氟-2-(氟甲基)丙基]氧基}-2-甲基-3-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]苯基}哌嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]丙-2-炔-1-醇
287	3-溴-4-(4-{4-氯-4'-氟-2'-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氧基]联苯基-3-基}哌嗪-1-基)-1H-吡唑并|3,4-d]嘧啶
288	3-溴-4-(4-{4-甲基-3'-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氧基]联苯基-3-基}哌嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
289	(2E)-3-[4-(4-{5-{[2,3-二氟-2-(氟甲基)丙基]氧基}-2-甲基-3-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]苯基}哌嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]丙-2-烯酸
290	3-[4-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)-5-[4,4,4-三氟-1,1-双(甲氧基)丁基]苯胺
291	6-(4-苯基哌嗪-1-基)-9H-嘌呤
292	6-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]-9H-嘌呤
293	4-(4-苯基哌嗪-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶
294	4-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶
295	4-(4-苯基哌嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
296	4-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
297	6-[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]-9H-嘌呤
298	6-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]-9H-嘌呤
299	4-[4-(2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶
300	4-{4-[2-(甲氧基)苯基]哌嗪-1-基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶
301	4-{4-[3-(甲氧基)苯基]哌嗪-1-基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶
302	4-{4-[4-(甲氧基)苯基]哌嗪-1-基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶
303	4-{4-[3-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶
304	6-{4-[4-(甲氧基)苯基]哌嗪-1-基}-9H-嘌呤
305	6-{4-[2-(甲氧基)苯基]哌嗪-1-基}-9H-嘌呤
306	6-[4-(4-氯苯基)哌嗪-1-基]-9H-嘌呤
307	6-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基]-9H-嘌呤
308	4-[4-(4-氯苯基)哌嗪-1-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶
309	4-[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶
310	4-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶
311	4-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶
312	6-{4-[3-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基}-9H-嘌呤
313	6-[4-(2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-9H-嘌呤
314	4-{4-[3-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
315	4-[4-(2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

[0759]

表 2a. 代表性的 AKT 抑制剂	
化合物编号	名称
316	4-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
317	3-甲基-4-[4-(2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
318	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
319	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
320	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-甲基-6-苯基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
321	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
322	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
323	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-6-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
324	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-6-(1-甲基乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
325	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
326	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-({[2-(甲氧基)乙基]氧基}甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
327	3-溴-4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
328	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
329	4-{4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}酚
330	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-N-苯基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-胺
331	4-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
332	4-{4-[5-氯-2-(甲氧基)苯基]哌嗪-1-基}-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
333	3-{4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}酚
334	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-{3-[(苯甲基)氧基]苯基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
335	3-(1,3-苯并二氧杂环戊-5-基)-4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
336	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-(2-噻吩基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
337	3-{4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}苯胺
338	3-{4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}苯甲酸
339	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-(4-甲基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
340	N-(4-{4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}苯基)乙酰胺
341	4-[4-(3-氯苯基)-1,4-二氮杂环庚-1-基]-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
342	4-[5-(3-氯苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
343	4-(4-{3-氯-4-[(2-吗啉-4-基乙基)氧基]苯基}哌嗪-1-基)-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
344	1-(3-氯苯基)-4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-甲酸甲酯
345	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
346	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
347	4-(3-氯苯基)-1-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-甲酸甲酯
348	4-(4-{3-氯-4-[(2-哌啶-1-基乙基)氧基]苯基}哌嗪-1-基)-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
349	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-(1-甲基乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
350	1-(3-氯苯基)-4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-甲酸
351	1-(3-氯苯基)-4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基哌嗪-2-甲酰胺
352	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-(苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
353	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-(2-甲基丙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
354	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-[4-(甲氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
355	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

[0760]

表 2a. 代表性的 AKT 抑制剂	
化合物编号	名称
356	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-[4-(苯氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
357	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-{4-[(哌啶-4-基甲基)氧基]苯基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
358	1-(3-氯苯基)-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-甲酰胺
359	4-[4-(5-氯-2-甲基-3-吗啉-4-基苯基)哌嗪-1-基]-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
360	4-(3-氯苯基)-1-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基哌嗪-2-甲酰胺
361	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-(甲氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
362	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-吡啶-4-基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
363	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-[3-(甲氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
364	4-{4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}苄腈
365	[5-氯-3-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-(甲氧基)苯基]甲醇
366	5-氯-3-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-(甲氧基)苯甲酸甲酯
367	(2E)-3-{4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}丙-2-烯酸
368	3-{4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}丙酸
369	3-{4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}丙-1-醇
370	(2E)-3-{4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}丙-2-酸甲酯
371	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-{4-[(2-吗啉-4-基乙基)氧基]苯基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
372	5-氯-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-3-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-(甲氧基)苯甲酰胺
373	4-(4-{5-氯-2-(甲氧基)-3-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}哌嗪-1-基)-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
374	5-氯-3-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-(甲氧基)苯甲酸 2-(二甲基氨基)乙酯
375	1-[5-氯-3-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-(甲氧基)苯基]-N,N-二甲基甲胺
376	N'-{[5-氯-3-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-(甲氧基)苯基]甲基}-N,N-二甲基乙-1,2-二胺
377	[1-(3-氯苯基)-4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基]甲醇
378	3-[(4-{4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}苯基)氧基]-N,N-二甲基丙-1-胺
379	2-氯-4-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-甲基酚
380	1-(3-氯苯基)-4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-2-甲酰胺
381	1-(3-氯苯基)-4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-(2-吗啉-4-基乙基)哌嗪-2-甲酰胺
382	2-{[5-氯-3-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-(甲氧基)苯基]氧基}-N,N-二甲基乙胺
383	3-{5-氯-3-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基苯基}-N,N-二甲基丙-2-炔-1-胺
384	N'-{5-氯-3-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基苯基}-N,N-二甲基乙-1,2-二胺
385	(2E)-3-{4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}丙-2-酸 1,1-二甲基乙酯

[0761]

表 2a. 代表性的 AKT 抑制剂	
化合物编号	名称
386	3-({2-氯-4-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-甲基苯基}氧基)-N,N-二甲基丙-1-胺
387	2-({2-氯-4-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-甲基苯基}氧基)-N,N-二甲基乙胺
388	4-{4-[5-氯-2-甲基-4-(甲氧基)苯基]哌嗪-1-基}-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
389	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
390	3-{4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-N,N-二乙基丙-2-炔-1-胺
391	3-{4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}丙-2-炔-1-醇
392	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
393	(3aR,6aS)-5-({4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}亚甲基)六氢环戊烷并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苯甲酯
394	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-[(E)-(3aR,6aS)-亚六氢环戊烷并[c]吡咯-5(1H)-基甲基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
395	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-(3-吡咯烷-1-基丙-1-炔-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
396	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
397	3-{4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-N,N-二乙基丙-1-胺
398	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-(3-吡咯烷-1-基丙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
399	4-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]-3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶
400	3-{5-氯-3-[4-(3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-甲基苯基}-N,N-二乙基丙-1-胺
401	4-{4-[5-氯-2-甲基-3-(3-吡咯烷-1-基丙基)苯基]哌嗪-1-基}-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶和
	其单个几何异构体、立体异构体、外消旋体、对映体或非对映体，并且任选地作为其可药用的盐、溶剂化物或水合物。

[0762]

表 2b. 其他代表性 AKT 抑制剂	
编号	名称
1	[1-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基](4-氯苯基)甲醇
2	2-{[[1-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基](4-氯苯基)甲基]氧基}-*N*,*N*-二甲基乙胺
3	3-{[[1-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基](4-氯苯基)甲基]氧基}-*N*,*N*-二甲基丙-1-胺
4	3-溴-4-{4-[(4-溴苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
5	{4-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-[(4-氯苯基)甲基]哌嗪-2-基}甲醇
6	*N*'-[[1-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基](4-氯苯基)甲基]-*N*,*N*-二乙基乙-1,2-二胺
7	3-溴-4-(4-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
8	4-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-[(4-氯苯基)甲基]哌嗪-2-酮
9	2-[4-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-(4-氯苯基)-*N*-[2-(二甲基氨基)乙基]乙酰胺

[0763]

表 2b. 其他代表性 AKT 抑制剂

编号	名称
10	*N*-[1-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基]-*N*-(4-氯苯基)-*N'*,*N'*-二乙基丙-1,3-二胺
11	3-溴-4-(4-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
12	*N*-[1-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基]-*N*-(4-氯苯基)-*N'*-[2-(二甲基氨基)乙基]脲
13	*N*-[[1-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基](4-氯苯基)甲基]-*N'*-[2-(二甲基氨基)乙基]脲
14	2-[4-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-氧代哌嗪-1-基]-2-(4-氯苯基)-*N*-[2-(二甲基氨基)乙基]乙酰胺
15	[1-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基](4-氯苯基)氨基甲酸 2-(二甲基氨基)乙酯
16	3-溴-4-{4-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
17	3-溴-4-{4-[(4-氯-2-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
18	*N*-[1-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基]-*N*-(4-氯苯基)-*N'*,*N'*-二乙基乙-1,2-二胺
19	3-溴-4-{4-[(4-氯苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
20	[1-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基](4-氯苯基)甲酮
21	*N*-[[1-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基](4-氯苯基)甲基]-*N'*,*N'*-二乙基-*N*-甲基乙-1,2-二胺
22	[1-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基](4-氯苯基)甲醇
23	3-溴-4-(4-{[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
24	*N*-[1-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基]-*N*-(4-氯苯基)-*N*~3~,*N*~3~~二乙基-β-丙氨酰胺
25	2-{[[1-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基](4-氟苯基)甲基]氧基}-*N*,*N*-二甲基乙胺
26	*N*-[[1-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基](4-氯苯基)甲基]-*N*~3~,*N*~3~~二乙基-β-丙氨酰胺
27	3-溴-4-{4-[(3,4-二氯苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
28	*N*-[1-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基]-*N*-(4-氯苯基)-*N'*-[2-(二甲基氨基)乙基]乙二酰胺
29	*N*-[1-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基]-*N*-(4-氯苯基)-2-(二乙基氨基)乙磺酰胺
30	4-[4-(联苯基-4-基甲基)哌嗪-1-基]-3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
31	3-溴-4-{(3S)-4-[(4-氯苯基)甲基]-3-甲基哌嗪-1-基}-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
32	3-溴-4-(4-{[4-(甲氧基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
33	4-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-*N*-[3-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-甲酰胺
34	3-溴-4-{4-[(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
35	*N*-[1-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基]-*N*-(4-氯苯基)戊-4-烯酰胺
36	3-溴-4-[4-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂芑-6-基甲基)哌嗪-1-基]-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
37	4-[4-(1,3-苯并二氧杂环戊-5-基甲基)哌嗪-1-基]-3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶

[0764]

表 2b. 其他代表性 AKT 抑制剂	
编号	名称
38	[1-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基](4-氯苯基)甲酮
39	3-溴-4-(4-{[4-(苯氧基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
40	3-溴-4-{4-[(3,4-二氯苯基)甲基]哌啶-1-基}-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
41	4-{[4-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]甲基}-*N*,*N*-二甲基苯胺
42	4-{[4-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]甲基}苯甲酸甲酯
43	3-溴-4-{4-[(2E)-3-苯基丙-2-烯酰基]哌嗪-1-基}-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
44	1-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-4-[(4-氯苯基)甲基]-*N*-[3-(二乙基氨基)丙基]哌啶-4-甲酰胺
45	3-溴-4-{4-[(2-溴苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
46	3-溴-4-{4-[(2-氯苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
47	3-溴-4-{4-[(2,4-二氯苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
48	3-溴-4-{4-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
49	1-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-4-(4-氯苯基)-*N*-[3-(二乙基氨基)丙基]哌啶-4-甲酰胺
50	3-溴-4-[4-(苯甲基)哌嗪-1-基]-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
51	2-[4-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-*N*-吡啶-2-基乙酰胺
52	3-溴-4-[4-(1*H*-咪唑-2-基甲基)哌嗪-1-基]-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
53	3-溴-4-(4-{[3-(苯氧基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
54	3-溴-4-{4-[(3-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
55	3-{[4-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]甲基}苄腈
56	3-溴-4-{4-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
57	3-溴-4-[4-(1-苯乙基)哌嗪-1-基]-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
58	3-溴-4-[4-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-1-基]-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
59	1-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-*N*-(4-氯苯基)哌啶-4-胺
60	3-溴-4-[4-(吡啶-3-基甲基)哌嗪-1-基]-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
61	3-溴-4-(4-{[2,3,4-三(甲氧基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
62	3-溴-4-[4-({3-[(苯甲基)氧基]苯基}甲基)哌嗪-1-基]-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
63	3-溴-4-[4-(萘-1-基甲基)哌嗪-1-基]-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
64	3-溴-4-(4-{[5-(4-氯苯基)呋喃-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
65	3-溴-4-[4-({4-[(4-氟苯基)氧基]-3-硝基苯基}甲基)哌嗪-1-基]-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
66	3-溴-4-[4-(呋喃-2-基羰基)哌嗪-1-基]-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶

[0765]

表 2b. 其他代表性 AKT 抑制剂	
编号	名称
67	3-溴-4-[4-(1*H*-吲哚-6-基羰基)哌嗪-1-基]-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
68	3-溴-4-{4-[2-(2-噻吩基)乙基]哌嗪-1-基}-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
69	3-溴-4-[4-(3-吡咯烷-1-基丙基)哌嗪-1-基]-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
70	3-溴-4-[4-(环己基甲基)哌嗪-1-基]-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
71	3-溴-4-{4-[(10-氯蒽-9-基)甲基]哌嗪-1-基}-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
72	3-溴-4-[4-(1-甲基丙基)哌嗪-1-基]-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
73	4-(4-{[4,6-双(甲氧基)嘧啶-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
74	3-溴-4-{4-[2-(甲氧基)乙基]哌嗪-1-基}-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
75	3-溴-4-[4-(2-吗啉-4-基-2-氧代乙基)哌嗪-1-基]-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
76	3-溴-4-{4-[3-(甲氧基)丙基]哌嗪-1-基}-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
77	4-{4-[[4,6-双(甲氧基)嘧啶-2-基](苯基)甲基]哌嗪-1-基}-3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
78	3-溴-4-[4-(6,7,8,9-四氢-5*H*-苯并环庚烯-5-基)哌嗪-1-基]-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
79	3-溴-4-[4-({4-[(苯甲基)氧基]苯基}甲基)哌嗪-1-基]-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
80	3-溴-4-[4-({3-氯-4-[(苯甲基)氧基]苯基}甲基)哌嗪-1-基]-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
81	4-{[4-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]甲基}-*N*-(3-吗啉-4-基丙基)苯甲酰胺
82	4-{[4-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]甲基}-*N*-[3-(甲氧基)丙基]苯甲酰胺
83	2-[({4-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-[(4-氯苯基)甲基]哌嗪-2-基}甲基)氧基]-*N*,*N*-二甲基乙胺
84	3-溴-4-[4-({4-[(4-氯苯基)氧基]-3-硝基苯基}甲基)哌嗪-1-基]-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
85	2-[4-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-*N*,*N*-二甲基乙酰胺
86	2-{[(R)-[1-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基](4-氯苯基)甲基]氧基}-*N*,*N*-二甲基乙胺
87	*N*-(4-溴-3-氟苯基)-*N*-[1-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基]-*N*'-[2-(二甲基氨基)乙基]脲
88	2-({(R)-(4-氯苯基)[1-(3-乙基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基]甲基}氧基)-*N*,*N*-二甲基乙胺
89	2-{[(S)-[1-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基](4-氯苯基)甲基]氧基}-*N*,*N*-二甲基乙胺
90	3-溴-4-(4-{(R)-(4-氯苯基)[(2-吡咯烷-1-基乙基)氧基]甲基}哌啶-1-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
91	1-[1-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基]-1-(4-氯苯基)-4-(二甲基氨基)丁-1-醇
92	2-{[(R)-[1-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基](4-氯-3-氟苯基)甲基]氧基}-*N*,*N*-二甲基乙胺
93	3-溴-4-(4-{(R)-(4-氯苯基)[(2-哌啶-1-基乙基)氧基]甲基}哌啶-1-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
94	4-[1-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基]-4-(4-氯苯基)-*N*,*N*-二甲基丁-1-胺

[0766]

表 2b. 其他代表性 AKT 抑制剂	
编号	名称
95	3-溴-4-(4-{(R)-(4-氯苯基)[(2-吗啉-4-基乙基)氧基]甲基}哌啶-1-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
96	1-[1-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基]-1-(4-氟苯基)-*N*-(呋喃-2-基甲基)-*N*-甲基甲胺
97	1-[1-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基]-1-(4-氟苯基)-*N*-甲基-*N*-(吡啶-2-基甲基)甲胺
98	4-{[{[1-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基](4-氟苯基)甲基}(甲基)氨基]甲基}-*N*,*N*-二甲基苯胺
99	[4-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基](1*H*-吲哚-6-基)甲醇
100	3-溴-4-(4-{(R)-(4-氯-3-氟苯基)[(2-吡咯烷-1-基乙基)氧基]甲基}哌啶-1-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
101	3-溴-4-{4-[(4-氟苯基)氧基]哌啶-1-基}-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶
102	2-{[(R)-[1-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基](4-氯苯基)甲基]氧基}-*N*,*N*-二乙基乙胺
103	2-{[1-(3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基]氧基}-5-氯-*N*-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺和
	其单个几何异构体、立体异构体、外消旋体、对映体或非对映体，并且任选地作为其可药用的盐、溶剂化物或水合物。

[0767]

表 3a. 代表性的 c-MET 抑制剂	
化合物编号	名称
1	*N*-(4-氟苯基)-*N*'-[3-氟-4-(7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基]丙二酰胺
2	*N*-(4-氟苯基)-*N*'-[3-氟-4-(7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
3	*N*-({[3-氟-4-(7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基]氨基}硫代羰基)-2-苯基乙酰胺
4	*N*-(4-氟苯基)-*N*'-(4-{[1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]氧基}苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
5	2-苯基-*N*-{[(4-{[1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]氧基}苯基)氨基]硫代羰基}乙酰胺
6	*N*-(4-氟苯基)-*N*'-[4-(1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基)苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
7	2-苯基-*N*-({[4-(1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧基)苯基]氨基}硫代羰基)乙酰胺
8	*N*-(4-氟苯基)-*N*'-(4-{[9-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-9*H*-嘌呤-6-基]氧基}苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
9	2-苯基-*N*-{[(4-{[9-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-9*H*-嘌呤-6-基]氧基}苯基)氨基]硫代羰基}乙酰胺
10	*N*-(4-氟苯基)-*N*'-[4-(9*H*-嘌呤-6-基氧基)苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
11	2-苯基-*N*-({[4-(9*H*-嘌呤-6-基氧基)苯基]氨基}硫代羰基)乙酰胺
12	*N*-{3-氟-4-[(6-{[(2-吗啉-4-基乙基)氨基]羰基}-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基]苯基}-*N*'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺和
	其单个几何异构体、立体异构体、外消旋体、对映体或非对映体，并且任选地作为其可药用的盐、溶剂化物或水合物。

[0768]

表 3b. 其他代表性 c-MET 抑制剂	
编号	名称
1	*N*-[({3-氟-4-[(6-(甲氧基)-7-{[(3aR,6aS)-八氢环戊烷并[c]吡咯-5-基甲基]氧基}喹唑啉-4-基)氧基]苯基}氨基)硫代羰基]-2-苯基乙酰胺

[0769]

表 3b. 其他代表性 c-MET 抑制剂	
编号	名称
2	*N*-{[(3-氟-4-{[7-({[(3aR,6aS)-2-甲基八氢环戊烷并[c]吡咯-5-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-基]氧基}苯基)氨基]硫代羰基}-2-苯基乙酰胺
3	*N*-{[(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)(甲基)氨基]硫代羰基}-2-苯基乙酰胺
4	1-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)咪唑烷-2-酮
5	1-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-3-(苯甲基)咪唑烷-2-酮
6	1-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-3-(苯乙酰基)咪唑烷-2-酮
7	[(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)氨基](氧代)乙酸乙酯
8	*N*-{[(4-{[6,7-双(甲氧基)喹唑啉-4-基]氨基}-3-氟苯基)氨基]硫代羰基}-2-苯基乙酰胺
9	*N'*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N*-甲基-*N*-(2-苯乙基)磺酰胺
10	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-3-(苯甲基)-1,2,4-噁二唑-5-胺
11	1-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)哌啶-2-酮
12	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(苯甲基)乙二酰胺
13	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-4-苯基-1,3-噻唑-2-胺
14	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(2-苯乙基)乙二酰胺
15	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-1-苯基甲磺酰胺
16	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-2-苯基乙磺酰胺
17	4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟-*N*-(苯甲基)苯磺酰胺
18	4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟-*N*-甲基-*N*-(苯甲基)苯磺酰胺
19	4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟-*N*-(2-苯乙基)苯磺酰胺
20	4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟-*N*-甲基-*N*-(2-苯乙基)苯磺酰胺
21	4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟-*N*-(3-苯基丙基)苯磺酰胺
22	1-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)吡咯烷-2-酮
23	4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯酚(苯甲基)氨基甲酸酯
24	4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯酚(2-苯乙基)氨基甲酸酯
25	4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟-*N*-甲基-*N*-(3-苯基丙基)苯磺酰胺
26	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-苯基乙二酰胺
27	*N*-{[(3-氟-4-{[7-{[(2-甲基八氢环戊烷并[c]吡咯-5-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)氨基]硫代羰基}-2-苯基乙酰胺
28	*N*-[(Z)-[(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)氨基](亚氨基)甲基]-2-苯基乙酰胺
29	4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟-*N*-[2-(苯氧基)乙基]苯磺酰胺
30	*N,N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-bis-(3-苯基丙-1-磺酰胺)
31	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-3-苯基丙-1-磺酰胺
32	*N*2-[(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)磺酰基]-*N*1-苯基甘氨酰胺
33	*N*-(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}吡啶-3-基)-2-苯基乙酰胺
34	*N*-{[(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}吡啶-3-基)氨基]硫代羰基}-2-苯基乙酰胺
35	6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-1,3-苯并噻唑-2-胺
36	6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-5-氟-1,3-苯并噻唑-2-胺
37	*N*-(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-5-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-苯基乙酰胺
38	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(2-吗啉-4-基乙基)乙二酰胺
39	苄基-{[4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-3-氟-苯基氨基甲酰基]-甲基}-氨基甲酸叔丁酯
40	*N*1-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N*2-(苯甲基)甘氨酰胺
41	*N*2-乙酰基-*N*1-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N*2-(苯甲基)甘氨酰胺
42	*N*-(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-苯基乙酰胺
43	苄基-{[6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-吡啶-3-基氨基甲酰基]-甲基}-氨基甲酸叔丁酯
44	*N*1-(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}吡啶-3-基)-*N*2-(苯甲基)甘氨酰胺
45	*N*2-乙酰基-*N*1-(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}吡啶-3-基)-*N*2-(苯甲基)甘氨酰胺
46	*N*-(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}吡啶-3-基)-3-苯基丙酰胺
47	*N*-(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}吡啶-3-基)-4-苯基丁酰胺

[0770]

表 3b. 其他代表性 c-MET 抑制剂	
编号	名称
48	*N*1-(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}吡啶-3-基)-*N*2-甲基-*N*2-(苯甲基)甘氨酰胺
49	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N*'-{2-[4-(甲氧基)苯基]乙基}乙二酰胺
50	*N*1-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N*2-甲基-*N*2-(苯甲基)甘氨酰胺
51	4-[(2-氨基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]-6,7-双(甲氧基)-1-(2-氧代-2-苯乙基)喹啉鎓
52	*N*-{[(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氨基}苯基)氨基]硫代羰基}-2-苯基乙酰胺
53	*N*-(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-5-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-3-苯基丙酰胺
54	*N*-{[(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-5-氯吡啶-3-基)氨基]硫代羰基}-2-苯基乙酰胺
55	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N*'-(2,3-二氢-1*H*-茚-1-基)乙二酰胺
56	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N*'-(2,3-二氢-1*H*-茚-2-基)乙二酰胺
57	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N*'-(1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙二酰胺
58	*N*'-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N*-(2-苯乙基)-*N*-(苯甲基)磺酰胺
59	*N*1-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N*2-(三氟乙酰基)甘氨酰胺
60	*N*-{[4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-3-氟-苯基氨基甲酰基]-甲基}-苯甲酰胺
61	*N*-(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}吡啶-3-基)-*N*'-(4-氟苯基)丙二酰胺
62	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N*'-[(2*S*)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙二酰胺
63	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N*'-[2-(4-甲基苯基)乙基]乙二酰胺
64	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N*'-(2-苯基丙基)乙二酰胺
65	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N*'-[2-(4-氯苯基)乙基]乙二酰胺
66	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N*,*N*'-双(苯甲基)磺酰胺
67	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N*,*N*'-双(2-苯乙基)磺酰胺
68	[(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-5-氯吡啶-3-基)氨基](氧代)乙酸乙酯
69	*N*-(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-5-氯吡啶-3-基)-*N*'-(2-苯乙基)乙二酰胺
70	*N*-(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-5-氯吡啶-3-基)-*N*'-(4-氟苯基)丙二酰胺
71	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N*'-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙二酰胺
72	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N*'-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]乙二酰胺
73	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N*'-[2-(苯氧基)乙基]乙二酰胺
74	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N*'-[2-羟基-1-(苯甲基)乙基]脲
75	1-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-3-[(4-甲基苯基)磺酰基]-4-(苯甲基)咪唑烷-2-酮
76	*N*'-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N*-甲基-*N*-(2-苯乙基)乙二酰胺
77	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N*'-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}乙二酰胺
78	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N*'-{2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}乙二酰胺
79	*N*-(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-5-氯吡啶-3-基)-3-氧代-4-苯基丁酰胺
80	*N*-(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-5-氯吡啶-3-基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙酰胺
81	6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-5-氟-*N*-[2-(苯氧基)乙基]-1,3-苯并噻唑-2-胺
82	6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-5-氟-*N*-(2-哌啶-1-基乙基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
83	6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-5-氟-*N*-甲基-*N*-(2-苯乙基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
84	6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-5-氟-*N*-(2-吡咯烷-1-基乙基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
85	6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-5-氟-*N*-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}-1,3-苯并噻唑-2-胺
86	6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-5-氟-*N*-{2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-1,3-苯并噻唑-2-胺
87	*N*-(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-5-氯吡啶-3-基)-*N*'-[3-(三氟甲基)苯基]丙二酰胺
88	*N*-(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-5-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙酰胺
89	*N*1-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N*2-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}甘氨酰胺

[0771]

表 3b. 其他代表性 c-MET 抑制剂	
编号	名称
90	*N*1-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N*2-(2-苯乙基)甘氨酰胺
91	*N*1-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N*2-{2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}甘氨酰胺
92	苄基-{[5-氯-6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-吡啶-3-基氨基甲酰基]-甲基}-氨基甲酸叔丁酯
93	*N*1-(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-5-氯吡啶-3-基)-*N*2-(苯甲基)甘氨酰胺
94	*N*-(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-5-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙酰胺
95	*N*-(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-5-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]乙酰胺
96	*N*-{3-氟-4-[(6-(甲氧基)-7-{[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]氧基}喹啉-4-基)氧基]苯基}-*N'*-(2-苯乙基)乙二酰胺
97	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基甲基)乙二酰胺
98	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-[(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基]乙二酰胺
99	*N*1-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N*2-甲基-*N*2-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}甘氨酰胺
100	*N*1-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N*2-甲基-*N*2-{2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}甘氨酰胺
101	*N*1-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N*2-甲基-*N*2-(2-苯乙基)甘氨酰胺
102	1-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-4-(苯甲基)咪唑烷-2-酮
103	*N*-(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}哒嗪-3-基)-*N'*-(4-氟苯基)丙二酰胺
104	*N*-(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-5-氯吡啶-3-基)-*N'*-(2-氯苯基)丙二酰胺
105	*N*-(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-5-氯吡啶-3-基)-*N'*-(3-氯苯基)丙二酰胺
106	*N*1-(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-5-氯吡啶-3-基)-*N*2-甲基-*N*2-(苯甲基)甘氨酰胺
107	*N*-(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-5-氯吡啶-3-基)-*N'*-(4-氯苯基)丙二酰胺
108	(2E)-*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-2-[(甲氧基)亚氨基]丙酰胺
109	(2E)-*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-2-[(乙氧基)亚氨基]丙酰胺
110	(2E)-*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-2-{[(苯甲基)氧基]亚氨基}丙酰胺
111	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-1-(苯甲基)脯氨酰胺
112	1-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-3-[(4-甲基苯基)磺酰基]-4-(苯甲基)咪唑烷-2-酮
113	1-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-4-(苯甲基)咪唑烷-2-酮
114	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-4-(苯甲基)-4,5-二氢-1,3-噁唑-2-胺
115	6,7-双(甲氧基)-4-({4-[4-(苯甲基)哌嗪-1-基]苯基}氧基)喹啉
116	1-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-4-(苯甲基)哌嗪-2-酮
117	*N*1-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-*N*2-(苯甲基)丙氨酰胺
118	*N*1-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-*N*2-甲基-*N*2-(苯甲基)丙氨酰胺
119	*N*1-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-*N*2-(苯甲基)亮氨酰胺
120	*N*1-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-*N*2-甲基-*N*2-(苯甲基)亮氨酰胺
121	*N*1-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-*N*2-(苯甲基)缬氨酰胺
122	4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氨基)-*N*-(3-苯基-丙基)-苯甲酰胺
123	4-苄基-1-[4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基]-四氢-嘧啶-2-酮
124	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-苯乙基-草酰胺
125	2-(苄基-甲基-氨基)-*N*-[4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基]-3-甲基-丁酰胺 (注意：当选择母体链时，忽略前缀的字母顺序)
126	*N*-[4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基]-2-苯氧基亚氨基-丙酰胺
127	2-苄氧基亚氨基-*N*-[4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基]-2-苯基-乙酰胺

[0772]

表 3b. 其他代表性 c-MET 抑制剂	
编号	名称
128	4-[4-(4-苄基-哌啶-1-基)-苯氧基]-6,7-二甲氧基-喹啉
129	*N*-[4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-3-氟-苯基]-*N'*-(2-异丙基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)-草酰胺
130	*N*-[4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-3-氟-苯基]-*N'*-(2-乙基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-基甲基)-草酰胺
131	4-(4-{3-氯-5-[2-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-乙酰基氨基]-吡啶-2-基氧基}-6-甲氧基-喹啉-7-基氧基甲基)-哌啶-1-甲酸 叔丁酯
132	*N*-{5-氯-6-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-吡啶-3-基}-*N'*-(4-氟-苯基)-丙二酰胺
133	*N*-{5-氯-6-[6-甲氧基-7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-吡啶-3-基}-*N'*-(4-氟-苯基)-丙二酰胺
134	*N*-{4-[7-(3-二乙基氨基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-3-氟-苯基}-*N'*-苯乙基-草酰胺
135	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-苯乙基-草酰胺
136	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-苯乙基-草酰胺
137	*N*-{4-[7-(2-二乙基氨基-乙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-3-氟-苯基}-*N'*-苯乙基-草酰胺
138	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-甲基-*N'*-苯乙基-草酰胺
139	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-甲基-八氢-环戊烷并[c]吡咯-5-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-苯乙基-草酰胺
140	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-甲基-八氢-环戊烷并[c]吡咯-5-基甲氧基)-喹唑啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-苯乙基-草酰胺
141	2-(3,4-二氢-1*H*-异喹啉-2-基)-*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-2-氧代-乙酰胺
142	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-2-氧代-2-(3-苯基-吡咯烷-1-基)-乙酰胺
143	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-2-氧代-2-(2-苯基-吗啉-4-基)-乙酰胺
144	*N*-(2-二甲基氨基-2-苯基-乙基)-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
145	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(2-氧代-2-苯基-乙基)-草酰胺
146	*N*-[5-氯-6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-吡啶-3-基]-2,2-二氟-*N'*-(4-氟-苯基)-丙二酰胺
147	*N*-苄基-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
148	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-[2-(2-氟-苯基)-乙基]-草酰胺
149	*N*-[2-(3-氯-苯基)-乙基]-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
150	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-[2-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-草酰胺
151	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(2-吡啶-3-基-乙基)-草酰胺
152	*N*-苄基-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
153	*N*-[2-(2,5-二甲氧基-苯基)-乙基]-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
154	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-[2-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-草酰胺
155	*N*-[2-(2-乙氧基-苯基)-乙基]-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
156	*N*-[2-(2,4-二甲基-苯基)-乙基]-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺

[0773]

表 3b. 其他代表性 c-MET 抑制剂	
编号	名称
157	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(1*S*-苯基-2-对甲苯基-乙基)-草酰胺
158	*N*-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
159	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酸
160	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-[2-(3-氟-苯基)-乙基]-草酰胺
161	*N*-[2-(2-氯-苯基)-乙基]-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
162	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-草酰胺
163	*N*-(1,2-二苯基-乙基)-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
164	*N*-[2-(2,4-二氯-苯基)-乙基]-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
165	*N*-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
166	*N*-[2-(4-乙基-苯基)-乙基]-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
167	*N*-[2-(4-乙氧基-苯基)-乙基]-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
168	*N*-[2-(4-乙氧基-3-甲氧基-苯基)-乙基]-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
169	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基]-草酰胺
170	*N*-[2-(3-乙氧基-4-甲氧基-苯基)-乙基]-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
171	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(2-吡啶-2-基-乙基)-草酰胺
172	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(2-吡啶-4-基-乙基)-草酰胺
173	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-草酰胺
174	*N*-[2-(2-溴-苯基)-乙基]-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
175	*N*-[2-(2-氯-6-氟-苯基)-乙基]-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
176	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(2*R*-苯基-丙基)-草酰胺
177	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-茚满-1-基-草酰胺
178	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-异丁基-草酰胺
179	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(3-甲基-丁基)-草酰胺
180	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(2*R*-苯基-丙基)-草酰胺
181	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(2-苯基-丙基)-草酰胺
182	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-茚满-2-基-草酰胺

[0774]

表 3b. 其他代表性 c-MET 抑制剂	
编号	名称
183	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(1*R*-苯基-乙基)-草酰胺
184	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(1*S*-苯基-乙基)-草酰胺
185	*N*-[2-(3-溴-苯基)-乙基]-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
186	*N*-[2-(2,6-二氯-苯基)-乙基]-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
187	*N*-[2-(2,4-二氯-苯基)-乙基]-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
188	*N*-(2-苯并[1,3]二氧杂芑-5-基-乙基)-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
189	*N*-[2-(3-溴-4-甲氧基-苯基)-乙基]-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
190	*N*-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-乙基]-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
191	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(2-邻甲苯基-乙基)-草酰胺
192	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(2-间甲苯基-乙基)-草酰胺
193	*N*-[2-(3-乙氧基-苯基)-乙基]-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
194	*N*-[2-(3,4-二甲基-苯基)-乙基]-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
195	*N*-[2-(2,5-二甲基-苯基)-乙基]-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
196	*N*-[2-(3-氯-4-丙氧基-苯基)-乙基]-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
197	*N*-[2-(4-丁氧基-3-氯-苯基)-乙基]-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
198	*N*-[2-(4-叔丁基-苯基)-乙基]-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
199	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-[2-(4-氨磺酰基-苯基)-乙基]-草酰胺
200	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-[2-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-乙基]-草酰胺
201	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-[2-(3-羟基-4-甲氧基-苯基)-乙基]-草酰胺
202	*N*-(2,4-二氯-苄基)-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
203	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(4-氟-2-三氟甲基-苄基)-草酰胺
204	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(1-对甲苯基-乙基)-草酰胺
205	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(3-氟-4-三氟甲基-苄基)-草酰胺
206	*N*-(3-氯-4-氟-苄基)-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
207	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-[1-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-草酰胺

[0775]

表 3b. 其他代表性 c-MET 抑制剂	
编号	名称
208	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(1-萘-2-基-乙基)-草酰胺
209	*N*-(4-氯-3-三氟甲基-苄基)-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
210	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(1-对甲苯基-乙基)-草酰胺
211	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-草酰胺
212	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(2-甲基-苄基)-草酰胺
213	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(3-甲基-苄基)-草酰胺
214	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(4-氯-3-三氟甲基-苄基)-草酰胺
215	*N*-(3,5-二氯-苄基)-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
216	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(1R,2,3,4-四氢-萘-1-基)-草酰胺
217	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(1S,2,3,4-四氢-萘-1-基)-草酰胺
218	*N*-环戊基-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
219	*N*-[1-(4-溴-苯基)-乙基]-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
220	*N*-(2-氟-苄基)-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
221	*N*-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙基]-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
222	*N*-(4-氟-苄基)-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
223	*N*-(2,3-二氟-苄基)-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
224	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(2-苯氧基-乙基)-草酰胺
225	*N*-(2,2-二苯基-乙基)-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
226	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-草酰胺
227	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(2-苯基-丙基)-草酰胺
228	*N*-[2-(4-溴-苯基)-乙基]-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
229	*N*-{4-[7-(1-乙基-哌啶-4-基甲氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-3-氟-苯基}-2-氧代-2-(2-苯基-吗啉-4-基)-乙酰胺
230	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(3-氟-5-三氟甲基-苄基)-草酰胺
231	*N*-(3,5-二氟-苄基)-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
232	*N*-(2-氯-5-三氟甲基-苄基)-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
233	*N*-[4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-3-氟-苯基]-*N'*-(2-二甲基氨基-2-苯基-乙基)-草酰胺
234	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(4-甲氧基-苄基)-草酰胺

[0776]

表 3b. 其他代表性 c-MET 抑制剂	
编号	名称
235	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(4-三氟甲基-苄基)-草酰胺
236	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(3-甲氧基-苄基)-草酰胺
237	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(3-三氟甲基-苄基)-草酰胺
238	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(3-三氟甲氧基-苄基)-草酰胺
239	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(2-甲氧基-苄基)-草酰胺
240	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(2-三氟甲基-苄基)-草酰胺
241	*N*-(3-氯-苄基)-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
242	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(2-三氟甲氧基-苄基)-草酰胺
243	*N*-(2-氯-苄基)-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
244	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(4-三氟甲氧基-苄基)-草酰胺
245	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(4-甲氧基-苄基)-草酰胺
246	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(4-三氟甲基-苄基)-草酰胺
247	*N*-{4-[7-(氮杂环丁-3-基甲氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-3-氟-苯基}-*N'*-苯乙基-草酰胺
248	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(1-甲基-氮杂环丁-3-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-苯乙基-草酰胺
249	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(2-羟基-2-苯基-乙基)-草酰胺
250	*N*-[5-氯-6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-吡啶-3-基]-*N'*-(2,4-二氟-苯基)-丙二酰胺
251	*N*-[5-氯-6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-吡啶-3-基]-*N'*-(4-氟-苯基)-*N'*-甲基-丙二酰胺
252	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(1R-苯基-丙基)-草酰胺
253	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(1R-苯基-丙基)-草酰胺
254	*N*-(3,4-二氟-苄基)-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
255	*N*-(2,6-二氟-苄基)-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
256	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-草酰胺
257	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-苯基-草酰胺
258	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(3-氟-苯基)-草酰胺
259	*N*-(4-氯-3-氟-苯基)-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
260	*N*-(3,4-二甲氧基-苯基)-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
261	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(3-甲基-丁基)-草酰胺
262	*N*-(3,3-二甲基-丁基)-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
263	*N*-{5-氯-6-[6-甲氧基-7-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-吡啶-3-基}-*N'*-(4-氟-苯基)-

[0777]

表 3b. 其他代表性 c-MET 抑制剂	
编号	名称
	丙二酰胺
264	*N*-{5-氯-6-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-吡啶-3-基}-*N'*-(4-氟-苯基)-丙二酰胺
265	*N*-{5-氯-6-[7-(3-二乙基氨基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-吡啶-3-基}-*N'*-(4-氟-苯基)-丙二酰胺
266	*N*-(4-氯-苄基)-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
267	*N*-(3,5-二甲氧基-苄基)-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
268	*N*-(4-丁基-苄基)-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
269	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(2-对甲苯基-乙基)-草酰胺
270	*N*-(3,5-Bis-三氟甲基-苄基)-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
271	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-吡嗪-2-基甲基-草酰胺
272	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-吡啶-2-基甲基-草酰胺
273	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹唑啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-苯乙基-草酰胺
274	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-喹唑啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-苯乙基-草酰胺
275	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(2-氟-3-三氟甲基-苄基)-草酰胺
276	*N*-[2-(2-溴-6-甲氧基-苯基)-乙基]-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
277	*N*-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N*-甲基-草酰胺
278	*N*-[2-(5-溴-2-甲氧基-苯基)-乙基]-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
279	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(2-氟-5-三氟甲基-苄基)-草酰胺
280	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-[1-(4-氟-苯基)-乙基]-草酰胺
281	*N*-(1S-苄基-2-氧代-2-吡咯烷-1-基-乙基)-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
282	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(八氢-环戊烷并[c]吡咯-5-基甲氧基)-喹唑啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-苯乙基-草酰胺
283	*N*-[2-(4-氨基-苯基)-乙基]-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
284	2-(4-苄基-哌啶-1-基)-*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-2-氧代-乙酰胺
285	*N*-[4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基]-*N'*-(4-氟-苯基)-丙二酰胺
286	*N*-[5-氯-6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-吡啶-3-基]-*N'*-(3-氟-苯基)-丙二酰胺
287	*N*-[5-氯-6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-吡啶-3-基]-*N'*-苯基-丙二酰胺
288	*N*-[5-氯-6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-吡啶-3-基]-*N'*-(4-氟-苯基)-2,2-二甲基-丙二酰胺
289	*N*-乙基-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
290	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-异丙基-草酰胺
291	*N*-丁基-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
292	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(2-甲氧基-乙基)-草

[0778]

表 3b. 其他代表性 c-MET 抑制剂	
编号	名称
	酰胺
293	*N*-环丙基甲基-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-草酰胺
294	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N'*-(2-吗啉-4-基-乙基)-草酰胺
295	*N*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-2-氧代-2-吡咯烷-1-基-乙酰胺
296	*N*-乙基-*N'*-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-*N*-甲基-草酰胺和
	其单个几何异构体、立体异构体、外消旋体、对映体或非对映体，并且任选地作为其可药用的盐、溶剂化物或水合物。

[0779]

表 3c. 其他代表性 c-MET 抑制剂	
编号	名称
1	*N*-(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-5-氯吡啶-3-基)-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
2	*N*-(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-5-氯吡啶-3-基)-*N'*-(4-氟苯基)环丁烷-1,1-二甲酰胺
3	*N*-(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-5-氯吡啶-3-基)-*N'*-(苯甲基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
4	*N*-(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-5-氯吡啶-3-基)-*N'*-苯基环丙烷-1,1-二甲酰胺
5	*N*-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-吗啉-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
6	*N*-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-哌啶-1-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
7	*N*-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-哌啶-1-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-*N'*-(4-氟苯基)环丁烷-1,1-二甲酰胺
8	*N*-(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-5-氯吡啶-3-基)-*N'*-(2-苯乙基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
9	*N*-(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-2-甲基吡啶-3-基)-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
10	*N*-{4-[(7-氯喹啉-4-基)氧基]-3-氟苯基}-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
11	*N*-{4-[(7-氯喹啉-4-基)氧基]苯基}-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
12	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
13	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹唑啉-4-基]氧基}苯基)-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
14	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹唑啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
15	*N*-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-吗啉-4-基丙基)氧基]喹唑啉-4-基}氧基)苯基]-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
16	*N*-{5-氯-6-[(6-(甲氧基)-7-{[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]氧基}喹啉-4-基)氧基]吡啶-3-基}-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
17	*N*-[5-氯-6-({6-(甲氧基)-7-[(哌啶-4-基甲基)氧基]喹啉-4-基}氧基)吡啶-3-基]-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
18	*N*-[5-氯-6-({6-(甲氧基)-7-[(苯甲基)氧基]喹啉-4-基}氧基)吡啶-3-基]-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
19	*N*-(4-{[7-{[2-(二乙基氨基)乙基]氧基}-6-(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
20	*N*-(4-{[7-{[2-(二乙基氨基)乙基]氧基}-6-(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)环丁烷-1,1-二甲酰胺
21	*N*-{3-氟-4-[(6-(甲氧基)-7-{[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-基)氧基]苯基}-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
22	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-2-甲基苯基)-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
23	*N*-(4-氟苯基)-*N'*-[2-甲基-6-({6-(甲氧基)-7-[(3-吗啉-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)吡啶-3-基]环丙烷-1,1-二甲酰胺

[0780]

表 3c. 其他代表性 c-MET 抑制剂	
编号	名称
24	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
25	*N*-(6-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-5-氯-2-甲基吡啶-3-基)-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
26	*N*-[3-氟-4-({7-(甲氧基)-6-[(3-吗啉-4-基丙基)氧基]喹唑啉-4-基}氧基)苯基]-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
27	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3,5-二氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
28	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-2,5-二氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
29	*N*-[3-氟-4-({7-(甲氧基)-6-[(3-吗啉-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
30	*N*-{3-氟-4-[(6-(甲氧基)-7-(2-甲基-八氢环戊烷并[c]吡咯-5-基甲氧基)喹唑啉-4-基)氧基]苯基}-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
31	*N*-{3-氟-4-[(7-(甲氧基)-6-{[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-基)氧基]苯基}-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
32	*N*-[5-氟-2-甲基-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-吗啉-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
33	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-2,3,5-三氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
34	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-5-氟-2-甲基苯基)-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
35	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-2-氟-5-甲基苯基)-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
36	*N*-(3-氟-4-{[6-羟基-7-(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
37	*N*-(4-氟苯基)-*N'*-[2-甲基-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-吗啉-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
38	*N*-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-哌嗪-1-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
39	*N*-{3-氟-4-[(6-(甲氧基)-7-{[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氧基}喹啉-4-基)氧基]苯基}-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
40	*N*-{3-氟-4-[(6-(甲氧基)-7-{[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]氧基}喹啉-4-基)氧基]苯基}-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
41	*N*-(4-氟苯基)-*N'*-[4-({6-(甲氧基)-7-[(3-吗啉-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
42	*N*-(4-{[7-{[3-(二乙基氨基)丙基]氧基}-6-(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
43	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-2-氟-5-氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
44	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)-2-(甲硫基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
45	*N*-(4-氟苯基)-*N'*-(4-{[2-甲基-6,7-双(甲氧基)喹唑啉-4-基]氧基}苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
46	*N*-(4-{[2-氨基-6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
47	*N*-(3-氟-4-{[2-(甲基氨基)-6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
48	(1S,2R)-*N*-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-吗啉-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-*N'*-(4-氟苯基)-2-甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
49	(1R,2R)-*N*-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-吗啉-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-*N'*-(4-氟苯基)-2-甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
50	*N*-(4-{[6-{[3-(二乙基氨基)丙基]氧基}-7-(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
51	*N*-(4-{[6-{[2-(二乙基氨基)乙基]氧基}-7-(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

[0781]

表 3c. 其他代表性 c-MET 抑制剂	
编号	名称
52	4-(3-{[4-[(2-氟-4-{[(1-{[(4-氟苯基)氨基]羰基}环丙基)羰基]氨基}苯基)氧基]-6-(甲氧基)喹啉-7-基]氧基}丙基)哌嗪-1-甲酸 1,1-二甲基乙酯
53	(1R,2R)-*N*-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-吗啉-4-基丙基)氧基]喹唑啉-4-基}氧基)苯基]-*N'*-(4-氟苯基)-2-甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
54	(1R,2R)-*N*-(4-{[7-{[2-(二乙基氨基)乙基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)-2-甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
55	*N*-(4-{[7-{[3-(二乙基氨基)丙基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
56	*N*-(4-{[7-{[3-(4-乙酰基哌嗪-1-基)丙基]氧基}-6-(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
57	4-(3-{[4-[(2-氟-4-{[(1R,2R)-1-{[(4-氟苯基)氨基]羰基}-2-甲基环丙基)羰基]氨基}苯基)氧基]-6-(甲氧基)喹啉-7-基]氧基}丙基)哌嗪-1-甲酸 1,1-二甲基乙酯
58	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-*N'*-(4-氟苯基)-1-(苯甲基)氮杂环丁烷-3,3-二甲酰胺
59	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-*N'*-(4-氟苯基)氮杂环丁烷-3,3-二甲酰胺
60	(1R,2S)-*N*-{3-氟-4-[(6-(甲氧基)-7-{[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氧基}喹啉-4-基)氧基]苯基}-*N'*-(4-氟苯基)-2-甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
61	(1R,2R)-*N*-{3-氟-4-[(6-(甲氧基)-7-{[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氧基}喹啉-4-基)氧基]苯基}-*N'*-(4-氟苯基)-2-甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
62	(1R,2R)-*N*-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-哌嗪-1-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-*N'*-(4-氟苯基)-2-甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
63	*N*-(3-氟-4-{[7-({3-[4-(1-甲基乙基)哌嗪-1-基]丙基}氧基)-6-(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
64	*N*-(4-{[7-{[3-(二乙基氨基)丙基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
65	(1R,2R)-*N*-(4-{[7-{[3-(二乙基氨基)丙基]氧基}-6-(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)-2-甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
66	(1R,2R)-*N*-(4-{[7-{[2-(二乙基氨基)乙基]氧基}-6-(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)-2-甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
67	(1R,2S)-*N*-(4-{[7-{[3-(二乙基氨基)丙基]氧基}-6-(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)-2-甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
68	(1R,2S)-*N*-(4-{[7-{[2-(二乙基氨基)乙基]氧基}-6-(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)-2-甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
69	*N*-(4-{[7-{[2-(二乙基氨基)乙基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)环丁烷-1,1-二甲酰胺
70	(1R,2S)-*N*-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-哌嗪-1-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-*N'*-(4-氟苯基)-2-甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
71	(1R,2R,3S)-*N*-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-吗啉-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-*N'*-(4-氟苯基)-2,3-二甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
72	(1R,2R,3S)-*N*-{3-氟-4-[(6-(甲氧基)-7-{[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氧基}喹啉-4-基)氧基]苯基}-*N'*-(4-氟苯基)-2,3-二甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
73	(1R,2R,3S)-*N*-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-吗啉-4-基丙基)氧基]喹唑啉-4-基}氧基)苯基]-*N'*-(4-氟苯基)-2,3-二甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
74	(1R,2R,3S)-*N*-{3-氟-4-[(6-(甲氧基)-7-{[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氧基}喹唑啉-4-基)氧基]苯基}-*N'*-(4-氟苯基)-2,3-二甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
75	*N*-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-吗啉-4-基丙基)氧基]喹唑啉-4-基}氧基)苯基]-*N'*-(4-氟苯基)环丁烷-1,1-二甲酰胺
76	(2R,3R)-*N*-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-吗啉-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-*N'*-(4-氟苯基)-2,3-二甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
77	(2R,3R)-*N*-(4-{[7-{[3-(二乙基氨基)丙基]氧基}-6-(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯

[0782]

表 3c. 其他代表性 c-MET 抑制剂	
编号	名称
	基)-*N'*-(4-氟苯基)-2,3-二甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
78	*N*-(4-{[7-{[3-(二乙基氨基)丙基]氧基}-6-(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)-2,2-二甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
79	*N*-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-吗啉-4-基丙基)氧基]喹唑啉-4-基}氧基)苯基]-*N'*-(4-氟苯基)-2,2-二甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
80	(1R,2R,3S)-*N*-(4-{[7-{[3-(二乙基氨基)丙基]氧基}-6-(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)-2,3-二甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
81	*N*-(4-{[7-{[2-(二乙基氨基)乙基]氧基}-6-(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)-2,2-二甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
82	(1R,2R,3S)-*N*-(4-{[7-{[2-(二乙基氨基)乙基]氧基}-6-(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)-2,3-二甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
83	*N*-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-吗啉-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-*N'*-(4-氟苯基)-2,2-二甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
84	*N*-(4-{[7-{[2-(二乙基氨基)乙基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)-2,2-二甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
85	*N*-(4-{[7-{[3-(二乙基氨基)丙基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)-2,2-二甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
86	*N*-(4-{[7-{[3-(二乙基氨基)丙基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)环丁烷-1,1-二甲酰胺
87	*N*-{3-氟-4-[(6-(甲氧基)-7-{[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氧基}喹唑啉-4-基)氧基]苯基}-*N'*-(4-氟苯基)环丁烷-1,1-二甲酰胺
88	*N*-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-哌嗪-1-基丙基)氧基]喹唑啉-4-基}氧基)苯基]-*N'*-(4-氟苯基)环丁烷-1,1-二甲酰胺
89	(2R,3R)-*N*-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-吗啉-4-基丙基)氧基]喹唑啉-4-基}氧基)苯基]-*N'*-(4-氟苯基)-2,3-二甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
90	*N*-(4-{[7-{[3-(二乙基氨基)丙基]氧基}-6-(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)环丁烷-1,1-二甲酰胺
91	*N*-{3-氟-4-[(6-(甲氧基)-7-{[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氧基}喹啉-4-基)氧基]苯基}-*N'*-(4-氟苯基)环丁烷-1,1-二甲酰胺
92	(1R,2R)-*N*-(4-{[7-{[3-(二乙基氨基)丙基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)-2-甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
93	(1R,2R)-*N*-{3-氟-4-[(6-(甲氧基)-7-{[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氧基}喹唑啉-4-基)氧基]苯基}-*N'*-(4-氟苯基)-2-甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
94	(2R,3R)-*N*-(4-{[7-{[2-(二乙基氨基)乙基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)-2,3-二甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
95	(2R,3R)-*N*-(4-{[7-{[3-(二乙基氨基)丙基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)-2,3-二甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
96	(1R,2R)-*N*-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-哌嗪-1-基丙基)氧基]喹唑啉-4-基}氧基)苯基]-*N'*-(4-氟苯基)-2-甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
97	(2R,3R)-*N*-(4-{[7-{[2-(二乙基氨基)乙基]氧基}-6-(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}-3-氟苯基)-*N'*-(4-氟苯基)-2,3-二甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
98	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-*N'*-[(4-氟苯基)甲基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
99	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-*N'*-(2-吗啉-4-基乙基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
100	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-*N'*-[2-(哌啶-1-基甲基)苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
101	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-*N'*-[2-(吡咯烷-1-基甲基)苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
102	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-*N'*-[3-(吗啉-4-基甲基)苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
103	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-*N'*-[2-(吗啉-4-基甲基)苯基]环丙烷-1,1-二甲

[0783]

表 3c. 其他代表性 c-MET 抑制剂	
编号	名称
	酰胺
104	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-*N'*-苯基环丙烷-1,1-二甲酰胺
105	*N*-[3-(氨基甲基)苯基]-*N'*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
106	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-*N'*-[3-(吡啶-1-基甲基)苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
107	*N*-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-*N'*-[3-(吡咯烷-1-基甲基)苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
	其单个几何异构体、立体异构体、外消旋体、对映体或非对映体，并且任选地作为其可药用的盐、溶剂化物或水合物。

[0784]

表 4. 代表性的 EGFR 和/或 VEGFR 抑制剂	
编号	名称
1	*N*-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-({[(3a*R*,5*r*,6a*S*)-2-(1-甲基乙基)八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
2	*N*-(4-溴-3-氯-2-氟苯基)-7-({[(3a*R*,5*r*,6a*S*)-2-(1-甲基乙基)八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
3	7-({[(3a*R*,5*r*,6a*S*)-2-乙酰基八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基]甲基}氧基)-*N*-(4-溴-3-氯-2-氟苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
4	*N*-(4-溴-3-氯-2-氟苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(3a*R*,5*r*,6a*S*)-八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
5	(3a*R*,6a*S*)-5-({[4-[(4-溴-3-氯-2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)六氢环戊烷并[*c*]吡咯-2(1H)-甲酸乙酯
6	*N*-(4-溴-3-氯-2-氟苯基)-6-(甲氧基)-7-({[(3a*R*,5*r*,6a*S*)-2-(甲磺酰基)八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
7	*N*-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-({[(3a*R*,5*r*,6a*S*)-2-乙基八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
8	*N*-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-(甲氧基)-7-({[(3a*R*,5*r*,6a*S*)-2-(2-甲基丙基)八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
9	*N*-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-({[(3a*R*,5s,6a*S*)-2-甲基八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
10	*N*-(4-溴-3-氯-2-氟苯基)-7-({[(3a*R*,5s,6a*S*)-2-甲基八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
11	*N*-(3-氯-2,4-二氟苯基)-7-({[(3a*R*,5s,6a*S*)-2-甲基八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
12	*N*-(4,5-二氯-2-氟苯基)-7-({[(3a*R*,5s,6a*S*)-2-甲基八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
13	*N*-(4-溴-5-氯-2-氟苯基)-7-({[(3a*R*,5s,6a*S*)-2-甲基八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
14	*N*-(4-溴-2,3-二氟苯基)-7-({[(3a*R*,5s,6a*S*)-2-甲基八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
15	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-({[(3a*R*,5s,6a*S*)-2-甲基八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
16	*N*-(4-溴-3-氯-2-氟苯基)-7-({[(3a*R*,5*r*,6a*S*)-2-乙基八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
17	*N*-(4-溴-3-氯-2-氟苯基)-6-(甲氧基)-7-({[(3a*R*,5*r*,6a*S*)-2-(2-甲基丙基)八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺

[0785]

表 4. 代表性的 EGFR 和/或 VEGFR 抑制剂	
编号	名称
18	*N*-(4-溴-2,3-二氟苯基)-7-{[(3R,9aS)-六氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,4-c][1,4]噁嗪-3-基甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
19	*N*-(4,5-二氟-2-氟苯基)-7-{[(3R,9aS)-六氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,4-c][1,4]噁嗪-3-基甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
20	*N*-(4-溴-5-氟-2-氟苯基)-7-{[(3R,9aS)-六氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,4-c][1,4]噁嗪-3-基甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
21	*N*-(3-氯-2,4-二氟苯基)-7-{[(3R,9aS)-六氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,4-c][1,4]噁嗪-3-基甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
22	*N*-(3,4-二氟-2-氟苯基)-7-{[(3S,9aS)-六氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,4-c][1,4]噁嗪-3-基甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
23	*N*-(4-溴-3-氯-2-氟苯基)-7-{[(3S,9aS)-六氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,4-c][1,4]噁嗪-3-基甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
24	*N*-(3-氯-2,4-二氟苯基)-7-{[(3S,9aS)-六氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,4-c][1,4]噁嗪-3-基甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
25	*N*-(3,4-二氟苯基)-7-[(六氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,4-c][1,4]噁嗪-3-基甲基)氧基]-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
26	*N*-(4,5-二氟-2-氟苯基)-7-{[(3S,9aS)-六氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,4-c][1,4]噁嗪-3-基甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
27	*N*-(4-溴-2,3-二氟苯基)-7-{[(3S,9aS)-六氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,4-c][1,4]噁嗪-3-基甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
28	*N*-(4-溴-5-氟-2-氟苯基)-7-{[(3S,9aS)-六氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,4-c][1,4]噁嗪-3-基甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
29	*N*-(3,4-二氟-2-氟苯基)-7-{[(3R,9aS)-六氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,4-c][1,4]噁嗪-3-基甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
30	*N*-(4-溴-3-氯-2-氟苯基)-7-{[(3R,9aS)-六氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,4-c][1,4]噁嗪-3-基甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
31	*N*-(3,4-二氟苯基)-7-{[(3R,8aR)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
32	*N*-(4-溴-5-氟-2-氟苯基)-7-{[(3S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
33	*N*-(3,4-二氟苯基)-7-{[(3S,8aR)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
34	*N*-(3,4-二氟苯基)-7-{[(3S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
35	*N*-(3,4-二氟苯基)-7-{[(3R,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
36	*N*-(3,4-二氟-2-氟苯基)-7-{[(3S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
37	*N*-(4-溴-3-氯-2-氟苯基)-7-{[(3S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
38	*N*-(3-氯-2,4-二氟苯基)-7-{[(3S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
39	*N*-(4-溴-2,3-二氟苯基)-7-{[(3S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
40	*N*-(4,5-二氟-2-氟苯基)-7-{[(3S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
41	1,4:3,6-二脱水-5-({[4-[(4-溴-5-氯-2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)-5-去氧-2-O-甲基-D-木糖-己糖醇

[0786]

表 4. 代表性的 EGFR 和/或 VEGFR 抑制剂	
编号	名称
42	1,4:3,6-二脱水-5-去氧-5-({[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)-2-O-甲基-D-葡糖醇
43	1,4:3,6-二脱水-5-去氧-5-({[4-[(3,4-二氯-2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)-2-O-甲基-D-木糖-己糖醇
44	1,4:3,6-二脱水-5-({[4-[(4-溴-3-氯-2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)-5-去氧-2-O-甲基-D-木糖-己糖醇
45	1,4:3,6-二脱水-5-({[4-[(3-氯-2,4-二氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)-5-去氧-2-O-甲基-D-木糖-己糖醇
46	1,4:3,6-二脱水-5-({[4-[(4-溴-2,3-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)-5-去氧-2-O-甲基-D-葡糖醇
47	1,4:3,6-二脱水-2-去氧-2-({[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)-5-O-甲基-D-苏糖-己糖醇
48	1,4:3,6-二脱水-5-去氧-5-({[4-[(4,5-二氯-2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)-2-O-甲基-D-葡糖醇
49	(3S,9aS)-3-({[4-[(3,4-二氯-2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)六氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-1(6H)-酮
50	(3S,9aR)-3-({[4-[(3,4-二氯-2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)六氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-1(6H)-酮
51	(3S,8aS)-3-({[4-[(3,4-二氯-2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1(2H)-酮
52	(3S,8aR)-3-({[4-[(3,4-二氯-2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1(2H)-酮
53	(3S,8aS)-3-({[4-[(4-溴-3-氯-2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1(2H)-酮
54	(3S,8aS)-3-({[4-[(3,4-二氯-2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)-2-甲基六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1(2H)-酮
55	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-({2-[(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基]乙基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
56	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(8aR)-四氢-1H-[1,3]噻唑并[4,3-c][1,4]噁嗪-6-基甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
57	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-{[2-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)乙基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
58	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-{[(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
59	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-{[(3a*R*,6a*S*)-2-甲基八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
60	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-[(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氧基]-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
61	1,4:3,6-二脱水-2-O-[4-[(4-溴-5-氯-2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-5-O-甲基-L-艾杜糖醇
62	1,4:3,6-二脱水-2-O-[4-[(3,4-二氯-2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-5-O-甲基-L-艾杜糖醇
63	1,4:3,6-二脱水-2-O-[4-[(4-溴-3-氯-2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-5-O-甲基-L-艾杜糖醇
64	1,4:3,6-二脱水-2-O-甲基-5-O-{6-(甲氧基)-4-[(2,3,4-三氟苯基)氨基]喹唑啉-7-基}-L-艾杜糖醇
65	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-O-甲基-D-木糖-己糖醇

[0787]

表 4. 代表性的 EGFR 和/或 VEGFR 抑制剂	
编号	名称
66	1,4:3,6-二脱水-2-O-[4-[(4-溴-2,3-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-5-O-甲基-L-艾杜糖醇
67	1,4:3,6-二脱水-5-*O*-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-L-山梨糖乙二醇缩醛
68	1,4:3,6-二脱水-2-O-[4-[(3-氯-2,4-二氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-5-O-甲基-L-艾杜糖醇
69	1,4:3,6-二脱水-2-O-[4-[(4,5-二氯-2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-5-O-甲基-L-艾杜糖醇
70	1,4:3,6-二脱水-2-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-5-O-(二氟甲基)-L-艾杜糖醇
71	1,4:3,6-二脱水-2-O-[4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-5-O-甲基-L-艾杜糖醇
72	1,4:3,6-二脱水-2-O-[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-5-O-甲基-L-艾杜糖醇
73	1,4:3,6-二脱水-2-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-5-O-甲基-L-艾杜糖醇
74	1,4:3,6-二脱水-2-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-5-O-乙基-L-艾杜糖醇
75	1,4:3,6-二脱水-2-O-[4-[(3-溴-2-甲基苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-5-O-甲基-L-艾杜糖醇
76	1,4:3,6-二脱水-2-O-[4-[(3-氯-2-甲基苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-5-O-甲基-L-艾杜糖醇
77	1,4:3,6-二脱水-2-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-5-去氧-D-木糖-己糖醇
78	1,4:3,6-二脱水-2-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-5-O-甲基-D-葡糖醇
79	甲基 3,6-去水-5-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-O-甲基-α-L-艾杜呋喃糖苷
80	3,6-去水-5-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-1,2-O-(1-甲基亚乙基)-β-L-木糖-己呋喃糖苷
81	1,4:3,6-二脱水-2-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-5-去氧-5-亚甲基-D-木糖-己糖醇
82	甲基 3,6-去水-5-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-O-甲基-β-L-艾杜呋喃糖苷
83	*N*-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-(甲氧基)-7-[(八氢-2H-喹啉嗪-3-基甲基)氧基]喹唑啉-4-胺
84	1,4:3,6-二脱水-2-去氧-2-氟-5-O-{6-(甲氧基)-4-[(2,3,4-三氟苯基)氨基]喹唑啉-7-基}-D-艾杜糖醇
85	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(2-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-氟-D-艾杜糖醇
86	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(2-溴-4-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-氟-D-艾杜糖醇
87	1,4:3,6-二脱水-2-去氧-5-O-[4-[(2,6-二氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-氟-D-艾杜糖醇
88	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-氟-D-艾杜糖醇
89	1,4:3,6-二脱水-2-去氧-2-氟-5-O-[4-{[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]氨基}-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-D-艾杜糖醇
90	1,4:3,6-二脱水-2-去氧-5-O-[4-[(2,4-二氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-氟-D-艾杜糖

[0788]

表 4. 代表性的 EGFR 和/或 VEGFR 抑制剂	
编号	名称
	醇
91	1,4:3,6-二脱水-2-去氧-5-O-[4-[(2,5-二氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-氟-D-艾杜糖醇
92	1,4:3,6-二脱水-2-去氧-5-O-[4-[(2,3-二氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-氟-D-艾杜糖醇
93	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(5-氯-2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-氟-D-艾杜糖醇
94	1,4:3,6-二脱水-2-去氧-5-O-[4-[(3,5-二氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-氟-D-艾杜糖醇
95	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-氟-D-艾杜糖醇
96	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(4-溴-2-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-氟-D-艾杜糖醇
97	1,4:3,6-二脱水-2-去氧-5-O-[4-[(3,4-二氯-2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-氟-D-艾杜糖醇
98	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(4-溴-5-氯-2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-氟-D-艾杜糖醇
99	1,4:3,6-二脱水-2-去氧-2-氟-5-O-{6-(甲氧基)-4-[(2,4,5-三氟苯基)氨基]喹唑啉-7-基}-D-艾杜糖醇
100	1,4:3,6-二脱水-2-去氧-2-氟-5-O-{6-(甲氧基)-4-[(2,4,6-三氟苯基)氨基]喹唑啉-7-基}-D-艾杜糖醇
101	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-({4-[(4-氯苯基)氧基]-3,5-二氟苯基}氨基)-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-氟-D-艾杜糖醇
102	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(4-溴-3-氯-2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-氟-D-艾杜糖醇
103	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(4-溴-2,3-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-氟-D-艾杜糖醇
104	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(4-溴-3-氯-5-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-氟-D-艾杜糖醇
105	1,4:3,6-二脱水-2-去氧-5-O-[4-[(4,5-二氯-2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-氟-D-艾杜糖醇
106	1,4:3,6-二脱水-2-去氧-2-氟-5-O-{6-(甲氧基)-4-[(2,3,4-三氟苯基)氨基]喹唑啉-7-基}-D-艾杜糖醇
107	1,4:3,6-二脱水-2-去氧-2-氟-5-O-{6-(甲氧基)-4-[(3,4,5-三氟苯基)氨基]喹唑啉-7-基}-D-艾杜糖醇
108	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-氟-D-艾杜糖醇
109	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(4-氯-2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-氟-D-艾杜糖醇
110	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(3-氯-2-甲基苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-氟-D-艾杜糖醇
111	1,4:3,6-二脱水-2-去氧-5-O-[4-[(3,4-二氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-氟-D-艾杜糖醇
112	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(2-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-氟-D-艾杜糖醇
113	1,4:3,6-二脱水-2-去氧-2-氟-5-O-[4-[(2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-D-艾杜糖醇

[0789]

表 4. 代表性的 EGFR 和/或 VEGFR 抑制剂	
编号	名称
114	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-氟-D-艾杜糖醇
115	1,4:3,6-二脱水-2-去氧-2-氟-5-O-[4-[(4-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-D-艾杜糖醇
116	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(4-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-氟-D-艾杜糖醇
117	1,4:3,6-二脱水-2-去氧-5-O-[4-[(2,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-氟-D-艾杜糖醇
118	1,4:3,6-二脱水-2-去氧-5-O-[4-[(2,5-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-氟-D-艾杜糖醇
119	1,4:3,6-二脱水-2-去氧-5-O-[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-氟-D-艾杜糖醇
120	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(2-溴-4,6-二氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-氟-D-艾杜糖醇
121	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基}-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-氟-D-艾杜糖醇
122	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-{[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-氟-D-艾杜糖醇
123	1,4:3,6-二脱水-2-去氧-2-氟-5-O-[4-{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]氨基}-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-D-艾杜糖醇
124	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-{[2-溴-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-氟-D-艾杜糖醇
125	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-{[2-溴-4-(三氟甲基)苯基]氨基}-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-氟-D-艾杜糖醇
126	1,4:3,6-二脱水-2-去氧-2-氟-5-O-[4-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基}-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-D-艾杜糖醇
127	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-{[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-氟-D-艾杜糖醇
128	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(2-溴苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-氟-D-艾杜糖醇
129	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-氟-D-艾杜糖醇
130	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(4-溴苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-氟-D-艾杜糖醇
131	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(3-溴-4-甲基苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-氟-D-艾杜糖醇
132	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(5-氯-2-甲基苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-氟-D-艾杜糖醇
133	1,4:3,6-二脱水-2-去氧-5-O-[4-[(3,5-二甲基苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-氟-D-艾杜糖醇
134	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-{[2,5-双(甲氧基)苯基]氨基}-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-氟-D-艾杜糖醇
135	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-{[5-氯-2,4-双(甲氧基)苯基]氨基}-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-氟-D-艾杜糖醇
136	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-{[4-氯-2,5-双(甲氧基)苯基]氨基}-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-氟-D-艾杜糖醇
137	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(3-氯-2,4-二氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-氟-D-艾杜糖醇
138	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-[({5-[(二甲基氨基)甲基]-1,2,4-噁二唑-3-基}甲基)氧基]-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺

[0790]

表 4. 代表性的 EGFR 和/或 VEGFR 抑制剂	
编号	名称
139	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-[({3-[(二甲基氨基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)氧基]-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
140	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[({3-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)氧基]喹唑啉-4-胺
141	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(5-哌啶-4-基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
142	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[5-(1-甲基哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
143	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[3-(吗啉-4-基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
144	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[(吗啉-2-基甲基)氧基]喹唑啉-4-胺
145	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(5-哌啶-2-基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
146	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-[({2-[(二甲基氨基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}甲基)氧基]-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
147	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[4-(苯甲基)吗啉-2-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
148	2-({[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)吗啉-4-甲酸 1,1-二甲基乙酯
149	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[2-(吗啉-4-基甲基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
150	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[({2-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}甲基)氧基]喹唑啉-4-胺
151	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
152	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[(1,4-氧氮杂环庚-2-基甲基)氧基]喹唑啉-4-胺
153	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(5-哌啶-3-基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
154	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[5-(1-甲基哌啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
155	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-{[(4-甲基-1,4-氧氮杂环庚-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
156	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[5-(1-甲基哌啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
157	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-({[5-(1,1-二甲基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
158	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
159	7-[(2,1,3-苯并噻二唑-4-基甲基)氧基]-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
160	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-{[(5-甲基异噁唑-3-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
161	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(5-甲基-4-苯基异噁唑-3-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
162	7-[(1,3-苯并噻唑-2-基甲基)氧基]-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
163	7-[(2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基)氧基]-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
164	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[2-(2-噻吩基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺

[0791]

表 4. 代表性的 EGFR 和/或 VEGFR 抑制剂	
编号	名称
165	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(1-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
166	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[({5-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-3-基}甲基)氧基]喹唑啉-4-胺
167	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[({5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-3-基}甲基)氧基]喹唑啉-4-胺
168	7-({[3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基}氧基)-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
169	7-({[6-溴-2-(甲氧基)萘-1-基]甲基}氧基)-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
170	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[(1,3-噻唑-4-基甲基)氧基]喹唑啉-4-胺
171	7-{[(6-氯吡啶-3-基)甲基]氧基}-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
172	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[(吡啶-4-基甲基)氧基]喹唑啉-4-胺
173	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
174	7-{[(6-氯-4H-1,3-苯并二氧杂芑-8-基)甲基]氧基}-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
175	7-{[(5-氯-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基]氧基}-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
176	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
177	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(3-苯基异噁唑-5-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
178	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(2,4,6-三甲基苯基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
179	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[(吡啶-3-基甲基)氧基]喹唑啉-4-胺
180	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[({3-[4-(甲氧基)苯基]异噁唑-5-基}甲基)氧基]喹唑啉-4-胺
181	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-({[5-[(2,4-二氯苯基)氧基]-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
182	7-[(环丙基甲基)氧基]-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
183	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[(四氢呋喃-2-基甲基)氧基]喹唑啉-4-胺
184	7-(环戊基氧基)-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
185	7-[(2-环己基乙基)氧基]-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
186	7-[(环己基甲基)氧基]-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
187	7-[(环丁基甲基)氧基]-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
188	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-{[2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
189	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-{[2-(1,3-二氧六环-2-基)乙基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
190	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[(2-吗啉-4-基乙基)氧基]喹唑啉-4-胺
191	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氧基]喹唑啉-4-胺

[0792]

表 4. 代表性的 EGFR 和/或 VEGFR 抑制剂	
编号	名称
192	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[(2-哌啶-1-基乙基)氧基]喹唑啉-4-胺
193	2-(2-{[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}乙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮
194	甲基 6-O-[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-α-D-吡喃葡萄糖苷
195	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[(2-吗啉-4-基-2-氧代乙基)氧基]喹唑啉-4-胺
196	2-[3-({[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-甲酸 1,1-二甲基乙酯
197	4-[3-({[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-甲酸 1,1-二甲基乙酯
198	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[4-(4-吡咯烷-1-基苯基)-1,3-噻唑-2-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
199	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-[({4-[4-(二乙基氨基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}甲基)氧基]-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
200	5-[2-({[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)-1,3-噻唑-4-基]-2-羟基苯甲酰胺
201	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(4-吡啶-3-基-1,3-噻唑-2-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
202	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(4-吡啶-2-基-1,3-噻唑-2-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
203	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(4-吡啶-4-基-1,3-噻唑-2-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
204	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(2-吗啉-4-基-1,3-噻唑-4-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
205	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(3-吗啉-4-基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
206	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-({[3-(二甲基氨基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
207	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1,3-噻唑-2-基}甲基)氧基]喹唑啉-4-胺
208	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[(4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基甲基)氧基]喹唑啉-4-胺
209	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[4-(吗啉-4-基甲基)-1,3-噻唑-2-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
210	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-[({4-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚-1-基)甲基]-1,3-噻唑-2-基}甲基)氧基]-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
211	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(5-{[(苯甲基)氧基]甲基}-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
212	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-{[(4-乙基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
213	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(2-哌啶-4-基-1,3-噻唑-4-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
214	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[2-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
215	4-[5-({[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]哌嗪-1-甲酸 1,1-二甲基乙酯
216	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(3-哌嗪-1-基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
217	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺

[0793]

表 4. 代表性的 EGFR 和/或 VEGFR 抑制剂	
编号	名称
218	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-({[5-(1-乙基哌啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
219	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-({[3-(4-乙基哌嗪-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
220	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[({5-[4-(甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-3-基}甲基)氧基]喹唑啉-4-胺
221	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[({2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-4-基}甲基)氧基]喹唑啉-4-胺
222	7-({[2-(4-氯苯基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}氧基)-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
223	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-({[5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
224	7-{[(5-氯-1-苯并噻吩-3-基)甲基]氧基}-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
225	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-[({3-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)氧基]-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
226	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[({5-[2-(甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-3-基}甲基)氧基]喹唑啉-4-胺
227	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[5-(4-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
228	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[1-(苯甲基)-1H-咪唑-2-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
229	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-({[3-(2,6-二氯苯基)-5-甲基异噁唑-4-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
230	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-{[(6-氟-4H-1,3-苯并二氧杂芑-8-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
231	7-{[(3,5-二溴苯基)甲基]氧基}-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
232	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-{[(2,6-二氟苯基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
233	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[({3-[(吡啶-2-基磺酰基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)氧基]喹唑啉-4-胺
234	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
235	7-({[4-氯-2-(三氟甲基)喹啉-6-基]甲基}氧基)-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
236	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]氧基}喹唑啉-4-胺
237	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-({[5-(1-乙基哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
238	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-({[5-(1-乙基哌啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
239	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-({[2-(二甲基氨基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
240	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-{[(4-乙基-1,4-氧氮杂环庚-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
241	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-({[2-(1-乙基哌啶-4-基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
242	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[({3-[(2S)-吡咯烷-2-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)氧基]喹唑啉-4-胺
243	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[({2-[(2S)-吡咯烷-2-基]-1,3-噻唑-4-基}甲基)氧基]喹唑啉

[0794]

表 4. 代表性的 EGFR 和/或 VEGFR 抑制剂	
编号	名称
	-4-胺
244	[4-({[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)-1,3-噻唑-2-基]甲醇苯甲酸酯
245	[4-({[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)-1,3-噻唑-2-基]甲醇
246	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(5-甲基-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
247	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[({2-[(4S)-1,3-噻唑烷-4-基]-1,3-噻唑-4-基}甲基)氧基]喹唑啉-4-胺
248	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(2-哌啶-2-基-1,3-噻唑-4-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
249	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[2-(1-甲基哌啶-2-基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
250	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(2-哌啶-3-基-1,3-噻唑-4-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
251	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[2-(1-甲基哌啶-3-基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
252	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-({[2-(1-乙基哌啶-2-基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
253	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-({[2-(1-乙基哌啶-3-基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
254	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-[({3-[(2S)-1-乙基吡咯烷-2-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)氧基]-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
255	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-[({2-[(2S)-1-乙基吡咯烷-2-基]-1,3-噻唑-4-基}甲基)氧基]-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
256	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-{[(5-乙基-4,5,6,7-四氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
257	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(4-丙基-1,4-氧氮杂环庚-2-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
258	7-({[4-(环丙基甲基)-1,4-氧氮杂环庚-2-基]甲基}氧基)-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
259	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[({4-[2-(甲氧基)乙基]-1,4-氧氮杂环庚-2-基}甲基)氧基]喹唑啉-4-胺
260	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-({[4-(1-甲基乙基)-1,4-氧氮杂环庚-2-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
261	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(2-哌嗪-1-基-1,3-噻唑-4-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
262	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(5-吡咯烷-2-基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
263	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-({[5-(1-乙基吡咯烷-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
264	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[({3-[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)氧基]喹唑啉-4-胺
265	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[({2-[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]-1,3-噻唑-4-基}甲基)氧基]喹唑啉-4-胺
266	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-({[2-(4-乙基哌嗪-1-基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
267	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-{[(1,4-二甲基哌嗪-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺

[0795]

表 4. 代表性的 EGFR 和/或 VEGFR 抑制剂	
编号	名称
268	7-{[(4-环戊基吗啉-2-基)甲基]氧基}-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
269	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-({[4-(1-甲基乙基)吗啉-2-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
270	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[4-(3-苯基丙基)吗啉-2-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
271	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[({4-[2-(甲氧基)乙基]吗啉-2-基}甲基)氧基]喹唑啉-4-胺
272	2-[2-({[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)吗啉-4-基]丙酸乙酯
273	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-{[(4-己-5-烯-1-基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
274	2-({2-[2-({[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)吗啉-4-基]乙基}氧基)乙醇
275	3-[2-({[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)吗啉-4-基]丙酸甲酯
276	6-[2-({[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)吗啉-4-基]己腈
277	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[4-(四氢-2H-吡喃-2-基甲基)吗啉-2-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
278	4-[2-({[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)吗啉-4-基]丁腈
279	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-[({4-[(4-氟苯基)甲基]吗啉-2-基}甲基)氧基]-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
280	5-[2-({[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)吗啉-4-基]戊酸甲酯
281	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(4-辛-7-烯-1-基吗啉-2-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
282	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(4-丙基吗啉-2-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
283	6-[2-({[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)吗啉-4-基]己-1-醇
284	7-{[(4-乙酰基吗啉-2-基)甲基]氧基}-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
285	7-({[4-(环丙基甲基)吗啉-2-基]甲基}氧基)-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
286	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(4-丙-2-炔-1-基吗啉-2-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
287	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(4-吡啶-4-基吗啉-2-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
288	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[4-(吡啶-2-基甲基)吗啉-2-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
289	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(4-戊-2-炔-1-基吗啉-2-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
290	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
291	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[5-(1-甲基吡咯烷-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
292	*N*-(3-氯-4-氟苯基)-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
293	7-{[(4-丁基-1,4-氧氮杂环庚-2-基)甲基]氧基}-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基) 喹唑啉-4-胺
294	(3,4-二氯苯基)[7-(甲氧基)-6-({[4-(2-甲基丙基)-1,4-氧氮杂环庚-2-基]甲基}氧基) 喹唑啉-4-胺

[0796]

表 4. 代表性的 EGFR 和/或 VEGFR 抑制剂	
编号	名称
295	7-{[(4-乙酰基-1-乙基哌嗪-2-基)甲基]氧基}-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
296	(3,4-二氯苯基)(6-(甲氧基)-7-{[(4-戊基-1,4-氧氮杂环庚-2-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
297	(3,4-二氯苯基)[6-(甲氧基)-7-({[4-(四氢-2H-吡喃-2-基甲基)-1,4-氧氮杂环庚-2-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
298	(3,4-二氯苯基)[6-(甲氧基)-7-({[4-(3-噻吩基甲基)-1,4-氧氮杂环庚-2-基]甲基}氧基) 喹唑啉-4-胺
299	*N*-[4-氯-2,5-双(甲氧基)苯基]-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
300	*N*-(3-溴-2-甲基苯基)-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
301	7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)-*N*-(3,4,5-三氯苯基)喹唑啉-4-胺
302	*N*-(3-氯-2-甲基苯基)-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
303	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-{[(4-乙酰亚胺基-1,4-氧氮杂环庚-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
304	*N*-(4-溴-2-氟苯基)-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
305	*N*-(5-氯-2-氟苯基)-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
306	*N*-(4-氯-2-氟苯基)-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
307	*N*-(2,4-二氯苯基)-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
308	*N*-(2,4-二溴苯基)-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
309	7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)-*N*-(2,3,4-三氯苯基)喹唑啉-4-胺
310	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-{[(1-乙基-4-甲基哌嗪-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
311	*N'*-氰基-2-({[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)吗啉-4-甲酰亚胺
312	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[2-(吡咯烷-1-基甲基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
313	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[4-(四氢-2H-吡喃-4-基)吗啉-2-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
314	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-({[4-(2-乙基丁基)吗啉-2-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
315	7-({[4-(环己基甲基)吗啉-2-基]甲基}氧基)-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
316	2-[2-({[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)吗啉-4-基]乙醇
317	7-{[(4-丁-2-炔-1-基吗啉-2-基)甲基]氧基}-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
318	7-{[(4-环丁基吗啉-2-基)甲基]氧基}-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
319	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-[({4-[2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙基]吗啉-2-基}甲基)氧基]-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
320	7-({[4-(2-环己基乙基)吗啉-2-基]甲基}氧基)-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
321	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-[({4-[2-(1,3-二氧六环-2-基)乙基]吗啉-2-基}甲基)氧基]-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺

[0797]

表 4. 代表性的 EGFR 和/或 VEGFR 抑制剂	
编号	名称
322	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(4-戊-4-烯-1-基吗啉-2-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
323	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-[({4-[(2R)-2-甲基丁基]吗啉-2-基}甲基)氧基]-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
324	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-({[4-(4-氟丁基)吗啉-2-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
325	3-[2-({[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)吗啉-4-基]丁-2-酮
326	1-[2-({[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)吗啉-4-基]丁-2-酮
327	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(4-戊基吗啉-2-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
328	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-{[(4-己基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
329	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-{[(4-庚基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
330	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(4-辛基吗啉-2-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
331	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[4-(2-苯乙基)吗啉-2-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
332	7-{[(4-丁基吗啉-2-基)甲基]氧基}-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
333	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(4-丙-2-烯-1-基吗啉-2-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
334	2-[2-({[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)吗啉-4-基]-1-苯基乙酮
335	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-({[4-(2-氟乙基)吗啉-2-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
336	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-({[4-(3-甲基丁-2-烯-1-基)吗啉-2-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
337	7-[({4-[(2E)-3-溴丙-2-烯-1-基]吗啉-2-基}甲基)氧基]-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
338	2-[2-({[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)吗啉-4-基]乙酰胺
339	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[({4-[3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙基]-1,4-氧氮杂环庚-2-基}甲基)氧基]喹唑啉-4-胺
340	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-({[4-(3-甲基丁基)-1,4-氧氮杂环庚-2-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
341	7-({[4-(环己基甲基)-1,4-氧氮杂环庚-2-基]甲基}氧基)-4-[(3,4-二氯苯基)甲基]-6-(甲氧基)喹唑啉
342	7-({[4-(2-环己基乙基)-1,4-氧氮杂环庚-2-基]甲基}氧基)-4-[(3,4-二氯苯基)甲基]-6-(甲氧基)喹唑啉
343	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-({[4-(2-乙基丁基)-1,4-氧氮杂环庚-2-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
344	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[4-(甲磺酰基)-1,4-氧氮杂环庚-2-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
345	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[4-(1-甲基哌啶-4-基)吗啉-2-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
346	*N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
347	*N'*-氰基-2-({[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)-1,4-氧氮杂环庚烷-4-甲酰亚胺
348	*N*-(3-溴-4-甲基苯基)-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺

[0798]

表 4. 代表性的 EGFR 和/或 VEGFR 抑制剂	
编号	名称
349	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-{[(1,4-二乙基哌嗪-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
350	4-({[4-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)-*N*'-氰基哌啶-1-甲酰亚胺
351	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[4-(甲磺酰基)吗啉-2-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
352	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[({4-[(苯甲基)磺酰基]吗啉-2-基}甲基)氧基]喹唑啉-4-胺
353	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-[({4-[(4-氟苯基)磺酰基]吗啉-2-基}甲基)氧基]-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
354	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-({[4-(乙磺酰基)吗啉-2-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
355	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[4-(苯基磺酰基)吗啉-2-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
356	7-[({4-[(3-氯丙基)磺酰基]吗啉-2-基}甲基)氧基]-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
357	7-({[4-(丁基磺酰基)吗啉-2-基]甲基}氧基)-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
358	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[({4-[(4-甲基苯基)磺酰基]吗啉-2-基}甲基)氧基]喹唑啉-4-胺
359	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-[({4-[(3,5-二甲基异噁唑-4-基)羰基]吗啉-2-基}甲基)氧基]-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
360	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(4-{[3-(甲氧基)苯基]乙酰基}吗啉-2-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
361	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[4-(2-甲基戊酰基)吗啉-2-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
362	7-[({4-[(4-丁基苯基)羰基]吗啉-2-基}甲基)氧基]-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
363	7-[({4-[(4-氯苯基)乙酰基]吗啉-2-基}甲基)氧基]-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
364	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[4-(2-丙基戊酰基)吗啉-2-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
365	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[4-(4-甲基戊酰基)吗啉-2-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
366	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-[({4-[(2,5-二氟苯基)羰基]吗啉-2-基}甲基)氧基]-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
367	7-({[4-(环戊基羰基)吗啉-2-基]甲基}氧基)-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
368	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[4-(2-苯基丁酰基)吗啉-2-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
369	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[({4-[(2,3,6-三氟苯基)羰基]吗啉-2-基}甲基)氧基]喹唑啉-4-胺
370	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-({[4-(呋喃-3-基羰基)吗啉-2-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
371	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(4-丙酰基吗啉-2-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
372	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-{[(4-己酰基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
373	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-({[4-(2-乙基己酰基)吗啉-2-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
374	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[4-(3-苯基丙酰基)吗啉-2-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
375	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-({[4-(2,2-二甲基丙酰基)吗啉-2-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺

[0799]

表 4. 代表性的 EGFR 和/或 VEGFR 抑制剂	
编号	名称
376	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[4-(萘-1-基羰基)吗啉-2-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
377	7-[({4-[(2-氯吡啶-3-基)羰基]吗啉-2-基}甲基)氧基]-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
378	7-[({4-[(6-氯吡啶-3-基)羰基]吗啉-2-基}甲基)氧基]-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
379	7-({[4-(1,3-苯并二氧杂环戊-5-基羰基)吗啉-2-基]甲基}氧基)-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
380	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-[(1-甲基乙基)氧基]-7-[(吗啉-2-基甲基)氧基]喹唑啉-4-胺
381	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-{[2-(甲氧基)乙基]氧基}-7-[(吗啉-2-基甲基)氧基]喹唑啉-4-胺
382	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(乙氧基)-7-[(吗啉-2-基甲基)氧基]喹唑啉-4-胺
383	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(乙氧基)-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
384	*N*-(4-溴-2-甲基苯基)-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
385	*N*-(4-氯-3-甲基苯基)-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
386	*N'*-氰基-2-({[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)-*N*-甲基吗啉-4-甲酰亚胺
387	*N*-(4-溴-3-氯苯基)-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
388	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-[(1-甲基乙基)氧基]-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
389	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-{[2-(甲氧基)乙基]氧基}喹唑啉-4-胺
390	*N*-(4-溴-2-氯苯基)-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
391	7-{[(4-乙酰基-1,4-氧氮杂环庚-2-基)甲基]氧基}-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
392	4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}喹唑啉-6-醇
393	*N*-(3-溴-4-氯苯基)-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
394	3-[2-({[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)吗啉-4-基]-3-氧代丙酸
395	4-[2-({[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)吗啉-4-基]-4-氧代丁酸甲酯
396	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-{[(4-甲基吗啉-3-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
397	*N*-(3-溴-2-氯苯基)-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
398	*N'*-氰基-2-({[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)-*N*-[2-(甲氧基)乙基]吗啉-4-甲酰亚胺
399	*N'*-氰基-2-({[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)-*N*-乙基吗啉-4-甲酰亚胺
400	[(1E)-[2-({[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)吗啉-4-基](哌啶-1-基)亚甲基]氰酰胺
401	[(1E)-[2-({[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)吗啉-4-基](吡咯烷-1-基)亚甲基]氰酰胺
402	[(1E)-[2-({[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)吗啉-4-基](4-甲基哌

[0800]

表 4. 代表性的 EGFR 和/或 VEGFR 抑制剂	
编号	名称
	嗪-1-基)亚甲基]氰酰胺
403	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-{[(6-乙基-4,6-二甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
404	*N*-(4-溴-3-甲基苯基)-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
405	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-{[(6,6-二甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
406	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(4,6,6-三甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
407	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-{[2-(5,5-二甲基吗啉-2-基)乙基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
408	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[2-(4,5,5-三甲基吗啉-2-基)乙基]氧基}喹唑啉-4-胺
409	2-(2-{[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}乙基)-5,5-二甲基吗啉-4-甲酸 1,1-二甲基乙酯
410	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(4,5,5-三甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
411	*N*-(4-溴-2,3-二氯苯基)-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
412	*N*-(4,5-二氯-2-氟苯基)-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
413	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[2-(4,6,6-三甲基吗啉-2-基)乙基]氧基}喹唑啉-4-胺
414	*N*-(4-溴-2,3-二氟苯基)-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
415	*N*-(4-溴-2,5-二氟苯基)-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
416	*N*-(4-溴-3,5-二氟苯基)-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
417	*N*-(3,4-二氯-2-甲基苯基)-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
418	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-({[(2R,5S,6S)-5,6-二甲基吗啉-2-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
419	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[(2R,5S,6S)-4,5,6-三甲基吗啉-2-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
420	*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-({[(2S,5S,6S)-4,5,6-三甲基吗啉-2-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
421	*N*-(4-溴-3-氯-2-甲基苯基)-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
422	*N*-(4-溴-5-氯-2-氟苯基)-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
423	*N*-(4-溴-3-氯-2-氟苯基)-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
424	*N*-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
425	*N*-(3-氯-2,4-二氟苯基)-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
426	*N*-(2,3-二氯-4-甲基苯基)-7-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
427	6-({[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)-3,3,4-三甲基吗啉-2-酮
428	*N*-(4-溴-2,3-二氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(4,5,5-三甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
429	*N*-(4-溴-5-氯-2-氟苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(4,5,5-三甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺

[0801]

表 4. 代表性的 EGFR 和/或 VEGFR 抑制剂	
编号	名称
430	*N*-(4,5-二氯-2-氟苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(4,5,5-三甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
431	*N*-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(4,5,5-三甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
432	*N*-(4-溴-3-氯-2-氟苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(4,5,5-三甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
433	*N*-(3-氯-2,4-二氟苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(4,5,5-三甲基吗啉-2-基)甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
434	(6S)-6-({[4-[(4-溴-3-氯-2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)-4-甲基哌嗪-2-酮
435	(6S)-6-({[4-[(3,4-二氯-2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)-4-甲基哌嗪-2-酮
436	(6S)-6-({[4-[(4-溴-3-氯-2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)-1,4-二甲基哌嗪-2-酮
437	(6S)-6-({[4-[(3,4-二氯-2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)-1,4-二甲基哌嗪-2-酮
438	*N*-(4-溴-3-氯苯基)-7-{[(3a'S,4R,6'S,6a'R)-2,2-二甲基四氢螺[1,3-二氧杂环戊烷-4,3'-呋喃并[3,2-b]呋喃]-6'-基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
439	1,4:3,6-二脱水-2-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-5-O-甲基-5-C-[(甲氧基)甲基]-L-葡糖醇
440	1,4:3,6-二脱水-2-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-5-O-(甲磺酰基)-L-葡糖醇
441	1,4:3,6-二脱水-2-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-L-葡糖醇
442	1,4:3,6-二脱水-2-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-5-S-甲基-5-硫代-呋喃 D-艾杜糖醇
443	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-吗啉-4-基-D-艾杜糖醇
444	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-D-艾杜糖醇
445	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-吡咯烷-1-基-D-艾杜糖醇
446	2-O-乙酰基-1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-D-艾杜糖醇
447	1,4:3,6-二脱水-2-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-D-艾杜糖醇
448	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-(甲磺酰基)-D-艾杜糖醇
449	2-氨基-1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-D-艾杜糖醇
450	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-(二甲基氨基)-D-艾杜糖醇
451	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-(二乙基氨基)-D-艾杜糖醇
452	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-哌啶-1-基-D-艾杜糖醇
453	2-(乙酰基氨基)-1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-D-艾杜糖醇
454	1,4:3,6-二脱水-2-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-5-O-甲基-5-C-(三氟甲基)-L-葡糖醇

[0802]

表 4. 代表性的 EGFR 和/或 VEGFR 抑制剂	
编号	名称
455	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-[(甲磺酰基)氨基]-D-艾杜糖醇
456	*N*-(4-溴-3-氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[(1-甲基吡咯烷-3-基)氧基]喹唑啉-4-胺
457	*N*-(4-溴-3-氯苯基)-6-(甲氧基)-7-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]喹唑啉-4-胺
458	*N*-(4-溴-3-氯苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(3S,4R)-4-(甲氧基)四氢呋喃-3-基]氧基}喹唑啉-4-胺
459	1,4:3,6-二脱水-2-去氧-2-氟-5-O-(6-(甲氧基)-4-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}喹唑啉-7-基)-D-艾杜糖醇
460	1,4:3,6-二脱水-2-去氧-2-氟-5-O-[4-{[3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-D-艾杜糖醇
461	1,4:3,6-二脱水-2-去氧-5-O-[4-{[2,3-二氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-氟-D-艾杜糖醇
462	1,4:3,6-二脱水-2-去氧-5-O-[4-{[3,4-二氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-氟-D-艾杜糖醇
463	1,4:3,6-二脱水-2-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-5-C-(三氟甲基)-D-葡糖醇
464	(3,4-二氯苯基)[6-(甲氧基)-7-({[4-(四氢呋喃-2-基甲基)-1,4-氧氮杂环庚-2-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
465	*N*-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-({[(3a*R*,6a*S*)-2-(1-甲基乙基)八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
466	*N*-(4-溴-3-氯-2-氟苯基)-7-({[(3a*R*,6a*S*)-2-(1-甲基乙基)八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
467	7-({[(3a*R*,6a*S*)-2-乙酰基八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基]甲基}氧基)-*N*-(4-溴-3-氯-2-氟苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
468	*N*-(4-溴-3-氯-2-氟苯基)-6-(甲氧基)-7-{[(3a*R*,6a*S*)-八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
469	(3a*R*,5*r*,6a*S*)-5-[({4-[(4-溴-3-氯-2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基}氧基)甲基]六氢环戊烷并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸乙酯
470	*N*-(4-溴-3-氯-2-氟苯基)-6-(甲氧基)-7-({[(3a*R*,6a*S*)-2-(甲磺酰基)八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
471	*N*-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-({[(3a*R*,6a*S*)-2-乙基八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
472	*N*-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-(甲氧基)-7-({[(3a*R*,6a*S*)-2-(2-甲基丙基)八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
473	*N*-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-({[(3a*R*,6a*S*)-2-甲基八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
474	N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-({[(3aR,5r,6aS)-2-甲基八氢环戊烷并[c]吡咯-5-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
475	*N*-(4-溴-3-氯-2-氟苯基)-7-({[(3a*R*,6a*S*)-2-甲基八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
476	N-(4-溴-3-氯-2-氟苯基)-7-({[(3aR,5r,6aS)-2-甲基八氢环戊烷并[c]吡咯-5-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
477	*N*-(3-氯-2,4-二氟苯基)-7-({[(3a*R*,6a*S*)-2-甲基八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
478	N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-7-({[(3aR,5r,6aS)-2-甲基八氢环戊烷并[c]吡咯-5-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺

[0803]

表 4. 代表性的 EGFR 和/或 VEGFR 抑制剂	
编号	名称
479	*N*-(4,5-二氯-2-氟苯基)-7-({[(3a*R*,6a*S*)-2-甲基八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
480	N-(4,5-二氯-2-氟苯基)-7-({[(3aR,5r,6aS)-2-甲基八氢环戊烷并[c]吡咯-5-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
481	*N*-(4-溴-5-氯-2-氟苯基)-7-({[(3a*R*,6a*S*)-2-甲基八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
482	N-(4-溴-5-氯-2-氟苯基)-7-({[(3aR,5r,6aS)-2-甲基八氢环戊烷并[c]吡咯-5-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
483	*N*-(4-溴-2,3-二氯苯基)-7-({[(3a*R*,6a*S*)-2-甲基八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
484	N-(4-溴-2,3-二氯苯基)-7-({[(3aR,5r,6aS)-2-甲基八氢环戊烷并[c]吡咯-5-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
485	*N*-(3,4-二氯苯基)-7-({[(3a*R*,6a*S*)-2-甲基八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
486	N-(3,4-二氯苯基)-7-({[(3aR,5r,6aS)-2-甲基八氢环戊烷并[c]吡咯-5-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
487	*N*-(4-溴-3-氯-2-氟苯基)-7-({[(3a*R*,6a*S*)-2-乙基八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
488	*N*-(4-溴-3-氯-2-氟苯基)-6-(甲氧基)-7-({[(3a*R*,6a*S*)-2-(2-甲基丙基)八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基]甲基}氧基)喹唑啉-4-胺
489	N-(3,4-二氯苯基)-7-[(2-{[(3-内)-8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基}乙基)氧基]-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
490	N-(3,4-二氯苯基)-7-({2-[(3-内)-8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]乙基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
491	N-(3,4-二氯苯基)-7-({[(3-内)-8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]甲基}氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
492	N-(3,4-二氯苯基)-7-{[(3-外)-8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氧基}-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
493	(3a*R*,6a*S*)-5-({[4-[(4-溴-3-氯-2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)六氢环戊烷并[*c*]吡咯-2(1H)-甲酸 1,1-二甲基乙酯
494	(3a*R*,6a*S*)-5-({[4-[(3,4-二氯-2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}甲基)六氢环戊烷并[*c*]吡咯-2(1H)-甲酸酯
495	*N*-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-(甲氧基)-7-{[[(3a*R*,5*r*,6a*S*)-八氢环戊烷并[*c*]吡咯-5-基]甲基]氧基}喹唑啉-4-胺
496	7-{[(3-内)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基甲基]氧基}-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺
497	(3-内)-3-(2-{[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]氧基}乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸 1,1-二甲基乙酯和
498	7-({2-[(3-内)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]乙基}氧基)-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基) 喹唑啉-4-胺和
499	1,4:3,6-二脱水-5-*O*-[4-[(3,4-二氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-*O*-甲基-D-葡糖醇
500	3,6-去水-5-*O*-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-1,2-*O*-(1-甲基亚乙基)-□-D-艾杜呋喃糖
501	1,4:3,6-二脱水-5-*O*-{4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基}-2-去氧-2-氟-L-艾杜糖醇
502	1,4:3,6-二脱水-2-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-5-O-(甲磺酰基)-D-葡糖醇

[0804]

表 4. 代表性的 EGFR 和/或 VEGFR 抑制剂	
编号	名称
503	1,4:3,6-二脱水-2-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-D-葡糖醇
504	1,4:3,6-二脱水-2-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-5-S-甲基-5-硫代-呋喃 L-艾杜糖醇
505	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-吗啉-4-基-L-艾杜糖醇
506	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-L-艾杜糖醇
507	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-吡咯烷-1-基-L-艾杜糖醇
508	2-O-乙酰基-1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-L-艾杜糖醇
509	1,4:3,6-二脱水-2-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-L-艾杜糖醇
510	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-(甲磺酰基)-L-艾杜糖醇
511	2-氨基-1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-L-艾杜糖醇
512	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-(二甲基氨基)-L-艾杜糖醇
513	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-(二乙基氨基)-L-艾杜糖醇
514	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-哌啶-1-基-L-艾杜糖醇
515	2-(乙酰基氨基)-1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-L-艾杜糖醇
516	1,4:3,6-二脱水-2-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-5-O-甲基-5-C-(三氟甲基)-D-葡糖醇
517	1,4:3,6-二脱水-5-O-[4-[(4-溴-3-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-去氧-2-[(甲磺酰基)氨基]-L-艾杜糖醇
518	1,4:3,6-二脱水-2-去氧-2-氟-5-O-(6-(甲氧基)-4-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}喹唑啉-7-基)-L-艾杜糖醇
519	1,4:3,6-二脱水-2-去氧-2-氟-5-O-[4-{[3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-L-艾杜糖醇
520	1,4:3,6-二脱水-2-去氧-5-O-[4-{[2,3-二氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-氟-L-艾杜糖醇和
521	1,4:3,6-二脱水-2-去氧-5-O-[4-{[3,4-二氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}-6-(甲氧基)喹唑啉-7-基]-2-氟-L-艾杜糖醇和
	其单个几何异构体、立体异构体、外消旋体、对映体或非对映体，并且任选地作为其可药用的盐、溶剂化物或水合物。

[0805]

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

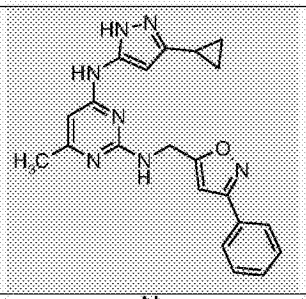
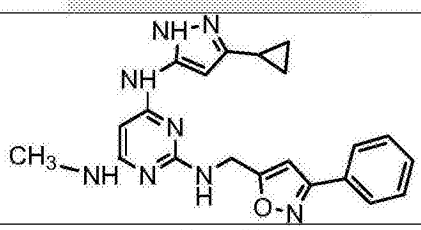
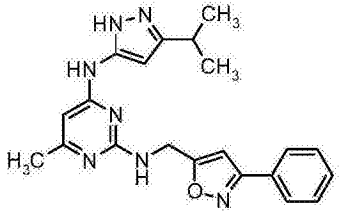
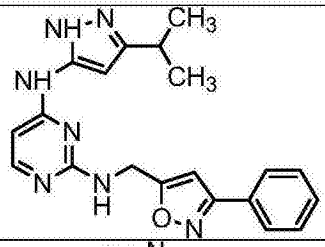
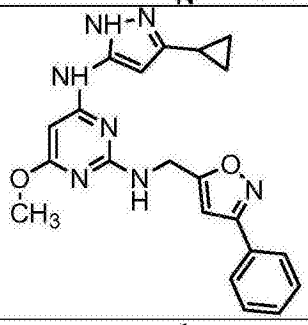
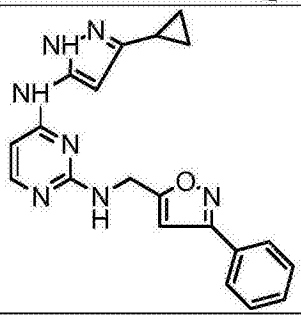
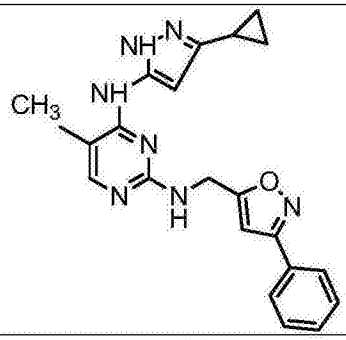
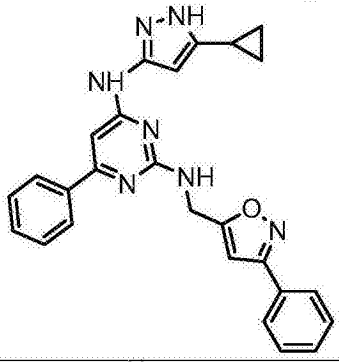
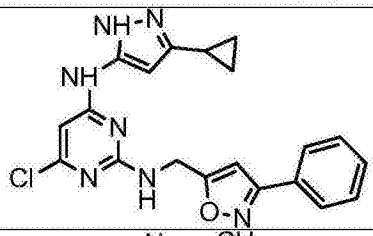
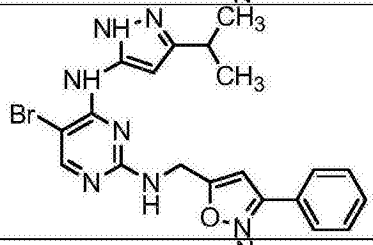
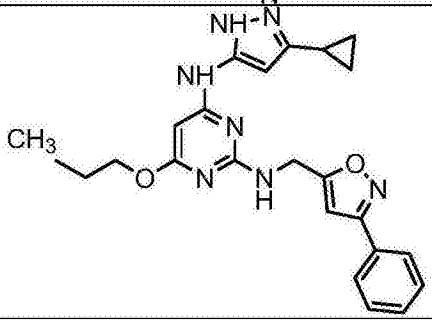
编号	结构
1	
2	
3	
4	
5	
6	

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

编号	结构
7	
8	
9	
10	
11	

[0806]

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

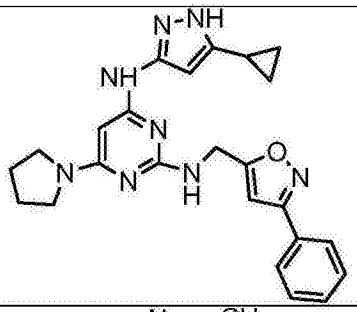
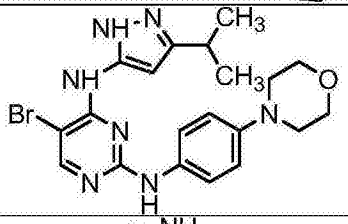
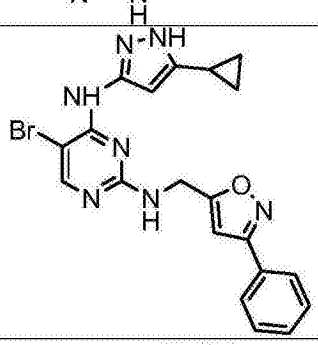
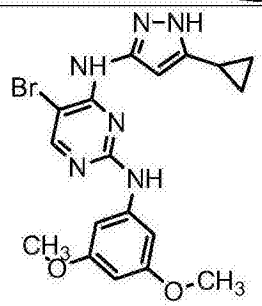
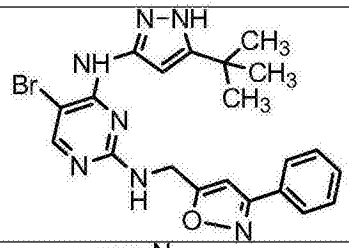
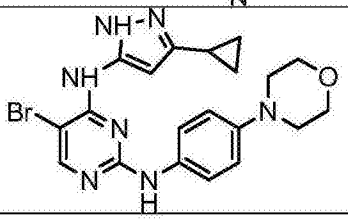
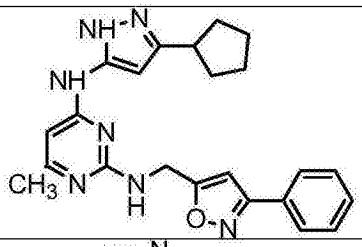
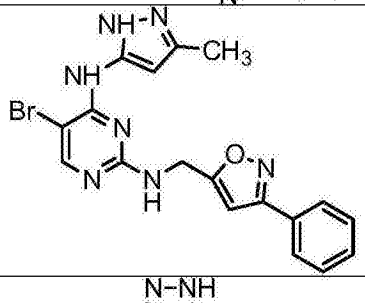
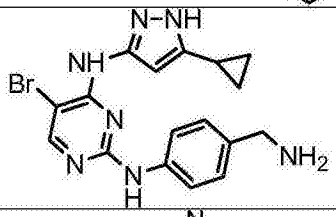
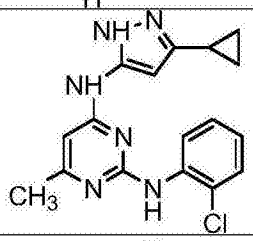
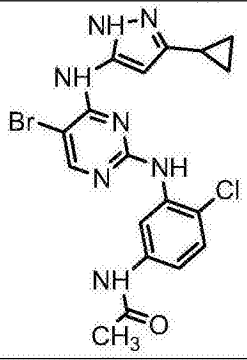
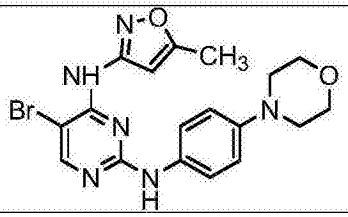
编号	结构
12	
13	
14	
15	
16	
17	

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

编号	结构
18	
19	
20	
21	
22	
23	

[0807]

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

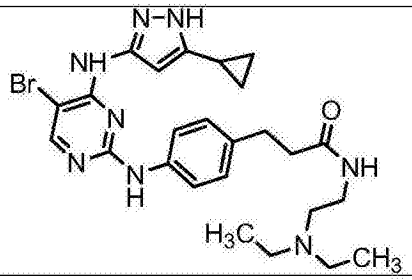
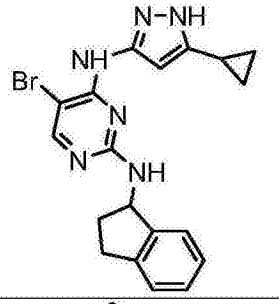
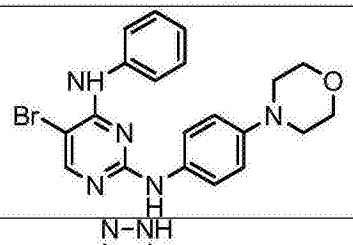
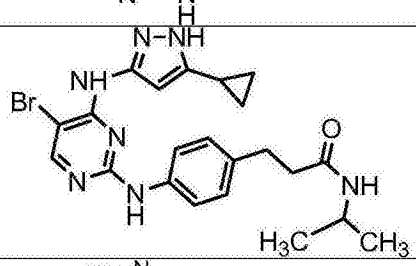
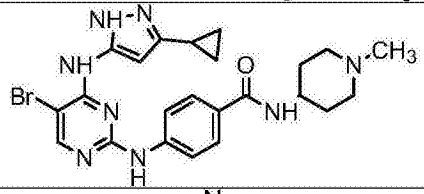
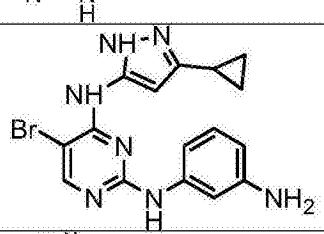
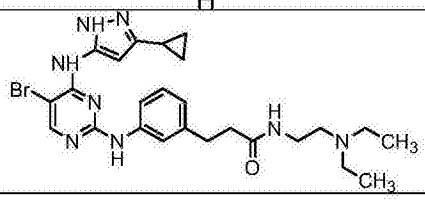
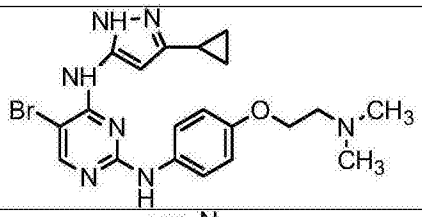
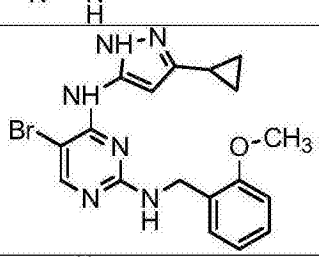
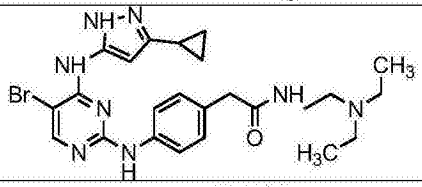
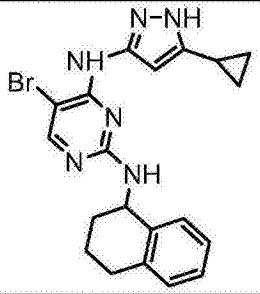
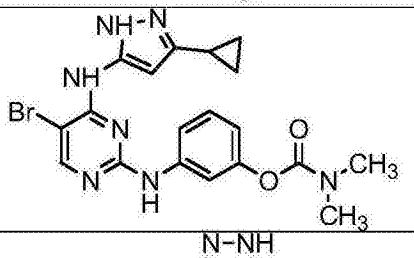
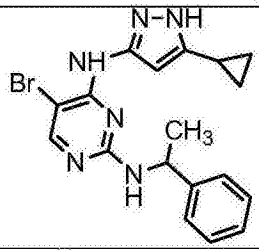
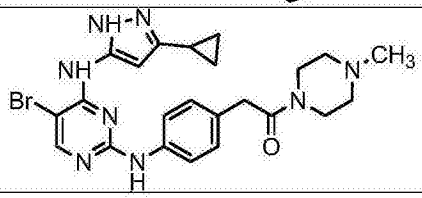
编号	结构
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

编号	结构
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	

[0808]

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

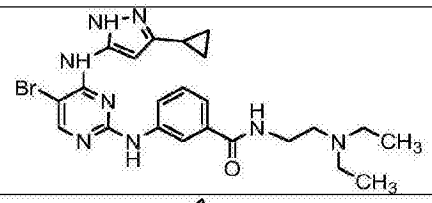
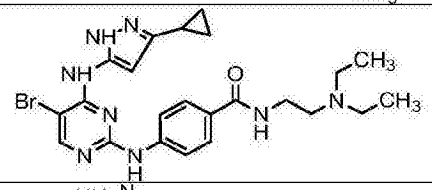
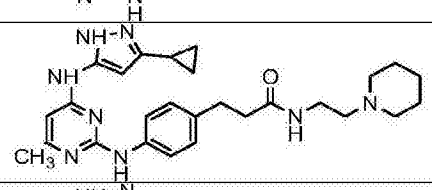
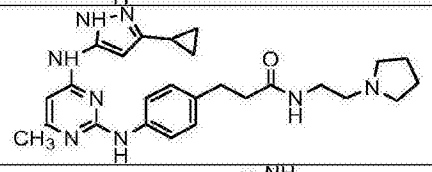
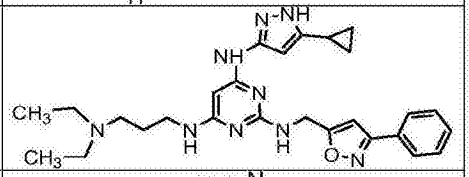
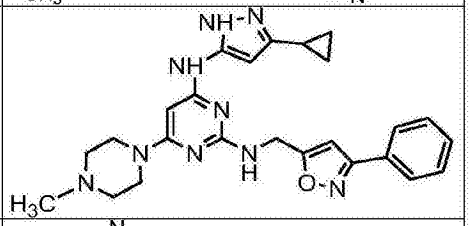
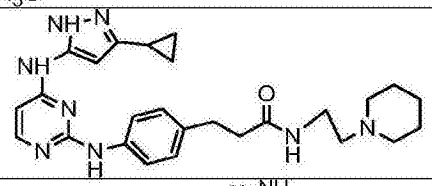
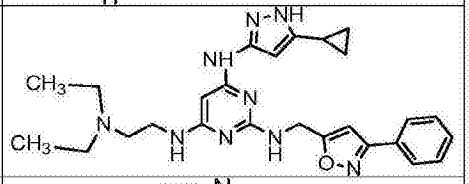
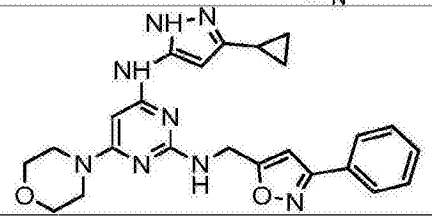
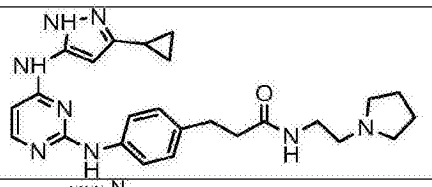
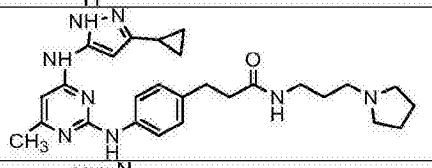
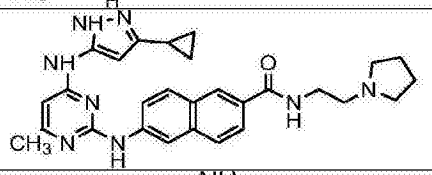
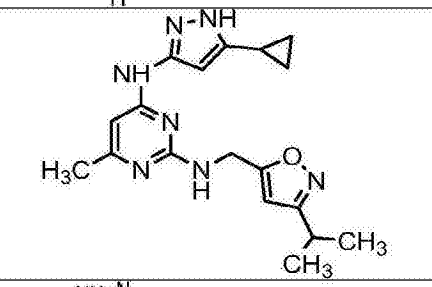
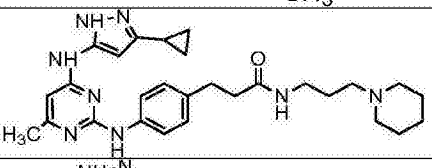
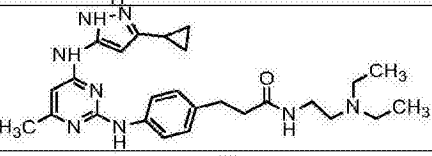
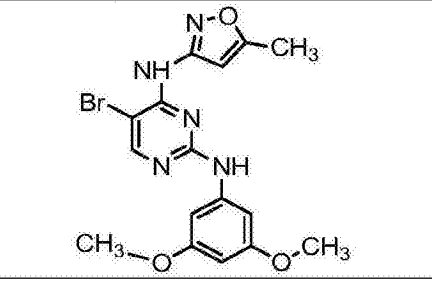
编号	结构
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

编号	结构
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	

[0809]

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

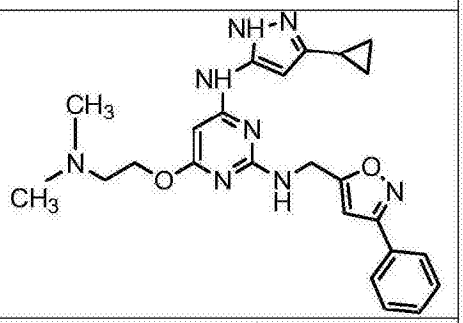
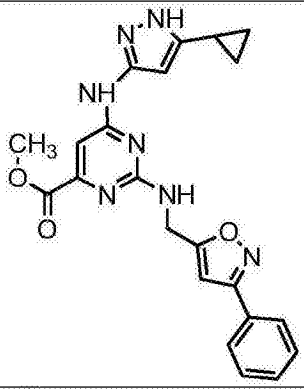
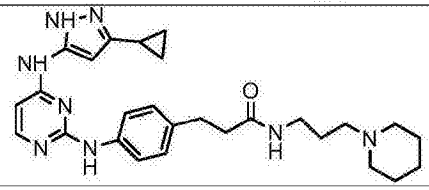
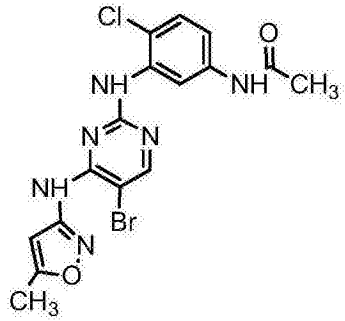
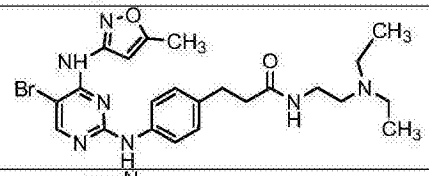
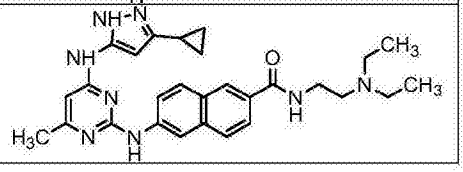
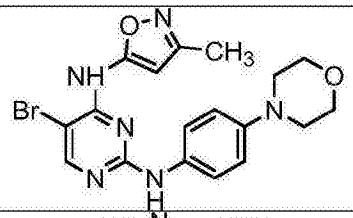
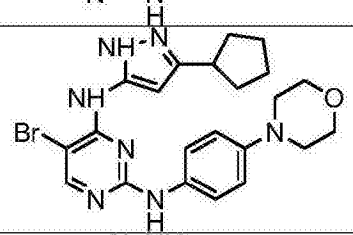
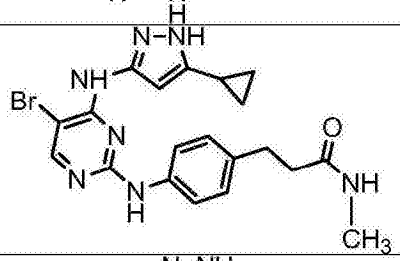
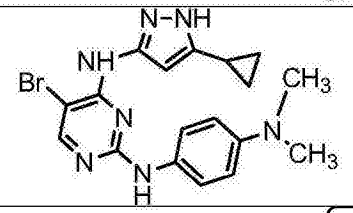
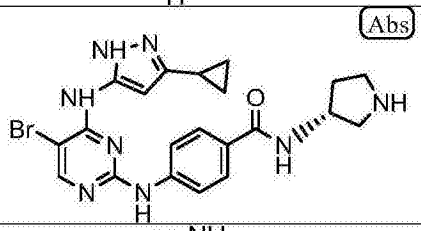
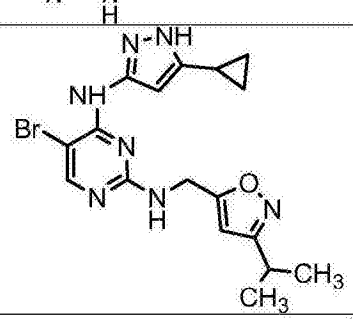
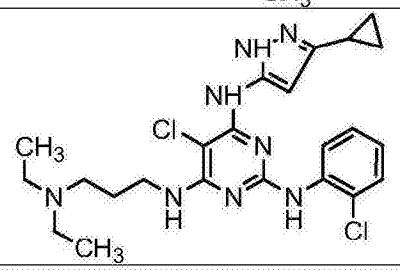
编号	结构
54	
55	
56	
57	
58	
59	

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

编号	结构
60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	

[0810]

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

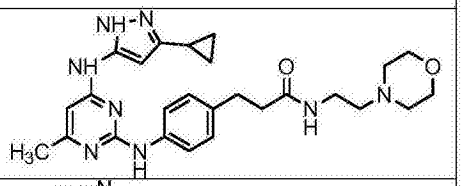
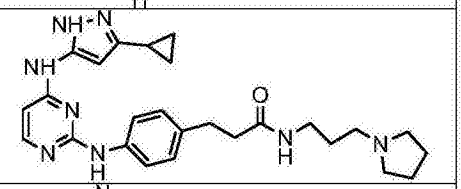
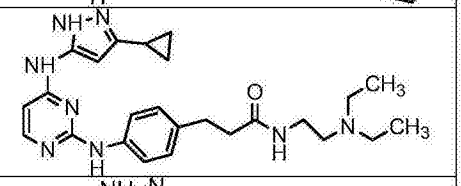
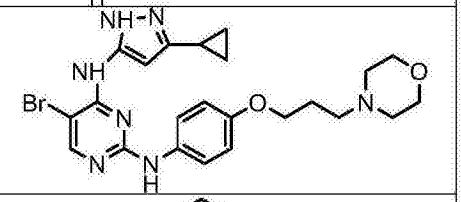
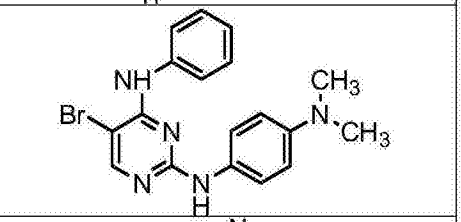
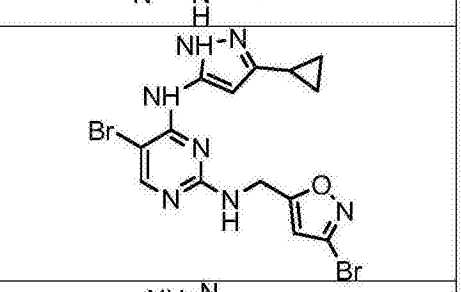
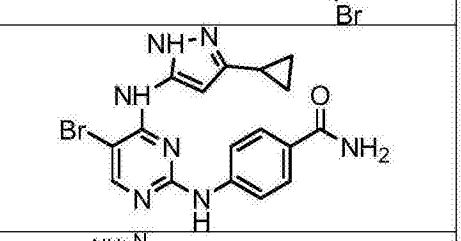
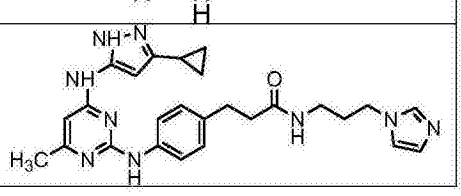
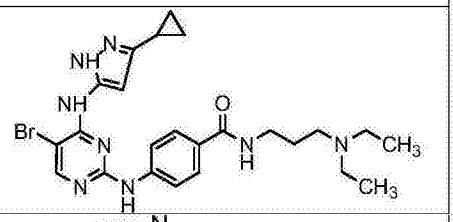
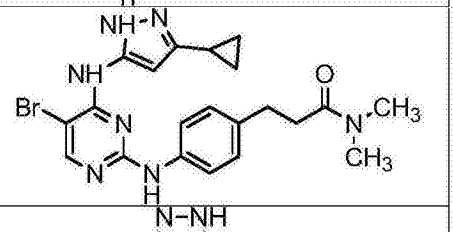
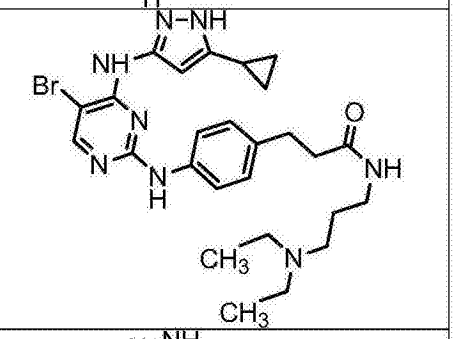
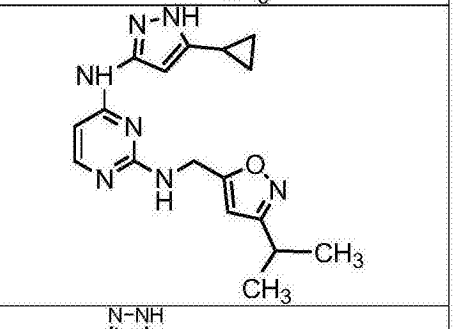
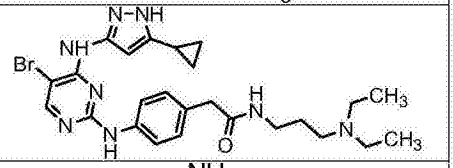
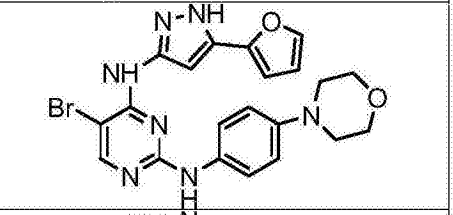
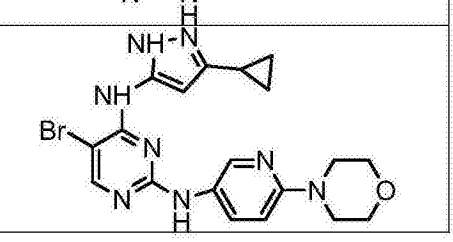
编号	结构
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

编号	结构
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	

[0811]

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

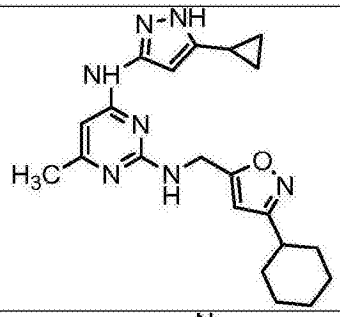
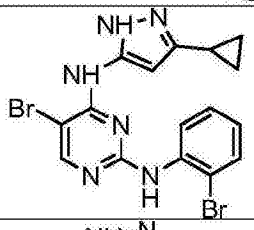
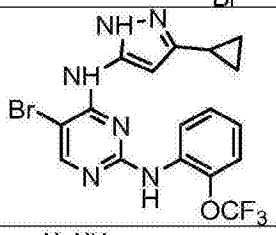
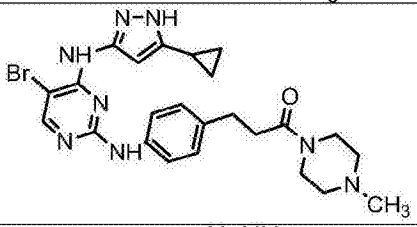
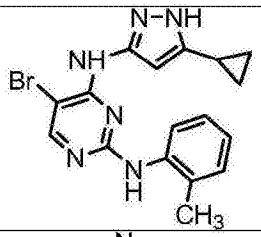
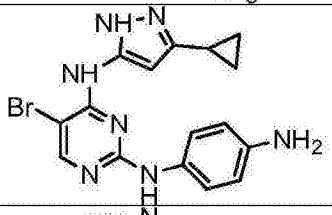
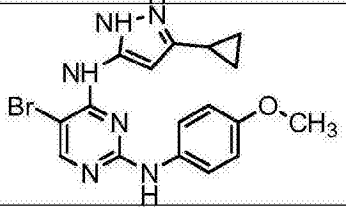
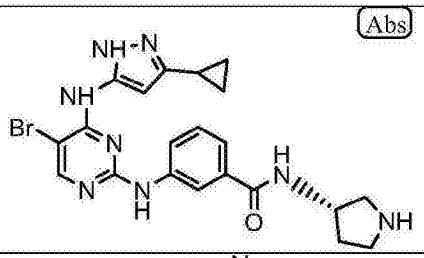
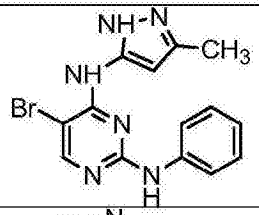
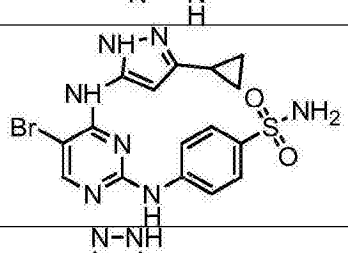
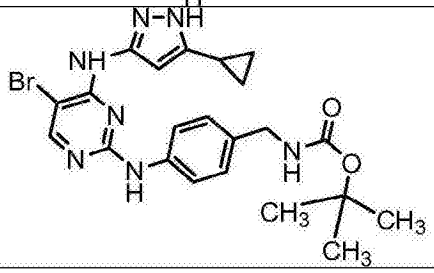
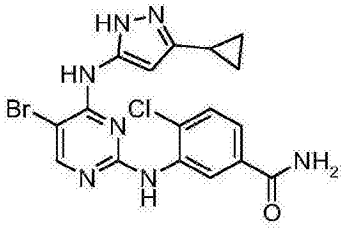
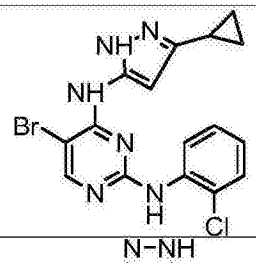
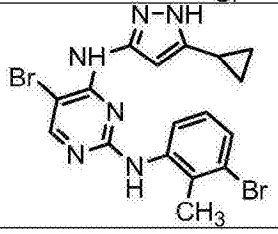
编号	结构
82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

编号	结构
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	

[0812]

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

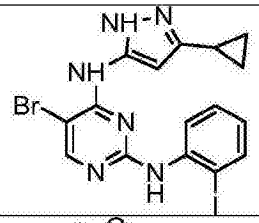
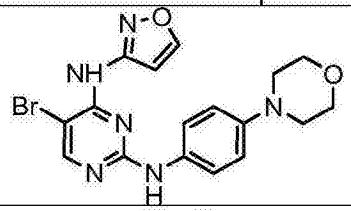
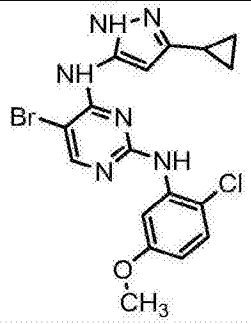
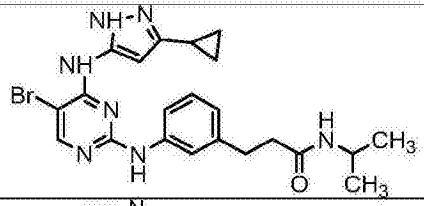
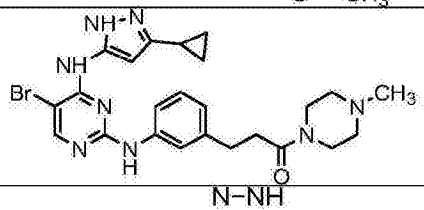
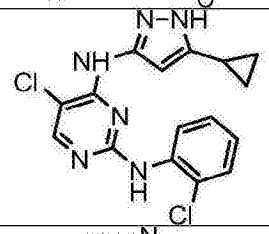
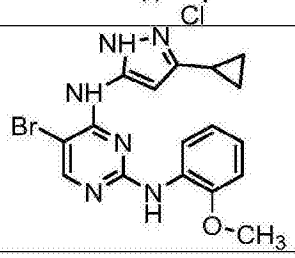
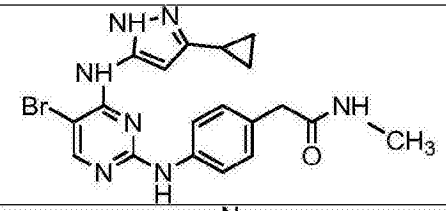
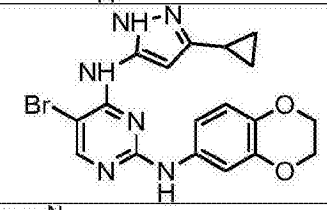
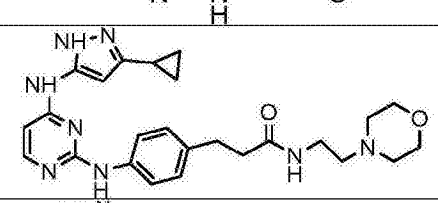
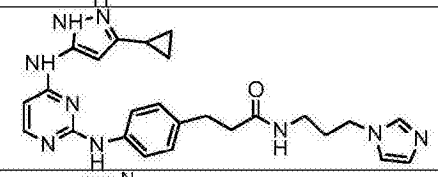
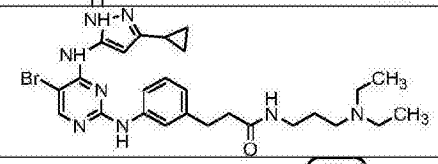
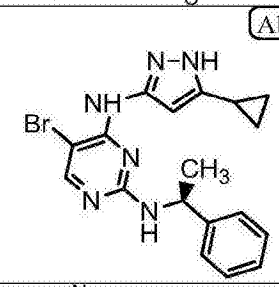
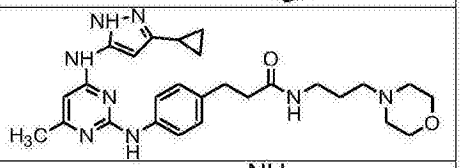
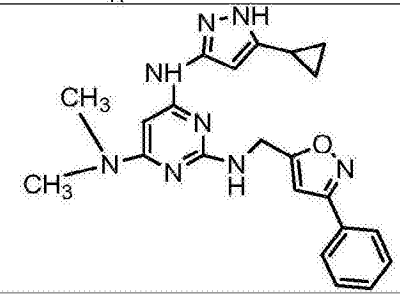
编号	结构
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

编号	结构
103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	

[0813]

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

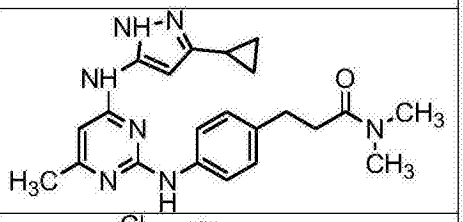
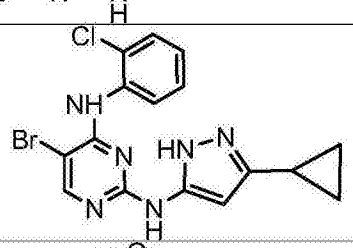
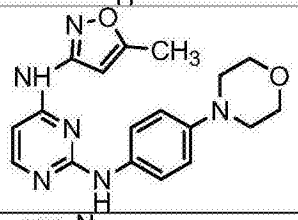
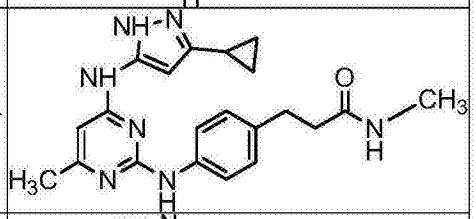
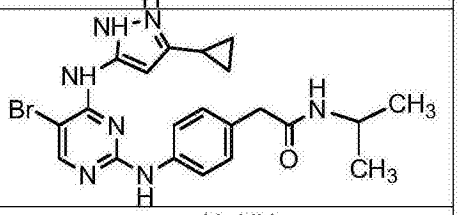
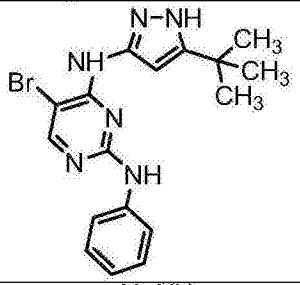
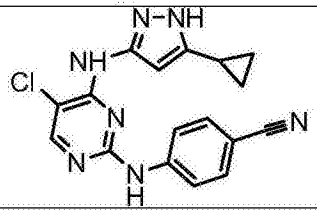
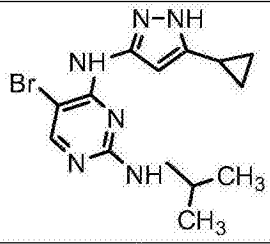
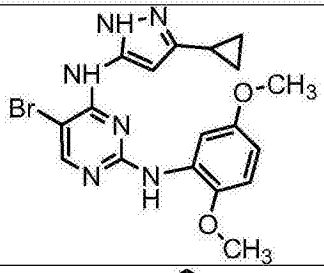
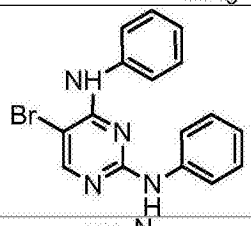
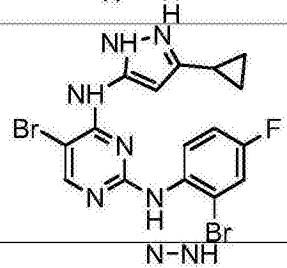
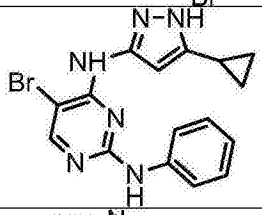
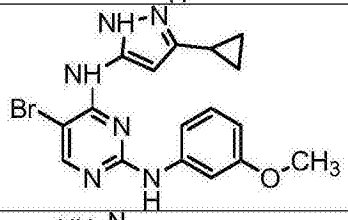
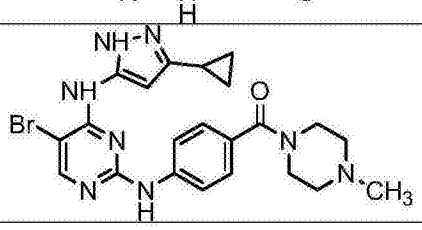
编号	结构
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

编号	结构
118	
119	
120	
121	
122	
123	
124	

[0814]

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

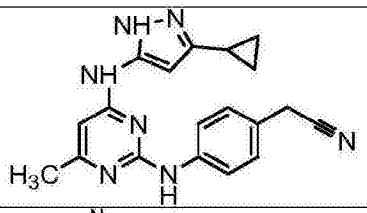
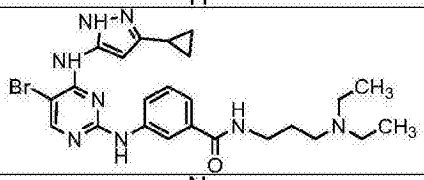
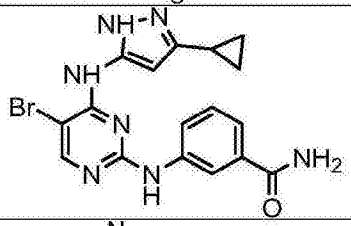
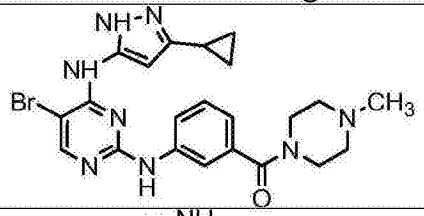
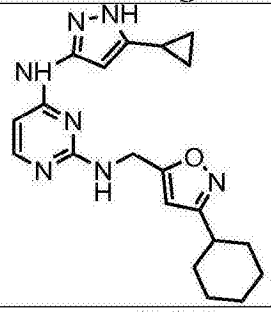
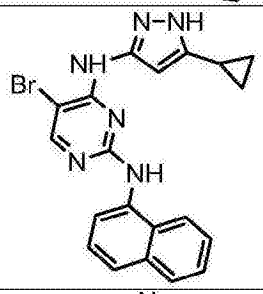
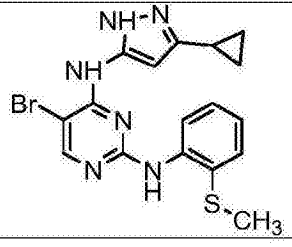
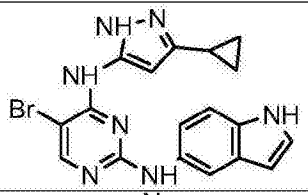
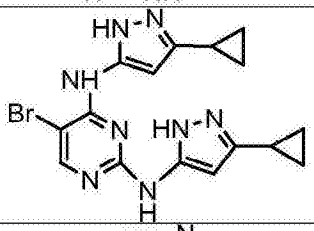
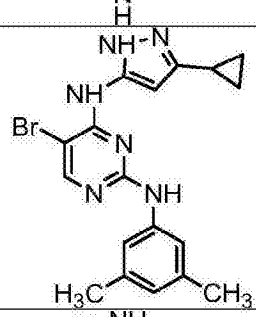
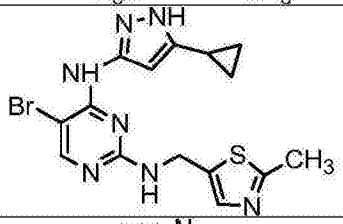
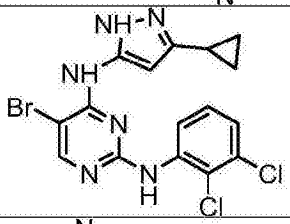
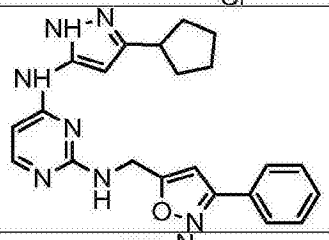
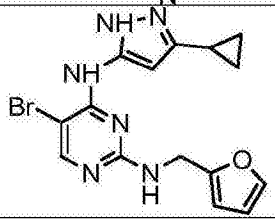
编号	结构
125	
126	
127	
128	
129	
130	
131	

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

编号	结构
132	
133	
134	
135	
136	
137	
138	

[0815]

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

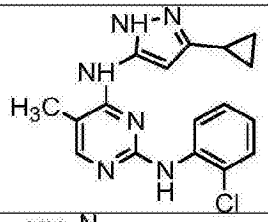
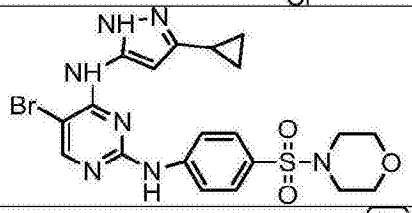
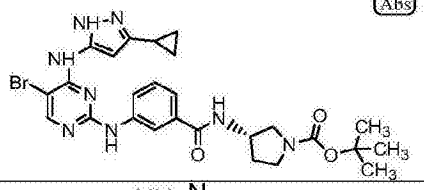
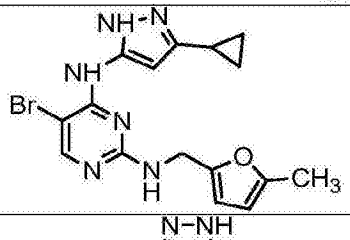
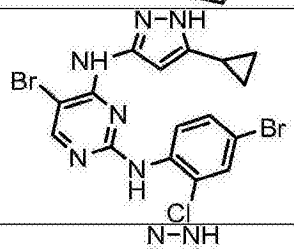
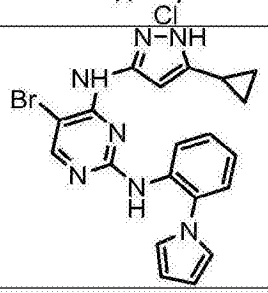
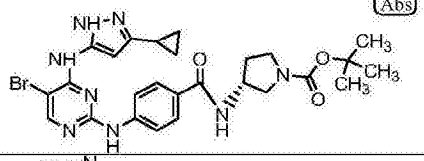
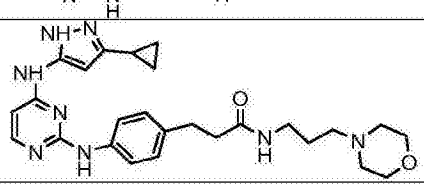
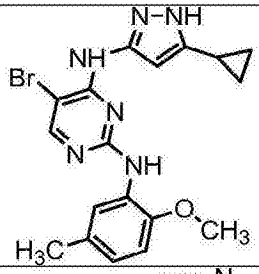
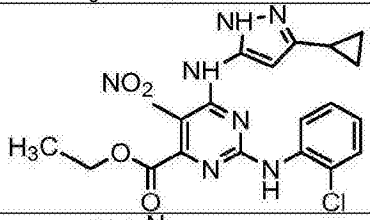
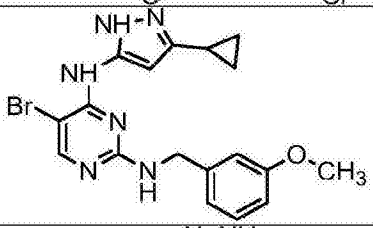
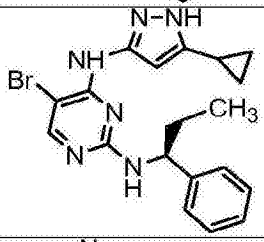
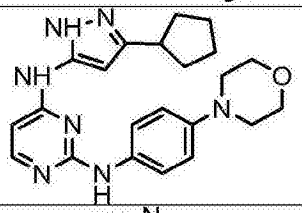
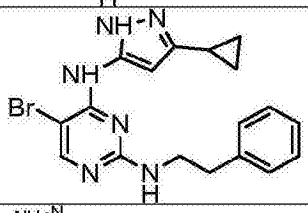
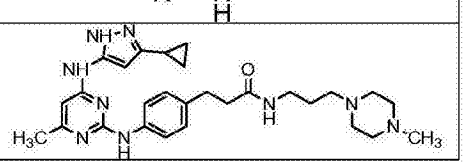
编号	结构
139	
140	
141	
142	
143	
144	
145	
146	

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

编号	结构
147	
148	
149	
150	
151	
152	
153	

[0816]

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

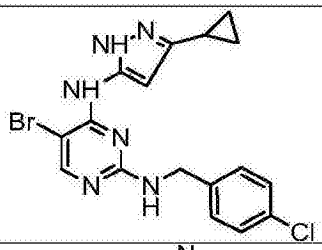
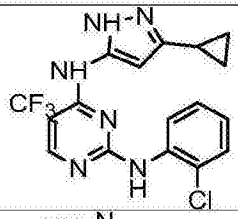
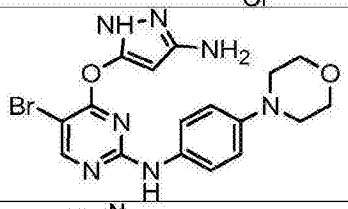
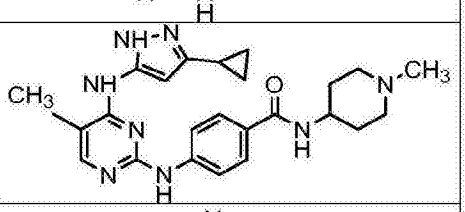
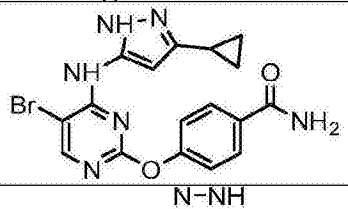
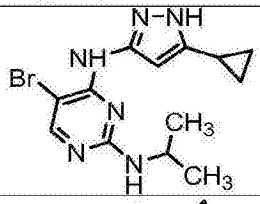
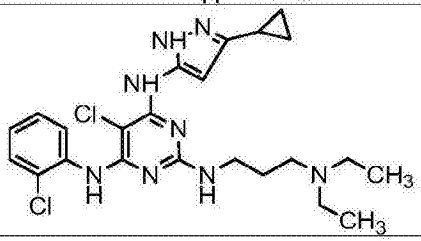
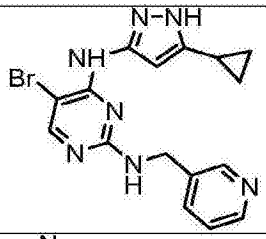
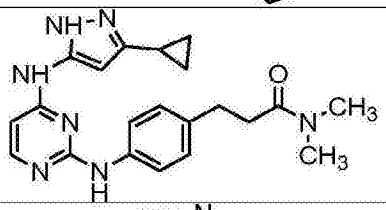
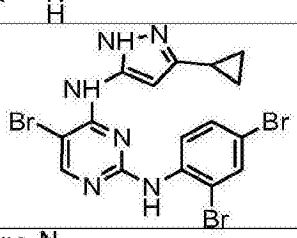
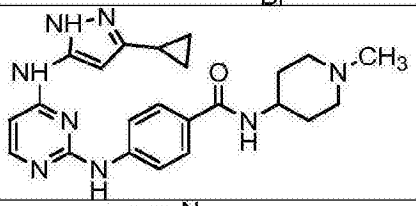
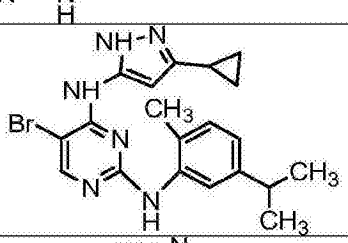
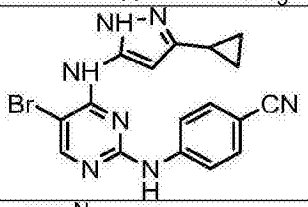
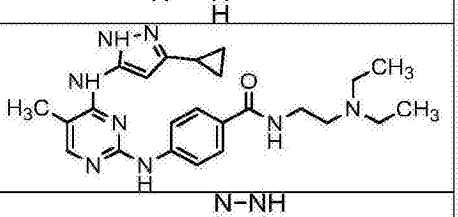
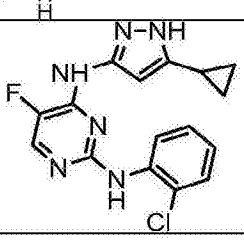
编号	结构
154	
155	
156	
157	
158	
159	
160	

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

编号	结构
161	
162	
163	
164	
165	
166	
167	
168	

[0817]

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

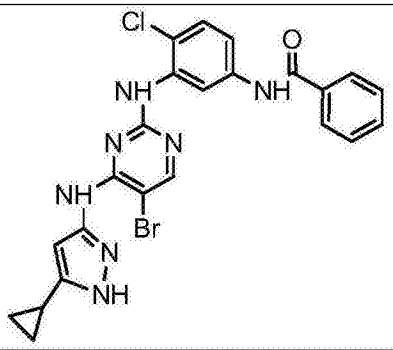
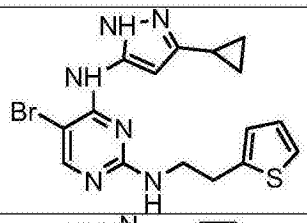
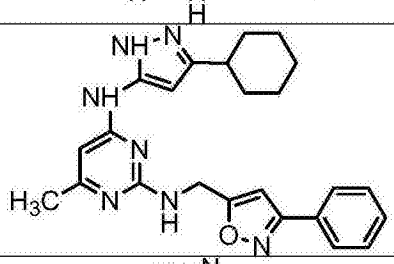
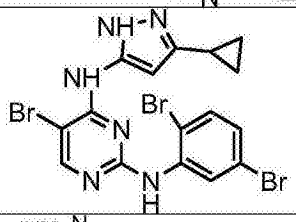
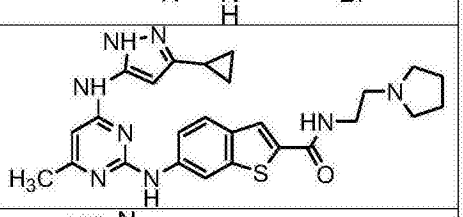
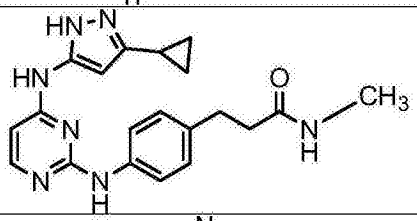
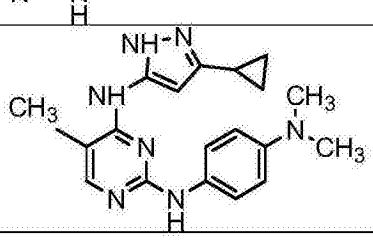
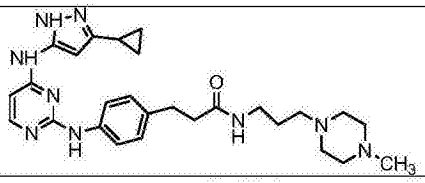
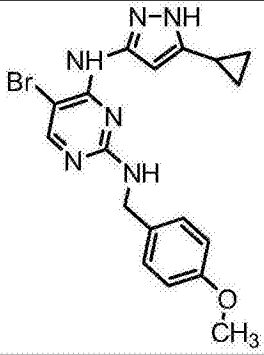
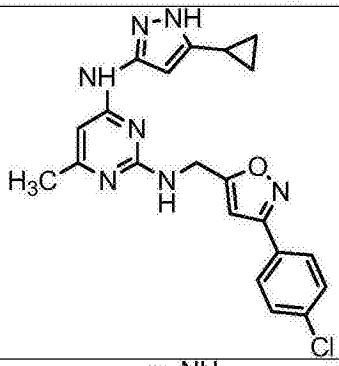
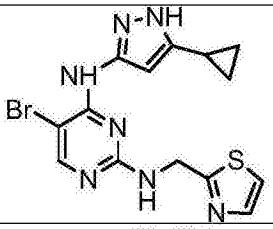
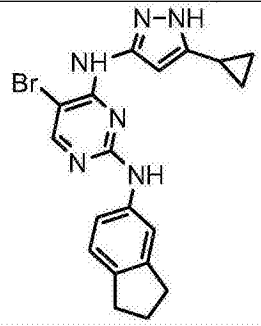
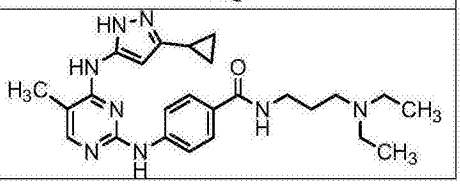
编号	结构
169	
170	
171	
172	
173	
174	
175	

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

编号	结构
176	
177	
178	
179	
180	
181	

[0818]

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

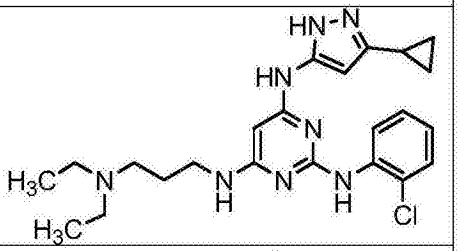
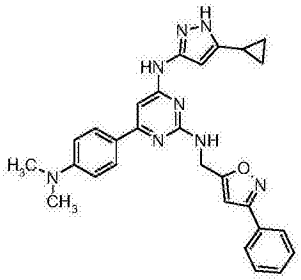
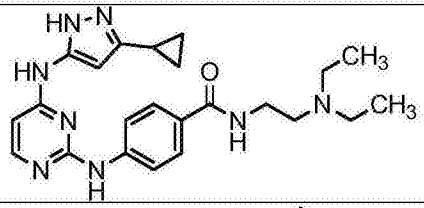
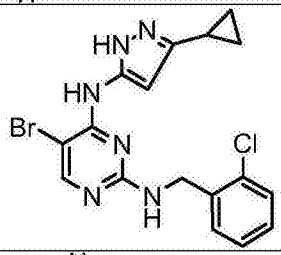
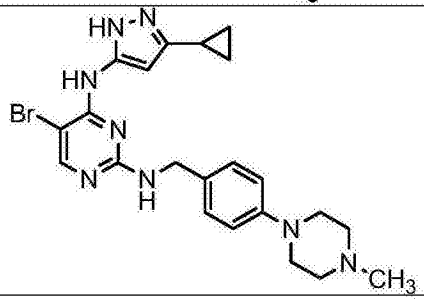
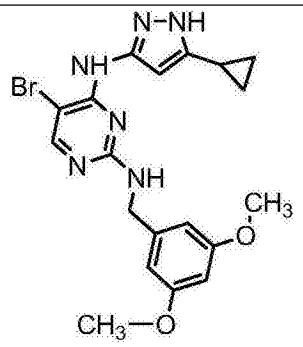
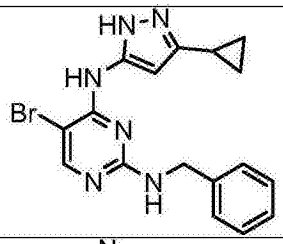
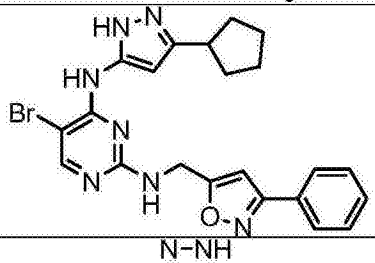
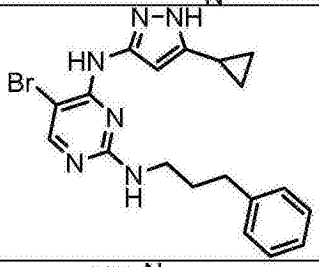
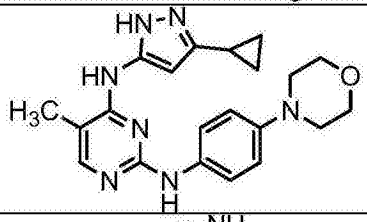
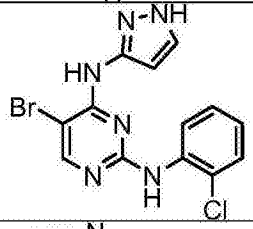
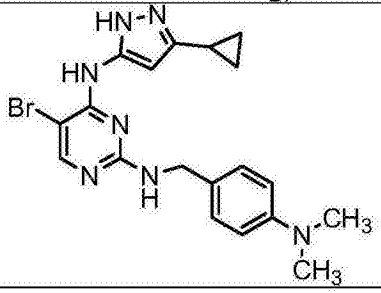
编号	结构
182	
183	
184	
185	
186	
187	

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

编号	结构
188	
189	
190	
191	
192	
193	

[0819]

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

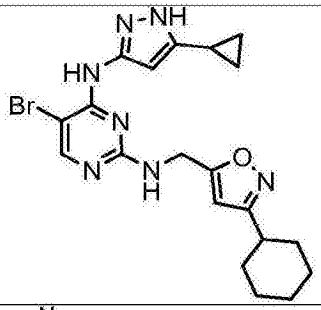
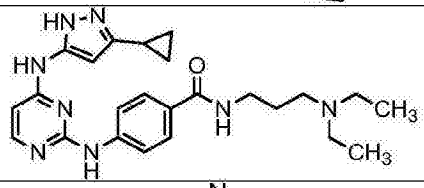
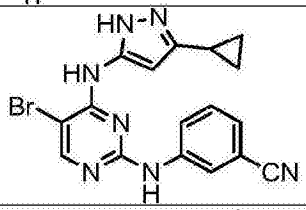
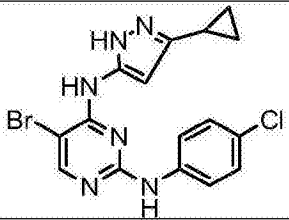
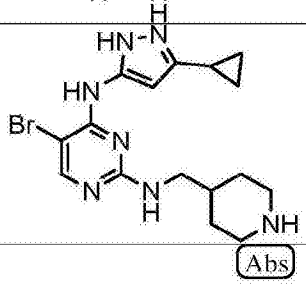
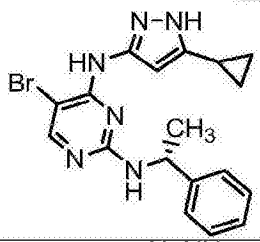
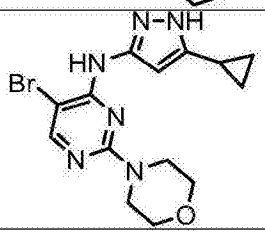
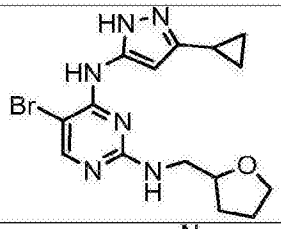
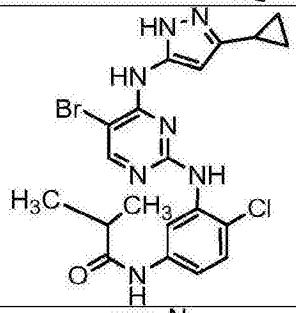
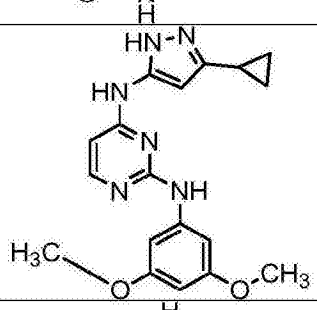
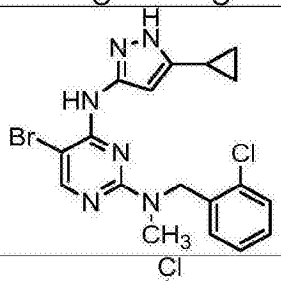
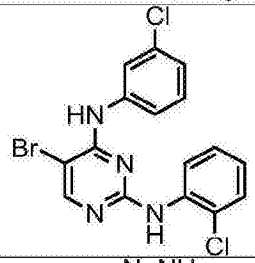
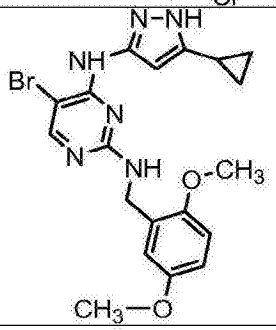
编号	结构
194	
195	
196	
197	
198	
199	
200	

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

编号	结构
201	
202	
203	
204	
205	
206	

[0820]

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

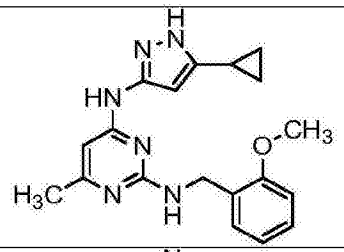
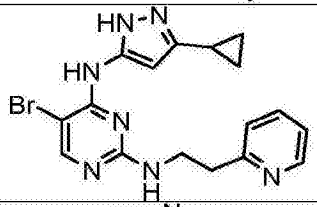
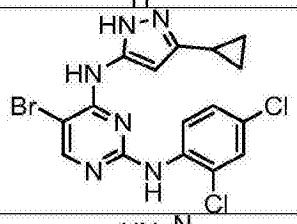
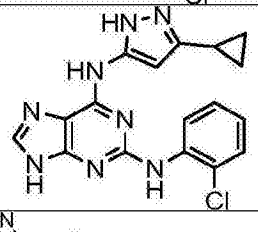
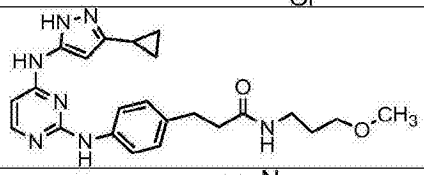
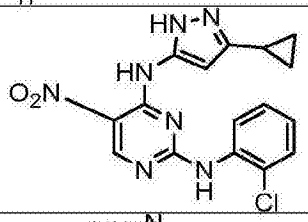
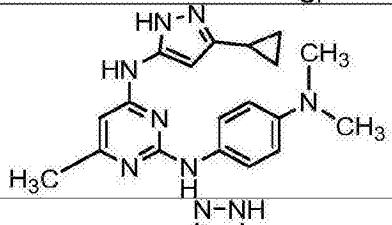
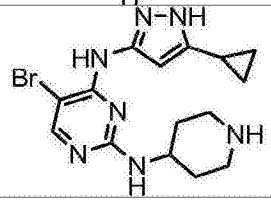
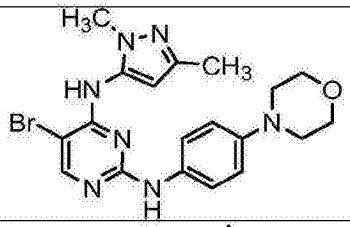
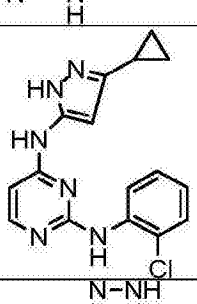
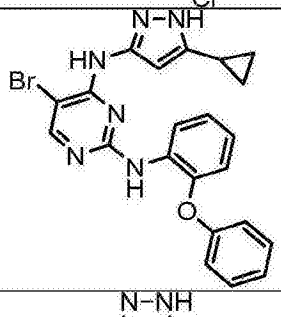
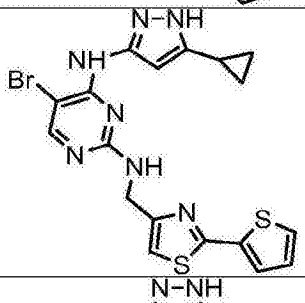
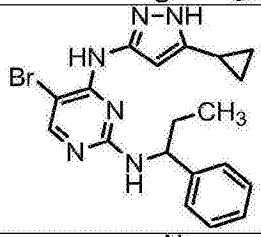
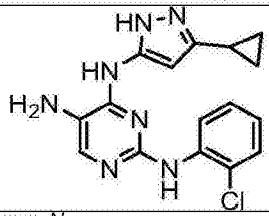
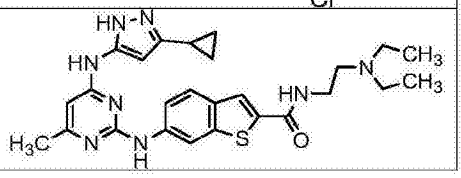
编号	结构
207	
208	
209	
210	
211	
212	
213	
214	

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

编号	结构
215	
216	
217	
218	
219	
220	
221	

[0821]

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

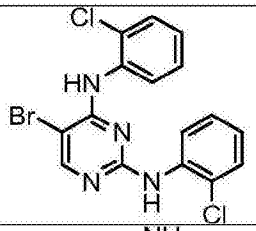
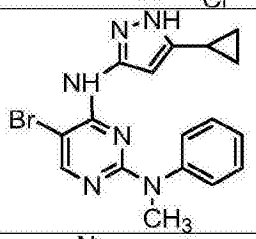
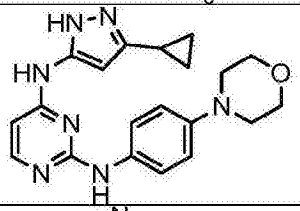
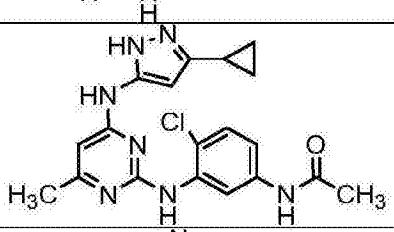
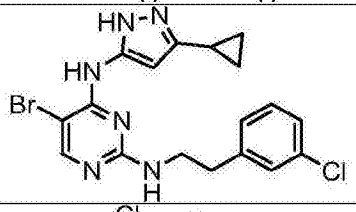
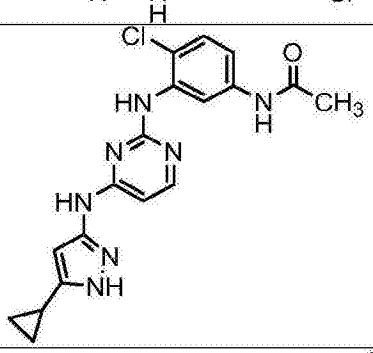
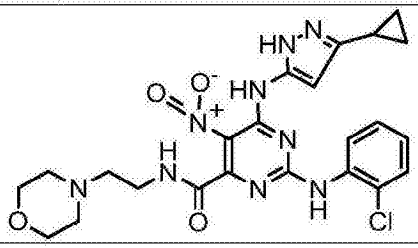
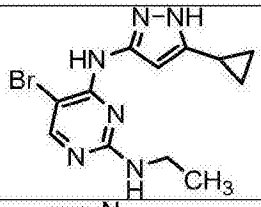
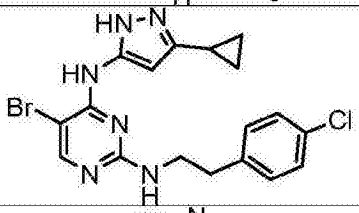
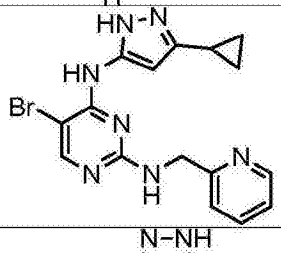
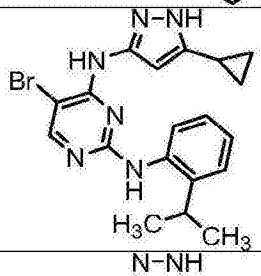
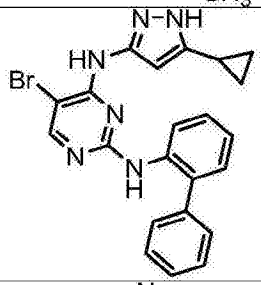
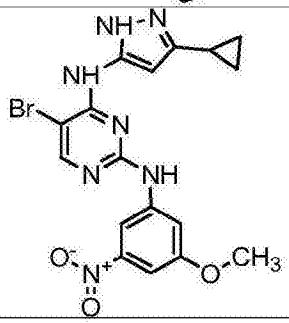
编号	结构
222	
223	
224	
225	
226	
227	
228	

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

编号	结构
229	
230	
231	
232	
233	
234	

[0822]

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

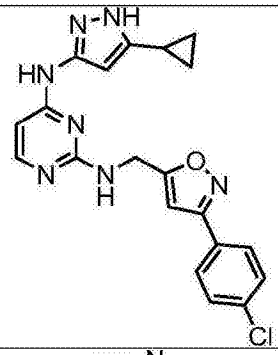
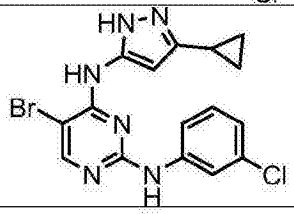
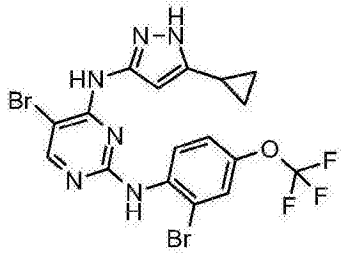
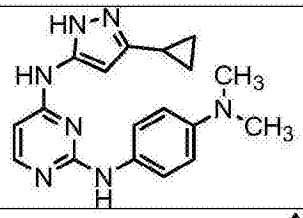
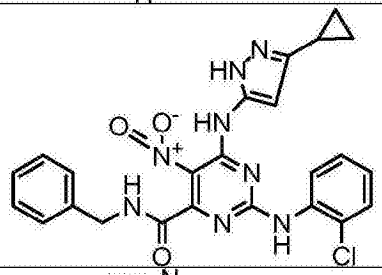
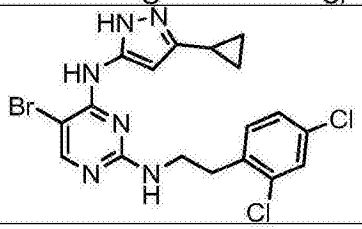
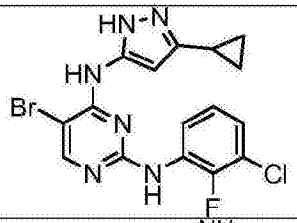
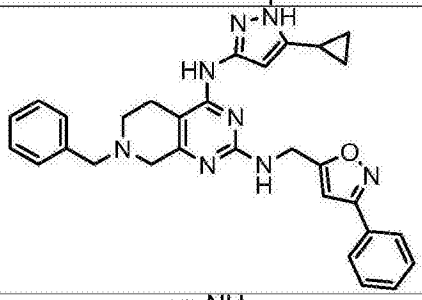
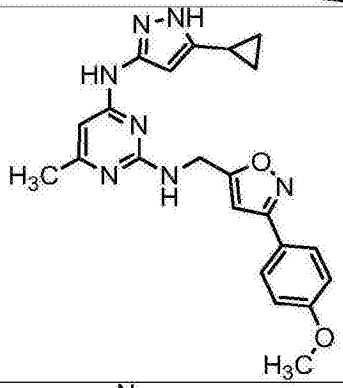
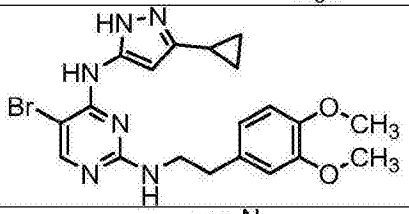
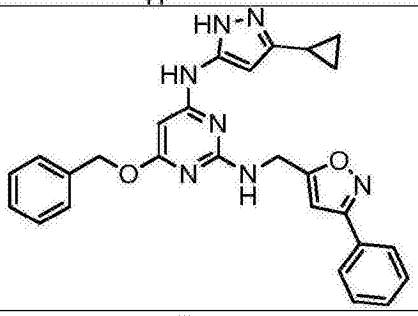
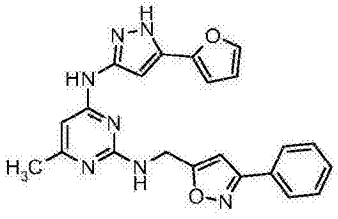
编号	结构
235	
236	
237	
238	
239	
240	

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

编号	结构
241	
242	
243	
244	
245	
246	

[0823]

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

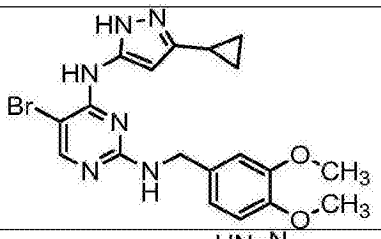
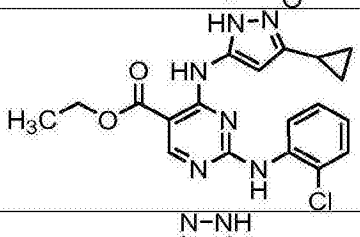
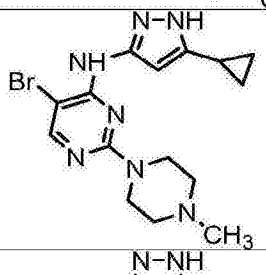
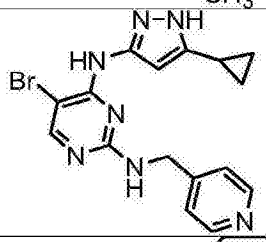
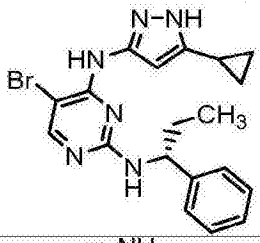
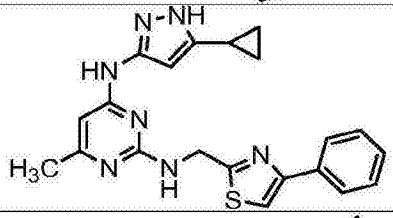
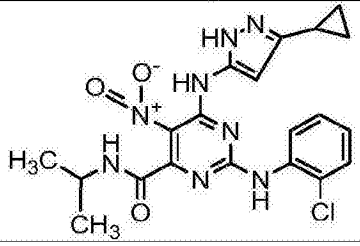
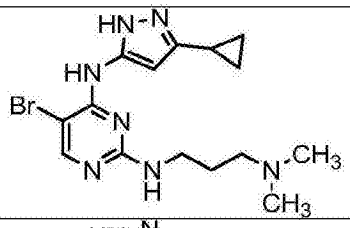
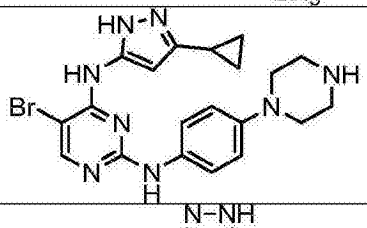
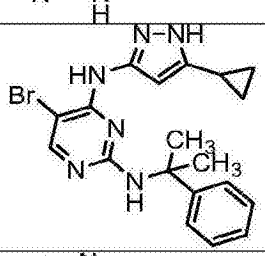
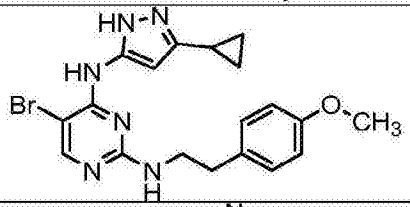
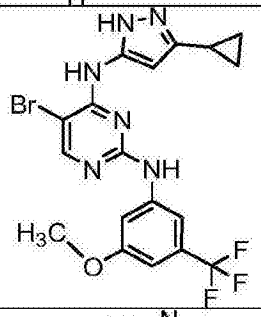
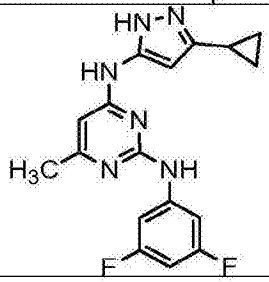
编号	结构
247	
248	
249	
250	
251	
252	
253	

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

编号	结构
254	
255	
256	
257	
258	
259	

[0824]

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

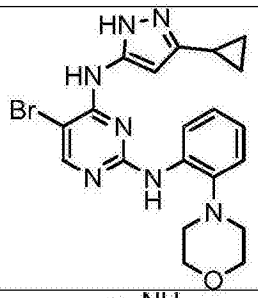
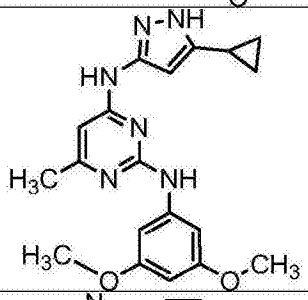
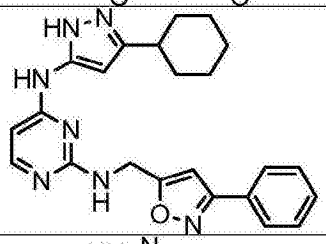
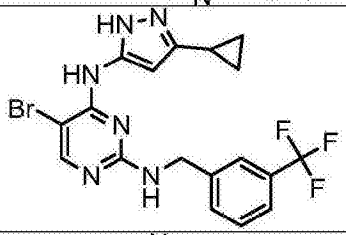
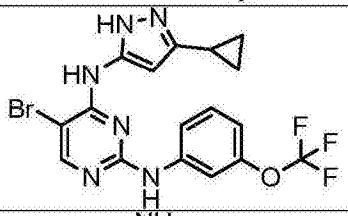
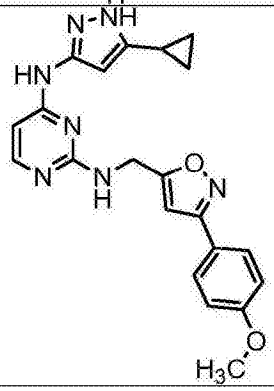
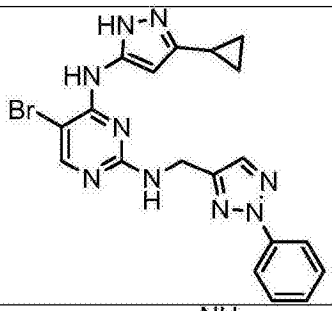
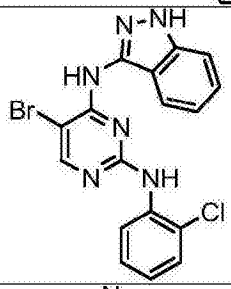
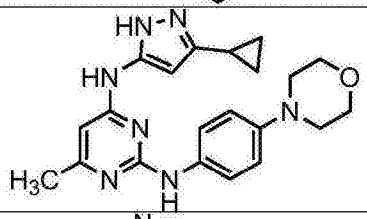
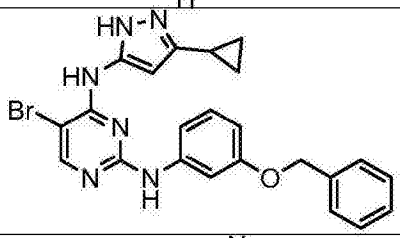
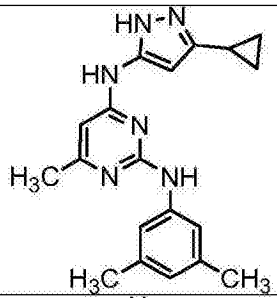
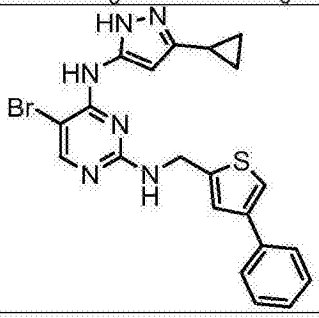
编号	结构
260	
261	
262	
263	
264	
265	

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

编号	结构
266	
267	
268	
269	
270	
271	

[0825]

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

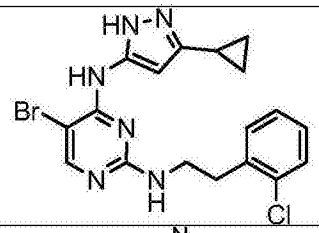
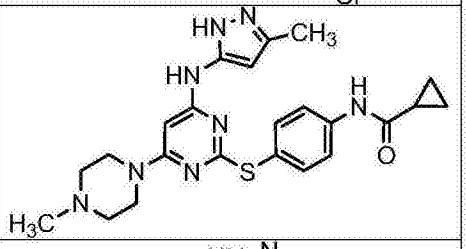
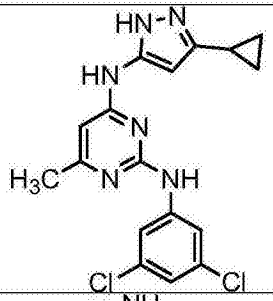
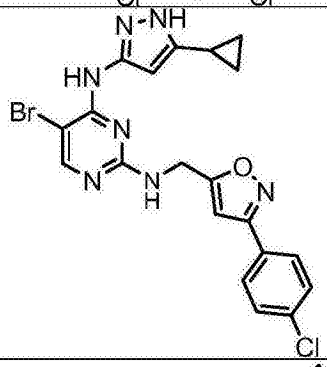
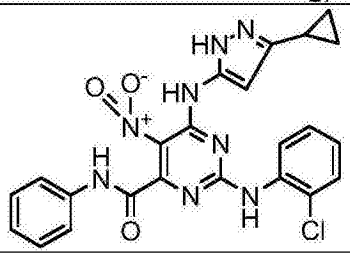
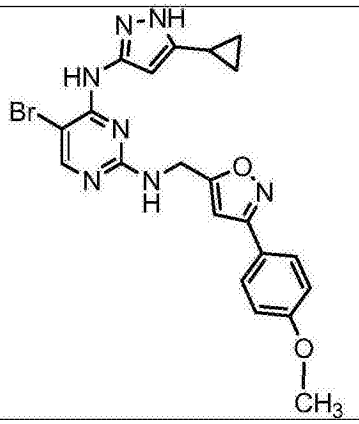
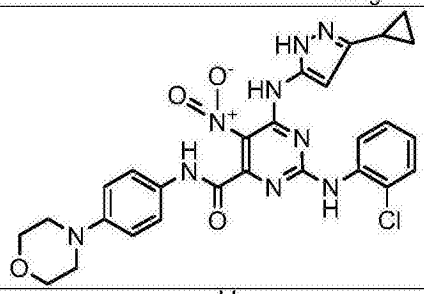
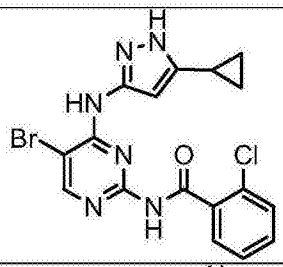
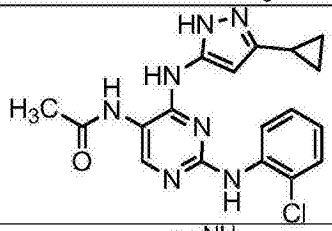
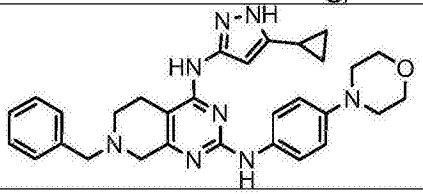
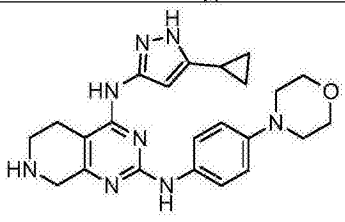
编号	结构
272	
273	
274	
275	
276	

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

编号	结构
277	
278	
279	
280	
281	
282	

[0826]

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

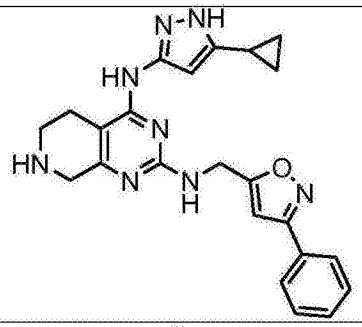
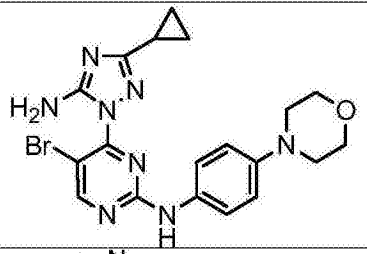
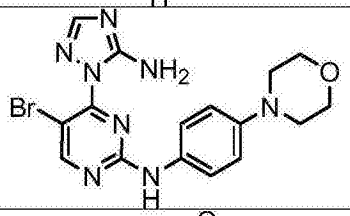
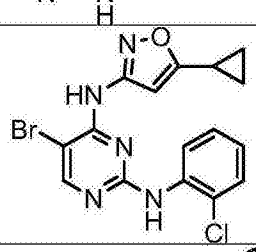
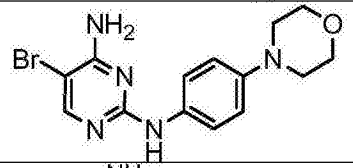
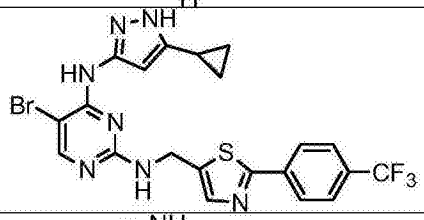
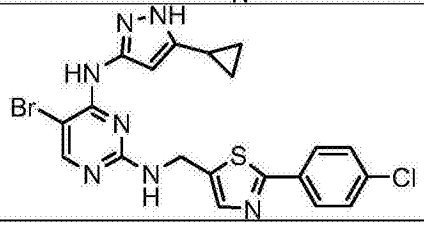
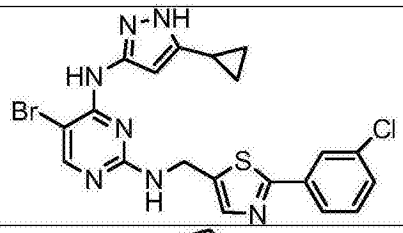
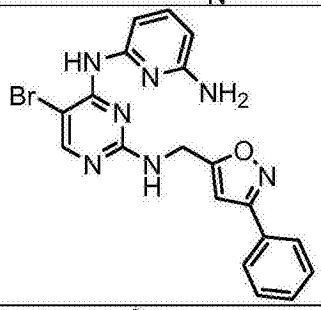
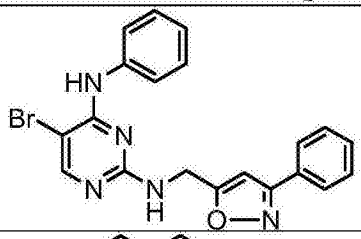
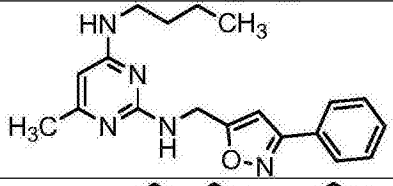
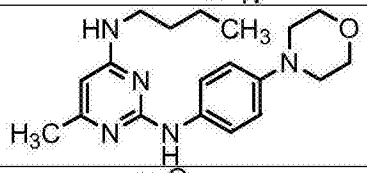
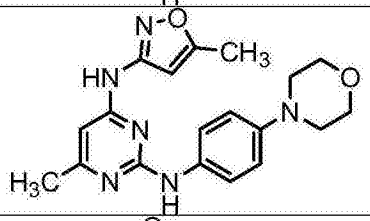
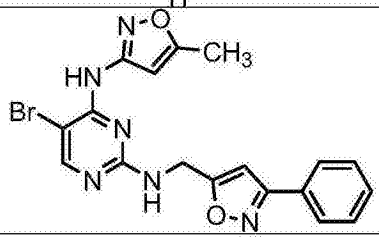
编号	结构
283	
284	
285	
286	
287	
288	
289	

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

编号	结构
290	
291	
292	
293	
294	
295	
296	

[0827]

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

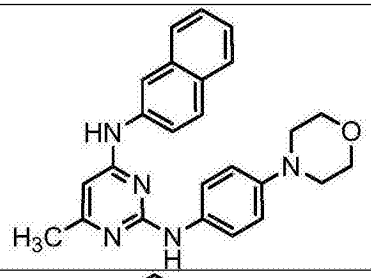
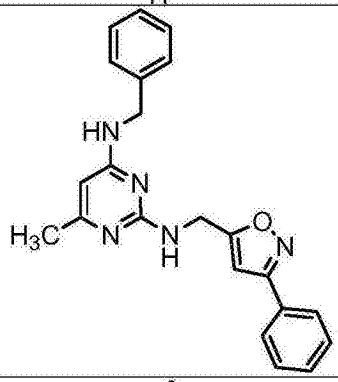
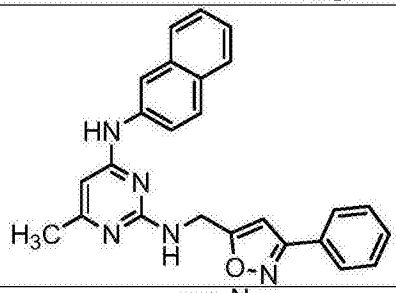
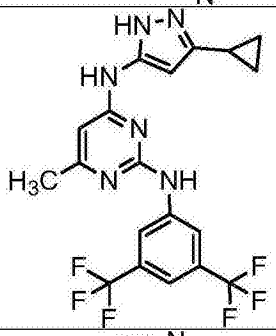
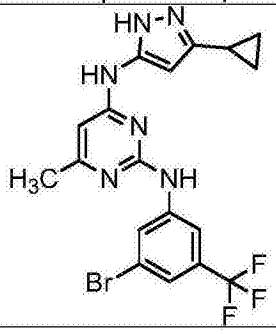
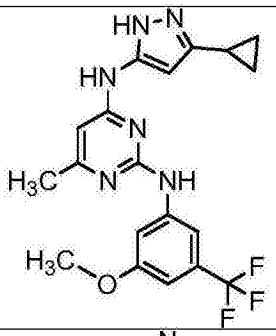
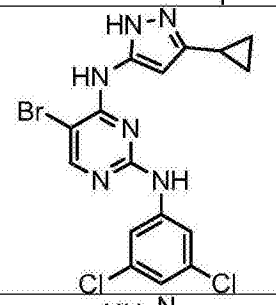
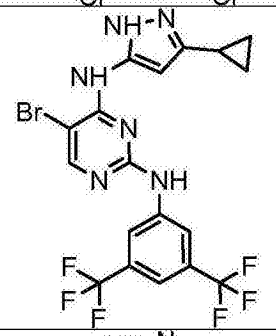
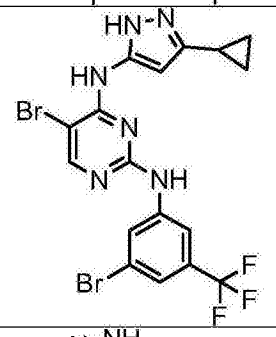
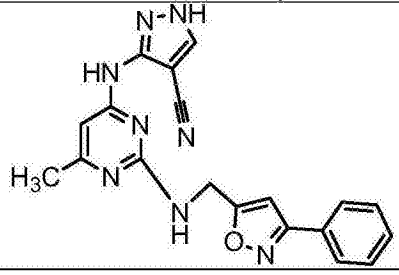
编号	结构
297	
298	
299	
300	
301	

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

编号	结构
302	
303	
304	
305	
306	

[0828]

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

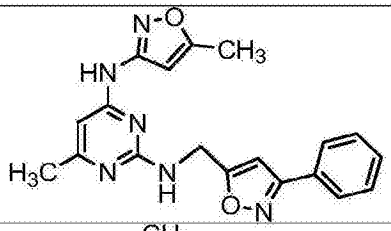
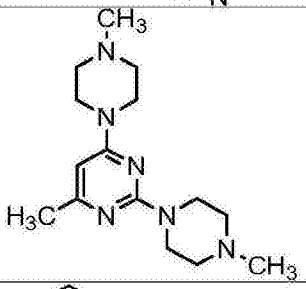
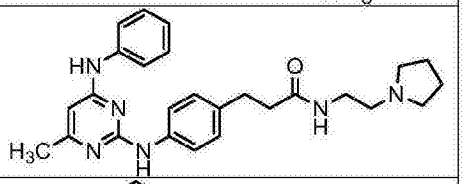
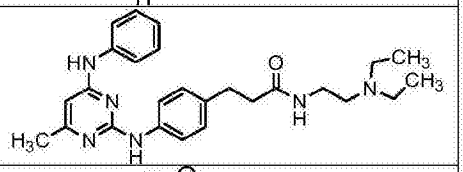
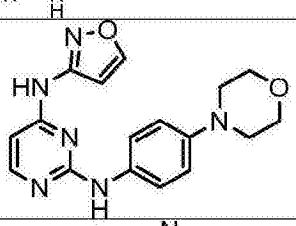
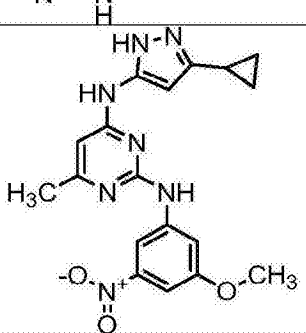
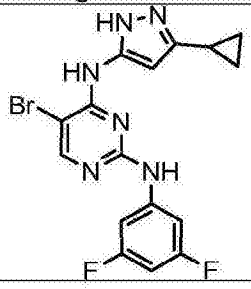
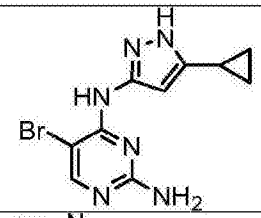
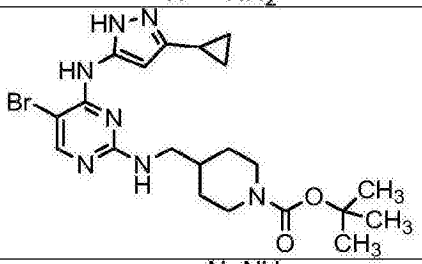
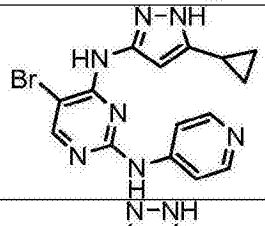
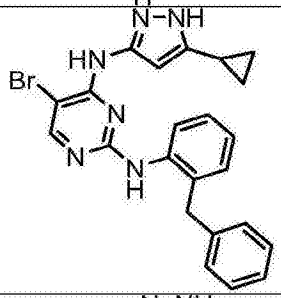
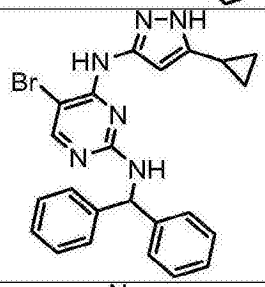
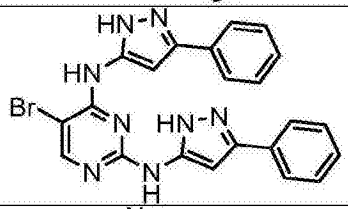
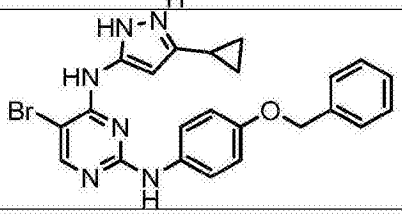
编号	结构
307	
308	
309	
310	
311	
312	
313	

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

编号	结构
314	
315	
316	
317	
318	
319	
320	

[0829]

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

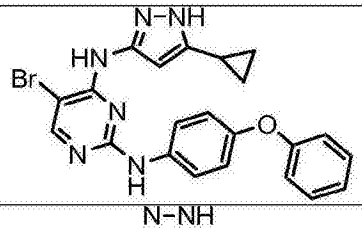
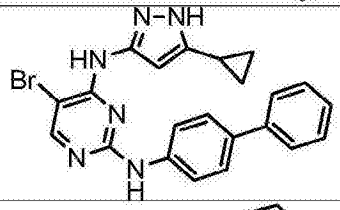
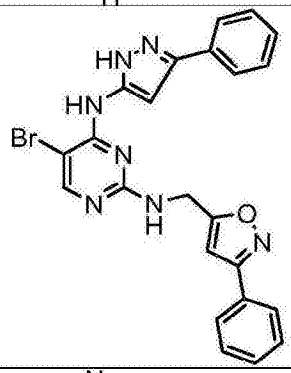
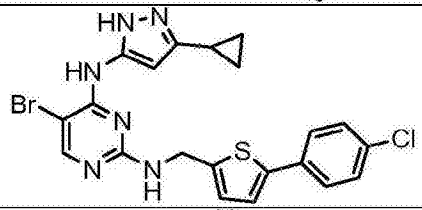
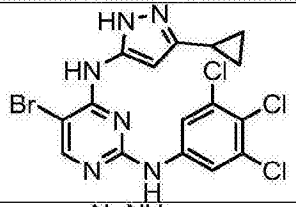
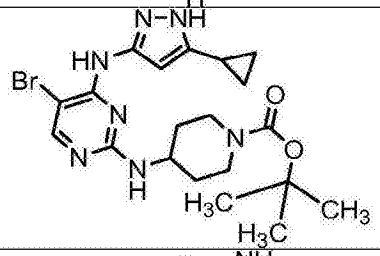
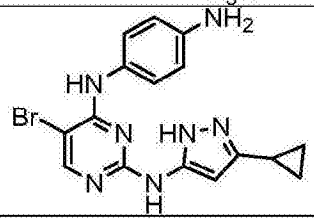
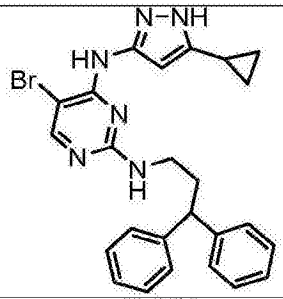
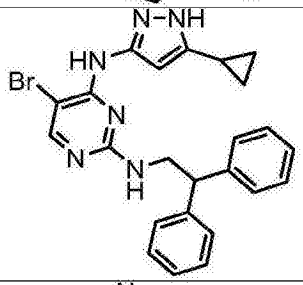
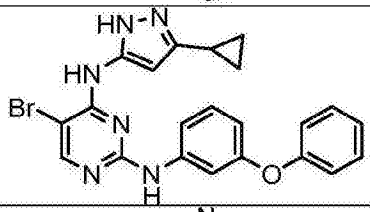
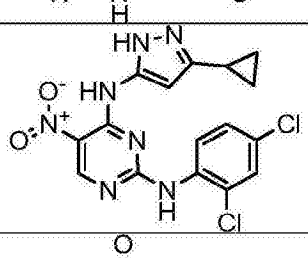
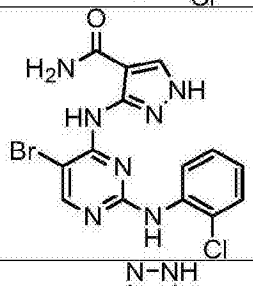
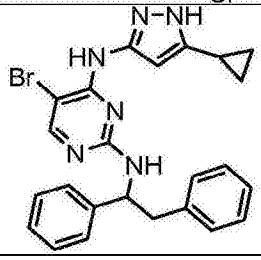
编号	结构
321	
322	
323	
324	
325	
326	
327	

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

编号	结构
328	
329	
330	
331	
332	
333	

[0830]

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

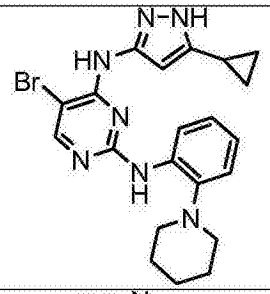
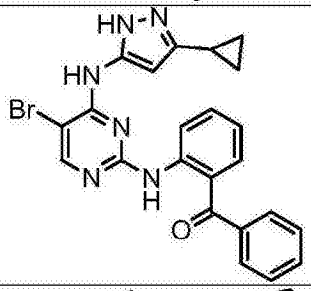
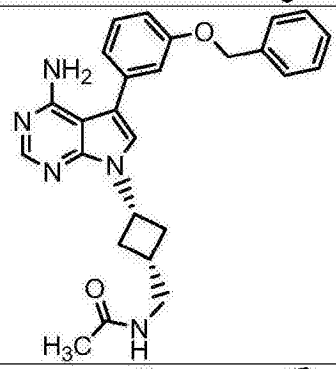
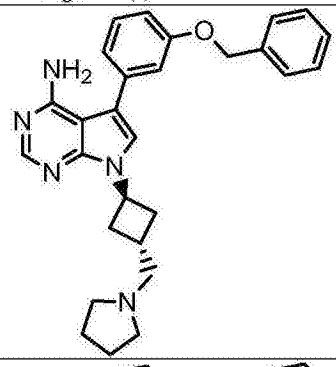
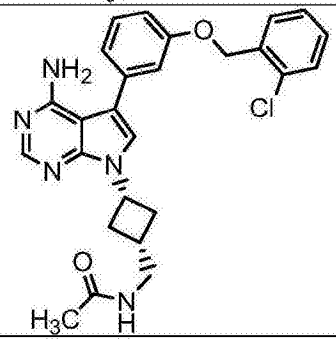
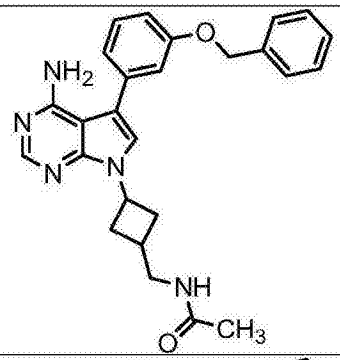
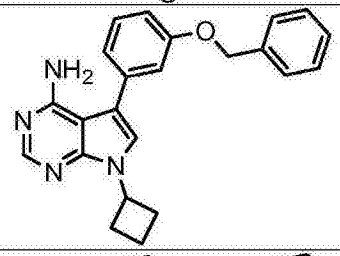
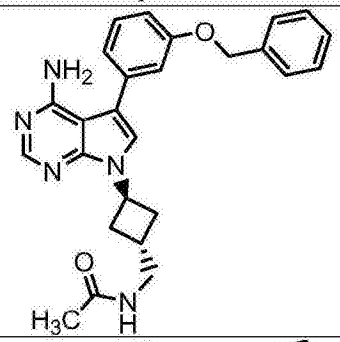
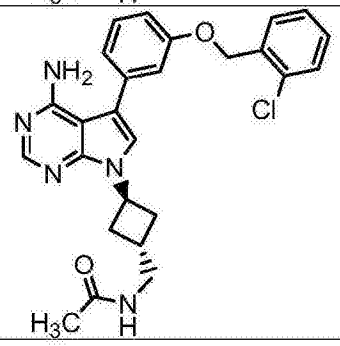
编号	结构
334	
335	
336	
337	
338	

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

编号	结构
339	
340	
341	
342	

[0831]

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

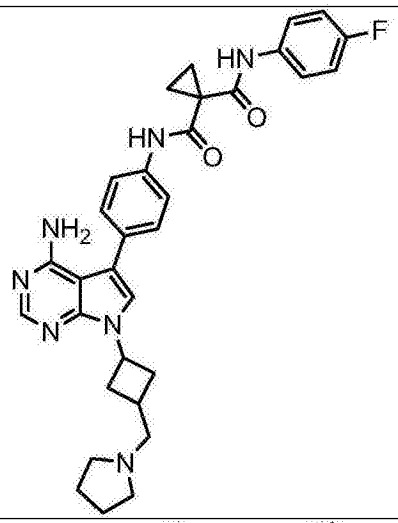
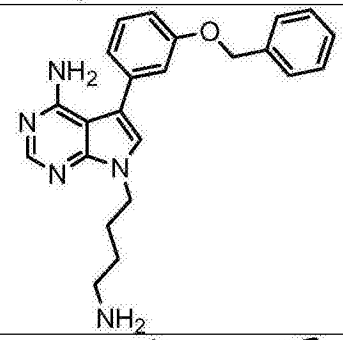
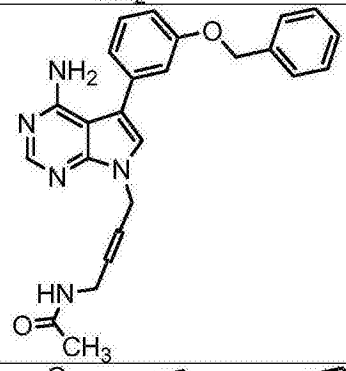
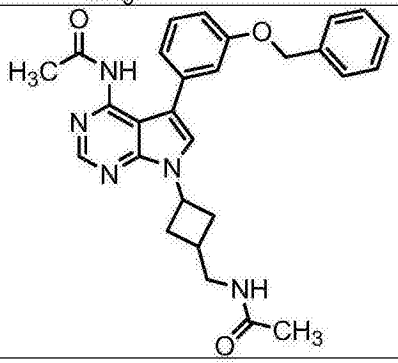
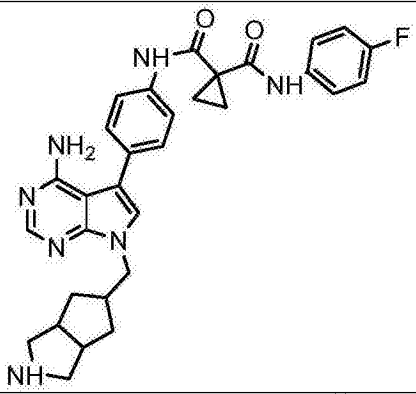
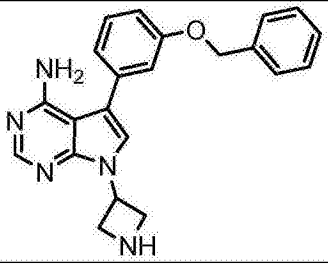
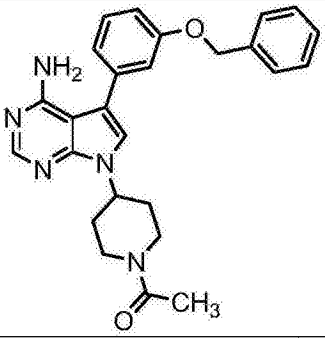
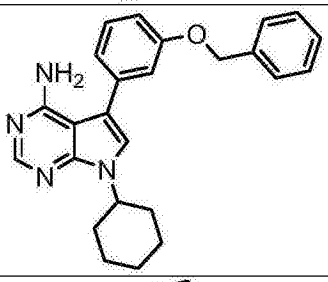
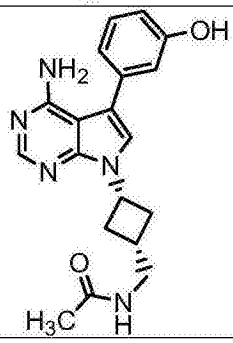
编号	结构
343	
344	
345	
346	

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

编号	结构
347	
348	
349	
350	
351	

[0832]

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

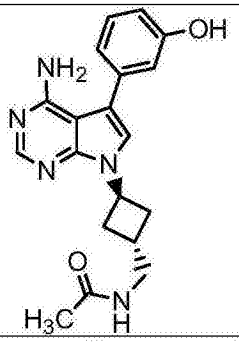
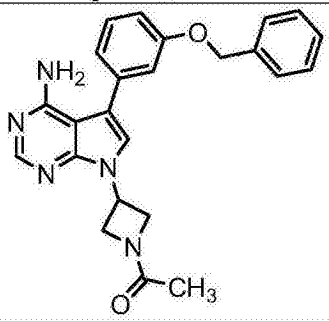
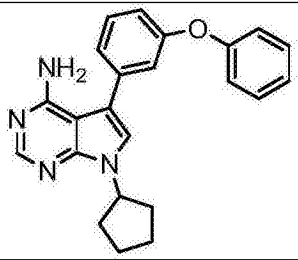
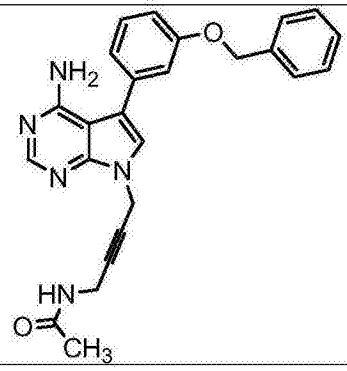
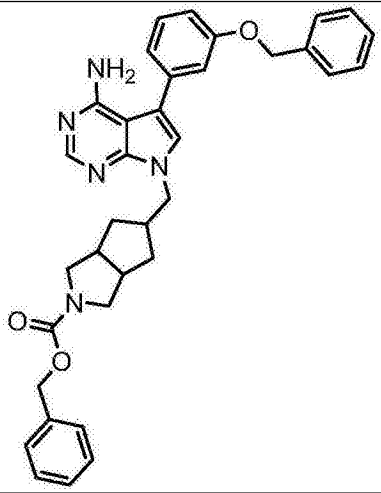
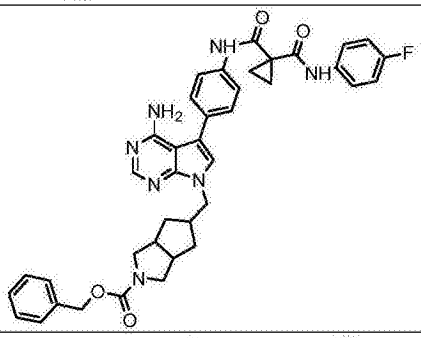
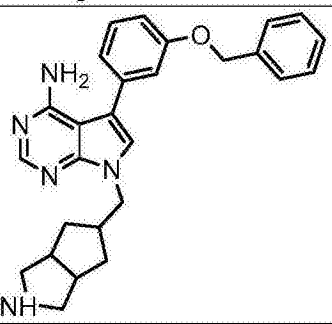
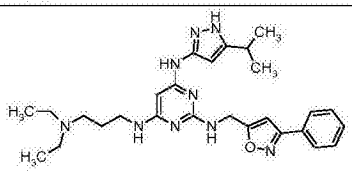
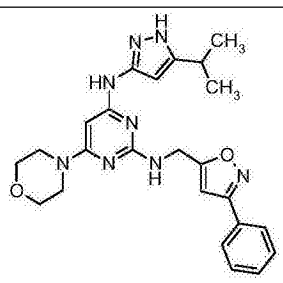
编号	结构
352	
353	
354	
355	

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

编号	结构
356	
357	
358	
495	
496	

[0833]

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

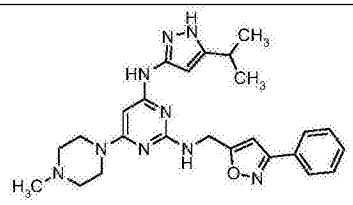
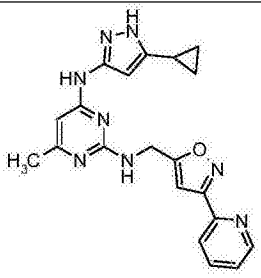
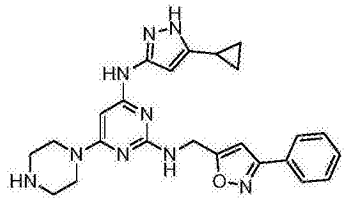
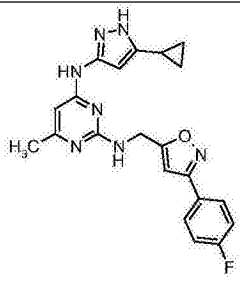
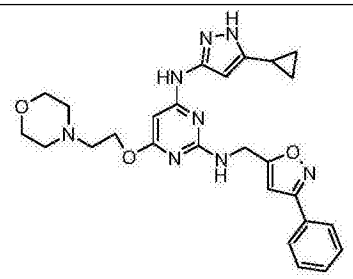
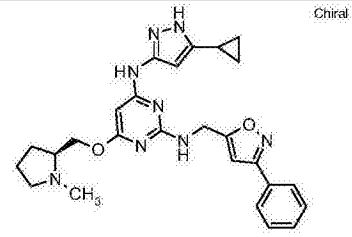
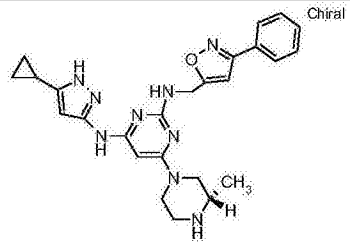
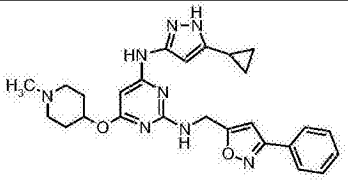
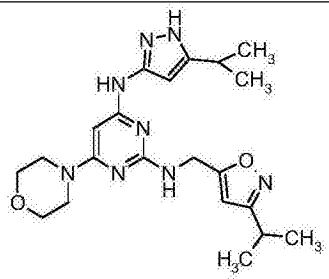
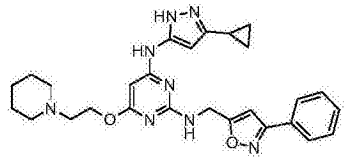
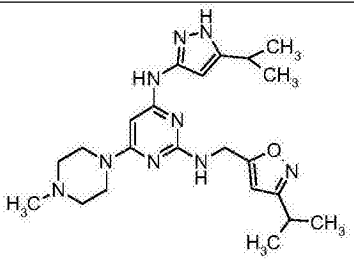
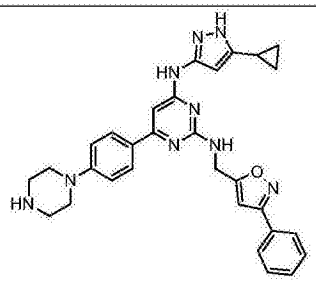
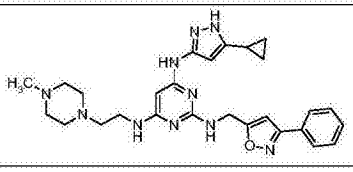
编号	结构
497	
498	
499	
500	
501	
502	 Chiral

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

编号	结构
503	 Chiral
504	
505	
506	
507	
508	
509	

[0834]

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

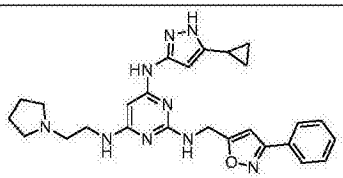
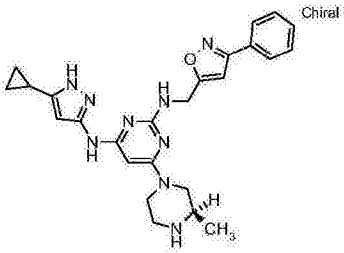
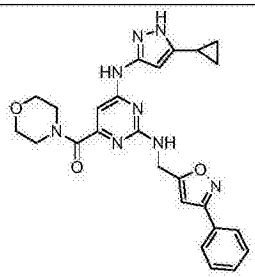
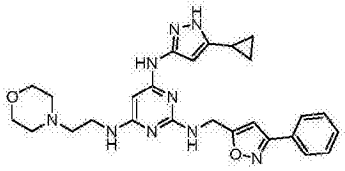
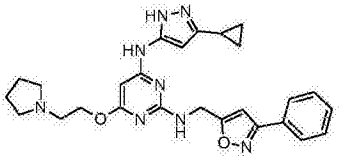
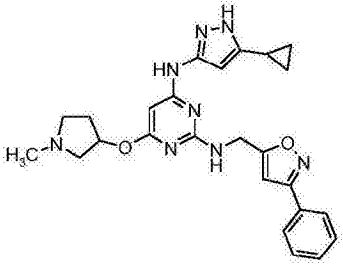
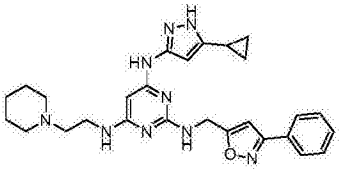
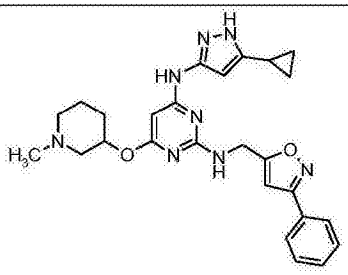
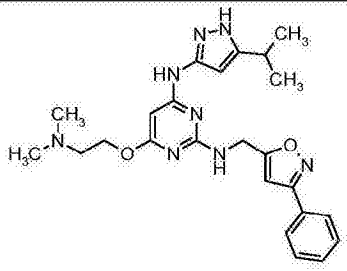
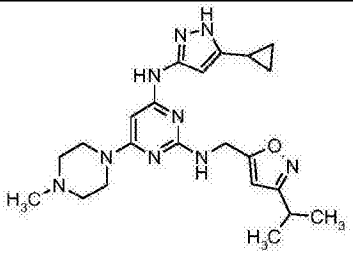
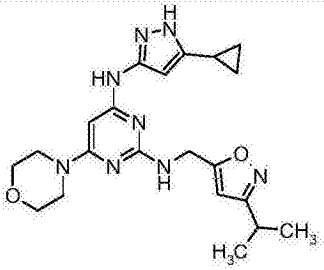
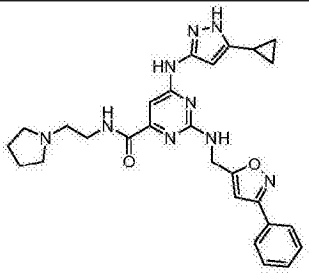
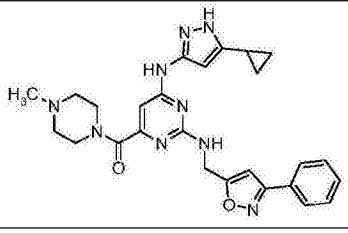
编号	结构
510	
511	
512	
513	
514	
515	
516	

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

编号	结构
517	
518	
519	
520	
521	
522	

[0835]

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

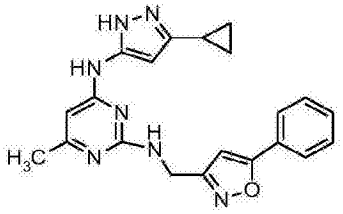
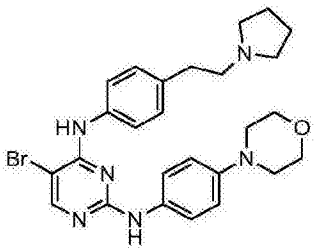
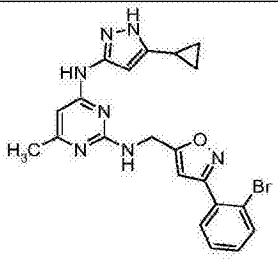
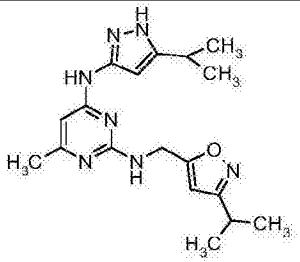
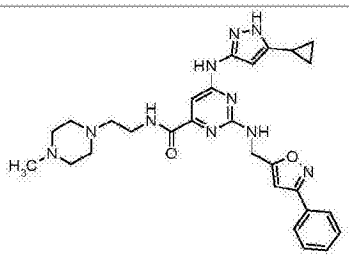
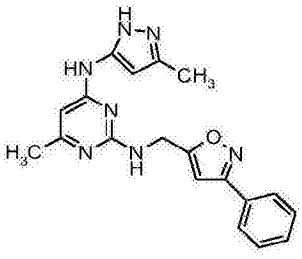
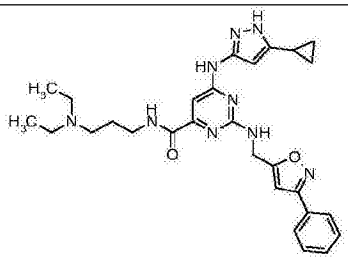
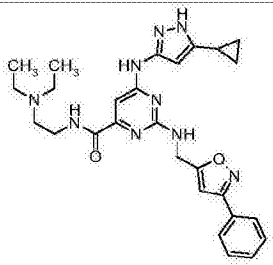
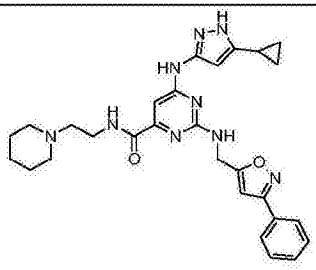
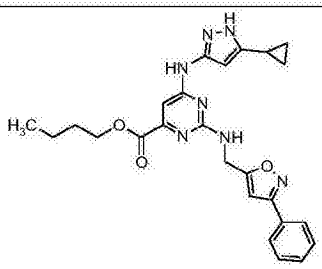
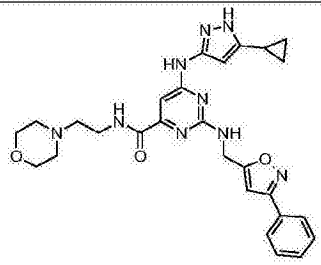
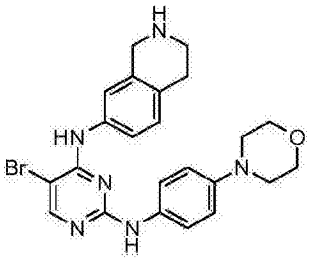
编号	结构
523	
524	
525	
526	
527	
528	

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

编号	结构
529	
530	
531	
532	
533	
534	

[0836]

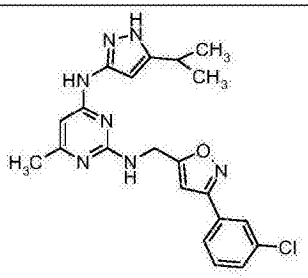
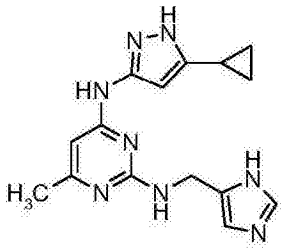
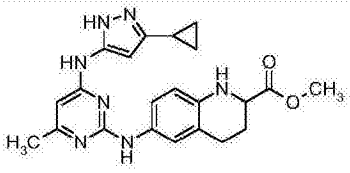
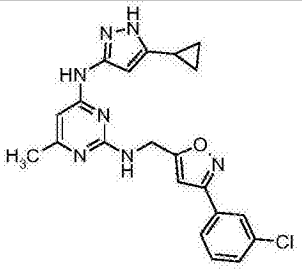
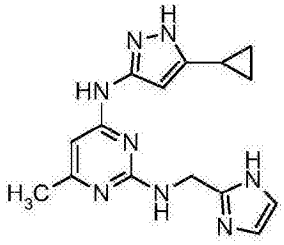
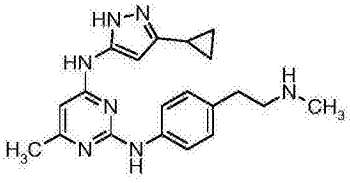
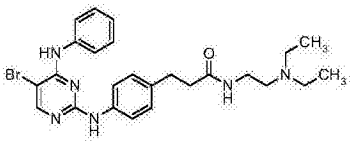
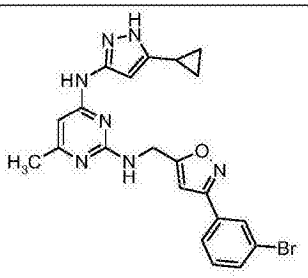
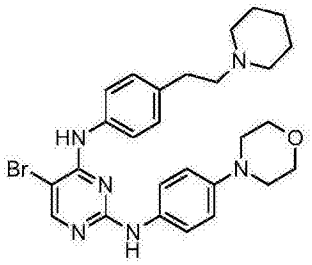
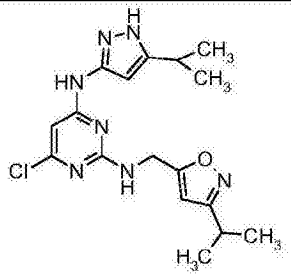
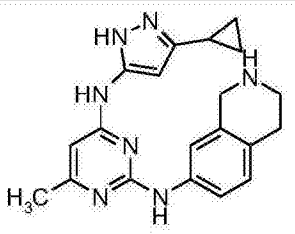
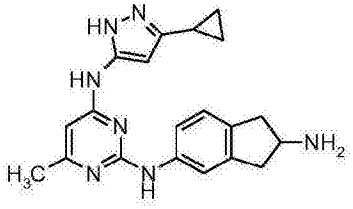
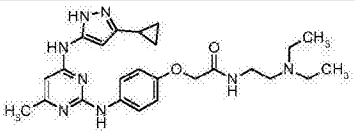
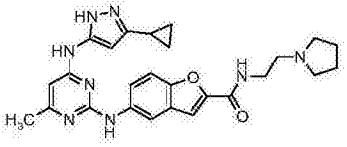
表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂	
编号	结构
535	
536	
537	
538	
539	
540	
541	

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂	
编号	结构
542	
543	
544	
545	
546	
547	
548	

[0837]

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

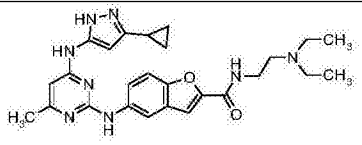
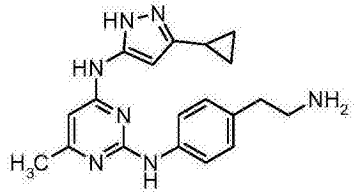
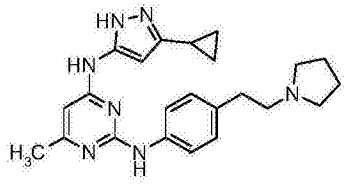
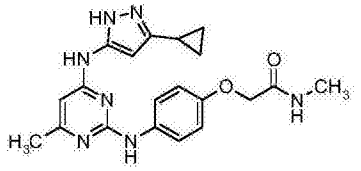
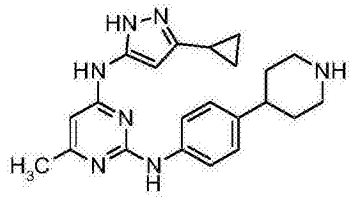
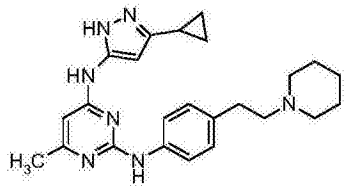
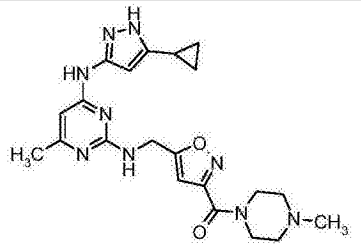
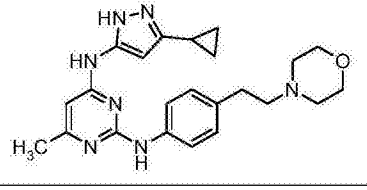
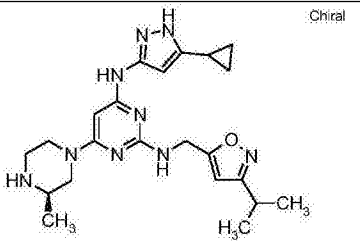
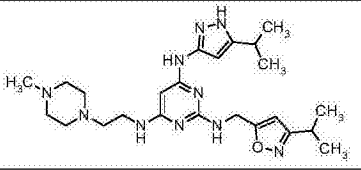
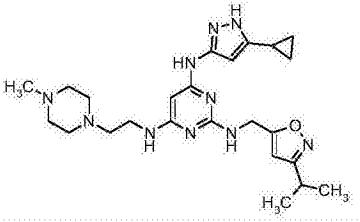
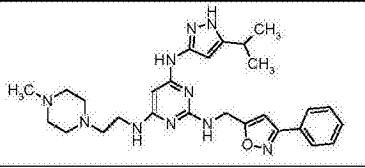
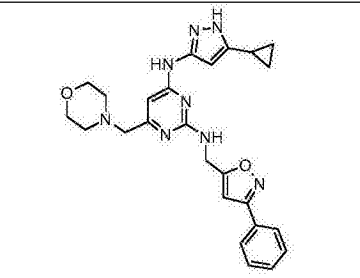
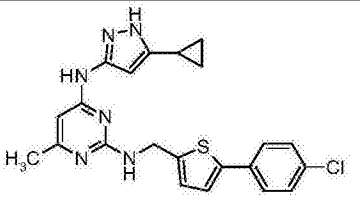
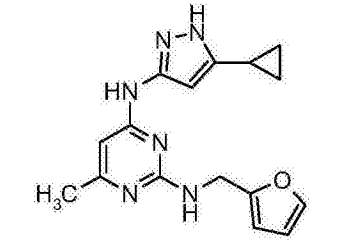
编号	结构
549	
550	
551	
552	
553	
554	
555	
556	

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂

编号	结构
557	
558	
559	
560	
561	
562	
563	

[0838]

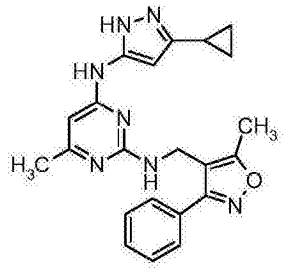
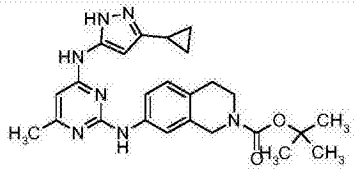
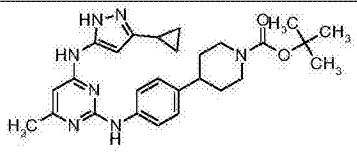
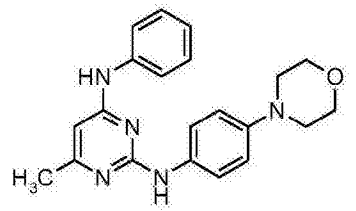
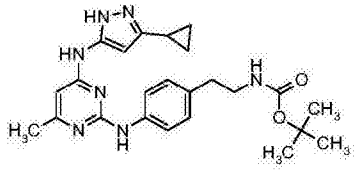
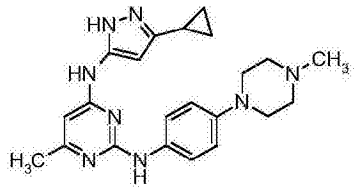
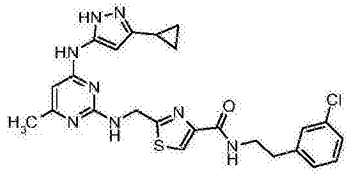
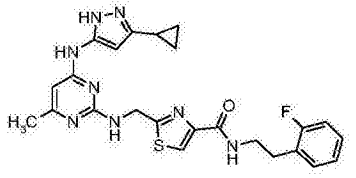
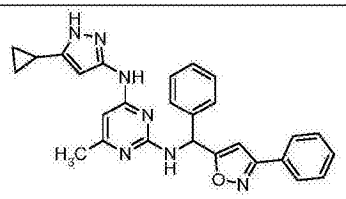
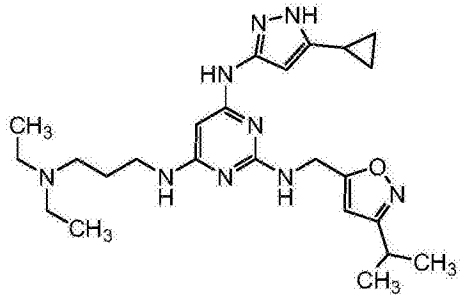
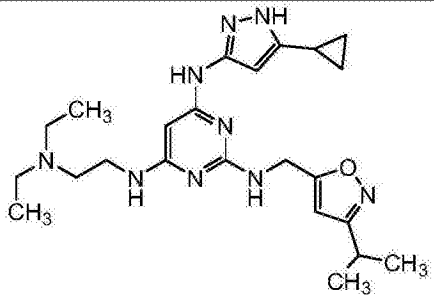
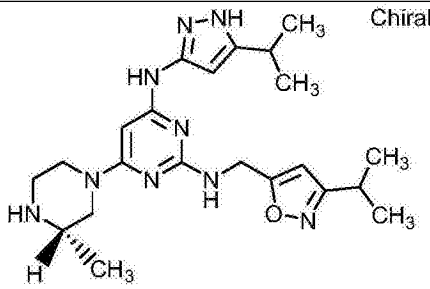
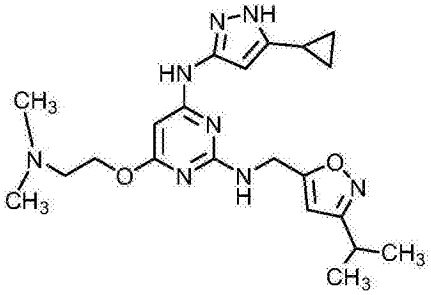
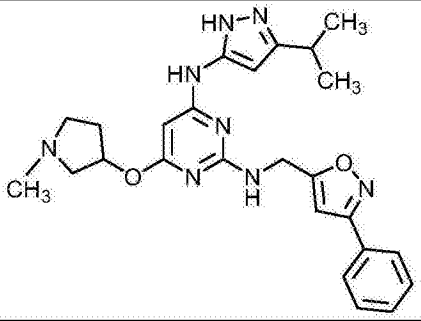
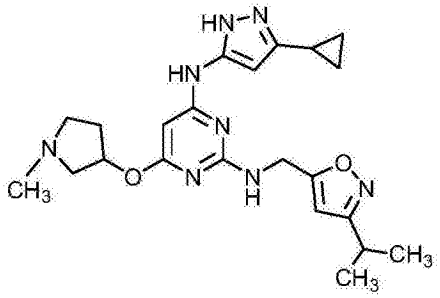
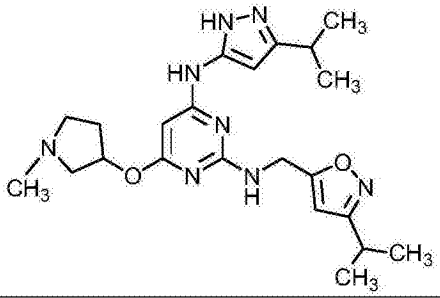
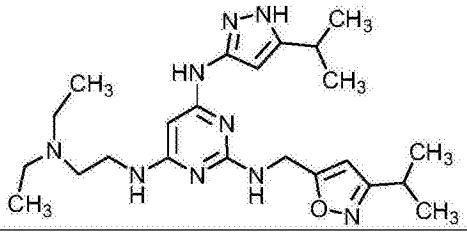
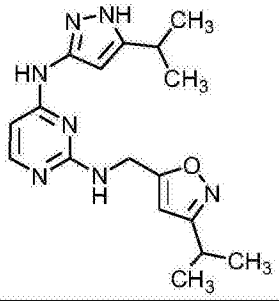
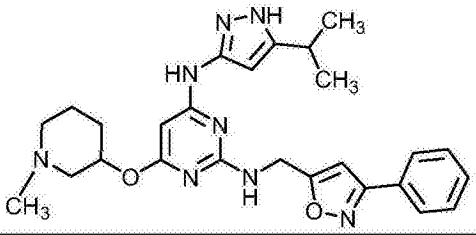
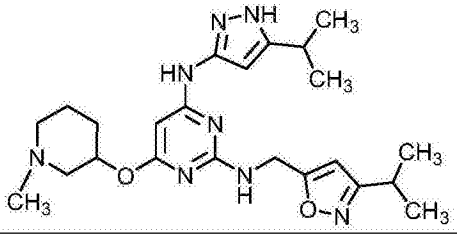
表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂	
编号	结构
564	
565	
566	
567	
568	
569	
570	
571	

表 5a. 代表性的 IGF-1R 抑制剂	
编号	结构
572	 和
	其单个几何异构体、立体异构体、外消旋体、对映体或非对映体，并且任选地作为其可药用的盐、溶剂化物或水合物。

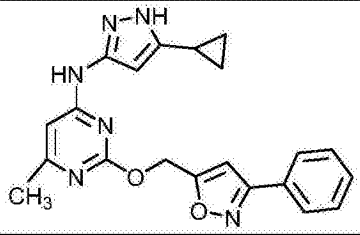
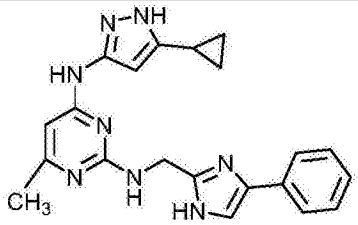
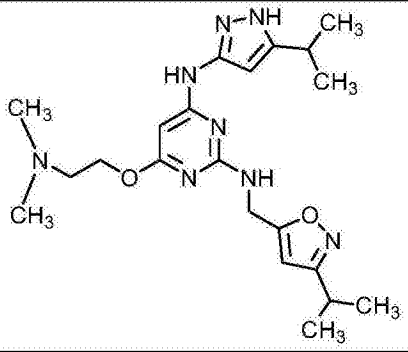
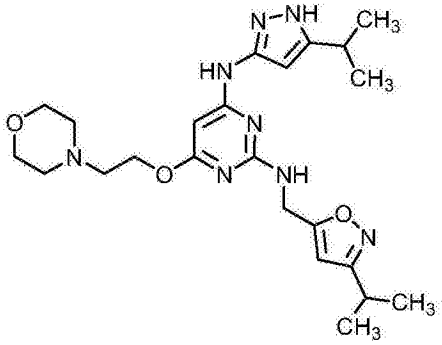
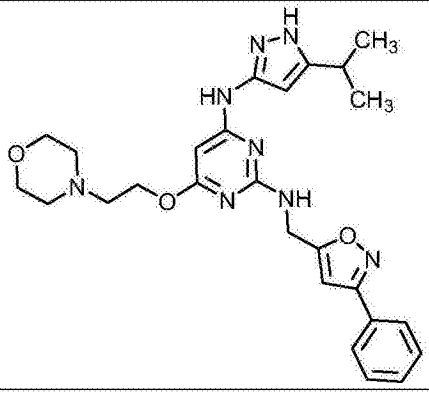
[0839]

表 5b. 其他代表性的 IGF1R 抑制剂		
编号	结构	名称
1		N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-N^6-[3-(二乙基氨基)丙基]-N^2-{[3-(1-甲基乙基)异噁唑-5-基]甲基}嘧啶-2,4,6-三胺
2		N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-N^6-[2-(二乙基氨基)乙基]-N^2-{[3-(1-甲基乙基)异噁唑-5-基]甲基}嘧啶-2,4,6-三胺
3	 Chiral	N^2-{[3-(1-甲基乙基)异噁唑-5-基]甲基}-N^4-[5-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-3-基]-6-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]嘧啶-2,4-二胺
4		N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-6-{[2-(二甲基氨基)乙基]氧基}-N^2-{[3-(1-甲基乙基)异噁唑-5-基]甲基}嘧啶-2,4-二胺
5		N^4-[3-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-5-基]-6-[(1-甲基吡咯烷-3-基)氧基]-N^2-[(3-苯基异噁唑-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺

[0840]

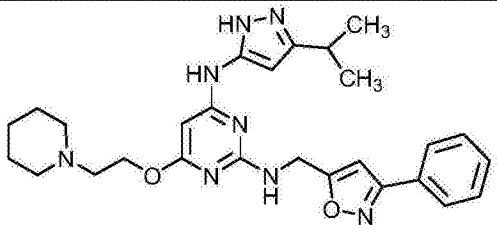
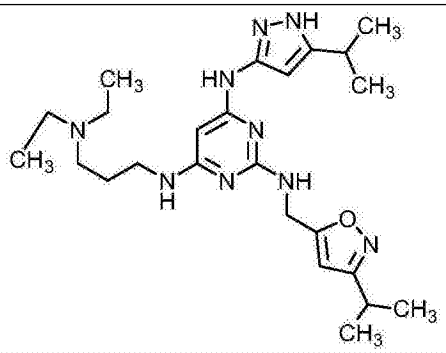
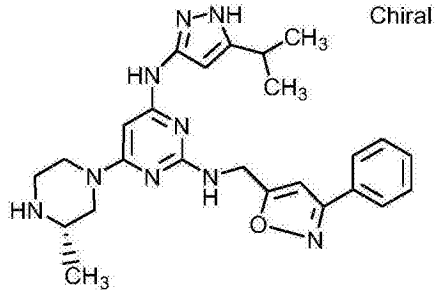
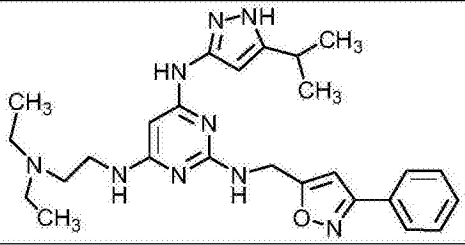
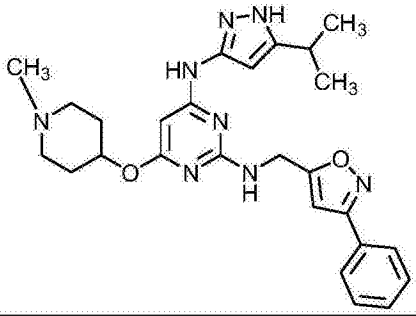
表 5b. 其他代表性的 IGF1R 抑制剂		
编号	结构	名称
6		*N*⁴-(3-环丙基-1*H*-吡唑-5-基)-*N*²-{[3-(1-甲基乙基)异噁唑-5-基]甲基}-6-[(1-甲基吡咯烷-3-基)氧基]嘧啶-2,4-二胺
7		*N*²-{[3-(1-甲基乙基)异噁唑-5-基]甲基}-*N*⁴-[3-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-5-基]-6-[(1-甲基吡咯烷-3-基)氧基]嘧啶-2,4-二胺
8		*N*⁴-[2-(二乙基氨基)乙基]-*N*²-{[3-(1-甲基乙基)异噁唑-5-基]甲基}-*N*⁶-[5-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-3-基]嘧啶-2,4,6-三胺
9		*N*²-{[3-(1-甲基乙基)异噁唑-5-基]甲基}-*N*⁴-[5-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-3-基]嘧啶-2,4-二胺
10		*N*⁴-[5-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-3-基]-6-[(1-甲基哌啶-3-基)氧基]-*N*²-[(3-苯基异噁唑-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺
11		*N*²-{[3-(1-甲基乙基)异噁唑-5-基]甲基}-*N*⁴-[5-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-3-基]-6-[(1-甲基哌啶-3-基)氧基]嘧啶-2,4-二胺

[0841]

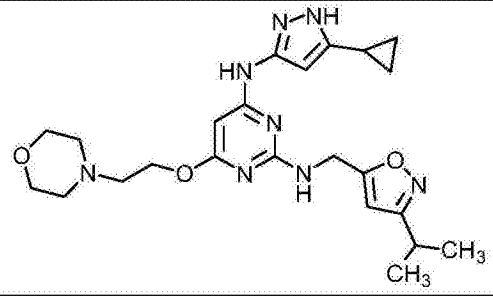
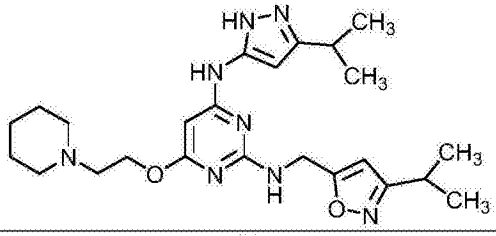
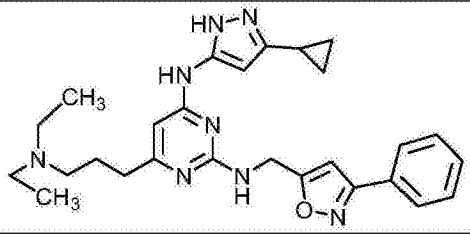
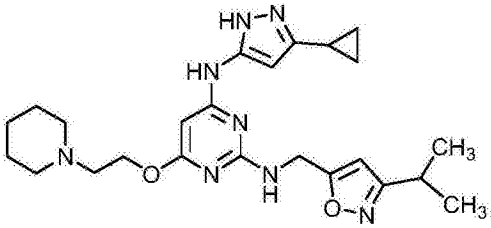
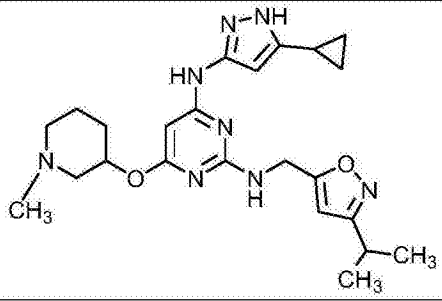
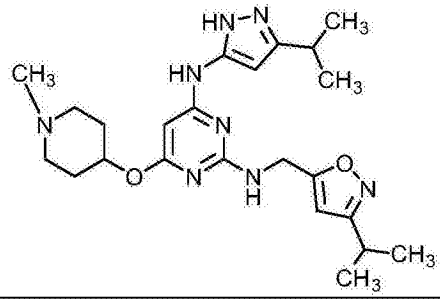
表 5b. 其他代表性的 IGF1R 抑制剂		
编号	结构	名称
12		*N*-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-6-甲基-2-{[(3-苯基异噁唑-5-基)甲基]氧基}嘧啶-4-胺
13		N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-6-甲基-N^2-[(4-苯基-1*H*-咪唑-2-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺
14		6-{[2-(二甲基氨基)乙基]氧基}-N^2-{[3-(1-甲基乙基)异噁唑-5-基]甲基}-N^4-[5-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-3-基]嘧啶-2,4-二胺
15		N^2-{[3-(1-甲基乙基)异噁唑-5-基]甲基}-N^4-[5-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-3-基]-6-[(2-吗啉-4-基乙基)氧基]嘧啶-2,4-二胺
16		N^4-[5-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-3-基]-6-[(2-吗啉-4-基乙基)氧基]-N^2-[(3-苯基异噁唑-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺

[0842]

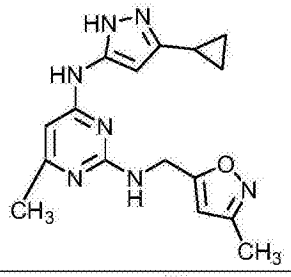
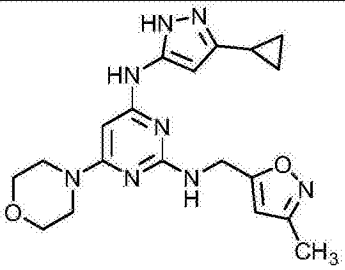
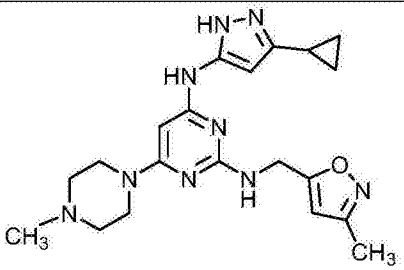
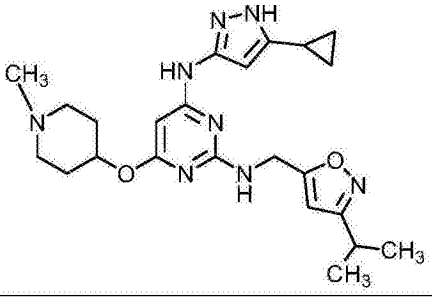
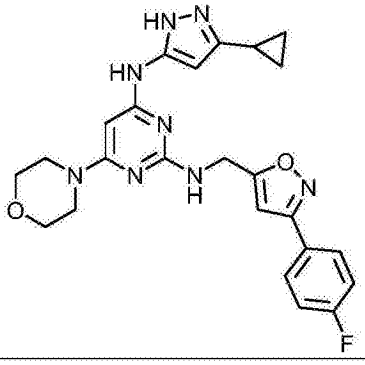
表 5b. 其他代表性的 IGF1R 抑制剂

编号	结构	名称
17		*N*⁴-[3-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-5-基]-*N*²-[(3-苯基异噁唑-5-基)甲基]-6-[(2-哌啶-1-基乙基)氧基]嘧啶-2,4-二胺
18		*N*⁴-[3-(二乙基氨基)丙基]-*N*²-{[3-(1-甲基乙基)异噁唑-5-基]甲基}-*N*⁶-[5-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-3-基]嘧啶-2,4,6-三胺
19		*N*⁴-[5-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-3-基]-6-[(3*S*)-3-甲基哌嗪-1-基]-*N*²-[(3-苯基异噁唑-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺
20		*N*⁴-[2-(二乙基氨基)乙基]-*N*⁶-[5-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-3-基]-*N*²-[(3-苯基异噁唑-5-基)甲基]嘧啶-2,4,6-三胺
21		*N*⁴-[5-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-3-基]-6-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]-*N*²-[(3-苯基异噁唑-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺

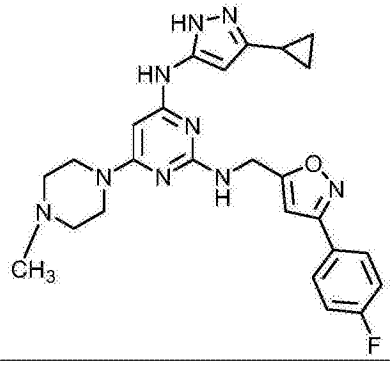
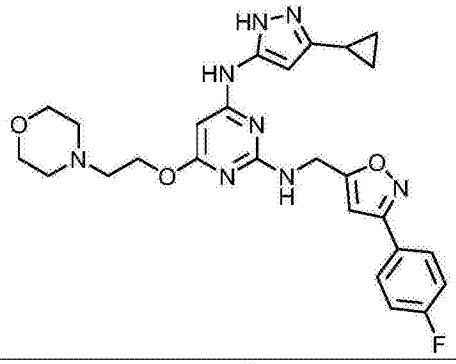
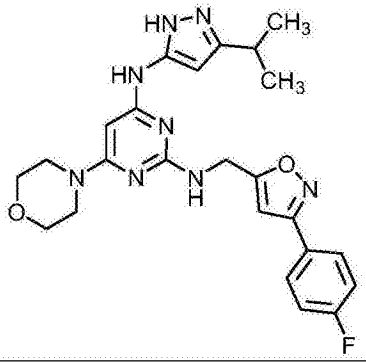
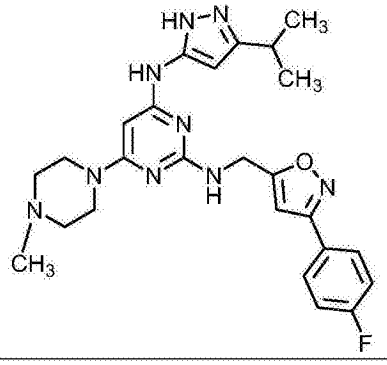
[0843]

表 5b. 其他代表性的 IGF1R 抑制剂		
编号	结构	名称
22		N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-N^2-{[3-(1-甲基乙基)异噁唑-5-基]甲基}-6-[(2-吗啉-4-基乙基)氧基]嘧啶-2,4-二胺
23		N^2-{[3-(1-甲基乙基)异噁唑-5-基]甲基}-N^4-[3-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-5-基]-6-[(2-哌啶-1-基乙基)氧基]嘧啶-2,4-二胺
24		N^4-(3-环丙基-1*H*-吡唑-5-基)-6-[3-(二乙基氨基)丙基]-N^2-[(3-苯基异噁唑-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺
25		N^4-(3-环丙基-1*H*-吡唑-5-基)-N^2-{[3-(1-甲基乙基)异噁唑-5-基]甲基}-6-[(2-哌啶-1-基乙基)氧基]嘧啶-2,4-二胺
26		N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-N^2-{[3-(1-甲基乙基)异噁唑-5-基]甲基}-6-[(1-甲基哌啶-3-基)氧基]嘧啶-2,4-二胺
27		N^2-{[3-(1-甲基乙基)异噁唑-5-基]甲基}-N^4-[3-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-5-基]-6-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]嘧啶-2,4-二胺

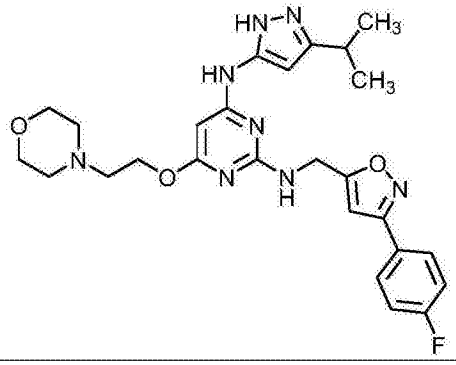
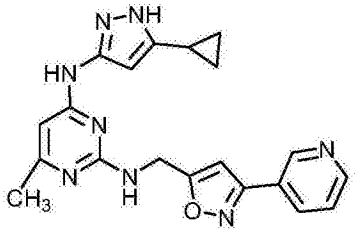
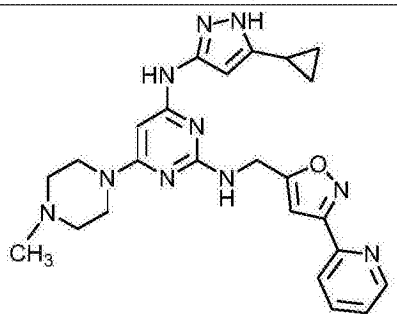
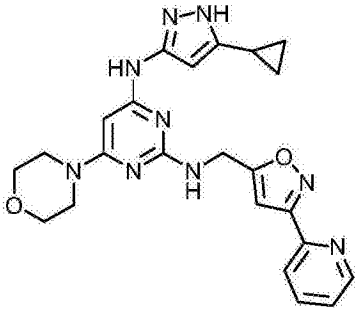
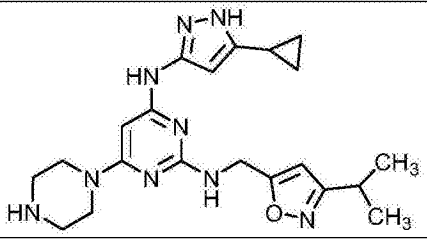
[0844]

表 5b. 其他代表性的 IGF1R 抑制剂		
编号	结构	名称
28		N^4-(3-环丙基-1*H*-吡唑-5-基)-6-甲基-N^2-[(3-甲基异噁唑-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺
29		N^4-(3-环丙基-1*H*-吡唑-5-基)-N^2-[(3-甲基异噁唑-5-基)甲基]-6-吗啉-4-基嘧啶-2,4-二胺
30		N^4-(3-环丙基-1*H*-吡唑-5-基)-N^2-[(3-甲基异噁唑-5-基)甲基]-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-2,4-二胺
31		N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-N^2-{[3-(1-甲基乙基)异噁唑-5-基]甲基}-6-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]嘧啶-2,4-二胺
32		N^4-(3-环丙基-1*H*-吡唑-5-基)-N^2-{[3-(4-氟苯基)异噁唑-5-基]甲基}-6-吗啉-4-基嘧啶-2,4-二胺

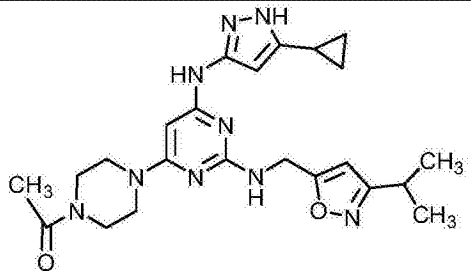
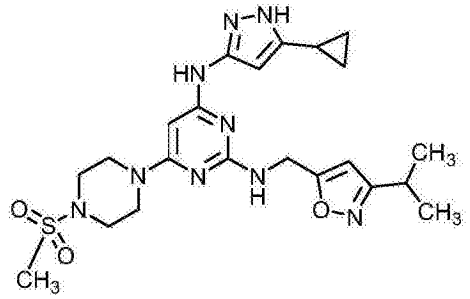
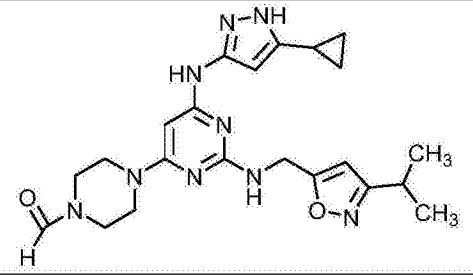
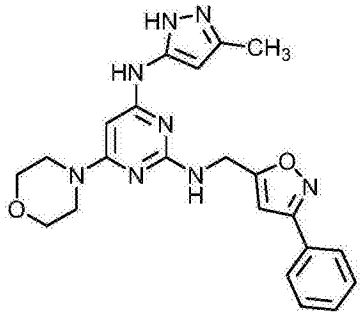
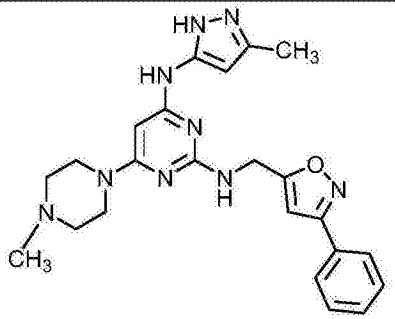
[0845]

表 5b. 其他代表性的 IGF1R 抑制剂		
编号	结构	名称
33		N^4-(3-环丙基-1*H*-吡唑-5-基)-N^2-{[3-(4-氟苯基)异噁唑-5-基]甲基}-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-2,4-二胺
34		N^4-(3-环丙基-1*H*-吡唑-5-基)-N^2-{[3-(4-氟苯基)异噁唑-5-基]甲基}-6-[(2-吗啉-4-基乙基)氧基]嘧啶-2,4-二胺
35		N^2-{[3-(4-氟苯基)异噁唑-5-基]甲基}-N^4-[3-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-5-基]-6-吗啉-4-基嘧啶-2,4-二胺
36		N^2-{[3-(4-氟苯基)异噁唑-5-基]甲基}-N^4-[3-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-5-基]-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-2,4-二胺

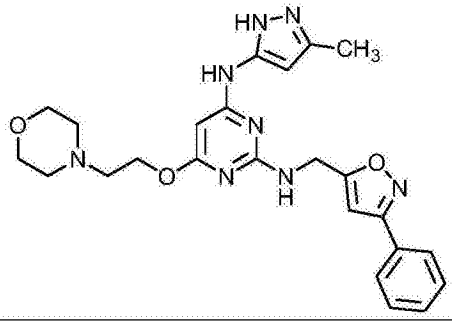
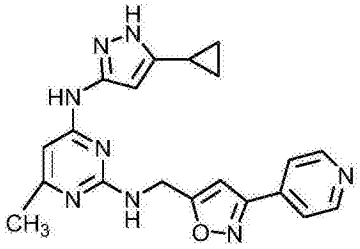
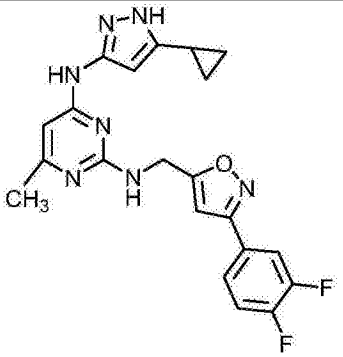
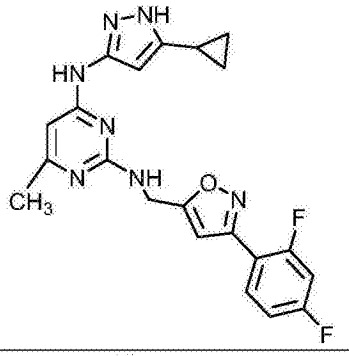
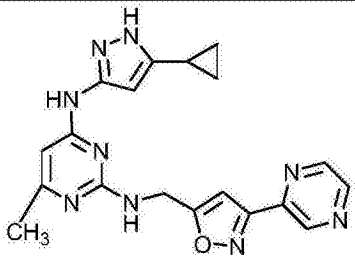
[0846]

表 5b. 其他代表性的 IGF1R 抑制剂		
编号	结构	名称
37		N^2-{[3-(4-氟苯基)异噁唑-5-基]甲基}-N^4-[3-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-5-基]-6-[(2-吗啉-4-基乙基)氧基]嘧啶-2,4-二胺
38		N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-6-甲基-N^2-[(3-吡啶-3-基异噁唑-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺
39		N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-N^2-[(3-吡啶-2-基异噁唑-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺
40		N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-6-吗啉-4-基-N^2-[(3-吡啶-2-基异噁唑-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺
41		N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-N^2-{[3-(1-甲基乙基)异噁唑-5-基]甲基}-6-哌嗪-1-基嘧啶-2,4-二胺

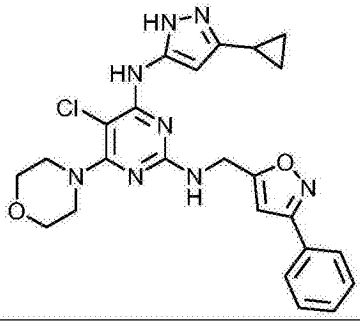
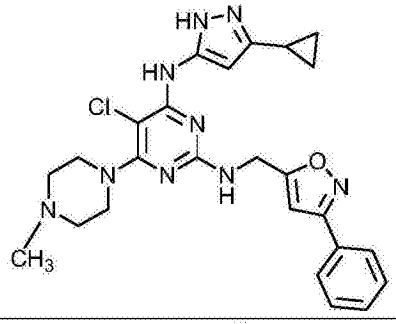
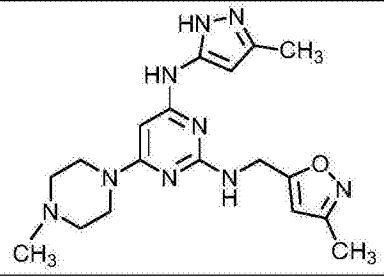
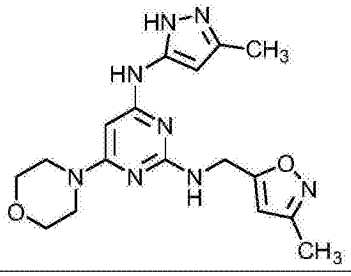
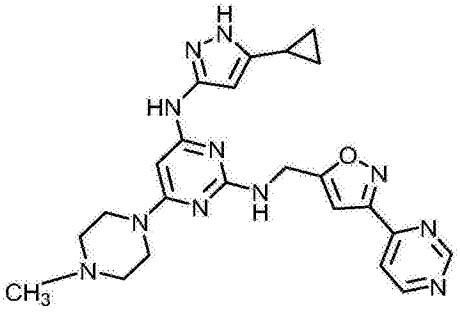
[0847]

表 5b. 其他代表性的 IGF1R 抑制剂		
编号	结构	名称
42		6-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-N^2-{[3-(1-甲基乙基)异噁唑-5-基]甲基}嘧啶-2,4-二胺
43		N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-N^2-{[3-(1-甲基乙基)异噁唑-5-基]甲基}-6-[4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基]嘧啶-2,4-二胺
44		4-{6-[(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]-2-({[3-(1-甲基乙基)异噁唑-5-基]甲基}氨基)嘧啶-4-基}哌嗪-1-甲醛
45		N^4-(3-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-6-吗啉-4-基-N^2-[(3-苯基异噁唑-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺
46		6-(4-甲基哌嗪-1-基)-N^4-(3-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-N^2-[(3-苯基异噁唑-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺

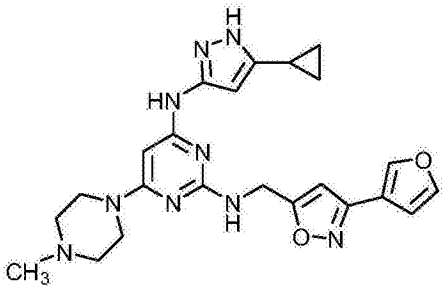
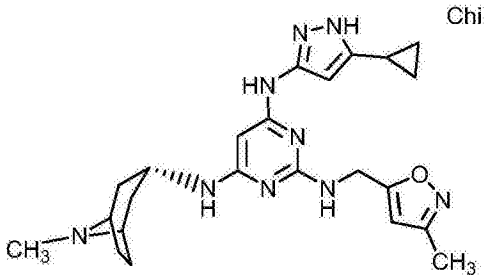
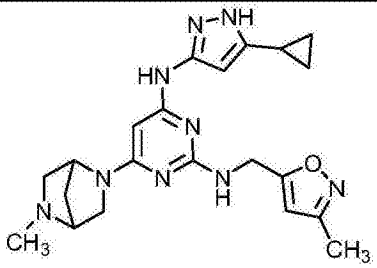
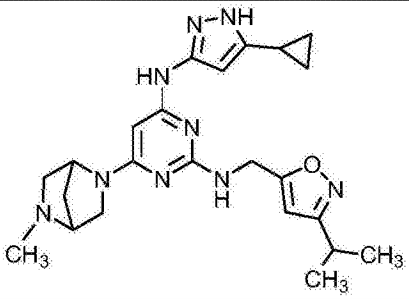
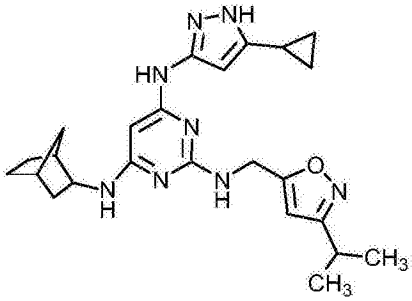
[0848]

表 5b. 其他代表性的 IGF1R 抑制剂		
编号	结构	名称
47		N^4-(3-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-6-[(2-吗啉-4-基乙基)氧基]-N^2-[(3-苯基异噁唑-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺
48		N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-6-甲基-N^2-[(3-吡啶-4-基异噁唑-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺
49		N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-N^2-{[3-(3,4-二氟苯基)异噁唑-5-基]甲基}-6-甲基嘧啶-2,4-二胺
50		N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-N^2-{[3-(2,4-二氟苯基)异噁唑-5-基]甲基}-6-甲基嘧啶-2,4-二胺
51		N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-6-甲基-N^2-[(3-吡嗪-2-基异噁唑-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺

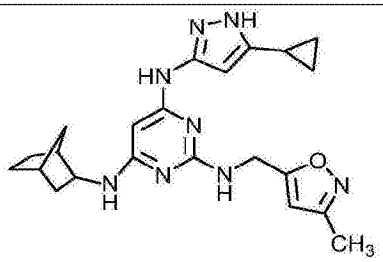
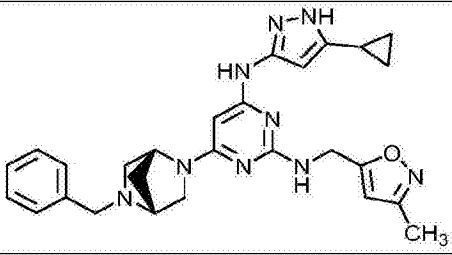
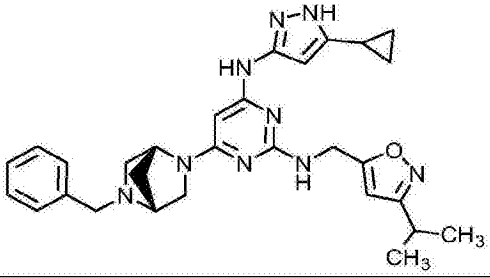
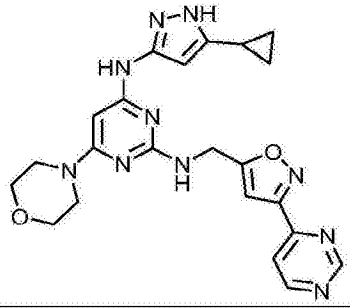
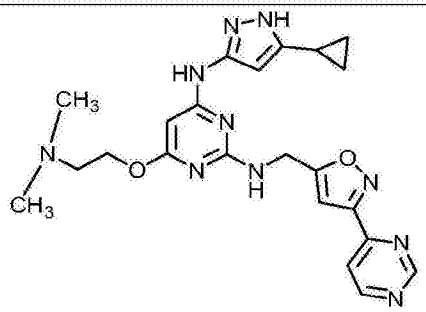
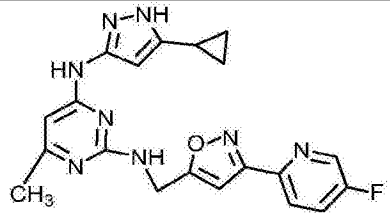
[0849]

表 5b. 其他代表性的 IGF1R 抑制剂		
编号	结构	名称
52		5-氯-N^4-(3-环丙基-1*H*-吡唑-5-基)-6-吗啉-4-基-N^2-[(3-苯基异噁唑-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺
53		5-氯-N^4-(3-环丙基-1*H*-吡唑-5-基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-N^2-[(3-苯基异噁唑-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺
54		N^2-[(3-甲基异噁唑-5-基)甲基]-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-N^4-(3-甲基-1*H*-吡唑-5-基)嘧啶-2,4-二胺
55		N^2-[(3-甲基异噁唑-5-基)甲基]-N^4-(3-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-6-吗啉-4-基嘧啶-2,4-二胺
56		N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-N^2-[(3-嘧啶-4-基异噁唑-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺

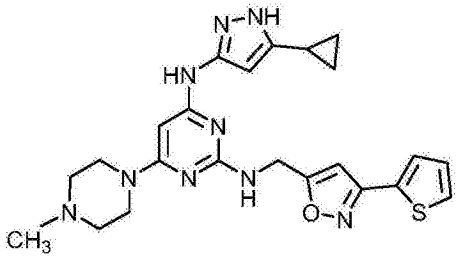
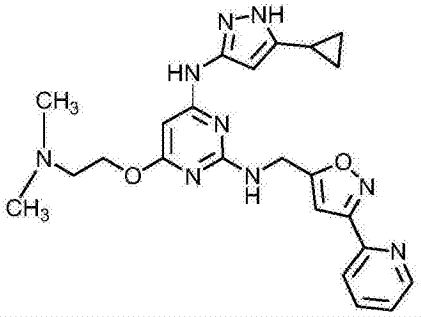
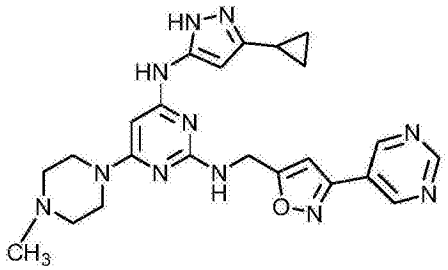
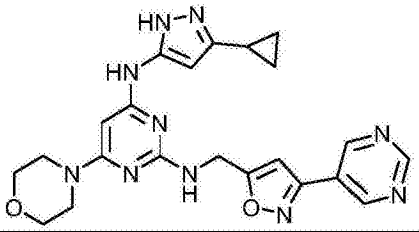
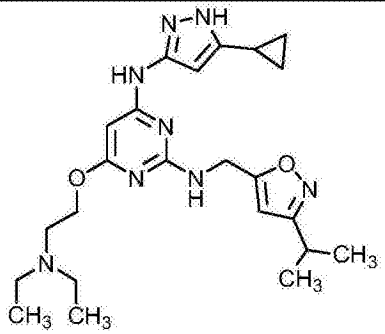
[0850]

表 5b. 其他代表性的 IGF1R 抑制剂		
编号	结构	名称
57		N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-N^2-[(3-呋喃-3-基异噁唑-5-基)甲基]-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-2,4-二胺
58		N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-N^6-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-N^2-[(3-甲基异噁唑-5-基)甲基]嘧啶-2,4,6-三胺
59		N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-6-(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-N^2-[(3-甲基异噁唑-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺
60		N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-6-(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-N^2-{[3-(1-甲基乙基)异噁唑-5-基]甲基}嘧啶-2,4-二胺
61		N^4-双环[2.2.1]庚-2-基-N^6-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-N^2-{[3-(1-甲基乙基)异噁唑-5-基]甲基}嘧啶-2,4,6-三胺

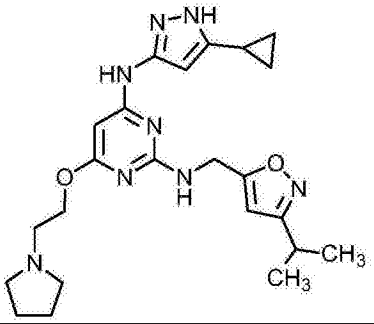
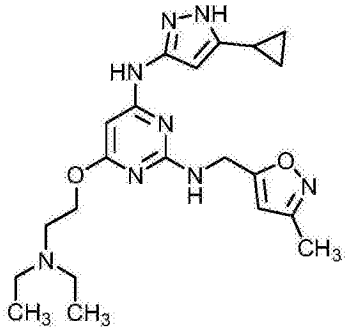
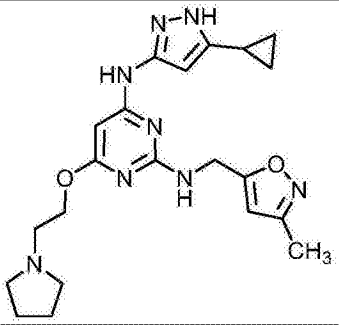
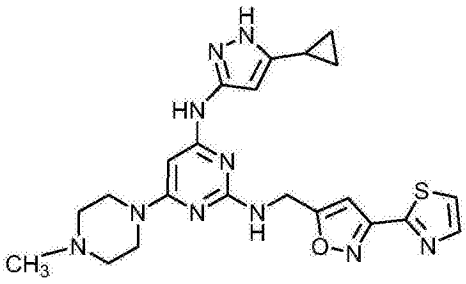
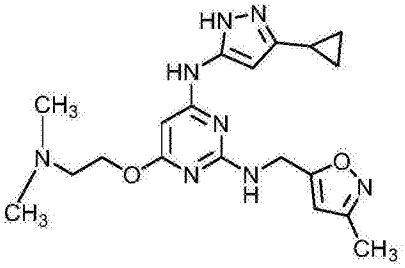
[0851]

表 5b. 其他代表性的 IGF1R 抑制剂		
编号	结构	名称
62		N^4-双环[2.2.1]庚-2-基-N^6-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-N^2-[(3-甲基异噁唑-5-基)甲基]嘧啶-2,4,6-三胺
63		N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-N^2-[(3-甲基异噁唑-5-基)甲基]-6-[(1R,4R)-5-(苯甲基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]嘧啶-2,4-二胺
64		N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-N^2-{[3-(1-甲基乙基)异噁唑-5-基]甲基}-6-[(1R,4R)-5-(苯甲基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]嘧啶-2,4-二胺
65		N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-6-吗啉-4-基-N^2-[(3-嘧啶-4-基异噁唑-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺
66		N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-6-{[2-(二甲基氨基)乙基]氧基}-N^2-[(3-嘧啶-4-基异噁唑-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺
67		N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-N^2-{[3-(5-氟吡啶-2-基)异噁唑-5-基]甲基}-6-甲基嘧啶-2,4-二胺

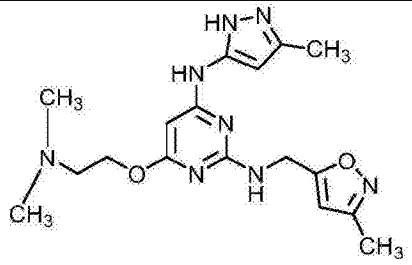
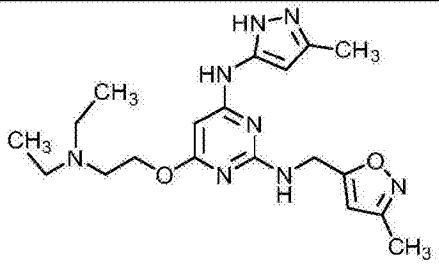
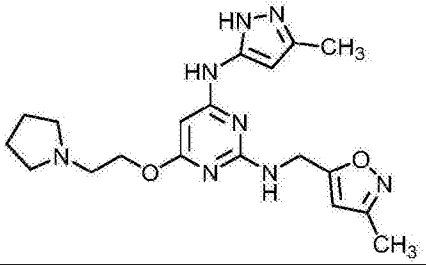
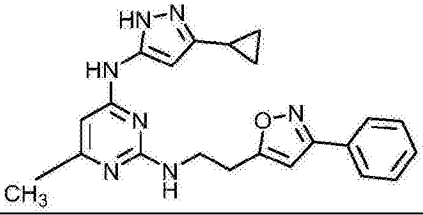
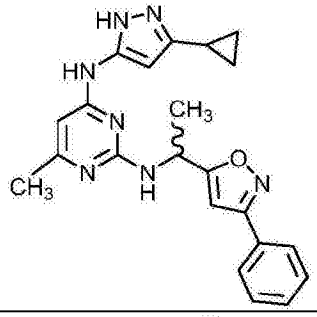
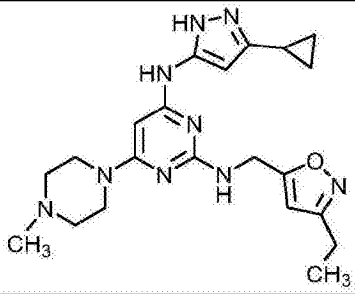
[0852]

表 5b. 其他代表性的 IGF1R 抑制剂		
编号	结构	名称
68		N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-N^2-{[3-(2-噻吩基)异噁唑-5-基]甲基}嘧啶-2,4-二胺
69		N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-6-{[2-(二甲基氨基)乙基]氧基}-N^2-[(3-吡啶-2-基异噁唑-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺
70		N^4-(3-环丙基-1*H*-吡唑-5-基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-N^2-[(3-嘧啶-5-基异噁唑-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺
71		N^4-(3-环丙基-1*H*-吡唑-5-基)-6-吗啉-4-基-N^2-[(3-嘧啶-5-基异噁唑-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺
72		N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-6-{[2-(二乙基氨基)乙基]氧基}-N^2-{[3-(1-甲基乙基)异噁唑-5-基]甲基}嘧啶-2,4-二胺

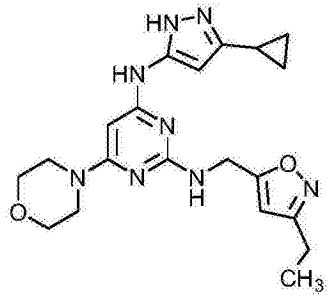
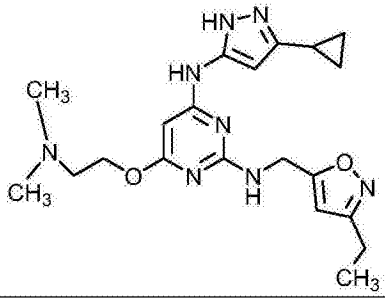
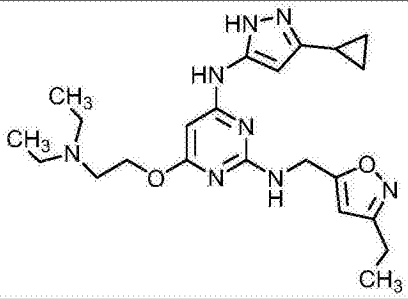
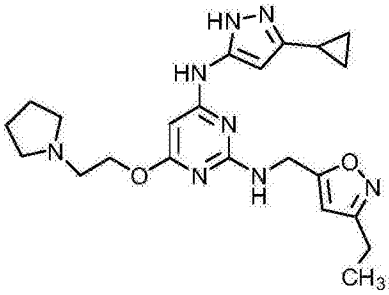
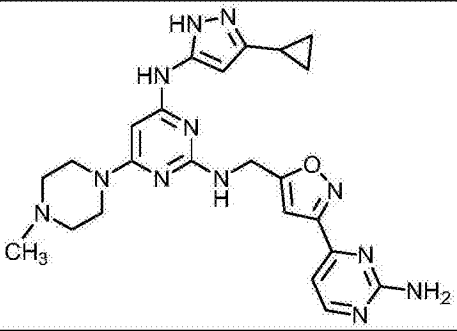
[0853]

表 5b. 其他代表性的 IGF1R 抑制剂		
编号	结构	名称
73		N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-N^2-{[3-(1-甲基乙基)异噁唑-5-基]甲基}-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氧基]嘧啶-2,4-二胺
74		N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-6-{[2-(二乙基氨基)乙基]氧基}-N^2-[(3-甲基异噁唑-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺
75		N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-N^2-[(3-甲基异噁唑-5-基)甲基]-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氧基]嘧啶-2,4-二胺
76		N^4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-N^2-{[3-(1,3-噻唑-2-基)异噁唑-5-基]甲基}嘧啶-2,4-二胺
77		N^4-(3-环丙基-1*H*-吡唑-5-基)-6-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-N^2-[(3-甲基异噁唑-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺

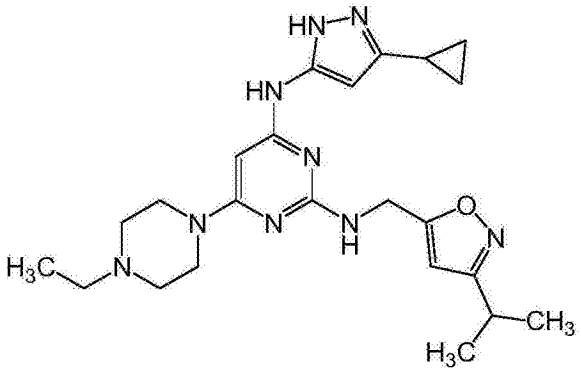
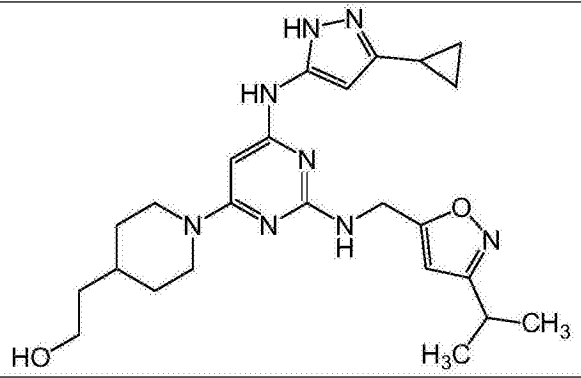
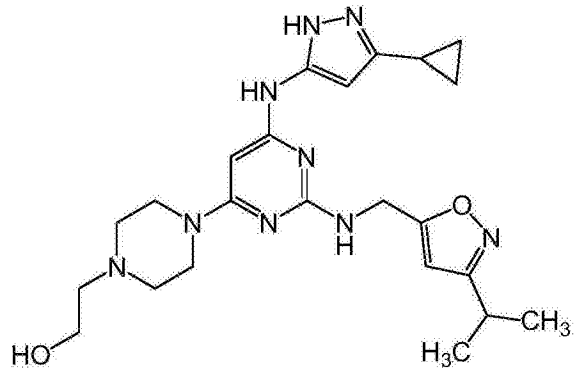
[0854]

表 5b. 其他代表性的 IGF1R 抑制剂		
编号	结构	名称
78		6-{[2-(二甲基氨基)乙基]氧基}-N^2-[(3-甲基异噁唑-5-基)甲基]-N^4-(3-甲基-1*H*-吡唑-5-基)嘧啶-2,4-二胺
79		6-{[2-(二乙基氨基)乙基]氧基}-N^2-[(3-甲基异噁唑-5-基)甲基]-N^4-(3-甲基-1*H*-吡唑-5-基)嘧啶-2,4-二胺
80		N^2-[(3-甲基异噁唑-5-基)甲基]-N^4-(3-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氧基]嘧啶-2,4-二胺
81		N^4-(3-环丙基-1*H*-吡唑-5-基)-6-甲基-N^2-[2-(3-苯基异噁唑-5-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺
82		N^4-(3-环丙基-1*H*-吡唑-5-基)-6-甲基-N^2-[1-(3-苯基异噁唑-5-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺
83		N^4-(3-环丙基-1*H*-吡唑-5-基)-N^2-[(3-乙基异噁唑-5-基)甲基]-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-2,4-二胺

[0855]

表 5b. 其他代表性的 IGF1R 抑制剂		
编号	结构	名称
84		N^4-(3-环丙基-1*H*-吡唑-5-基)-N^2-[(3-乙基异噁唑-5-基)甲基]-6-吗啉-4-基嘧啶-2,4-二胺
85		N^4-(3-环丙基-1*H*-吡唑-5-基)-6-{[2-(二甲基氨基)乙基]氧基}-N^2-[(3-乙基异噁唑-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺
86		N^4-(3-环丙基-1*H*-吡唑-5-基)-6-{[2-(二乙基氨基)乙基]氧基}-N^2-[(3-乙基异噁唑-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺
87		N^4-(3-环丙基-1*H*-吡唑-5-基)-N^2-[(3-乙基异噁唑-5-基)甲基]-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氧基]嘧啶-2,4-二胺
88		N^2-{[3-(2-氨基嘧啶-4-基)异噁唑-5-基]甲基}-N^4-(3-环丙基-1*H*-吡唑-5-基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-2,4-二胺

[0856]

表 5b. 其他代表性的 IGF1R 抑制剂		
编号	结构	名称
89		N^4-(3-环丙基-1*H*-吡唑-5-基)-6-(4-乙基哌嗪-1-基)-N^2-{[3-(1-甲基乙基)异噁唑-5-基]甲基}嘧啶-2,4-二胺
90		2-(1-{6-[(3-环丙基-1*H*-吡唑-5-基)氨基]-2-({[3-(1-甲基乙基)异噁唑-5-基]甲基}氨基)嘧啶-4-基}哌啶-4-基)乙醇
91		2-(4-{6-[(3-环丙基-1*H*-吡唑-5-基)氨基]-2-({[3-(1-甲基乙基)异噁唑-5-基]甲基}氨基)嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)乙醇
其单个几何异构体、立体异构体、外消旋体、对映体或非对映体，并且任选地作为其可药用的盐、溶剂化物或水合物。		

[0857] 表 6. 代表性的 Raf 抑制剂

[0858]

表 6. 代表性的 Raf 抑制剂	
编号	名称
1	6-(2-丁基-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基)-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
2	6-[1-羟基-3-氧代-2-(2-苯乙基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
3	6-(1-羟基-2-{[4-(甲氧基)苯基]甲基}-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基)-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
4	6-(1-羟基-2-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基)-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
5	6-{2-[(4-氟苯基)甲基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮

[0859]

表 6. 代表性的 Raf 抑制剂	
编号	名称
6	6-(1-羟基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基)-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
7	6-{2-[(3-溴苯基)甲基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
8	6-{2-[(4-溴苯基)甲基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
9	6-[1-羟基-3-氧代-2-(3-苯基丙基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
10	6-{2-[(3,4-二氯苯基)甲基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
11	6-{1-羟基-2-[(4-甲基苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
12	6-{2-[(4-氯苯基)甲基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
13	6-[1-羟基-2-(1-甲基乙基)-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
14	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
15	6-{2-[(3,4-二甲基苯基)甲基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
16	6-(2-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基)-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
17	6-(2-{[4-(二甲基氨基)苯基]甲基}-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基)-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
18	6-[2-(3-氯苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
19	6-[2-(4-氯苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
20	6-[2-(3,4-二氯苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
21	6-[1-羟基-2-(4-甲基苯基)-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
22	3-(2-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}-1*H*-苯并咪唑-5-基)-3-(甲氧基)-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-酮
23	3-(2-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}-1*H*-苯并咪唑-5-基)-2-(1-甲基乙基)-3-(甲氧基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-酮
24	3-(2-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}-1*H*-苯并咪唑-5-基)-3-羟基-2-苯基-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-酮
25	3-(2-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}-1*H*-苯并咪唑-5-基)-3-羟基-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-酮
26	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1-甲基-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
27	3-(1*H*-苯并咪唑-5-基)-3-羟基-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-酮
28	5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-*N*-甲基-1*H*-苯并咪唑-2-甲酰胺
29	3-羟基-3-(2-甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基)-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-酮
30	7-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-3,4-二氢喹噁啉-2(1*H*)-酮
31	7-[2-(3-氯苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-3,4-二氢喹噁啉-2(1*H*)-酮
32	4-{[1-羟基-3-氧代-1-(3-氧代-3,4-二氢-2*H*-1,4-苯并噁嗪-6-基)-1,3-二氢-2*H*-异吲哚-2-基]甲基}哌啶-1-甲酸 1,1-二甲基乙酯
33	6-(1-羟基-2-{[2-(甲氧基)苯基]甲基}-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基)-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
34	6-{2-[(3-氯苯基)甲基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
35	6-{2-[(2-氯苯基)甲基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮

[0860]

表 6. 代表性的 Raf 抑制剂	
编号	名称
36	6-{2-[(3-氟苯基)甲基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
37	6-{2-[(2-溴苯基)甲基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
38	6-{2-[(2-氟苯基)甲基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
39	6-[2-(3-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
40	6-[1-羟基-2-(3-碘苯基)-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
41	6-[2-(3-溴苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
42	6-[1-羟基-2-(3-硝基苯基)-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
43	6-{1-羟基-2-[3-(甲氧基)苯基]-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
44	6-[1-羟基-2-(3-甲基苯基)-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
45	3-羟基-3-(1*H*-吲哚-5-基)-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-酮
46	[6-(1-羟基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基)-1*H*-苯并咪唑-2-基]氨基甲酸甲酯
47	6-[2-(2-氨基苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
48	6-{[2-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]羰基}-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
49	6-{[2-(1*H*-苯并咪唑-2-基)苯基]羰基}-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
50	6-(1-羟基-3-氧代-2-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基)-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
51	6-{2-[(5-溴-2-氟苯基)甲基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
52	6-{1-羟基-2-[(3-硝基苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
53	6-(1-羟基-3-氧代-2-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基)-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
54	6-(2-{[2,3-双(甲氧基)苯基]甲基}-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基)-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
55	6-{1-羟基-2-[(3-碘苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
56	6-[1-羟基-3-氧代-2-({3-[(三氟甲基)氧基]苯基}甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
57	6-(1-羟基-2-{[2-(甲硫基)苯基]甲基}-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基)-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
58	6-[2-(3,4-二氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
59	6-{1-羟基-2-[3-(1-甲基乙基)苯基]-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
60	6-(1-羟基-3-氧代-2-{3-[(三氟甲基)氧基]苯基}-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基)-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
61	6-{1-羟基-3-氧代-2-[3-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
62	3-[1-羟基-3-氧代-1-(3-氧代-3,4-二氢-2*H*-1,4-苯并噁嗪-6-基)-1,3-二氢-2*H*-异吲哚-2-基]苯磺酰胺
63	6-{2-[5-氯-2-(甲氧基)苯基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
64	6-{2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
65	3-羟基-3-(1*H*-吲哚-6-基)-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-酮

[0861]

表 6. 代表性的 Raf 抑制剂	
编号	名称
66	6-[2-(3-氟-5-碘苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
67	6-[2-(3-氨基苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
68	6-[2-(3,5-二氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
69	6-{1-羟基-2-[3-(甲磺酰基)苯基]-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
70	3-[1-羟基-3-氧代-1-(3-氧代-3,4-二氢-2*H*-1,4-苯并噁嗪-6-基)-1,3-二氢-2*H*-异吲哚-2-基]苯甲酸乙酯
71	3-[1-羟基-3-氧代-1-(3-氧代-3,4-二氢-2*H*-1,4-苯并噁嗪-6-基)-1,3-二氢-2*H*-异吲哚-2-基]苄腈
72	6-[2-(2-氯苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
73	6-[2-(3-氨基-5-氯苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
74	6-[2-(5-氯-2-甲基苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
75	6-[2-(3-氯-2-甲基苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
76	6-[2-(3-乙基苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
77	6-[2-(3-乙炔基苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
78	6-[1-羟基-2-(3-羟苯基)-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
79	6-{1-羟基-3-氧代-2-[3-(苯氧基)苯基]-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
80	6-(1-羟基-3-氧代-2-{3-[(苯甲基)氧基]苯基}-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基)-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
81	3-[1-羟基-3-氧代-1-(3-氧代-3,4-二氢-2*H*-1,4-苯并噁嗪-6-基)-1,3-二氢-2*H*-异吲哚-2-基]苯甲酰胺
82	6-{1-羟基-2-[3-(羟甲基)苯基]-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
83	6-[2-(2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
84	3-羟基-3-[2-(甲基氨基)-1*H*-苯并咪唑-5-基]-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-酮
85	6-(2-联苯基-3-基-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基)-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
86	6-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基)-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
87	6-[2-(3,5-二氯苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
88	6-(1-羟基-3-氧代-2-哌啶-4-基-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基)-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
89	6-[2-(3-{[2-(二甲基氨基)乙基]氧基}苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
90	6-[1-羟基-2-(2-甲基苯基)-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-2*H*-1,4-苯并噁嗪-3(4*H*)-酮
91	*N*-甲基-2-[(3-氧代-3,4-二氢-2*H*-1,4-苯并噁嗪-6-基)羰基]-*N*-苯基苯甲酰胺
92	{5-[1-(乙氧基)-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
93	2-[(2-{[(甲氧基)羰基]氨基}-1*H*-苯并咪唑-5-基)羰基]苯甲酸苯甲酯
94	3-羟基-3-(1*H*-吲唑-5-基)-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-酮
95	3-羟基-3-(1*H*-吲唑-6-基)-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-酮

[0862]

表 6. 代表性的 Raf 抑制剂	
编号	名称
96	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸乙酯
97	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸2-甲基丙酯
98	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(2-噻吩基甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
99	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(2-苯乙基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
100	3-[2-氨基-1-(1,1-二甲基乙基)-1*H*-苯并咪唑-5-基]-3-羟基-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-酮
101	3-(2-氨基-1*H*-苯并咪唑-5-基)-3-羟基-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-酮
102	[5-(1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基)-1*H*-苯并咪唑-2-基]氨基甲酸甲酯
103	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸3-(甲氧基)丁酯
104	(5-{1-羟基-3-氧代-2-[(1R)-1-苯乙基]-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
105	(5-{1-羟基-3-氧代-2-[(1S)-1-苯乙基]-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
106	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸2-(甲氧基)乙酯
107	{6-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1-甲基-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
108	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸丙-2-炔-1-基酯
109	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸丁-2-炔-1-基酯
110	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸1-甲基乙酯
111	{5-[2-(2,3-二氢-1*H*-茚-2-基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
112	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(吡啶-4-基甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
113	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(吡啶-3-基甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
114	(6-{2-[(3-氟苯基)甲基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
115	{5-[1-羟基-2-(3-甲基苯基)-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
116	[5-(1-羟基-2-{[2-(甲氧基)苯基]甲基}-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基)-1*H*-苯并咪唑-2-基]氨基甲酸甲酯
117	[5-(1-羟基-2-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基)-1*H*-苯并咪唑-2-基]氨基甲酸甲酯
118	[5-(1-羟基-2-{[4-(甲氧基)苯基]甲基}-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基)-1*H*-苯并咪唑-2-基]氨基甲酸甲酯
119	(6-{2-[(4-氟苯基)甲基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
120	(6-{2-[(3-溴苯基)甲基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
121	(5-{1-羟基-2-[(3-碘苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯

[0863]

表 6. 代表性的 Raf 抑制剂	
编号	名称
122	(5-{2-[(3-氯苯基)甲基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
123	(5-{2-[(2-氟苯基)甲基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
124	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
125	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸苯甲酯
126	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸2-氟乙酯
127	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸丙酯
128	(5-{1-羟基-2-[4-(甲氧基)苯基]-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
129	(5-{2-[(2-氟苯基)甲基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
130	(5-{2-[(2-溴苯基)甲基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
131	(5-{1-羟基-2-[(3-甲基苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
132	(5-{1-羟基-2-[(4-甲基苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
133	(5-{1-羟基-2-[(2-甲基苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
134	{5-[2-(3-溴苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
135	{5-[2-(3-氯苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
136	{5-[2-(3-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
137	(5-{1-羟基-2-[3-(甲氧基)苯基]-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
138	{5-[2-(4-溴苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
139	{5-[2-(4-氯苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
140	{5-[2-(4-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
141	{5-[2-(3,5-二甲基苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
142	{5-[2-(2-氯苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
143	{5-[2-(2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
144	{5-[1-羟基-2-(2-甲基苯基)-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
145	(5-{1-羟基-2-[2-(甲氧基)苯基]-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
146	{5-[1-羟基-2-(4-甲基苯基)-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯

[0864]

表 6. 代表性的 Raf 抑制剂	
编号	名称
147	(5-{1-羟基-3-氧代-2-[3-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
148	(5-{1-羟基-3-氧代-2-[(1R)-1-苯乙基]-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸丁-2-炔-1-基酯
149	*N*-乙基-*N'*-{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}脲
150	(5-{1-羟基-3-氧代-2-[(1R)-1-苯乙基]-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸苯甲酯
151	{6-[2-(3-氨基-5-氯苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
152	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸哌啶-4-基甲酯
153	{5-[2-(环丙基甲基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
154	{5-[2-(2,2-二甲基丙基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
155	{5-[2-(3,5-二氯苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
156	{5-[2-(3,5-二氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
157	*N*-乙基-*N'*-(5-{1-羟基-3-氧代-2-[(1R)-1-苯乙基]-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)脲
158	*N'*-{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}-*N*,*N*-二甲基脲
159	{5-[2-(3-{[2-(二甲基氨基)乙基]氧基}苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
160	{6-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酯
161	{5-[2-(环己基甲基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
162	{5-[1-羟基-2-(2-甲基丙基)-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
163	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(1,3-噻唑-2-基甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
164	{5-[2-(3,4-二氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
165	(5-{2-[1-(3,5-二氟苯基)乙基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
166	(5-{2-[1-(3-氟苯基)乙基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
167	[5-(2-环己基-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基)-1*H*-苯并咪唑-2-基]氨基甲酸甲酯
168	{5-[2-(2,5-二氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
169	*N*-{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}-*N'*-(苯甲基)脲
170	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸哌啶-4-基酯
171	*N*-{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}-*N'*-甲基脲

[0865]

表 6. 代表性的 Raf 抑制剂	
编号	名称
172	(5-{2-[1-(2-氟苯基)乙基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
173	(5-{1-羟基-3-氧代-2-[1-(2-噻吩基)乙基]-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
174	(5-{2-[1-(3-氟苯基)乙基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
175	(5-{1-羟基-2-[3-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
176	*N*-{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}丙酰胺
177	{5-[2-(3,4-二氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
178	{5-[2-(3-乙基苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
179	{5-[2-(3-乙炔基苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
180	{5-[2-(4-氯-3-甲基苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
181	[5-(1-羟基-3-氧代-2-{1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基)-1*H*-苯并咪唑-2-基]氨基甲酸甲酯
182	(5-{1-羟基-3-氧代-2-[(1R)-1-苯基丙基]-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
183	[5-(1-羟基-3-氧代-2-{2-[(三氟甲基)氧基]苯基}-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基)-1*H*-苯并咪唑-2-基]氨基甲酸甲酯
184	{5-[2-(2,3-二氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
185	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸环己酯
186	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸四氢呋喃-2-基甲酯
187	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸环丙基甲酯
188	*N*-{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}吗啉-4-甲酰胺
189	{5-[2-(环戊基甲基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
190	{5-[2-(2,3-二甲基苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
191	{5-[2-(2,3-二氢-1*H*-茚-1-基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
192	(2S)-环己基[1-羟基-1-(2-{[(甲氧基)羰基]氨基}-1*H*-苯并咪唑-5-基)-3-氧代-1,3-二氢-2*H*-异吲哚-2-基]乙酸甲酯
193	{5-[2-(2,6-二氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
194	{5-[2-(3-氯-4-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
195	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸丁-3-烯-1-基酯
196	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸2,2,2-三氟乙基酯

[0866]

表 6. 代表性的 Raf 抑制剂	
编号	名称
197	{5-[2-(5-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
198	(5-{2-[1-(5-氯-2-甲基苯基)乙基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
199	(5-{1-羟基-3-氧代-2-[(1S)-1-苯基丙基]-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
200	(5-{2-[1-(3-氯-2-甲基苯基)乙基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
201	(5-{1-羟基-2-[1-(5-甲基-2-噻吩基)乙基]-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
202	(5-{2-[1-(5-氯-2-噻吩基)乙基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
203	{5-[1-羟基-2-(3-碘苯基)-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
204	(5-{1-羟基-2-[3-(1-甲基乙基)苯基]-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
205	{5-[2-(呋喃-2-基甲基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
206	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(3-噻吩基甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
207	{5-[2-(环丁基甲基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
208	3,3,3-三氟-2-羟基-*N*-{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}-2-(三氟甲基)丙酰胺
209	(5-{1-羟基-2-[1-(4-甲基-2-噻吩基)乙基]-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
210	(5-{2-[1-(4-溴-2-噻吩基)乙基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
211	{5-[1-羟基-2-(3-{[2-(甲氧基)乙基]氧基}苯基)-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
212	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸四氢呋喃-3-基甲酯
213	*N*-{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}哌啶-1-甲酰胺
214	{5-[2-(3-溴-4-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
215	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸2,3-二羟基丙酯
216	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(四氢呋喃-2-基甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
217	(5-{2-[3-(氨基羰基)苯基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
218	4,4,4-三氟-3-羟基-*N*-{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}-3-(三氟甲基)丁酰胺
219	(5-{1-羟基-2-[3-(甲磺酰基)苯基]-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
220	(5-{1-羟基-3-氧代-2-[3-(苯氧基)苯基]-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
221	[5-(1-羟基-3-氧代-2-{3-[(苯甲基)氧基]苯基}-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基)-1*H*-苯并咪唑-2-基]氨基甲酸甲酯

[0867]

表 6. 代表性的 Raf 抑制剂	
编号	名称
222	[5-(2-联苯基-3-基-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基)-1*H*-苯并咪唑-2-基]氨基甲酸甲酯
223	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸2,2-二甲基-3-[(苯甲基)氧基]丙酯
224	{5-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
225	{5-[2-(3-氰基苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
226	{5-[2-(3-乙炔基-4-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
227	{5-[2-(4-氟-3-甲基苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
228	{6-[2-(3,4-二氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
229	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸[(4*S*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲酯
230	{5-[2-(5-溴-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
231	(5-{2-[3-(乙酰基氨基)苯基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
232	(5-{1-羟基-3-氧代-2-[3-(苯甲基)苯基]-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
233	(5-{2-[1-(4-氯-2-噻吩基)乙基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
234	(5-{1-羟基-3-氧代-2-[3-(苯基羰基)苯基]-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
235	[5-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基)-1*H*-苯并咪唑-2-基]氨基甲酸甲酯
236	(5-{2-[3-(氨基磺酰基)苯基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
237	{5-[2-(3-乙酰基苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
238	{5-[2-(3-乙基-4-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
239	{5-[2-(3-氯-5-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
240	*N*-{6-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}-2-甲基丙酰胺
241	(5-{2-[1-(3-氯-2-噻吩基)乙基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
242	[5-(1-羟基-3-氧代-2-吡啶-3-基-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基)-1*H*-苯并咪唑-2-基]氨基甲酸甲酯
243	(5-{1-羟基-3-氧代-2-[3-(苯基氨基)苯基]-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
244	{5-[2-(5-溴-2,4-二氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
245	{5-[2-(5-氯-2,4-二氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
246	{5-[2-(3,5-二氯-4-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯

[0868]

表 6. 代表性的 Raf 抑制剂	
编号	名称
247	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸 2,2-二甲基-3-(甲氧基)丙酯
248	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸 3-羟基-2,2-二甲基丙酯
249	(5-{2-[1-(5-溴-2-噻吩基)乙基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑 -2-基)氨基甲酸甲酯
250	{5-[2-(4,5-二氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基} 氨基甲酸甲酯
251	{5-[2-(3-溴-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨 基甲酸甲酯
252	{5-[2-(3-氯-2,4-二氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基} 氨基甲酸甲酯
253	*N*-{6-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}戊-4-炔 酰胺
254	(6-{1-甲基-3-氧代-2-[3-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基) 氨基甲酸甲酯
255	[5-(1-羟基-3-氧代-2-{3-[(1,1,2,2-四氟乙基)氧基]苯基}-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基)-1*H*-苯 并咪唑-2-基]氨基甲酸甲酯
256	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(3-哌啶-4-基苯基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基} 氨基甲酸甲酯
257	{5-[2-(3-乙烯基苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨 基甲酸甲酯
258	(5-{2-[3-(二甲基氨基)苯基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2- 基)氨基甲酸甲酯
259	2,2-二氟-*N*-{6-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2- 基}环丙烷甲酰胺
260	*N*-乙基-*N*'-{6-[2-(4-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2- 基}脲
261	{5-[2-(3-氨基苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基 甲酸甲酯
262	*N*-{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}-4-[(苯 甲基)氧基]丁酰胺
263	*N*-{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}-4-哌啶 -1-基丁酰胺
264	*N*-{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}-4-(4-甲 基哌嗪-1-基)丁酰胺
265	*N*-{6-[2-(4-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}丁酰 胺
266	{6-[2-(3-溴苯基)-5,6-二氯-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基} 氨基甲酸甲酯
267	[5-(1-羟基-2-{3-[甲基(苯基)氨基]苯基}-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基)-1*H*-苯并咪唑 -2-基]氨基甲酸甲酯
268	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯基磺酰基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基 甲酸甲酯
269	{5-[(2-{[(苯基氨基)羰基]氨基}苯基)羰基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
270	(5-{[2-({[(苯甲基)氧基]羰基}氨基)苯基]羰基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
271	[5-({2-[(2-苯基肼基)羰基]苯基}羰基)-1*H*-苯并咪唑-2-基]氨基甲酸甲酯
272	{5-[(2-{[(苯氧基)氨基]羰基}苯基)羰基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
273	{5-[2-(4-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲 酸丁-2-炔-1-基酯

[0869]

表 6. 代表性的 Raf 抑制剂	
编号	名称
274	*N*-{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}-3-哌啶-1-基丙酰胺
275	*N*-{6-[2-(4-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}丙酰胺
276	*N*-(4-氟苯基)-2-{[2-(戊-4-炔酰基氨基)-1*H*-苯并咪唑-6-基]羰基}苯甲酰胺
277	4-(二乙基氨基)-*N*-{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}丁酰胺
278	*N*-{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}-4-吡咯烷-1-基丁酰胺
279	{6-[2-(4-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸 3-哌啶-1-基丙酯
280	{6-[2-(4-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸 3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酯
281	{5-[2-(3-溴苯基)-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
282	{5-[2-(3-乙炔基-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
283	{5-[2-(4-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸 2-哌啶-1-基乙酯
284	{5-[2-(3-氯-2-甲基苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
285	{5-[2-(5-氯-2-甲基苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
286	*N*-{6-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}-2,2-二甲基-3-哌啶-1-基丙酰胺
287	*N*-{5-[2-(4-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}-4-哌啶-1-基丁酰胺
288	*N*-{5-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}-4-哌啶-1-基丁酰胺
289	[6-({2-[(苯基羰基)氨基]苯基}羰基)-1*H*-苯并咪唑-2-基]氨基甲酸甲酯
290	{5-[1-羟基-2-(3-吗啉-4-基苯基)-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
291	{6-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸 2-(二甲基氨基)乙酯
292	{5-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸 2-(二乙基氨基)乙酯
293	{5-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸 2-哌啶-1-基乙酯
294	{6-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸 3-哌啶-1-基丙酯
295	{6-[2-(3-溴苯基)-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸 2-哌啶-1-基乙酯
296	{6-[2-(3-溴苯基)-4,7-二氟-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
297	{5-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸 2-[甲基(苯甲基)氨基]乙酯
298	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(3-吡咯烷-1-基苯基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
299	{5-[2-(5-氯-2,3-二氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯

[0870]

表 6. 代表性的 Raf 抑制剂	
编号	名称
300	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(吡咯烷-2-基甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
301	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(吡咯烷-3-基甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
302	{6-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸(1-甲基哌啶-2-基)甲酯
303	{6-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸[(2*S*)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲酯
304	{6-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸八氢-2*H*-喹啉嗪-1-基甲酯
305	{5-[2-(5-溴-2-甲基苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
306	5-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1,3-二氢-2*H*-苯并咪唑-2-酮
307	{5-[2-(3-溴-2,5-二氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
308	{6-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸 2-吗啉-4-基乙酯
309	{6-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸(1-甲基哌啶-3-基)甲酯
310	(5-{2-[5-氯-2-(甲氧基)苯基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
311	[5-(2-{3-[环己基(甲基)氨基]苯基}-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基)-1*H*-苯并咪唑-2-基]氨基甲酸甲酯
312	{6-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸 8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基甲酯
313	{6-[1-(3-溴苯基)-5-氧代吡咯烷-2-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
314	{5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸(1-甲基哌啶-4-基)甲酯
315	4-({[({5-[1-羟基-3-氧代-2-(苯甲基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基)羰基]氧基}甲基)哌啶-1-甲酸 1,1-二甲基乙酯
316	{5-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸(1-甲基哌啶-4-基)甲酯
317	{5-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸 2-(1-甲基哌啶-4-基)乙酯
318	({6-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基)(氧代)乙酸甲酯
319	*N*-(5-{1-羟基-3-氧代-2-[3-(苯氧基)苯基]-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)-4-哌啶-1-基丁酰胺
320	{6-[2-(3-溴苯基)-1-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
321	{6-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸 4-(二乙基氨基)丁-2-炔-1-基酯
322	{5-[2-(3-氯-2,6-二氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
323	{6-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸 2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙酯
324	{6-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸 2-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)乙酯

[0871]

表 6. 代表性的 Raf 抑制剂	
编号	名称
325	{5-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸 2,2,3,3-四氟环丁酯
326	1-乙酰基-*N*-{5-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}哌啶-4-甲酰胺
327	*N*-{5-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}环丁烷甲酰胺
328	[5-(2-{3-[乙基(苯基)氨基]苯基}-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基)-1*H*-苯并咪唑-2-基]氨基甲酸甲酯
329	*N*-{6-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}-2,2-二氟环丙烷甲酰胺
330	{6-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸环丁酯
331	{6-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸 2,2-二氟乙酯
332	2-(3-氯-2-氟苯基)-3-羟基-3-[2-(吡啶-2-基氨基)-1*H*-苯并咪唑-5-基]-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-酮
333	{6-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸 1-甲基乙酯
334	{6-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸环丙基甲酯
335	*N*-{5-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}环丙烷甲酰胺
336	{5-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸 2-(甲氧基)乙酯
337	{6-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸四氢呋喃-2-基甲酯
338	*N*-{5-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}-2-(2-噻吩基)乙酰胺
339	{6-[2-(3-氯-2-氟苯基)-4,7-二氟-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
340	{6-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸乙酯
341	{6-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸 2-氟乙酯
342	(5-{1-羟基-3-氧代-2-[2-(苯氧基)苯基]-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
343	*N'*-{5-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}-*N*,*N*-二乙基戊二酰胺
344	{6-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸环丁基甲酯
345	{6-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸 2,2,2-三氟乙酯
346	(5-{2-[3-(1,1-二甲基乙基)苯基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
347	{6-[2-(3-氯-2-氟苯基)-7-氟-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
348	2-(3-氯-2-氟苯基)-3-羟基-3-[2-(苯基氨基)-1*H*-苯并咪唑-5-基]-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-酮
349	{6-[4,7-二氯-2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
350	2-[(2-{[(乙氧基)羰基]氨基}-1,3-苯并噁唑-5-基)羰基]苯甲酸苯甲基酯

[0872]

表 6. 代表性的 Raf 抑制剂	
编号	名称
351	{5-[2-(5-氯-3-乙炔基-2-甲基苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
352	{5-[2-(5-乙炔基-2,4-二氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
353	{5-[2-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
354	2-(3-氯-2-氟苯基)-3-羟基-3-[2-(嘧啶-2-基氨基)-1*H*-苯并咪唑-5-基]-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-酮
355	{5-[2-(3-乙炔基-2-氟苯基)-4,7-二氟-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
356	2-(3-氯-2-氟苯基)-3-羟基-3-[2-(1,3-噻唑-2-基氨基)-1*H*-苯并咪唑-5-基]-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-酮
357	{5-[2-(3-氯-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1,3-苯并噁唑-2-基}氨基甲酸乙酯
358	{5-[2-(5-氯-3-碘-2-甲基苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
359	{5-[2-(3-乙基-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
360	{5-[2-(5-乙炔基-2-甲基苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
361	2-(3-氯-2-氟苯基)-3-羟基-3-[2-(吡嗪-2-基氨基)-1*H*-苯并咪唑-5-基]-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-酮
362	{5-[2-(2-氟-3-碘苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
363	{6-[2-(5-乙炔基-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
364	2-(3-乙炔基-2-氟苯基)-3-羟基-3-[2-(嘧啶-2-基氨基)-1*H*-苯并咪唑-5-基]-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-酮
365	{5-[2-(2,5-二甲基苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
366	{5-[2-(3-乙烯基-2-氟苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
367	(6-{2-[2-氟-3-(甲氧基)苯基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
368	(5-{1-羟基-2-[2-甲基-5-(甲氧基)苯基]-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
369	{5-[2-(3-乙炔基-2-氟苯基)-7-氟-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
370	{5-[2-(2-氟-3-丙-1-炔-1-基苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
371	{5-[2-(5-氯-2-甲基苯基)-7-氟-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
372	{5-[2-(3-乙炔基-2-甲基苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
373	3-羟基-2-[3-(甲氧基)苯基]-3-[2-(嘧啶-2-基氨基)-1*H*-苯并咪唑-6-基]-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-酮
374	3-羟基-2-(3-甲基苯基)-3-[2-(嘧啶-2-基氨基)-1*H*-苯并咪唑-6-基]-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-酮
375	2-(5-氯-2-甲基苯基)-3-羟基-3-[2-(嘧啶-2-基氨基)-1*H*-苯并咪唑-6-基]-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-酮

[0873]

表 6. 代表性的 Raf 抑制剂	
编号	名称
376	{6-[2-(5-氯-2-甲基苯基)-4,7-二氟-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
377	{5-[2-(3-乙炔基-2-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
378	2-(3-氯-2-氟苯基)-3-{2-[(6-氟哒嗪-3-基)氨基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}-3-羟基-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-酮
379	2-(3-氯-2-氟苯基)-4,7-二氟-3-羟基-3-[2-(嘧啶-2-基氨基)-1*H*-苯并咪唑-5-基]-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-酮
380	{5-[2-(2-氟-5-甲基苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
381	(5-{2-[2-氟-5-(甲氧基)苯基]-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
382	(5-{1-羟基-2-[5-甲基-2-(甲氧基)苯基]-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
383	{5-[2-(3-乙炔基-5-甲基苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
384	2-(3-氯-2-氟苯基)-3-{2-[(5-氯嘧啶-2-基)氨基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}-3-羟基-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-酮
385	2-(3-氯-2-氟苯基)-3-羟基-3-{2-[(4-甲基嘧啶-2-基)氨基]-1*H*-苯并咪唑-5-基}-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-酮
386	3-(2-{[4,6-双(甲氧基)嘧啶-2-基]氨基}-1*H*-苯并咪唑-5-基)-2-(3-氯-2-氟苯基)-3-羟基-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-酮
387	2-(3-氯-2-氟苯基)-3-羟基-3-(2-{[4-甲基-6-(甲氧基)嘧啶-2-基]氨基}-1*H*-苯并咪唑-5-基)-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-酮
388	3-羟基-2-(3-甲基苯基)-3-[2-(吡嗪-2-基氨基)-1*H*-苯并咪唑-6-基]-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-酮
389	2-(5-氯-2-甲基苯基)-3-羟基-3-[2-(吡嗪-2-基氨基)-1*H*-苯并咪唑-6-基]-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-酮
390	{6-[2-(2-氟-3-甲基苯基)-1-羟基-3-氧代-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
391	3-羟基-2-[3-(甲氧基)苯基]-3-[2-(吡嗪-2-基氨基)-1*H*-苯并咪唑-5-基]-2,3-二氢-1*H*-异吲哚-1-酮
392	{6-[(2-{[(2-噻吩基甲基)氨基]羰基}苯基)羰基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
393	{6-[(2-{[(3-甲基苯基)氨基]羰基}苯基)羰基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
394	{6-[(2-{[(3-溴苯基)氨基]羰基}苯基)羰基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
395	{6-[(2-{[(3-氯苯基)氨基]羰基}苯基)羰基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
396	{6-[(2-{[(3-氟苯基)氨基]羰基}苯基)羰基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
397	(6-{[2-({[3-(甲氧基)苯基]氨基}羰基)苯基]羰基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
398	(6-{[2-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基}羰基)苯基]羰基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
399	{6-[(2-{[(3-乙基苯基)氨基]羰基}苯基)羰基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
400	{6-[(2-{[(3-乙炔基苯基)氨基]羰基}苯基)羰基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
401	{6-[(2-{[(3-氯-4-氟苯基)氨基]羰基}苯基)羰基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
402	{6-[(2-{[(5-氯-2-氟苯基)氨基]羰基}苯基)羰基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
403	{6-[(2-{[(3-碘苯基)氨基]羰基}苯基)羰基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
404	(6-{[2-({[3-(1-甲基乙基)苯基]氨基}羰基)苯基]羰基}-1*H*-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
405	{6-[(2-{[(3-噻吩基甲基)氨基]羰基}苯基)羰基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
406	{6-[(2-{[(3-溴-4-氟苯基)氨基]羰基}苯基)羰基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
407	{6-[(2-{[(3-氯-2-氟苯基)氨基]羰基}苯基)羰基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
408	{6-[(2-{[(4-氟-3-甲基苯基)氨基]羰基}苯基)羰基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯

[0874]

表 6. 代表性的 Raf 抑制剂	
编号	名称
409	{6-[(2-{[(5-溴-2-氟苯基)氨基]羰基}苯基)羰基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
410	{6-[(2-{[(5-溴-2,4-二氟苯基)氨基]羰基}苯基)羰基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
411	{6-[(2-{[(5-氯-2,4-二氟苯基)氨基]羰基}苯基)羰基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
412	{6-[(2-{[(3-溴-2-氟苯基)氨基]羰基}苯基)羰基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
413	{6-[(2-{[(3-乙烯基苯基)氨基]羰基}苯基)羰基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
414	{6-[(2-{[(3-乙炔基-2-氟苯基)氨基]羰基}苯基)羰基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
415	{6-[(2-{[(5-氯-2-甲基苯基)氨基]羰基}苯基)羰基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
416	{6-[(2-{[(5-溴-2-甲基苯基)氨基]羰基}苯基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
417	{6-[(2-{[(2-氟-3-碘苯基)氨基]羰基}苯基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
418	{6-[(2-{[(3-乙烯基-2-氟苯基)氨基]羰基}苯基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯
419	{6-[(2-{[(2-氟-5-甲基苯基)氨基]羰基}苯基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}氨基甲酸甲酯和
	其单个几何异构体、立体异构体、外消旋体、对映体或非对映体，并且任选地作为其可药用的盐、溶剂化物或水合物。

[0875] 表 7. 代表性的 EGFR 和 / 或 VEGFR 抑制剂

[0876]

表 7. 代表性的 EGFR 和/或 VEGFR 抑制剂	
编号	名称
1	(3Z)-3-[[5-(甲氧基)-1*H*-苯并咪唑-2-基](苯基)亚甲基]-5-{[1-(苯甲基)吡咯烷-3-基]氨基}-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
2	(3Z)-5-[(1-乙基哌啶-3-基)氨基]-3-[[5-(甲氧基)-1*H*-苯并咪唑-2-基](苯基)亚甲基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
3	(3Z)-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-3-[[5-(甲氧基)-1*H*-苯并咪唑-2-基](苯基)亚甲基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
4	(3Z)-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-3-[1*H*-咪唑-2-基(苯基)亚甲基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
5	(3Z)-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-3-{[5-(甲氧基)-1*H*-苯并咪唑-2-基][4-(甲氧基)苯基]亚甲基}-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
6	(3Z)-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-3-[[5-(甲氧基)-1*H*-苯并咪唑-2-基](4-甲基苯基)亚甲基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
7	(3Z)-3-[1*H*-苯并咪唑-2-基(4-硝基苯基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
8	(3Z)-3-{1*H*-苯并咪唑-2-基[4-(甲氧基)苯基]亚甲基}-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
9	(3Z)-3-[1*H*-苯并咪唑-2-基(苯基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
10	(3Z)-3-[[5-(甲氧基)-1*H*-苯并咪唑-2-基](苯基)亚甲基]-5-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
11	(3Z)-3-[(4-氨基苯基)(1*H*-苯并咪唑-2-基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
12	(3Z)-3-[1*H*-苯并咪唑-2-基(4-甲基苯基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
13	(3Z)-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-3-[1*H*-咪唑-2-基(4-甲基苯基)亚甲基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
14	(3Z)-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氧基]-3-[[5-(甲氧基)-1*H*-苯并咪唑-2-基](苯基)亚甲基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
15	(3Z)-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-3-{1*H*-咪唑-2-基[4-(甲氧基)苯基]亚甲基}-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮

[0877]

表 7. 代表性的 EGFR 和/或 VEGFR 抑制剂	
编号	名称
16	(3Z)-3-[1*H*-苯并咪唑-2-基(4-氟苯基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
17	(3Z)-3-[1*H*-苯并咪唑-2-基(3,5-二氟苯基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
18	(3Z)-3-[1*H*-苯并咪唑-2-基(3-氟苯基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
19	(3Z)-3-[1*H*-苯并咪唑-2-基(3-硝基苯基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
20	3-((Z)-1*H*-苯并咪唑-2-基{5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-2-氧代-1,2-二氢-3*H*-亚吲哚-3-基}甲基)苄腈
21	(3Z)-3-[(3-氨基苯基)(1*H*-苯并咪唑-2-基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
22	(3Z)-3-[1*H*-苯并咪唑-2-基(苯基)亚甲基]-5-(哌啶-4-基氨基)-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
23	3-((Z)-1*H*-苯并咪唑-2-基{5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-2-氧代-1,2-二氢-3*H*-亚吲哚-3-基}甲基)苯甲腈
24	(3Z)-3-[1*H*-苯并咪唑-2-基(苯基)亚甲基]-5-({1-[2-(甲氧基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
25	(3Z)-3-[1*H*-苯并咪唑-2-基(苯基)亚甲基]-5-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
26	(3Z)-3-{1*H*-苯并咪唑-2-基[3-(甲氧基)苯基]亚甲基}-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
27	(3Z)-3-[1*H*-苯并咪唑-2-基(3-氯苯基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
28	2-(2-{2-[(Z)-{5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-2-氧代-1,2-二氢-3*H*-亚吲哚-3-基}(苯基)甲基]-1*H*-咪唑-4-基}乙基)-1*H*-异吲哚-1,3(2*H*)-二酮
29	(3Z)-3-[1*H*-苯并咪唑-2-基(苯基)亚甲基]-5-({1-[2-(二甲基氨基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
30	(3Z)-3-[1*H*-苯并咪唑-2-基(苯基)亚甲基]-5-{[1-(甲磺酰基)哌啶-4-基]氨基}-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
31	(3Z)-5-(8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基氨基)-3-[1*H*-苯并咪唑-2-基(苯基)亚甲基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
32	(3Z)-3-{1*H*-苯并咪唑-2-基[3-(甲氧基)苯基]亚甲基}-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氧基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
33	(3Z)-3-[1*H*-苯并咪唑-2-基(3,5-二氟苯基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氧基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
34	(3Z)-3-[1*H*-苯并咪唑-2-基(苯基)亚甲基]-5-{[1-(苯甲基)哌啶-4-基]氧基}-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
35	(3Z)-3-[1*H*-苯并咪唑-2-基(3-氯苯基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氧基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
36	(3Z)-3-[1*H*-苯并咪唑-2-基(3,5-二氟苯基)亚甲基]-5-({1-[2-(甲氧基)乙基]哌啶-4-基}氧基)-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
37	(3Z)-3-[1*H*-苯并咪唑-2-基(3-氯苯基)亚甲基]-5-({1-[2-(甲氧基)乙基]哌啶-4-基}氧基)-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
38	(3Z)-3-[1*H*-苯并咪唑-2-基(3-氯苯基)亚甲基]-5-({1-[2-(甲氧基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
39	(3Z)-3-{1*H*-苯并咪唑-2-基[3-(甲氧基)苯基]亚甲基}-5-({1-[2-(甲氧基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
40	(3Z)-3-[(3-氯苯基)(1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-({1-[2-(甲氧基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
41	(3Z)-3-[(3-氟苯基)(1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-({1-[2-(甲氧基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-1,3-二

[0878]

表 7. 代表性的 EGFR 和/或 VEGFR 抑制剂	
编号	名称
	氢-2*H*-吲哚-2-酮
42	(3Z)-3-[1*H*-苯并咪唑-2-基(3,5-二氟苯基)亚甲基]-5-({1-[2-(甲氧基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
43	(3Z)-3-[1*H*-苯并咪唑-2-基(3-氯苯基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)(甲基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
44	(3Z)-3-[(3-氯苯基)(1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氧基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
45	(3Z)-3-[1*H*-苯并咪唑-2-基(4-氯苯基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
46	(3Z)-3-[1*H*-苯并咪唑-2-基(3-氟苯基)亚甲基]-5-({1-[2-(甲氧基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
47	(3Z)-3-[1*H*-苯并咪唑-2-基(4-氟苯基)亚甲基]-5-({1-[2-(甲氧基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
48	(3Z)-3-[(3-氯苯基)(1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
49	(3Z)-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-3-[(3-氟苯基)(1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
50	(3Z)-3-[1*H*-苯并咪唑-2-基(3-氟-4-甲基苯基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
51	(3Z)-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-3-[(3-氟苯基)(4-甲基-1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
52	(3Z)-3-[1*H*-苯并咪唑-2-基(4-氟-3-甲基苯基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
53	(3Z)-3-[(3-氯-4-氟苯基)(1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
54	(3Z)-3-[(3,4-二氟苯基)(1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
55	(3Z)-3-[(5-氯-1*H*-苯并咪唑-2-基)(苯基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
56	(3Z)-3-[(5-氯-1*H*-苯并咪唑-2-基)(3,5-二氟苯基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
57	(3Z)-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-3-[(3-氟-4-甲基苯基)(1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
58	(3Z)-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-3-[(4-氟苯基)(1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
59	(3Z)-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-3-[1*H*-咪唑-2-基(4-丙基苯基)亚甲基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
60	(3Z)-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-3-{1*H*-咪唑-2-基[4-(三氟甲基)苯基]亚甲基}-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
61	(3E)-3-[(3,5-二氟苯基)(5-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
62	(3Z)-3-[(3,5-二氟苯基)(5-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
63	(3Z)-3-[(3-氟-4-甲基苯基)(1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-({1-[2-(甲氧基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
64	(3Z)-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-3-[(4-甲基-1*H*-咪唑-2-基)(4-甲基苯基)亚甲基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
65	(3Z)-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-3-[[3-氟-4-(三氟甲基)苯基](1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
66	(3Z)-3-[(4-氯苯基)(1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚

[0879]

表 7. 代表性的 EGFR 和/或 VEGFR 抑制剂	
编号	名称
	-2-酮
67	(3Z)-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-3-[(3-氟-4-甲基苯基)(4-甲基-1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
68	(3Z)-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-3-{1*H*-咪唑-2-基[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]亚甲基}-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
69	(3Z)-3-[1*H*-咪唑-2-基(4-甲基苯基)亚甲基]-5-({1-[2-(甲氧基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
70	(3Z)-3-[(3-氟苯基)(4-甲基-1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-({1-[2-(甲氧基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
71	(3Z)-3-{1*H*-咪唑-2-基[4-(三氟甲基)苯基]亚甲基}-5-({1-[2-(甲氧基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
72	(3Z)-3-[(5-氯-1*H*-苯并咪唑-2-基)(苯基)亚甲基]-5-({1-[2-(甲氧基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
73	(3Z)-3-[(3,5-二氟苯基)(1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
74	(3Z)-3-[(3,5-二氟苯基)(4-甲基-1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
75	(3Z)-3-[(3,5-二氟苯基)(1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-({1-[2-(甲氧基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
76	(3Z)-3-[(3,5-二氟苯基)(4-甲基-1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-({1-[2-(甲氧基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
77	(3Z)-3-[(4-甲基-1*H*-咪唑-2-基)(4-甲基苯基)亚甲基]-5-({1-[2-(甲氧基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
78	(3Z)-3-[(4-氟苯基)(1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-({1-[2-(甲氧基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
79	(3Z)-3-[(3,4-二氟苯基)(1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-({1-[2-(甲氧基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
80	(3Z)-3-[(3-氯-4-氟苯基)(1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-({1-[2-(甲氧基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
81	(3Z)-3-[(3-氟苯基)(1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-(哌啶-4-基氨基)-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
82	(3Z)-3-[(3-氟苯基)(1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-{[1-(2-哌啶-1-基乙基)哌啶-4-基]氨基}-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
83	(3Z)-3-[(3-氟苯基)(1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-{[1-(2-吗啉-4-基乙基)哌啶-4-基]氨基}-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
84	(3Z)-5-({1-[2-(二乙基氨基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-3-[(3-氟苯基)(1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
85	(3Z)-3-[(3-氟苯基)(1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-{[1-(2-吡咯烷-1-基乙基)哌啶-4-基]氨基}-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
86	(3Z)-3-[1*H*-咪唑-2-基(4-甲基苯基)亚甲基]-5-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
87	(3Z)-3-[(3-氟苯基)(1*H*-1,2,4-三唑-5-基)亚甲基]-5-({1-[2-(甲氧基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
88	2-{(*Z*)-(3-氟苯基)[5-({1-[2-(甲氧基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-2-氧代-1,2-二氢-3*H*-亚吲哚-3-基]甲基}-4-甲基-1*H*-咪唑-5-甲酸乙酯
89	(3Z)-3-[1*H*-咪唑-2-基(苯基)亚甲基]-5-({1-[2-(甲氧基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
90	(3Z)-3-{1*H*-咪唑-2-基[4-(甲氧基)苯基]亚甲基}-5-({1-[2-(甲氧基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
91	(3Z)-3-[(4-氯苯基)(1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-({1-[2-(甲氧基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮

[0880]

表 7. 代表性的 EGFR 和/或 VEGFR 抑制剂	
编号	名称
92	(3Z)-3-[[3-氟-4-(三氟甲基)苯基](1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-({1-[2-(甲氧基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
93	(3Z)-3-[(3-氟苯基)(1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-{[1-(甲磺酰基)哌啶-4-基]氨基}-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
94	(3Z)-3-[1*H*-咪唑-2-基(4-丙基苯基)亚甲基]-5-({1-[2-(甲氧基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
95	(3Z)-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-3-[(3-氟苯基)(4-苯基-1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
96	(3Z)-3-[(3-氟苯基)(4-苯基-1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-({1-[2-(甲氧基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
97	(3Z)-3-[(3-氟-4-甲基苯基)(4-甲基-1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-({1-[2-(甲氧基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
98	(3Z)-3-{1*H*-咪唑-2-基[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]亚甲基}-5-({1-[2-(甲氧基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
99	(3Z)-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-3-[(3-氟苯基)(1*H*-1,2,4-三唑-5-基)亚甲基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
100	(3Z)-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基](1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
101	(3Z)-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-3-{(4-甲基-1*H*-咪唑-2-基)[4-(三氟甲基)苯基]亚甲基}-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
102	(3Z)-3-[(4-氟苯基)(4-甲基-1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
103	(3Z)-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-3-[[3-氟-4-(三氟甲基)苯基](4-甲基-1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
104	(3Z)-3-[(3,4-二氟苯基)(4-甲基-1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
105	(3Z)-3-[(3-氯-4-氟苯基)(4-甲基-1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
106	(3Z)-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-3-[(4-氟苯基)(4-甲基-1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
107	(3Z)-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-3-[(2-氟苯基)(1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
108	(3Z)-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基](4-甲基-1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
109	(3Z)-3-[(2,3-二氟苯基)(1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
110	(3Z)-3-[(2,3-二氟苯基)(4-甲基-1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
111	(3Z)-3-[(2,4-二氟苯基)(4-甲基-1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
112	(3Z)-3-[(2,4-二氟苯基)(1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
113	(3Z)-3-[(2-氟苯基)(4-甲基-1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
114	(3Z)-3-[(3-三氟甲基苯基)(1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
115	(3Z)-3-[(3-三氟甲基苯基)(4-甲基-1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
116	(3Z)-3-[(2,4-二氯-5-氟苯基)(1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮

[0881]

表 7. 代表性的 EGFR 和/或 VEGFR 抑制剂	
编号	名称
117	(3Z)-3-[(2,4-二氯-5-氟苯基)(4-甲基-1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮
118	(3Z)-3-[(4-氯-2-氟苯基)(4-甲基-1*H*-咪唑-2-基)亚甲基]-5-[(1-乙基哌啶-4-基)氨基]-1,3-二氢-2*H*-吲哚-2-酮和
	其单个几何异构体、立体异构体、外消旋体、对映体或非对映体，并且任选地作为其可药用的盐、溶剂化物或水合物。

[0882] 一般施用

[0883] 在一个方面，本发明提供了包含根据本发明的 MEK 抑制剂和可药用的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。在某些其它实施方式中，施用可优选为经过口服途径。以纯净形式或作为合适的药物组合物进行的本发明化合物或其可药用盐的施用能够经由用于类似应用的任何施用方式或药剂来进行。因此，施用可以是，例如，经口、经鼻、肠胃外（静脉内、肌内或皮下）、局部、透皮、阴道内、膀胱内、脑池内或经直肠施用，施用形式为以固体、半固体、冻干粉末或液体剂型，诸如片剂、栓剂、药丸、软弹性和硬胶囊、粉末、溶液、悬浮液或气溶胶等等，优选为适于精确剂量的简单施用的单位剂型。

[0884] 组合物可包括常规的药物载体、赋形剂和 / 或助剂以及式 I 的化合物，另外还可包括通常被施用给要进行癌症治疗的患者的其它医药剂和药物剂。

[0885] 助剂包括防腐剂、湿润剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂、增香剂、乳化剂和分配剂。对微生物作用的预防可通过各种抗菌剂和抗真菌剂来确保，例如，通过对羟苯甲酸、氯代丁醇、苯酚、山梨酸等。还可能理想的是包括等渗剂，例如糖、氯化钠等。可注射药物形式的延缓吸收可以通过利用施用延迟吸收的药剂来实现，例如通过单硬脂酸铝和明胶。

[0886] 如果希望，本发明的药物组合物还可含有较少量的辅助物质，诸如湿润剂或乳化剂、pH 缓冲剂、抗氧化剂等，诸如例如柠檬酸、去水山梨糖醇月桂酸酯、油酸三乙醇胺酯、丁基化羟基甲苯等。

[0887] 制剂的选择取决于各种因素，诸如药物施用方式（例如对于口服施用，优选片剂、药丸或胶囊形式的制剂）和药物物质的生物可用性。近来，已经基于下述原理而开发了尤其可用于显示生物可用性差的药物的药物制剂：所述原理为，通过提高表面积，即减小粒径，能够提高生物可用性。例如，美国专利 4,107,288 描述了一种粒径为 10-1,000nm 的药物制剂，在所述药物制剂中，活性物质被负载 (supported) 在高分子交联基质上。美国专利 5,145,684 描述了一种药物制剂的生产方法，其中药物物质在表面改性剂的存在下被粉碎为纳米粒子（平均粒径 400nm），然后分散在液体培养基中，得到显示极高生物可用性的药物制剂。

[0888] 适于肠胃外注射的组合物可包括生理学可接受的、无菌的、水性或非水性的溶液、分散液、悬浮液或乳剂，以及用于复水为无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或媒介物的例子包括水、乙醇、多元醇（丙二醇、聚乙二醇、甘油等）、它们的合适混合物、植物油（诸如橄榄油）和诸如油酸乙酯等的可注射有机酯。可例如通过使用诸如卵磷脂等的涂料、通过在分散液中保持所需粒径和通过利用表面活性剂来保持适当的流动性。

[0889] 一种具体施用途径是使用方便的日剂量方案来口服，所述日剂量方案能够根据待

治疗的疾病状态的严重度而进行调节。

[0890] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、药丸剂、粉末剂和颗粒剂。在这种固体剂型中，活性物质与至少一种惰性常规赋形剂（或载体）混合，诸如柠檬酸钠或磷酸二钙或 (a) 填料增充剂，例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；(b) 粘合剂，例如，纤维素衍生物、淀粉、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯树胶；(c) 湿润剂，例如，甘油；(d) 崩解剂，例如，琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、交联羧甲基纤维素、复杂硅酸盐和碳酸钠；(e) 溶液阻滞剂，例如、石蜡；(f) 吸收促进剂，例如，季铵化合物；(g) 润湿剂，例如，鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯、硬脂酸镁等；(h) 吸附剂，例如，高岭土和膨润土；以及 (i) 润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠或它们的混合物。至于胶囊剂、片剂和药丸剂，这些剂型还可包含缓冲剂。

[0891] 如上所述的固体剂型可制备为带有包衣和壳，诸如肠溶衣及本领域中公知的其他包衣或壳。它们可含有安慰剂，还可具有以下组合物的形式：该组合物以延迟方式而在肠道的某一部分中释放活性物质或化合物。可使用的包埋组合物的例子是聚合物物质和蜡。如果合适，活性物质还可以是具有一种或多种上述赋形剂的微囊密封形式。

[0892] 用于口服给药的液体剂型包括可药用的乳剂、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。这种剂型可通过例如下述方式来制备：将本发明的化合物或其可药用盐及任选的药物助剂溶解、分散等在载体（诸如水、盐水、右旋糖水溶液、甘油、乙醇等）；增溶剂和乳化剂，例如乙醇、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（特别是棉子油、花生油、玉米胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油）、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇及脱水山梨糖醇脂肪酸酯；或者这些物质的混合物等，从而形成溶液或悬浮液。

[0893] 除活性物质之外，悬浮液可含有悬浮剂，例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧化乙烯山梨醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶、或者这些物质的混合物等。

[0894] 用于直肠施用的组合物是，例如，能够通过下述方法制备的栓剂：将本发明的化合物与例如合适的无刺激性赋形剂或载体诸如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡相混和，所述无刺激性赋形剂或者载体在常温时是固体但在体温时是液体，因此在合适的体腔中熔融并将活性成分释放到其中。

[0895] 用于局部施用本发明化合物的剂型包括油膏剂、粉末剂、喷雾剂和吸入剂。活性组分在无菌条件下与生理学可接受的载体和可能需要的任何防腐剂、缓冲液或推进剂相混和。眼部制剂、眼用软膏、粉末剂和溶液也预期在本发明的范围内。

[0896] 压缩气体可用于以气溶胶形式分散本发明的化合物。适于该目的的惰性气体是氮、二氧化碳等。

[0897] 通常，根据想要的施用方式，可药用组合物将含有约 1wt％到约 99wt％的本发明的化合物或其可药用盐，以及 99wt％ -1wt％的合适的药物赋形剂。在一个例子中，组成将是约 5wt％到约 75wt％的本发明化合物或其可药用盐，且其余是合适的药物赋形剂。

[0898] 对于本领域技术人员，制备这些剂型的实际方法是已知的，或者是显而易见的；例如，参见，Remington's Pharmaceutical Sciences，第 18 版，(Mack Publishing Company，Easton，Pa.，1990)。在任何情况下，待施用的组合物均包含用于治疗根据本发明的教导的疾病状态的治疗有效量的本发明化合物或其可药用盐。

[0899] 本发明的化合物或其可药用盐或水合物以治疗有效量来施用，所述治疗有效量将根据多种因素而变化，这些因素包括所使用的具体化合物活性、该化合物的新陈代谢稳定性及作用长度、年龄、体重、总体健康、性别、饮食、施用方式及时间、排泄速率、药物组合、具体疾病状态的严重度、以及经历治疗的主体。本发明的化合物可以以每天约 0.1 到约 1,000mg 的剂量水平来施用给患者。对于体重约 70kg 的正常成年人类，每天每公斤体重约 0.01 到约 100mg 的剂量是一个例子。然而，所使用的具体剂量可以改变。例如，剂量能够取决于许多因素，包括患者的需要、待治疗疾病状态的严重度及所施用的化合物的药理学活性。对于具体患者的最优剂量的确定是本领域技术人员所公知的。

[0900] 如果配置为固定剂量，这种组合制品使用如上所述剂量范围内的本发明的化合物和在其核准剂量范围内的其它药物活性剂。另一种方式为，当组合制剂不合适时，本发明化合物可以与已知的可药用剂顺序使用。

[0901] 含有式 I 化合物的代表性的药物制剂在下面的药物组合物实施例中描述。

[0902] 实用性

[0903] 式 I 化合物的某些化合物已使用生物实施例 1 中描述的试验进行测试，并且已被确定为 MEK 抑制剂。因而，式 I 的化合物可用于治疗其中 MEK 活性对该疾病的病理学和 / 或症状学有贡献的疾病，特别是癌症。例如，其中 MEK 活性对其病理学和 / 或症状学有贡献的癌症包括恶性黑色素瘤、结肠癌、直肠癌、胰腺癌、肺癌、乳头状甲状腺癌及甲状腺未分化癌、以及子宫内膜癌、卵巢癌等。

[0904] 用于测量 MEK 活性及化合物对其的抑制的合适的体外试验是本领域已知的。例如，参见用于体外测量 MEK1 和 MEK2 的 WO 2006/061712。有关测量 MEK 活性的体外试验的详细情形，参见下面的生物实施例、实施例 1。根据这里公开的实施例及本领域中公开的那些，本领域技术人员能够确定本发明化合物的抑制活性。

[0905] 用于测量癌症治疗中的体外效力的试验是本领域已知的。例如，参见用于对结肠癌进行基于细胞的试验的 WO 2006/061712，其通过引用并入本文。另外，基于细胞的肿瘤模型如下面的生物实施例、实施例 2 和 3 所述。

[0906] 用于癌症的合适的活体内模型对本领域技术人员来说是已知的（包括 WO2006/061712）。有关结肠直肠癌、黑素瘤、乳腺癌和未分化肺癌的活体内模型的详细情形，参见下面的生物实施例 4 和 5。生物实施例 5 描述了一种具体的治疗组合。结合本领域已知的知识，本领域技术人员将知道如何遵循这些实施例来对其它治疗组合进行测试。

[0907] 一般合成

[0908] 本发明的化合物可通过如下所述的合成方法来制备。用于制备这些化合物的起始材料和试剂可从供应商如 Aldrich Chemical Co.(Milwaukee,Wis.) 或 Bachem(Torrance, Calif.) 处获得，或者通过本领域技术人员已知的方法遵循所述程序来制备 ：所述参考文献如 Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17(John Wiley and Sons,1991) ;Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5and Supplementals(Elsevier Science Publishers,1989) ;Organic Reactions, Volumes 1-40(John Wiley and Sons,1991),March's Advanced Organic Chemistry,(John Wiley and Sons,4^{t}H Edition)and Larock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc.,1989)。这些方案仅仅是对能够合成本发明化合物的一些方法的说明，并

且对这些方案的修改能够被作出和被建议给已参阅本发明公开内容的本领域技术人员。如果需要，反应的起始材料和中间体可以使用包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱等传统方法来分离和纯化。这种材料可使用包括物理常数和光谱数据的传统方法来表征。

[0909] 除非指明相反，这里描述的反应在大气压力下和约 78℃到约 150℃的温度范围上发生，更优选约 0℃到 125℃，约室温（或环境温度），例如，约 20℃。除非另有说明（如在氢化的情况中），所有反应在氮气氛中进行。

[0910] 可通过本领域技术人员已知的技术来制备前体药物。这些技术通常在指定化合物中修饰合适的官能团。这些修饰的官能团通过常规处理或在活体内再生为初始官能团。本发明化合物的酰胺和酯可根据常规方法来制备。前体药物的详尽讨论在下述参考文献中提供：T. Higuchi and V. Stella，“Pro-drugs as Novel Delivery Systems，”Vol 14of the A. C. S. Symposium Series，以及Bioreversible Carriers in Drug Design，ed. Edward B. Roche，American Pharmaceutical Association and Pergamon Press，1987，其中两者都通过引用并入本文用于所有目的。

[0911] 本发明的化合物或其可药用盐在其结构中可具有不对称碳原子或季氮原子。可通过本文所述合成方法制备的式 I 的化合物可作为单一的立体异构体、外消旋物和作为对映体与非对映体的混合物而存在。该化合物也可作为几何异构体存在。所有这种单一的立体异构体、外消旋物及其混合物、以及几何异构体均意图落在本发明的范围内。本发明的一些化合物可作为互变异构体存在。例如，当存在酮或醛时，该分子可以烯醇式存在；当存在酰胺时，该分子可作为亚胺酸存在；且当存在烯胺时，该分子可作为亚胺存在。所有这种互变异构体均在本发明的范围内。

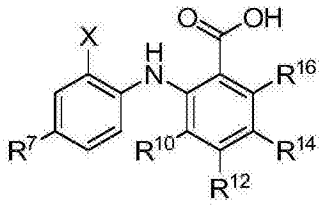
[0912] 本发明还包括式 I 化合物的 N- 氧化物和受保护的衍生物。例如，当式 I 化合物含有可氧化的氮原子时，该氮原子能够通过本领域公知的方法而被转化为 N- 氧化物。当式 I 化合物含有诸如羟基、羧基、硫醇或任何含有氮原子的基团时，这些基团能够用合适的“保护基”或“保护性基团”来保护。合适保护基的全面清单可以在 T. W. Greene，Protective Groups in Organic Synthesis，John Wiley&Sons，Inc.，1991 中发现，该文献的公开内容通过引用而以其整体并入本文。式 I 化合物的受保护衍生物能够通过本领域公知的方法来制备。用于制备和 / 或从外消旋混合物或立体异构体的非外消旋混合物来分离和离析单个立体异构体的方法是本领域公知的。例如，光学活性的 (R)- 和 (S)- 异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备，或使用传统方法来拆分。对映体 (R- 和 S-) 可通过本领域技术人员已知的方法来拆分，例如，通过：形成可通过例如结晶来分离的非对映异构体的盐或络合物；形成可通过例如结晶来分离的非对映体衍生物：对映体之一与对映体特异性试剂发生选择性反应，例如酶致氧化或还原，然后将改变和未改变的对映体分离；或者在手性环境中［例如，在手性载体（如具有键接的手性配体的二氧化硅）上］或在手性溶剂的存在下进行气 - 液色谱或液相色谱。应理解，当通过上述分离步骤之一将所需对映体转化未另一种化学个体时，可能需要进一步的步骤以释放所需的对映体形式。替代地，特定对映体可通过下述方法来合成：通过使用光学活性试剂、底物、催化剂或溶剂来不对称合成或者通过不对称变换而将一个对映体转化为另一个。对于富含特定对映体的对映体混合物，主要的对映体组分可通过重结晶而进一步富集（伴有产率损失）。

[0913] 另外，本发明的化合物可以以非溶剂化形式和与可药用溶剂如水、乙醇等的溶剂

化形式存在。通常，对于本发明的目的，溶剂化形式被认为与非溶剂化形式相当。用于制备本发明化合物的化学是本领域技术人员已知的。

[0914] 式 II 的中间体：

[0915]

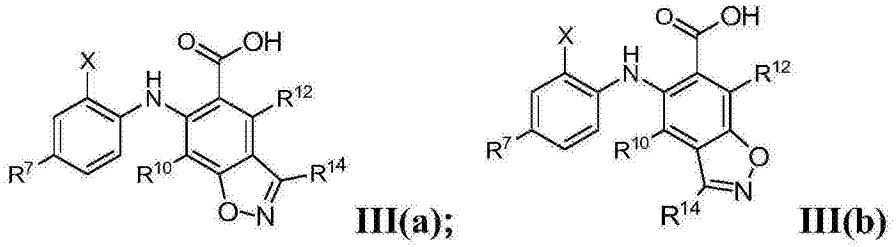


II

[0916] （其中 R^7、X、R^{10}、R^{12}、R^{14}和 R^{16}如内容中对于 A 组化合物的定义）可使用本领域技术人员已知的方法来制备。特别是，参见（例如）US7,019,033；WO 2002006213；WO 2003/062191；WO 2003/062189；WO 2002/018319；WO 2001/005392；WO 2000/064856；WO 2001/005392；WO 99/01421；WO 2004/056789；Davis，E.M. 等，Org.Process Res.&Dev.2005,9,843-6；和 Shapiro，N. 等，Synthetic Commun.2005,35,2265-9，上述文献通过引用并入本文。以下使用如上述文献所述的类似方法来制备以下中间体：3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基] 苯甲酸；2-[(2- 氯 -4- 碘苯基）氨基]-3,4- 二氟苯甲酸；4- 氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基] 苯甲酸；4,5- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基] 苯甲酸；和 2-[(4- 溴 -2- 氟苯基）氨基]-3,4- 二氟苯甲酸。

[0917] 式 III(a) 或 III(b) 的中间体：

[0918]

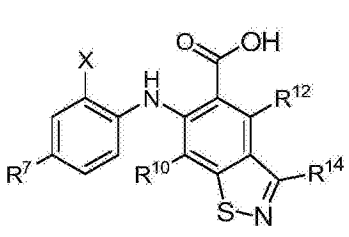
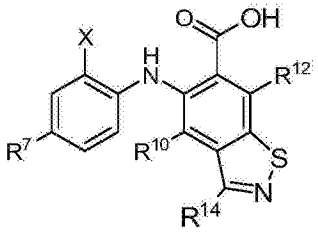


III(a); III(b)

[0919] （其中 R^7、X、R^{10}、R^{12}和 R^{14}如发明内容中对 B 组化合物的定义）可使用本领域技术人员已知的方法来制备。特别是，对于式 III(a)，其中 R^{14}是氨基或烷基（特别是甲基）；R^{10}是卤素（特别是氟）；R^7是氢或卤素（特别是溴或氯）；X 是卤素（特别是氯）；且 R^{12}是氢，参见例如 WO2006030610、US2005049419 和 US2005/0054701，上述文献通过引用并入本文。使用类似于 WO2006030610、US2005049419 和 US2005/0054701 所公开者类似的方法来制备 6-[(4- 溴 -2- 氯苯基）氨基]-7- 氟 -3- 甲基 -1,2- 苯并噁唑 -5- 甲酸。

[0920] 式 IV(a) 或 IV(b) 的中间体：

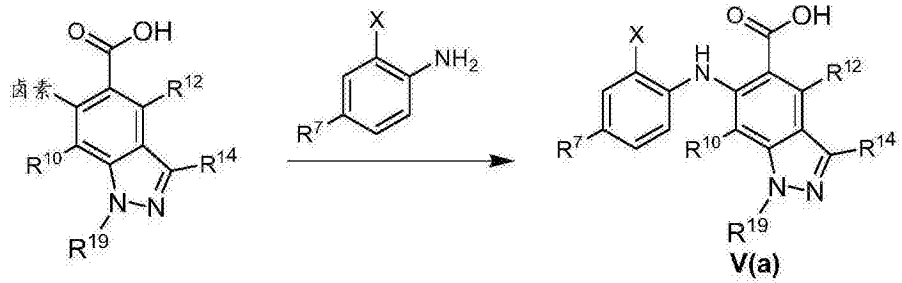
[0921]

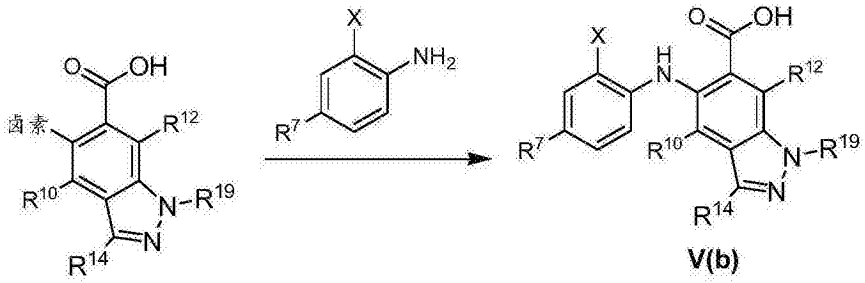

IV(a);

IV(b)

[0922] （其中 R^7、X、R^{10}、R^{12}和 R^{14}如发明内容中对 B 组化合物的定义）可使用本领域技术人员已知的方法来制备。

[0923] 式 V(a) 或 V(b) 的中间体：

[0924]

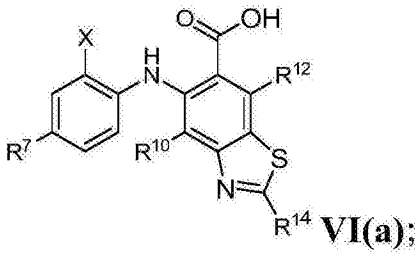
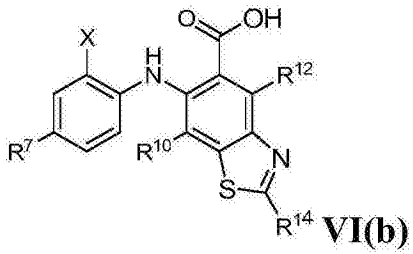

V(a)


V(b)

[0925] （其中 R^7、X、R^{10}、R^{12}、R^{14}和 R^{19}如发明内容中对 B 组化合物的定义）可使用本领域技术人员已知的方法来制备。特别是，V(a) 的卤代前体可使用例如 WO2003101968 和 WO2002083648 来制备，上述文献通过引用并入本文。特别是，V(b) 的卤代前体可使用例如 US2004192653、US2004180896 和 US2004176325 来制备，上述文献通过引用并入本文。然后将卤代前体与合适的苯胺反应，得到式 V(a) 和 V(b) 的中间体。

[0926] 式 VI(a) 或 VI(b) 的中间体：

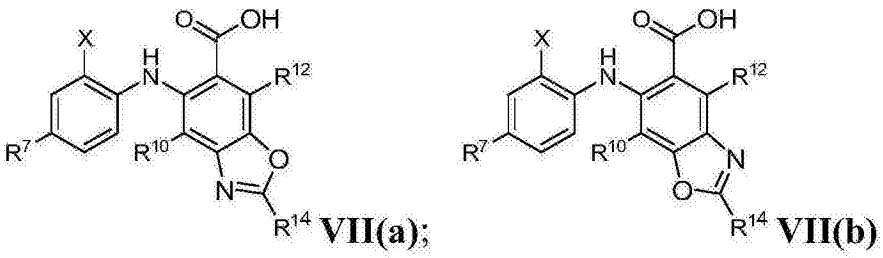
[0927]


VI(a);

VI(b)

[0928] （其中 R^7、X、R^{10}、R^{12}和 R^{14}如发明内容中对 B 组化合物的定义）可使用本领域技术人员已知的方法来制备。特别是，对于 VI(b)，参见，例如 WO2000042022 和 WO2001005390，上述文献通过引用并入本文。

[0929] 式 VII(a) 或 VII(b) 的中间体：

[0930]

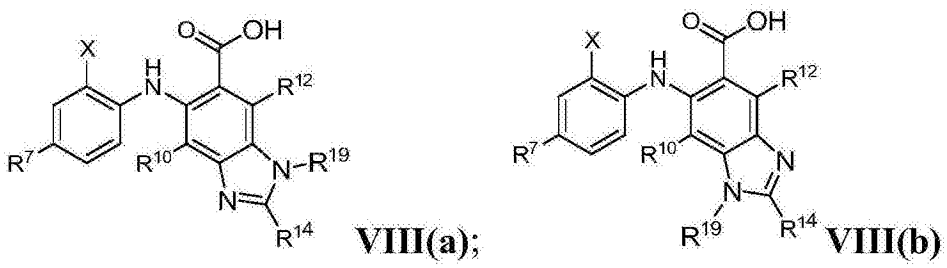


VII(a); VII(b)

[0931] （其中 R^7、X、R^{10}、R^{12}和 R^{14}如发明内容中对 B 组化合物的定义）可使用本领域技术人员已知的方法来制备。对于中间体 VII(b) 参见，例如，WO2001005390 和 WO2000042022，上述文献通过引用并入本文。

[0932] 式 VIII(a) 或 VIII(b) 的中间体：

[0933]

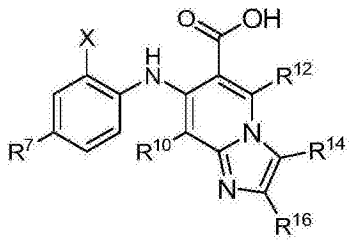


VIII(a); VIII(b)

[0934] （其中 R^7、X、R^{10}、R^{12}、R^{14}和 R^{19}如发明内容中对 B 组化合物的定义）可使用本领域技术人员已知的方法来制备。特别是，对于式 VIII(b)［其中 R^{10}是卤素（特别是氟），R^{12}是氢，R^{14}是氢，且 R^{19}是氢或烷基（特别是甲基）或烯基（特别是烯丙基）］，参见 WO 05/023251、WO2005009975 和 WO2001005390，上述文献通过引用并入本文。特别是，对于 VIII(a)［其中 X 是卤素（特别是氯或氟）或烷基（特别是甲基），R^7是卤素（特别是碘、溴或氯）或卤代烷氧基（特别是三氟甲氧基），R^{10}是卤素（特别是氟或氯），R^{14}是氢或烷基（特别是甲基），且 R^{19}是氢或烷基（特别是甲基）］，参见，例如 US 2004/0116710、WO 03/077914、WO 03/077855、WO 00/42022、WO2005009975 和 WO2001005390，上述文献通过引用并入本文。使用类似于 US 2004/0116710、WO 03/077914、WO 03/077855、WO 00/42022、WO2005009975 和 WO2001005390 中所述者的方法来制备以下中间体：5-［(4- 溴 -2- 氯苯基）氨基］-4- 氟 -1- 甲基 -1H- 苯并咪唑 -6- 甲酸和 4- 氟 -5-［(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］-1- 甲基 -1H- 苯并咪唑 -6- 甲酸。

[0935] 式 IX 的中间体：

[0936]



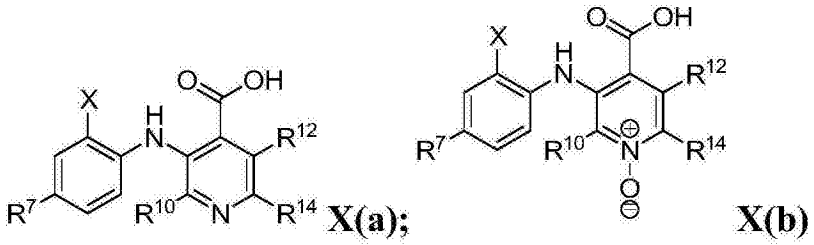
IX

[0937] （其中 R^7、X、R^{10}、R^{12}、R^{14}和 R^{16}如发明内容中对 B 组化合物的定义）可使用本领

域技术人员已知的方法来制备。特别是，其中 R^{10}是氢或卤素（特别是氯或氟）；R^{12}是氢；R^{14}是氢、氨基、烷基氨基或二烷基氨基；R^{16}是氢；X 是卤素（特别是氯）；且 R^{7}是卤素（特别是溴）者，参见，例如 WO 05/023759、US 2005/0054701、US 2006030610、US 2005049419 和 US 2005049276，上述文献通过引用并入本文。使用类似于 WO 05/023759 以及 US 2006030610 和 US 2005/0054701 所述者的方法来制备以下中间体：7-[(4- 溴 -2- 氯苯基）氨基]-8- 氯咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -6- 甲酸和 8- 氯 -7-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基] 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -6- 甲酸。使用类似于上述参考文献中所述者的方法来制备以下中间体：8- 氟 -7-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基] 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -6- 甲酸和 7-[(4- 溴 -2- 氟苯基）氨基]-8- 氟咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -6- 甲酸。

[0938] 式 X(a) 和 X(b) 的中间体：

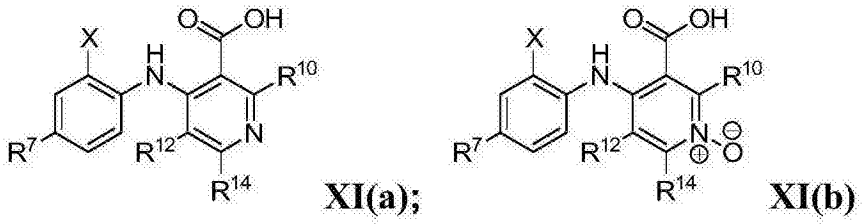
[0939]



[0940] （其中 R^{7}、X、R^{10}、R^{12}和 R^{14}如发明内容中对 B 组化合物的定义）可使用本领域技术人员已知的方法来制备。特别是，其中 R^{10}是氢、卤素（尤其是氯）或烷基（尤其是甲基），R^{12}是氢，且 R^{14}是氢、卤素（尤其是溴）者，参见，例如，WO 06/045514，该文献通过引用并入本文。为制备式 X(b) 的中间体，则可以用诸如 MCPBA 或 H_2O_2的试剂来氧化 X(a) 的吡啶环中的氮。使用类似于 WO 06/045514 中所公开的方法来制备下面的 X(a) 和 X(b) 中间体：3-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基] 吡啶 -4- 甲酸和 3-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基] 吡啶 -4- 甲酸 1- 氧化物。可使用如 WO 06/045514 中所公开的类似方法来制备以下 X(a) 中间体：2- 氟 -3-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基] 吡啶 -4- 甲酸和 3-[(4- 溴 -2- 氟苯基）氨基] 吡啶 -4- 甲酸。

[0941] 式 XI(a) 的中间体：

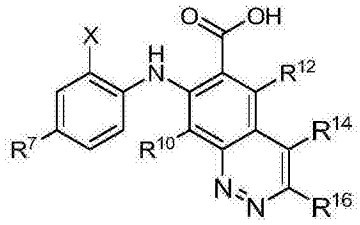
[0942]



[0943] （其中 R^{7}、X、R^{10}、R^{12}和 R^{14}如发明内容中对 B 组化合物的定义）可使用本领域技术人员已知的方法来制备。特别是，其中 R^{10}是氢，R^{12}是氢或卤素（特别是氯或氟），R^{14}是氨基或卤素（特别是氯），X 是卤素（特别是氯），且 R^{7}是卤素（特别是溴）者，参见，例如 US 2005/0054701、US 200549419 和 US 2006030610，上述文献通过引用并入本文。中间体式 XI(b) 可通过用诸如 MCPBA 或 H_2O_2的试剂来氧化 XI(a) 的吡啶环中的氮来制备。

[0944] 式 XII 的中间体：

[0945]



XII

[0946] （其中 R^7、X、R^{10}、R^{12}、R^{14}和 R^{16}如发明内容中对 B 组化合物的定义）可使用本领域技术人员已知的方法来制备。特别是，参见，例如 WO 05/051302，上述文献通过引用并入本文。以下中间体可使用如 WO 05/051302 中所述者的类似方法来制备：

[0947] 8- 氟 -7-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基]-4- 甲基噌啉 -6- 甲酸；

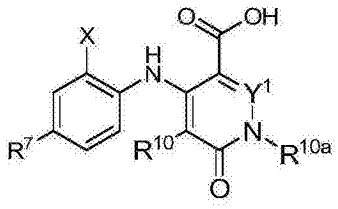
[0948] 7-[(4- 溴 -2- 氯苯基）氨基]-8- 氟 -4- 甲基噌啉 -6- 甲酸；

[0949] 7-[(4- 溴 -2- 氟苯基）氨基]-8- 氟 -4- 甲基噌啉 -6- 甲酸；和

[0950] 7-[(4- 溴 -2- 氟苯基）氨基] 噌啉 -6- 甲酸。

[0951] 式 XIII 的中间体：

[0952]



XIII

[0953] （其中 R^7、X、R^{10}、R^{10a}和 Y^1如发明内容中对 C 组的定义）可使用本领域技术人员已知的方法来制备，包括例如 US 05/0256123；Wallace，E.M. 等，J.Med.Chem.2006，49，441-4，WO 2005000818；和 WO 2005051301（其中 Y^1是碳）中所述者，上述文献通过引用并入本文。使用类似于 US 05/0256123 和 WO 2005051301 中所公开者类似的方法来制备 4-[(4- 溴 -2- 氟苯基）氨基]-5- 氟 -1- 甲基 -6- 氧代 -1,6- 二氢吡啶 -3- 甲酸。使用如 US 2005256123 中所公开者类似的方法来制备 4- 氯 -1- 甲基 -6- 氧代 -1,6- 二氢哒嗪 -3- 甲酸。

[0954] 可使用上述参考文献中公开的方法来制备以下中间体：

[0955] 4-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基]-1- 甲基 -6- 氧代 -1,6- 二氢吡啶 -3- 甲酸；

[0956] 4-[(4- 溴 -2- 氯苯基）氨基]-1- 甲基 -6- 氧代 -1,6- 二氢吡啶 -3- 甲酸；

[0957] 4-[(4- 溴 -2- 氟苯基）氨基]-1- 甲基 -6- 氧代 -1,6- 二氢吡啶 -3- 甲酸；

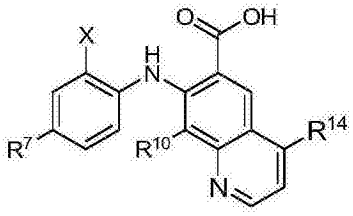
[0958] 4-[(4- 溴 -2- 氯苯基）氨基]-1- 甲基 -6- 氧代 -1,6- 二氢哒嗪 -3- 甲酸；

[0959] 4-[(4- 溴 -2- 氯苯基）氨基]-5- 氟 -1- 甲基 -6- 氧代 -1,6- 二氢哒嗪 -3- 甲酸；和

[0960] 4-[(4- 溴 -2- 氟苯基）氨基]-1- 甲基 -6- 氧代 -1,6- 二氢哒嗪 -3- 甲酸。

[0961] 式 XIV 的中间体：

[0962]

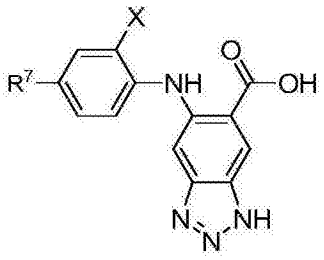


XIV

[0963] （其中 R^7、X、R^{10}和 R^{14}如发明内容中对 B 组化合物的定义）可使用本领域技术人员已知的方法来制备。特别是，参见，例如 WO 05/051302，上述文献通过引用并入本文。

[0964] 式 XVI 的中间体：

[0965]

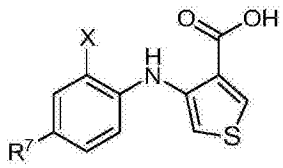


XVI

[0966] （其中 X 和 R^7如发明内容中对 B 组化合物的定义）可使用本领域技术人员已知的方法来制备。特别是，参见，例如 WO 2001005390 和 WO 2000042022 中可用于制备以下物质的方法：5-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基]-1H- 苯并三唑 -6- 甲酸；5-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基]-1- 甲基 -1H- 苯并三唑 -6- 甲酸；和 4- 氟 -5-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基]-1H- 苯并三唑 -6- 甲酸。

[0967] 式 XVII 的中间体

[0968]

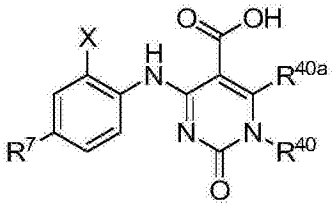


XVII

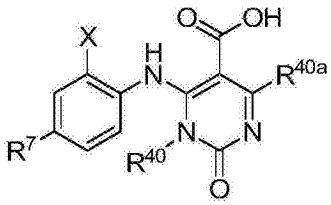
[0969] （其中 X 和 R^7均如发明内容中对 B 组化合物的定义）可使用本领域技术人员已知的方法来制备。特别是，参见实施例 29。

[0970] 式 XVIII(a) 或 XVIII(b) 的中间体

[0971]



XVIII(a)

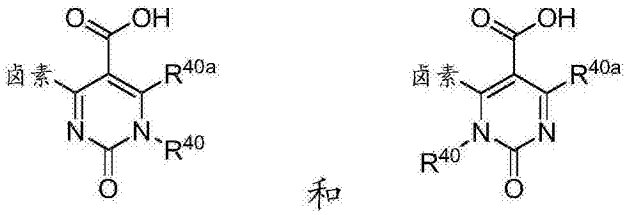


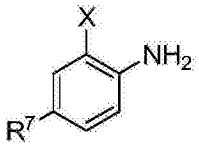
XVIII(b)

[0972] 其中 X、R^7、R^{40}和 R^{40a}如发明内容中对 D 组化合物的定义）可使用本领域技术人员

已知的方法来制备。特别是，XVIII(a) 的 XVIII(b) 卤代前体：

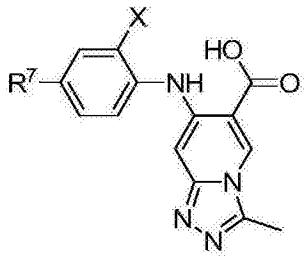
[0973]



[0974] 可分别使用类似于下述文献中所述者的方法来制备：所述文献是：Machon and Dlugosz Acta Poloniae Pharmaceutica 1983,40(1),1-6 和 von Angerer, Science of Synthesis 2004,16,379-572（以英文撰写的综述）。然后，使用本领域技术人员已知的方法和本文中公开的合成方法使卤代前体与  反应。以下中间体可如上所述般制备：6-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基]-2- 氧代 -1,2- 二氢嘧啶 -5- 甲酸和 4-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基]-2- 氧代 -1,2- 二氢嘧啶 -5- 甲酸。

[0975] 式 XIX 的中间体

[0976]

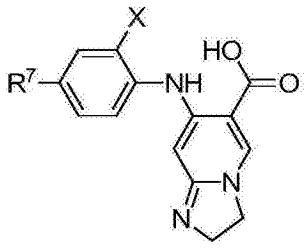


XIX

[0977] （其中 X 和 R^7 均如发明内容中对 C 组化合物的定义）可使用本领域技术人员公知的方法来制备。特别是，参见 US 2005049276。

[0978] 式 XX 的中间体

[0979]



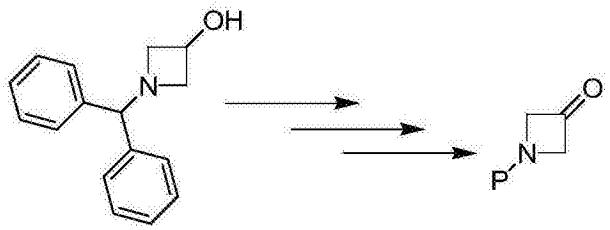
XX

[0980] 其中 X 和 R^7 均如发明内容中对 C 组化合物的定义）可使用本领域技术人员已知的方法来制备。特别是，参见 US 2005049276。

[0981] 在 3- 位处被取代的氮杂环丁烷的合成可根据方案 1 而方便地进行：

[0982] 方案 1

[0983]



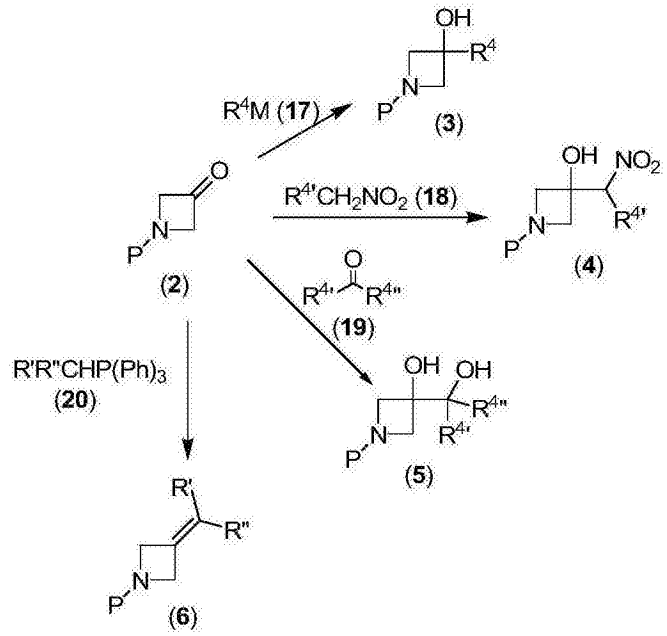
(1) (2)

[0984] 该方案从已通过表氯醇和二苯甲胺的反应而制备得到的N-二苯甲基保护的氮杂环丁-3-醇(1)开始(Chatterjee,Shym S.;Triggle,D.J.Chemical Communications(London)1968,2,93)。根据文献记载来进行氮杂环丁烷上保护基由Boc到CBz的变换(Greene,T.W.,Wuts,P.G.Protective Groups in Organic Synthesis,Wiley-Interscience),且随后对氮杂环丁酮(2)(其中P是CBz)的氧化提供了可用于制备本发明化合物的中间体。

[0985] 例如,根据方案2,式2的酮中间体可在3-位处广泛地官能化。

[0986] 方案2

[0987]



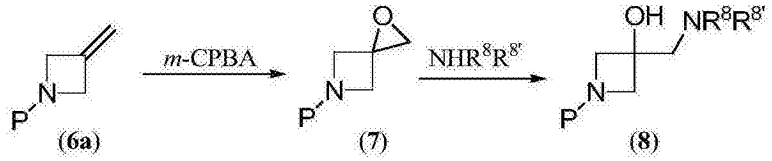
[0988] 式(3)的中间体(其中R^4如发明内容中对A组、B组、C组或D组化合物的定义)可通过使中间体2与式17的格式试剂或其它有机金属物种如有机锂反应来制备。可替代地,中间体2可与原位制备的式18的硝基烷烃阴离子在Henry反应中进行反应以得到(4)(其中$R^{4'}$是氢或如对于发明内容中对A组、B组、C组或D组化合物的R^4所述的任选取代的烷基)(Henry反应,最近的例子:Luzzio,F.A.Tetrahedron 2001,57(6),915-945)。可替代地,中间体2可与式19的酮或醛阴离子在Claisen型缩合中进行反应以得到(5)(其中$R^{4'}$是如对于发明内容中对A组、B组、C组或D组化合物的R^4所述的任选取代的烷基,且$R^{4''}$是氢或$R^{4'}$。另外,2可与式20的Wittig试剂(其中R'和R"独立地是氢、烷基、烯基、芳基或杂芳基,且所述烷基、烯基、芳基和杂芳基是任选取代的,正如对于发明内容中对A组、B组、C组或D组化合物的R^4所述的那样)反应以制备式6的中间体,后者也可用作

本发明化合物的前体。

[0989] 根据方案 3，式 (6) 的中间体（其中 R’ 和 R” 是氢，且 P 是氮保护基团如 CBz 或 Boc)

[0990] 方案 3

[0991]

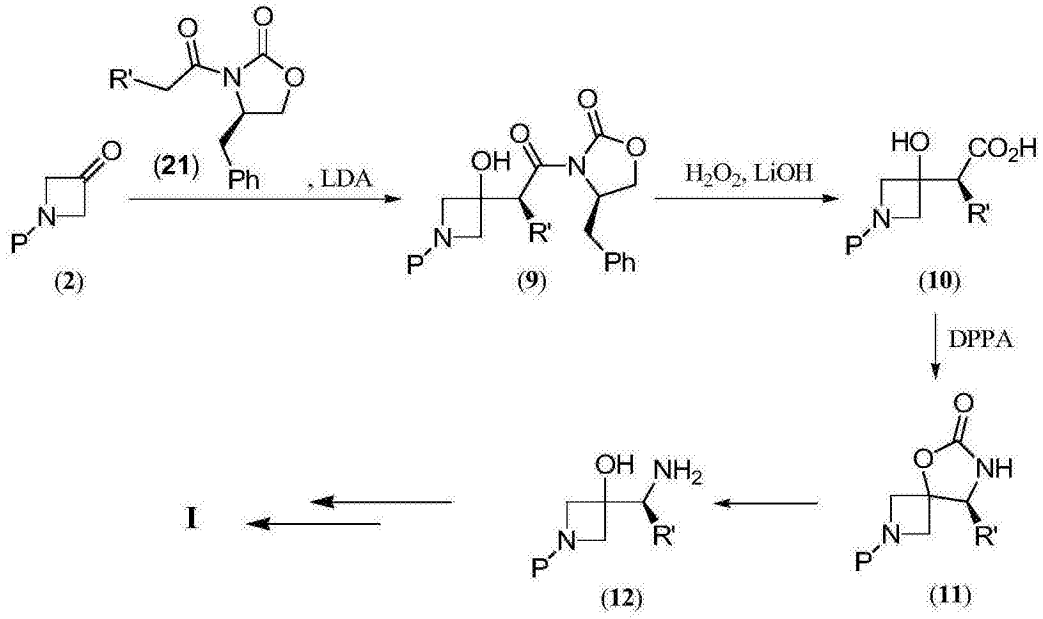


[0992] 可进一步转化为相应的环氧化物 (7)，且随后可与合适的氮碱 (nitrogen base) 或其它亲核试剂进行反应以得到允许得到大量氮杂环丁 -3- 醇衍生物，诸如 (8)，其中 R^8 和 $R^{8'}$ 如发明内容中的定义。

[0993] 在某些情况中，需要制备光学上纯的化合物（其中氮杂环丁烷含有一个或多个立体中心）。通过拆分技术和不对称合成来制备光学上纯的化合物的许多技术在本领域中是众所周知的。在一个这种情况中，可采用不对称合成方法，其中式 (2) 的氮杂环丁烷前体与式 21 的中间体（其中 R’ 不是氢）反应，正如方案 4 所描绘的那样。

[0994] 方案 4

[0995]



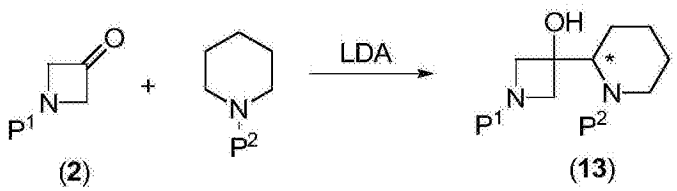
[0996] 一种这样的可用方法利用了 Evans 噁唑烷酮方法 (Diastereoselective aldol condensation using a chiral oxazolidinone auxiliary.Gage,James R. ;Evans,David A.Organic Syntheses 1990,68,83-91)。在诸如 LDA 的碱的存在下使氮杂环丁酮 (2) 与手性噁唑烷酮缩合，得到具有非对映选择性的中间体噁唑烷酮 (9)，其中 P 是氮保护基团如 CBz 或 Boc。在过氧化氢水溶液中用氢氧化锂处理，得到甲酸 (10)，其可以经历 Curtius 重排以得到手性的噁唑烷酮 (11)，然后根据需要继续前进到可用的中间体 (12)。可以根据需要使用进一步的保护基操作和衍生以制备式 I 的化合物。

[0997] 可替代地，可根据方案 5 来制备式 (13) 中间体的外消旋化合物，后者可用于制备

式 I 的化合物（其中 R^3是羟基，且 R^4是异环烷基（特别是，其中 R^4是 N- 保护的哌啶）。

[0998] 方案 5

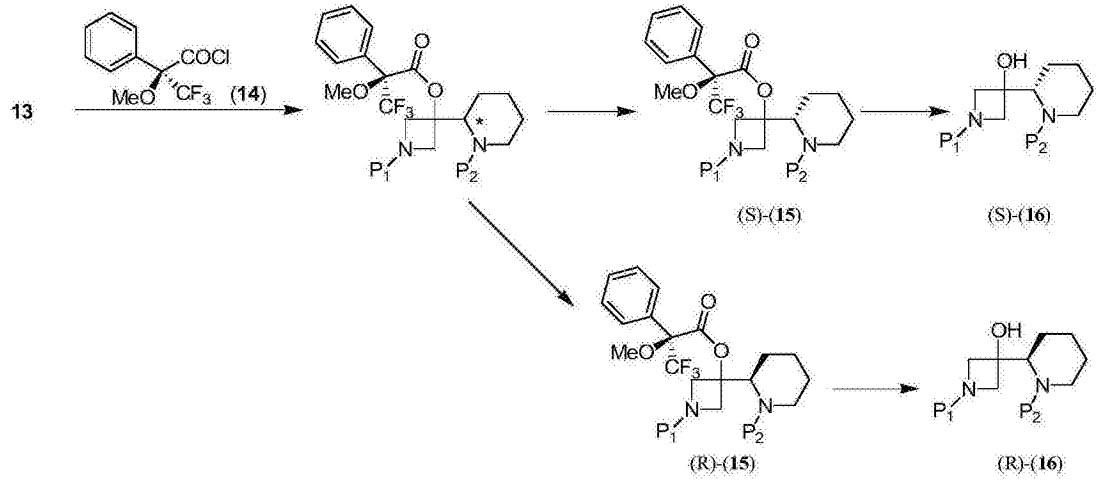
[0999]



[1000] 在该反应方案中，P^1和 P^2是正交 (orthogonal) 的氮保护基团。例如，P^1是 Boc 且 P^2是 CBz，或者 P^1是 CBz 且 P^2是 Boc。反应通过下述步骤而原位进行：对 22 进行处理以生成锂化的胺 (lithated amine)，随后根据 Peter Beak 的方法来用诸如 (2) 的酮对其进行处理 (Beak, Peter ;Lee, Won Koo α -Lithioamine synthetic equivalents :syntheses of diastereoisomers from the Boc-piperdines. Journal of Organic Chemistry1990, 55(9), 2578-80)。由此制备的外消旋物 (13) 可如方案 6 所描绘般使用诸如易效 Mosher 酸 (14) 的手性酸来通过官能化拆分。

[1001] 方案 6

[1002]

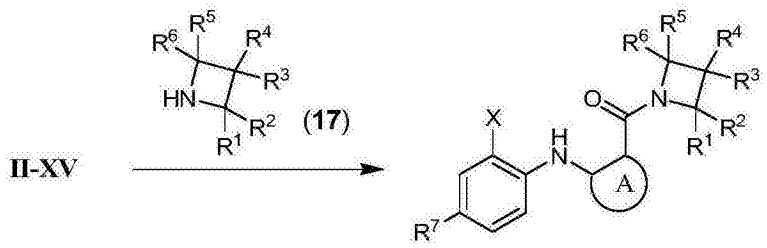


[1003] 得到的非对映酯 (15) 可通过色谱手段来分离，然后各自继续前进到对映体纯的中间体 (R)-(16) 和 (S)-(16)。

[1004] 本发明的化合物可通过下述方式来制备：根据方案 7，使式 II、III(a)、III(b)、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI(a)、VI(b)、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)、XI(b)、XII、XIII、XIV、XVI、XVII、XVIII(a)、XVIII(b)、XIX 或 XX 的中间体与中间体 17 反应：

[1005] 方案 7

[1006]

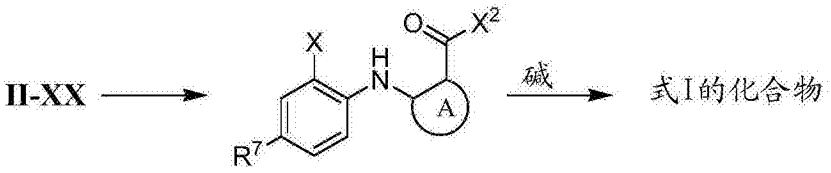


[1007] 该反应在诸如 DIPEA、N- 甲基吗啉、DMAP 或三乙胺的碱的存在下并任选地在偶联剂如 PyBOP、HBTU 或 EDCI 的存在下在诸如 DMF、THF 或 DCM 的溶剂中进行。

[1008] 可替代地，式 II、III(a)、III(b)、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI(a)、VI(b)、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)、XI(b)、XII、XIII、XIV、XVI、XVII、XVIII(a)、XVIII(b)、XIX 或 XX 的中间体可根据方案 8 而被转化为酰卤：

[1009] 方案 8

[1010]



18

[1011] 其中 X^2 是诸如氯或氟的卤素，且所有其它基团如发明内容中对于 A 组、B 组、C 组或 D 组的化合物的定义。该反应在诸如 DIPEA、碳酸氢钠的碱的存在下在诸如二氧六环、THF 或 DCM 的溶剂中进行。式 18 的酰卤随后可与式 17 的氮杂环丁烷中间体反应以制备式 I 的化合物。

[1012] 实施例

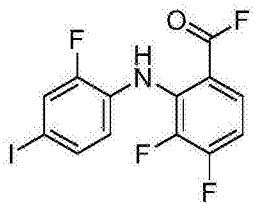
[1013] 合成实施例

[1014] 一般来说，以下列出的化合物通过 LC-MS 识别、和 / 或分离、并通过 ^{1}H-NMR（最典型地，400MHz）来表征。液相色谱 - 质谱 (LC-MS) 分析使用下述中至少之一来进行：:Hewlett-Packard Series 1100MSD、Agilent 1100Series LC/MSD（得自 Agilent Technologies Deutschland GmbH of Waldbronn Germany）、或 Waters 8-Channel MUX System（得自 Waters Corporation of Milford，Massachusetts）。化合物根据它们各自的观测质量 [MH$^+$] 或 [MNa$^+$] 离子（正离子模式）或 [MH$^-$] 离子（阴离子模式）来识别。使用 Varian AS400Spectrometer(400MHz，得自 Varian GmbH，Darmstadt，Germany) 来获取化合物的 ^{1}H-NMR 数据。用于制备本发明化合物的起始材料和中间体可通过商业渠道获得，或者可由本领域技术人员制备。

[1015] 参考 1

[1016] 3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯甲酰氟

[1017]

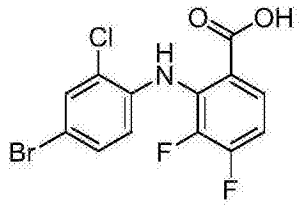


[1018] 在0℃，向搅拌中的3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯甲酸(12g，30.5mmol)(使用类似于US 7,019,033中所述的方法制备)在二氯甲烷(70mL)中的化合物中加入吡啶(2.5mL,30.8mmol)，然后逐滴加入氰尿酰氟(2.8mL,33.6mmol)。反应混合物在0℃搅拌10分钟，然后温暖到室温并搅拌2小时。反应化合物用水稀释并用二氯甲烷(100mL)萃取。水层用二氯甲烷(50mL)萃取一次。合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥并真空浓缩，得到作为棕色固体的粗产品。粗产品通过快速色谱纯化(堵头，在己烷中的25％乙酸乙酯)，得到作为米色固体的3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯甲酰氟(11.8g,97％产率)。^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)：8.41(s,1H)，7.80-7.81(m,1H)，7.52(dd,1H)，7.43-7.47(m,1H)，6.96-7.03(m,1H)，6.85-6.92(m,1H)。

[1019] 参考2

[1020] 2-[(4-溴-2-氯苯基)氨基]-3,4-二氟苯甲酸

[1021]



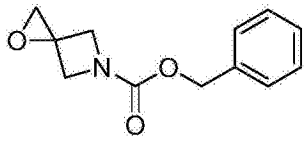
[1022] 向2,3,4-三氟苯甲酸(1g,5.68mmol)和4-溴-2-氯苯胺(1.2g,5.68mmol)的乙腈(10mL)溶液中加入氨基化锂(0.39g,17.04mmol)，反应在60℃搅拌1.5小时。混合物冷却到室温，然后冷却到0℃，并用盐酸酸化。得到的沉淀通过过滤收集，用冷水洗涤并真空干燥，得到作为米色固体的2-[(4-溴-2-氯苯基)氨基]-3,4-二氟苯甲酸(1.92g,94％产率)。MS(EI)，$C_{13}H_7BrClF_2NO_2$:363(MH^+)。

[1023] 使用相同或类似的合成技术，并且如果必要使用替代性的试剂来替换，从而制备2-[(4-碘-2-氟苯基)氨基]-3-氟苯甲酸。MS(EI)，$C_{13}H_8F_2INO_2$:376(MH^+)。

[1024] 参考3

[1025] 1-氧杂-5-氮杂螺[2.3]己烷-5-甲酸苯甲酯

[1026]



[1027] 在室温，向氮杂环丁-3-醇盐酸盐在四氢呋喃(90mL)和水(10mL)中的溶液中加入三乙胺(15mL,0.106mol)，随后缓慢加入氯甲酸苄酯(8.0mL,0.056mol)。反应化合物于室温搅拌16小时，然后用水和乙酸乙酯分配。有机层用盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥并浓缩。残余物通过通过快速色谱纯化(SiO_2，在己烷中的25-50％乙酸乙酯)，得到作为透明无色油的3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸苯甲酯(3.56g,33％产率)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：7.36-7.31(m,5H)，5.09(s,2H)，4.64-4.57(m,1H)，4.22(dd,2H)，3.88(dd,2H)，2.61(d,1H，J＝4.0Hz)。MS(EI)，$C_{11}H_{13}NO_3$:208(MH^+)。

[1028] 在室温向3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸苯甲酯(3.5g,0.0168mol)的二氯甲烷(100mL)溶液中加入戴斯-马丁氧化剂(Dess-Martin periodinane)(10.7g,0.0.25mol)并

搅拌 5h。反应混合物用 1:1 比率的饱和碳酸氢钠水溶液和 1M 硫代硫酸钠 (200mL) 淬灭，然后用二氯甲烷分配。有机层经无水硫酸镁干燥并真空浓缩，无需进一步纯化即得到作为透明无色油的 3- 氧代氮杂环丁烷 -1- 甲酸苯甲酯 (3.43g，99％产率)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$) :7.39-7.31(m,5H),5.17(s,2H),4.77(s,4H)。MS(EI)，$C_{11}H_{11}NO_3$:205(M^+)。

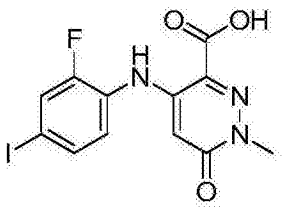
[1029] 甲基三苯基溴化鏻 (23.0g,0.0649mol) 和叔丁醇钾 (7.3g,0.0649mol) 在二乙醚 (140mL) 中的悬浮液于室温搅拌 20 分钟，且然后加热到 35 并保持 1 小时。向亮黄色反应化合物中慢慢加入 3- 氧代氮杂环丁烷 -1- 甲酸苯甲酯 (3.33g,0.0162mol) 在二乙醚 (50mL) 中的稀溶液。反应混合物在 35℃搅拌 12 小时，然后通过硅藻土床过滤并用乙醚漂洗。滤液用水和盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥并浓缩。残余物通过快速色谱纯化 (SiO_2，在乙烷中的 5-10％乙酸乙酯)，得到作为透明无色油的 3- 亚甲基氮杂环丁烷 -1- 甲酸苯甲酯 (2.46g，75 ％产率)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$) :7.27-7.22(m,5H),5.02(s,2H),4.93-4.90(m,2H),4.48-4.47(m,4H)。MS(EI)，$C_{12}H_{13}NO_2$:203(M^+).

[1030] 在 0℃向 3- 亚甲基氮杂环丁烷 -1- 甲酸苯甲酯 (2.46g,0.0121mol) 在氯仿 (100mL) 中的溶液中加入 3- 氯过氧苯甲酸 (12.5g,0.0726mol)。将反应混合物经过 12 小时的时间温暖到室温，然后用 1M 硫代硫酸钠 / 饱和碳酸氢钠水溶液 (1:1) 淬灭。分层，有机层经无水硫酸镁干燥，然后浓缩。残余物通过快速色谱纯化 (在己烷中的 5-15％乙酸乙酯)，得到作为透明无色油的 1- 氧杂 -5- 氮杂螺 [2.3] 己烷 -5- 甲酸苯甲酯 (2.2g,83％产率)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$) :7.37-7.29(m,5H),5.12(s,2H),4.35-4.26(m,4H),2.85(s,2H)。MS(EI)，$C_{12}H_{13}NO_3$:220(MH^+)。

[1031] 参考 4

[1032] 4-(2- 氟 -4- 碘苯基氨基)-1- 甲基 -6- 氧代 -1,6- 二氢哒嗪 -3- 甲酸

[1033]



[1034] 使用类似于 US2005/256123 中所公开的方法来制备 4- 氯 -1- 甲基 -6- 氧代 -1,6- 二氢哒嗪 -3- 甲酸。

[1035] 向 4- 氯 -1- 甲基 -6- 氧代 -1,6- 二氢哒嗪 -3- 甲酸 (350mg,1.855mmol) 和 2- 氟 -4- 碘苯胺 (1.06g,4.453mmol) 在四氢呋喃 (13.3mL) 中的溶液中鼓入氮气 5 分钟，然后慢慢加入在 THF(7.4mL) 中的 1.0M 双 (三甲基甲硅烷基) 氨化锂。反应混合物在室温继续搅拌 4 小时。化合物用 1NHCl 淬灭，并真空浓缩。残余物在乙酸乙酯和 1N HCl 水溶液之间分配。水层用乙酸乙酯萃取 (3×)。合并的有机层用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并蒸发，得到 4-(2- 氟 -4- 碘苯基氨基)-1- 甲基 -6- 氧代 -1,6- 二氢哒嗪 -3- 甲酸 (939mg，100％产率)。^{1}H NMR($CDCl_3$) :7.27(dd,1H),7.21(d,1H),6.54(t,1H),4.84(broad s,2H),2.09(s,1H),1.26(t,3H) ;MS(EI)，$C_{12}H_9N_3O_3FI$:389(MH^+)。

[1036] 将 4-(2- 氟 -4- 碘苯基氨基)-1- 甲基 -6- 氧代 -1,6- 二氢哒嗪 -3- 甲酸 (939mg，2.413mmol) 在二氯甲烷 (60mL) 中的溶液在二甲基甲酰胺 (8.0mL) 中冷却到 0℃。加入丙二酰氯 (1.26mL,14.48mmol) 于室温搅拌 1 小时。反应混合物被蒸发，并在乙酸乙酯和 1M

氯化铵水溶液之间分配。水层用乙酸乙酯萃取 1×。合并的有机层用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，得到 4-(2- 氟 -4- 碘苯基氨基)-1- 甲基 -6- 氧代 -1,6- 二氢哒嗪 -3- 甲酰氯。这种粗产品直接用于下一步骤而无需进一步纯化。MS(EI)，$C_{12}H_8N_3O_2ClFI$：408(MH^+)。

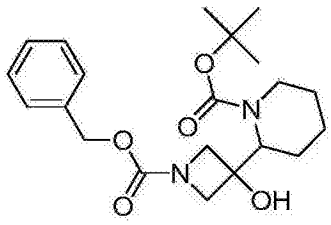
[1037] 向 4-(2- 氟 -4- 碘苯基氨基)-1- 甲基 -6- 氧代 -1,6- 二氢哒嗪 -3- 甲酰氯在甲醇 (15mL) 和苯 (12mL) 中的溶液中逐滴加入三甲基甲硅烷基重氮甲烷 (1mL)，并于室温搅拌 15 分钟。反应混合物用乙酸淬灭并蒸发。残余物在乙酸乙酯和盐水之间分配。分离有机层，经无水硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩。残余物在硅胶色谱柱上纯化 (7:3 的己烷 / 乙酸乙酯)，得到 4-(2- 氟 -4- 碘苯基氨基)-1- 甲基 -6- 氧代 -1,6- 二氢哒嗪 -3- 甲酸甲酯 (84.9mg,8.7％产率)。^1H NMR($CDCl_3$) :7.49-7.56(m,3H),7.12(t,1H),6.13(d,1H),4.00(s,3H),3.83(s,3H) ;MS(EI)，$C_{13}H_{11}N_3O_3FI$:404(MH^+)。

[1038] 将 4-(2- 氟 -4- 碘苯基氨基)-1- 甲基 -6- 氧代 -1,6- 二氢哒嗪 -3- 甲酸甲酯 (84.9mg,0.211mmol) 溶解在四氢呋喃 (5mL)、甲醇 (2.5mL) 和水 (2.5mL) 中。在室温加入 2M 氢氧化锂水溶液 (200μL)。10 分钟后，将反应混合物加热到 50℃并保持 30 分钟，在室温继续搅拌 16 小时，在这时溶剂被蒸发。残余物用 2M 的盐酸水溶液酸化到 pH 2，并用乙酸乙酯萃取。分离有机层，经无水硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，得到 4-(2- 氟 -4- 碘苯基氨基)-1- 甲基 -6- 氧代 -1,6- 二氢哒嗪 -3- 甲酸 (54.0mg,66％产率)。MS(EI)，$C_{12}H_9N_3O_3FI$：390(MH^+)。

[1039] 参考 5

[1040] 2-(3- 羟基 -1-{[(苯甲基) 氧基] 羰基 } 氮杂环丁 -3- 基) 哌啶 -1- 甲酸 1,1- 二甲基乙酯

[1041]

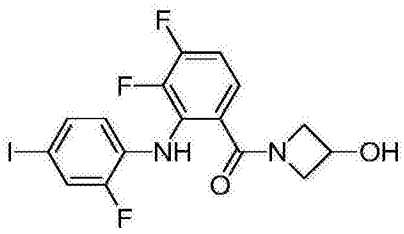


[1042] 在无水氮气中向哌啶 -1- 甲酸 1,1- 二甲基乙酯 (0.50g,2.7mmol) 在无水二乙醚 (9.0mL) 的溶液中加入 N,N,N',N'- 四甲基乙烷 -1,2- 二胺 (0.41mL,2.7mmol)，并将溶液冷却到 -78℃。以小份向该溶液中加入 (2- 甲基丙基) 锂 (2.1mL,1.4M，在环己烷中，3.0mmol)。向该阴离子溶液中加入使用如参考 3 所述的方法制备的 3- 氧代氮杂环丁烷 -1- 甲酸苯甲酯 (1.0g,5.4mmol) 在无水乙醚 (2.0mL) 中的溶液，同时保持内部温度低于 -60℃。使溶液温暖到室温，并搅拌过夜。反应用水淬灭，并在水和二乙醚之间分配。分层，并用二乙醚萃取水层两次。合并的有机层被干燥 (硫酸镁)，过滤并真空浓缩。经色谱 (硅胶，3:1 己烷 / 乙酸乙酯)，得到 0.13g(13％) 的 2-(3- 羟基 -1-{[(苯甲基) 氧基] 羰基 } 氮杂环丁 -3- 基) 哌啶 -1- 甲酸 1,1- 二甲基乙酯。^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$) :7.31(m,5H),5.08(s,2H),4.05(d,1H),4.00(d,1H),3.84(d,2H),3.80(broad s,1H),3.55(broad s,1H),3.10(broad s,1H),1.92(m,1H),1.45-1.62(m,6H),1.43(s,9H)。MS(EI)，$C_{21}H_{30}N_2O_5$：335(M-tBu),315(M-OtBu).

[1043] 实施例 1

[1044] 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇

[1045]



[1046] 使用类似于US 7,019,033中所述的方法来制备3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯甲酸 (2.1g,5.3mmol),将其加入 DMF(10mL) 中,随后加入 PyBOP(2.6g,5.3mmol),使混合物于室温搅拌超过 15 分钟。然后加入氮杂环丁 -3- 醇盐酸盐 (870mg,8.0mmol) 和 DIPEA(1.85mL,11.2mmol),使混合物在室温继续搅拌 1 小时。然后将混合物在乙酸乙酯和 0.5M 氢氧化钠水溶液之间分配。然后有机层用水 (3x)、随后用盐水洗涤,并经无水硫酸钠干燥。过滤并浓缩,然后经过硅胶快速色谱,使用乙酸乙酯 : 乙烷 (5:1) 洗脱,得到作为无色无定形固体的 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇 (2.09g,87 % 产 率)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) :8.47(s,1H),7.39(dd,1H),7.32(d,1H),7.13-7.09(m,1H),6.84-6.78(m,1H),6.63-6.57(m,1H),4.74-4.67(m,1H),4.43-4.39(m,2H),4.20-3.96(br d,2H),2.50(d,1H)。

[1047] 使用相同或类似的合成技术,且如果必要使用可选试剂来替代,从而制备实施例 1(a)-(e) 中的化合物。

[1048] 实施例 1(a).1-[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 基]-N,N- 二甲基吡咯烷 -3- 胺。标题化合物通过下述方法使 3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯甲酸与 N- 甲基 -N-(2-(吡啶 -2- 基) 乙基) 氮杂环丁 -3- 胺反应来制备。氮杂环丁烷中间体使用类似于 Abdel-Magid 等, Tetrahedron Letters 1990,31(39),5595 所述的方法而用 3- 氧代氮杂环丁烷 -1- 甲酸叔丁酯来开始制备,后者自身如实施例 3 所述般制备。标题化合物 :^{1}H NMR(400MHz,d_6-DMSO) :8.56(s,1H),7.58(m,1H),7.38(d,1H),7.31(m,1H),7.16(m,1H),6.67(m,1H),4.16(m,1H),3.97(m,2H),3.77(m,1H),3.26(br s,4H),2.63(m,1H),2.42(br s,6H),1.99(br s,1H),1.74(br s,1H)。MS(EI), $C_{22}H_{24}F_3IN_4O$:545(MH^+)。

[1049] 实施例 1(b).1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-N- 甲基 -N-(2- 吡啶 -2- 基乙基) 氮杂环丁 -3- 胺。标题化合物通过使 3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯甲酸与 1-(氮杂环丁 -3- 基)-N,N- 二甲基吡咯烷 -3- 胺反应来制备。氮杂环丁烷中间体使用类似于 Abdel-Magid 等, Tetrahedron Letters 1990,31(39),5595 所述的方法而用 3- 氧代氮杂环丁烷 -1- 甲酸叔丁酯来开始制备,后者自身如实施例 3 所述般制备。标题化合物 :^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) :8.50(d,1H),7.94(t,1H),7.50-7.30(m,5H),7.07(q,1H),6.66-6.61(m,1H),4.52-4.48(m,2H),4.31(s,2H),4.23-4.18(m,1H),3.48-3.46(m,2H),3.17-3.13(m,2H),2.88(s,3H) ;MS(EI), $C_{24}H_{22}F_3IN_4O$:567(MH^+)。

[1050] 实施例 1(c).6-(氮杂环丁 -1- 基羰基)-2,3- 二氟 -N-(2- 氟 -4- 碘苯基) 苯胺 : ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) :8.57(s,1H),7.41-7.38(dd,1H),7.34-7.31(dt,1H),7.13-7.09(m,

1H),6.83-6.77(m,1H),6.64-6.58(m,1H),4.27(b,2H),4.18(b,2H),2.38-2.30(p,2H);MS(EI),$C_{16}H_{12}F_3IN_3O$:433(MH^+)。

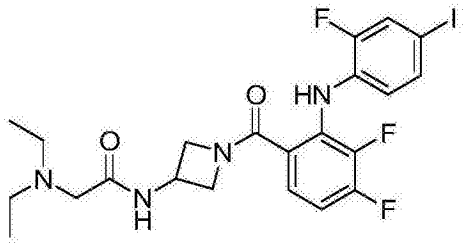
[1051] 实施例 1(d).[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 基] 甲醇 :^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$) :8.52(s,1H),7.41-7.38(dd,1H),7.34-7.31(dt,1H),7.15-7.11(m,1H),6.83-6.77(m,1H),6.64-6.58(m,1H),4.29-4.20(m,2H),4.09(b,1H),3.93(b,1H),3.82-3.81(d,2H),2.89-2.75(m,1H) ;MS(EI),$C_{17}H_{14}F_3IN_2O_2$:463(MH^+)。

[1052] 实施例 1(e).1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁烷 -3- 甲酸 :^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) :7.79(b,2H),7.42-7.38(dd,1H),7.34-7.32(dt,1H),7.15-7.11(m,1H),6.89-6.83(m,1H),6.65-6.60(m,1H),4.46-4.29(m,4H),3.55-3.47(m,1H) ;MS(EI),$C_{17}H_{12}F_3IN_2O_3$:477(MH^+)。

[1053] 实施例 2

[1054] N-[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 基]-N2,N2- 二乙基谷氨酰胺

[1055]



[1056] 3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯甲酸 (200mg,0.51mmol)(使用类似于 US 7,019,033 所述的方法制备)、PyBOP(256mg,0.51mmol)、市售的氮杂环丁 -3- 基氨基甲酸叔丁酯 (131mg,0.77mmol) 和 N,N- 二异丙基乙胺 (180μL,1.02mmol) 在二甲基甲酰胺 (3mL) 中的溶液于室温搅拌 15 小时。反应混合物在 5% 氯化锂水溶液和乙酸乙酯之间分配。有机部分用 20% 柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到棕色残余物,该残余物通过硅胶柱色谱纯化,用 30% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱,得到作为无色油的 [1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 基] 氨基甲酸 1,1- 二甲基乙酯 (225mg,80% 产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO) :8.56(s,1H),7.60-7.55(m,2H),7.38(d,1H),7.30-7.26(m,1H),7.20-7.13(m,1H),6.71-6.66(m,1H),4.37-4.20(m,2H),4.18-4.06(m,1H),3.98-3.93(m,1H),3.82-3.75(m,1H),1.37(s,9H)。MS(EI)$C_{21}H_{21}N_3O_3F_3I$:548(MH^+)。

[1057] 加入 [1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 基] 氨基甲酸 1,1- 二甲基乙酯 (113mg,0.20mmol) 和三氟乙酸 (500μL) 在二氯甲烷 (2mL) 中的溶液,并于室温搅拌 1 小时,然后在饱和碳酸氢钠水溶液和二氯甲烷之间分配。有机部分用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到无色残余物,所述残余物通过柱色谱纯化,用 10% 甲醇 / 二氯甲烷洗脱,得到作为白色泡沫的 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 胺 (85mg,95% 产率)。^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) :8.53(s,1H),7.39(d,1H),7.32(d,1H),7.13-7.09(m,1H),6.84-6.77(m,1H),6.63-6.57(m,1H),4.46-4.39(m,2H),3.98-3.75(br m,4H) ;MS(EI),$C_{16}H_{13}F_3IN_3O$:448(MH^+)。

[1058] 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 胺

(100mg,0.22mmol)、PyBOP(131mg,0.25mmol)、N,N-二异丙基乙胺(80μL,0.44mol)和溴乙酸(35mg,0.25mmol)在二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液于室温搅拌15小时。反应混合物真空浓缩,所得残余物通过柱色谱纯化,用80%乙酸乙酯/己烷纯化,得到作为白色泡沫的2-溴-N-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]乙酰胺(102mg,82%产率)。MS(EI),$C_{18}H_{14}BrF_3IN_3O_2$:568。

[1059] 2-溴-N-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]乙酰胺(30mg,0.05mmol)和N,N-二乙胺(100μL,过量)在二氯甲烷(2mL)的溶液于室温搅拌15小时。反应混合物真空浓缩,并通过制备级反相HPLC纯化(含有0.1% TFA的CH_3CN/H_2O)。分离的产品被真空浓缩,得到作为白色固体的N-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]-N2,N2-二乙基谷氨酰胺三氟乙酸盐(13.0mg,38%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):9.36(br s,1H),9.25(d,1H),8.60(s,1H),7.60(d,1H),7.40(d,1H),7.33-7.27(m,1H),7.22-7.15(m,1H),6.73-6.66(m,1H),4.54-4.40(m,2H),4.25-4.20(m,1H),4.04-3.82(m,4H),3.17-3.12(m,4H),1.18-1.15(m,6H);MS(EI)$C_{22}H_{24}F_3IN_4O_2$:561(MH^+)。

[1060] 使用相同或类似合成技术和/或用可替代的试剂来替换,制备实施例2(a)-(n)的化合物。

[1061] 实施例2(a).[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]氨基甲酸1,1-二甲基乙酯:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.52(br s,1H),7.40(dd,1H),7.33(dt,1H),7.13-7.07(m,1H),6.80(ddd,1H),6.61(ddd,1H),5.01-4.88(br,1H),4.55-4.37(br,4H),4.05(br d,1H),1.43(s,9H);MS(EI),$C_{21}H_{21}F_3IN_3O_3S$:548(MH^+)。

[1062] 实施例2(b).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-胺三氟乙酸盐:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.53(s,1H),7.39(d,1H),7.32(d,1H),7.13-7.09(m,1H),6.84-6.77(m,1H),6.63-6.57(m,1H),4.46-4.39(m,2H),3.98-3.75(br m,4H);MS(EI),$C_{16}H_{13}F_3IN_3O$:448(MH^+)。

[1063] 实施例2(c).N-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]-2-甲基丙酰胺:^1H NMR(400MHz,DMSO):8.60(s,1H),8.38(d,1H),7.59(d,1H),7.38(d,1H),7.32-7.28(m,1H),7.18-7.13(m,1H),6.72-6.66(m,1H),4.45-4.35(m,1H),4.18-3.77(m,4H),2.36-2.28(m,1H),0.99(d,6H);MS(EI)$C_{20}H_{19}F_3IN_3O_2$:518(MH^+)。

[1064] 实施例2(d).N-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]乙酸盐:^1H NMR(400MHz,DMSO):8.69(d,1H),8.58(s,1H),8.02(s,1H),7.59(d,1H),7.39(d,1H),7.31-7.27(m,1H),7.19-7.13(m,1H),6.70-6.66(m,1H),4.55-4.46(m,1H),4.42-4.36(m,1H),4.20-4.16(m,1H),4.01-3.97(m,1H),3.82-3.79(m,1H);MS(EI)$C_{17}H_{13}F_3IN_3O_2$:476(MH^+)。

[1065] 实施例2(e).N-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]-3,4-二羟基丁酰胺:^1H NMR(400MHz,DMSO):8.60(s,1H),8.47(d,1H),7.59(d,1H),7.39(d,1H),7.31-7.28(m,1H),7.20-7.14(m,1H),6.72-6.66(m,1H),4.45-4.35(m,2H),4.18-4.14(m,1H),4.00-3.92(m,1H),3.84-3.78(m,2H),3.31-3.18(m,2H),2.38-2.18(m,1H),2.09-2.03(m,1H);MS(EI)$C_{20}H_{19}F_3IN_3O_4$:550(MH^+)。

[1066] 实施例2(f).甲基[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮

杂环丁-3-基]氨基甲酸酯：^{1}H NMR(400MHz,DMSO)：8.58(s,1H)，7.84(d,1H)，7.59(d,1H)，7.39(d,1H)，7.35-7.27(m,1H)，7.20-7.13(m,1H)，6.71-6.66(m,1H)，4.38-4.25(m,2H)，4.17-4.12(m,1H)，4.00-3.97(m,1H)，3.83-3.78(m,1H)，3.53(s,3H)；MS(EI)$C_{18}H_{15}F_3IN_3O_3$：506(MH^+)。

[1067] 实施例2(g).N-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺三氟乙酸盐：^{1}H NMR(400MHz,DMSO)：8.64(s,1H)，8.54(d,1H)，7.60(d,1H)，7.39(d,1H)，7.32-7.29(m,1H)，7.21-7.15(m,1H)，6.72-6.66(m,1H)，4.54-4.28(m,2H)，4.19-4.15(m,1H)，4.06-4.00(m,1H)，3.91-3.84(m,1H)，3.44-3.24(m,2H)，3.16-2.92(m,6H)，2.78(s,3H)，2.62-2.50(m,2H)；MS(EI)$C_{23}H_{25}F_3IN_5O_2$:588(MH^+)。

[1068] 实施例2(h).N-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]-N,N-双(2-羟乙基)谷氨酰胺三氟乙酸盐：^{1}H NMR(400MHz,DMSO)：9.19(d,1H)，7.60(d,1H)，7.41(d,1H)，7.31-7.27(m,1H)，7.21-7.15(m,1H)，6.73-6.66(m,1H)，4.51-4.40(m,2H)，4.23-4.18(m,1H)，4.05-3.98(m,3H)，3.86-3.82(m,1H)，3.75-3.69(m,3H)，3.32(br s,4H)$C_{22}H_{24}F_3IN_4O_4$:593(MH^+)。

[1069] 实施例2(i).N-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]-2-哌啶-1-基乙酰胺三氟乙酸盐：^{1}H NMR(400MHz,DMSO)：9.20(d,1H)，7.60(d,1H)，7.41(d,1H)，7.31-7.27(m,1H)，7.21-7.15(m,1H)，6.73-6.66(m,1H)，4.52-4.40(m,2H)，4.24-4.18(m,1H)，4.05-4.00(m,1H)，3.87-3.80(m,3H)，3.40-3.32(m,2H)，3.00-2.91(m,2H)，1.82-1.66(m,6H)；MS(EI)$C_{23}H_{24}F_3IN_4O_2$:573(MH^+)。

[1070] 实施例2(j).N-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]-N3-(2-羟乙基)-N3-甲基-β-丙氨酰胺盐酸盐：^{1}H NMR(400MHz,DMSO)：9.36(br s,1H)，8.86(d,1H)，8.60(s,1H)，7.59(d,1H)，7.39(d,1H)，7.32-7.26(m,1H)，7.21-7.14(m,1H)，6.72-6.66(m,1H)，5.35-5.33(m,1H)，4.48-4.37(m,2H)，4.20-4.15(m,1H)，4.02-3.96(m,1H)，3.84-3.79(m,1H)，3.74-3.68(m,2H)，3.42-3.06(m,4H)，2.75(s,3H)，2.65-2.60(m,2H)；MS(EI)$C_{22}H_{24}F_3IN_4O_3$:577(MH^+)。

[1071] 实施例2(k).N-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]-N3,N3-双(2-羟乙基)-β-丙氨酰胺盐酸盐：^{1}H NMR(400MHz,DMSO)：9.39(br s,1H)，8.91(d,1H)，8.61(s,1H)，7.59(d,1H)，7.39(d,1H)，7.31-7.27(m,1H)，7.21-7.14(m,1H)，6.72-6.66(m,1H)，5.31(br s,2H)，4.46-4.36(m,2H)，4.20-4.15(m,1H)，4.02-3.97(m,1H)，3.85-3.72(m,5H)，3.30-3.17(m,4H)，2.68-2.63(m,2H)；MS(EI)$C_{23}H_{26}F_3IN_4O_4$:607(MH^+)。

[1072] 实施例2(m).N-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]-N2-甲基谷氨酰胺三氟乙酸盐：^{1}H NMR(400MHz,DMSO)：9.09(d,1H)，8.69(br s,2H)，8.60(s,1H)，7.60(d,1H)，7.39(d,1H)，7.31-7.27(m,1H)，7.22-7.15(m,1H)，6.73-6.66(m,1H)，4.54-4.41(m,2H)，4.25-4.19(m,1H)，3.99-3.96(m,1H)，3.84-3.78(m,1H)，3.72-3.67(m,2H)，2.58-2.54(m,3H)；MS(EI)$C_{19}H_{18}F_3IN_4O_2$:519(MH^+)。

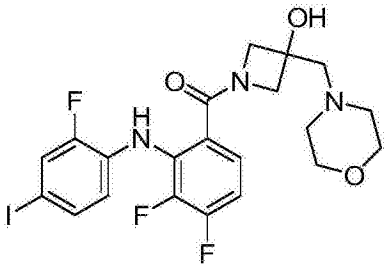
[1073] 实施例2(n).N-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]谷氨酰胺三氟乙酸盐：^{1}H NMR(400MHz,DMSO)：8.59(s,1H)，8.46(br s,1H)，

7.59(d,1H),7.39(d,1H),7.32-7.28(m,1H),7.20-7.13(m,1H),6.72-6.66(m,1H),4.49(br s,1H),4.40-4.35(m,1H),4.18-4.13(m,1H),4.05-4.01(m,1H),3.86-3.81(m,1H),3.07(s,2H);MS(EI)$C_{18}H_{16}F_3IN_4O_2$:505(MH^+)。

[1074] 实施例 3

[1075] 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基} 羰基)-3-(吗啉 -4- 基甲基) 氮杂环丁 -3- 醇

[1076]



[1077] 3- 氮杂环丁醇盐酸盐 (10g,91mmol)、二碳酸二叔丁酯 (18.8g,86.3mmol) 和碳酸氢钠 (15.3g,182mmol) 在二氧六环 : 水 (400mL,1:1) 中的混合物于室温搅拌 15 小时。真空去除有机部分,水相部分用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机部分用 5% HCl 水溶液、水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,无需进一步纯化即得到作为无色油的 3- 羟基氮杂环丁烷 -1- 甲酸 1,1- 二甲基乙酯 (12.8g,74mmol(81%))。^1H NMR(400MHz, DMSO) :5.62(d,1H),4.40-4.33(m,1H),4.02-3.95(m,2H),3.62-3.54(m,2H),1.37(s,9H)。GC/MS for $C_8H_{15}NO_3$:173.

[1078] 将草酰氯 (545μL,6.36mmol) 在二氯甲烷 (25mL) 中的溶液冷却到 -78℃。将内部温度保持为 -78℃,同时进行 DMSO(903μL,12.7mmol),然后是 3- 羟基氮杂环丁烷 -1- 甲酸 1,1- 二甲基乙酯溶液 (1g,5.78mmol 在 30mL 二氯甲烷中),最后是三乙胺 (3.25mL,23.1mmol 在 20mL 二氯甲烷中) 的逐滴加入。使混合物升温到室温并搅拌 15 小时。反应混合物用水稀释并分配,有机部分用水洗涤两次。合并的水相部分用二氯甲烷萃取一次。合并的有机部分经盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到黄色油,该黄色油通过通过柱色谱纯化。用 30% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱,将分离的产物浓缩,得到作为无色油的 893mg,5.20mmol(90%) 的 3- 氧代氮杂环丁烷 -1- 甲酸 1,1- 二甲基乙酯,该无色油经静置而固化。^1H NMR(400MHz, DMSO) :4.67(s,4H),1.42(s,9H)。GC/MS for $C_8H_{13}NO_3$:171。

[1079] 叔丁醇钾 (15.5g,137mmol) 和甲基三苯基溴化鏻 (49g,137mmol) 在二乙醚 (300mL) 中的混合物于室温搅拌 1 小时,然后加入 3- 氧代氮杂环丁烷 -1- 甲酸 1,1- 二甲基乙酯 (10g,58mmol 在 100mL 二乙醚中)。化合物在 35℃搅拌 2 小时,然后使其冷却到室温。化合物通过硅藻土垫过滤,用二乙醚洗涤。滤液用水分配,并用水、盐水洗涤两次,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到橙色油,该橙色油通过柱色谱纯化。用 10% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱,将分离的产品真空浓缩,得到作为无色油的 9.80g,58mmol(100%) 的 3- 亚甲基氮杂环丁烷 -1- 甲酸 1,1- 二甲基乙酯。^1H NMR(400MHz, DMSO) :5.05-4.85(m,2H),4.95-4.63(m,4H),1.45(s,9H)。GC-MS for $C_9H_{15}NO_2$:169。

[1080] 向 3- 亚甲基氮杂环丁烷 -1- 甲酸 1,1- 二甲基乙酯 (2.96g,17.5mmol) 在氯仿 (180mL) 中的溶液中加入 3- 氯过氧苯甲酸 (77%,13.9g,62.0mmol),得到的混合物于室温

搅拌2天。反应混合物用10％硫代硫酸钠和饱和碳酸氢钠溶液的1:1混合物(150mL)淬灭，分离有机部分，经硫酸钠干燥，过滤并浓缩，得到油状残余物，然后将所述残余物通过快速色谱纯化(15-50％乙酸乙酯-己烷)，得到1-氧杂-5-氮杂螺[2.3]己烷-5-甲酸1,1-二甲基乙酯(1.65g,51％)，GC-MS for $C_9H_{15}NO_3$:185。

[1081] 将1-氧杂-5-氮杂螺[2.3]己烷-5-甲酸1,1-二甲基乙酯(51mg,0.28mmol)投入THF(1mL)中，然后加入吗啉(123μL,1.4mmol)，化合物于室温搅拌1小时。然后将溶液浓缩，残余物用乙酸乙酯和水分配。有机层用水、然后用盐水洗涤一次，且有机层经无水硫酸钠干燥。过滤并浓缩，得到无色油，该无色油通过硅胶快速色谱纯化，使用乙酸乙酯变化到在二氯甲烷中的10％甲醇作为洗脱液。将合并的纯成分浓缩，且残余物用净TFA(1mL)处理5分钟，然后浓缩。将残余物投入甲醇(2mL)中，并通过加入Biorad AG-1X氢氧化物型树脂而碱化到pH>10。过滤并浓缩，得到作为无色油的3-(吗啉-4-基甲基)氮杂环丁-3-醇(11.6mg,24％产率)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):3.69-3.66(m,4H),3.55(d,2H),3.49(d,2H),2.66(s,2H),2.57-2.55(m,4H)。

[1082] 将3-(吗啉-4-基甲基)氮杂环丁-3-醇(11.6mg,0.07mmol)投入DMF(1mL)中，随后加入DIPEA(35μL,0.21mmol)和3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯甲酰氟(28mg,0.07mmol)(使用类似于参考1所述的方法来制备)，化合物于室温搅拌30分钟。然后将溶液真空浓缩，残余物通过制备级反相HPLC纯化。将合并成分冻干，得到作为无色无定形固体的1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(吗啉-4-基甲基)氮杂环丁-3-醇三氟乙酸盐(6.3mg)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):7.48(d,1H),7.36(d,1H),7.33-7.29(m,1H),7.08-7.02(m,1H),6.65-6.60(m,1H),4.39(br d,1H),4.24-4.18(br,2H),4.08-3.96(br m,3H),3.80(br s,2H),3.51(d,2H),3.40(br s,2H),3.24(br s,2H)。

[1083] 使用相同或类似合成技术，并且如果需要以可替代的试剂来替换，制备以下化合物。

[1084] 实施例3(a).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(吡咯烷-1-基甲基)氮杂环丁-3-醇:MS(EI)，$C_{21}H_{21}F_3IN_3O_2$:532(MH^+)。

[1085] 实施例3(b).1-{[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}哌啶-4-醇:MS(EI)，$C_{22}H_{23}F_3IN_3O_3$:562(MH^+)。

[1086] 实施例3(c).3-{[双(2-羟乙基)氨基]甲基}-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇:MS(EI)，$C_{21}H_{23}F_3IN_3O_4$:566(MH^+)。

[1087] 实施例3(d).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]氮杂环丁-3-醇:MS(EI)，$C_{22}H_{24}F_3IN_4O_2$:561(MH^+)。

[1088] 实施例3(e).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚-1-基)甲基]氮杂环丁-3-醇:MS(EI)，$C_{23}H_{26}F_3IN_4O_2$:575(MH^+)。

[1089] 实施例3(f).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[甲基(1-甲基吡咯烷-3-基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇:MS(EI)，$C_{23}H_{26}F_3IN_4O_2$:575(MH^+)。

[1090] 实施例3(g).3-(1,4'-联哌啶-1'-基甲基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇:MS(EI)，$C_{27}H_{32}F_3IN_3O_2$:629(MH^+)。

[1091] 实施例3(h).3-({4-[2-(二乙基氨基)乙基]哌嗪-1-基}甲基)-1-({3,4-二

氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇 :MS(EI), $C_{27}H_{35}F_3IN_3O_2$: 647(MH^+)。

[1092] 实施例 3(i).1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-{[(2- 羟乙基)(甲基) 氨基] 甲基 } 氮杂环丁 -3- 醇 :MS(EI), $C_{20}H_{21}F_3IN_3O_3$: 536(MH^+)。

[1093] 实施例 3(j).3-(氮杂环丁 -1- 基甲基)-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇 :MS(EI), $C_{20}H_{19}F_3IN_3O_2$:518(MH^+)。

[1094] 实施例 3(k).1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-{[(1- 甲基乙基) 氨基] 甲基 } 氮杂环丁 -3- 醇 :MS(EI), $C_{20}H_{21}F_3IN_3O_2$:520(MH^+)。

[1095] 实施例 3(m).3-(氨基甲基)-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇 :MS(EI), $C_{17}H_{15}F_3IN_3O_2$:478(MH^+)。

[1096] 实施例 3(n).N-{[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基] 甲基 } 乙酰胺 :MS(EI), $C_{19}H_{17}F_3IN_3O_3$:520(MH^+)。

[1097] 实施例 3(o).1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-{[(1,1- 二甲基乙基) 氨基] 甲基 } 氮杂环丁 -3- 醇 :MS(EI), $C_{21}H_{23}F_3IN_3O_4$: 534(MH^+)。

[1098] 实施例 3(q).1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-[(羟基氨基) 甲基] 氮杂环丁 -3- 醇 :^1H NMR(400MHz, d_4-MeOH) :7.45(2d,1H),7.35(m,1H), 7.28(m,1H),7.03(m,1H),6.63(m,1H),4.32(d,1H),4.05(dd,2H),3.85(d,1H),3.00(s, 2H) ;MS(EI), $C_{17}H_{15}F_3IN_3O_3$:494(MH^+)。

[1099] 实施例 3(r).1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-{[(甲氧基) 氨基] 甲基 } 氮杂环丁 -3- 醇 :^1H NMR(400MHz, d_4-MeOH) :7.45(2d,1H),7.35(m,1H), 7.27(m,1H),7.04(m,1H),6.62(m,1H),4.26(d,1H),4.08(d,1H),4.00(d,1H),3.84(d,1H), 3.30(s,3H),3.00(d,2H) ;MS(EI), $C_{18}H_{17}F_3IN_3O_3$:508(MH^+)。

[1100] 实施例 3(s).1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-{[(乙氧基) 氨基] 甲基 } 氮杂环丁 -3- 醇 :^1H NMR(400MHz, d_4-MeOH) :7.45(2d,1H),7.34(m,1H), 7.26(m,1H),7.03(m,1H),6.63(m,1H),4.26(d,1H),4.12(d,1H),4.00(d,1H),3.84(d,1H), 3.61(dd,2H),3.00(s,2H),1.06(t,3H) ;MS(EI), $C_{19}H_{19}F_3IN_3O_3$:522(MH^+)。

[1101] 实施例 3(t).1-{[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基] 甲基 } 胍乙酸盐 :^1H NMR(400MHz, d_4-MeOH) :7.46(2d,1H), 7.36(m,1H),7.30(m,1H),7.04(m,1H),6.62(m,1H),4.18(d,1H),4.08(d,1H),4.02(d,1H), 3.88(1H),3.40(s,2H) ;MS(EI), $C_{18}H_{17}F_3IN_5O_2$:520(MH^+)。

[1102] 实施例 3(u).N-{[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基] 甲基 } 苯甲脒盐酸盐 :^1H NMR(400MHz, d_4-MeOH) :7.70(d,3H), 7.58(m,2H),7.46(dd,1H),7.36(m,1H),7.31(m,1H),7.04(m,1H),6.62(m,1H),4.28(m, 1H),4.15(m,2H),3.96(m,1H),3.78(s,2H) ;MS(EI), $C_{24}H_{20}F_3IN_4O_2$:581(MH^+)。

[1103] 实施例 3(v).1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-[(嘧啶 -2- 基氨基) 甲基] 氮杂环丁 -3- 醇盐酸盐 :^1H NMR(400MHz, d_4-MeOH) :8.48(s,2H), 7.46(2d,1H),7.36(m,1H),7.28(m,1H),7.04(m,1H),6.85(t,1H),6.61(m,1H),4.24(d,

1H),4.06(t,2H),3.87(d,1H),3.75(d,2H);MS(EI),$C_{21}H_{17}F_3IN_5O_2$:556(MH^+)。

[1104] 实施例3(w).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(吡啶-2-基氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇盐酸盐:^1H NMR(400MHz,d_4-MeOH):7.87(dd,1H),7.85(dd,1H),7.46(2d,1H),7.36(m,2H),7.06(m,2H),6.89(m,1H),6.61(m,1H),4.53(d,2H),4.46(m,1H),4.28(m,1H),4.16(m,1H),3.96(m,1H);MS(EI),$C_{22}H_{18}F_3IN_4O_2$:555(MH^+)。

[1105] 实施例3(x).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(乙基氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz,d_6-DMSO):8.61(s,2H),7.59(d,1H),7.40(d,1H),7.36-7.33(m,1H),7.23-7.18(m,1H),6.71(s,2H),4.31-4.26(m,1H),4.13-4.05(m,2H),3.88-3.84(m,1H),3.21(br m,2H),2.97-2.90(m,2H),1.19(t,3H)。MS(EI),$C_{19}H_{19}F_3IN_3O_2$:506(MH^+)。

[1106] 实施例3(y).3-[(环丙基氨基)甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz,d_6-DMSO):8.99(br s,2H),8.60(s,1H),7.58(d,1H),7.39(d,1H),7.36-7.33(m,1H),7.23-7.16(m,1H),6.72(s,2H),4.34-4.29(m,1H),4.14-4.04(m,2H),3.88-3.84(m,1H),2.70-2.64(m,1H),0.89(brs,2H),0.74-0.69(br s,2H)。MS(EI),$C_{20}H_{19}F_3IN_3O_2$:518(MH^+)。

[1107] 实施例3(z).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2,2,2-三氟乙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz,d_6-DMSO):8.60(s,1H),7.58(d,1H),7.38(d,1H),7.35-7.30(m,1H),7.22-7.17(m,1H),6.72-6.67(m,1H),4.25-4.19(m,1H),4.07-3.98(m,2H),3.86-3.77(m,2H),3.19-3.09(m,2H)。MS(EI),$C_{19}H_{16}F_6IN_3O_2$:560(MH^+)。

[1108] 实施例3(aa).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz,d_6-DMSO):8.55(s,1H),8.04(s,1H),7.66(s,1H),7.58(d,1H),7.39(d,1H),7.34-7.29(m,1H),7.22-7.15(m,1H),6.72-6.66(m,1H),6.29(s,1H),4.64(s,2H),4.29-4.25(m,1H),4.13-4.09(m,1H),4.00-3.96(m,1H),3.77-3.73(m,1H),3.16(d,1H)。MS(EI),$C_{19}H_{15}F_3IN_5O_2$:530(MH^+)。

[1109] 实施例3(bb).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2,2-二甲基丙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz,d_6-DMSO):8.61(s,1H),8.30(s,2H),7.59(d,1H),7.39(d,1H),7.36-7.17(m,4H),6.77-6.66(m,4H),4.35-4.30(m,1H),4.16-4.08(m,2H),3.92-3.87(m,1H),3.31-3.27(m,2H),2.78-2.74(m,2H),1.76(s,4H),0.99(s,9H)。MS(EI),$C_{22}H_{25}F_3IN_3O_2$:548(MH^+)。

[1110] 实施例3(cc).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[2-(4-甲基苯基)乙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.48(s,1H),7.39(dd,1H),7.31-7.34(m,1H),7.08(dd,5H),6.77-6.83(m,1H),6.58-6.63(m,1H),4.20(brs,1H),4.01(d,1H),2.87(t,4H),2.75(t,4H),2.5(br s,2H),2.33(s,3H),2.08(s,2H)。MS(EI),$C_{26}H_{25}F_3IN_3O_2$:594(M-H)。

[1111] 实施例3(dd).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(2,3-二氢-1H-茚-2-基氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.48(s,1H),7.40(dd,1H),7.32-7.34(m,1H),7.15-7.22(m,4H),7.10-7.14(m,1H),6.77-6.83(m,1H),6.58-6.64(m,1H),4.22(br s,1H),4.04(d,1H),3.57-3.63(m,

1H),3.17(dd,2H),2.94(s,2H),2.75(dd,2H),2.48(br s,4H),2.08(s,2H)。MS(EI),$C_{26}H_{23}F_3IN_3O_2$:592(M-H)。

[1112] 实施例3(ee).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[(1S,2S)-2-羟基环戊基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):7.46(dd,1H),7.33-7.37(m,1H),7.26-7.31(m,1H),7.00-7.08(m,1H),6.58-6.65(m,1H),4.2(t,1H),3.86-4.06(m,4H),2.92-3.10(m,3H),2.00-2.10(m,1H),1.91-1.97(m,3H),1.66-1.78(m,2H),1.52-1.61(m,1H),1.32-1.44(m,1H)。MS(EI),$C_{22}H_{23}F_3IN_3O_3$:560(M-H)。

[1113] 实施例3(ff).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(1,2-二甲基丙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):7.45(dd,1H),7.33-7.37(m,1H),7.26-7.31(m,1H),7.01-7.08(m,1H),6.59-6.64(m,1H),4.14-4.22(m,1H),3.98-4.06(m,2H),3.84-3.90(m,1H),2.86-3.20(m,2H),2.65(br s,1H),1.92(s,2H),1.76-1.86(m,1H),1.06(d,3H),0.91(dd,6H)。MS(EI),$C_{22}H_{25}F_3I\ N_3O_2$:546(M-H)。

[1114] 实施例3(gg).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[1-甲基-2-(甲氧基)乙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):7.55(dd,1H),7.33-7.36(m,1H),7.26-7.31(m,1H),7.01-7.09(m,1H),6.59-6.65(m,1H),4.14-4.22(m,1H),3.96-4.06(m,2H),3.85-3.92(m,1H),3.40-3.48(m,1H),3.34(s,3H),2.90-3.15(m,3H),1.94(s,3H),1.11(d,3H)。MS(EI),$C_{21}H_{23}F_3IN_3O_3$:548(M-H)。

[1115] 实施例3(hh).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(1-乙基丙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):7.45(dd,1H),7.33-7.36(m,1H),7.26-7.31(m,1H),7.01-7.09(m,1H),6.58-6.65(m,1H),4.15-4.20(m,1H),3.99-4.06(m,2H),3.86-3.91(m,1H),2.94(s,2H),2.55-2.63(m,1H),1.92(s,2H),1.48-1.58(m,4H),0.92(t,6H)。MS(EI),$C_{22}H_{25}F_3IN_3O_2$:546(M-H)。

[1116] 实施例3(ii).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(1H-咪唑-1-基甲基)氮杂环丁-3-醇:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):7.67(br s,1H),7.48(m,1H),7.36(m,1H),6.91(br s,1H),6.63(m,1H),4.25(s,2H),4.22(m,1H),4.02(m,2H),3.82(m,1H)。MS(EI),$C_{20}H_{16}F_3IN_4O_2$:529(MH^+)。

[1117] 实施例3(jj).3-{[(环丙基甲基)氨基]甲基}-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):7.47(m,1H),7.36(m,1H),7.31(m,1H),7.05(m,1H),6.62(m,1H),4.30(m,1H),4.24(m,2H),3.99(m,1H),3.66(m,2H),2.91(d,2H),1.08(m,1H),0.71(m,2H),0.40(m,2H)。MS(EI),$C_{21}H_{21}F_3IN_3O_2$:532(MH^+)。

[1118] 实施例3(kk).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(苯甲基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇盐酸盐:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):7.47(m,5H),7.43(m,1H),7.35(m,1H),7.27(m,1H),7.04(m,1H),6.61(m,1H),4.24(m,3H),4.08(m,2H),3.96(m,1H)。MS(EI),$C_{24}H_{21}F_3IN_3O_2$:568(MH^+)。

[1119] 实施例3(mm).3-[(丁基氨基)甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇:^{1}H NMR(400MHz,d_6-DMSO):8.56(s,1H),7.57(dd,1H),

7.36(d,1H),7.31(t,1H),7.17(q,1H),6.67(dt,1H),4.04(d,1H),3.88(q,2H),3.69(d,1H),2.59(s,2H),1.90(s,2H),1.22-1.33(m,4H),0.84(t,3H);MS(EI),$C_{21}H_{23}F_3IN_3O_2$:534(MH^+)。

[1120] 实施例3(nn).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz,d_6-DMSO):8.59(s,1H),7.57(dd,1H),7.36(d,1H),7.31(t,1H),7.17(q,1H),6.68(dt,1H),4.02(t,1H),3.89(q,2H),3.69(d,1H),2.98(s,1H),2.67-2.76(m,1H),2.62(s,1H),2.39-2.45(m,1H),2.29(s,1H),1.97-2.13(m,2H),1.69(s,1H),1.54(s,3H),0.97(t,3H);MS(EI),$C_{24}H_{28}F_3IN_4O_2$:589(MH^+)。

[1121] 实施例3(oo).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2-羟乙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz,d_6-DMSO):8.57(s,1H),7.57(dd,1H),7.37(d,1H),7.32(t,1H),7.18(q,1H),6.68(dt,1H),4.06(d,1H),3.87(d,2H),3.70(d,1H),3.42(t,2H),2.65(s,2H),2.56(dt,2H)。1.91(s,2H);MS(EI),$C_{19}H_{19}F_3IN_3O_3$:522(MH^+)。

[1122] 实施例3(pp).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz,d_6-DMSO):8.58(s,1H),7.57(dd,1H),7.36(d,1H),7.31(t,1H),7.17(q,1H),6.68(dt,1H),4.02(d,1H),3.87(t,2H),3.70(d,1H),2.62(s,1H),2.54(t,1H),2.23(t,1H),2.09(s,4H),7.85(s,6H);MS(EI),$C_{21}H_{24}F_3IN_4O_2$:549(MH^+)。

[1123] 实施例3(qq).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz,d_6-DMSO):8.58(s,1H),7.57(dt,1H),7.36(d,1H),7.31(t,1H),7.17(q,1H),6.68(dt,1H),4.04(d,1H),3.89(d,2H),3.79(d,1H),2.88-2.92(m,1H),2.61(s,2H),2.15(s,3H),1.93-2.04(m,2H),1.75-1.83(m,3H),1.54-1.70(m,3H),1.20-1.37(m,2H);MS(EI),$C_{24}H_{28}F_3IN_4O_2$:589(MH^+)。

[1124] 实施例3(rr).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(四氢呋喃-2-基甲基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz,d_6-DMSO):8.58(s,1H),7.57(dd,1H),7.37(d,1H),7.31(t,1H),7.14(q,1H),6.68(dt,1H),5.75(s,1H),4.03(t,1H),3.87(t,2H),3.76(q,1H),3.68(q,2H),3.54-3.58(m,1H),2.63(s,2H),1.91(s,2H),1.71-1.87(m,3H),1.40-1.48(m,1H);MS(EI),$C_{22}H_{23}F_3IN_3O_3$:562(MH^+)。

[1125] 实施例3(ss).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(3-吡咯烷-1-基丙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz,d_6-DMSO):8.58(s,1H),7.57(dd,1H),7.36(d,1H),7.31(t,1H),7.17(q,1H),6.68(dt,1H),4.04(d,1H),3.89(d,2H),3.69(d,1H),2.60(s,1H),2.34-2.37(m,4H),1.86(s,8H),1.64(s,2H),1.46-1.53(m,1H);MS(EI),$C_{24}H_{28}F_3IN_4O_2$:589(MH^+)。

[1126] 实施例3(tt).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[2-(甲氧基)乙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz,d_6-DMSO):^1H NMR(400MHz,d_6-DMSO):8.57(s,1H),7.57(dd,1H),7.37(d,1H),7.31(t,1H),7.17(q,1H),6.68(dt,1H),4.03(d,1H),3.86(d,2H),3.70(d,1H),3.21(s,3H),2.63(s,4H),1.88(s,

2H) ;MS(EI), $C_{20}H_{21}F_3IN_3O_3$:536(MH^+)。

[1127] 实施例3(uu).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz, d_6-DMSO) :8.58(s,1H),7.57(d,1H),7.37(d,1H),7.31(t,1H),7.17(q,1H),6.68(t,1H),4.03(d,1H),3.89(t,2H),3.69(d,1H),2.68(d,2H),2.57(s,1H),2.34(d,2H),1.88(s,4H),1.73(t,2H),1.57(d,2H),1.23(s,1H),1.05(q,2H) ;MS(EI), $C_{24}H_{28}F_3IN_4O_3$:589(MH^+)。

[1128] 实施例3(vv).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[4-(二甲基氨基)丁基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz, d_6-DMSO) :7.57(dd,1H),7.36(d,1H),7.31(t,1H),7.18(q,1H),6.68(dt,1H),4.03(t,2H),3.88(t,2H),3.70(d,1H),3.08(s,1H),2.60(s,1H),2.44-2.47(m,2H),2.28-2.33(m,1H),2.07-2.16(m,6H),1.29-1.35(m,4H) ;MS(EI), $C_{23}H_{28}F_3IN_4O_2$:577(MH^+)。

[1129] 实施例3(ww).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2-呋喃-2-基乙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz, d_6-DMSO) :8.58(s,1H),7.57(d,1H),7.49(s,1H),7.36(d,1H),7.31(t,1H),7.17(q,1H),6.68(t,1H),6.33(s,1H),6.08(s,1H),5.72(s,1H),4.04(d,1H),3.87(d,2H),3.70(d,1H),2.74(d,2H),2.69(d,2H),2.64(s,2H) ;MS(EI), $C_{23}H_{21}F_3IN_3O_3$:572(MH^+)。

[1130] 实施例3(xx).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2-乙基丁基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz, d_6-DMSO) :8.58(s,1H),7.56(dd,1H),7.36(d,1H),7.31(t,1H),7.17(q,1H),6.67(dt,1H),4.03(d,1H),3.90(d,2H),3.69(d,1H),2.58(s,2H),2.37(d,2H),1.17-1.27(m,5H),0.78(t,6H) ;MS(EI), $C_{23}H_{27}F_3IN_3O_2$:562(MH^+)。

[1131] 实施例3(yy).[3-({[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}氨基)丙基]氨基甲酸1,1-二甲基乙酯:^1H NMR(400MHz, d_6-DMSO) :8.58(s,1H),7.57(d,1H),7.30-7.38(m,3H),7.17(q,1H),6.82(t,1H),6.68(dt,1H),4.07(d,1H),3.89(d,2H),3.70(d,1H),3.36(s,2H),2.93(q,2H),2.61(s,2H),1.46(t,2H),1.36(s,9H) ;MS(EI), $C_{25}H_{30}F_3IN_4O_4$:635(MH^+)。

[1132] 实施例3(zz).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(吡咯烷-2-基甲基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz, d_6-DMSO) :8.53(s,1H),7.58(dd,1H),7.37(d,1H),7.33(d,1H),7.18(q,1H),6.67(dt,1H),6.25(s,1H),4.07(d,1H),3.96(q,2H),3.78(s,3H),3.34(s,6H),1.73(s,1H),1.35-1.39(m,1H) ;MS(EI), $C_{22}H_{24}F_3IN_4O_2$:561(MH^+)。

[1133] 实施例3(aaa).4-[({[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}氨基)甲基]哌啶-1-甲酸1,1-二甲基乙基酯:^1H NMR(400MHz, d_6-DMSO) :8.56(s,1H),7.56(dd,1H),7.36(d,1H),7.30(t,1H),7.17(q,1H),6.68(dt,1H),4.03(d,1H),3.88(t,4H),3.69(d,1H),2.58(s,2H),2.35(d,2H),1.60(d,2H),1.47(s,1H),1.39(s,10H),0.90(q,2H) ;MS(EI), $C_{28}H_{34}F_3IN_4O_4$:675(MH^+)。

[1134] 实施例3(bbb).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[(2-羟苯基)甲基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz, d_6-DMSO) :8.56(s,1H),7.54(dd,1H),7.35(d,1H),7.30(t,1H),7.17(q,1H),7.05(t,

2H),6.64-6.72(m,3H),4.07(d,1H),3.90(t,2H),3.78(s,2H),3.72(d,1H),2.65(s,2H);MS(EI),$C_{24}H_{21}F_3IN_3O_3$:584(MH^+)。

[1135] 实施例3(ccc).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[(3-羟苯基)甲基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz,d_6-DMSO):8.58(s,1H),7.56(d,1H),7.35(d,1H),7.29(t,1H),7.16(q,1H),7.06(t,1H),6.64-6.72(m,3H),6.60(dd,1H),4.07(d,1H),3.88(t,2H),3.69(d,1H),3.60(s,2H),2.58(d,2H);MS(EI),$C_{24}H_{21}F_3IN_3O_3$:584(MH^+)。

[1136] 实施例3(ddd).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[(4-羟苯基)甲基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz,d_6-DMSO):8.57(s,1H),7.55(dd,1H),7.35(d,1H),7.27(t,1H),7.16(q,1H),7.06(d,2H),6.64-6.70(m,3H),4.04(d,1H),3.85(t,2H),3.68(d,1H),3.55(s,2H),2.56(d,2H);MS(EI),$C_{24}H_{21}F_3IN_3O_3$:584(MH^+)。

[1137] 实施例3(eee).3-({[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}氨基)-5-(羟基甲基)环戊烷-1,2-二醇:^1H NMR(400MHz,d_6-DMSO):8.60(broad s,1H),7.57(dd,1H),7.37(d,1H),7.32(t,1H),7.16(q,1H),6.68(t,1H),4.06(q,2H),3.86(t,3H),3.72(dd,1H),3.60(t,1H),3.36-3.43(m,2H),3.30(dd,1H),2.80(q,1H),2.62-2.72(m,2H),1.88-1.95(m,1H),0.82-0.90(m,1H);MS(EI),$C_{23}H_{25}F_3IN_3O_5$:608(MH^+)。

[1138] 实施例3(fff).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(哌啶-4-基甲基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz,d_6-DMSO):8.59(broad s,1H),7.57(dd,1H),7.37(d,1H),7.30(t,1H),7.17(q,1H),6.68(dt,1H),4.03(d,1H),3.87(d,2H),3.69(d,1H),3.01(d,2H),2.59(s,2H),2.43-2.56(m,1H),2.35(d,2H),1.65(d,2H),1.47(s,1H),1.07(q,2H);MS(EI),$C_{23}H_{26}F_3IN_4O_2$:575(MH^+)。

[1139] 实施例3(ggg).3-{[(3-氨基丙基)氨基]甲基}-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz,d_6-DMSO):7.57(dd,1H),7.37(d,1H),7.31(t,1H),7.17(q,1H),,6.68(dt,1H),4.05(d,1H),3.88(d,2H),3.69(d,1H),2.61(t,3H),2.53-2.56(m,1H),1.49(t,1.49);MS(EI),$C_{23}H_{26}F_3IN_4O_2$:535(MH^+)。

[1140] 实施例3(hhh).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[({[2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]甲基}氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz,d_6-DMSO):8.59(broad s,1H),7.55(dd,1H),7.34(t,2H),7.28(d,1H),7.13-7.20(m,1H),7.05(d,1H),6.99(t,1H),6.66(dt,1H),4.03(d,1H),3.90(t,2H),3.71(d,3H),2.83(s,5H),2.60(s,2H),2.42(s,3H),2.20(s,3H);MS(EI),$C_{29}H_{31}F_3IN_5O_2$:666(MH^+)。

[1141] 实施例3(iii).3-[(1H-苯并咪唑-2-基氨基)甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.04(s,2H),7.28-7.35(m,2H),7.23-7.26(m,2H),7.09-7.12(m,2H),6.80(q,1H),6.57-6.63(m,1H),5.28(broad s,2H),4.38(s,3H),4.25(s,1H),4.21(d,2H);MS(EI),$C_{24}H_{19}F_3IN_5O_2$:594(MH^+)。

[1142] 实施例3(jjj).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰

基)-3-[(1H-咪唑-2-基氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇:^{1}H NMR(400MHz, d_6-DMSO):12.12(s,1H),8.68(s,1H),7.57-7.61(m,3H),7.36-7.41(m,2H),7.19(q,1H),6.99(s,1H),6.91(s,1H),6.71(dt,1H),6.45(s,1H),4.28(d,1H),4.06(d,1H),4.03(d,1H),3.82(d,2H);MS(EI),$C_{24}H_{17}F_3IN_5O_2$:544(MH^+)。

[1143] 实施例3(kkk).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{2-[(2,2,3,3,3-五氟丙基)氨基]乙基}氮杂环丁-3-醇:^{1}H NMR(400MHz, d_6-DMSO):8.58(br s,1H),7.56(dd,1H),7.37(dd,1H),7.34-7.28(m,1H),7.22-7.13(m,1H),6.68(ddd,1H),5.82(br s,1H),4.06(d,1H),3.91(t,2H),3.70(d,1H),3.40-3.25(m,2H),2.76(d,2H),2.40-2.31(m,1H);MS(EI),$C_{20}H_{16}F_8IN_3O_2$:610(MH^+)。

[1144] 实施例3(mmm).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{2-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]乙基}氮杂环丁-3-醇:^{1}H NMR(400MHz, d_6-DMSO):8.58(br s,1H),7.57(dd,1H),7.37(dd,1H),7.34-7.28(m,1H),7.22-7.13(m,1H),6.68(ddd,1H),5.76(br s,1H),4.05(d,1H),3.88(d,2H),3.70(d,1H),2.71(t,2H),2.63(s,2H),2.41-2.26(m,2H);MS(EI),$C_{20}H_{18}F_6IN_3O_2$:574(MH^+)。

[1145] 实施例3(nnn).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(2,3-二氢-1H-茚-1-基氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz, DMSO):8.61-8.56(m,1H),7.55(d,1H),7.37-7.07(m,8H),6.71-6.64(m,1H),4.16-4.05(m,2H),3.98-3.85(m,2H),3.72-3.68(m,1H),2.90-2.82(m,1H),2.74-2.64(m,2H),1.91(s,3H),1.73-1.63(m,1H);MS(EI),$C_{26}H_{23}F_3IN_3O_2$:594(MH^+)。

[1146] 实施例3(ooo).3-[(环辛基氨基)甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz, DMSO):8.56(s,1H),7.55(d,1H),7.20-7.14(m,2H),6.70-6.66(m,1H),4.03-3.98(m,1H),3.92-3.86(m,2H),3.72-3.67(m,1H),2.60(s,2H),1.90(s,3H),1.64-1.22(m,15H);MS(EI),$C_{25}H_{29}F_3IN_3O_2$:588(MH^+)。

[1147] 实施例3(ppp).3-[(环庚基氨基)甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz, DMSO):8.55(s,1H),7.55(d,1H),7.36-7.28(m,2H),7.21-7.14(m,1H),6.70-6.66(m,1H),4.04-4.00(m,1H),3.92-3.85(m,2H),3.71-3.66(m,1H),2.60(s,2H),1.90(s,3H),1.70-1.13(m,13H);MS(EI),$C_{24}H_{27}F_3IN_3O_2$:574(MH^+)。

[1148] 实施例3(qqq).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2-吡啶-3-基乙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz, DMSO):8.58(s,1H),8.42-8.37(m,2H),7.62-7.54(m,2H),7.38-7.27(m,3H),7.21-7.14(m,1H),6.71-6.66(m,1H),4.06-4.02(m,1H),3.90-3.86(m,2H),3.72-3.68(m,1H),2.80-2.64(m,6H),1.90(s,3H);MS(EI),$C_{24}H_{22}F_3IN_4O_2$:583(MH^+)。

[1149] 实施例3(rrr).N-环己基-N2-{[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}-2-甲基丙氨酰胺乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz, DMSO):8.66(br s 1H),8.55(s,1H),7.93-7.90(m,1H),7.58(d,1H),7.40-7.31(m,2H),7.24-7.17(m,1H),6.71-6.66(m,1H),6.60(br s,1H),4.28-4.23(m,1H),4.14-4.02(m,2H),3.89-3.83(m,1H),3.12(br s,2H),1.90(s,3H),1.74-1.42(m,11H),1.31-1.02(m,

6H) ;MS(EI), $C_{27}H_{32}F_3IN_4O_3$:645(MH^+)。

[1150] 实施例3(sss).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^1H NMR(400MHz, DMSO) :8.56(s,1H),7.56(d,1H),7.38-7.27(m,2H),7.20-7.14(m,1H),6.71-6.66(m,1H),4.05-4.01(m,1H),3.91-3.78(m,4H),3.71-3.67(m,1H),3.25-3.18(m,2H),2.60(s,2H),2.36(d,2H),1.90(s,3H),1.57-1.50(m,3H),1.13-1.02(m,2H) ;MS(EI), $C_{23}H_{25}F_3IN_3O_3$:576(MH^+)。

[1151] 实施例3(ttt).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[2-(二甲基氨基)-1-甲基乙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇三氟乙酸盐:^1H NMR(400MHz, DMSO) :8.59-8.54(m,1H),7.56(d,1H),7.38-7.28(m,2H),7.21-7.13(m,1H),6.71-6.63(m,1H),4.04-3.95(m,1H),3.88-3.78(m,2H),3.73-3.68(m,1H),2.70-2.50(m,3H),2.08(s,6H),1.88(s,2H),0.85-0.82(m,3H) ;MS(EI), $C_{22}H_{26}F_3IN_4O_2$:563(MH^+)。

[1152] 实施例3(uuu).N-环丙基-1-({[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}氨基)环戊烷乙酸盐三氟乙酸盐:^1H NMR(400MHz, DMSO) :8.80(br s,1H),8.58(s,1H),8.04(s,1H),7.59(d,1H),7.40-7.31(m,2H),7.25-7.16(m,1H),6.74-6.58(m,2H),4.26-3.82(m,4H),3.10(br s,2H),2.69-2.64(m,1H),2.11-1.88(m,4H),1.82-1.61(m,4H),0.67-0.62(m,2H),0.52-0.48(m,2H) ;MS(EI), $C_{26}H_{28}F_3IN_4O_3$:629(MH^+)。

[1153] 实施例3(vvv).N2-{[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}-N-乙基-2-甲基丙氨酰胺乙酸盐:^1H NMR(400MHz, DMSO) :8.60(s,1H),7.60-7.72(m,1H),7.56(d,1H),7.38-7.30(m,2H),7.22-7.14(m,1H),6.69-6.63(m,1H),4.07-4.04(m,1H),3.95-3.90(m,2H),3.72-3.68(m,1H),3.05-3.01(m,2H),2.47(br s,2H),1.90(s,3H),1.09(s,6H),0.94(t,3H) ;MS(EI), $C_{23}H_{26}F_3IN_4O_3$:591(MH^+)。

[1154] 实施例3(www).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(2-甲基肼基)甲基]氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^1H NMR(400MHz, DMSO) :8.54(s,1H),7.57(d,1H),7.38-7.30(m,2H),7.19-7.12(m,1H),6.69-6.63(m,1H),4.04-4.01(m,1H),3.92-3.84(m,2H),3.68-3.63(m,1H),2.55(s,2H),2.39(s,3H),1.90(s,3H) ;MS(EI), $C_{18}H_{18}F_3IN_4O_2$:507(MH^+)。

[1155] 实施例3(xxx).3-[(氮杂环丁-3-基氨基)甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^1H NMR(400MHz, DMSO) :7.57(d,1H),7.39-7.30(m,2H),7.20-7.13(m,1H),6.70-6.65(m,1H),4.10-4.04(m,1H),3.90-3.83(m,2H),3.78-3.67(m,3H),3.61-3.53(m,1H),3.48-3.42(m,2H),2.61-2.54(m,2H),1.90(s,3H) ;MS(EI), $C_{20}H_{20}F_3IN_4O_2$:533(MH^+)。

[1156] 实施例3(yyy).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(1,3-噻唑-2-基氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^1H NMR(400MHz, DMSO) :8.60(s,1H),7.57(d,1H),7.38-7.28(m,2H),7.20-7.13(m,1H),6.75(d,1H),6.70-6.64(m,1H),5.93(d,1H),4.26-4.22(m,1H),4.11-4.08(m,1H),4.00-3.88(m,3H),3.74-3.70(m,1H),1.90(s,3H) ;MS(EI), $C_{20}H_{16}F_3IN_4O_2S$:561(MH^+)。

[1157] 实施例3(zzz).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[3-(甲氧基)苯基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇:^{1}H NMR(400MHz,DMSO):8.57(s,1H),7.56(d,1H),7.38-7.30(m,2H),7.20-7.12(m,1H),6.95-6.91(m,1H),6.70-6.66(m,1H),6.21-6.17(m,2H),6.14-6.10(m,1H),5.94(s,1H),5.49-5.44(m,1H),4.14-4.10(m,1H),3.98-3.93(m,2H),3.78-3.75(m,1H),3.65(s,3H),3.21(d,2H);MS(EI),$C_{24}H_{21}F_3IN_3O_3$:584(MH^+)。

[1158] 实施例3(ab).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[4-(甲氧基)苯基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇:^{1}H NMR(400MHz,DMSO):8.56(s,1H),7.58(d,1H),7.39-7.30(d,2H),7.20-7.13(m,1H),6.71-6.66(m,3H),6.55(d,2H),5.93(s,1H),5.00-4.95(m,1H),4.14-4.08(m,1H),3.98-3.92(m,2H),3.79-3.74(m,1H),3.63(s,3H),3.13(d,2H);MS(EI),$C_{24}H_{21}F_3IN_3O_3$:584(MH^+)。

[1159] 实施例3(ac).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[2-(乙氧基)乙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):7.48-7.43(d,1H),7.36-7.33(d,1H),7.31-7.26(m,1H),7.08-7.00(q,1H),6.65-6.58(t,1H),4.24-4.16(d,1H),4.08-3.98(t,2H),3.92-3.85(d,1H),3.60-3.55(t,2H),3.54-3.47(q,2H),3.01-2.96(s,2H),2.94-2.89(t,2H),1.20-1.15(t,3H);MS(EI),$C_{21}H_{23}F_3IN_3O_3$:550(MH^+)。

[1160] 实施例3(ad).3-({[2,2-双(甲氧基)乙基]氨基}甲基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):7.48-7.43(d,1H),7.37-7.32(d,1H),7.30-7.24(m,1H),7.08-7.00(q,1H),6.65-6.57(t,1H),4.48-4.42(t,1H),4.20-4.11(d,1H),4.02-3.93(t,2H),3.86-3.80(d,1H),3.38-3.34(s,6H),2.84-2.80(s,2H),2.75-2.70(d,2H),1.93-1.87(s,3H);MS(EI),$C_{21}H_{23}F_3IN_3O_4$:566(MH^+)。

[1161] 实施例3(ae).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(3-羟丙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):7.48-7.43(d,1H),7.38-7.33(d,1H),7.32-7.26(m,1H),7.09-7.00(q,1H),6.66-6.58(t,1H),4.31-4.23(d,1H),4.16-4.05(t,2H),3.99-3.89(d,1H),3.70-3.64(t,2H),3.26-3.22(s,2H),3.11-3.04(t,2H),1.93-1.89(s,3H),1.89-1.82(t,3H);MS(EI),$C_{20}H_{21}F_3IN_3O_3$:536(MH^+)。

[1162] 实施例3(af).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2-吡啶-4-基乙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):8.36-8.32(d,2H),7.38-7.33(d,1H),7.26-7.14(m,3H),7.00-6.91(q,1H),4.12-4.04(d,1H),3.96-3.88(t,2H),3.80-3.73(d,2H),2.92-2.74(m,6H),1.87-1.84(s,3H);MS(EI),$C_{24}H_{22}F_3IN_4O_2$:583(MH^+)。

[1163] 实施例3(ag).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[1-(苯甲基)吡咯烷-3-基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):7.47-7.24(m,8H),7.08-7.00(q,1H),6.64-6.57(t,1H),4.19-4.11(d,1H),4.05-3.81(m,5H),3.52-3.44(m,1H),3.09-2.99(m,2H),2.91-2.76(m,3H),1.93-1.91(s,3H),1.82-1.71(m,1H);MS(EI),$C_{28}H_{28}F_3IN_4O_2$:637(MH^+)。

[1164] 实施例3(ah).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[2-(2-噻吩基)乙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):7.47-7.42(d,1H),7.36-7.31(d,1H),7.30-7.24(m,1H),7.21-7.17(d,1H),7.08-7.00(q,1H),6.93-6.89(t,1H),6.86-6.83(d,1H),6.64-6.57(t,1H),4.18-4.11(d,1H),4.01-3.93(t,2H),3.85-3.78(d,1H),3.04-2.97(t,2H),2.92-2.87(t,2H),2.82-2.78(s,2H),1.92-1.87(s,3H);MS(EI),$C_{23}H_{21}F_3IN_3O_2S$:588(MH^+)。

[1165] 实施例3(ai).3-[({2-[双(1-甲基乙基)氨基]乙基}氨基)甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):7.48-7.43(d,1H),7.36-7.33(d,1H),7.31-7.26(m,1H),7.08-7.00(q,1H),6.65-6.58(t,1H),4.18-4.13(d,1H),4.06-3.98(t,2H),3.88-3.82(d,2H),3.57-3.47(q,2H),3.05-2.99(t,2H),2.92-2.85(t,4H),1.92-1.88(s,3H),1.28-1.22(d,12H);MS(EI),$C_{25}H_{32}F_3IN_4O_2$:605(MH^+)。

[1166] 实施例3(aj).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[2-(苯氧基)乙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):7.36-7.31(d,1H),7.26-7.22(d,1H),7.20-7.13(m,3H),6.97-6.89(t,1H),6.86-6.80(m,3H),6.54-6.47(t,1H),4.13-4.07(d,1H),4.01-3.96(t,2H),3.79-3.74(d,1H),2.97-2.91(t,2H),2.84-2.79(s,2H),1.84-1.81(s,3H);MS(EI),$C_{25}H_{23}F_3IN_3O_3$:598(MH^+)。

[1167] 实施例3(ak).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2-羟丙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):7.48-7.43(d,1H),7.36-7.33(d,1H),7.31-7.26(m,1H),7.08-7.00(q,1H),6.65-6.58(t,1H),4.27-4.19(d,1H),4.10-4.00(m,2H),3.15-3.00(t,2H),3.57-3.47(q,2H),3.15-3.00(t,2H),2.87-2.81(d,1H),2.72-2.64(t,1H),1.94-1.91(s,3H),1.19-1.15(d,3H);MS(EI),$C_{20}H_{21}F_3IN_3O_3$:536(MH^+)。

[1168] 实施例3(am).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[({2-[(1-甲基乙基)氧基]乙基}氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):7.48-7.43(d,1H),7.36-7.33(d,1H),7.31-7.26(m,1H),7.08-7.00(q,1H),6.65-6.58(t,1H),4.21-4.13(d,1H),4.04-3.95(t,2H),3.88-3.82(d,1H),3.64-3.51(m,3H),2.89-2.84(s,2H),2.83-2.77(t,2H),1.91-1.89(s,3H),1.15-1.12(d,6H);MS(EI),$C_{22}H_{25}F_3IN_3O_3$:564(MH^+)。

[1169] 实施例3(an).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(1-乙基哌啶-3-基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):7.48-7.43(d,1H),7.36-7.33(d,1H),7.31-7.26(m,1H),7.08-7.00(q,1H),6.65-6.58(t,1H),4.17-4.10(d,1H),4.04-3.95(t,2H),3.88-3.82(d,1H),3.24-3.06(m,2H),2.95-2.75(m,6H),2.76-2.46(m,2H),1.93-1.90(s,3H),1.74-1.62(m,1H),1.44-1.31(m,1H),1.28-1.20(t,3H);MS(EI),$C_{24}H_{28}F_3IN_4O_2$:589(MH^+)。

[1170] 实施例3(ao).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):7.48-7.43(d,1H),7.36-7.33(d,1H),7.31-7.26(m,1H),7.08-7.00(q,1H),6.65-6.58(t,1H),4.20-4.13(d,1H),4.00-3.90(t,2H),3.83-3.75(d,

1H)，2.84-2.78(s，2H)，2.53-2.48(s，2H)，1.93-1.87(s，3H)；MS(EI)，$C_{21}H_{19}F_3IN_5O_3$：574(MH^+)。

[1171] 实施例3(ap).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(1-甲基丁基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇乙酸盐：^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：7.48-7.43(d，1H)，7.38-7.33(d，1H)，7.32-7.27(m，1H)，7.09-7.01(q，1H)，6.65-6.58(t，1H)，4.25-4.19(d，1H)，4.12-4.02(t，2H)，3.96-3.90(d，1H)，3.16-2.96(m，3H)，1.91-1.89(s，3H)，1.68-1.57(m，1H)，1.49-1.29(m，3H)，1.23-1.18(d，3H)，0.99-0.92(t，3H)；MS(EI)，$C_{22}H_{25}F_3IN_3O_2$：548(MH^+)。

[1172] 实施例3(aq).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(1-甲基丙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇乙酸盐：^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：7.48-7.43(d，1H)，7.37-7.33(d，1H)，7.32-7.26(m，1H)，7.09-7.01(q，1H)，6.65-6.58(t，1H)，4.27-4.20(d，1H)，4.14-4.03(t，2H)，3.98-3.92(d，1H)，3.20-3.16(s，2H)，3.07-2.97(m，1H)，1.91-1.89(s，3H)，1.80-1.70(m，1H)，1.54-1.41(m，1H)，1.26-1.22(d，3H)，1.00-0.94(t，3H)；MS(EI)，$C_{21}H_{23}F_3IN_3O_2$：534(MH^+)。

[1173] 实施例3(ar).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2-甲基丁基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇乙酸盐：^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：7.48-7.43(d，1H)，7.37-7.33(d，1H)，7.32-7.26(m，1H)，7.09-7.01(q，1H)，6.65-6.58(t，1H)，4.26-4.19(d，1H)，4.10-4.01(t，2H)，3.94-3.87(d，1H)，3.05-2.99(s，2H)，2.77-2.70(m，1H)，2.61-2.54(m，1H)，1.91-1.89(s，3H)，1.73-1.61(m，1H)，1.49-1.39(m，1H)，1.24-1.12(m，1H)，0.94-0.84(m，6H)；MS(EI)，$C_{22}H_{25}F_3IN_3O2$：548(MH^+)。

[1174] 实施例3(as).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(戊基氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇乙酸盐：^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：7.48-7.43(d，1H)，7.37-7.33(d，1H)，7.32-7.26(m，1H)，7.09-7.01(q，1H)，6.65-6.58(t，1H)，4.29-4.23(d，1H)，4.15-4.05(t，2H)，3.98-3.90(d，1H)，3.21-3.18(s，2H)，2.93-2.86(m，2H)，1.91-1.89(s，3H)，1.70-1.60(m，2H)，1.42-1.29(m，4H)，0.97-0.90(t，3H)；MS(EI)，$C_{22}H_{25}F_3IN_3O_2$：548(MH^+)。

[1175] 实施例3(at).3-[(环己基氨基)甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇乙酸盐：^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：7.48-7.43(d，1H)，7.38-7.34(d，1H)，7.33-7.27(m，1H)，7.09-7.01(q，1H)，6.65-6.58(t，1H)，4.25-4.19(d，1H)，4.14-4.03(t，2H)，3.98-3.90(d，1H)，3.21-3.18(s，2H)，2.93-2.86(m，1H)，2.07-2.00(d，2H)，1.92-1.90(s，3H)，1.89-1.82(d，2H)，1.73-1.66(d，1H)，1.42-1.14(m，5H)；MS(EI)，$C_{23}H_{25}F_3IN_3O_2$：560(MH^+)。

[1176] 实施例3(au).3-[(氮杂环庚-3-基氨基)甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇乙酸盐：^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：7.48-7.43(d，1H)，7.37-7.33(d，1H)，7.32-7.26(m，1H)，7.09-7.01(q，1H)，6.65-6.58(t，1H)，4.19-4.13(d，1H)，4.05-3.95(t，2H)，3.90-3.81(d，1H)，3.37-3.34(s，2H)，3.22-3.03(m，2H)，2.91-2.64(m，3H)，1.93-1.89(s，3H)，1.88-1.52(m，6H)；MS(EI)，$C_{23}H_{26}F_3IN_4O_2$：575(MH^+)。

[1177] 实施例3(av).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰

基)-3-({[2-(2,3-二氢-1H-吲哚-3-基)乙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD):7.58-7.54(d,1H),7.48-7.43(d,1H),7.36-7.33(d,1H),7.31-7.26(m,1H),7.14-6.99(m,4H),6.65-6.58(t,1H),4.25-4.19(d,1H),4.10-4.02(t,2H),3.95-3.88(d,1H),3.23-3.03(m,9H),1.94-1.92(s,3H);MS(EI),$C_{27}H_{26}F_3IN_4O_2$:623(MH^+)。

[1178] 实施例3(aw).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(1,3,5-三嗪-2-基氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):8.48-8.46(s,1H),8.36-8.34(s,1H),7.48-7.43(d,1H),7.37-7.33(d,1H),7.28-7.22(m,1H),7.06-6.98(q,1H),6.65-6.58(t,1H),4.24-4.18(d,1H),4.10-3.96(t,2H),3.84-3.78(d,1H),3.69-3.67(s,2H),1.99-1.97(s,3H);MS(EI),$C_{20}H_{16}F_3IN_6O_2$:557(MH^+)。

[1179] 实施例3(ax).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(4-羟基环己基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):7.48-7.43(d,1H),7.37-7.33(d,1H),7.32-7.26(m,1H),7.09-7.01(q,1H),6.65-6.58(t,1H),4.22-4.15(d,1H),4.08-3.99(t,2H),3.93-3.87(d,1H),3.56-3.47(m,1H),3.05-3.02(s,2H),2.76-2.68(m,1H),2.03-1.96(m,4H),1.93-1.89(s,3H),1.35-1.23(m,4H);MS(EI),$C_{23}H_{25}F_3IN_3O_3$:576(MH^+)。

[1180] 实施例3(ay).3-[(环戊-3-烯-1-基氨基)甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):7.48-7.43(d,1H),7.37-7.33(d,1H),7.32-7.26(m,1H),7.09-7.01(q,1H),6.65-6.58(t,1H),5.70-5.65(s,2H),4.20-4.14(d,1H),4.03-3.95(t,2H),3.90-3.81(d,1H),3.58-3.50(m,1H),2.90-2.86(s,2H),2.68-2.58(m,2H),2.26-2.16(m,2H),1.93-1.89(s,3H);MS(EI),$C_{22}H_{21}F_3IN_3O_2$:544(MH^+)。

[1181] 实施例3(az).N-[4-({[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}氨基)苯基]乙酰胺乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):7.48-7.43(d,1H),7.37-7.33(d,1H),7.27-7.20(m,3H),7.09-7.01(q,1H),6.65-6.55(m,3H),4.22-4.16(d,1H),4.08-3.98(t,2H),3.88-3.82(d,1H),3.28-3.24(s,2H),2.08-2.05(s,3H),2.91-2.64(m,3H),1.93-1.89(s,3H);MS(EI),$C_{25}H_{22}F_3IN_4O_3$:611(MH^+)。

[1182] 实施例3(ba).N-[3-({[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}氨基)苯基]乙酰胺乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):7.48-7.43(d,1H),7.36-7.33(d,1H),7.27-7.20(m,1H),7.04-6.96(m,3H),6.72-6.68(d,1H),6.65-6.58(t,1H),6.40-6.35(d,1H),4.24-4.18(d,1H),4.08-3.98(t,2H),3.87-3.81(d,1H),3.28-3.25(s,2H),2.10-2.07(s,3H),1.97-1.95(s,3H);MS(EI),$C_{25}H_{22}F_3IN_4O_3$:611(MH^+)。

[1183] 实施例3(bc).(1R,2S)-4-({[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}氨基)环戊烷-1,2-二醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz,DMSO):8.58-8.54(s,1H),7.61-7.53(d,1H),7.39-7.28(m,2H),7.21-7.13(m,1H),6.71-6.63(t,1H),5.58-5.64(s,1H),5.63-5.58(s,1H),4.06-4.01(d,1H),3.90-3.84(t,2H),3.72-3.66(d,1H),3.31-3.26(m,3H),2.61-2.57(s,2H),2.46-2.36(m,2H),2.02-1.93(dd,2H),1.91-1.88(s,3H);MS(EI),$C_{22}H_{23}F_3IN_3O_4$:578(MH^+)。

[1184] 实施例3(bd).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[1-(羟基甲基)环己基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):7.48-7.43(d,1H),7.37-7.33(d,1H),7.32-7.26(m,1H),7.09-7.01(q,1H),6.65-6.58(t,1H),4.22-4.15(d,1H),4.08-3.99(t,2H),3.89-3.83(d,1H),3.49-3.45(s,2H),2.86-2.80(s,2H),1.91-1.89(s,3H),1.67-1.34(m,10H);MS(EI),$C_{24}H_{27}F_3IN_3O_3$:590(MH^+)。

[1185] 实施例3(be).3-{[(3-氯苯基)氨基]甲基}-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):7.48-7.43(d,1H),7.37-7.33(d,1H),7.32-7.26(m,1H),7.08-6.98(m,2H),6.65-6.55(m,3H),6.53-6.44(d,1H),4.22-4.15(d,1H),4.06-3.98(t,2H),3.88-3.82(d,1H),3.27-3.24(s,2H),1.91-1.89(s,3H);MS(EI),$C_{23}H_{18}ClF_3IN_3O_2$:588(MH^+)。

[1186] 实施例3(bf).3-{[(4-氯苯基)氨基]甲基}-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):7.45-7.40(d,1H),7.35-7.30(d,1H),7.28-7.22(m,1H),7.06-6.97(m,3H),6.62-6.54(m,3H),6.53-6.44(d,1H),4.22-4.15(d,1H),4.06-3.98(t,2H),3.88-3.82(d,1H),3.26-3.22(s,2H),1.96-1.94(s,3H);MS(EI),$C_{23}H_{18}ClF_3IN_3O_2$:588(MH^+)。

[1187] 实施例3(bg).3-[(5-氨基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):7.38-7.33(d,1H),7.28-7.24(d,1H),7.21-7.15(m,1H),6.98-6.90(q,1H),6.56-6.49(t,1H),5.16-5.14(s,1H),4.36-4.30(d,1H),4.22-4.16(d,1H),3.99-3.97(s,1H),3.95-3.90(d,1H),3.77-3.71(d,1H),1.96-1.92(s,3H),1.85-1.82(s,3H);MS(EI),$C_{21}H_{19}F_3IN_5O_2$:558(MH^+)。

[1188] 实施例3(bh).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):7.38-7.33(d,1H),7.28-7.24(d,1H),7.21-7.15(m,1H),6.98-6.90(q,1H),6.56-6.49(t,1H),5.22-5.19(s,1H),4.15-4.08(d,1H),4.02-3.88(m,2H),3.75-3.68(d,1H),3.20-3.18(s,2H),2.07-2.05(s,3H),1.85-1.82(s,3H);MS(EI),$C_{21}H_{19}F_3IN_5O_2$:558(MH^+)。

[1189] 实施例3(bi).3-[(二乙基氨基)甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇:^{1}H NMR(400MHz,d_6-DMSO):8.54(s,1H),7.58-7.55(dd,1H),7.38-7.35(dt,1H),7.33-7.31(m,1H),7.22-7.15(m,1H),6.69-6.64(m,1H),5.56(b,1H),4.06-4.04(d,1H),3.90-3.88(m,2H),3.72-3.69(d 1H),2.51-2.49(m,6H),0.86-0.83(t,6H);MS(EI),$C_{21}H_{23}F_3IN_3O_2$:534(MH^+)。

[1190] 实施例3(bj).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(二甲基氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇:^{1}H NMR(400MHz,d_6-DMSO):8.56(s,1H),7.59-7.56(dd,1H),7.38-7.36(dt,1H),7.34-7.33(m,1H),7.21-7.14(m,1H),6.71-6.65(m,1H),5.55(b,1H),4.07-4.05(d,1H),3.89-3.84(t,2H),3.74-3.719(d,1H),2.46(m,2H),2.19(br s,6H);MS(EI),$C_{19}H_{19}F_3IN_3O_2$:506(MH^+)。

[1191] 实施例3(bk).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰

基)-3-{[(2-羟基-1,1-二甲基乙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.40(s,1H),7.38(dd,1H),7.33-7.30(m,1H),7.12(m,1H),6.85-6.79(m,1H),6.63-6.57(m,1H),4.22-4.11(br m,4H),3.55(s,2H),3.15(s,2H),1.32(s,6H);MS(EI),$C_{21}H_{23}F_3IN_3O_3$:550(MH^+)。

[1192] 实施例3(bm).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(丙-2-烯-1-基氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.47(s,1H),7.40(dd,1H),7.34-7.31(m,1H),7.12(m,1H),6.83-6.77(m,1H),6.64-6.59(m,1H),6.64-6.59(m,1H),5.88-5.78(m,1H),5.00-5.12(m,2H),4.13(br m,4H),3.26(d,2H),2.88(d,2H),2.02(s,1H);MS(EI),$C_{21}H_{19}F_3IN_3O_2$:518(MH^+)。

[1193] 实施例3(bn).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.45(s,1H),7.39(dd,1H),7.34-7.31(m,1H),7.14-7.10(m,1H),6.84-6.77(m,1H),6.63-6.58(m,1H),4.26-4.04(m,4H),3.95(dd,2H),3.35(t,2H),2.92(d,2H),2.67(m,2H),1.40-1.25(m,8H);MS(EI),$C_{24}H_{27}F_3IN_3O_3$:590(MH^+)。

[1194] 实施例3(bo).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(1,1-二甲基丙-2-炔-1-基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.46(s,1H),7.39(dd,1H),7.33-7.30(m,1H),7.15-7.11(m,1H),6.84-6.77(m,1H),6.64-6.58(m,1H),4.20(br,1H),4.07(br,1H),2.92(s,2H),1.58(m,4H),0.92(dd,6h);MS(EI),$C_{22}H_{21}F_3IN_3O_2$:572(MH^+)。

[1195] 实施例3(bp).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.44(s,1H),7.33-7.14(m,3H),7.00(m,1H),6.67(dd,1H),6.59(s,1H),6.44(m,1H),3.93(d,2H),2.75(m,2H),2.60(m,1H),2.42(m,1H)2.02(AcOH;s,3H),1.86(m,4H);MS(EI),$C_{22}H_{21}F_3IN_5O_2$:572(MH^+)。

[1196] 实施例3(bq).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[3-(乙氧基)丙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.49(s,1H),7.39(dd,1H),7.34-7.31(m,1H),7.14-7.10(m,1H),6.83-6.76(m,1H),6.64-6.58(m,1H),4.26-4.03(br m,4H),3.53-3.44(m,4H),2.92-2.73(m,4H),1.72(m,2H),1.18(t,3H);MS(EI),$C_{22}H_{23}F_3IN_3O_3$:564(MH^+)。

[1197] 实施例3(br).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(3,3-二甲基丁基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.46(s,1H),7.39(dd,1H),7.34-7.31(m,1H),7.14-7.10(m,1H),6.84-6.77(m,1H),6.63-6.58(m,1H),4.18(br,3H),3.15(s,2H),2.71(m,2H),2.05(AcOH;s,3H),1.43(m,2H),0.90(s,9H);MS(EI),$C_{23}H_{27}F_3IN_3O_2$:562(MH^+)。

[1198] 实施例3(bs).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(3-甲基丁基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.46(s,1H),7.39(dd,1H),7.34-7.30(m,1H),7.14-7.11(m,1H),6.84-6.77(m,1H),6.63-6.59(m,1H),4.27-3.61(br m,6H),2.98(m,2H),2.72(t,2H),2.05(AcOH;s,3H),1.61(m,1H),1.43(m,2H),0.90(d,6H);MS(EI),$C_{22}H_{25}F_3IN_3O_2$:547(MH^+)。

[1199] 实施例3(bt).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[3-(二甲基氨基)丙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇:MS(EI),$C_{22}H_{26}F_3IN_4O_2$:563(MH^+)。

[1200] 实施例3(bu).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.46(s,1H),7.53(s,1H),7.40(dd,1H),7.34-7.30(m,1H),7.14-7.09(m,1H),7.05(s,1H),6.89(s,1H),6.84-6.77(m,1H),6.63-6.59(m,1H),4.24-4.00(br m,6H),2.84(m,2H),2.61(m,2H),1.94(m,2H);MS(EI),$C_{23}H_{21}F_3IN_5O_2$:586(MH^+)。

[1201] 实施例3(bv).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[2-(甲硫基)乙基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.49(s,1H),7.39(dd,1H),7.34-7.31(m,1H),7.14-7.11(m,1H),6.83-6.77(m,1H),6.63-6.59(m,1H),4.26-4.03(br m,4H),2.88(s,2H),2.82(t,2H),2.62(t,2H),2.08(s,3H);MS(EI),$C_{23}H_{21}F_3IN_3O_2S$:552(MH^+)。

[1202] 实施例3(bw).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(1,1,3,3-四甲基丁基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.49(s,1H),7.38(dd,1H),7.34-7.30(m,1H),7.14-7.11(m,1H),6.83-6.77(m,1H),6.64-6.59(m,1H),4.25-4.01(br m,4H),2.82(s,2H),1.45(s,2H),1.15(s,6H),0.90(s,9H);MS(EI),$C_{25}H_{31}F_3IN_3O_2$:590(MH^+)。

[1203] 实施例3(bx).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(1,1-二甲基丙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.50(s,1H),7.39(dd,1H),7.35-7.30(m,1H),7.15-7.11(m,1H),6.83-6.77(m,1H),6.65-6.59(m,1H),4.27-4.01(br m,4H),2.82(s,2H),1.46(s,2H),1.08(s,6H),0.89(s,3H);MS(EI),$C_{22}H_{21}F_3IN_4O_3$:548(MH^+)。

[1204] 实施例3(by).3-{[(3-氨基-2-羟丙基)氨基]甲基}-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇:MS(EI),$C_{23}H_{22}F_3IN_4O_3$:551(MH^+)。

[1205] 实施例3(bz).1-{[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}吡咯烷-3-醇:MS(EI),$C_{21}H_{21}F_3IN_3O_3$:548(MH^+)。

[1206] 实施例3(ca).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({(2S)-2-[(甲氧基)甲基]吡咯烷-1-基}甲基)氮杂环丁-3-醇:MS(EI),$C_{23}H_{25}F_3IN_3O_3$:576(MH^+)。

[1207] 实施例3(cb).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2-羟苯基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.46(s,1H),7.41(dd,1H),7.35-7.30(m,1H),7.15-7.11(m,1H),6.89-5.98(m,6H),4.92(s,1H),4.28-4.05(br m,4H),3.44(s,2H);MS(EI),$C_{23}H_{19}F_3IN_3O_3$:570(MH^+)。

[1208] 实施例3(cd).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(4-羟苯基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.46(s,1H),7.78(s,1H),7.40-7.05(m,4H),6.72(m,1H),6.62(d,1H),6.50(m,1H),6.42(d,1H)4.04-3.98(m,4H),3.18(s,2H);MS(EI),$C_{23}H_{19}F_3IN_3O_3$:570(MH^+)。

[1209] 实施例3(ce).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(3-羟苯基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇:^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$):8.52(s,1H),8.22(s,1H),7.39(dd,1H),7.34-7.31(m,1H),7.14-7.11(m,1H),6.85(dd,1H),6.84-6.77(m,1H),6.63-6.59(m,1H),6.15(d,1H)6.09-6.01(m,3H),4.16-3.95(br m,4H),3.22(d,2H)2.15(AcOH;s,3H);MS(EI),$C_{23}H_{19}F_3IN_3O_3$:570(MH^+)。

[1210] 实施例3(cf).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(苯氧基)甲基]氮杂环丁-3-醇:MS(EI),$C_{23}H_{18}F_3IN_2O_3$:555(MH^+)。

[1211] 实施例3(cg).3-({[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}氨基)丙烷-1,2-二醇:MS(EI),$C_{20}H_{21}F_3IN_3O_4$:552(MH^+)。

[1212] 实施例3(c1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(苯硫基)甲基]氮杂环丁-3-醇:^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$):8.46(s,1H),7.45-7.23(m,5H),7.14-7.05(m,1H),6.78(dd,1H),6.60(m,1H),4.14-3.92(br m,4H),3.33(s,2H);MS(EI),$C_{23}H_{18}F_3IN_2O_2$:571(MH^+)。

[1213] 实施例3(ci).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(4-羟基丁基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.43(s,1H),7.38(dd,1H),7.34-7.30(m,1H),7.14-7.10(m,1H),6.84-6.77(m,1H),6.63-6.58(m,1H),4.26-4.04(m,4H),3.61(m,2H),2.96(s,2H),2.73(s,2H);MS(EI),$C_{21}H_{23}F_3IN_3O_3$:550(MH^+)。

[1214] 实施例3(cj).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2-羟乙基)氧基]甲基}氮杂环丁-3-醇:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.51(s,1H),7.39(dd,1H),7.35-7.31(m,1H),7.14-7.11(m,1H),6.84-6.77(m,1H),6.63-6.59(m,1H),4.21-4.05(br m,4H),3.77(m,2H),3.66(m,2H);MS(EI),$C_{19}H_{18}F_3IN_2O_4$:523(MH^+)。

[1215] 实施例3(ck).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[(1S,2S)-2-羟基环己基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇):MS(EI),$C_{23}H_{25}F_3IN_3O_3$:576(MH^+)。

[1216] 实施例3(cm).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(1,1-二甲基-2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇:^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$):8.49(s,1H),7.39(dd,1H),7.34-7.29(m,1H),7.14-7.11(m,1H),6.83-6.77(m,1H),6.64-6.59(m,1H),4.25-4.07(br m,4H),2.88(d,2H),2.62(m,4H),2.58(m,2H),1.78(m,4H),2.05(AcOH;s,3H);MS(EI),$C_{25}H_{30}F_3IN_4O_2$:603(MH^+)。

[1217] 实施例3(cn).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.50(s,1H),7.41-7.11(m,3H),7.12(m,1H),6.85-6.79(m,2H),4.12-3.98(br m,4H),3.78(s,2H),3.66(s,3H),2.95(s,2H),2.08(AcOH;s,4H),2.05(AcOH;s,3H);MS(EI),$C_{22}H_{21}F_3IN_5O_2$:572(MH^+)。

[1218] 实施例3(co).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.45(s,1H),7.47(s,1H),7.39(dd,1H),7.33-7.30(m,1H),7.15-7.10(m,1H),

6.91(s,1H),6.87-6.77(m,1H),6.63-6.58(m,1H),4.18-4.02(m,4H),3.3.80(s,2H),3.62(s,3H),2.90(s,1H),2.05(AcOH;s,3H);MS(EI),$C_{22}H_{21}F_3IN_5O_2$:572(MH^+)。

[1219] 实施例3(cp).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[(2S)-2-(甲氧基)环戊基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇):MS(EI),$C_{23}H_{25}F_3IN_3O_3$:576(MH^+)。

[1220] 实施例3(cq).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[(1R)-2-羟基环己基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇):MS(EI),$C_{23}H_{25}F_3IN_3O_3$:576(MH^+)。

[1221] 实施例3(cr).N-[3-({[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}氨基)苯基]甲磺酰胺:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):7.33(dd,1H),7.22(m,1H),7.08(dd,1H),6.83-6.77(m,1H),6.03-5.98(m,2H),6.64-6.59(m,1H),4.08-3.77(br m,5H),2.88(s,3H);MS(EI),$C_{24}H_{22}F_3IN_4O_4S$:647(MH^+)。

[1222] 实施例3(cs).3-{[(4-氨基苯基)氨基]甲基}-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.44(s,1H),7.39(dd,1H),7.34-7.30(m,1H),7.14-7.10(m,1H),6.84-6.77(m,1H),6.64-6.53(m,5H),4.22-4.04(br m,4H),3.34(s,2H);MS(EI),$C_{23}H_{20}F_3IN_4O_2$:569(MH^+)。

[1223] 实施例3(ct).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2-羟基-2-甲基环戊基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇:MS(EI),$C_{23}H_{25}F_3IN_3O_3$:576(MH^+)。

[1224] 实施例3(cu).3-[(环戊基氨基)甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz,CD_3OD):7.44(dd,1H),7.36-7.31(m,1H),7.30-7.24(m,1H),7.09-6.99(m,1H),6.64-6.57(m,1H),4.17-4.10(m,1H),4.01-3.91(m,2H),3.87-3.79(m,1H),3.07-2.97(m,1H),2.75(s,2H),1.92-1.79(m,2H),1.75-1.62(m,2H),1.61-1.47(m,2H),1.37-1.22(m,2H)。MS(EI),$C_{22}H_{23}F_3IN_3O_2$:546(MH^+)

[1225] 实施例3(cv).3-{[(环己基甲基)氨基]甲基}-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^1H NMR(400MHz,CD_3OD):7.46(dd,1H),7.39-7.32(m,1H),7.31-7.25(m,1H),7.11-6.99(m,1H),6.67-6.57(m,1H),4.27-4.15(m,1H),4.12-3.97(m,2H),3.96-3.85(m,1H),3(s,2H),2.62(d,2H),1.90(s,3H),1.82-1.45(m,6H),1.40-1.07(m,3H),1.04-0.80(m,2H)。MS(EI),$C_{24}H_{27}F_3IN_3O_2$:574(MH^+)。

[1226] 实施例3(cw).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(丙基氨基)甲基]氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz,d_6-DMSO):δ8.56(s,1H),7.57(dd,1H),7.37(dd,1H),7.32(m,1H),7.18(m,1H),6.67(m,1H),4.03(d,1H),3.89(m,2H),3.69(d,1H),2.59(s,2H),2.42(t,2H),1.90(s,3H),1.32(m,2H),0.81(t,3H);MS(EI),$C_{20}H_{21}F_3IN_3O_2$:520(MH^+)。

[1227] 实施例3(cx).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(2-甲基丙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz,d_6-DMSO):δ8.56(s,1H),7.56(dd,1H),7.36(dd,1H),7.31(m,1H),7.18(m,1H),6.67(m,1H),4.02(d,1H),3.89(m,2H),3.70(d,1H),2.57(s,2H),2.27(d,2H),1.91(s,3H),1.55(m,1H),0.79(d,6H);MS(EI),$C_{21}H_{23}F_3IN_3O_2$:534(MH^+)。

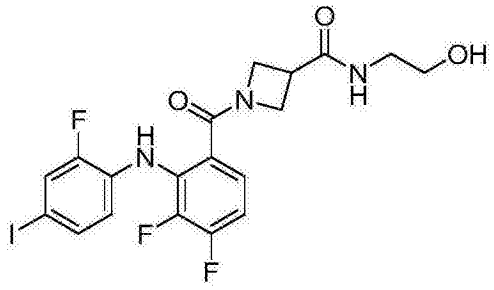
[1228] 实施例 3(cy). 甲基 (2xi)-2- 去氧 -2-({[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基] 甲基 } 氨基)-β -D- 阿拉伯 - 己吡喃糖苷 : ^{1}H NMR(400MHz, d_4- 甲醇,端基差向异构体的～ 3:1 混合物) :δ 7.46(d,1H),7.34(d,1H),7.28(m,1H),7.04(q,1H),6.62(m,1H),4.19-5.92(m,4H),3.87-3.78(m,2H),3.68(m,1H),3.56-3.18(m,5H),2.99-2.82(m,3H),2.56(m,0.25H),2.29(m,0.75H)MS(EI), $C_{24}H_{27}F_3IN_3O_7$: 652(M-H)。

[1229] 实施例 3(cz).3-({[3-(二乙基氨基) 丙基] 氨基 } 甲基)-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇乙酸盐 :^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) :7.48-7.43(d,1H),7.38-7.33(d,1H),7.32-7.26(m,1H),7.09-7.00(q,1H),6.66-6.58(t,1H),4.24-4.16(d,1H),4.11-3.99(t,2H),3.92-3.85(d,1H),3.10-3.02(m,8H),2.99-2.96(s,2H),2.92-2.87(t,2H),1.93-1.87(s,3H),1.27-1.20(t,6H) ;MS(EI), $C_{24}H_{30}F_3IN_4O_2$:591(MH^+)。

[1230] 实施例 4

[1231] 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-N-(2- 羟乙基) 氮杂环丁烷 -3- 甲酰胺

[1232]



[1233] 向 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁烷 -3- 甲酸 (15mg,0.03mmol)(使用类似于实施例 1 所述的方法制备) 在 N,N- 二甲基甲酰胺 (2.00mL) 中的溶液中加入 HBTU(38mg,0.10mmol)。化合物于室温搅拌 15 分钟,随后加入 2- 氨基乙醇 (3.6μL,0.06mmol) 和 N- 甲基吗啉 (110μL,1.00mmol)。使混合物于室温搅拌 2 天,然后用氯仿 (20mL) 稀释该混合物,并用水 (30mL) 洗涤。水相用氯仿 (10mL) 反萃。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤,滤液真空浓缩。残余物通过高压液相色谱纯化,得到作为三氟乙酸盐的标题化合物 (9.20mg,58%) :^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) :8.54(s,1H),7.41-7.37(m,1H),7.34-7.31(m,1H),7.18-7.14(m,1H),6.85-6.77(m,1H),6.64-6.58(m,1H),4.66(br,1H),4.40-4.24(br,3H),3.83-3.23(br m,7H),1.18(t,3H) ;MS(EI), $C_{19}H_{17}F_3IN_3O_3$:542(MNa^+).

[1234] 使用相同或类似合成技术并且如果需要以可替代的试剂来替换,制备以下本发明的化合物 :

[1235] 实施例 4(a) :1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-N-(3,4- 二羟基丁基) 氮杂环丁烷 -3- 甲酰胺 :^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) :8.55(s,1H),7.40(dd,1H),7.31-7.35(m,1H),7.14-7.18(m,1H),6.78-6.84(m,1H),6.59-6.65(m,1H),6.14(br s,1H),4.50-4.60(m,1H),4.20-4.40(m,3H),3.60-3.80(m,3H),3.40-3.52(m,2H),3.20-3.32(m,2H),1.96(br s,1H),1.18-1.28(m,2H)。MS(EI), $C_{21}H_{21}F_3IN_3O_4$:562(M-H)。

[1236] 实施例 4(b) :N- 丁基 -1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)

氮杂环丁烷-3-甲酰胺：^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：8.53(s,1H)，7.39(dd,1H)，7.33-7.31(m,1H)，7.17-7.13(m,1H)，6.83-6.77(m,1H)，6.64-6.58(m,1H)，5.50(m,1H)，4.57(br,1H)，4.29(br m,3H)，3.27(m,3H)，1.49(m,1H)，1.33(m,2H)，0.92(t,3H)；MS(EI)，$C_{21}H_{21}F_3IN_3O_2$：532(MH^+)，554(MNa^+)。

[1237] 1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-N-丙-2-烯-1-基氮杂环丁烷-3-甲酰胺：^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：8.54(s,1H)，7.39(dd,1H)，7.34-7.31(m,1H)，7.17.7.12(m,1H)，6.83-6.77(m,1H)，6.64-6.58(m,1H)，5.88-5.77(m,1H)，5.57(br,1H)，5.21-5.16(m,2H)，4.59(br,1H)，4.30(br m,3H)，3.9(tt,2H)，3.32-3.25(m,1H))；MS(EI)，$C_{20}H_{17}F_3IN_3O_2$：516(MH^+)，538(MNa^+)。

[1238] 实施例4(c)：1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-N-乙基氮杂环丁烷-3-甲酰胺：^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：8.54(s,1H)，7.38(dd,1H)，7.33-7.30(m,1H)，7.17-7.12(m,1H)，6.83-6.77(m,1H)，6.63-6.57(m,1H)，5.55(br s,1H)，4.57(br s,1H)，4.28(br m,1H)，3..36-3.29(m,2H)，3.27-3..20(m,1H)，1.15(t,3H)；MS(EI)，$C_{19}H_{17}F_3IN_3O_2$：504(MH^+)，526(MNa^+)。

[1239] 实施例4(d)：1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-N-(2-羟乙基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺：^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：8.50(s,1H)，7.39(dd,1H)，7.33-7.30(m,1H)，7.16-7.12(m,1H)，6.84-6.77(m,1H)，6.63-6.57(m,1H)，4.57(br,1H)，4.28(br,3H)，3.73(t,2H)，3.49-3.44(m,2H)，3.33-3.27(m,1H)，2.18(br,1H)；MS(EI)，$C_{19}H_{17}F_3IN_3O_3$：542(MNa^+)。

[1240] 实施例4(e)：1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-N-(2-哌啶-1-基乙基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺：^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：11.28(s,1H)，8.55(s,1H)，7.38(dd,1H)，7.33-7.30(m,1H)，7.15-7.10(m,1H)，6.82-6.76(m,1H)，6.63-6.58(m,1H)，4.42(b,1H)，4.26(br m,3H)，3.68(br s,2H)，3.58(br d,2H)，3.36(br m,1H)3.17(br s,1H)，2.63(m,4H)，1.92(m,5H)；MS(EI)，$C_{24}H_{26}F_3IN_4O_2$：587(MH^+)。

[1241] 实施例4(f)：1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-N-苯基氮杂环丁烷-3-甲酰胺：^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：8.52(s,1H)，7.50(d,1H)，7.41-7.27(m,4H)，7.16(m,2H)，6.85-6.78(m,1H)，6.65-6.59(m,1H)，4.37(br,3H)，3.43(m,1H)；MS(EI)，$C_{23}H_{17}F_3IN_3O_2$：574(MNa^+)。

[1242] 实施例4(g)：N-[2-(二乙基氨基)乙基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺：^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：11.43(s,1H)，8.90(s,1H)，8.55(s,1H)，7.39(dd,1H)，7.33-7.30(m,1H)，7.15-7.10(m,1H)，6.87-6.77(m,1H)，6.63-6.58(m,1H)，4.44-4.22(m,4H)，3.65(m,2H)，3.38(m,1H)，3.19-3.13(m,5H)，1.33(t,6H)；MS(EI)，$C_{21}H_{21}F_3IN_3O_2$：575(MH^+)。

[1243] 实施例4(h)：1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-N-[(2,3-二羟丙基)氧基]氮杂环丁烷-3-甲酰胺：MS(EI)，$C_{20}H_{19}F_3IN_3O_5$：566(MH^+)。

[1244] 实施例4(i)：1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-N-(2,3-二羟丙基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺：^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：8.40(br s,1H)，7.35(dd,1H)，7.30(br d,1H)，7.16-7.09(m,1H)，6.89-6.76(m,2H)，6.58(ddd,1H)，4.58-4.40(br,1H)，4.27(br t,2H)，4.22-4.14(br,1H)，4.08-3.12(m,5H)，2.18-1.82(br,

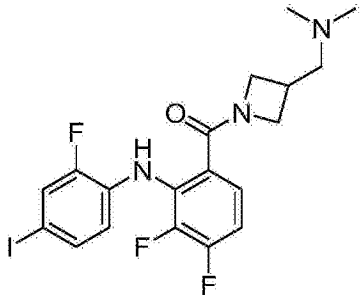
2H) ;MS(EI), $C_{20}H_{19}F_3IN_3O_4$:550(MH^+)。

[1245] 实施例 4(j) :1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基} 羰基)-N- 羟基氮杂环丁烷 -3- 甲酰胺 :^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) :8.23-8.10(b,1H),7.35-7.28(m,2H),7.14-7.07(m,1H),6.86-6.80(m,1H),6.60-6.54(m,1H),4.52-4.38(b,1H),4.32-4.08(m,3H),3.30-3.21(m,1H) ;MS(EI), $C_{17}H_{13}F_3IN_3O_3$:492(MH^+)。

[1246] 实施例 5

[1247] 6-({3-[二甲基氨基) 甲基] 氮杂环丁 -1- 基} 羰基)-2,3- 二氟 -N-(2- 氟 -4- 碘苯基) 苯胺

[1248]



[1249] 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基} 羰基) 氮杂环丁烷 -3- 甲酸 (196mg,0.41mmol)(使用类似于实施例 1 所述的方法制备)、三乙胺 (58μL,0.41mmol)、PyBOP(213mg,0.41mmol) 和硼氢化钠 (48mg,1.24mmol) 在四氢呋喃 (2mL) 中的化合物于室温搅拌 15 小时。反应混合物真空浓缩,得到的残余物在 20% 柠檬酸水溶液和乙酸乙酯之间分配。有机部分用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到无色残余物,该残余物通过柱色谱纯化。用 60% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱,将分离的产品真空浓缩,得到作为白色固体的 [1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基} 羰基) 氮杂环丁 -3- 基] 甲醇 (48mg,0.11mmol(25%))。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$) :7.44(d,1H),7.34(d,1H),7.28-7.23(m,1H),7.04-6.97(m,1H),4.26-4.18(m,1H),4.02-3.94(m,2H),3.78-3.72(m,1H),3.03(d,2H),3.34(s,1H),2.80-2.71(m,1H)。MS(EI), $C_{17}H_{14}F_3IN_2O$:463(MH^+)。

[1250] 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基} 羰基) 氮杂环丁 -3- 基] 甲醇 (48mg,0.11mmol)、1,4- 二氮杂双环 [2.2.2] 辛烷 (18mg,0.16mmol) 和甲磺酰氯 (10μL,0.13mmol) 在四氢呋喃 (2mL) 中的溶液于室温搅拌 15 分钟。然后将混合物在水和乙酸乙酯之间分配。有机部分用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到无色的残余物,该无色的残余物通过柱色谱纯化。用 70% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱,将分离的产品真空浓缩,得到作为无色残余物的甲磺酸 [1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基} 羰基) 氮杂环丁 -3- 基] 甲酯 (28mg,0.05mmol(47%)),该无色的残余物被立即溶解在乙二醇二甲醚 (2mL) 中。向该溶液中加入二甲胺 (过量),然后将溶液在密封管内于 50℃搅拌 15 小时。反应混合物真空浓缩,得到的残余物通过制备级反相 HPLC 纯化。将分离的产品真空浓缩,得到作为无色固体的 6-({3-[二甲基氨基) 甲基] 氮杂环丁 -1- 基} 羰基)-2,3- 二氟 -N-(2- 氟 -4- 碘苯基) 苯胺乙酸盐 (12mg,0.02mmol(40%))。^1H NMR(400MHz,DMSO) :8.54(br s,1H),7.58(d,1H),7.37(d,1H),7.33-7.28(m,1H),7.18-7.12(m,1H),6.70-6.64(m,1H),4.18-4.12(m,1H),3.99-3.76(m,1H),3.52-3.47(m,1H),2.52-2.48(m,

1H),2.39(d,2H),1.85(s,6H) ;MS(EI),$C_{19}H_{19}F_3IN_3O$:490(MH^+)。

[1251] 使用相同或类似合成技术和/或用可替代的试剂来替换,制备以下本发明的化合物:

[1252] 实施例 5(a) :2,3- 二氟 -N-(2- 氟 -4- 碘苯基)-6-[(3-{[(1- 甲基乙基) 氨基] 甲基} 氮杂环丁 -1- 基) 羰基] 苯胺 :^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) :8.54(s,1H),7.40(dd,1H),7.31-7.33(m,1H),7.11-7.15(m,1H),6.76-6.82(m,1H),6.58-6.64(m,1H),4.23-4.30(m,2H),3.90-4.00(m,1H),3.76-3.84(m,1H),2.69-2.85(m,4H),1.05(d,6H)。MS(EI),$C_{20}H_{21}F_3IN_3O$:502(M-H)。

[1253] 实施例 5(b) :2-({[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基} 羰基) 氮杂环丁 -2- 基] 甲基} 氨基) 乙醇 :MS(EI),$C_{19}H_{19}F_3IN_3O_2$:506(MH^+)。

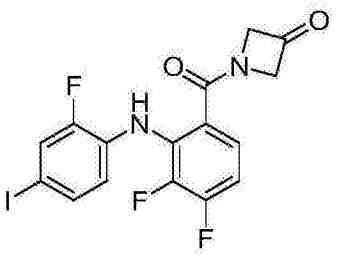
[1254] 实施例 5(c) :N-{[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基} 羰基) 氮杂环丁 -2- 基] 甲基} 乙烷 -1,2- 二胺 :MS(EI),$C_{19}H_{20}F_3IN_4O$:505(MH^+)。

[1255] 实施例 5(d) :6-({3-[二甲基氨基) 甲基] 氮杂环丁 -1- 基} 羰基)-2,3- 二氟 -N-(2- 氟 -4- 碘苯基) 苯胺乙酸盐 :^1H NMR(400MHz,DMSO) :8.54(br s,1H),7.58(d,1H),7.37(d,1H),7.33-7.28(m,1H),7.18-7.12(m,1H),6.70-6.64(m,1H),4.18-4.12(m,1H),3.99-3.76(m,1H),3.52-3.47(m,1H),2.52-2.48(m,1H),2.39(d,2H),1.85(s,6H) ;MS(EI),$C_{19}H_{19}F_3IN_3O$:490(MH^+)。

[1256] 实施例 6

[1257] 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基} 羰基) 氮杂环丁 -3- 酮

[1258]

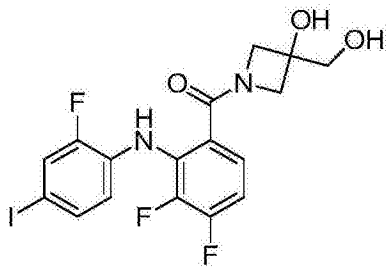


[1259] 将 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基} 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇 (132mg,0.295mmol)(类似于实施例 1 所述般制备) 溶解在二氯甲烷 (8mL) 中并冷却到 0℃。加入戴斯 - 马丁氧化剂 (Dess-Martin periodinane)(187mg,0.441mmol),混合物于环境温度搅拌 2 小时。将该混和物用饱和碳酸氢钠溶液 :10% 硫代硫酸钠溶液 (1:1 ;6mL) 淬灭,并用乙酸乙酯稀释。有机部分用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。经柱色谱 (硅胶,40-50% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱),得到 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基} 羰基) 氮杂环丁 -3- 酮 (122mg,0.273mmol,93% 产率) :^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$) :8.43(br s,1H),7.44-7.38(m,1H),7.36-7.32(m,1H),7.27-7.20(m,1H),6.86(ddd,1H),6.64(ddd,1H),4.94-4.93(m,4H) ;MS(EI),$C_{16}H_{10}F_3IN_2O_2$:447(MH^+)。

[1260] 实施例 7

[1261] 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基} 羰基)-3-(羟基甲基) 氮杂环丁 -3- 醇

[1262]



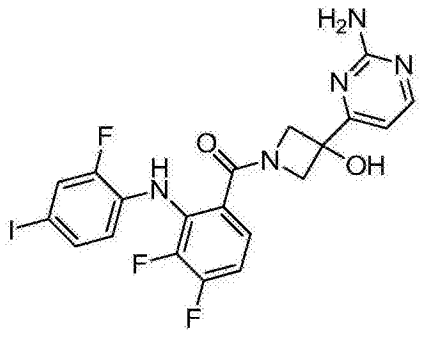
[1263] 在 0℃，用在四氢呋喃 (5mL) 中的叔丁醇钾 (159mg，1.42mmol) 将甲基三苯基溴化鏻 (508mg，1.42mmol) 处理 10 分钟。使用类似于实施例 6 中所述者的类似方法制备 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 酮 (270mg，0.605mmol) 并将其溶解在四氢呋喃 (2mL) 中，并将该溶液加入到上述混合物中。混合物于环境温度搅拌 15 小时，然后将该混合物过滤，滤液在乙酸乙酯和水之间分配。水相部分用乙酸乙酯萃取。合并的有机部分用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩。经柱色谱 (硅胶，20％乙酸乙酯 / 己烷洗脱)，得到 2,3- 二氟 -N-(2- 氟 -4- 碘苯基)-6-[(3- 亚甲基氮杂环丁 -1- 基) 羰基] 苯胺 (57mg，0.128mmol，21％产率)：^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：8.56(br s，1H)，7.39(dd，1H)，7.35-7.30(m，1H)，7.18-7.12(m，1H)，6.86-6.76(m，1H)，6.62(ddd，1H)，5.14-5.00(br，2H)，4.74(br d，4H)；MS(EI)，$C_{17}H_{12}F_3IN_2O$：445(MH^+)。

[1264] 将 2,3- 二氟 -N-(2- 氟 -4- 碘苯基)-6-[(3- 亚甲基氮杂环丁 -1- 基) 羰基] 苯胺 (56mg，0.126mmol) 和 4- 甲基吗啉 N- 氧化物 (44mg，0.376mmol) 溶解在丙酮 / 水 (4:1；10mL) 中，并加入四氧化锇 (在水中，4wt.％；0.7mL)。溶液于环境温度搅拌 4 小时，然后用饱和的重亚硫酸钠溶液 (2mL) 淬灭，并真空浓缩。残余物在乙酸乙酯和水之间分配。有机部分用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩。经柱色谱 (硅胶，80％乙酸乙酯 / 己烷洗脱)，然后经反相 HPLC，得到 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-(羟基甲基) 氮杂环丁 -3- 醇 (17mg，0.036mmol，28％产率)：^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：8.43(br s，1H)，7.40(dd，1H)，7.35-7.31(m，1H)，7.16-7.10(m，1H)，6.81(ddd，1H)，6.61(ddd，1H)，4.25-4.00(m，4H)，3.78(s，2H)；MS(EI)，$C_{17}H_{14}F_3IN_2O_3$：479(MH^+)。

[1265] 实施例 8

[1266] 3-(2- 氨基嘧啶 -4- 基)-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇

[1267]



[1268] 向 4- 碘 -2-(甲硫基) 嘧啶 (2.00g，7.92mmol) 在四氢呋喃 (4.00ml) 中的溶液中加入异丙基氯化镁 (815mg，7.92mmol)。使混合物于 0℃搅拌 1 小时，随后加入 3- 氧代氮杂环丁烷 -1- 甲酸 1,1- 二甲基乙酯 (1.64g，9.60mmol)(使用类似于实施例 3 所述的方

法制备）。然后使反应混合物温暖至室温，并搅拌 6 小时。混合物用 1N 盐酸 (10mL) 淬灭，并用乙酸乙酯萃取。分离有机层，经无水硫酸钠干燥，过滤并将滤液真空浓缩。残余物通过柱色谱 (SiO_2，己烷 / 乙酸乙酯）纯化，得到作为黄色油的 3- 羟基 -3-[2-(甲硫基）嘧啶 -4- 基］氮杂环丁烷 -1- 甲酸 1,1- 二甲基乙酯 (380mg,16％）。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)：8.62-8.59(d,1H),7.36-7.33(d,1H),5.14-5.11(s,1H),4.29-4.24(d,2H),4.13-4.08(d,2H),2.61-2.58(s,3H),1.50-1.47(s,9H)；MS(EI)，$C_{13}H_{19}N_3O_3S$：298(MH^+)。

[1269] 将 3- 羟基 -3-[2-(甲硫基）嘧啶 -4- 基］氮杂环丁烷 -1- 甲酸 1,1- 二甲基乙酯 (480mg,1.62mmol) 和 3- 氯过氧苯甲酸 (558mg,3.23mmol) 在二氯甲烷 (25mL) 中的溶液于室温搅拌 22 小时。反应混合物用硫代硫酸钠的饱和溶液淬灭，并用碳酸钠将 pH 值调节到 7。分离有机层，经无水硫酸钠干燥，过滤并将滤液真空浓缩。得到的粗 3- 羟基 -3-[2-(甲磺酰基）嘧啶 -4- 基］氮杂环丁烷 -1- 甲酸 1,1- 二甲基乙酯 (524mg,98％）不经进一步纯化即可使用。^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：9.01-8.97(d,1H),7.96-7.93(d,1H),4.57-4.53(s,1H),4.31-4.27(d,2H),4.23-4.18(d,2H),3.42-3.39(s,3H),1.50-1.47(s,9H)；MS(EI)，$C_{13}H_{19}N_3O_5S$：330(MH^+)。

[1270] 在密封的钢制反应筒中将 3- 羟基 -3-[2-(甲磺酰基）嘧啶 -4- 基］氮杂环丁烷 -1- 甲酸 1,1- 二甲基乙酯 (215mg,0.652mmol) 和氨水 (7mL,28％的溶液）在二氧六环 (15mL) 中的溶液在 80℃加热 4 小时。混合物冷却到室温，并蒸发去除溶剂。残余物溶解在二氯甲烷和饱和碳酸钠溶液中。分离有机层，经无水硫酸钠干燥，过滤并将滤液真空浓缩。得到的粗 3-(2- 氨基嘧啶 -4- 基）-3- 羟基氮杂环丁烷 -1- 甲酸 1,1- 二甲基乙酯 (140mg,100％）无需进一步纯化即可使用。^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：8.38-8.35(d,1H),6.97-6.94(d,1H),5.30-5.28(s,2H),4.23-4.18(d,2H),4.08-4.04(d,2H),1.48-1.45(s,9H)。

[1271] 向 3-(2- 氨基嘧啶 -4- 基）-3- 羟基氮杂环丁烷 -1- 甲酸 1,1- 二甲基乙酯 (140mg,0.524mmol) 在二氯甲烷 (10ml) 中的溶液中加入三氟乙酸 (3ml)。反应混合物于室温搅拌 2 小时。将混合物真空浓缩。得到的粗 3-(2- 氨基嘧啶 -4- 基）氮杂环丁 -3- 醇 (87mg,100％）无需进一步纯化即可使用。

[1272] 将 3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯甲酸 (201mg,0.512mmol)（使用类似于 US 7,019,033 所述的方法制备）、3-(2- 氨基嘧啶 -4- 基）氮杂环丁 -3- 醇 (87mg,0.52mmol)、苯并三唑 -1- 基 - 氧基 - 三（吡咯烷基）六氟磷酸鏻 (293mg,0.563mmol) 和 N,N- 二异丙基乙胺 (270uL,2.82mmol) 在 N,N- 二甲基甲酰胺 (2mL) 中的溶液于室温搅拌 20 小时。混合物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液之间分配。分离有机层，并用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并将滤液真空浓缩。残余物通过反相 HPLC 纯化，得到标题化合物 3-(2- 氨基嘧啶 -4- 基）-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基} 羰基）氮杂环丁 -3- 醇 (22mg,7％）。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)：8.23-8.20(d,1H),7.48-7.43(d,1H),7.35-7.32(m,2H),7.09-7.00(m,1H),6.88-6.84(d,1H),6.70-6.63(t,1H),4.59-4.54(d,1H),4.45-4.40(d,1H),4.23-4.18(d,1H),3.04-3.99(t,1H)；MS(EI)，$C_{20}H_{15}F_3IN_5O_2$：542(MH^+)。

[1273] 使用相同或类似合成技术并且如果需要以可替代的试剂来替换，制备以下本发明的化合物：

[1274] 实施例 8(a) :1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 吡啶 -2- 基氮杂环丁 -3- 醇 :^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) :8.47(m,1H),7.80(m,1H),7.65(d,1H),7.44(m,1H),7.33(m,3H),7.04(m,1H),6.65(m,1H),4.61(d,1H),4.44(d,1H),4.29(d,1H),4.12(d,1H)。MS(EI),$C_{21}H_{15}F_3IN_3O_2$:526(MH^+)。

[1275] 实施例 8(b) :1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-(1H- 咪唑 -2- 基) 氮杂环丁 -3- 醇 :^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) :7.42(m,1H),7.37(m,1H),7.32(m,1H),7.02(m,3H),6.63(m,1H),4.65(d,1H),4.42(d,1H),4.33(d,1H),4.16(d,1H)。MS(EI),$C_{19}H_{14}F_3IN_4O_2$:515(MH^+)。

[1276] 实施例 8(c) :3-(1H- 苯并咪唑 -2- 基)-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇 :^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD) :7.55(br s,2H),7.42(m,2H),7.33(m,1H),7.23(m,2H),7.04(m,1H),6.65(m,1H),4.76(d,1H),4.57(d,1H),4.43(d,1H),4.25(d,1H)。MS(EI),$C_{23}H_{16}F_3IN_4O_2$:565(MH^+)。

[1277] 实施例 8(d) :1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-(5- 甲基 -1H- 咪唑 -2- 基) 氮杂环丁 -3- 醇 :^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) :7.41(m,1H),7.36(m,1H),7.31(m,1H),7.02(m,1H),6.67(br s,1H),6.63(m,1H),4.63(d,1H),4.39(d,1H),4.30(d,1H),4.13(d,1H),2.18(s,3H)。MS(EI),$C_{20}H_{16}F_3IN_4O_2$:529(MH^+)。

[1278] 实施例 8(e) :1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 丙 -2- 烯 -1- 基氮杂环丁 -3- 醇 :^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) :8.47(br s,1H),7.40(dd,1H),7.35-7.31(m,1H),7.15-7.10(m,1H),6.81(ddd,1H),6.62(ddd,1H),5.84-5.72(m,1H),5.27-5.20(m,2H),4.22-3.94(m,4H),2.52(d,2H),2.25(s,1H) ;MS(EI), $C_{19}H_{16}F_3IN_2O_2$:489(MH^+)。

[1279] 实施例 8(f) :3-[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基] 丙烷 -1,2- 二醇 :^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) :8.43(br s,1H),7.39(dd,1H),7.35-7.30(m,1H),7.16-7.10(m,1H),6.82(ddd,1H),6.61(ddd,1H),4.31-3.91(m,5H),3.68(br d,1H),3.54-3.49(m,1H),2.01-1.80(m,2H) ;MS(EI),$C_{19}H_{18}F_3IN_2O_4$:523(MH^+)。

[1280] 实施例 8(g) :1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 乙烯基氮杂环丁 -3- 醇 :^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) :8.48(br s,1H),7.40(dd,1H),7.35-7.31(m,1H),7.17-7.11(m,1H),6.81(ddd,1H),6.62(ddd,1H),6.15(dd,1H),5.39(d,1H),5.28(d,1H),4.30-4.10(m,4H) ;MS(EI),$C_{18}H_{14}F_3IN_2O_2$:475(MH^+)。

[1281] 实施例 8(h) :1-[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基] 乙烷 -1,2- 二醇盐酸盐 :^{1}H NMR(400MHz, d_6-DMSO) :8.66(d,1H),7.58(dd,1H),7.38(d,1H),7.33-7.27(m,1H),7.17(q,1H),6.74-6.65(m,1H),4.50-3.58(br,3H),4.29(dd,1H),4.14(dd,1H),3.87(t,1H),3.66(t,1H),3.56-3.32(m,3H) ;MS(EI),$C_{18}H_{16}F_3IN_2O_4$:509(MH^+)。

[1282] 实施例 8(i) :1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 乙基氮杂环丁 -3- 醇 :^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) :8.23(br s,1H),7.40(d,1H),7.33(d,1H),7.15-7.10(m,1H),6.85-6.79(m,1H),6.64-6.58(m,1H),4.14-3.94(m,4H),1.78(q,2H),0.96(t,3H) ;MS(EI),$C_{18}H_{16}F_3IN_2O_2$:477(MH^+)。

[1283] 实施例 8(j) :1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 甲

基氮杂环丁-3-醇：^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：8.31(br s,1H)，7.40(d,1H)，7.33(d,1H)，7.15-7.11(m,1H)，6.85-6.78(m,1H)，6.65-6.59(m,1H)，4.24-4.04(m,4H)，1.55(s,3H)；MS(EI)，$C_{17}H_{14}F_3IN_2O_2$:463(MH^+)。

[1284] 实施例8(k)：3-(2-氨基嘧啶-4-基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇乙酸盐：^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)：8.22-8.20(d,1H)，7.48-7.43(d,1H)，7.38-7.30(m,1H)，7.09-7.01(q,1H)，6.88-6.84(d,1H)，6.70-6.61(t,1H)，4.59-4.54(d,1H)，4.44-4.39(d,1H)，4.23-4.19(d,1H)，4.05-3.99(d,1H)，3.90-3.81(d,1H)，1.99-1.97(s,3H)；MS(EI)，$C_{20}H_{15}F_3I\ N_5O_2$:542(MH^+)。

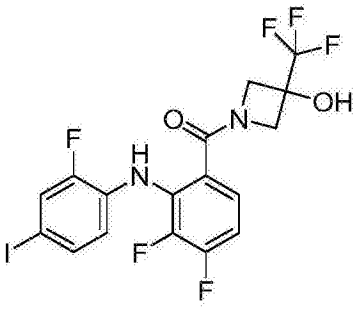
[1285] 实施例8(m)：1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(1H-吡咯-2-基)氮杂环丁-3-醇：^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)：7.37(dd,1H)，7.31-7.23(m,2H)，7.07-6.97(m,1H)，6.73-6.68(m,1H)，6.65-6.56(m,1H)，6.06-5.98(m,2H)，4.49-4.40(m,1H)，4.32-4.18(m,2H)，4.15-88-4.07(m,1H)。MS(EI)，$C_{20}H_{15}F_3IN_3O_2$:514(MH^+)

[1286] 实施例8(n)：1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)氮杂环丁-3-醇：^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)：7.34(dd,1H)，7.31-7.25(m,1H)，7.23-7.18(m,1H)，7.11-7.09(m,1H)，7.06-6.97(m,1H)，6.89-6.86(m,1H)，6.62-6.55(m,1H)，4.88-4.80(m,1H)，4.52-4.44(m,1H)，4.38-4.30(m,1H)，4.21-4.12(m,1H)，3.68(s,3H)。MS(EI)，$C_{20}H_{16}F_3IN_4O_2$:529(MH^+)。

[1287] 实施例9

[1288] 1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(三氟甲基)氮杂环丁-3-醇

[1289]

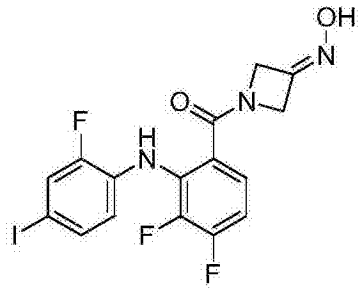


[1290] 使用实施例6所述方法制备1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-酮(25mg，0.056mmol)并将其投入DMF(0.5mL)中，随后加入(三氟甲基)三甲基甲硅烷(40μL，0.28mmol)和碳酸铈(22mg，0.067mmol)，混合物于室温搅拌1小时。混合物在乙醚和水之间分配，有机相用另外的水然后用盐水洗涤三次，经无水硫酸钠干燥。过滤并浓缩，然后使残余物进行硅胶快速色谱，使用己烷：乙酸乙酯(3:2)作为洗脱液，得到作为无色结晶固体的1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(三氟甲基)氮杂环丁-3-醇(19.8mg，69％产率)。^{1}H-NMR(400MHz，$CDCl_3$)：8.31-8.26(br,1H)，7.40(d,1H)，7.33(d,1H)，7.13-7.10(m,1H)，6.86-6.80(m,1H)，6.65-6.60(m,1H)，4.42(br s,2H)，4.18(br s,2H)。MS(EI)，$C_{17}H_{11}F_6IN_2O_2$:517(MH^+)。

[1291] 实施例10

[1292] 1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-酮肟

[1293]

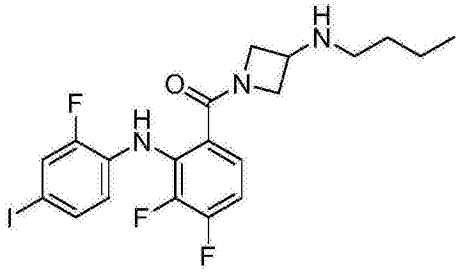


[1294] 向1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-酮(100mg,0.22mmol)(使用类似于实施例6所述的方法制备)在二氧六环(1.0mL)中的溶液中加入羟胺(0.10mL,50%水溶液,1.5mmol),得到的溶液于60℃加热18小时。混合物冷却到室温,粗产品通过反相HPLC纯化,得到1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-酮肟(56mg,54%产率):^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$),8.43(br s),7.43-7.39(m,2H),7.35-7.32(dd,1H),7.19-7.15(m,1H),6.87-6.81(m,1H),6.65-6.59(m,1H),4.89(br s,2H),4.85(br s,2H);MS(EI),$C_{16}H_{11}F_3IN_3O_2$:462(MH^+)。

[1295] 实施例11

[1296] N-丁基-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-胺

[1297]

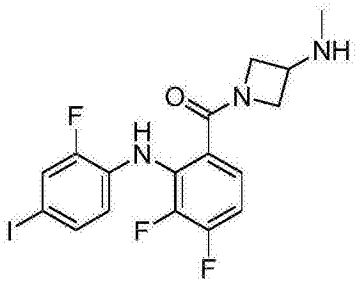


[1298] 使用类似于实施例2所述的方法制备1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-胺,向该物质的溶液(在乙腈中的0.09M溶液,500μL,0.045mmol)中加入三乙胺(20μL,0.135mmol)和n-丁基溴(6.14μL,0.054mmol),然后加入另外的乙腈(1.0mL)。反应混合物于室温搅拌16小时,然后直接通过反相HPLC纯化,得到标题化合物(8.4mg)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.50(s,1H),7.39(dd,1H),7.32(dd,1H),7.13-7.09(m,1H),6.84-6.77(m,1H),6.63-6.57(m,1H),4.35(br s,2H),4.00(br s,1H),3.87(br s,1H),3.74-3.68(m,1H),3.20(br s,3.5H),2.56(t,2H),2.03(s,2H),1.50-1.42(m,2H),1.39-1.29(m,2H),0.91(t,3H)。MS(EI),$C_{20}H_{21}F_3IN_3O$:504(MH^+)。

[1299] 实施例12

[1300] 1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-N-甲基氮杂环丁-3-胺

[1301]



[1302] 向1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-胺(0.10M,在乙腈中,1.0mL,0.09mmol)(使用类似于实施例2所述的方法制备)在比率为1:1的甲醇和四氢呋喃(2.0mL)中的溶液中加入甲醛(37wt%,6.7μL,0.09mmol),然后加入氰基硼氢化钠(11.0mg,0.18mmol)。反应混合物于室温搅拌16小时,然后用饱和氯化铵水溶液将其淬灭。然后将溶液直接通过反相HPLC纯化,得到标题化合物(14.9mg)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.13(br s,1H),7.35(d,1H),7.30(d,1H),7.09-7.04(m,1H),6.84-6.78(m,1H),6.60-6.54(m,1H),4.46-4.33(br m,4H),3.93(br m,1H),2.64(s,3H)。MS(EI),$C_{17}H_{15}F_3IN_3O$:462(MH^+)。

[1303] 使用相同或类似合成技术并且如果需要以可替代的试剂来替换,制备以下本发明的化合物:

[1304] 实施例12(a).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-N-甲基氮杂环丁-3-胺:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.13(br s,1H),7.35(d,1H),7.30(d,1H),7.09-7.04(m,1H),6.84-6.78(m,1H),6.60-6.54(m,1H),4.46-4.33(br m,4H),3.93(br m,1H),2.64(s,3H)。MS(EI),$C_{17}H_{15}F_3IN_3O$:462(MH^+)。

[1305] 实施例12(b).2-{[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]氨基}乙醇:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.20(s,1H),7.36(d,1H),7.30(d,1H),7.13-7.09(m,1H),6.85-6.79(m,1H),6.61-6.55(m,1H),4.43(br m,3H),3.98(br m,1H),3.87(br m,1H),3.02(br m,1H),1.24-1.20(m,1H)。MS(EI),$C_{18}H_{17}F_3IN_3O_2$:492(MH^+)。

[1306] 实施例12(c).N-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]丙烷-1,3-二胺:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.51(s,1H),7.39(d,1H),7.32(d,1H),7.14-7.10(m,1H),6.84-6.77(m,1H),6.63-6.57(m,1H),4.33(br s,2H),3.99(br s,1H),3.84(br s,1H),3.71-3.64(m,1H),2.91(t,2H),2.70-2.66(m,2H),2.01(s,4H),1.76-1.69(m,2H)。MS(EI),$C_{19}H_{20}F_3IN_4O$:505(MH^+)。

[1307] 实施例12(d).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-N-乙基氮杂环丁-3-胺:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.47(s,1H),7.38(d,1H),7.31(d,1H),7.13-7.09(m,1H),6.83-6.77(m,1H),6.62-6.57(m,1H),4.49(br s,3H),4.36(br s,2H),4.08(br s,1H),3.94(br s,1H),3.77-3.72(m,1H),2.69-2.63(m,2H),1.99(s,2H),1.14(t,3H)。MS(EI),$C_{18}H_{17}F_3IN_3O$:476(MH^+)。

[1308] 实施例12(e).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-N-(2-甲基丙基)氮杂环丁-3-胺:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.50(s,1H),7.38(d,1H),7.31(d,1H),7.14-7.09(m,1H),6.83-6.76(m,1H),6.63-6.57(m,1H),4.34(br s,2H),4.00(br s,1H),3.86(br s,1H),3.71-3.66(m,1H),3.42(br s,2H),2.36(d,2H),2.00(s,1H),1.75-1.65(m,1H),0.91(d,6H)。MS(EI),$C_{20}H_{21}F_3IN_3O$:504(MH^+)。

[1309] 实施例 12(f).N-(环丙基甲基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-胺:^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$):8.48(s,1H),7.39(d,1H),7.32(d,1H),7.13-7.09(m,1H),6.84-6.77(m,1H),6.63-6.57(m,1H),5.78(s,3H),4.36(br s,2H),4.10(br s,1H),3.94(br s,1H),3.81-3.75(m,1H),2.49(d,2H),2.01(s,4H),0.94-0.86(m,1H),0.53(d,2H),0.13(d,2H)。MS(EI),$C_{20}H_{19}F_3IN_3O$:502(MH^+)。

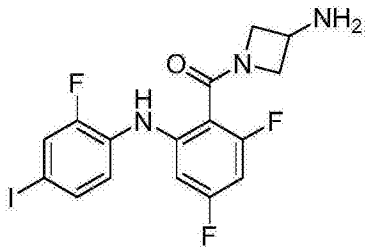
[1310] 实施例 12(g).N-(环己基甲基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-胺:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.48(s,1H),7.38(dd,1H),7.31(d,1H),7.13-7.08(m,1H),6.83-6.77(m,1H),6.63-6.57(m,1H),4.55(br s,2H),4.33(br m,2H),4.02(br s,1H)3.87(br s,1H),3.71-3.65(m,1H),2.38(d,2H),1.74-1.68(m,4H),1.46-1.36(m,1H),1.27-1.12(m,3H),0.94-0.84(m,2H)。MS(EI),$C_{23}H_{25}F_3IN_3O$:544(MH^+)。

[1311] 实施例 12(h).N-(环戊基甲基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-胺:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.32(s,1H),7.37(d,1H),7.31(d,1H),7.11-7.07(m,1H),6.84-6.77(m,1H),6.63-6.57(m,1H),4.44-4.37(m,3H),4.02-3.96(m,1H),2.84(d,2H),2.54(br s,5H),2.20-2.12(m,1H),1.88-1.81(m,2H),1.68-1.54(m,4H),1.24-1.15(m,2H)。MS(EI),$C_{22}H_{23}F_3IN_3O$:530(MH^+)。

[1312] 实施例 13

[1313] 1-({2,4-二氟-6-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-胺

[1314]



[1315] 将 2,4,6-三氟苯甲酸 (643mg,3.65mmol) 和 2-氟-4-碘苯胺 (1.0g,4.22mmol) 投入乙腈 (30mL) 中,随后加入氨化锂 (290mg,12.7mmol),混合物在氮气氛中加热到 60℃并保持 1 小时。当冷却到室温后,将混合物加入到 1N 盐酸水溶液 (100mL) 中,通过过滤收集形成的沉淀,用水然后用已烷洗涤一次,并真空干燥,得到作为黄褐色固体的 2,4-二氟-6-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯甲酸 (849mg,59%产率)。^{1}H-NMR(400MHz,D_6-DMSO):13.72(br s,1H),9.46(s,1H),7.75(d,1H),7.56(d,1H)7.28(tr,1H),6.73-6.67(m,1H),6.53(d,1H)。

[1316] 将 2,4-二氟-6-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯甲酸 (100mg,0.25mmol) 投入 DMF(1mL) 中,随后加入 PyBOP(137mg,0.26mmol),混合物搅拌 15 分钟,然后依次加入 NMM(60μL,0.5mmol) 和市售的氮杂环丁-3-基氨基甲酸 1,1-二甲基乙酯 (43mg,0.25mmol)。使混合物于室温搅拌 12 小时,然后用乙酸乙酯和水进行分配。有机相用另外的水然后用盐水洗涤三次,无水硫酸钠干燥。过滤并浓缩,然后使残余物进行硅胶快速色谱,使用已烷:乙酸乙酯 (3:1) 作为洗脱液,得到作为无色油的 [1-({2,4-二氟-6-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙酯 (125mg)。

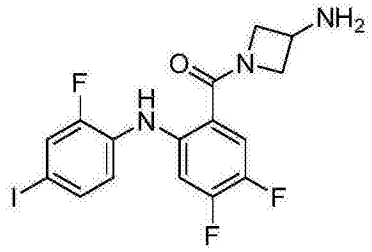
[1317] 将上述油投入三氟乙酸 (1mL) 中,并使其于室温静置 5 分钟,然后真空浓缩。残

余物用乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液分配，有机相用盐水洗涤，然后经无水硫酸钠干燥。有机溶液过滤并浓缩，然后将残余物投入甲醇（1mL）中，随后加入在二氧六环中的 4N HCl，直到溶液为酸性。将该溶液浓缩，残余物用乙醚研磨，得到粘稠的沉淀。经过滤收集固体并真空干燥，得到 1-({2,4- 二氟 -6-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）氮杂环丁 -3- 胺盐酸盐（58mg，48％总产率）。^{1}H-NMR(400MHz，D_6-DMSO)：8.67(br s，3H)，8.45(s，1H)，7.71(d，1H)，7.54(d，1H)，7.25(tr，1H)，6.77(tr，1H)，6.48(d，1H)，4.28-4.23(m，2H)，4.13-4.06(m，3H)。MS(EI)，$C_{16}H_{13}F_3IN_3O$：448(MH^+)。

[1318] 实施例 14

[1319] 1-({4,5- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）氮杂环丁 -3- 胺

[1320]



[1321] 将 2,4,5- 三氟苯甲酸（643mg，3.65mmol）和 2- 氟 -4- 碘苯胺（1.0g，4.22mmol）投入乙腈（30mL）中，随后加入氨化锂（290mg，12.7mmol），混合物在氮气氛中加热到 60℃并保持 1 小时。在冷却到室温后，将混合物加入到 1N 盐酸水溶液（100mL）中，经过滤收集形成的沉淀，用水然后用己烷洗涤一次，并真空干燥，得到作为黄褐色固体的 4,5- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯甲酸（624mg，43％产率）。^{1}H-NMR(400MHz，D_6-DMSO)：13.65(br s，1H)，9.63(s，1H)，7.84(tr，1H)，7.71(d，1H)，7.52(d，1H)，7.32(tr，1H)，7.03-6.98(dd，1H)。

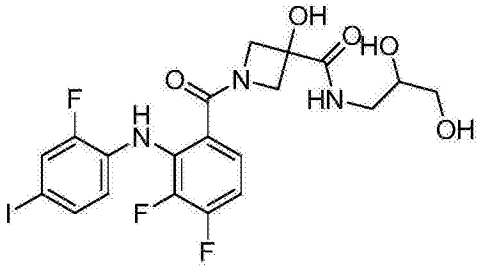
[1322] 将 4,5- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯甲酸（100mg，0.25mmol）投入 DMF(1mL) 中，随后加入 PyBOP(137mg，0.26mmol)，混合物搅拌 15 分钟，然后依次加入 NMM(60μL，0.5mmol) 和市售的氮杂环丁 -3- 基氨基甲酸 1,1- 二甲基乙酯（43mg，0.25mmol)。使混合物于室温搅拌 12 小时，然后用乙酸乙酯和水分配。有机相用另外的水然后用盐水洗涤三次，经无水硫酸钠干燥。过滤并浓缩，然后使残余物进行硅胶快速色谱，使用己烷：乙酸乙酯（3:1）作为洗脱液，得到作为无色油的 [1-({4,5- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）氮杂环丁 -3- 基］氨基甲酸 1,1- 二甲基乙酯（131mg)。将该油投入三氟乙酸（1mL）中，并使其于室温静置 5 分钟，然后真空浓缩。残余物用乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液分配，有机相用盐水洗涤，然后经无水硫酸钠干燥。将有机溶液过滤并浓缩，然后将残余物投入甲醇（1mL）中，随后加入在二氧六环中的 4N HCl，直到溶液为酸性。将该溶液浓缩，残余物用乙醚研磨，得到粘稠的沉淀。经过滤收集图体并真空浓缩，得到 1-({4,5- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）氮杂环丁 -3- 胺盐酸盐（67mg，55％总产率）。^{1}H-NMR(400MHz，D_6-DMSO)：9.02(s，1H)，8.54(br s，3H)，7.68(dd，1H)，7.53-7.47(m，2H)，7.22(tr，1H)，7.16(dd，1H)，4.60(br s，1H)，4.23(br s，2H)，4.03(br m，2H)。MS(EI)，$C_{16}H_{13}F_3IN_3O$：448(MH^+)。

[1323] 实施例 15

[1324] 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-N-(2,3- 二羟丙

基)-3- 羟基氮杂环丁烷 -3- 甲酰胺

[1325]



[1326] 于 0℃,将 1-(二苯甲基)氮杂环丁 -3- 醇盐酸盐 (2.75g,9.98mmol)(使用类似于一般合成部分的方案 1 所述的方法来制备)、3Å 分子筛和 4- 甲基吗啉 (1.1mL,10.0mmol) 悬浮在二氯甲烷 (20mL) 中。加入 4- 甲基吗啉 N- 氧化物 (2.93g,25.0mmol) 和四丙基过钌酸铵 (140mg,0.399mmol),混合物于环境温度搅拌 24 小时。混合物通过硅胶塞过滤,使用在乙酸乙酯中的 5% 三乙胺作为洗脱液。将滤液真空浓缩,并将残余物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液之间分配。有机部分用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。经柱色谱(硅胶,8:1 的己烷 : 乙酸乙酯),得到 1-(二苯甲基)氮杂环丁 -3- 酮 (871mg,3.68mmol,37 % 产率):^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) :7.50-7.46(m,4H),7.33-7.27(m,4H),7.27-7.19(m,2H),4.59(s,1H),4.01(s,4H) ;MS(EI),$C_{16}H_{15}NO$:238(MH^+)。

[1327] 将 1-(二苯甲基)氮杂环丁 -3- 酮 (600mg,2.53mmol) 溶解在二氯甲烷 (1mL) 中,并用三乙胺 (0.5mL,3.59mmol) 和三甲基甲硅烷基氰化物 (0.8mL,6.01mmol) 于环境温度处理 2 小时,然后将混合物真空浓缩,得到作为黄色固体的 1-(二苯甲基)-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]氮杂环丁烷 -3- 腈 (774mg,2.30mmol,91% 产率)。将 1-(二苯甲基)-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]氮杂环丁烷 -3- 腈 (250mg,0.744mmol) 于 0℃溶解在二氯甲烷 (2mL),并逐滴加入浓硫酸 (0.2mL)。混合物于环境温度搅拌 2 小时,然后冷却到 0℃,并小心地逐滴加入 25% 氢氧化铵溶液,直到 pH ～ 10-11。混合物用二氯甲烷萃取两次。合并的有机部分用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到残余物,该残余物用已烷 / 乙醚研磨,得到作为米色固体的 1-(二苯甲基)-3- 羟基氮杂环丁烷 -3- 乙酸盐 (160mg,0.567mmol,76% 产率):^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) :7.92(br s,1H),7.39-7.34(m,4H),7.33-7.27(m,4H),7.27-7.19(m,2H),5.61(br s,1H),4.45(s,1H),4.34(s,1H),3.50(dd,2H),3.20(dd,2H) ;MS(EI),$C_{17}H_{18}N_2O_2$:283(MH^+)。

[1328] 将 1-(二苯甲基)-3- 羟基氮杂环丁烷 -3- 乙酸盐 (1.1g,3.90mmol) 用在乙醇 (15mL) 和水 (2mL) 中的 10% 氢氧化钠回流处理 2 小时,然后真空浓缩。残余物用 1N 盐酸中和 (pH ～ 7),过滤收集沉淀并冻干,得到 1-(二苯甲基)-3- 羟基氮杂环丁烷 -3- 甲酸 (假定 3.90mmol),其无需进一步纯化即可使用 :^{1}H NMR(400MHz, d_6-DMSO) :7.45-7.40(m,4H),7.31-7.25(m,4H),7.21-7.15(m,2H),4.52(s,1H),3.46(dd,2H),3.02(dd,2H) ;MS(EI),$C_{17}H_{17}NO_3$:284(MH^+)。

[1329] 将 1-(二苯甲基)-3- 羟基氮杂环丁烷 -3- 甲酸 (假定 3.90mmol) 悬浮在甲醇 (40mL) 中,并加入在二氧六环 (1mL,4mmol) 中的 4N 盐酸。向该溶液加入在碳上的 20wt% 氢氧化钯,混合物用 40psi 的氢处理 2 小时。将混合物过滤,并将滤液真空浓缩,得到 3- 羟基氮杂环丁烷 -3- 甲酸盐酸盐,将该产物溶解在四氢呋喃 (5mL) 和水 (5mL) 中,用碳酸钾

(1.615g,11.7mmol) 处理,并加入二碳酸二叔丁酯 (935mg,4.29mmol)。混合物于环境温度搅拌 17 小时,然后将混合物在乙酸乙酯和水之间分配。水相部分用乙酸乙酯分配,然后酸化到 pH ～ 3-4,并用乙酸乙酯再萃取两次。合并的有机部分用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到 1-{[(1,1- 二甲基乙基) 氧基] 羰基}-3- 羟基氮杂环丁烷 -3- 甲酸,将该产物溶解在 DMF(3mL) 中。加入苯并三唑 -1- 氧基三 (吡咯烷基) 六氟磷酸鏻 (2.028g,3.90mmol) 和 N,N- 二异丙基乙胺 (0.7mL,4.03mmol)。混合物于环境温度搅拌 5 分钟,然后加入烯丙胺 (0.6mL,8.03mmol),并将混合物搅拌 17 小时。混合物在乙酸乙酯和 5% 氯化锂溶液之间分配。有机部分用柠檬酸、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,然后经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。经柱色谱 (硅胶,乙酸乙酯),得到 3- 羟基 -3-[(丙 -2- 烯 -1- 基氨基) 羰基] 氮杂环丁烷 -1- 甲酸 1,1- 二甲基乙酯 (782mg,3.05mmol,78 % 产率 from 1-(二苯甲基)-3- 羟基氮杂环丁烷 -3- 甲酰胺)。将 3- 羟基 -3-[(丙 -2- 烯 -1- 基氨基) 羰基] 氮杂环丁烷 -1- 甲 1,1- 二甲基乙酸酯 (782mg,3.05mmol) 溶解在甲醇 (10mL) 中,并加入在二氧六环中的 4N 盐酸 (2mL,8mmol)。将混合物回流 15 分钟,然后真空浓缩,得到 3- 羟基 -N- 丙 -2- 烯 -1- 基氮杂环丁烷 -3- 甲酰胺盐酸盐 (3.05mmol)。

[1330] 将 3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯甲酸 (1.20g,3.05mmol)(使用类似于 US 7,019,033 所述的方法制备)、4-(二甲基氨基) 吡啶 (1.20g,9.86mmol) 和 1-(3- 二甲基氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺盐酸盐 (701mg,3.66mmol) 溶解在 DMF(10mL)。混合物于环境温度搅拌 5 分钟,然后加入在 DMF(5mL) 中的 3- 羟基 -N- 丙 -2- 烯 -1- 基氮杂环丁烷 -3- 甲酰胺盐酸盐 (3.05mmol),并将混合物搅拌 15 小时。混合物在乙酸乙酯和 5% 氯化锂溶液之间分配。有机部分用 20% 柠檬酸、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,然后经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。经柱色谱 (硅胶,60-85% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱),然后经反相 HPLC,得到 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 羟基 -N- 丙 -2- 烯 -1- 基氮杂环丁烷 -3- 乙酸盐 (150mg,0.282mmol,9 % 产率) :^{1}H NMR(400MHz, d_6-DMSO) :8.64(br s,1H),8.13(t,1H),7.58(dd,1H),7.38(dd,1H),7.34-7.28(m,1H),7.21-7.12(m,1H),6.84(br s,1H),6.72(ddd,1H),5.83-5.72(m,1H),5.10-4.99(m,2H),4.38(d,1H),4.20(d,1H),4.02(d,1H),3.86(d,1H),3.73-3.68(m,2H) ; MS(EI), $C_{20}H_{17}F_3IN_3O_3$:532(MH^+)。

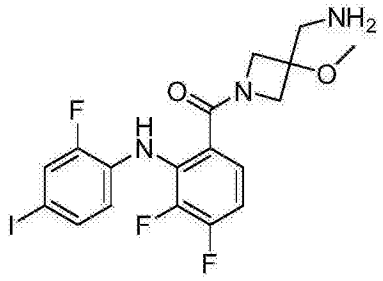
[1331] 将 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 羟基 -N- 丙 -2- 烯 -1- 基氮杂环丁烷 -3- 乙酸盐 (88mg,0.166mmol) 和 4- 甲基吗啉 N- 氧化物 (58mg,0.496mmol) 溶解在丙酮 / 水 (4:1 ;10mL) 中,并加入四氧化锇 (在水中,2.5wt. % ;0.1mL)。将该溶液于环境温度搅拌 15 小时,然后用饱和硫酸氢钠溶液 (2mL) 淬灭,并真空浓缩。残余物在乙酸乙酯和盐水之间分配。水相部分用乙酸乙酯萃取。合并的有机部分用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。通过反相 HPLC 纯化,得到 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-N-(2,3- 二羟丙基)-3- 羟基氮杂环丁烷 -3- 乙酸盐 (68mg,0.120mmol,72% 产率) :^{1}H NMR(400MHz, d_6-DMSO) :8.65(br s,1H),7.72(t,1H),7.58(dd,1H),7.41-7.36(m,1H),7.34-7.28(m,1H),7.21-7.12(m,1H),6.92(br s,1H),6.72(ddd,1H),5.00-4.10(br,2H),5.10-4.99(m,2H),4.39(d,1H),4.20(d,1H),4.02(d,1H),3.54-3.45(m,1H),3.34-3.21(m,2H),3.06-2.96(m,1H) ;MS(EI), $C_{20}H_{19}F_3IN_3O_5$:566(MH^+)。

[1332] 实施例 15(a). 使用相同或类似合成技术并且如果需要以可替代的试剂来替换,制备以下本发明的化合物 :1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 羟基氮杂环丁烷 -3- 甲酰胺 :^{1}H NMR(400MHz, d_6-DMSO) :8.63(br s,1H),7.58(dd,1H),7.42-7.36(m,3H),7.34-7.28(m,1H),7.22-7.12(m,1H),6.76-6.68(m,2H),4.39(d,1H),4.19(d,1H),4.00(d,1H),3.83(d,1H) ;MS(EI), $C_{17}H_{13}F_3IN_3O_3$:492(MH^+)。

[1333] 实施例 16

[1334] 6-{[3-(氨基甲基)-3-(甲氧基) 氮杂环丁 -1- 基] 羰基 }-2,3- 二氟 -N-(2- 氟 -4- 碘苯基) 苯胺

[1335]



[1336] 将在 THF(1mL) 中的 1- 氧杂 -5- 氮杂螺 [2.3] 己烷 -5- 甲酸苯甲酯 (165mg,0.75mmol)(使用类似于参考 3 所述的方法制备) 加入到在 THF(10mL) 中饱和的无水氨中,使混合物在密封容器中于室温搅拌超过 24 小时。然后将溶液浓缩并再投入到 THF(1mL),随后加入二碳酸二叔丁酯 (164mg,0.75mmol),并于室温搅拌 1 小时。然后将混合物浓缩,残余物通过硅胶快速色谱纯化,使用己烷 : 乙酸乙酯 (1:1) 作为洗脱液,得到 3-[({[(1,1- 二甲基乙基) 氧基] 羰基 } 氨基) 甲基]-3- 羟基氮杂环丁烷 -1- 甲酸苯甲酯 (16.5mg,7% 产率) 和未反应的环氧化物 (120mg,73% 回收率)。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) :7.34(m,5H),5.10(br,1H),5.09(s,2H),4.68(s,1H),3.90(dd AB,4H),3.41(d,2H),1.44(s,9H)。

[1337] 将 3-[({[(1,1- 二甲基乙基) 氧基] 羰基 } 氨基) 甲基]-3- 羟基氮杂环丁烷 -1- 甲酸苯甲酯 (16.5mg,0.05mmol) 和 10% Pd/C(8mg) 投入甲醇 (2mL),然后于环境压力进行超过 12 小时的氢化。通过过滤去除催化剂,并将滤液浓缩并真空干燥。将残余物投入 THF(1mL),随后加入 DIPEA(10μL,0.06mmol) 和 3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯甲酰氟 (19.8mg,0.05mmol)(使用类似于参考 1 所述的方法制备),将该溶液于室温搅拌 30 分钟。浓缩并通过硅胶快速色谱来纯化残余物,使用己烷 : 乙酸乙酯 (1:1.5),得到 {[1-({3,4- 二氟 -2[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 羟基氮杂环丁烷 -3- 基] 甲基 } 氨基甲酸 1,1- 二甲基乙酯 (19mg,66% 产率).

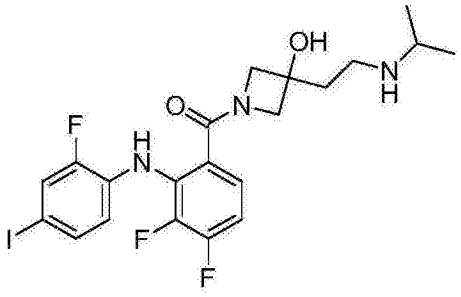
[1338] 将 {[1-({3,4- 二氟 -2[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 羟基氮杂环丁烷 -3- 基] 甲基 } 氨基甲酸 1,1- 二甲基乙酯 (8.0mg,0.014mmol) 和氧化银 (I)(12mg,0.05mmol) 投入甲基碘 (0.5mL) 中,使混合物回流 4 小时。然后将悬浮液冷却到室温,并用过量乙醚稀释,然后过滤。将滤液浓缩,通过硅胶快速色谱纯化,使用己烷 : 乙酸乙酯 (1:1) 作为洗脱液,得到 {[1-({3,4- 二氟 -2[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-(甲氧基) 氮杂环丁烷 -3- 基] 甲基 } 氨基甲酸 1,1- 二甲基乙酯 (2mg)。将该物质投入 TFA(0.5mL) 中,使其静置 5 分钟然后真空浓缩。残余物从甲醇 (2mL) 共沸两次,将残余物真空干燥,得到作为无定形固体的 6-{[3-(氨基甲基)-3-(甲氧基) 氮杂环丁 -1- 基] 羰基 }-2,3- 二

氟 -N-(2- 氟 -4- 碘苯基) 苯胺三氟乙酸盐 (2.3mg,27 % 产率)。MS(EI), $C_{18}H_{17}F_3IN_3O$: 492(MH^+)。

[1339] 实施例 17

[1340] 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-{2-[(1- 甲基乙基) 氨基] 乙基 } 氮杂环丁 -3- 醇

[1341]



[1342] 将乙酸叔丁酯 (566 μ L,4.2mmol) 在 THF(10mL) 中的溶液冷却到 -78℃。向该溶液中加入 LHMDS(5.25mL, 在已烷中的 1.0M 溶液,5.25mmol), 得到的混合物于 -78℃搅拌 20 分钟。向该溶液中加入 1-(二苯甲基) 氮杂环丁 -3- 酮 (500mg,2.1mmol)(使用类似于实施例 15 所述的方法制备)。搅拌 1 小时后, 加入饱和氯化铵水溶液, 并使混合物温暖到室温。加入水和乙醚, 使得到的二元混合物进行分配。水相用乙醚萃取两次。合并的有机萃取物经硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过快速色谱纯化 (80 % 已烷 :20 % 乙酸乙酯), 得到作为浅黄色固体的 [1-(二苯甲基)-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基] 乙酸 1,1- 二甲基乙酯 (644mg,1.8mmol,87 % 产率)。^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) : δ 7.40(m,4H),7.26(m,4H),7.19(m,2H),4.40(s,1H),4.02(s,1H),3.15(m,2H),3.05(m,2H),2.83(s,2H),1.45(s,9H)。

[1343] 在 0℃, 向 [1-(二苯甲基)-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基] 乙酸 1,1- 二甲基乙酯 (333mg,0.94mmol) 在 THF(3mL) 的溶液中加入氢化锂铝 (940 μ L, 在 THF 中的 1.0M 溶液,0.94mmol)。将混合物搅拌 3 小时 20 分钟, 同时温暖到室温。向该溶液中小心地加入水 (36 μ L), 然后加入 15 % 氢氧化钠溶液 (36 μ L) 和更多的水 (108 μ L)。通过硅藻土过滤去除得到的沉淀, 并将滤液浓缩至干, 得到作为无色浆液状 (syrup) 的 1-(二苯甲基)-3-(2- 羟乙基) 氮杂环丁 -3- 醇 (228mg,0.80mmol,85 % 产率)。^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) : δ 7.38(m,4H),7.26(m,4H),7.19(m,2H),4.37(s,1H),3.92(m,2H),3.32(m,2H),2.96(m,2H),2.07(m,2H)。

[1344] 将氢氧化钯 (100mg) 悬浮于 1-(二苯甲基)-3-(2- 羟乙基) 氮杂环丁 -3- 醇 (228mg,0.80mmol) 在甲醇 (15mL) 中的溶液中, 使混合物于 50psi 在氢气氛中经历 4 小时。然后通过硅藻土过滤去除催化剂, 并将滤液真空浓缩, 得到 3-(2- 羟乙基) 氮杂环丁 -3- 醇。该物质用于后续反应而无需纯化。向 3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯甲酸 (314mg,0.80mmol)(使用类似于 US 7,019,033 所述的方法制备) 在 DMF(4mL) 中的溶液中加入 PyBOP(416mg,0.80mmol) 和三乙胺 (223 μ L,1.6mmol)。最后, 加入未纯化的 3-(2- 羟乙基) 氮杂环丁 -3- 醇, 得到的混合物于室温搅拌 16 小时。加入水和乙酸乙酯并分层。水相用乙酸乙酯再萃取一次。合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过快速色谱纯化, 用乙酸乙酯系统, 得到作为无色油的 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-(2- 羟乙基) 氮杂环丁 -3- 醇 (303mg,

0.62mmol，78％产率）。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：δ 8.46(s，1H)，7.39(dd，1H)，7.32(m，1H)，7.13(m，1H)，6.81(m，1H)，6.60(m，1H)，4.37(br s，1H)，4.28(br m，4H)，3.94(br s，2H)，2.19(br s，1H)，2.02(m，2H)；MS(EI)，$C_{18}H_{16}F_3IN_2O_3$：491(MH)。

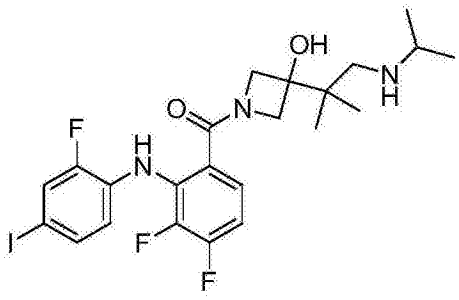
[1345] 将草酰氯(13μL，0.15mmol)在二氯甲烷(1mL)中的溶液冷却到-78℃，然后加入DMSO(22μL，0.31mmol)。向该混合物中加入作为在二氯甲烷(1mL)中的悬浮液的1-({3，4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(2-羟乙基)氮杂环丁-3-醇(67.8mg，0.14mmol)。在-78℃搅拌10分钟后，加入三乙胺(78μL，0.56mmol)，使混合物温暖到室温。溶液用二氯甲烷稀释，并用0.5N HCl洗涤。然后水相洗涤液用二氯甲烷萃取。合并有机萃取物，经硫酸镁干燥，过滤并浓缩。残余物通过快速色谱纯化，得到作为白色固体的[1-({3，4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]乙醛(22.1mg，0.045mmol，32％产率)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：δ 9.82(s，1H)，8.46(s，1H)，7.39(m，1H)，7.33(m，1H)，7.11(m，1H)，6.81(m，1H)，6.61(m，1H)，4.32-3.96(br m，4H)，3.41(t，2H)，3.07(s，1H)；MS(EI)，$C_{18}H_{14}F_3IN_2O_3$：491(MH^+)。

[1346] 向[1-({3，4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]乙醛(38.0mg，0.078mmol)在1，2-二氯乙烷(1mL)中的溶液中加入异丙胺(27μL，0.31mmol)，然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(26mg，0.12mmol)。混合物搅拌3小时，然后用1滴浓盐酸淬灭。将淬灭的混合物浓缩至干，然后通过制备级HPLC纯化，得到作为浅黄色固体的1-({3，4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{2-[(1-甲基乙基)氨基]乙基}氮杂环丁-3-醇(21.5mg)。^{1}H NMR(400MHz，d_6-DMSO)：δ 8.54(s，1H)，7.57(dd，1H)，7.38(dd，1H)，7.31(m，1H)，7.17(m，1H)，6.67(m，1H)，4.02(m，1H)，3.89(m，2H)，3.71(m，1H)，2.70(m，1H)，2.63(m，2H)，1.86(s，3H)，1.75(m，2H)，0.97(d，6H)；MS(EI)，$C_{21}H_{23}F_3IN_3O_2$：534(MH^+)。

[1347] 实施例18

[1348] 1-({3，4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{1，1-二甲基-2-[(1-甲基乙基)氨基]乙基}氮杂环丁-3-醇

[1349]



[1350] 向冷却至0℃的1-({3，4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-酮(500mg，1.12mmol)(使用类似于实施例6所述的方法制备)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入四氯化钛(125μL，1.12mmol)。暗棕色溶液于0℃搅拌45分钟，随后于0℃加入甲基三甲基甲硅烷基二甲基乙烯酮缩二乙醇(methyl trimethylsilyl dimethylketene acetal)(550μL，2.24mmol)。加入后，使溶液温暖到室温，并搅拌1小时。然后，将反应混合物在饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间分配。水相部分使用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机部分用水、盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，得到棕色油，

该棕色油通过柱色谱纯化。用在二氯甲烷中的二乙醚洗脱，将分离的产品真空浓缩，得到作为白色泡沫的 2-[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基]-2- 丙酸甲酯 (520mg,0.95mmol(85%))。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) :8.34(s,1H),7.38(d,1H),7.31(d,1H),7.13-7.08(m,1H),6.85-6.77(m,1H),6.63-6.56(m,1H),4.26-4.20(m,2H),4.13-4.09(m,1H),4.00-3.93(m,1H),3.70(s,3H),1.23(s,6H)。MS(EI),$C_{21}H_{20}F_3IN_2O_4$:547(MH)。

[1351] 将 2-[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基]-2- 甲基丙酸甲酯 (520mg,0.95mmol) 在 4N 氢氧化钾水溶液 (5mL) 中的溶液于 50℃搅拌 1 小时。使用浓盐酸水溶液将反应混合物酸化至 pH 5，然后用乙酸乙酯分配。水相部分用乙酸乙酯萃取两次，合并的有机部分用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，得到作为白色固体的 2-[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基]-2- 甲基丙酸 (300mg,0.56mmol(59 %))。^{1}H NMR(400MHz, DMSO) :8.49(s,1H),7.57-7.52(m,1H),7.37-7.25(m,2H),7.17-7.13(m,1H),6.68-6.58(m,1H),3.98-3.94(m,2H),3.80-3.77(m,1H),3.55-3.52(m,1H),0.88(s,6H)。MS(EI),$C_{20}H_{18}F_3IN_2O_4$:535(MH^+)。

[1352] 向 2-[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基]-2- 甲基丙酸 (300mg,0.56mmol) 在四氢呋喃 (5mL) 中的溶液中加入三乙胺 (80 μL,0.56mmol)，然后加入 PyBOP(295mg,0.56mmol)，最后加入硼氢化钠 (64mg,1.68mmol)。混合物于室温搅拌 1 小时。反应混合物通过加入 20％柠檬酸水溶液来淬灭，然后用乙酸乙酯分配。有机部分用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，得到白色固体，该白色固体通过柱色谱纯化。用 60％乙酸乙酯 / 己烷洗脱，将分离的产品真空浓缩，得到作为白色固体的 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-(2- 羟基 -1,1- 二甲基乙基) 氮杂环丁 -3- 醇 (238mg,0.46mmol(82%))。^{1}H NMR(400MHz, DMSO) :8.53(s,1H),7.57(d,1H),7.38-7.28(m,2H),7.22-7.15(m,1H),6.70-6.64(m,1H),5.61(s,1H),4.57(br s,1H),4.30-4.27(m,1H),4.18-4.15(m,1H),3.80-3.77(m,1H),3.68-3.64(m,1H),3.25(s,2H),0.76(d,6H) ;MS(EI), $C_{20}H_{20}F_3IN_2O_3$:521(MH^+)。

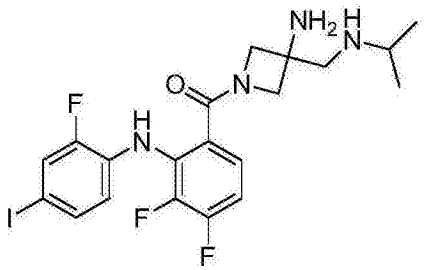
[1353] 将 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-(2- 羟基 -1,1- 二甲基乙基) 氮杂环丁 -3- 醇 (200mg,0.38mmol) 和戴斯 - 马丁氧化剂 (240mg,0.57mmol) 在二氯甲烷 (2mL) 中的混合物于室温搅拌 2 小时。加入 10％硫代硫酸钠水溶液 (2mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (2mL)，混合物于室温搅拌 15 分钟。分配混合物，水层用二氯甲烷萃取两次。合并的有机部分用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，得到白色固体，该白色固体通过柱色谱纯化。用 30％乙酸乙酯 / 己烷洗脱，将分离的产品真空浓缩，得到作为白色固体的 2-[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基]-2- 甲基丙醛 (100mg,0.20mmol(53%))，将该产物立即溶解在四氢呋喃 (2mL) 中。向该溶液中加入异丙胺 (34 μL,0.40mmol)，然后加入四乙酰氧基硼氢化钠 (212mg,1.0mmol)。溶液于室温搅拌 15 小时。反应混合物真空浓缩，并在 20％柠檬酸水溶液和乙酸乙酯之间分配。水相部分用乙酸乙酯萃取两次，合并的有机部分用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，得到黄色油，该黄色油通过制备级反相 HPLC 纯

化。将分离的产品真空浓缩，得到作为白色固体的 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-{1,1- 二甲基 -2-[(1- 甲基乙基) 氨基] 乙基 } 氮杂环丁 -3- 醇乙酸盐 (50mg,0.07mmol(36 %))。^{1}H NMR(400MHz, DMSO) :8.47(br s,1H),7.55(d,1H),7.36-7.29(m,2H),7.22-7.15(m,1H),6.68-6.63(m,1H),4.17-4.08(m,2H),3.76-3.73(m,1H),3.56-3.52(m,1H),2.58-2.51(m,1H),2.45-2.37(m,2H),0.92(t,6H),0.78(d,6H) ; MS(EI), $C_{23}H_{27}F_3IN_3O_2$:562(MH^+)。

[1354] 实施例 19

[1355] 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-{[(1- 甲基乙基) 氨基] 甲基 } 氮杂环丁 -3- 胺

[1356]



[1357] 向 1-(二苯甲基)-3-[(苯甲基) 氨基] 氮杂环丁烷 -3- 腈 (0.80g,2.2mmol)(使用类似于 Kozikowski 和 Fauq, Synlett 1991,11,783-4 所述的方法制备) 在乙醇 (30mL) 中的溶液中加入固体氢氧化钠 (7.5mmol),得到的混合物于室温搅拌 3 天。向反应混合物中加入水 (6mL),并于 90℃继续搅拌 2 小时。用浓盐酸将反应混合物的 pH 值调节到 5,沉淀出白色固体。将混合物冷却,用水 (50mL) 稀释,并收集固体,用水洗涤,然后真空干燥,得到 1-(二苯甲基)-3-[(苯甲基) 氨基] 氮杂环丁烷 -3- 甲酸 (0.75g,88%产率),MS(EI), $C_{24}H_{24}N_2O_2$:373(MH^+)。

[1358] 向 1-(二苯甲基)-3-[(苯甲基) 氨基] 氮杂环丁烷 -3- 甲酸 (0.50g,1.34mmol)、N,N- 二异丙基乙胺 (0.47mL,2.68mmol) 在 DMF(3mL) 中的混合物中加入 1- 苯并三唑基氧基三吡咯烷基六氟磷酸鏻 (1.34g,2.68mol),得到的混合物于室温搅拌 10 分钟。向该混合物中加入 2- 丙胺 (0.22mL,2.68mmol),并继续搅拌 18 小时。反应混合物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释,并用 2%柠檬酸水溶液、5%氯化锂溶液和盐水溶液 (各 50mL) 洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到油状残余物,该油状残余物通过快速色谱纯化 (硅胶,用 15-25%乙酸乙酯 - 己烷洗脱),得到 1-(二苯甲基)-N-(1- 甲基乙基)-3-[(苯甲基) 氨基] 氮杂环丁烷 -3- 乙酸盐 (0.51g,92%产率),MS(EI), $C_{27}H_{31}N_3O$:414(MH^+)。

[1359] 于室温向 1-(二苯甲基)-N-(1- 甲基乙基)-3-[(苯甲基) 氨基] 氮杂环丁烷 -3- 乙酸盐 (0.40g,0.97mmol) 在四氢呋喃 (10mL) 中的溶液中加入氢化锂铝在四氢呋喃 (1M,2.90mL,2.90mmol) 中的溶液,得到的混合物于 50℃搅拌 3h。反应混合物冷却到室温,用 20%氢氧化物水溶液 (1mL) 淬灭,用乙醚 (50mL) 稀释,并过滤。滤液用盐水溶液洗涤 (各 20mL),经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到油状残余物,该油状残余物通过快速色谱纯化 (硅胶,用 5%甲醇 - 二氯甲烷洗脱),得到 1-(二苯甲基)-3-{[(1- 甲基乙基) 氨基] 甲基 }-N-(苯甲基) 氮杂环丁 -3- 胺 (0.35g,90 %产率)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) :7.42-7.14(m,15H),4.34(s,1H),3.66(s,2H),3.22-3.18(d,2H),2.97(s,2H),

2.90-2.86(d,2H),2.68-2.62(p,1H),1.09-1.07(d,6H);MS(EI),$C_{27}H_{33}N_3$:400(MH^+)。

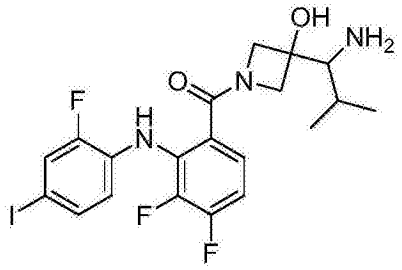
[1360] 向1-(二苯甲基)-3-{[(1-甲基乙基)氨基]甲基}-N-(苯甲基)氮杂环丁-3-胺(0.35g,0.88mmol)在甲醇中的溶液中加入氯化氢在二氧六环中的溶液(4molar solution,0.96mL,4.40mmol),将得到的混合物浓缩,得到白色固体,将该白色固体再投入到甲醇中。向该溶液中加入氢氧化钯(在碳上,20%,0.50g,0.19mmol),得到的混合物于50psi在Parr设备中摇晃3小时。反应混合物过滤并浓缩,得到固体,将该固体用乙醚洗涤并真空干燥,得到作为白色固体的3-{[(1-甲基乙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-胺盐酸盐(0.18g,81%产率).MS(EI),$C_7H_{17}N_3$:144(MH^+)。

[1361] 向3-{[(1-甲基乙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-胺盐酸盐(20mg,0.079mmol)在饱和碳酸氢钠溶液(1.0mL)和二氧六环(1.0mL)中的混合物中加入3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯甲酰氟(31mg,0.079mmol)(使用类似于参考1所述的方法制备),得到的混合物于室温搅拌18小时。反应混合物用水(5mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。合并的萃取物用水、然后用盐水溶液洗涤(各5mL),经硫酸钠干燥,过滤并浓缩得到油状残余物,该油状残余物通过反相HPLC纯化,得到1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{[(1-甲基乙基)氨基]甲基}氮杂环丁-3-胺(15mg,37%产率)。^{1}H NMR(400MHz,d_4-甲醇):7.46-7.43(dd,1H),7.35-7.33(dd,1H),7.31-7.27(m,1H),7.08-7.01(dd,1H),6.63,6.58(td,1H),4.09-4.07(d,1H),3.91-3.85(dd,2H),3.76-3.73(d,1H)。2.80-2.74(m,1H),2.73(s,2H),1.07-1.05(d,6H);MS(EI),$C_{20}H_{22}F_3IN_4O$:519(MH^+)。

[1362] 实施例20

[1363] 3-(1-氨基-2-甲基丙基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇

[1364]



[1365] 将3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸1,1-二甲基乙酯(677.2mg,3.96mmol)(使用类似于实施例3所述的方法制备)投入2-甲基-1-硝基丙烷(5mL)中,然后将其冷却到0℃,随后加入叔丁醇钾(444mg,3.96mmol),使得到的混合物经过30分钟温暖至室温。混合物用乙酸乙酯和0.5N盐酸水溶液分配,然后有机层用水和盐水洗涤一次,然后经无水硫酸镁干燥。过滤并浓缩,得到残余物(1.5g),其通过硅胶快速色谱进一步纯化,使用3:1已烷:乙酸乙酯作为洗脱液,得到作为无色结晶固体的3-羟基-3-(2-甲基-1-硝基丙基)氮杂环丁烷-1-甲酸1,1-二甲基乙酯(730mg,67%产率)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):4.50(d,1H),3.93(dd AB,2H),3.85(s,2H),3.58(s,1H),2.54-2.48(m,1H),1.44(s,9H),1.04(d,6H)。

[1366] 将3-羟基-3-(2-甲基-1-硝基丙基)氮杂环丁烷-1-甲酸1,1-二甲基乙酯(105mg,0.38mmol)投入甲醇(1mL)中,随后加入在二氧六环(1mL)中的4N无水氯化

氢，使酸性溶液于室温静置 15 分钟，然后浓缩并真空干燥为无定形残余物。将 3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯甲酸 (150mg,0.38mmol)（使用类似于 US 7,019,033 所述的方法制备）投入 DMF(0.7mL) 中，随后加入 PyBOP(198mg,0.38mmol)，使该溶液于室温搅拌 10 分钟。加入上述胺的盐酸盐和 DIPEA(190 μL,1.1mmol) 在 DMF 中的溶液 (0.7mL)，使混合物于室温搅拌 1 小时。混合物用乙酸乙酯和 0.5N 盐酸水溶液分配，有机相用水然后用盐水洗涤三次，然后经无水氯化镁干燥。过滤并浓缩，得到残余物，该残余物通过硅胶快速色谱进一步纯化，使用 1.5:1 己烷：乙酸乙酯作为洗脱液，得到作为无定形固体的 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-(2- 甲基 -1- 硝基丙基）氮杂环丁 -3- 醇 (189mg,90％产率）。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) :8.41(br s,1H),7.41(dd,1H),7.34(d,1H),7.09(br m,1H),6.81(q,1H),6.65-6.60(m,1H),4.49(d,1H),4.15-4.09(m,4H),3.66(s,1H),2.56-2.46(m,1H)1.03(d,6H)。

[1367] 将 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-(2- 甲基 -1- 硝基丙基）氮杂环丁 -3- 醇 (189mg,0.34mmol) 投入 4:1 的 THF: 水 (5mL) 中，随后加入铁粉 (192mg,3.4mmol) 和甲酸铵 (429mg,6.8mmol)，将混合物加热至回流。4 小时后，加入另外等分的铁粉 (192mg,3.4mmol) 和甲酸铵 (429mg,6.8mmol)，使混合物再回流 12 小时。将混合物冷却到室温，并用乙酸乙酯稀释，然后过滤。滤液用乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液分配，然后有机层用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥。过滤并浓缩，得到残余物，该残余物通过硅胶快速色谱进一步纯化，使用乙酸乙酯变化至 10％甲醇的二氯甲烷溶液的梯度作为洗脱液，得到残余物 (36.5mg)，该残余物通过制备级反相 HPLC 进一步纯化，在将合并的纯组分冻干后，得到作为无色无定形固体的 3-(1- 氨基 -2- 甲基丙基）-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）氮杂环丁 -3- 醇三氟乙酸盐 (7.9mg)。^{1}H-NMR(400MHz, D_6-DMSO) :8.63(s,1H),7.58(dd,1H),7.37(d,1H),7.35-7.31(m,1H),7.17(q,1H),6.71-6.66(m,1H),4.23(dd,1H),4.03(dd,1H),3.80(dd,1H),3.66(dd,1H),2.34(dd,1H),1.79-1.70(m,1H),0.84-0.77(m,6H)。MS(EI),$C_{20}H_{21}F_3IN_3O_2$:520(MH^+)。

[1368] 使用相同或类似合成技术并且如果需要以可替代的试剂来替换，制备以下本发明的化合物：

[1369] 实施例 20(a).3-(1- 氨基乙基）-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）氮杂环丁 -3- 醇 :^{1}H NMR(400MHz, d_6-DMSO) :8.56(s,1H),7.91(br s,2H),7.58(d,1H),7.39(d,1H),7.36-7.32(m,1H),7.24-7.17(m,1H),6.72-6.65(m,2H),4.33-4.29(m,1H),4.23-4.19(m,1H),4.16-4.14(m,1H),4.07-3.94(m,1H),3.82-3.77(m,1H),3.51-3.45(m,1H),1.15-1.12(m,1H),1.10-1.08(m,1H)。MS(EI), $C_{18}H_{17}F_3IN_3O_2$: 492(MH^+)。

[1370] 实施例 20(b).1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-[1-（乙基氨基）乙基］氮杂环丁 -3- 醇 :^{1}H NMR(400MHz, d_6-DMSO) :8.61(d,1H),8.50(s,1H),8.20(s,1H),7.59(d,1H),7.39(d,1H),7.36-7.32(m,1H),7.24-7.17(m,1H),6.82(s,1H),6.74-6.67(m,1H),4.38(d,1H),4.27(d,1H),4.18(d,1H),4.06(d,2H),3.99(d,1H),3.89(d,1H),3.82(d,1H),3.49-3.43(m,1H),3.04-2.80(m,4H),1.21-1.12(m,6H)。MS(EI),$C_{20}H_{21}F_3IN_3O_2$:520(MH^+)。

[1371] 实施例 20(c).1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基］苯基｝羰基）-3-(1- 硝

基乙基）氮杂环丁-3-醇：^{1}H NMR(400MHz，d_6-DMSO)：8.57(d,1H)，7.58(d,1H)，7.38(d,1H)，7.37-7.33(m,1H)，7.22-7.17(m,1H)，6.73-6.66(m,1H)，6.57(s,1H)，5.06-4.97(m,1H)，4.54(d,0.5H)，4.37(d,0.5H)，4.29(d,0.5H)，4.14(d,0.5H)，4.05(d,0.5H)，3.95(d,0.5H)，3.86(d,0.5H)，3.80(d,0.5H)，1.44-1.38(m,3H)。MS(EI)，$C_{18}H_{16}F_3IN_3O_4$:523(MH^+)。

[1372] 实施例20(d).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基）氨基]苯基}羰基)-3-[1-(甲基氨基）乙基]氮杂环丁-3-醇：^{1}H NMR(400MHz，d_6-DMSO)：8.63-8.55(m,1H)，8.44-8.23(m,1H)，7.79(br s,1H)，7.60(d,1H)，7.39(d,1H)，7.36-7.31(m,1H)，7.24-7.17(m,1H)，6.82(br s,0.5H)，6.73-6.65(m,1H)，4.38-3.77(m,4H)，1.18-1.07(m,3H)。MS(EI)，$C_{19}H_{19}F_3IN_3O_2$:505(M^+).

[1373] 实施例20(e).甲基{1-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基）氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]乙基}氨基甲酸酯：^{1}H NMR(400MHz，d_6-DMSO)：8.59(d,1H)，7.58(d,1H)，7.41-7.05(m,4H)，6.72-6.64(m,1H)，5.84(d,1H)，4.20(d,0.5H)，4.08-4.04(m,1H)，3.92-3.85(m,1.5H)，3.76-3.71(m,1H)，3.69-3.63(m,1H)，3.46(d,2H)，0.99-0.95(m,3H)。MS(EI)，$C_{20}H_{19}F_3IN_3O_4$:550(MH^+)。

[1374] 实施例20(f).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基）氨基]苯基}羰基)-3-[1-(二甲基氨基）乙基]氮杂环丁-3-醇：^{1}H NMR(400MHz，d_6-DMSO)：9.45(s,1H)，8.61(d,1H)，7.60(d,1H)，7.39(d,1H)，7.38-7.33(m,1H)，7.24-7.18(m,1H)，7.05(s,1H)，6.73-6.66(m,1H)，4.48(d,0.5H)，4.36(d,0.5H)，4.26(d,0.5H)，4.16-4.11(m,1H)，4.00-3.94(m,1H)，3.86(d,0.5H)，3.60-3.54(m,1H)，2.75-2.70(m,3H)，2.66-2.62(br s,3H)，1.22(dd,3H)。MS(EI)，$C_{20}H_{21}F_3IN_3O_2$:520(MH^+)。

[1375] 实施例20(g).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基）氨基]苯基}羰基)-3-(1-硝基丙基）氮杂环丁-3-醇：^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)：7.46(m,1H)，7.35(m,1H)，7.28(m,1H)，7.07(m,1H)，6.61(m,1H)，4.65(m,1H)，4.44(m,1H)，4.25(m,1H)，4.02(m,1H)，3.86(m,1H)，2.04(m,1H)，1.76(m,1H)，0.94(m,3H)。MS(EI)，$C_{19}H_{17}F_3IN_3O_4$:536(MH^+)。

[1376] 实施例20(h).3-(1-氨基丙基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基）氨基]苯基}羰基)-氮杂环丁-3-醇：^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)：7.45(m,1H)，7.34(m,1H)，7.28(m,1H)，7.05(m,1H)，6.61(m,1H)，4.21(m,1H)，4.09-3.86(m,2H)，3.78(m,1H)，2.63(m,1H)，1.50(m,1H)，1.24(m,1H)，0.98(m,3H)。MS(EI)，$C_{19}H_{19}F_3IN_3O_2$:506(MH^+)。

[1377] 实施例20(i).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基）氨基]苯基}羰基)-3-[1-(乙基氨基)-丙基]氮杂环丁-3-醇：^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)：7.45(m,1H)，7.34(m,1H)，7.28(m,1H)，7.05(m,1H)，6.61(m,1H)，4.23(m,1H)，4.02(m,1H)，3.90(m,1H)，3.79(m,1H)，2.70(m,1H)，2.54(m,1H)，1.53(m,1H)，1.40(m,1H)，1.05(m,3H)，0.95(m,3H)。MS(EI)，$C_{21}H_{23}F_3IN_3O_2$:534(MH^+)。

[1378] 实施例20(j).3-[1-(二乙基氨基）丙基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基）氨基]苯基}羰基）氮杂环丁-3-醇：^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)：7.44(m,1H)，7.33(m,1H)，7.27(m,1H)，7.07(m,1H)，6.60(m,1H)，4.21(m,1H)，4.10(m,1H)，4.03-3.70(m,2H)，2.71-2.45(m,5H)，1.67(m,1H)，1.49(m,1H)，0.94(m,9H)。MS(EI)，$C_{23}H_{27}F_3IN_3O_2$:562(MH^+)。

[1379] 实施例20(k).3-[氨基(苯基）甲基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基）氨基]苯基}羰基）氮杂环丁-3-醇）：MS(EI)，$C_{23}H_{19}F_3IN_3O_2$:554(MH^+)。

[1380] 实施例20(m).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(3-甲基-1-硝基丁基)氮杂环丁-3-醇):^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$):8.38(s,1H),7.39(dd,1H),7.34-7.31(m,1H),7.14-7.10(m,1H),6.84-6.77(m,1H),6.63-6.58(m,1H),4.68(dd,1H),4.23-4.04(br m,4H),2.13(t,2H),1.64-1.44(br m,3H),0.93(d,6H);MS(EI),$C_{21}H_{21}F_3IN_3O_4$:564(MH^+)。

[1381] 实施例20(n).3-(1-氨基丁基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD):7.48-7.43(d,1H),7.38-7.33(d,1H),7.32-7.26(m,1H),7.09-7.00(q,1H),6.66-6.58(t,1H),4.33-4.22(d,1H),4.13-3.81(m,3H),3.17-3.09(t,1H),1.93-1.89(s,3H),1.89-1.82(t,3H),1.56-1.24(m,4H),0.97-0.88(t,3H);MS(EI),$C_{20}H_{21}F_3IN_3O_2$:520(MH^+)。

[1382] 实施例20(o).3-(1-氨基环戊基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$):8.27-8.21(s,1H),7.42-7.36(d,1H),7.34-7.29(d,1H),7.15-7.09(t,1H),7.09-7.01(q,1H),6.88-6.79(q,1H),6.63-6.53(m,1H),4.18-3.92(m,4H),2.12-2.08(s,3H),2.06-1.70(m,7H),0.92-0.68(m,4H);MS(EI),$C_{21}H_{21}F_3IN_3O_2$:532(MH^+)。

[1383] 实施例20(p).N-{1-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]乙基}乙酰胺:^{1}H NMR(400MHz, CDCl3):8.42(s,1H),7.41-7.38(dd,1H),7.34-7.32(dt,1H),7.12-7.09(m,1H),6.85-6.78(m,1H),6.63-6.57(m,1H),5.76(b,1H),4.28-3.98(m,5H),2.00(s,3H),1.20-1.19(d,3H);MS(EI),$C_{20}H_{19}F_3IN_3O_3$:534(MH^+)。

[1384] 实施例20(q).(2R)-N-{1-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]乙基}-3,3,3-三氟-2-(甲氧基)-2-苯基丙酰胺:^{1}H NMR(400MHz, CDCl3):8.47(s,1H),7.45-7.40(m,5H),7.33-7.31(m,1H),7.21-7.19(m,1H),7.12-7.05(m,1H),6.85-6.76(m,1H),6.63-6.58(m,1H),4.20-3.99(m,5H),3.36(s,1.5H),3.34(s,1.5H),1.27-1.25(d,1.5H),1.24-1.22(d,1.5H);MS(EI),$C_{28}H_{24}F_6IN_3O_4$:708(MH^+)。

[1385] 实施例20(r).(2R)-N-{(1R)-1-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]乙基}-3,3,3-三氟-2-(甲氧基)-2-苯基丙酰胺:^{1}H NMR(400MHz, CDCl3):8.49(s,1H),7.46-7.391(m,5H),7.33-7.31(m,1H),7.21-7.16(m,1H),7.14-7.10(m,1H),6.85-6.79(m,1H),6.64-6.58(m,1H),4.24-4.00(m,5H),3.35(s,3H),1.25-1.23(d,3H);MS(EI),$C_{28}H_{24}F_6IN_3O_4$:708(MH^+)。

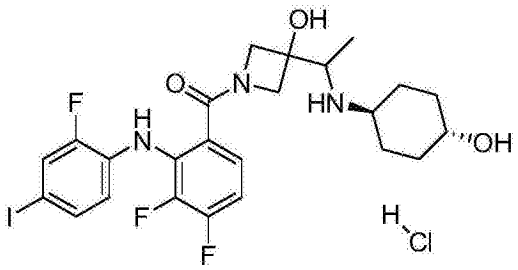
[1386] 实施例20(s).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(1-甲基-1-硝基乙基)氮杂环丁-3-醇:^{1}H NMR(400MHz, CDCl3):8.28(s,1H),7.41-7.38(dd,1H),7.34-7.32(dt,1H),7.14-7.10(m,1H),6.87-6.81(m,1H),6.64-6.59(m,1H),4.33-4.15(m,4H),1.64(s,6H);MS(EI),$C_{19}H_{17}F_3IN_3O_4$:536(MH^+)。

[1387] 实施例20(t).3-(1-氨基-1-甲基乙基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇:^{1}H NMR(400MHz,CDCl3):8.30(s,1H),7.39-7.36(dd,1H),7.32-7.30(dt,1H),7.13-7.09(m,1H),6.85-6.79(m,1H),6.62-6.56(m,1H),4.25-3.97(m,4H),1.14(s,6H);MS(EI),$C_{19}H_{19}F_3IN_3O_2$:506(MH^+)。

[1388] 实施例21

[1389] 1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{1-[(反-4-羟基环己基)氨基]乙基}氮杂环丁-3-醇盐酸盐

[1390]



[1391] 将叔丁醇钾(1.672g,14.9mmol)和乙基三苯基溴化鏻(5.538g,14.9mmol)在乙醚(30mL)中于环境温度搅拌1小时。加入3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸1,1-二甲基乙酯(954mg,6.0mmol)(使用类似于实施例3所述的方法制备),将混合物加热到35℃并保持4.5小时。通过硅藻土过滤混和,固体用乙醚洗涤。滤液用水、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。经柱色谱(硅胶,20%乙醚/己烷),得到3-亚乙基氮杂环丁烷-1-甲酸1,1-二甲基乙酯(506mg,2.76mmol,49%产率):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):5.37-5.28(m,1H),4.47-4.39(m,4H),1.56-1.51(m,3H),1.45(s,9H)。

[1392] 将3-亚乙基氮杂环丁烷-1-甲酸1,1-二甲基乙酯(506mg,2.76mmol)和4-甲基吗啉N-氧化物(1.04g,8.89mmol)溶解在丙酮/水(4:1;30mL)中,并加入四氧化锇(2.5wt.%,在叔丁醇中;0.2mL)。将该溶液于环境温度搅拌5天,然后用饱和硫酸氢钠溶液(2mL)淬灭,并真空浓缩。残余物在乙酸乙酯和盐水之间分配。水相部分用乙酸乙酯萃取。合并的有机部分用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。经柱色谱(硅胶,乙酸乙酯),得到3-羟基-3-(1-羟乙基)氮杂环丁烷-1-甲酸1,1-二甲基乙酯(375mg,1.73mmol,63%产率):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):4.00-3.77(m,5H),2.65(br s,1H),1.86,(br s,1H),1.44(s,9H),1.25(d,3H)。

[1393] 将3-羟基-3-(1-羟乙基)氮杂环丁烷-1-甲酸1,1-二甲基乙酯(200mg,0.922mmol)溶解在甲醇(5mL)中,并加入在二氧六环(1mL,4mmol)中的4N盐酸。使混合物回流15分钟,然后真空浓缩,得到3-(1-羟乙基)氮杂环丁-3-醇盐酸盐(0.922mmol)。

[1394] 将3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯甲酸(362mg,0.921mmol)(使用类似于US 7,019,033所述的方法制备)、4-(二甲基氨基)吡啶(337mg,2.76mmol)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(212mg,1.11mmol)溶解在DMF(3mL)中。混合物于环境温度搅拌5分钟,然后加入在DMF(2mL)中的3-(1-羟乙基)氮杂环丁-3-醇盐酸盐(0.922mmol),并将混合物搅拌15小时。混合物在乙酸乙酯和5%氯化锂溶液之间分配。有机部分用20%柠檬酸、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,然后经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。经柱色谱(硅胶,80%乙酸乙酯/己烷洗脱),得到1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(1-羟乙基)氮杂环丁-3-醇(296mg,0.602mmol,65%产率):MS(EI),$C_{18}H_{16}F_3IN_2O_3$:493(MH^+)。

[1395] 将1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(1-羟乙基)氮杂环丁-3-醇(267mg,0.543mmol)溶解在二氯甲烷(10mL),并用4-(二甲基氨基)吡啶(80mg,0.661mmol)和2,4,6-三异丙基苯磺酰氯(183mg,0.604mmol)于环境温度处理15小

时。加入三乙胺 (0.076mL,0.545mmol),混合物于环境温度搅拌 3 小时,然后于 35℃搅拌 4 小时,然后于环境温度再搅拌 15 小时。加入 2,4,6- 三异丙基苯磺酰氯 (110mg,0.363mmol),混合物于 35℃搅拌 3 小时,然后加入 4-(二甲基氨基) 吡啶 (80mg,0.661mmol),混合物于 35℃搅拌 2 小时。加入 2,4,6- 三异丙基苯磺酰氯 (303mg,1.0mmol),混合物于 35℃再搅拌 18 小时。将混合物吸附到硅胶上,并经柱色谱纯化 (硅胶,30-50% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱),得到 2,4,6- 三 (1- 甲基乙基) 苯磺酸 1-[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基] 乙酯 (201mg,0.265mmol,49% 产率):MS(EI),$C_{33}H_{38}F_3IN_2O_5S$:759(MH^+)。

[1396] 将 2,4,6- 三 (1- 甲基乙基) 苯磺酸 1-[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基] 乙酯 (194mg,0.256mmol) 溶解在四氢呋喃 (2mL) 中,并将其冷却到 0℃。加入氢化钠 (60wt%,在油中的分散液 ;31mg,0.775mmol),混合物于 0℃搅拌 15 分钟。混合物用饱和碳酸氢钠溶液淬灭,并用乙酸乙酯分配。水相部分用乙酸乙酯萃取。合并的有机部分用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。经柱色谱 (硅胶,50% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱),得到 2,3- 二氟 -N-(2- 氟 -4- 碘苯基)-6-[(2- 甲基 -1- 氧杂 -5- 氮杂螺 [2.3] 己 -5- 基) 羰基] 苯胺 (120mg,0.253mmol,99% 产率):MS(EI),$C_{18}H_{14}F_3IN_2O_2$:475(MH^+)。

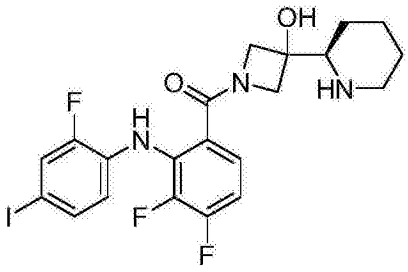
[1397] 将 2,3- 二氟 -N-(2- 氟 -4- 碘苯基)-6-[(2- 甲基 -1- 氧杂 -5- 氮杂螺 [2.3] 己 -5- 基) 羰基] 苯胺 (50mg,0.105mmol) 溶解在二甲亚砜 (0.8mL) 中,并用 100W 微波功率于 100℃以反 -4- 环己醇胺 (70mg,0.609mmol) 处理 45 分钟。混合物通过反相 HPLC 纯化,然后合并干净的组分,用饱和碳酸氢钠溶液中和,并将有机溶剂真空去除。其余的水性残余物用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机部分用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到残余物,该残余物用盐水水溶液处理,然后冻干,得到 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-{1-[(反 -4- 羟基环己基) 氨基] 乙基 } 氮杂环丁 -3- 醇盐酸盐 (36mg,0.058mmol,55% 产率):^1H NMR(400MHz,d_6-DMSO) :8.61(br s,0.5H),8.55(br s,0.5H),8.49-8.33(m,1H),8.08-7.90(m,1H),7.59(dd,1H),7.39(br d,1H),7.37-7.30(m,1H),7.21(br q,1H),6.81(br d,1H),6.77-6.65(m,1H),4.20(br d,1H),4.09-4.02(m,1H),3.97(br d,1H),3.93-3.80(m,1H),3.62-3.47(m,1H),3.03-2.90(m,1H),2.07-1.93(m,2H),1.93-1.77(m,2H),1.54-1.06(m,8H) ;MS(EI),$C_{24}H_{27}F_3IN_3O_3$:590(MH^+)。

[1398] 实施例 21(a). 使用相同或类似合成技术并且如果需要以可替代的试剂来替换,制备以下本发明的化合物 :1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-{1-[(1,1- 二甲基乙基) 氨基] 乙基 } 氮杂环丁 -3- 醇 :^1H NMR(400MHz,d_6-DMSO) :8.63(br s,0.4H),8.53(br s,0.6H),7.56(dt,1H),7.40-7.34(m,1H),7.32-7.26(m,1H),7.25-7.13(m,1H),6.72-6.62(m,1H),5.43(br s,1H),4.14-3.56(m,4H),2.69-2.53(m,1H),1.00-0.85(br,12H) ;MS(EI),$C_{22}H_{25}F_3IN_3O_2$:548(MH^+)。

[1399] 实施例 22(a) 和 22(b)

[1400] 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-[(2R)- 哌啶 -2- 基] 氮杂环丁 -3- 醇

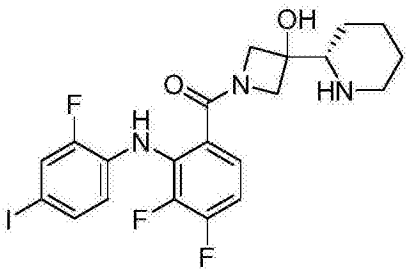
[1401]



[1402] 和

[1403] 1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇

[1404]



[1405] 向2-(3-羟基-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}氮杂环丁-3-基)哌啶-1-甲酸1,1-二甲基乙酯(368mg,0.94mmol)(使用类似于参考5所述的方法制备)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入DMAP(115mg,0.94mmol),将得到的溶液冷却到0℃。将(R)-(-)-α-甲氧基-α-三氟甲基苯乙酰氯(105μL,0.56mmol)通过注射器涓埃如到上述溶液中,并使混合物温暖到室温,然后再搅拌12小时。然后将该溶液用饱和碳酸氢钠水溶液分类,有机相经无水硫酸镁干燥,然后过滤并浓缩为油状残余物。经硅胶快速色谱,使用己烷:乙酸乙酯3:1作为洗脱液,得到极性较低的(2R)-2-(1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-{[(2R)-3,3,3-三氟-2-(甲氧基)-2-苯基丙酰基]氧基}氮杂环丁-3-基)哌啶-1-甲酸1,1-二甲基乙酯(27.5mg,5%产率)、极性较高的(2S)-2-(1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-{[(2R)-3,3,3-三氟-2-(甲氧基)-2-苯基丙酰基]氧基}氮杂环丁-3-基)哌啶-1-甲酸1,1-二甲基乙酯(105mg,19%产率)和起始物质(253mg,69%回收率)。

[1406] 将由此回收的起始物质投入二氯甲烷(3mL)中,随后加入DMAP(115mg,0.94mmol)和(R)-(-)-α-甲氧基-α-三氟甲基苯乙酰氯(105μL,0.56mmol),使混合物于室温搅拌超过12小时。如前面所述般继续进行,得到混和的(2R)-2-(1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-{[(2R)-3,3,3-三氟-2-(甲氧基)-2-苯基丙酰基]氧基}氮杂环丁-3-基)哌啶-1-甲酸1,1-二甲基乙酯(46.6mg,8%产率)、极性较高的(2S)-2-(1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-{[(2R)-3,3,3-三氟-2-(甲氧基)-2-苯基丙酰基]氧基}氮杂环丁-3-基)哌啶-1-甲酸1,1-二甲基乙酯(228mg,41%产率)和起始物质(100.8mg,27%回收率)。

[1407] 将由此获得的起始物质投入四氢呋喃:二氯甲烷(1:1,2mL)中,随后加入DMAP(47mg,0.39mmol)和(R)-(-)-α-甲氧基-α-三氟甲基苯乙酰氯(80μL,0.43mmol),将混合物加热到60℃并保持12小时以上。如前面所述般继续进行,得到混和的极性较低的(2R)-2-(1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-{[(2R)-3,3,3-三氟-2-(甲氧基)-2-苯基丙酰基]氧基}氮杂环丁-3-基)哌啶-1-甲酸1,1-二甲基乙酯(144mg,26%产率)。使由

此获得的手性酯衍生物再次经历硅胶快速色谱，使用己烷：乙酸乙酯 3:1 作为洗脱液，得到纯的极性较低的 (2R)-2-(1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-{[(2R)-3,3,3-三氟-2-(甲氧基)-2-苯基丙酰基]氧基}氮杂环丁-3-基)哌啶-1-甲酸 1,1-二甲基乙酯 (122.8mg，22％产率)和极性较高的 (2S)-2-(1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-{[(2R)-3,3,3-三氟-2-(甲氧基)-2-苯基丙酰基]氧基}氮杂环丁-3-基)哌啶-1-甲酸 1,1-二甲基乙酯 (177.6mg，32％产率)，二者均是无色无定形残余物。

[1408] 将 (2R)-2-(1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-{[(2R)-3,3,3-三氟-2-(甲氧基)-2-苯基丙酰基]氧基}氮杂环丁-3-基)哌啶-1-甲酸 1,1-二甲基乙酯 (122.8mg，0.21mmol) 投入甲醇 (4mL) 中，随后加入 1M 的氢氧化钠水溶液 (1mL)，将得到的溶液于室温搅拌 1 小时。然后将该溶液用乙酸乙酯和 1N 盐酸水溶液分配。有机层用盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥，然后过滤并浓缩。残余物通过硅胶快速色谱纯化，使用 2:1 的己烷：乙酸乙酯，得到作为无色无定形固体的 (2R)-2-(3-羟基-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}氮杂环丁-3-基)哌啶-1-甲酸 1,1-二甲基乙酯 (60.8mg，81％产率)。类似地制备 (2S)-2-(3-羟基-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}氮杂环丁-3-基)哌啶-1-甲酸 1,1-二甲基乙酯 (87.4mg，75％产率)。

[1409] 将 (2R)-2-(3-羟基-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}氮杂环丁-3-基)哌啶-1-甲酸 1,1-二甲基乙酯 (60.8mg，0.16mmol) 和 10％ Pd/C(30mg) 投入甲醇 (2mL) 中，混合物于环境压力进行 1 小时的氢化。然后将悬浮液通过硅藻土垫过滤，并且浓缩，然后真空干燥为无色固体。将该固体胺投入 THF(1mL) 中，随后加入 DIPEA(42μL，0.24mmol) 和 3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯甲酰氟 (63mg，0.16mmol)(使用类似于参考 1 所述的方法制备)，混合物于室温搅拌 30 分钟。反应混合物用乙酸乙酯和 1N 盐酸水溶液分配，有机层用盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥，然后过滤并浓缩。通过硅胶快速色谱来纯化残余物，使用 3:2 的己烷：乙酸乙酯作为洗脱液，得到作为无定形固体的 (2R)-2-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]哌啶-1-甲酸 1,1-二甲基乙酯 (74.9mg，74％产率)。(2R)-2-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]哌啶-1-甲酸 1,1-二甲基乙酯：^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：8.53(br s，0.5H)，8.40(br s，0.5H)，7.41-7.38(dd，1H)，7.34-7.31(dt，1H)，7.17-7.14(m，1H)，6.86-6.79(m，1H)，6.63-6.587(m，1H)，4.24-3.90(m，4H)，3.37-3.23(m，1H)，2.90-2.80(m，1H)，1.85-1.54(m，7H)，1.43(s，9H)；MS(EI)，$C_{26}H_{29}F_3IN_3O_4$：576($M-C_4H_9^+$)。

[1410] 将 (2R)-2-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]哌啶-1-甲酸 1,1-二甲基乙酯 (74.9mg，0.12mmol) 投入甲醇 (1mL)，随后加入在二氧六环 (1mL) 中的 4N HCl，将该溶液于室温搅拌 1 小时。然后将该溶液浓缩，残余物用氯仿和饱和碳酸氢钠水溶液分配。有机层用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，然后过滤并浓缩。通过硅胶快速色谱来纯化残余物，使用乙酸乙酯、然后使用浓氨水 / 氯仿 / 甲醇 (0.1:10:1) 作为洗脱液，得到作为无色无定形固体的 1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(2R)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇 (57.3mg)。将该游离碱投入甲醇 (1mL) 中，然后通过加入在二氧六环中的 4N 盐酸而将其调节为约 pH 1，并将该溶液浓缩。残余物用乙醚研磨，得到悬浮液。经过滤收集固体，得到作为无色固体的 1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(2R)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇

盐酸盐(49mg,72 % 产率)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) :8.43-8.39(d,1H),7.41-7.38(dd,1H),7.33-7.31(dt,1H),7.14-7.10(m,1H),6.84-6.80(m,1H),6.63-6.57(m,1H),4.12-3.99(m,4H),3.10-3.08(d,1H),2.72-2.69(d,1H),2.64-2.62(m,1H),1.61-1.58(m,2H),1.36-1.16(m,4H) ;MS(EI), $C_{21}H_{21}F_3IN_3O_2$:532(MH^+)。

[1411] 使用相同或类似合成技术并且如果需要以可替代的试剂来替换,制备以下本发明的化合物:

[1412] 实施例22(c).(2S)-2-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]哌啶-1-甲酸1,1-二甲基乙酯:^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) :8.52(br s,0.5H),8.39(br s,0.5H),7.41-7.38(dd,1H),7.34-7.31(dt,1H),7.17-7.12(m,1H),6.85-6.79(m,1H),6.63-6.57(m,1H),4.25-3.88(m,4H),3.34-3.26(m,1H),2.80-2.90(m,1H),1.85-1.54(m,7H),1.43(s,9H) ;MS(EI), $C_{26}H_{29}F_3IN_3O_4$:576(M-$C_4H_9^+$).

[1413] 实施例22(d).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇盐酸盐:^{1}H NMR(400MHz, d_4-甲醇) :7.49-7.46(dd,1H),7.37-7.35(dt,1H),7.35-7.30(m,1H),7.10-7.04(m,1H),6.64-6.59(m,1H),4.39-4.32(dd,1H),4.21-4.18(dd,1H),4.13-4.07(m,1H),3.97-3.88(dd,1H),3.57-3.32(m,1H),3.02-2.96(dd,1H),1.90-1.50(m,7H) ;MS(EI), $C_{21}H_{21}F_3IN_3O_2$:532(MH^+)。

[1414] 实施例22(e).1-({2-[(4-溴-2-氯苯基)氨基]-3,4-二氟苯基}羰基)-3-哌啶-2-基氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) :7.56(d,1H),7.29-7.38(m,2H),7.08-7.16(m,1H),6.64-6.70(m,1H),4.30-4.40(m,1H),4.18-4.26(m,1H),4.04-4.14(m,1H),3.90-4.00(m,1H),3.16-3.26(m,2H),2.86-2.96(m,1H),1.91(s,3H),1.76-1.88(m,3H),1.44-1.64(m,3H)。MS(EI), $C_{21}H_{21}BrClF_2N_3O_2$:500(M-H)。

[1415] 实施例22(f).1-({2-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-3,4-二氟苯基}羰基)-3-哌啶-2-基氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz, DMSO) :8.52(br s,1H),7.50(d,1H),7.35-7.15(m,3H),6.88-6.79(m,1H),4.15-3.96(m,1H),3.84-3.78(m,1H),3.68-3.63(m,1H),2.95-2.88(m,1H),2.48-2.40(m,2H),1.71-1.42(m,3H),1.25-1.14(m,2H),1.03-0.90(m,1H) ;MS(EI), $C_{21}H_{21}BrF_3N_3O_2$:485(MH^+)。

[1416] 实施例22(g).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-吡咯烷-2-基氮杂环丁-3-醇:^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) :7.45(dd,1H),7.37-7.31(m,1H),7.30-7.25(m,1H),7.13-6.99(m,1H),6.67-6.54(m,1H),4.20-4.09(m,1H),4.08-3.91(m,2H),3.88-3.79(m,1H),3.27(t,1H),2.99-2.89(m,1H),2.88-2.81(m,1H),1.93-1.67(m,3H),1.55-1.42(m,1H)。MS(EI), $C_{20}H_{19}F_3IN_3O_2$:518(MH^+)

[1417] 实施例22(h).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) :7.46(dd,1H),7.38-7.26(m,2H),7.12-6.99(m,1H),6.66-6.56(m,1H),4.37-3.87(m,4H),2.94-2.82(m,1H),2.75-2.63(m,3H),2.20-2.06(m,1H),2.00-1.67(m,8H)。MS(EI), $C_{21}H_{21}F_3IN_3O_2$:532(MH^+)。

[1418] 实施例22(i).1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(1-乙基吡咯烷-2-基)氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) :

7.46(d,1H),7.38-7.33(m,1H),7.32-7.27(m,1H),7.12-7.01(m,1H),6.66-6.57(m,1H),4.34-3.89(m,4H),3.57(t,1H),3.51-3.40(m,1H),3.28-2.81(m,3H),2.25-1.72(m,8H),1.31-1.18(m,3H)。MS(EI),$C_{22}H_{23}F_3IN_3O_2$:546(MH^+)。

[1419] 实施例22(j).1-({4-氟-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基}羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^1H NMR(400MHz,d_4-MeOH):8.30(s,1H),7.56(s,1H),7.42(d,1H),7.24(d,1H),6.34(m,1H),4.20(d,2H),3.92(s,3H),3.38-3.24(m,3H),3.08(bs,1H),2.88(bs(1H),1.90-1.70(m,3H),1.66-1.32(m,3H);MS(EI),$C_{23}H_{24}F_2IN_5O_2$:568(MH^+)。

[1420] 实施例22(k).1-({7-氟-6-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇乙酸盐:^1H NMR(400MHz,d_4-MeOH):8.22(s,1H),7.60(s,1H),7.42(d,1H),7.26(d,1H),6.46(m,1H),4.21(d,2H),4.06(s,3H),3.88(m,1H),3.38-3.24(m,3H),3.10(bs,1H),2.88(bs(1H),1.88-1.70(m,3H),1.64-1.28(m,3H);MS(EI),$C_{23}H_{24}F_2IN_5O_2$:568(MH^+)。

[1421] 实施例22(m).4-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-3-氟-5-({3-羟基-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁-1-基}羰基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮:MS(EI),$C_{21}H_{23}BrF_2N_4O_3$:498(MH^+)。

[1422] 实施例22(n).1-({8-氯-7-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz,d_6-DMSO):8.79(s,1H),8.04(d,1H),7.91(d,1H),7.64(dd,1H),7.55(d,1H),6.95-7.02(m,1H),4.38(d,1H),4.15(dd,1H),3.99(dd,1H),3.72(q,1H),3.32-3.39(m,1H),3.00-3.12(m,1H),1.93(t,3H),1.51-1.70(m,3H);MS(EI),$C_{22}H_{22}ClFIN_5O_2$:532(MH^+)。

[1423] 实施例22(o).1-({7-[(4-溴-2-氯苯基)氨基]-8-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz,d_4-MeOH):8.85(s,1H),8.06(d,1H),7.91(d,1H),7.71(d,1H),7.45(d,1H),7.01(d,1H),4.48(d,1H),4.10-4.27(m,2H),3.87(q,1H),3.37(d,2H),3.02(s,1H),1.88-1.94(m,3H),1.58-1.69(m,3H);$C_{22}H_{22}BrCl_2N_5O_2$:540(MH^+)。

[1424] 实施例22(p).1-({6-[(4-溴-2-氯苯基)氨基]-7-氟-3-甲基-1,2-benzisoxazol-5-基}羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.50(m,1H),7.51(d,1H),7.42(s,1H),7.26(dd,1H),6.79(dd,1H),4.20-3.98(br m,4H),3.11(d,1H),2.77-2.50(br m,5H),1.80-1.15(br m,6H);MS(EI),$C_{23}H_{23}BrClFN_4O_3$:537(MH^+)。

[1425] 实施例22(q).1-({3-氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz,d_4-MeOH):7.53(2d,1H),7.46(m,2H),7.16(t,1H),6.86(m,1H),6.63(m,1H),4.36(m,1H),4.22(m,1H),4.02(m,1H),3.88(m,1H),3.08(d,1H),2.66(dd,1H),2.56(m,1H),1.82(bs,1H),1.66(d,1H),1.58(d,1H),1.38(m,2H),1.22(m,1H);MS(EI),$C_{21}H_{22}F_2IN_3O_2$:514(MH^+)。

[1426] 实施例22(r).1-({4-氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇:^1H NMR(400MHz,d_4-MeOH):7.42(2d,1H),7.34-7.18(m,4H),6.46(m,1H),4.10(m,2H),3.84(m,2H),3.04(d,1H),2.52(dd,2H),1.76(bs,0.5H),1.58(m,

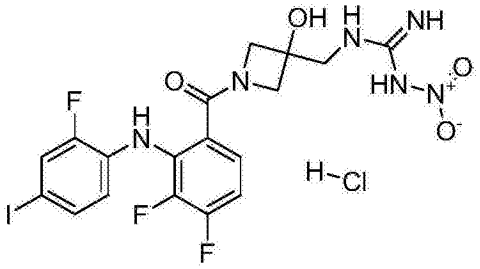
2.5H),1.32(m,2H),1.18(m,0.5H),1.04(m,0.5H) ;MS(EI),$C_{21}H_{22}F_2IN_3O_2$:514(MH^+)。

[1427] 实施例 22(s).5-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基]-6-({3- 羟基 -3-[(2S)- 哌啶 -2- 基] 氮杂环丁 -1- 基 } 羰基)-2- 甲基哒嗪 -3(2H)- 酮 :^1H NMR(400MHz, d_6-DMSO) :10.19(s,1H),7.78(dd,1H),7.59(d,1H),7.32(t,1H),5.95(s,1H),4.59(q,1H),4.13-4.27(m,2H),3.77(d,1H),3.62(s,3H),3.02(d,2H),2.71(d,1H),1.78(s,1H),1.68(d,1H),1.53(d,1H),1.32(s,2H),1.17(t,1H) ;MS(EI),$C_{20}H_{23}FIN_5O_3$:528(MH^+)。

[1428] 实施例 23

[1429] 1-{[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基] 甲基 }-3- 硝基胍盐酸盐

[1430]



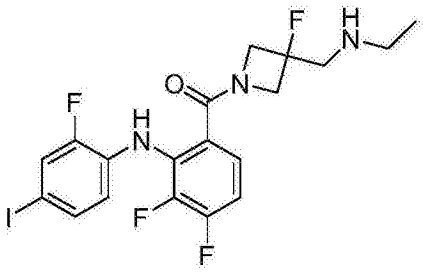
[1431] 向 2,3- 二氟 -N-(2- 氟 -4- 碘苯基)-6-(1- 氧杂 -5- 氮杂螺 [2,3] 己 -5- 基羰基) 苯胺 (0.15g,0.33mmol)(使用类似于实施例 21 所述的方法制备) 和硝基胍 (0.1g,1.00mmol) 在四氢呋喃 (3.00mL) 中的混合物中加入氢氧化钠水溶液 (1.0mL,2.0mmol),并将反应混合物于 70℃搅拌 16 小时。将反应混合物真空浓缩。粗产品通过制备级反相 HPLC 来纯化。收集组分,并浓缩溶剂。残余物用乙酸乙酯分配。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤,并经无水硫酸钠干燥。过滤并浓缩,得到无定形残余物,将该无定形残余物溶解在甲醇中,并向该溶液中加入在二氧六环 (80μL,0.33mmol) 中的 4N HCl。经过滤收集形成的白色沉淀。固体用己烷洗涤并干燥,得到 1-{[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基] 甲基 }-3- 硝基胍盐酸盐 (76mg(38%))。^1H NMR(400MHz, d_4-MeOH) :7.46(2d,1H),7.36(m,1H),7.29(m,1H),7.02(m,1H),6.63(m,1H),4.22(m,1H),4.01(m,2H),3.86(m,1H),3.51(d,2H) ;MS(EI),$C_{18}H_{16}F_3IN_6O_4$:565(MH^+)。

[1432] 实施例 23(a). 使用相同或类似合成技术并且如果需要以可替代的试剂来替换,制备以下本发明的化合物 :1- 氰基 -3-{[1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基] 甲基 } 胍盐酸盐 .^1H NMR(400MHz,d_4-MeOH) :7.47(2d,1H),7.36(m,1H),7.27(m,1H),7.03(m,1H),6.63(m,1H),4.18(m,1H),3.98(m,2H),3.80(m,1H),3.43(s,2H) ;MS(EI),$C_{19}H_{16}F_3IN_6O_2$:545(MH^+)。

[1433] 实施例 24

[1434] 6-({3-[(乙基氨基) 甲基]-3- 氟氮杂环丁 -1- 基 } 羰基)-2,3- 二氟 -N-(2- 氟 -4- 碘苯基) 苯胺

[1435]



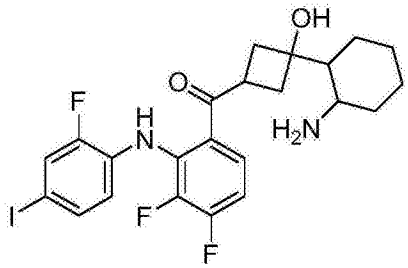
[1436] 向[{1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲基}乙基氨基甲酸1,1-二甲基乙酯(27mg,0.044mmol)(使用类似于实施例3所述的方法制备,然后进行Boc-保护)在氯仿(2.5mL)中的溶液中加入DAST(11.8μL,0.089mmol),并于室温搅拌3.5小时。用水(15mL)淬灭,分相,并用氯仿(2×15mL)萃取水相。合并的氯仿萃取物经硫酸钠干燥,过滤,并将滤液真空浓缩。残余物在硅胶柱上纯化,得到[{1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-氟氮杂环丁-3-基]甲基}乙基氨基甲酸1,1-二甲基乙酯(19.0mg,70%)。

[1437] 向[{1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-氟氮杂环丁-3-基]甲基}乙基氨基甲酸1,1-二甲基乙酯(19.0mg,0.031mmol)在乙腈(1.0mL)中的溶液中加入在二氧六环(1.0mL)中的4.0N氯化氢。1.5小时之后,将溶液真空浓缩。残余物通过制备级反相HPLC纯化,得到标题化合物(4.30mg,27%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.25(s,1H),7.33(dd,1H),7.33-7.25(m,1H),7.18-7.14(m,1H),6.84-6.77(m,1H),6.63-6.58(m,1H),4.33-4.05(br m,4H),3.07-2.95(br m,2H),2.65(q,2H),1.08(t,3H);MS(EI),$C_{19}H_{18}F_4IN_3O$:508(MH^+)。

[1438] 实施例25

[1439] 3-(2-氨基环己基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇

[1440]



[1441] 将1-(三甲基甲硅烷氧基)环己烯(200mg,1.17mmol)和3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(289mg,1.41mmol)(使用类似于参考3所述的方法制备)在四氢呋喃(3.90mL)中的溶液冷却到-78℃,并保持10分钟,随后加入四氯化钛(0.13mL,1.17mmol)。反应混合物于-78℃再搅拌5小时。混合物用碳酸氢钠水溶液淬灭,水层用乙醚(2x)萃取。分离有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤,并将滤液真空浓缩。残余物在硅胶色谱柱上纯化(3:2己烷/乙酸乙酯),得到3-羟基-3-(2-氧代环己基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(328mg,37%)。^{1}H NMR($CDCl_3$):7.28-7.34(m,5H),5.08(s,2H),4.02(d,1H),3.89(d,1H),3.87(s,1H),3.55(s,1H),2.71(q,1H),2.29-2.43(m,2H),2.11(s,2H),1.95(s,1H),1.66(d,3H);MS(EI),$C_{17}H_{21}NO_4$:303(MH^+)。

[1442] 将 3- 羟基 -3-(2- 氧代环己基) 氮杂环丁烷 -1- 甲酸苄酯 (100mg,330mmol) 在甲醇 (1.60mL) 的溶液中在乙酸铵 (191mg,2.48mmol) 的存在下冷却到 0℃,并保持 1 小时。加入氰基硼氢化钠 (81.5mg,1.30mmol),并将混合物于室温搅拌 16 小时。向反应混合物中加入 6N 氯化氢 (800μL),并用乙酸乙酯萃取。水层用碳酸氢钠水溶液碱化 (pH9),并用二氯甲烷萃取。合并的有机部分经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到 3-(2- 氨基环己基)-3- 羟基氮杂环丁烷 -1- 甲酸苄酯 (73.7mg,73%)。MS(EI),$C_{17}H_{24}N_2O_3$:305(MH^+)。

[1443] 向 3-(2- 氨基环己基)-3- 羟基氮杂环丁烷 -1- 甲酸苄酯 (202mg,0.663mmol) 在二氧六环 - 水 (1:1,2.5mL) 中的溶液中加入二碳酸二叔丁酯 (138mg,0.630mmol) 和固体碳酸氢钠 (112mg,1.33mmol)。反应混合物于室温搅拌 2 小时并蒸发。残余物在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到 -(2- 叔丁氧基羰基氨基) 环己基)-3- 羟基氮杂环丁烷 -1- 甲酸苄酯 (237mg,100%)。^1H NMR(CH_3OH) :7.15-7.21(m,5H),5.45(s,0.5H),5.20(d,0.5H),4.95(s,2H),4.81(s,1H),3.81(d,2H),1.43-1.74(m,5H),1.39(s,1H),1.31(s,11H),1.20(s,1H)。MS(EI),$C_{22}H_{32}N_2O_5$:405(MH^+)。

[1444] 将 3-(2- 叔丁氧基羰基氨基) 环己基)-3- 羟基氮杂环丁烷 -1- 甲酸苄酯 (237mg,0.586mmol) 在乙酸乙酯 (2mL) 中的溶液借助 10% 钯 - 碳 (200mg,0.586mmol) 于 40psi 氢化 16 小时。将反应混合物过滤并真空浓缩,得到 2-(3- 羟基氮杂环丁 -3- 基) 环己基氨基甲酸叔丁酯 (181mg,100%)。^1H NMR($CDCl_3$) :5.10(s,1H),4.80((s,1H),3.78-3.86(m,1H),3.61(d,1H),3.57(s,1H),3.36(d,1H),1.77(s,2H)。1.40-1.53(m,1H),1.36(d,9H),1.25(s,2H)。MS(EI),$C_{14}H_{26}N_2O_3$:271(MH^+)。

[1445] 于室温,向 2-(3- 羟基氮杂环丁 -3- 基) 环己基氨基甲酸叔丁酯 (181mg,0.669mmol) 和 3,4- 二氟 -2-(2- 氟 -4- 碘苯基氨基) 苯甲酰氟 (265mg,0.669mmol)(使用类似于参考 1 所述的方法制备) 在四氢呋喃 (2.2mL) 中的溶液中加入 N,N- 二异丙基乙胺 (110μL)。1 小时后,将反应混合物加热至 50℃并搅拌 45 分钟,然后将其冷却到室温并蒸发。残余物在乙酸乙酯和 10% 柠檬酸溶液之间分配。有机层用氯化钠水溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到 2-(1-(3,4- 二氟 -2-(2- 氟 -4- 碘苯基氨基) 苯甲酰基)-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基) 环己基氨基甲酸叔丁酯。该粗物质无需进一步纯化即可投入下一步骤。

[1446] 将 2-(1-(3,4- 二氟 -2-(2- 氟 -4- 碘苯基氨基) 苯甲酰基)-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基) 环己基氨基甲酸叔丁酯溶解在甲醇 (4mL) 和氯化氢 (4M,在二氧六环中)(3mL) 的混合物中。将该溶液加热至回流,然后冷去至室温,并搅拌 16 小时。将反应混合物浓缩,并通过反相 HPLC 纯化。将纯化的组分蒸发至干,并在乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液之间分配。有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到油。将残余物投入甲醇 (2mL) 中,加入氯化氢 (4M,在二氧六环中)(700μL),并蒸发至干,得到标题化合物 3-(2- 氨基环己基)-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇盐酸盐 (44.7mg,12%)。

[1447] ^1H NMR(400MHz, d_6-DMSO) :8.58(d,1H),7.59(dd,1H),7.54(s,2H),7.38(d,1H),7.33(t,1H),7.16-7.25(m,1H),6.69(dt,1H),6.41(s,1H),4.26(d,0.5H),4.17(d,0.5H),4.04(t,1H),3.90(t,1H),3.79(d,0.5H),3.65-3.73(m,0.5H),3.45-3.51(m,1H),1.88(s,1H),1.65-1.88(m,2H),1.47(s,4H),1.16-1.37(m,2H) ;MS(EI),$C_{22}H_{23}F_3IN_3O_2$:546(MH^+)。

[1448] 使用相同或类似合成技术并且如果需要以可替代的试剂来替换，制备以下本发明的化合物：

[1449] 实施例 25(c). 3-(2- 氨基环戊基)-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇；^{1}H NMR(400MHz, d_6-DMSO)：8.56(d,1H),7.82(d,1H),7.59(td,1H),7.45(s,1H),7.38(d,1H),7.30-7.35(m,1H),7.18-7.24(m,1H),6.68-6.72(m,1H0,6.41(s,0.5H),6.17(s,0.5H),3.91-4.27(m,2.5H),3.78-3.86(m,1H),3.65-3.73(m,1H),3.44-3.52(m,0.5H),2.19-2.26(m,1H),1.54-1.94(m,5H),1.30-1.39(m,1H)；MS(EI)，$C_{21}H_{21}F_3IN_3O_2$:532(MH^+)。

[1450] 实施例 25(a) 和实施例 25(b)

[1451] (±)-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-[(反)-2- 羟基环己基] 氮杂环丁 -3- 醇

[1452] 和

[1453] (±)-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-[(顺)-2- 羟基环己基] 氮杂环丁 -3- 醇

[1454] 从根据实施例 25 中给出的方法制备的 3- 羟基 -3-(2- 氧基环庚基) 氮杂环丁烷 -1- 甲酸苄酯开始制备实施例 25a 和 25b 的化合物。将酮还原，得到外消旋的非对映体混合物的 3- 羟基 -3-(2- 羟基环己基) 氮杂环丁烷 -1- 甲酸苄酯，使其进行氢化，得到 3-(2- 羟基环己基) 氮杂环丁 -3- 醇。然后使 3-(2- 羟基环己基) 氮杂环丁 -3- 醇与 3,4- 二氟 -2-(2- 氟 -4- 碘苯基氨基) 苯甲酰氟以常用方式继续进行偶联步骤。将由此获得的偶联物质通过制备级反相 HPLC 来纯化，其中组分 1 暂时指定为 (±)-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-[(反)-2- 羟基环己基] 氮杂环丁 -3- 醇 (实施例 25a)，且组分 2 暂时指定为 (±)-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-[(顺)-2- 羟基环己基] 氮杂环丁 -3- 醇。

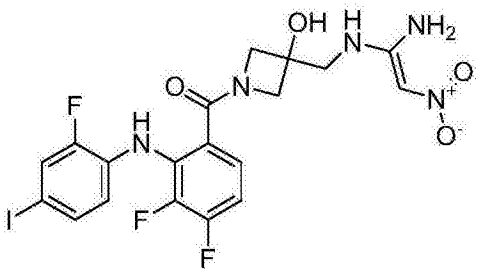
[1455] 实施例 25(a). 第一洗脱成分：^{1}H NMR(400MHz, d_4-MeOH)：7.44(2d,1H),7.34(t,1H),7.25(m,1H),7.03(m,1H),6.60(m,1H),4.46(d,0.5H),4.28(d,0.5H),4.22(d,0.5H),3.98(dd,1H),3.89(d,0.5H),3.85(s,0.5H),3.77(d,0.5H),3.56(m,1H),1.90(m,1H),1.46-1.74(m,4H),0.98-1.32(m,4H)；MS(EI)，$C_{22}H_{22}F_3IN_2O_3$:547(MH^+)。

[1456] 实施例 25(b). 第二洗脱成分：^{1}H NMR(400MHz, d_4-MeOH)：7.44(2d,1H),7.33(d,1H),7.26(m,1H),7.04(m,1H),6.59(dd,1H),4.20(m,1.5H),4.19(s,0.5H),4.00(m,1.5H),3.86(dd,1H),3.74(d,0.5H),1.76(m,2H),1.50-1.68(m,5H),1.18-1.46(m,4H)；MS(EI)，$C_{22}H_{22}F_3IN_2O_3$:547(MH^+)。

[1457] 实施例 26

[1458] 3-({[(E)-1- 氨基 -2- 硝基乙烯基] 氨基 } 甲基)-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇

[1459]



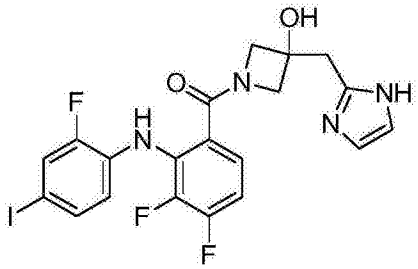
[1460] 将 3-(氨基甲基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇 (0.24g,0.5mmol)(使用类似于实施例 3 所述的方法制备)和市售的 1,1-双(甲硫基)-2-硝基乙烯 (0.083g,0.5mmol) 在乙醇 (5mL) 中的溶液于 70℃搅拌 16 小时。将反应混合物真空浓缩。残余物在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到 1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[(Z)-1-(甲硫基)-2-硝基乙烯基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇 (0.10g,(39%))。MS(EI),$C_{20}H_{18}F_3IN_4O_4S$:595(MH^+)。

[1461] 向 1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-({[(Z)-1-(甲硫基)-2-硝基乙烯基]氨基}甲基)氮杂环丁-3-醇 (0.05g 0.08mmol) 在乙醇 (2mL) 中的溶液中加入氢氧化铵 (0.1mL,0.8mmol),反应混合物于 70℃搅拌 16 小时。将反应混合物真空浓缩。粗产品通过制备级反相 HPLC 来纯化。收集组分,并将溶剂浓缩。残余物用乙酸乙酯分配。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤,并经无水硫酸钠干燥。过滤并浓缩,得到无定形残余物,将该残余物溶解在甲醇中,并向该溶液中加入在二氧六环 (40μL,0.16mmol) 中的 4N HCl。形成白色沉淀,并通过真空过滤来收集。固体用己烷洗涤并干燥,得到 3-({[(E)-1-氨基-2-硝基乙烯基]氨基}甲基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)氮杂环丁-3-醇盐酸盐 (42mg(87%))。^1H NMR(400MHz,d_4-MeOH) :7.58(t,0.5H),7.44(t,0.5H),7.36(m,1H),7.31(m,1H),7.04(m,1H),6.63(m,1H),3.90-4.30(m,4H)3.72(s,2H) ;MS(EI),$C_{19}H_{17}F_3IN_5O_4$:564(MH^+)。

[1462] 实施例 27

[1463] 1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-(1H-咪唑-2-基甲基)氮杂环丁-3-醇

[1464]



[1465] 将 2-甲基-1-({[2-(三甲基甲硅烷基)乙基]氧基}甲基)-1H-咪唑 (0.5g,2.3mmol)(使用如 Clader et.al.J.of Med.Chem。1995,38(10),1600-7 所述的类似方法来制备)在四氢呋喃 (5mL) 中的溶液冷却到 -78℃,并加入正丁基锂 (2.5M,在己烷中,0.990mL,2.5mmol)。2 小时后,加入在 2.0mL 四氢呋喃中的 3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸 1,1-二甲基乙酯 (0.60g,3.5mmol)(使用类似于实施例 3 所述的方法制备),并使该溶液温

暖至室温并搅拌过夜。反应混合物用过量的饱和氯化铵水溶液淬灭，并在水和乙酸乙酯之间分配。分层，水层用乙酸乙酯（2×10mL）萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩。经柱色谱（硅胶，3:1 己烷 / 乙酸乙酯），得到 3-{[1-({[2-（三甲基甲硅烷基）乙基]氧基} 甲基）-1H- 咪唑 -2- 基] 甲基} 氮杂环丁 -3- 醇（0.37g(41％)）：^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$）：6.96-6.92(m，1H)，5.23(s，2H)，3.98(d，2H)，3.79(d，2H)，3.52-3.47(m，2H)，3.13(s，2H)，1.43(s，9H)，0.94-0.88(m，2H)，0.00(s，9H)。

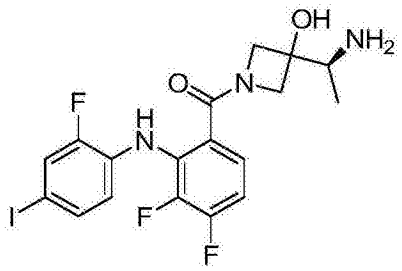
[1466] 将 3-{[1-({[2-（三甲基甲硅烷基）乙基] 氧基} 甲基）-1H- 咪唑 -2- 基] 甲基} 氮杂环丁 -3- 醇（0.19g，0.49mmol）溶解在二氯甲烷（1.5mL），并加入三氟乙酸（1.5mL）。反应混合物于室温搅拌过夜，并真空去除溶剂，得到 3-(1H- 咪唑 -2- 基甲基）氮杂环丁 -3- 醇三氟乙酸盐（0.16g，收率 87％）。粗残余物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[1467] 向 3-(1H- 咪唑 -2- 基甲基）氮杂环丁 -3- 醇三氟乙酸盐（0.16g，0.42mmol）和 N，N- 二异丙基乙胺（0.370mL，2.13mmol）在四氢呋喃（2.0mL）中的溶液中加入 3，4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基] 苯甲酰氟（0.17g，0.42mmol）（使用类似于参考 1 所述的方法制备），并将反应混合物于室温搅拌 3 小时。溶液在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配，有机层经硫酸钠干燥并真空浓缩。通过反相 HPLC 纯化，并将纯组分冻干，得到 1-({3，4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基] 苯基} 羰基）-3-(1H- 咪唑 -2- 基甲基）氮杂环丁 -3- 醇乙酸盐（0.032g(13％)）：^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD）：7.45(dd，1H)，7.38-7.33(m，1H)，7.25-7.18(m，1H)，7.08-6.96(m，1H)，6.89(s，2H)，6.65-6.56(m，1H)，4.33-4.22(m，1H)，4.17-4.00(m，2H)，3.91-3.80(m，1H)，3.08(s，2H)，1.96(s，3H)。MS(EI)，$C_{20}H_{16}F_3IN_4O_2$：529(MH^+)。

[1468] 实施例 28

[1469] 3-[(1R)-1- 氨基乙基]-1-({3，4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基）氨基] 苯基} 羰基）氮杂环丁 -3- 醇

[1470]



[1471] 于 -78℃，经过 5 分钟的时间向二异丙胺（6.5mL，46.3mmol）在 THF(200mL) 中的溶液中加入丁基锂（17mL，2.5M 的己烷溶液，42.5mmol）。将二异丙基氨化锂的溶液于 -78℃搅拌 15 分钟。经过 26 分钟的时间，通过滴液漏斗将 (S)-4- 苄基 -3- 丙炔基 -2- 噁唑烷酮（9.0g，38.6mmol）在 THF(100mL) 的溶液加入到二异丙基氨化锂中。在加入过程中，反应温度保持低于 -70℃。加入后，将混合物于 -78℃继续搅拌 30 分钟。然后经过 25 分钟的时间，通过滴液漏斗加入作为在 THF(100mL) 中的溶液的 3- 氧代氮杂环丁烷 -1- 甲酸苄酯（9.5g，46.3mmol）。同样，在试剂加入过程中，反应混合物保持低于 -70℃。于 -78℃继续搅拌 1 小时之后，反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭，然后使其温暖到室温。加入水以溶解任何沉淀的氯化铵，并加入乙酸乙酯。分层，水层用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机萃取物用 5％碳

酸氢钠水溶液洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并浓缩。残余物通过柱色谱纯化（50％乙酸乙酯：50％己烷），得到作为白色结晶固体的 3- 羟基 -3-{(1R)-1- 甲基 -2- 氧代 -2-[(4S)-2- 氧代 -4-（苯甲基）-1,3- 噁唑烷 -3- 基］乙基｝氮杂环丁烷 -1- 甲酸苄酯（6.03g，13.8mmol，36％产率）。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ 7.37(m,8H)，7.20(d,2H)，5.12(s,2H)，4.66(m,1H)，4.27-4.20(m,2H)，4.10(q,1H)，4.03-3.93(m,3H)，3.28(dd,1H)，2.77(dd,1H)，1.29(d,3H)。

[1472] 制备在 30％过氧化氢（13.2mL，138mmol）中的一水合氢氧化锂（1.16g，27.6mmol），随后于 0℃将其慢慢加入到 3- 羟基 -3-{(1R)-1- 甲基 -2- 氧代 -2-[(4S)-2- 氧代 -4-（苯甲基）-1,3- 噁唑烷 -3- 基］乙基｝氮杂环丁烷 -1- 甲酸苄酯（6.03g，13.8mmol）在 THF（80mL）和水（20mL）中的溶液中。在于室温将混合物搅拌 1 小时之后，用 1M 亚硫酸钠（150mL，150mmol）小心地淬灭过氧化氢。真空去除 THF，然后将用浓盐酸将混合物酸化至 pH＝2。水层混合物用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机萃取物经硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩。得到的残余物通过柱色谱纯化（梯度洗脱，5％甲醇：95％二氯甲烷到 10％甲醇：90％二氯甲烷），得到作为无色油的 (2R)-2-(3- 羟基 -1-{[（苯甲基）氧基］羰基｝氮杂环丁 -3- 基）丙酸（2.77g，9.9mmol，72％产率）。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ 7.37-7.31(m,5H)，5.10(s,2H)，3.99(s,2H)，3.93(s,2H)，2.88(q,1H)，1.28(d,3H)；MS(EI)，$C_{14}H_{17}NO_5$：280(MH^+)。

[1473] 向 (2R)-2-(3- 羟基 -1-{[（苯甲基）氧基］羰基｝氮杂环丁 -3- 基）丙酸（2.77g，9.9mmol）在甲苯（100mL）中的溶液中加入三乙胺（1.52mL，10.9mmol），然后加入二苯基磷酸基叠氮化物（2.24mL，10.4mmol）。将混合物加热至 80℃，并保持 2 小时，然后冷却至室温。真空去除挥发性物质，残余物通过柱色谱纯化（梯度洗脱：50％己烷：50％乙酸乙酯直到 100％乙酸乙酯）。分离作为粘性无色浆液状的所需产物 (8R)-8- 甲基 -6- 氧代 -5- 氧杂 -2,7- 二氮杂螺 [3.4] 辛烷 -2- 甲酸苯甲酯（1.84g，6.6mmol，67％产率）。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ 7.39-7.32(m,5H)，5.66(br s,1H)，5.12(s,2H)，4.34(dd,1H)，4.30(dd,1H)，4.17(dd,1H)，4.05(dd,1H)，3.98(q,1H)，1.34(d,3H)。

[1474] 向 (8R)-8- 甲基 -6- 氧代 -5- 氧杂 -2,7- 二氮杂螺 [3.4] 辛烷 -2- 甲酸苯甲酯（1.84g，6.6mmol）在甲醇（66mL）中的溶液中加入湿的 10％ Pd/C(50 质量％，500mg)。得到的悬浮液于 1atm 搅拌 1 小时。然后通过硅藻土过滤去除催化剂。将滤液真空浓缩，得到作为白色固体的 (8R)-8- 甲基 -5- 氧杂 -2,7- 二氮杂螺 [3.4] 辛 -6- 酮（0.99g，定量产率）。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ 5.23(br s,1H)，4.07(d,1H)，4.02(d,1H)，3.92(d,1H)，3.79(d,1H)，3.58(d,1H)，1.38(d,3H)；MS(EI)，$C_6H_{10}N_2O_2$：143(MH^+)。

[1475] 将 (8R)-8- 甲基 -5- 氧杂 -2,7- 二氮杂螺 [3.4] 辛 -6- 酮（937mg，6.6mmol）、乙酸（0.756mL，13.2mmol）和苯甲醛（1.0mL，9.9mmol）在甲醇（65mL）中的溶液用氰基硼氢化钠（829mg，13.2mmol）于室温处理 30 分钟。然后使混合物冷去至 0℃，并加入 3N 盐酸（100mL）。然后真空去除甲醇。得到的水溶液用乙酸乙酯洗涤。将乙酸乙酯洗涤液用 1N 盐酸反萃，将酸性的水相合并，并用碳酸钾来碱化。抛弃有机相。然后将水相混合物用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机萃取物经硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩。得到 93％纯度的所需产物 (8R)-8- 甲基 -2-（苯甲基）-5- 氧杂 -2,7- 二氮杂螺 [3.4] 辛 -6- 酮，其是乳状无色液体（1.33g，5.73mmol，87％产率）。MS(EI)，$C_{13}H_{16}N_2O_2$：233(MH^+)。

[1476] 向 (8R)-8- 甲基 -2-（苯甲基）-5- 氧杂 -2,7- 二氮杂螺 [3.4] 辛 -6- 酮（1.33g，

5.7mmol）在二氧六环（40mL）和水（20mL）中的溶液中加入八水合氢氧化钡（9.0g，28.5mmol），混合物加热至回流 2 小时。冷却到室温后，混合物用 3N 盐酸（10mL）酸化，并加入二氯甲烷（50mL）。二相混合物用碳酸钾（1.6g，11.4mmol）和二碳酸二叔丁酯（2.11g，9.7mmol）处理。于室温剧烈搅拌 17h 之后，经过滤去除固体，并分层。水相用二氯甲烷萃取，合并有机萃取物，经硫酸镁干燥，过滤并浓缩。残余物投入甲醇（60mL）中，并用于回流条件下经 4 小时分两次加入碳酸钾（3.0g，22mmol）来进行处理。冷却后，真空去除甲醇，参与固体直接负载到二氧化硅柱上。纯化（5％甲醇：95％二氯甲烷）后，得到作为无色浆液状的｛(1R)-1-[3-羟基-1-（苯甲基）氮杂环丁-3-基]乙基｝氨基甲酸 1,1-二甲基乙酯（1.07g，3.5mmol，62％产率）。MS(EI)，$C_{17}H_{26}N_2O_3$：307(MH^+)。

[1477] 向｛(1R)-1-[3-羟基-1-（苯甲基）氮杂环丁-3-基]乙基｝氨基甲酸 1,1-二甲基乙酯（1.07g，3.5mmol）在甲醇中的溶液中加入湿的 10％钯／碳（50 质量％，250mg）。使得到的悬浮液经受氢气氛 7 小时，并在整个反应期间加入另外的 250mg 催化剂。然后通过硅藻土过滤去除催化剂。然后将滤液真空浓缩，得到作为无色浆液状的[(1R)-1-(3-羟基氮杂环丁-3-基）乙基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙酯（800mg，定量产率）。MS(EI)，$C_{10}H_{20}N_2O_3$：161(M-叔丁基+H)。

[1478] 向[(1R)-1-(3-羟基氮杂环丁-3-基）乙基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙酯（200mg，0.92mmol）在二氯甲烷（5mL）中加入二异丙基乙胺（228μL，1.38mmol）和 3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基）氨基]苯甲酰氟（根据参考 1 中所述方法制备）(363mg，0.92mmol)。混合物于室温搅拌，然后真空去除挥发性物质。残余物通过柱色谱纯化（50％己烷：50％乙酸乙酯），得到无色薄膜的｛(1R)-1-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基）氨基]苯基｝羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]乙基｝氨基甲酸 1,1-二甲基乙酯（333mg，0.56mmol，61％产率）。^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ 8.47(br s,1H)，7.40(dd,1H)，7.32(d,1H)，7.12(m,1H)，6.81(m,1H)，6.61(m,1H)，4.74(br d,1H)，4.22(d,1H)，4.15-4.07(m,2H)，3.96(br s,1H)，3.77(m,1H)，1.43(s,9H)，1.18(d,3H)；MS(EI)，$C_{23}H_{25}F_3IN_3O_4$：536(M-叔-丁基+H)。

[1479] 于 60℃，将｛(1R)-1-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基）氨基]苯基｝羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]乙基｝氨基甲酸 1,1-二甲基乙酯（333mg，0.56mmol）在甲醇（10mL）中的溶液用盐酸（4N，在二氧六环中，1.4mL，5.6mmol）处理 30 分钟。冷却后，真空去除挥发性物质，得到作为白色固体的 3-[(1R)-1-氨基乙基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基）氨基]苯基｝羰基）氮杂环丁-3-醇盐酸盐（285mg，0.54mmol，97％产率）。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 8.56(s,1H)，7.83(br s,3H)，7.59(dd,1H)，7.39(d,1H)，7.34(m,1H)，7.21(q,1H)，6.69(m,1H)，6.65(s,1H)，4.25(dd,1H)，4.10(dd,1H)，3.98(dd,1H)，3.80(m,1H)，3.48(m,1H)，1.11(dd,3H)；MS(EI)，$C_{18}H_{17}F_3IN_3O_2$：492(MH^+)

[1480] 为得到对映体过量（ee）的该物质，将 3-[(1R)-1-氨基乙基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基）氨基]苯基｝羰基）氮杂环丁-3-醇盐酸盐（21mg，0.040mmol）溶解在二氯甲烷（400μL）中，并用二异丙基乙胺（20μL，0.12mmol）和（R)-(-)-α-甲氧基-α-（三氟甲基）苯乙酰氯于室温处理 15 分钟。取出等分试样，并通过手性 HPLC 分析。发现非对映体过量的 (2S)-N-{(1R)-1-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基）氨基]苯基｝羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]乙基}-3,3,3-三氟-2-（甲氧基）-2-苯基丙酰胺为

91%，经外推 3-[(1R)-1- 氨基乙基]-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇的 ee 也指定为 91%。

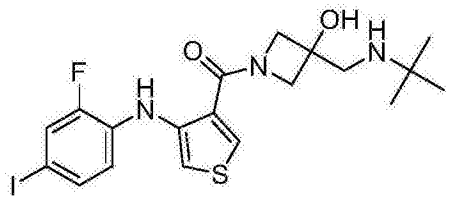
[1481] 实施例 28a. 使用如上所述顺序，以 (R)-4- 苄基 -3- 丙炔基 -2- 噁唑烷酮开始，使用类似步骤制备 3-[(1S)-1- 氨基乙基]-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇，不同之处在于 3- 羟基 -3-{(1S)-1- 甲基 -2- 氧代 -2-[(4R)-2- 氧代 -4-(苯甲基)-1,3- 噁唑烷 -3- 基] 乙基 } 氮杂环丁烷 -1- 甲酸苯甲酯需要从异丙醇进行额外的重结晶。使用实施例 28 所述的以上相同方法，测定 3-[(1S)-1- 氨基乙基]-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇具有 98.4 % 的 ee。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 8.56(s,1H),7.84(br s,3H),7.59(dd,1H),7.39(d,1H),7.34(m,1H),7.21(q,1H),6.69(m,1H),6.65(s,1H),4.25(dd,1H),4.10(dd,1H),3.98(dd,1H),3.80(m,1H),3.48(m,1H),1.11(dd,3H) ;MS(EI), $C_{18}H_{17}F_3IN_3O_2$:492(MH^+)。

[1482] 实施例 28b. 向 3-[(1S)-1- 氨基乙基]-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇 (87.4mg,0.18mmol)(使用类似于实施例 28 所述的方法制备) 中加入在甲醇 (2mL) 中的甲醛 (37% 水溶液，14mg,0.18mmol) 和硼氢化钠 (7mg,0.18mmol)。混合物于室温搅拌 3 小时，然后加入硼氢化钠 (16mg,0.42mmol)。继续搅拌 1.25 小时后，再加入甲醛 (37% 水溶液，1 滴)，混合物于室温搅拌 3 天。然后加入另一小勺硼氢化钠 (～ 50mg)，混合物于室温搅拌 30 分钟。用 1N HCl 淬灭后，反应混合物通过制备级 HPLC 直接纯化。将干净的物质转化为其盐酸盐，得到作为黄色固体的 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-[(1S)-1-(甲基氨基) 乙基] 氮杂环丁 -3- 醇 (21.7mg,0.040mmol,22% 产率)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD) δ 7.47(dd,1H),7.36(d,1H),7.31(m,1H),7.06(q,1H),6.62(dt,1H),4.36(dd,1H),4.21-3.91(m,3H),3.44(q,1H),2.66(s,3H),1.29(br m,3H) ;MS(EI), $C_{19}H_{19}F_3IN_3O_2$:506(MH^+)。

[1483] 实施例 29

[1484] 3-{[(1,1- 二甲基乙基) 氨基] 甲基 }-1-({4-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基]-3- 噻吩基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇

[1485]



[1486] 向 4- 氧代四氢噻吩 -3- 甲酸甲酯 (1.75g,11mmol)(市售产品或使用类似于 Rossy et.al.J.Org.Chem.1980,45(4),617-2 中所述方法制备) 在 15mL 乙醇中的混合物中加入 2- 氟 -4- 碘苯胺 (2.6g,11mmol)，随后加入数滴乙酸。混合物回流 3 小时。将混合物冷却到室温，并且产品沉淀出来。将该产品过滤出来，用乙酸乙酯、乙醚洗涤，真空干燥，得到 4-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基]-2,5- 二氢噻吩 -3- 甲酸甲酯 (1.7g,42 %)。^{1}HNMR(d_6-DMSO):9.80(s,1H),7.71(d,1H),7.49(dd,1H),7.24(t,1H),4.10(t,2H),3.79(t,2H),3.69(s,3H) ;MS(EI), $C_{12}H_{11}FINO_2S$:380(MH^+)。

[1487] 向 4-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基]-2,5- 二氢噻吩 -3- 甲酸甲酯 (1.2g,3.16mmol) 在 10ml 无水甲苯中的溶液中加入 2,3,5,6- 四氯环庚 -2,5- 二烯 -1,4- 二酮 (0.78g,

3.16mmol)。混合物回流2小时。将混合物冷却到50℃,真空浓缩至干并冷却至室温。向残余物中加入乙醇,并使混合物回流数分钟,冷却至室温,并过滤出浅蓝色结晶产品,将其真空干燥,得到4-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]噻吩-3-甲酸甲酯(0.74g,62%)。^{1}HNMR(d_6-DMSO):8.78(s,1H),8.42(d,1H),7.64(d,1H),7.46(d,1H),7.37(t,1H),7.14(s,1H),3.85(s,3H);MS(EI),$C_{12}H_9FINO_2S$:378(MH^+)。

[1488] 将4-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]噻吩-3-甲酸甲酯(0.74g,1.96mmol)在氢氧化钾(0.3g)的乙醇/水(4ml/4ml)溶液中的混合物加热到60℃,并于该温度搅拌30分钟。混合物冷却到室温,用4ml水稀释,并用乙醚萃取。水层用1N HCl酸化至pH 2,产品沉淀并过滤出来,用水洗涤数次并真空干燥,得到4-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]噻吩-3-甲酸(0.59g,83 %)。^{1}H NMR(d_6-DMSO):13.20(s,1H),9.13(s,1H),8.35(d,1H),7.62(dd,1H),7.48-7.38(m,2H),7.11(s,1H);MS(EI),$C_{11}H_7FINO_2S$:362(MH).

[1489] 将4-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]噻吩-3-甲酸(200mg,0.551mmol)、4-(二甲基氨基)吡啶(202mg,1.65mmol)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(127mg,0.662mmol)溶解在DMF(3mL)中。混合物于环境温度搅拌5分钟,然后加入3-(羟甲基)氮杂环丁-3-醇盐酸盐(72mg,0.516mmol),并将混合物搅拌15小时。混合物在乙酸乙酯和20%柠檬酸之间分配。水相部分用乙酸乙酯萃取。合并的有机部分用5%氯化锂溶液、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,然后经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。残余物从二氯甲烷结晶,得到作为米色晶体的1-({4-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-3-噻吩基}羰基)-3-(羟甲基)氮杂环丁-3-醇(247mg,0.551mmol,定量产率):MS(EI),$C_{15}H_{14}FIN_2O_3S$:449(MH^+)。

[1490] 将1-({4-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-3-噻吩基}羰基)-3-(羟甲基)氮杂环丁-3-醇(247mg,0.551mmol)悬浮在二氯甲烷(10mL)中,并用4-(二甲基氨基)吡啶(80mg,0.661mmol)和2,4,6-三异丙基苯磺酰氯(183mg,0.604mmol)于室温处理15小时。将混合物吸附到二氧化硅上,并经柱色谱纯化(硅胶,30%乙酸乙酯/己烷洗脱),得到2,4,6-三(1-甲基乙基)苯磺酸[1-({4-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-3-噻吩基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲酯(101mg,0.141mmol,26%产率):MS(EI),$C_{30}H_{36}FIN_2O_5S_2$:715(MH^+)。

[1491] 将2,4,6-三(1-甲基乙基)苯磺酸[1-({4-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-3-噻吩基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]甲酯(101mg,0.141mmol)溶解在四氢呋喃(2mL),并用氢化钠(在油中的60wt%悬浮液;17mg,0.425mmol)于室温处理20分钟。加入四氢呋喃(2mL)和叔丁胺(0.1mL),混合物于环境温度搅拌16小时。混合物真空浓缩,并在乙酸乙酯和水之间分配。有机部分用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过反相HPLC纯化,合并干净的组分,用饱和碳酸氢钠溶液中和,并真空去除有机溶剂。得到的残余物用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机部分用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到3-{[(1,1-二甲基乙基)氨基]甲基}-1-({4-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-3-噻吩基}羰基)氮杂环丁-3-醇(8mg,0.016mmol,11%产率):^{1}H NMR(400MHz,d_6-DMSO):9.64(br,1H),8.08(d,1H),7.59(dd,1H),7.44(dd,1H),7.36(t,1H),7.12(d,1H),4.39(d,1H),4.22(d,1H),4.03(d,1H),3.80(d,1H),2.68(br,2H)1.04(s,9H);MS(EI),$C_{19}H_{23}FIN_3O_2S$:504(MH^+)。

[1492] 使用相同或类似合成技术并且如果需要以可替代的试剂来替换,制备以下本发明

的化合物：

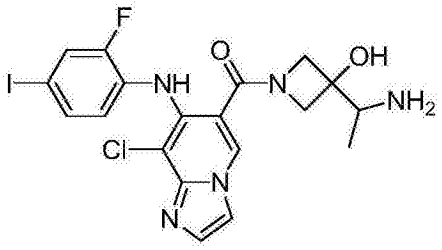
[1493] 实施例 29(a).3-[(二甲基氨基)甲基]-1-({4-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-3-噻吩基}羰基)氮杂环丁-3-醇：^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD)：7.91(d,1H),7.46-7.41(m,2H),7.33(t,1H),7.00(d,1H),4.66(s,1H),4.49(s,1H),4.30(s,1H),4.15(s,1H),3.54(s,1H),3.17-3.13(m,3H),2.90(s,2H),1.87-1.83(m,3H)；MS(EI)，$C_{17}H_{19}FIN_3O_2S$：476(MH^+)。

[1494] 实施例 29(b).1-({4-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-3-噻吩基}羰基)氮杂环丁-3-胺：^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD)：7.90(d,1H),7.46-7.41(m,2H),7.31(t,1H),6.99(d,1H),4.47(br.s,2H),4.22-4.16(m,2H)；MS(EI)，$C_{14}H_{13}FIN_3OS$：418(MH^+)。

[1495] 实施例 30

[1496] 3-(1-氨基乙基)-1-({8-氯-7-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}羰基)氮杂环丁-3-醇

[1497]



[1498] 向冷却到 0℃的氢化钠(72mg,1.75mmol,60wt%)在四氢呋喃(1mL)中的悬浮液中加入硝基乙烷(125μL,1.75mmol)。使该悬浮液温暖至室温,并搅拌 15 分钟,然后再冷却到 0℃。向该悬浮液中逐滴加入 3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸 1,1-二甲基乙酯(300mg,1.75mmol,在 2mL 四氢呋喃中)(使用类似于参考 3 所述的方法制备)。悬浮液于室温搅拌 1 小时。反应混合物通过加入 20%柠檬酸水溶液来淬灭,然后用乙酸乙酯分配。水相部分使用乙酸乙酯萃取两次,合并的有机部分用饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到无色油,该无色油通过柱色谱纯化。用 30%乙酸乙酯/己烷洗脱,将分离的产品真空浓缩,得到作为无色油的 3-羟基-3-(1-硝基乙基)氮杂环丁烷-1-甲酸 1,1-二甲基乙酯(250mg,1.02mmol(58%))。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)：6.46(s,1H),5.01(q,1H),4.24-3.97(m,2H),3.77-3.60(m,2H),1.41(d,3H),1.39(s,9H)。

[1499] 将 3-羟基-3-(1-硝基乙基)氮杂环丁烷-1-甲酸 1,1-二甲基乙酯溶解在甲醇(5mL)中,并用在二氧六环中的 4N HCl 处理。将该溶液短暂加热至回流,然后真空浓缩,得到作为白色固体的 3-(1-硝基乙基)氮杂环丁-3-醇盐酸盐(178mg,0.98mmol(96%))。^{1}H NMR(400MHz, DMSO)：9.30(br s,1H),8.96(br s,1H),5.12(q,1H),4.44-4.38(m,1H),4.22-4.17(m,1H),3.94-3.87(m,1H),3.85-3.77(m,1H),1.44(d,3H)。

[1500] 将 8-氯-7-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(150mg,0.35mmol)(使用类似于 US 2006030610 和 US 2005054701 所述的方法制备)、N,N-二异丙基乙胺(300μL,1.74mmol)、PyBOP(180mg,0.35mmol)和 3-(1-硝基乙基)氮杂环丁-3-醇盐酸盐(76mg,0.42mmol)在二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液于室温搅拌 15 小时。然后使反应混合物在 5%氯化锂水溶液和乙酸乙酯之间分配。水相部分用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机部分用 20%柠檬酸水溶液、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到棕色残余物,该棕色残余物通过柱色谱纯化。用在二氯甲烷中的 5%甲醇洗脱,将分离的产品真空浓缩,

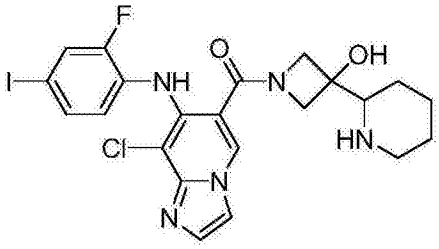
得到作为黄色泡沫的1-({8-氯-7-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}羰基)-3-(1-硝基乙基)氮杂环丁-3-醇(195mg,0.35mmol(100%))。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.28(s,1H),7.68(s,1H),7.59(s,1H),7.43(d,1H),7.31(d,1H),7.23(br s,1H),6.55-6.51(m,1H),6.02(br s,1H),4.79(q,1H),4.45-3.96(4H),1.56(d,3H)。MS(EI),$C_{20}H_{19}ClFIN_6O_4$:560(MH^+)。

[1501] 向1-({8-氯-7-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}羰基)-3-(1-硝基乙基)氮杂环丁-3-醇(195mg 0.35mmol)在四氢呋喃/水(5mL,4:1)中的溶液中加入铁粉(193mg,3.5mmol)和甲酸铵(438mg,7.0mmol)。混合物于80℃搅拌1小时,然后冷却至室温,并通过硅藻土垫过滤。硅藻土用沸腾的乙醇(20mL)洗涤三次。滤液真空浓缩,残余物用乙酸乙酯稀释。经硅藻土垫过滤去除沉淀,滤液用水分配。水相部分用乙酸乙酯萃两次。合并的有机部分用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到黄色残余物,该黄色残余物通过制备级反相HPLC纯化。将分离的产品真空浓缩,得到作为白色固体的3-(1-氨基乙基)-1-({8-氯-7-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}羰基)氮杂环丁-3-醇乙酸盐(35mg,0.05mmol(15%))。^{1}H NMR(400MHz,DMSO):8.79(s,1H),8.00(s,1H),7.61(s,1H),7.54(d,1H),7.32(d,1H),6.54-6.48(m,1H),4.24-4.13(m,1H),3.98-3.84(m,2H),3.61-3.56(m,1H),2.83(q,1H),0.92-0.88(m,3H);MS(EI),$C_{19}H_{18}ClFIN_5O_2$:530(MH^+)。

[1502] 实施例31

[1503] 1-({8-氯-7-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}羰基)-3-哌啶-2-基氮杂环丁-3-醇

[1504]



[1505] 向2-(3-羟基-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}氮杂环丁-3-基)哌啶-1-甲酸1,1-二甲基乙酯(595mg,1.52mmol)(使用类似于参考5所述的方法制备)在甲醇(5mL)中的溶液中加入催化剂钯/碳(5wt%)。异相混合物在氢气气氛中于环境压力搅拌15小时,然后过滤。滤液真空浓缩,得到作为无色薄膜的2-(3-羟基氮杂环丁-3-基)哌啶-1-甲酸1,1-二甲基乙酯(385mg,1.50mmol(98%)),其无需进一步纯化。

[1506] 将8-氯-7-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(78mg,0.18mmol)(使用类似于US 2006030610和US 2005054701中所述的方法制备)、2-(3-羟基氮杂环丁-3-基)哌啶-1-甲酸1,1-二甲基乙酯(46.7mg,0.18mmol)、4-(二甲基氨基)吡啶(66mg,0.55mmol)、乙基最后的1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(42mg,0.21mmol)在二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液于室温搅拌15小时。反应混合物在5%氯化锂水溶液和乙酸乙酯之间分配,水相部分用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机部分用1N HCl、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到棕色残余物,该棕色残余物通过柱色谱纯化。用乙酸乙酯洗脱,将分离的产品真空浓缩,得到作为白色固体的

2-[1-({8- 氯 -7-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -6- 基 } 羰基)-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基] 哌啶 -1- 甲酸 1,1- 二甲基乙酯 (101mg,0.15mmol(83%))。将该固体立即溶解在甲醇 (5mL) 中,并加入在二氧六环中的 4N HCl。将该溶液短暂加热至回流,然后真空浓缩。得到的残余物通过制备级反相 HPLC 纯化。将分离的产品真空浓缩,得到作为白色固体的 1-({8- 氯 -7-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -6- 基 } 羰基)-3- 哌啶 -2- 基氮杂环丁 -3- 醇乙酸盐 (36mg,0.06mmol(40%))。^{1}H NMR(400MHz, DMSO) :8.78(s,1H),8.19(s,0.5H),8.15(s,0.5H),8.00(s,1H),7.62(s,1H),7.55(d,1H),7.31(d,1H),6.54-6.49(m,1H),4.24-4.12(m,1H),3.97-3.86(m,2H),3.63-3.56(m,1H),2.98-2.90(m,1H),2.50-2.40(m,1H),1.72-1.61(m,1H),1.56-1.43(m,2H),1.32-1.14(m,2H),1.07-0.94(m,1H) ;MS(EI), $C_{22}H_{22}ClFIN_5O_2$:570(MH^+)。

[1507] 使用相同或类似合成技术和 / 或用可替代的试剂来替换,制备以下本发明的化合物 :

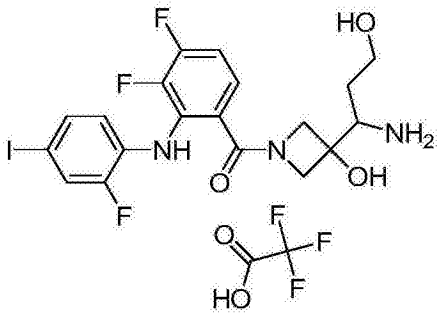
[1508] 实施例 31(a).1-({4- 氟 -5-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基]-1- 甲基 -1H- 苯并咪唑 -6- 基 } 羰基)-3- 哌啶 -2- 基氮杂环丁 -3- 醇乙酸盐 :^{1}H NMR(400MHz, DMSO) :8.35(s,1H),7.84-7.77(m,1H),7.54-7.49(m,2H),7.25(d,1H),6.31-6.25(m,1H),4.04-3.92(m,2H),3.90(s,3H),3.86-3.78(m,1H),3.70-3.62(m,1H),2.94-2.85(m,1H),2.45-2.32(m,2H),1.66-1.36(m,3H),1.26-1.08(m,2H),1.01-0.80(m,1H) ;MS(EI), $C_{23}H_{24}F_2IN_5O_2$:568(MH^+)。

[1509] 实施例 31(a).1-({7-[(4- 溴 -2- 氯苯基) 氨基]-8- 氯咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -6- 基 } 羰基)-3- 哌啶 -2- 基氮杂环丁 -3- 醇乙酸盐 :^{1}H NMR(400MHz, DMSO) :8.87(s,1H),8.29(s,0.5H),8.21(s,0.5H),8.04(s,1H),7.67-7.63(m,2H),7.32(d,1H),6.59(d,1H),4.35-4.22(m,1H),4.08-3.98(m,2H),3.72-3.67(m,1H),2.96-2.88(m,1H),2.50-2.44(m,2H),1.66-1.42(m,3H),1.26-1.17(m,2H),1.04-0.94(m,1H) ;MS(EI), $C_{22}H_{22}BrCl_2N_5O_2$:540(MH^+)。

[1510] 实施例 32

[1511] 3-(1- 氨基 -3- 羟丙基)-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇三氟乙酸盐

[1512]



[1513] 将叔丁醇钾 (1.393g,12.4mmol) 和 [2-(1,3- 二氧杂环戊 -2- 基) 乙基]- 三苯基溴化鏻 (5.51g,12.4mmol) 于环境温度在乙醚 (30mL) 中搅拌 1 小时。加入 3- 氧代氮杂环丁烷 -1- 甲酸苯甲酯 (1.025g,5.0mmol)(使用类似于参考 3 所述的方法制备),混合物于 35℃搅拌 6 小时,然后于环境温度搅拌 4 天。混合物经硅藻土过滤,固体用乙醚洗涤。滤液

用水、盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩。经柱色谱（硅胶，在已烷中的20％乙醚），得到3-[2-(1,3-二氧杂环戊-2-基）亚乙基]氮杂环丁烷-1-甲酸苯甲酯（220mg，0.761mmol，15％产率）：^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：7.39-7.28(m,5H)，5.43-5.35(m,1H)，5.11(s,2H)，4.89(t,1H)，4.56(br d,4H)，4.00-3.92(m,2H)，3.91-3.83(m,2H)，2.27(br t,2H)。

[1514] 将3-[2-(1,3-二氧杂环戊-2-基）亚乙基]氮杂环丁烷-1-甲酸苯甲酯（220mg，0.761mmol）和4-甲基吗啉N-氧化物（287mg，2.45mmol）溶解在丙酮/水（4:1；10mL）中，并加入四氧化锇（4wt.％，在水中；0.05mL）。溶液于环境温度搅拌20小时，然后用饱和硫酸氢钠溶液（2mL）淬灭，并真空浓缩。残余物在乙酸乙酯和盐水之间分配。水相部分用乙酸乙酯萃取。合并的有机部分用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩。经柱色谱（硅胶，乙酸乙酯），得到3-[2-(1,3-二氧杂环戊-2-基)-1-羟乙基]-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸苯甲酯（244mg，0.755mmol，99％产率）：^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：7.38-7.28(m,5H)，5.11-5.07(m,3H)，4.14-4.01(m,4H)，3.96-3.86(m,5H)，3.47(d,1H)，2.97-2.94(m,1H)，1.98-1.84(m,2H)。

[1515] 将3-[2-(1,3-二氧杂环戊-2-基)-1-羟乙基]-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸苯甲酯（235mg，0.728mmol）溶解在甲醇（5mL），并用5wt％钯/碳（50mg）在氢气中于环境温度处理1.5小时。过滤混合物，并将滤液真空浓缩，得到3-[2-(1,3-二氧杂环戊-2-基)-1-羟乙基]氮杂环丁-3-醇（0.729mmol）：MS(EI)，$C_8H_{15}NO_4$：190(MH^+)。

[1516] 将3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基）氨基]苯甲酸（287mg，0.730mmol）（使用类似于US 7,019,033所述的方法制备）、4-(二甲基氨基）吡啶（178mg，1.46mmol）和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐（168mg，0.88mmol）溶解在DMF(3mL)中。混合物于环境温度搅拌10分钟，然后加入在DMF(2mL)中的3-[2-(1,3-二氧杂环戊-2-基)-1-羟乙基]氮杂环丁-3-醇（0.729mmol），并将混合物搅拌15小时。混合物在乙酸乙酯和5％氯化锂溶液之间分配。有机部分用20％柠檬酸、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤，然后经无水硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩。经柱色谱（硅胶，梯度洗脱，90％乙酸乙酯/已烷到100％乙酸乙酯），得到1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基）氨基]苯基}羰基)-3-[2-(1,3-二氧杂环戊-2-基)-1-羟乙基]氮杂环丁-3-醇（148mg，0.262mmol，36％产率）：MS(EI)，$C_{21}H_{20}F_3IN_2O_5$：565(MH^+)。

[1517] 将1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基）氨基]苯基}羰基)-3-[2-(1,3-二氧杂环戊-2-基)-1-羟乙基]氮杂环丁-3-醇（148mg，0.262mmol）溶解在二氯甲烷（10mL）中，并用4-(二甲基氨基）吡啶（38mg，0.31mmol）、三乙胺（0.036mL，0.262mmol）和2,4,6-三异丙基苯磺酰氯（303mg，1.0mmol）于35℃处理15小时。加入2,4,6-三异丙基苯磺酰氯（100mg，0.33mmol），并将混合物于35℃搅拌3.5小时。将混合物吸附到二氧化硅上，经柱色谱（硅胶，40-50％乙酸乙酯/已烷，然后是100％乙酸乙酯）纯化，得到2,4,6-三(1-甲基乙基）苯磺酸1-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基）氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]-2-(1,3-二氧杂环戊-2-基）乙酯（30mg，0.0361mmol，14％产率）：MS(EI)，$C_{36}H_{42}F_3IN_2O_7S$：831(MH^+)。

[1518] 将2,4,6-三(1-甲基乙基）苯磺酸1-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基）氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]-2-(1,3-二氧杂环戊-2-基）乙酯（50mg，

0.060mmol）溶解在四氢呋喃（1mL）中，并冷却到0℃。加入氢化钠（在油中的60wt％悬浮液；7mg，0.18mmol），混合物于0℃搅拌45分钟。混合物用饱和碳酸氢钠溶液淬灭，并用乙酸乙酯分配。水相部分用乙酸乙酯萃取。合并的有机部分用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩。经柱色谱（硅胶，50％乙酸乙酯／己烷洗脱），得到6-{[2-(1,3-二氧杂环戊-2-基甲基)-1-氧杂-5-氮杂螺[2.3]己-5-基]羰基}-2,3-二氟-N-(2-氟-4-碘苯基）苯胺（31mg，0.057mmol，94％产率）：MS(EI)，$C_{21}H_{18}F_3IN_2O_4$：547(MH^+)。

[1519] 将6-{[2-(1,3-二氧杂环戊-2-基甲基)-1-氧杂-5-氮杂螺[2.3]己-5-基]羰基}-2,3-二氟-N-(2-氟-4-碘苯基）苯胺（31mg，0.057mmol）溶解在二甲基甲酰胺（0.5mL）中，并加入叠氮化钠（20mg，0.308mmol）。混合物于环境温度搅拌22小时。混合物在乙酸乙酯和5％氯化锂溶液之间分配。水相部分用乙酸乙酯萃取。合并的有机部分用水、盐水洗涤，然后经无水硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩。经柱色谱（硅胶，50％乙酸乙酯／己烷洗脱），得到3-[1-叠氮基-2-(1,3-二氧杂环戊-2-基）乙基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基）氨基]苯基}羰基）氮杂环丁-3-醇（25mg，0.042mmol，74％产率）：MS(EI)，$C_{21}H_{19}F_3IN_5O_4$：590(MH^+)。

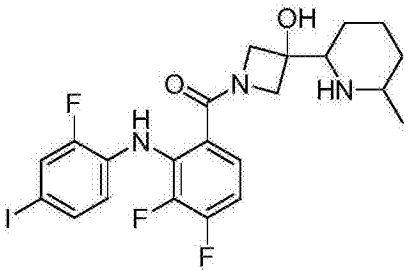
[1520] 将3-[1-叠氮基-2-(1,3-二氧杂环戊-2-基）乙基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基）氨基]苯基}羰基）氮杂环丁-3-醇（24mg，0.041mmol）溶解在四氢呋喃（0.5mL），并用5％盐酸水溶液（0.5mL）于环境温度处理15小时。混合物用饱和碳酸氢钠溶液中和，并用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机部分用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，得到3-叠氮基-3-[1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基）氨基]苯基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]丙醛（21mg，0.0385mmol），将其悬浮在乙醇（2mL）中，并用硼氢化钠（5mg，0.132mmol）于环境温度处理2小时。混合物用乙酸（4滴）淬灭，并真空浓缩。残余物在饱和碳酸氢钠溶液和乙酸乙酯之间分配。水相部分用乙酸乙酯萃取。合并的有机部分用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩。经柱色谱（硅胶，70-80％乙酸乙酯／己烷洗脱），得到3-(1-叠氮基-3-羟丙基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基）氨基]苯基}羰基）氮杂环丁-3-醇（14mg，0.0255mmol，得自3-[1-叠氮基-2-(1,3-二氧杂环戊-2-基）乙基]-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基）氨基]苯基}羰基）氮杂环丁-3-醇的62％产率）：^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：8.33(br s，1H)，7.40(dd，1H)，7.32(br d，1H)，7.13(br t，1H)，6.83(br q，1H)，6.61(ddd，1H)，4.32-3.94(m，4H)，3.92-3.84(m，1H)，3.82-3.71(m，2H)，2.56(br，1H)，1.94(br，2H)，1.26(br，1H)；MS(EI)，$C_{19}H_{17}F_3IN_5O_3$：548(MH^+)。

[1521] 将3-(1-叠氮基-3-羟丙基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基）氨基]苯基}羰基）氮杂环丁-3-醇（14mg，0.0255mmol）溶解在四氢呋喃和水（1:1，0.5mL）中，并加入负载了三苯基膦的聚合物（～3mmol/g；20mg，0.06mmol）。混合物于55℃搅拌1小时。加入三苯基膦（10mg，0.038mmol），混合物于55℃搅拌1.5小时。将混合物过滤，且滤液通过反相HPLC纯化，得到3-(1-氨基-3-羟丙基)-1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基）氨基]苯基}羰基）氮杂环丁-3-醇三氟乙酸盐（1.7mg，0.003mmol，10％产率）：^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：7.47(dd，1H)，7.36(br d，1H)，7.33-7.28(m，1H)，7.05(br q，1H)，6.62(ddd，1H)，4.38-4.26(m，1H)，4.18-4.00(m，2H)，3.98-3.88(m，1H)，3.78-3.67(m，2H)，3.61-3.56(m，1H)，1.87-1.70(m，2H)；MS(EI)，$C_{19}H_{19}F_3IN_3O_3$：522(MH^+)。

[1522] 实施例 33

[1523] 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-(6- 甲基吡啶 -2- 基) 氮杂环丁 -3- 醇

[1524]



[1525] 经过 5 分钟的时间,向冷却到 -78℃的 N,N- 二异丙胺 (1.6mL,11.2mmol) 在 THF(15mL) 中的溶液中逐滴加入 n-BuLi 在已烷 (4.5mL,11.2mmol) 中的 2.5M 溶液,混合物于该温度继续搅拌 15 分钟。然后经过 20 分钟的时间逐滴加入 6- 甲基 -1-(苯甲基) 哌啶 -2- 腈 (2.4g,11.2mmol)(使用类似于 Bonin et.al.Tet.Lett.1982,23(33),3369-72 所述的方法制备) 在 THF(10mL) 中的溶液,并将反应混合物再搅拌 30 分钟。接下来,经过 30 分钟的时间,逐滴加入 3- 氧代氮杂环丁烷 -1- 甲酸 1,1- 二甲基乙酯 (1.3g,7.5mmoL)(使用类似于实施例 3 所述的方法制备) 在 THF(10mL) 中的溶液。反应混合物逐步温暖到室温,并使其搅拌过夜。反应混合物用 10%柠檬酸淬灭,并用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。合并的有机层用水、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,然后过滤并真空浓缩,得到作为黄色油的粗产品。通过快速色谱 (30%乙酸乙酯 / 已烷洗脱) 进一步纯化,得到作为淡黄色油的 3-[2- 氰基 -6- 甲基 -1-(苯甲基) 哌啶 -2- 基]-3- 羟基氮杂环丁烷 -1- 甲酸 1,1- 二甲基乙酯 (0.2g,7% 产率)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) :7.17-7.40(m,5H),4.42(d,1H),4.04-4.18(m,1H),3.83-4.00(m,1H),3.70-3.75(m,2H),1.70-1.87(m,4H),1.45(s,3H),1.41(s,9H),1.22-1.26(m,1H),1.13-1.18(m,2H) ;MS(EI), $C_{22}H_{31}N_3O_3$:386(MH^+)。

[1526] 将搅拌中的 3-[2- 氰基 -6- 甲基 -1-(苯甲基) 哌啶 -2- 基]-3- 羟基氮杂环丁烷 -1- 甲酸 1,1- 二甲基乙酯 (180mg,0.47mmol) 在乙醇 (1mL) 中的溶液中加入乙酸 (53.5μL,0.94mmol),然后加入氰基硼氢化钠 (58.7mg,0.94mmol),并将反应混合物于 70℃搅拌过夜。冷却至室温后,将悬浮液通过硅藻土过滤,固体用另外的乙醇洗涤乙醇。滤液真空浓缩,并投入乙酸乙酯 (30mL) 中。有机层用 2M 氢氧化钠溶液洗涤。将氢氧化钠层分离并用乙酸乙酯 (10mL) 洗涤。合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥并真空浓缩,得到作为黄色油的 3- 羟基 -3-[6- 甲基 -1-(苯甲基) 哌啶 -2- 基] 氮杂环丁烷 -1- 甲酸 1,1- 二甲基乙酯粗产品 (60mg,36%产率)。粗产品进一步使用而无需纯化。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) :7.22-7.35(m,5H),4.08(d,1H),3.85-3.96(m,3H),3.57(d,1H),3.33-3.36(m,1H),2.91-3.06(m,2H),1.63-1.70(m,4H),1.44(s,9H),1.23(d,3H),1.05(d,2H) ;MS(EI), $C_{21}H_{32}N_2O_3$:361(MH^+)。

[1527] 向 3- 羟基 -3-[6- 甲基 -1-(苯甲基) 哌啶 -2- 基] 氮杂环丁烷 -1- 甲酸 1,1- 二甲基乙酯 (60mg,0.16mmol) 在甲醇 (0.5mL) 中的溶液中加入氯化氢 (4N,在二氧六环中,0.5mL),并将反应混合物于 60℃搅拌 1 小时。反应混合物冷却到室温并真空浓缩,并于甲醇和二乙醚共沸 3 次。经干燥后,得到作为暗棕色残余物的 3-[6- 甲基 -1-(苯甲基)

哌啶 -2- 基] 氮杂环丁 -3- 醇盐酸盐 (40mg,81％产率),其进一步使用而无需纯化。^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) :7.58-7.63(m,2H),7.47-7.49(m,3H),4.78(d,1H),4.44-4.62(m,2H),4.29(s,2H),4.22-4.26(m,1H),4.12-4.18(m,1H),4.08(s,1H),1.60-2.00(m,8H),1.48(d,3H) ;MS(EI), $C_{16}H_{25}ClN_2O$:261(MH^+)。

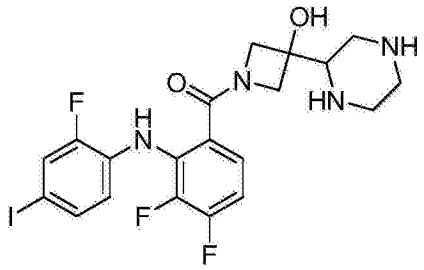
[1528] 向 3-[6- 甲基 -1-(苯甲基) 哌啶 -2- 基] 氮杂环丁 -3- 醇盐酸盐 (40mg,0.13mmol) 在乙酸乙酯 (3mL) 中的溶液中加入乙酸 (0.5mL) 和 Pd/C(50mg),混合物于 35psi 氢化 3 小时。反应混合物通过硅藻土过滤。滤液真空浓缩。将得到的残余物溶解在少量乙酸乙酯中,加入浓盐酸,并将混合物真空浓缩,得到 3-[6- 甲基哌啶 -2- 基] 氮杂环丁 -3- 醇二盐酸盐粗产品 (20mg,54％)。该粗产品进一步使用而无需纯化。^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) :4.20-4.40(m,1H),4.00-4.10(m,1H),3.60-3.90(m,2H),1.50-2.00(m,6H),1.45(d,3H),1.26-1.30(m,1H) ;MS(EI), $C_9H_{20}Cl_2N_2O$:171(MH^+)。

[1529] 向 3-[6- 甲基哌啶 -2- 基] 氮杂环丁 -3- 醇二盐酸盐 (20mg,0.08mmol) 在 DMF(1mL) 的 0℃溶液中加入 N,N- 二异丙基乙胺 (42μL,0.26mmol),然后加入 3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯甲酰氟 (32mg,0.08mmol)(使用类似于参考 1 所述的方法制备),反应混合物于 0℃搅拌 30 分钟。混合物用乙腈稀释,并通过制备级反相 HPLC 纯化 (含有 0.1％ TFA 的 CH_3CN/H_2O)。收集组分并冻干,得到作为白色固体的 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-(6- 甲基哌啶 -2- 基) 氮杂环丁 -3- 醇乙酸盐 (7mg,16％产率)。^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) :7.44-7.50(m,1H),7.34-7.37(m,1H),7.28-7.32(m,1H),7.02-7.12(m,1H),6.60-6.63(m,1H),4.10-4.30(m,2H),3.95-4.09(m,2H),3.80-3.95(m,1H),3.55-3.65(m,1H),3.34-3.36(m,1H),1.90(s,3H),1.62-1.84(m,6H),1.40-1.52(m,1H),1.33(d,3H) ;MS(EI), $C_{22}H_{23}F_3IN_3O_2$:546(MH^+)。

[1530] 实施例 34

[1531] 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3- 哌嗪 -2- 基氮杂环丁 -3- 醇

[1532]



[1533] 于 -78℃向市售 1,4- 双 (苯甲基) 哌嗪 -2,5- 二酮 (2.0g,6.8mmol) 在干 THF(50mL) 中的溶液中加入二异丙基氨化锂 (在庚烷 /THF/ 乙苯中的 2.0M 溶液,3.4mL,6.8mmol)。得到的红棕色悬浮液于 -78℃搅拌 23 分钟,然后通过注射泵经 30 分钟的时间加入 3- 氧代氮杂环丁烷 -1- 甲酸 1,1- 二甲基乙酯 (770mg,4.5mmol) 在 THF(10mL) 中的溶液。当将混合物经 3 小时温暖至室温时,其变为亮黄色溶液。混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭。加入水以溶解沉淀的盐,得到的混合物用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。残余物通过柱色谱纯化 (60％乙酸乙酯 :40％己烷),得到作为无色泡沫的 3-[3,6- 二氧代 -1,4- 双 (苯甲基) 哌嗪 -2- 基]-3- 羟基氮杂环丁烷 -1- 甲

酸 1,1- 二甲基乙酯 (1.04g,2.23mmol,50％产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.39-7.29(m,7H),7.23-7.19(m,3H),5.34(d,1H),4.82(d,1H),4.58(d,1H),4.37(d,1H),4.37(d,1H),4.22(d,1H),4.15(s,1H),4.08(d,1H),3.97(d,1H),3.75(d,1H),3.74(d,1H),3.67(d,1H),3.64(br s,1H),1.43(s,9H)。

[1534] 将 3-[3,6- 二氧代 -1,4- 双 (苯甲基) 哌嗪 -2- 基]-3- 羟基氮杂环丁烷 -1- 甲酸 1,1- 二甲基乙酯 (1.04g,2.2mmol) 在甲醇 (10mL) 中的溶液用在二氧六环中的氯化氢 (4N,5.5mL,22mmol) 于 60℃处理 25 分钟。冷却至室温后,将溶液浓缩。向残余物中加入乙酸乙酯和 2N 盐酸,并分相。抛弃有机相。水相用 5M 氢氧化钠碱化,得到的溶液用乙酸乙酯萃取四次。合并的有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。残余物通过柱色谱纯化 (85％二氯甲烷 :14％甲醇 :1％氢氧化铵水溶液),得到作为无色薄膜的 3-(3- 羟基氮杂环丁 -3- 基)-1,4- 双 (苯甲基) 哌嗪 -2,5- 二酮 (493mg,1.35mmol,61％产率)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.28(m,6H),7.25-7.20(m,4H),5.39(d,1H),4.80(d,1H),4.44(d,1H),4.36(d,1H),4.26(d,1H),4.11(s,1H),3.97(d,1H),3.83(d,1H),3.71(d,1H),3.27(m,2H) ;MS(EI),$C_{21}H_{23}N_3O_3$:366(MH^+)。

[1535] 将 3-(3- 羟基氮杂环丁 -3- 基)-1,4- 双 (苯甲基) 哌嗪 -2,5- 二酮 (493mg,1.35mmol) 在乙二醇二甲醚 (12mL) 中的溶液用硼氢化钠 (511mg,13.5mmol) 处理,然后慢慢加入三氟化硼乙醚 (boron trifluoride diethyl etherate)。然后将反应混合物加热回流 3 小时。冷却至 0℃后,加入甲醇 (17mL),然后小心地加入浓盐酸 (7mL)。得到的混合物加热回流 70 分钟。冷却至室温后,经过滤去除不溶性残余物。将滤液浓缩至体积约 10mL 的含水混合物。将该混合物冷却到 0℃,然后用 5M 氢氧化钠 (约 17mL) 碱化至 pH 10。然后加入二氯甲烷 (10mL),接着加入二碳酸二叔丁酯 (442mg,2.03mmol)。混合物温暖至室温,并搅拌 15 分钟。分层,水层用二氯甲烷萃取两次。合并有机萃取物,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。残余物通过柱色谱纯化 (70％己烷 :30％乙酸乙酯),得到作为白色泡沫的 3-[1,4- 双 (苯甲基) 哌嗪 -2- 基]-3- 羟基氮杂环丁烷 -1- 甲酸 1,1- 二甲基乙酯 (408mg,0.93mmol,69％产率)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.24(m,10H),4.12(br s,1H),3.88(d,1H),3.78-3.65(m,4H),3.53(d,1H),3.43(d,1H),3.21(m,1H),2.80(br s,1H),2.66(m,1H),2.57-2.37(m,4H),1.41(s,9H) ;MS(EI),$C_{26}H_{35}N_3O_3$:438(MH^+)。

[1536] 向 3-[1,4- 双 (苯甲基) 哌嗪 -2- 基]-3- 羟基氮杂环丁烷 -1- 甲酸 1,1- 二甲基乙酯 (408mg,0.93mmol) 在甲醇 (15mL) 中的溶液中加入 10％钯 / 碳 (湿的),使得到的悬浮液经受氢气氛 21 小时。催化剂通过硅藻土过滤去除,滤饼用甲醇漂洗和。将合并的滤液浓缩,得到作为棕色浆液状的 3- 羟基 -3- 哌嗪 -2- 基氮杂环丁烷 -1- 甲酸 1,1- 二甲基乙酯 (227mg,0.88mmol,95％产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 3.94-3.76(m,5H),3.12(m,1H),3.01(m,1H),2.94-2.81(m,3H),2.78-2.70(m,2H) ;MS(EI),$C_{12}H_{23}N_3O_3$:258(MH^+)。

[1537] 向 3- 羟基 -3- 哌嗪 -2- 基氮杂环丁烷 -1- 甲酸 1,1- 二甲基乙酯 (227mg,0.88mmol) 和 N,N- 二异丙基乙胺 (436μL,2.64mmol) 在 THF(5mL) 中的溶液中加入 2- 硝基苯磺酰氯 (195mg,0.88mmol)。混合物于室温搅拌 2 小时。将该溶液浓缩,残余物通过柱色谱纯化 (95％二氯甲烷 :5％甲醇),得到作为白色泡沫的 3- 羟基 -3-{4-[(2- 硝基苯基) 磺酰基] 哌嗪 -2- 基 } 氮杂环丁烷 -1- 甲酸 1,1- 二甲基乙酯 (308mg,0.70mmol,79％产率)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.98(m,1H),7.72(m,2H),7.64(m,1H),3.96(d,1H),3.94(d,1H),

3.85(d,1H),3.79(d,1H),3.79-3.73(m,2H),3.11(m,1H),3.05(dd,1H),3.00(br s,1H),2.94(dt,1H),2.78(dt,1H),2.68(dd,1H),1.45(s,9H)。

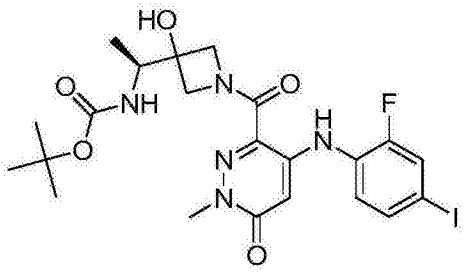
[1538] 向 3- 羟基 -3-{4-[(2- 硝基苯基)磺酰基]哌嗪 -2- 基}氮杂环丁烷 -1- 甲酸 1,1- 二甲基乙酯 (308mg,0.70mmol) 在甲醇 (10mL) 中的溶液中加入在二氧六环中的 HCl(4N,1.75mL,7.0mmol),混合物加热至 60℃并保持 30 分钟。将该溶液浓缩,得到作为粘性白色固体的 3-{4-[(2- 硝基苯基)磺酰基]哌嗪 -2- 基}氮杂环丁 -3- 醇。将该物质溶解在二氯甲烷 (7mL) 中。向该溶液中加入 N,N- 二异丙基乙胺 (1.16mL,7.0mmol),然后加入 3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基)氨基]苯甲酰氟 (277mg,0.7mmol)(使用类似于参考 1 所述的方法制备),得到的混合物于室温搅拌 16 小时。将该溶液浓缩,残余物通过柱色谱纯化 (95%二氯甲烷 :5%甲醇),得到作为淡黄色泡沫的 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{4-[(2- 硝基苯基)磺酰基]哌嗪 -2- 基}氮杂环丁 -3- 醇 (453mg,0.63mmol,90%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 8.49(s,1H),7.96(dd,1H),7.71(m,2H),7.53(dd,1H),7.39(dd,1H),7.33(d,1H),7.15(m,1H),6.84(br s,1H),6.62(m,1H),4.29-3.97(br m,4H),3.79-3.62(m,3H),3.26-2.99(br m,3H),2.92-2.62(br m,3H) ;MS(EI),$C_{26}H_{23}F_3IN_5O_6S$:718(MH^+)。

[1539] 向 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-{4-[(2- 硝基苯基)磺酰基]哌嗪 -2- 基}氮杂环丁 -3- 醇 (139.4mg,0.19mmol) 在 DMF(1mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (79mg,0.57mmol) 和硫代苯酚 (21μL,0.21mmol)。混合物于室温搅拌 45 分钟,然后用水淬灭。水性混合物用乙酸乙酯萃取两次,合并的有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。残余物通过制备级反相 HPLC 纯化,得到作为白色固体的 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3- 哌嗪 -2- 基氮杂环丁 -3- 醇 (26.8mg,0.05mmol)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD) δ 7.45(dd,1H),7.36(m,1H),7.32(m,1H),7.03(m,1H),6.62(ddd,1H),4.51(br dd,1H),4.31(br dd,1H),4.17-3.92(m,4H),3.73-3.56(m,3H),3.46(br m,1H),3.26(m,1H) ;MS(EI),$C_{20}H_{20}F_3IN_4O_2$:533(MH^+)。

[1540] 实施例 36

[1541] {(1S)-1-[1-({4-[(2- 氟 -4- 碘苯基)氨基]-1- 甲基 -6- 氧代 -1,6- 二氢哒嗪 -3- 基}羰基)-3- 羟基氮杂环丁 -3- 基]乙基}氨基甲酸 1,1- 二甲基乙酯

[1542]



[1543] 于室温向 4-[(2- 氟 -4- 碘苯基)氨基]-1- 甲基 -6- 氧代 -1,6- 二氢哒嗪 -3- 甲酸 (50mg,0.13mmol)(使用类似于参考 4 所述的方法制备)在 DMF(2mL) 中的悬浮液中加入 1- 羟基苯并三唑 (36.3mg,0.27mmol) 和 1-(3- 二甲基氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺盐酸盐 (52mg,0.27mmol),并将该反应搅拌 2 小时。加入 [(1S)-1-(3- 羟基氮杂环丁 -3- 基)乙基]氨基甲酸 1,1- 二甲基乙酯 (30mg,0.13mmol)(使用类似于实施例 28 所述的方法制

备）和三乙胺（0.04mL），并将混合物搅拌15小时。反应混合物在饱和氯化钠溶液和乙酸乙酯之间分配。有机层用5％氯化锂溶液、饱和碳酸氢钠溶液洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，得到作为黄色油的粗产品。该油经柱色谱（硅胶，乙酸乙酯）茶话会，得到作为黄色油的{(1S)-1-[1-({4-[(2-氟-4-碘苯基）氨基]-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]乙基}氨基甲酸1,1-二甲基乙酯（55mg，73％产率）：^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：10.24-10.23(m,1H)，7.52-7.50(m,2H)，7.12-7.07(m,1H)，6.10-6.09(m,1H)，5.13-5.09(m,1H)，4.91-4.82(m,1H)，4.60-4.39(m,2H)，4.10-4.08(m,1H)，4.00-3.87(m,2H)，3.70(d,3H)，1.43(s,9H)，1.24-1.20(m,3H)；MS(EI)，$C_{22}H_{27}FIN_5O_5$：588(MH^+)。

[1544] 使用相同或类似合成技术并且如果需要以可替代的试剂来替换，制备以下本发明的化合物：

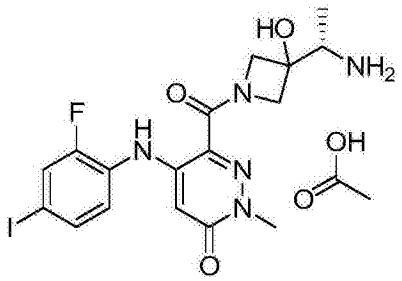
[1545] 实施例36(a).{(1S)-1-[1-({5-[(4-溴-2-氯苯基）氨基]-4-氟-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]乙基}氨基甲酸1,1-二甲基乙酯：^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：7.95(s,1H)，7.45-7.44(m,1H)，7.33-7.27(m,2H)，7.15-7.12(m,1H)，6.50-6.47(m,1H)，4.82-4.74(m,1H)，4.17-3.92(m,4H)，3.86(s,3H)，3.74-3.60(m,1H)，1.40(s,9H)，1.11-1.06(m,3H)。MS(EI)，$C_{25}H_{28}BrClFN_5O_4$：598(MH^+)，具有氯、溴同位素图谱。

[1546] 实施例36(b).(2S)-2-[1-({5-[(4-溴-2-氯苯基）氨基]-4-氟-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]哌啶-1-甲酸1,1-二甲基乙酯：MS(EI)，$C_{28}H_{32}BrClFN_5O_4$：638(MH^+)，具有氯、溴同位素图谱。

[1547] 实施例37

[1548] 6-({3-[(1S)-1-氨基乙基]-3-羟基氮杂环丁-1-基}羰基)-5-[(2-氟-4-碘苯基）氨基]-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮乙酸盐

[1549]



[1550] 将{(1S)-1-[1-({4-[(2-氟-4-碘苯基）氨基]-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]乙基}氨基甲酸1,1-二甲基乙酯（55mg，0.09mmol)（使用类似于实施例36所述的方法制备）投入甲醇（2mL）中，并加入盐酸（4N，在二氧六环中，1mL，4mmol)，该反应于60℃搅拌2小时。反应混合物真空浓缩，并通过反相HPLC纯化，然后将纯组分冻干，得到作为黄色固体的6-({3-[(1S)-1-氨基乙基]-3-羟基氮杂环丁-1-基}羰基)-5-[(2-氟-4-碘苯基）氨基]-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮乙酸盐（40mg，87％）。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：10.17(d,1H)，7.52-7.46(m,2H)，7.09(t,1H)，6.13-6.12(m,1H)，4.51-4.48(m,2H)，4.18-4.03(m,2H)，3.73(d,3H)，3.35-3.28(m,1H)，3.22-2.80(br,3H)，1.21-1.19(m,3H)；MS(EI)，$C_{17}H_{19}FIN_5O_3$：488(MH^+)。

[1551] 使用相同或类似合成技术和/或用可替代的试剂来替换，制备以下本发明的化合

物：

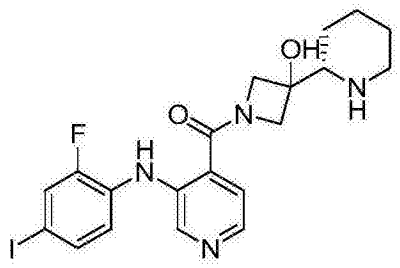
[1552] 实施例37(a).3-[(1S)-1-氨基乙基]-1-({5-[(4-溴-2-氯苯基)氨基]-4-氟-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基}羰基)氮杂环丁-3-醇盐酸盐。MS(EI)，$C_{20}H_{20}BrClFN_5O_2$:498(MH^+)，具有氯、溴同位素图谱。

[1553] 实施例37(b).1-({5-[(4-溴-2-氯苯基)氨基]-4-氟-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基}羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇盐酸盐。^1H NMR(400MHz，CD_3OD)：9.42(s,1H)，7.97-7.96(m,1H)，7.57(s,1H)，7.30-7.27(m,1H)，6.70-6.66(m,1H)，4.60-4.55(m,1H)，4.28(t,1H)，4.19(s,3H)，4.13-3.98(m,2H)，3.38-3.32(m,2H)，3.00(t,1H)，1.86-1.30(m,6H)。MS(EI)，$C_{23}H_{24}BrClFN_5O_2.HCl$:538($MH^+$)，具有氯、溴同位素图谱。

[1554] 实施例38

[1555] 1-({3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]吡啶-4-基}羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇

[1556]



[1557] 将3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]吡啶-4-甲酸(200mg,0.559mmol)(使用类似于WO 2006/045514所述的方法制备)悬浮在DMF(7mL)中，并加入1-羟基苯并三唑(151mg,1.12mmol)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(214mg,1.12mmol)。混合物于环境温度搅拌10分钟，然后加入三乙胺(0.078mL,0.559mmol)。再过20分钟之后，加入(2S)-2-(3-羟基氮杂环丁-3-基)哌啶-1-甲酸1,1-二甲基乙酯(143mg,0.559mmol)(使用类似于实施例22(a)和22(b)所述的方法制备)和三乙胺(0.16mL,1.15mmol)，并将混合物搅拌15小时。混合物在乙酸乙酯和饱和氯化铵溶液之间分配。有机部分用5%氯化锂溶液洗涤，并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤两次，然后经无水硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩。残余物经柱色谱纯化(硅胶，60-80%乙酸乙酯/己烷洗脱)，得到(2S)-2-[1-({3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]吡啶-4-基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]哌啶-1-甲酸1,1-二甲基乙酯(368mg,0.587mmol,74%产率)：^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：8.73(br m,1H)，8.62(br s,1H)，8.14(d,1H)，7.47(dd,1H)，7.43-7.39(m,1H)，7.20-7.12(m,2H)，4.38-4.21(m,2H)，4.16-4.01(m,2H)，4.01-3.88(m,1H)，3.44-3.30(m,1H)，2.98-2.83(m,1H)，2.00-1.88(m,1H)，1.71-1.50(m,6H)，1.44(s,9H)；MS(EI)，$C_{25}H_{30}FIN_4O_4$:597(MH^+)。

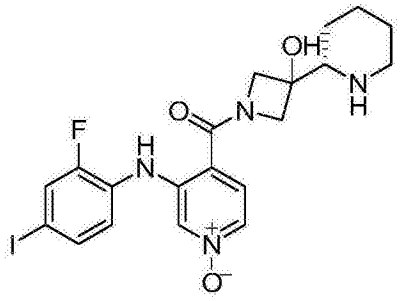
[1558] 将(2S)-2-[1-({3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]吡啶-4-基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]哌啶-1-甲酸1,1-二甲基乙酯(24mg,0.040mmol)溶解在甲醇(2mL)，并用在二氧六环中的4N盐酸(0.25mL,1mmol)在回流条件下处理20分钟。混合物真空浓缩，通过反相HPLC纯化，并将纯组分冻干，得到1-({3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]吡啶-4-基}羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇乙酸盐(14mg,0.025mmol,63%产率)：^1H NMR(400MHz，d_6-DMSO)：8.62(br s,1H)，8.46(s,1H)，8.18(dd,1H)，7.65(dd,1H)，7.45(d,

1H),7.37(t,1H),7.16-7.08(m,1H),4.25(dd,1H),4.04(dd,1H),3.90(t,1H),3.70(d,1H),2.95(br d,1H),2.52-2.42(m,2H),1.78-1.68(m,1H),1.57(br t,1H),1.47(br d,1H),1.35-1.13(m,2H),1.10-0.96(m,1H);MS(EI),$C_{20}H_{22}FIN_4O_2$:497(MH^+)。

[1559] 实施例 39

[1560] 1-({3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-1-氧代吡啶-4-基}羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇

[1561]



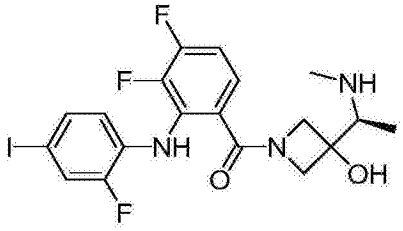
[1562] 将(2S)-2-[1-({3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]吡啶-4-基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]哌啶-1-甲酸1,1-二甲基乙酯(80mg,0.134mmol)(使用类似于实施例38所述的方法制备)溶解在二氯甲烷(3mL)中,并用3-氯过氧苯甲酸(73%纯;32mg,0.135mmol)于环境温度处理7小时。加入3-氯过氧苯甲酸(73%纯;32mg,0.135mmol),并将混合物搅拌15小时。混合物经柱色谱纯化(硅胶,在乙酸乙酯中的0-10%乙醇),得到(2S)-2-[1-({3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-1-氧代吡啶-4-基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]哌啶-1-甲酸1,1-二甲基乙酯(57mg,0.093mmol,69%产率):^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):9.38(s,1H),8.00(s,1H),7.68(dd,1H),7.51(dd,1H),7.46(d,1H),7.19(br d,1H),7.09(t,1H),5.78(br,1H),4.44-3.98(m,3H),3.98-3.87(m,1H),3.49-3.39(m,1H),3.07-2.88(m,1H),2.01-1.91(m,1H),1.70-1.47(m,6H),1.45(s,9H);MS(EI),$C_{25}H_{30}FIN_4O_5$:613(MH^+)。

[1563] 将(2S)-2-[1-({3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-1-氧代吡啶-4-基}羰基)-3-羟基氮杂环丁-3-基]哌啶-1-甲酸1,1-二甲基乙酯(57mg,0.093mmol)溶解在甲醇(2mL)中,并用在二氧六环中的4N盐酸(0.25mL,1mmol)于50℃处理2.25小时。混合物真空浓缩,通过反相HPLC纯化,并将纯组分冻干,得到1-({3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-1-氧代吡啶-4-基}羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇乙酸盐(35mg,0.061mmol,66%产率):^1H NMR(400MHz,d_6-DMSO):7.83(s,1H),7.72(dt,2H),7.55-7.51(m,1H),7.47-7.41(m,1H),7.24(t,1H),4.45-4.32(m,1H),4.14-3.95(m,2H),3.72(d,1H),2.97(d,1H),2.58-2.43(m,2H),1.80-1.73(m,1H),1.67-1.55(m,1H),1.49(br d,1H),1.38-1.16(m,2H),1.16-1.01(m,1H);MS(EI),$C_{20}H_{22}FIN_4O_3$:513(MH^+)。

[1564] 实施例 40

[1565] 1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(1S)-1-(甲基氨基)乙基]氮杂环丁-3-醇

[1566]



[1567] 向 3-[(1S)-1- 氨基乙基]-1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基) 氮杂环丁 -3- 醇 (87.4mg,0.18mmol)(使用类似于实施例 28 所述的方法制备) 中加入在甲醇 (2mL) 中的甲醛 (37％水溶液,14mg,0.18mmol) 和硼氢化钠 (7mg,0.18mmol)。混合物于室温搅拌 3 小时,然后加入硼氢化钠 (16mg,0.42mmol)。当继续搅拌 1.25 小时后,加入额外的甲醛 (37％水溶液,1 的),并将混合物于室温搅拌 3 天。然后再加入一小勺 (～ 50mg) 硼氢化钠,并将混合物于室温搅拌 30 分钟。用 1N HCl 淬灭后,反应混合物通过制备级 HPLC 直接纯化。将干净的物质转化为其盐酸盐,得到作为黄色固体的 1-({3,4- 二氟 -2-[(2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基] 苯基 } 羰基)-3-[(1S)-1-(甲基氨基) 乙基] 氮杂环丁 -3- 醇 (21.7mg,0.040mmol,22％产率)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD) δ 7.47(dd,1H),7.36(d,1H),7.31(m,1H),7.06(q,1H),6.62(dt,1H),4.36(dd,1H),4.21-3.91(m,3H),3.44(q,1H),2.66(s,3H),1.29(br m,3H) ;MS(EI),$C_{19}H_{19}F_3IN_3O_2$:506(MH^+)。

[1568] 生物实施例 1

[1569] 生化试验

[1570] 对于 MEK1 抑制活性的生化测量,使用 ALPHASCREEN(Perkin Elmer 的注册商标) 技术 (Perkin Elmer) 在三偶联 (triple coupled) 的 cRaf-MEK-ERK2 试验中筛选本发明的化合物。将 0.5μL 的本发明的化合物的 100％ DMSO 储备溶液稀释为由以下成分组成的试验缓冲液 :即,20mM Tris(pH ＝ 7.5)、10mM 氯化镁,0.03％ CHAPS 和 1mM DTT。随后,加入 10μL 底物混合物,其由无活性的 MEK1(3nM)、ATP(50μM)、无活性的 ERK2(4nM)、生物素化 MBP 肽 (b-FFKNIVTPRTPPPSQGK,1μM) 和抗磷酸化 (antiphospho)MBP 肽 (0.5nM)。然后将混合物于室温轻柔摇动 30 分钟,随后加入活性 cRaf(5μL,0.5nM) 以启动反应。然后将混合物于室温摇动 100 分钟 ;随后通过加入 10μL 下述混合物来淬灭 :即,在检测缓冲液 (75mM Hepes pH ＝ 7.5,300mM 氯化钠、120mM EDTA、0.3％ BSA 和 0.03％ Tween) 中的 5μg/mL 链亲和素供体磁珠 (streptavidin donor bead) 和 5μg/mL 蛋白 A 受体磁珠 ;然后温育过夜 ;并在 ALPHAQuest® (Perkin Elmer 的注册商标) 板读数器 (Perkin Elmer) 上进行信号检测。

[1571] 本发明的化合物是 MEK 抑制剂。这些化合物作为 MEK 抑制剂的程度可由本领域技术人员来测定。特别是,所述化合物可在生物实施例 1 所述的生物试验中测定。当在该试验中测试时,本发明的化合物证实了对 MEK 的亲和力。在本发明的一个实施方式中,MEK 抑制剂选自具有约 4μM 或更少的 MEK- 结合亲和力的表 1 的化合物。在另一个实施方式中,MEK 抑制剂选自具有约 3μM 或更少的表 1 的化合物。在另一个实施方式中,MEK 抑制剂选自具有约 2μM 或更少的表 1 的化合物。在另一个实施方式中,MEK 抑制剂选自具有约 1.6μM 或更少的表 1 的化合物。在另一个实施方式中,MEK 抑制剂选自具有约 1μM 或更少的表 1 的化合物。在另一个实施方式中,MEK 抑制剂选自具有约 0.7μM 或更少的表 1 的化合物。在另一个实施方式中,MEK 抑制剂选自具有约 0.3μM 或更少的表 1 的化合物。在另一个实施

方式中，MEK 抑制剂选自具有约 0.2 μM 或更少的表 1 的化合物。在另一个实施方式中，MEK 抑制剂选自具有约 0.1 μM 或更少的表 1 的化合物。在另一个实施方式中，MEK 抑制剂选自具有约 0.05 μM 或更少的表 1 的化合物。

[1572] 生物实施例 2

[1573] 内源性 ERK 磷酸化 ELISA 试验

[1574] 将在含有 10 % FBS(Heat-Inactivated，Cellgro)、1 % NEAA(Cellgro) 和 1 % Pen/Strep(Cellgro) 的 DMEM(Cellgro) 中 的 MDA-MB-231T(ATCC)、Calu-6(ATCC)、HCT 116(ATCC)、A2058(ATCC) 和 A375(ATCC) 细胞分别以 20000、30000、30000、20000 和 30000 细胞 / 孔的密度接种到黑色的 96- 孔微量滴定板 (Costar 3904) 上。将在含有 10 % FBS(Heat-Inactivated，Cellgro) 和 1 % Pen/Strep(Cellgro) 的 MEM(ATCC) 中的 SK-MEL-28(ATCC) 细胞以 20000 细胞 / 孔接种。然后将细胞于 37℃和 5% CO_2中温育 24 小时。通过用无血清 DMEM 或 MEM 替换培养基来进行 24 小时的血清饥饿。将测试化合物在新鲜的无血清培养基中连续稀释到最终浓度为 0.3% DMSO(载体)，将其加入到细胞中，并温育 1 小时。负性对照孔中是仅在无血清培养基 +0.3% DMSO 中。处理后，去除培养基，并且用 4% 甲醛将细胞固定，然后用 0.6% H_2O_2将内源性过氧化物酶淬灭。然后将板阻断 (block)(10% FBS，Cellgro)，并用小鼠单克隆抗 - 磷酸化 -p44/42MAPK，E10(1:2000，细胞信号)、然后用第二抗体 (HRP- 共轭，山羊抗 - 小鼠 IgG，1:3000，来自 Jackson ImmunoResearch Laboratories，Inc) 温育。在所有温育步骤之间用 PBS-T(0.1% Triton X-100) 洗涤培养板。然后加入鲁米诺基基质溶液，并使用 Victor Wallac machine 读板。IC_{50}值根据用化合物处理的总 ERK 磷酸化与仅用 0.3% DMSO 处理的总 ERK 磷酸化来确定。

[1575] 生物实施例 3

[1576] BrdU 细胞增殖试验

[1577] 将在含有 10 % FBS(Heat Inactivated，Cellgro)、1 % Pen/Strep(Cellgro) 和 1 % NEAA 的 (Cellgro)DMEM(Cellgro) 中 的 MDA-MB-231T(ATCC)、Calu-6(ATCC)、HCT 116(ATCC)、A2058(ATCC)、A375(ATCC) 和 Colo-205(ATCC) 细胞以 2500、3500、3500、2500、3500 和 15000 细胞 / 孔的密度涂到 96- 孔微量滴定板 (Cat#3904，Costar) 上。将在含有 10 % FBS(经热灭活的，Cellgro) 和 1 % Pen/Strep(Cellgro) 的 MEM(ATCC) 中的 SK MEL-28(ATCC) 和 WM-266-4(ATCC) 以 2000 和 6000 细胞 / 孔的密度涂板。细胞于 37℃和 5% CO_2温育 18 小时并过夜。第二天，用在培养基中连续稀释的化合物 (含有 0.3% DMSO 的最终浓度) 来处理细胞。一式三份的孔 (Triplicate wells) 用于每种化合物。对照孔容纳了 0.3% DMSO 培养基。培养物于 37℃和 5% CO_2继续温育 48 小时。根据来自 Roche 的“细胞增殖 ELISA，溴去氧尿苷 (BrdU)(化学荧光) 试剂盒”来检测细胞。细胞用 BrdU 标记的溶剂处理，然后用 FixDenat 溶液固定。向细胞中加入抗 -BrdU-POD(过氧化物酶) 共轭物，然后用 1X PBS 将板洗涤三次。加入基质溶液，使用 Victor Wallac machine 来对板进行荧光读数。根据与载体对照相比用化合物处理的细胞增殖来计算 IC_{50}值。

[1578] 生物实施例 4

[1579] 体内小鼠模型

[1580] 检验作为单一疗法 (即，不与其它癌症治疗组合) 施用的 MEK 抑制剂在小鼠中抑制以下肿瘤生长的能力。该模型也可被本领域技术人员用于确定 MEK 抑制剂与其它癌症治

疗的特定组合的可取性 (desirability)。

[1581] 约重 20g 的 5-8 周龄雌性裸鼠 (NCr) 购自 Taconic(Germantown, NY)。在开始研究之前,使这些动物驯化至少 48 小时。在这些研究期间,随意为动物提供食物和饮水,并将它们豢养在 70-75° F 和 60%相对湿度的房间中。以自动定时器维持 12 小时明亮和 12 小时 h 黑暗的周期。

[1582] Colo-205 人结肠直肠癌细胞于 37℃在湿润的 5% CO_2气氛中在 DMEM(Mediatech) 中体外培养,所述 DMEM 中添加有 10%胎牛血清 (Hyclone)、青霉素 - 链霉素和非必需氨基酸。在第 0 天,通过胰酶消化来收获细胞,并将在 0.1ml 冰冷却的汉克氏 (Hank's) 平衡盐溶液中的 3×10^6细胞 (第 3 代,92%活力) 于真皮内植入 5-8 周龄雌性裸鼠的后胁。

[1583] A375 人黑色素瘤细胞于 37℃在湿润的 5% CO_2气氛中在 DMEM(Mediatech) 中体外培养,所述 DMEM 中添加有 10%胎牛血清 (Hyclone)、青霉素 - 链霉素和非必需氨基酸。在第 0 天,通过胰酶消化来收获细胞,并将在 0.1ml 冰冷却的汉克氏 (Hank's) 平衡盐溶液中的 5×10^6细胞 (第 8 代,>99%活力) 于真皮内植入 5-8 周龄雌性裸鼠的后胁。

[1584] A2058 人黑色素瘤细胞于 37℃在湿润的 5% CO_2气氛中在 DMEM(Mediatech) 中体外培养,所述 DMEM 中添加有 10%胎牛血清 (Hyclone)、青霉素 - 链霉素和非必需氨基酸。在第 0 天,通过胰酶消化来收获细胞,并将在 0.1ml 冰冷却的汉克氏 (Hank's) 平衡盐溶液中的 3×10^6细胞 (第 5 代,80%活力) 于真皮内植入 5-8 周龄雌性裸鼠的后胁。

[1585] MDA-MB-231 人乳腺癌细胞于 37℃在湿润的 5% CO_2气氛中在 DMEM(Mediatech) 中体外培养,所述 DMEM 中添加有 10%胎牛血清 (Hyclone)、青霉素 - 链霉素和非必需氨基酸。在第 0 天,通过胰酶消化来收获细胞,并将在 0.1ml 冰冷却的汉克氏 (Hank's) 平衡盐溶液中的 1×10^6细胞 (第 6 代,>99%活力) 经皮下植入 5-8 周龄雌性裸鼠的乳腺脂肪垫中。

[1586] Calu-6 人肺未分化癌细胞于 37℃在湿润的 5% CO_2气氛中在 DMEM(Mediatech) 中体外培养,所述 DMEM 中添加有 10%胎牛血清 (Hyclone)、青霉素 - 链霉素和非必需氨基酸。在第 0 天,通过胰酶消化来收获细胞,并将在 0.1ml 冰冷却的汉克氏 (Hank's) 平衡盐溶液中的 5×10^6细胞 (第 8 代,96%活力) 于真皮内植入 5-8 周龄雌性裸鼠的后胁。

[1587] 对于皮下或真皮内肿瘤,在研究期间每周两次测定各对照组和处理组的每只动物的平均肿瘤重量。肿瘤重量 (TW) 通过用测径器测量垂直直径并使用以下公式来确定 :肿瘤重量 (mg) = [肿瘤体积 = 长度 (mm)× 宽度 ^{2}(mm^2)]/2。

[1588] 肿瘤生长 (TGI) 的抑制百分比用下式来确定 :

[1589]

$$\left[1-\left[\frac{(X_f-X_0)}{(Y_f-X_0)}\right]\right]*100$$

[1590] 其中,X_0= 在第 0 天所有肿瘤的组平均 TW ;X_f= 在第 f 天处理组的 TW ;Y_f= 在第 f 天载体对照组的 TW。

[1591] 如果肿瘤退化到其初始尺寸以下,则肿瘤退化百分比用下式来确定 :

[1592]

$$\left[\frac{(X_0 - Xf)^*}{X_0}\right] 100$$

[1593] TGI 对于每个肿瘤均独立计算，以便获得对于每个试验组的平均 ±SEM 值。使用 Student 双尾 t 检验来确定统计学显著性（显著性限定为 P<0.05）.

[1594] 生物实施例 5

[1595] WM-266-4 人黑色素瘤异种移植物模型

[1596] WM-266-4 人黑色素瘤细胞系是 PTEN- 缺乏性的，并且在编码 B-Raf 的基因中庇护杂合激活突变。因此，检验作为单一治疗施用和与 mTOR 抑制剂雷帕霉素组合施用的 MEK 抑制剂在裸鼠中抑制 WM-266-4 异种移植物肿瘤生长的能力。

[1597] 在雌性裸鼠中确立肿瘤，并在肿瘤达到 112±6mg 时分级。MEK 化合物以每日 10mg/kg 来口服施用（在早晨施用）且雷帕霉素以每日 5mg/kg 经腹腔内施用（在下午施用，在早晨施用之后～ 7 小时），它们作为单一药剂施用或组合施用。作为单一药剂施用的 MEK 化合物导致显著的肿瘤生长抑制。共同施用雷帕霉素和 MEK 化合物则得到显著优于单独施用药剂所得到的效力 (p<0.001)(95% TGI，与 60％和 82% TGI 相比）。

[1598] 单独或与雷帕霉素组合施用的 MEK 抑制剂的 WM-266-4 肿瘤生长抑制的综述

[1599]

AM 测试制品	剂量 (qd×14)	PM 测试制品	剂量	日程表	TGI[a] (%)	P 值 (相比 Veh)
载体	10 mL/kg PO	载体	10 mL/kg IP[b]	qd×14	-	-
MEK 化合物	10 mg/kg PO	载体	10 mL/kg IP	qd×14	82	2.67E-09
载体	10 mL/kg PO	雷帕霉素	5 mg/kg IP	qd×14	60	1.39E-06
MEK 化合物	10 mg/kg PO	雷帕霉素	5 mg/kg IP	qd×14	95	1.29E-10

[1600] [a]TGI，肿瘤生长抑制；[b]IP，腹膜内施用。

[1601] 药物组合物实施例

[1602] 以下是含有式 I 的化合物的代表性药物制剂。

[1603] 片剂制剂

[1604] 以下成分直接混和并压制成单刻痕片 (single scored tablet)。

[1605]

成分	每剂的质量，mg
本发明的化合物	400
玉米淀粉	50
交联羧甲基纤维素钠	25
乳糖	120
硬脂酸镁	5

[1606] 胶囊制剂

[1607] 以下成分直接混和并装入硬壳明胶胶囊中。

[1608]

成分	每剂的质量，mg
本发明的化合物	200
乳糖，喷雾干燥的	148
硬脂酸镁	2

[1609] 悬浮剂制剂

[1610] 将以下成分混和形成口服施用的悬浮剂。

[1611]

成分	剂量
本发明的化合物	1.0 g
富马酸	0.5 g
氯化钠	2.0 g
对羟基苯甲酸甲酯	0.15 g
对羟基苯甲酸丙酯	0.05 g
白砂糖	25.5 g
山梨醇(70%溶液)	12.85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1.0 g
香料	0.035 mL
染色剂	0.5 mg
蒸馏水	补齐至 100 mL

[1612] 可注射制剂

[1613] 将以下成分混和形成可注射制剂。

[1614]

成分	剂量
本发明的化合物	1.2 g
乙酸钠缓冲溶液	0.4 M，2.0 mL
HCl (1 N)或 NaOH (1 M)	适量以达到适当 pH
水(蒸馏水、无菌水)	补齐至 20 mL

[1615] 将除水之外的所有上述组分混和在一起，并边搅拌边加热至60-70℃。然后边剧烈搅拌边加入大量60℃的水以使成分乳化，然后加入适量水以达到100g.

[1616] 栓剂制剂

[1617] 通过将本发明的化合物与Witepsol.RTM.H-15(饱和植物脂肪酸的甘油三酯；Riches-Nelson，Inc.，New York)混和来制备总重2.5g的栓剂，该栓剂具有以下组成：

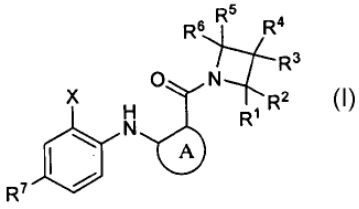
[1618]

成分	每片的质量，mg
本发明的化合物	500
Witepsol® H-15	余量

[1619] 为清楚和理解的目的，前述发明已通过举例说明和实施例的方式而进行了一定详细程度的描述。本发明已参考各种实施方式和技术进行描述。然而，应理解的是，可作出许多变化和修改而仍保持在本发明的精神和范围内。对本领域技术人员来说显而易见的将是，可在所述权利要求的范围内进行变化和修改。因此，应理解上述描述意味着说明性而非限制性的。本申请中引用的所有专利、专利申请和公开出版物均为所有目的而通过引用以其整体引入本文，其程度如同每个单独的专利、专利申请或公开出版物被单独如此指出一样。

Abstract

The present invention provides methods of treating cancer by administering a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, in combination with other cancer treatments.



(I)