



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106170289 B

(45)授权公告日 2019.07.23

(21)申请号 201580005705.5

(72)发明人 崔景荣 李一山

(22)申请日 2015.01.23

埃文·W·罗杰斯 翟大勇

(65)同一申请的已公布的文献号

(74)专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司 11287

申请公布号 CN 106170289 A

代理人 路勇

(43)申请公布日 2016.11.30

(51)Int.Cl.

A61K 31/5025(2006.01)

(30)优先权数据

C07D 487/04(2006.01)

61/931,506 2014.01.24 US

A61K 31/519(2006.01)

62/049,326 2014.09.11 US

62/106,301 2015.01.22 US

(56)对比文件

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

CN 102971322 A, 2013.03.13,

2016.07.25

US 2013245021 A1, 2013.09.19,

(86)PCT国际申请的申请数据

CN 102143750 A, 2011.08.03,

PCT/US2015/012597 2015.01.23

WO 2012136859 A1, 2012.10.11,

(87)PCT国际申请的公布数据

审查员 万光

W02015/112806 EN 2015.07.30

(73)专利权人 特普医药公司

权利要求书6页 说明书124页 附图2页

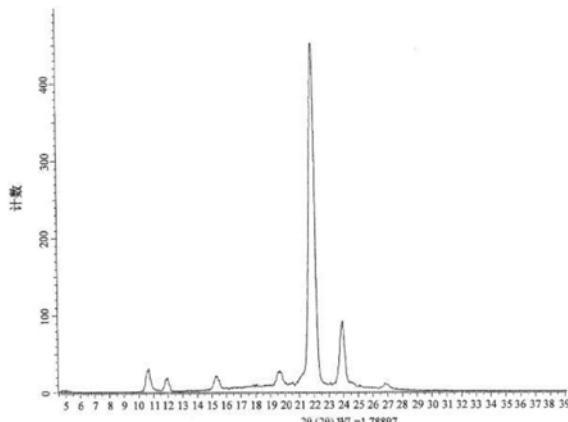
地址 美国加利福尼亚州

(54)发明名称

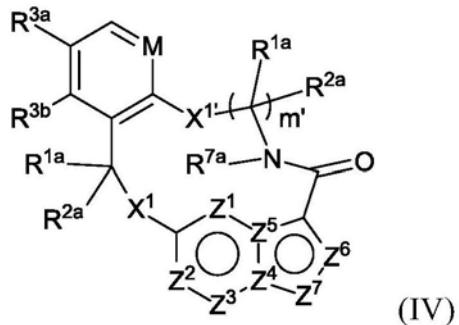
作为蛋白质激酶的调节剂的二芳基巨环

(57)摘要

本发明涉及某些二芳基巨环化合物、含有其的医药组合物和使用其的方法，包括治疗癌症、疼痛、神经疾病、自体免疫疾病和炎症的方法。



1. 一种式(IV)化合物或其药学上可接受的盐,



其中

M是CH或N;

X¹是C(R^{1a})(R^{2a})-、-0-或-N(R^k)-;

X^{1'}是-S-或-O-;

每一R^{1a}和R^{2a}独立地是H、氘、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₁₀芳基或-0R^{a'}，其中C₁₋₆烷基中的每一氢原子独立地任选地经以下取代:-OH或C₃₋₆环烷基；

R^{3a}是H、氟或氯，

R^{3b}是H或氯；

R^{7a}是H；

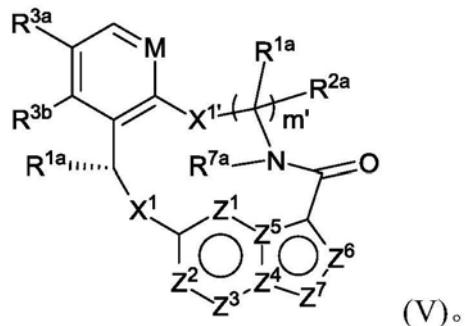
每一R^k独立地是H、C₁₋₆烷基或C₃₋₆环烷基；

其中R^{a'}是H；

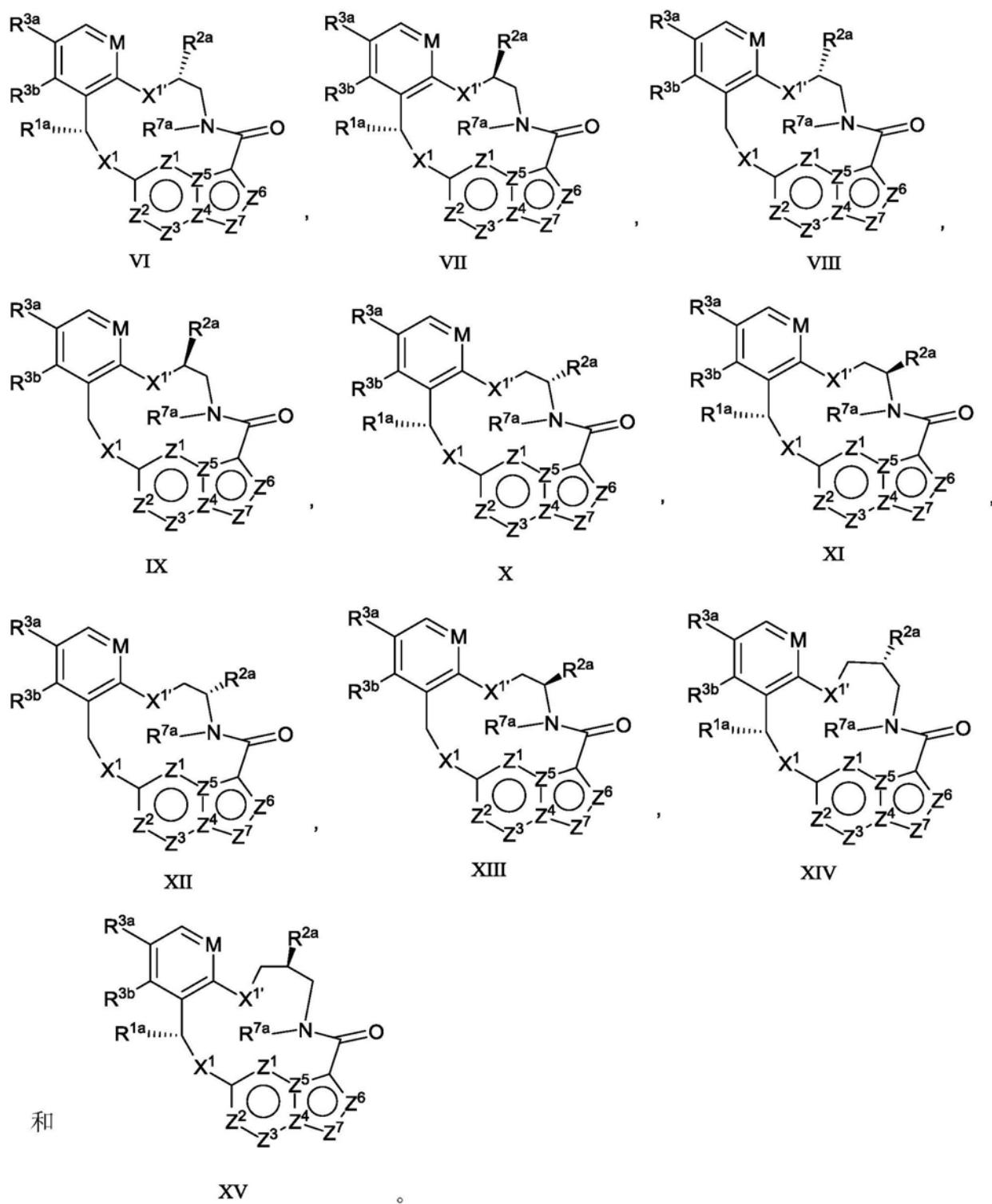
Z¹、Z⁴和Z⁷是N，且Z²、Z³、Z⁵和Z⁶是C(R^x)，其中每一R^x当存在时为H，或Z¹、Z⁵和Z⁷是N，且Z²、Z³、Z⁴和Z⁶是C(R^x)，其中每一R^x当存在时为H；且

m'是2或3。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，所述化合物具有式(V)，



3. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，所述化合物选自由以下组成的群组：



4. 根据权利要求1到3中任一权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Z¹、Z⁴和Z⁷是N且Z²、Z³、Z⁵和Z⁶是C(R^x)¹,其中每一R^x当存在时是H。

5. 根据权利要求1到3中任一权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中M是CH,Z¹、Z⁴和Z⁷是N且Z²、Z³、Z⁵和Z⁶是C(R^x)¹,其中每一R^x当存在时是H。

6. 根据权利要求1到3中任一权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中M是CH,Z¹、Z⁴和Z⁷是N,Z²、Z³、Z⁵和Z⁶是C(R^x)¹,其中每一R^x当存在时是H,并且X¹是-N(R^k)¹-。

7. 根据权利要求1到3中任一权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中M是

CH, Z¹、Z⁴和Z⁷是N, Z²、Z³、Z⁵和Z⁶是C(R^x), 其中每一R^x当存在时是H, X¹是-N(R^{k'})-, 并且X^{1'}是-O-。

8. 根据权利要求1到3中任一权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中M是CH, Z¹、Z⁴和Z⁷是N, Z²、Z³、Z⁵和Z⁶是C(R^x), 其中每一R^x当存在时是H, X¹是-C(R^{1a})(R^{2a})-, 并且X^{1'}是-O-。

9. 根据权利要求1-3中任一权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{k'}选自由以下组成的群组:H、甲基、乙基、丙基、异丙基和环丙基。

10. 根据权利要求9所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{k'}是H或甲基。

11. 根据权利要求1-3中任一权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{3a}是F。

12. 根据权利要求1-3中任一权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{3b}是H。

13. 根据权利要求4所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{k'}选自由以下组成的群组:H、甲基、乙基、丙基、异丙基和环丙基。

14. 根据权利要求13所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{k'}是H或甲基。

15. 根据权利要求14所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{3a}是F。

16. 根据权利要求15所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{3b}是H。

17. 根据权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{k'}选自由以下组成的群组:H、甲基、乙基、丙基、异丙基和环丙基。

18. 根据权利要求17所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{k'}是H或甲基。

19. 根据权利要求18所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{3a}是F。

20. 根据权利要求19所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{3b}是H。

21. 根据权利要求6所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{k'}选自由以下组成的群组:H、甲基、乙基、丙基、异丙基和环丙基。

22. 根据权利要求21所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{k'}是H或甲基。

23. 根据权利要求22所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{3a}是F。

24. 根据权利要求23所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{3b}是H。

25. 根据权利要求7所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{k'}选自由以下组成的群组:H、甲基、乙基、丙基、异丙基和环丙基。

26. 根据权利要求25所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{k'}是H或甲基。

27. 根据权利要求26所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{3a}是F。

28. 根据权利要求27所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{3b}是H。

29. 根据权利要求8所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{k'}选自由以下组成的群组:H、甲基、乙基、丙基、异丙基和环丙基。

30. 根据权利要求29所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{k'}是H或甲基。

31. 根据权利要求30所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{3a}是F。

32. 根据权利要求31所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{3b}是H。

33. 根据权利要求9所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{3a}是F。

34. 根据权利要求33所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{3b}是H。

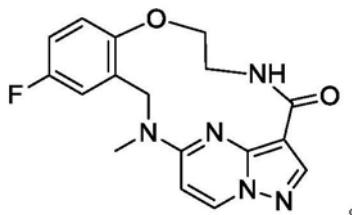
35. 根据权利要求10所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{3a}是F。

36. 根据权利要求35所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{3b}是H。

37. 根据权利要求1所述的化合物或其医药上接受的盐,所述化合物选自由以下组成的群组:11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮;12-氯-11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮;10-氟-8-甲基-15,16-二氢-8H-3,6-乙烯桥基咪唑并[5,1-f][1,10,4,7,8]苯并二氧杂三氮杂十三烷环-17(14H)-酮;10-氟-7-甲基-7,8,15,16-四氢-3,6-乙烯桥基咪唑并[5,1-f][1,4,7,8,10]苯并氧杂四氮杂十三烷环-17(14H)-酮;14-乙基-11-氟-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮;11-氟-14-丙基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮;14-环丙基-11-氟-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮;11-氟-6,14-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮;14-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮;11-氟-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮;11-氟-13-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮;(13R)-11-氟-13-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮;12-氯-11-氟-13-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮;11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮;13-环丙基-11-氟-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮;11-氟-13-(丙-2-基)-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮;12-氟-15-甲基-5,6,7,8,14,15-六氢-4H-1,16-乙烯桥基吡唑并[4,3-g][1,5,9,11]苯并氧杂三氮杂十四烷环-4-酮;12-氟-14-甲基-5,6,7,8,14,15-六氢-4H-1,16-乙烯桥基吡唑并[4,3-g][1,5,9,11]苯并氧杂三氮杂十四烷环-4-酮;(14R)-12-氟-14-甲基-5,6,7,8,14,15-六氢-4H-1,16-乙烯桥基吡唑并[4,3-g][1,5,9,11]苯并氧杂三氮杂十四烷环-4-酮;11-氯-13-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮;13-乙基-11-氟-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮;13-环丁基-11-氟-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮;11-氟-14-甲基(6,6,7,7-²H₄)-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮;11-氟-13-苯基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮;13-(环丙基甲基)-11-氟-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮;(7R,14R)-12-氟-7-羟基-14-甲基-5,6,7,8,14,15-六氢-4H-1,16-乙烯桥基吡唑并[4,3-g][1,5,9,11]苯并氧杂三氮杂十四烷环-4-酮;(7S,14R)-12-氟-7-羟基-14-甲基-5,6,7,8,14,15-六氢-4H-1,16-乙烯桥基吡唑并[4,3-g][1,5,9,11]苯并氧杂三氮杂十四烷环-4-酮;(7R,13R)-11-氟-7,

13-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮; (7S,13R)-11-氟-7,13-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮; (6R)-11-氟-6,14-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮; 12-氟-7-羟基-15-甲基-5,6,7,8,14,15-六氢-4H-1,16-乙烯桥基吡唑并[4,3-g][1,5,9,11]苯并氧杂三氮杂十四烷环-4-酮; (7S)-11-氟-7,14-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮; 11-氟-13-(羟甲基)-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮; 12-氟-14-(羟甲基)-5,6,7,8,14,15-六氢-4H-1,16-乙烯桥基吡唑并[4,3-g][1,5,9,11]苯并氧杂三氮杂十四烷环-4-酮; 11-氟-13,14-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮; 11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并硫杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮; (7S)-11-氟-7-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8]苯并氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮; (6S,13R)-11-氟-6,13-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮; (6R,13R)-11-氟-6,13-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮; (7S,13S)-11-氟-13-(羟甲基)-7-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮; 11-氟-14-(丙-2-基)-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f]吡啶并[3,2-1][1,4,8,10]氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮; 11-氟-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮。

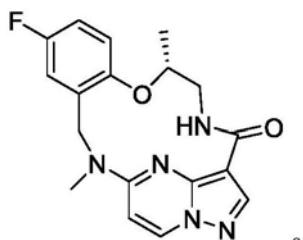
38. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物具有下式:



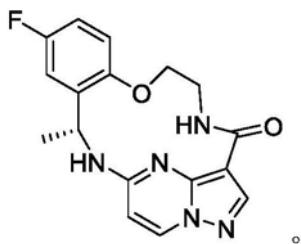
39. 一种根据权利要求38所述的化合物的游离碱的结晶形式,其具有粉末X射线衍射图案,所述粉末X射线衍射图案具有在21.94、23.96和19.64的衍射角(2θ)处的峰,所述峰具有±0.1度(2θ)的误差。

40. 根据权利要求39所述的结晶形式,其具有粉末X射线衍射图案,所述粉末X射线衍射图案具有在10.68、11.96、15.26、19.64、21.94、23.96和26.82的衍射角(2θ)处的峰,所述峰具有±0.1度(2θ)的误差。

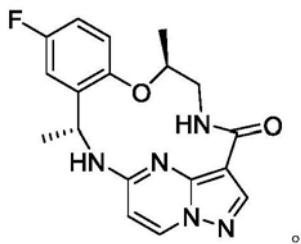
41. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物具有下式:



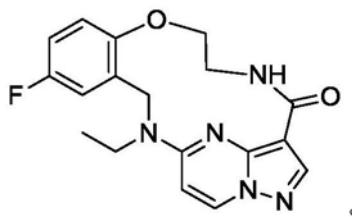
42. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物具有下式:



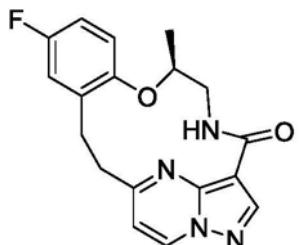
43. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物具有下式:



44. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物具有下式:



45. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物具有下式:



46. 一种医药组合物,其包含 (a) 至少一种根据权利要求1-38和41-45中任一权利要求所述的化合物或根据权利要求39-40中任一权利要求所述的结晶形式或其药学上可接受的盐,和 (b) 药学上可接受的赋形剂。

47. 根据权利要求1-38和41-45中任一权利要求所述的化合物或根据权利要求39-40中任一权利要求所述的结晶形式或其药学上可接受的盐或根据权利要求46所述的医药组合物在制备用于治疗癌症、疼痛、神经疾病、自体免疫疾病和炎症的药物中的用途。

作为蛋白质激酶的调节剂的二芳基巨环

[0001] 相关申请案的交叉参考

[0002] 本申请案根据35 U.S.C. §119 (e) 主张对2014年1月24日提出申请的美国临时申请案第61/931,506号、2014年9月11日提出申请的第62/049,326号和2015年1月22日提出申请的第62/106,301号的优先权,其整体内容以其整体引用的方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明涉及某些二芳基巨环衍生物、含有其的医药组合物和使用其治疗癌症、疼痛、神经疾病、自体免疫疾病和炎症的用途。

背景技术

[0004] 蛋白质激酶是细胞生长、增殖和存活的关键调控剂。遗传和表观遗传改变在癌症细胞中累积,此导致驱动恶性过程的信号转导途径的异常活化。曼宁G. (Manning, G) 等人,科学 (Science) 2002, 298, 1912–1934。这些信号传导途径的药理学抑制代表靶向癌症疗法的有前景干预机会。索耶斯C. (Sawyers, C.) ,自然 (Nature) 2004, 432, 294–297。

[0005] MET以及RON属于独特的受体酪氨酸激酶子族,并且主要在上皮或内皮起源的细胞中产生。帕克M. (Park, M.) 等人,细胞 (Cell) 1986, 45, 895–904。肝细胞生长因子 (HGF) (也称为分散因子 (SF)) 是MET的唯一已知天然高亲和力配体,并且主要表达于间质起源的细胞中。博塔罗D.P. (Bottaro, D.P.) 等人,科学 1991, 251, 802–804。HGF/MET信号传导控制MET依赖性细胞增殖、存活和迁移过程,这些过程对胚胎发育和出生后器官再生期间的侵袭性生长极为关键,并且在成年人中仅对于伤口愈合和组织再生过程来说完全活化。塔索利诺L. (Trusolino, L.) 等人,自然综述-分子细胞生物学 (Nature Rev. Mol. Cell Biol.) 2010, 11, 834–848。HGF/MET轴在许多癌症中经常借助激活突变、基因扩增、异常旁分泌或自分泌配体产生而上调,并且强烈地与肿瘤发生、侵袭性生长和转移相关联。盖拉尔迪E. (Gherardi, E.) 等人,自然综述-癌症 (Nature Rev. Cancer) 2012, 12, 89–103。此外,HGF/MET信号传导的活化正逐渐成为经由MET扩增和/或基质HGF的上调来对抗EGFR和BRAF抑制剂治疗的重要机制。恩格尔曼J.A. (Engelman, J.A.) 等人,科学 2007, 316, 1039–1043;威尔逊T.R. (Wilson, T.R.) 等人,自然 2012, 487, 505–509。由于异常HGF/MET信号传导在人类肿瘤发生、侵袭/转移和抗性中的作用,HGF/MET信号传导途径的抑制已在癌症疗法中具有极大潜力。

[0006] ALK以及白细胞酪氨酸激酶 (LTK) 被分组于受体酪氨酸激酶的胰岛素受体 (IR) 超家族内。ALK主要表达于中枢和周边神经系统中,此表明其在神经系统的正常发育和功能中的潜在作用。普尔福德K. (Pulford, K.) 等人,细胞与分子生命科学 (Cell Mol. Life Sci.) 2004, 61, 2939。ALK首次是作为融合蛋白NPM (核仁磷酸蛋白)-ALK被发现,其由间变性大细胞淋巴瘤 (ALCL) 细胞系中的t (2;5) (p23;q35) 染色体易位产生的融合基因编码。莫里斯 S.W. (Morris, S.W.) 等人,科学 1994, 263, 1281。已在许多癌症中发现多于二十种不同的ALK易位伴侣,包括ALCL (60–90% 发病率)、炎症性肌纤维母细胞肿瘤 (IMT, 50–60%)、非小细胞肺癌 (NSCLC, 3–7%)、结肠直肠癌 (CRC, 0–2.4%)、乳癌 (0–2.4%) 和其它癌。格朗德E.

(Grande, E.) 等人, 分子癌症治疗学 (Mol. Cancer Ther.) 2011, 10, 569-579。ALK-融合蛋白位于细胞质中, 并且融合伴侣与ALK在融合蛋白的二聚化或寡聚化中借助螺旋-螺旋相互作用以生成ALK激酶功能的组成性活化而起作用。比斯科夫D. (Bischof, D.) 等人, 分子细胞生物学, 1997, 17, 2312-2325。EML4-ALK (其包含棘皮动物微管相关蛋白样4 (EML4) 基因和ALK基因的多个部分) 首次是在NSCLC中发现, 是高度致癌的, 并且显示在转基因小鼠中造成肺腺癌。索达M. (Soda, M.) 等人, 自然 2007, 448, 561-566。在神经母细胞瘤的家族和零星病例二者中ALK的致癌点突变。莫斯Y.P. (Mossé, Y.P.) 等人, 自然 2008, 455, 930-935。由于在造血、实体和间质肿瘤中的重要作用, ALK是癌症治疗干预的有吸引力分子靶标。格朗德, 见上文。

[0007] 原肌凝蛋白相关受体酪氨酸激酶 (Trk) 是神经滋养蛋白 (NT) (蛋白质的神经生长因子 (NGF) 家族) 的高亲和力受体。Trk家族的成员高度表达于神经起源的细胞中。Trk (TrkA、TrkB和TrkC) 通过其优选神经滋养蛋白 (NGF针对TrkA, 大脑衍生神经滋养因子 [BDNF] 和NT4/5针对TrkB, 且NT3针对TrkC) 的活化调介神经原在发育期间的存活和分化。NT/Trk信号传导途径起到在生物化学损害、暂时性缺血或物理损伤之后保护神经原的内源性系统的作用。蒂勒C.J. (Thiele, C.J.) 等人, 临床癌症研究 (Clin. Cancer Res.) 2009, 15, 5962-5967。然而, Trk初始是在胞外结构域中作为与原肌凝蛋白基因融合的致癌基因克隆。已在乳突状和骨髓甲状腺癌, 并且最近在非小细胞肺癌中鉴别出由NTRK1 (TrkA) 的染色体重排或突变造成的激活突变。皮罗迪M.A. (Pierotti, M.A.) 等人, 癌症快报 (Cancer Lett.) 2006, 232, 90-98; 瓦什纳维A. (Vaishnavi, A.) 等人, 自然医学 (Nat. Med.) 2013, 19, 1469-1472。由于Trk在疼痛感觉以及肿瘤细胞生长和存活信号传导中起重要作用, 因此Trk受体激酶的抑制剂作为疼痛和癌症的治疗剂可提供益处。

[0008] 受体酪氨酸激酶 AXL 属于蛋白质的 TAM 家族且初始在患有慢性骨髓性白血病 (CML) 的患者中检测为未经鉴别的转化基因。维尔马A. (Verma, A.) 等人, 分子癌症治疗学 2011, 10, 1763-1773。TAM受体的主要配体是生长停滞特异性6蛋白质 (Gas6)。AXL广泛性地表达且已在各种器官和细胞中检测到, 包括海马回和小脑、单核细胞、巨噬细胞、血小板、内皮细胞 (EC)、心脏、骨骼肌、肝脏、肾脏和睾丸。Gas6/AXL的上调已在许多人类癌症中报告, 包括结肠、食管、甲状腺、乳房、肺、肝脏和星状细胞瘤-多形恶性和神经胶质瘤。参考文献同上。已在 EGFR-突变肺癌模型中在活体外和在活体内观察到AXL的增加的活化以及在不存在EGFR T790M改变或MET活化的情况下对埃罗替尼 (erlotinib) 的获得性抗性。张Z. (Zhang, Z.) 等人, 自然遗传学 (Nat. Genet.) 2012, 44, 852-860。在这些肿瘤模型中, AXL的基因或药理学抑制修复对埃罗替尼的敏感性。在从对酪氨酸激酶抑制剂具有获得性抗性的个体获得的EGFR突变肺癌中发现AXL且在一些情形中其配体Gas6的增加的表达。参考文献同上。因此, AXL是用于获得对EGFR抑制剂的抗性的EGFR突变肺癌患者的有前景治疗靶标。

[0009] 克唑替尼 (Crizotinib) (PF-02341066) 是靶向MET/ALK/ROS1/RON的酪氨酸激酶药物, 其具有对抗TRK和AXL的中等活性。崔J.J. (Cui, J.J.) 等人, 医药化学杂志 (J. Med. Chem.) 2011, 54, 6342-6363。其已批准用于治疗某些患有晚期 (局部晚期或转移性) NSCLC的患者, 所述晚期NSCLC表达由伴随诊断测试 (威赛斯ALK分离FISH探针试剂盒 (Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit)) 鉴别的异常ALK融合基因。类似于伊马替尼 (imatinib) 和其它激酶抑制剂药物, 利用克唑替尼治疗一定时间之后总是产生抗性。抗性

机制包括ALK基因扩增、二次ALK突变和其它激酶(包括KIT和EGFR)的异常活化。片山R. (Katayama, R.) 等人,科学转译医学(Sci. Transl. Med.) 2012, 4, 120ra17。基于在CML患者中用于治疗伊马替尼抗性的第二代ABL抑制剂的临床成功,正出现第二代ALK抑制剂。这些药物以治疗克唑替尼难治性或抗性NSCLC患者为目标,其中对野生和突变ALK蛋白质二者具有更有效抑制。格里代利C. (Gridelli, C.) 等人,癌症治疗综述(Cancer Treat Rev.) 2014, 40, 300-306。

[0010] 通过调变结构相关酪氨酸激酶MET、ALK、AXL和TRK的群组中的多个靶标,本文所述的化合物解决克唑替尼抗性、EGFR抑制剂药物抗性和由于MET、ALK、AXL和/或TRK突变和基因扩增而具有异常细胞信号传导的其它主要适应症。本文所述的化合物是MET、野生和突变ALK、AXL和TRK的抑制剂且将可用于治疗患有来自MET、ALK、AXL或TRK中的一或更多的异常信号传导的癌症患者。

[0011] Janus激酶家族(JAK)包括JAK1、JAK2、JAK3和TYK2,并且是细胞因子和生长因子的生理信号传导所需的细胞质酪氨酸激酶。昆塔斯-卡达马A. (Quintas-Cardama, A.) 等人,自然评论:药物发现(Nat. Rev. Drug Discov.) 2011, 10 (2), 127-40;佩苏M. (Pesu, M.) 等人,免疫学综述(Immunol. Rev.) 2008, 223, 132-142;默里P. J. (Murray, P. J.),免疫学杂志(J. Immunol.) 2007, 178 (5), 2623-2329。JAK通过配体诱导的寡聚激活,此导致称为STAT(信号转导和转录激活因子(signal transducers and activators of transcription))的下游转录信号传导途径的激活。磷酸化STAT二聚且易位到细胞核中以驱动涉及增殖、细胞凋亡、分化的特定基因的表达,这些是造血作用、炎症和免疫反应所必需的。默里,见上文。

[0012] 小鼠基因敲除研究已暗示JAK-STAT信号传导的主要作用,其中其间存在一些重叠。JAK1在各种促炎性细胞因子(例如IL-1、IL-4、IL-6)和肿瘤坏死因子 α (TNF α)的信号传导中起关键作用。穆勒M. (Muller, M.) 等人,自然1993, 366 (6451), 129-135。JAK2用于造血生长因子信号传导,例如Epo、IL-3、IL-5、GM-CSF、促血小板生成素、生长激素和泌乳素介导的信号传导。诺伊鲍尔H. (Neubauer, H.) 等人,细胞1998 93 (3), 397-409。JAK3在调剂免疫反应中起作用,并且TYK2与JAK2或JAK3缔合以转导细胞因子(例如IL-12)的信号。野坂T. (Nosaka, T.) 等人,科学1995, 270 (5237), 800-802;韦恩信克W. (Vainchenker, W.) 等人,细胞发育生物学研讨会(Semin. Cell. Dev. Biol.) 2008, 19 (4), 385-393。

[0013] JAK/STAT途径的异常调控已涉及多种人类病理性疾病,包括癌症(JAK2)和类风湿性关节炎(JAK1、JAK3)。已在MPN患者中以高频率观察到JAK2的功能获得型突变(JAK2V617F)。莱文R. L. (Levine, R. L.) 等人,癌细胞(Cancer Cell) 2005, 7 (4), 387-397;克拉洛维斯卡R. (Kralovics, R.) 等人,新英格兰医学杂志(N. Engl. J. Med.) 2005, 253 (17), 1779-1790;詹姆斯C. (James, C.) 等人,自然2005, 434 (7037), 1144-1148;巴克斯特E. J. (Baxter, E. J.) 等人,柳叶刀(Lancet) 2005, 365 (9464), 1054-1061。JAK2的JH2假激酶结构域中的突变导致组成型激酶活性。含有JAK2V617F突变的细胞获得细胞因子独立生长能力且通常变成肿瘤,此提供用于开发JAK抑制剂作为靶标疗法的强有力依据。

[0014] 许多JAK抑制剂在临床试验中对骨髓纤维化患者显示脾肿大和疾病相关的全身性症状方面的显著益处,包括2011年FDA批准的首个JAK2抑制剂鲁索利替尼(ruxolitinib)。昆塔斯-卡达马,见上文;索博尔M. B. (Sonbol, M. B.) 等人,血液学研究进展(Ther. Adv. Hematol.) 2013, 4 (1), 15-35;拉法维L. M. (LaFave, L. M.) 等人,药物科学趋势

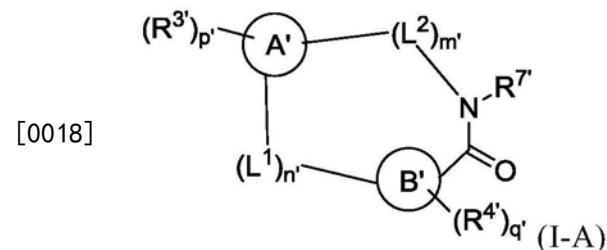
(Trends Pharmacol. Sci.) 2012, 33 (11), 574–582。最近收集的关于鲁索利替尼治疗的临床数据指示JAK抑制剂作用于JAK2野生型和JAK2突变两种情形。韦尔斯托夫舍克S. (Verstovsek, S.) 等人, 新英格兰医学杂志2012, 366 (9), 799–807; 昆塔斯-卡达马A. 等人, 血液 (Blood) 2010, 115 (15), 3109–3117。JAK2对JAK1/3的选择性抑制剂的发现仍是未解决的挑战。此外, JAK2/信号转导和转录激活因子3 (JAK2/STAT3) 的超活化是异常树突细胞分化的原因, 此在癌症导致异常树突细胞分化和免疫抑制骨髓细胞的累积 (内夫多娃Y. (Nefedova, Y.) 等人, 癌症研究2005; 65 (20): 9525–35)。在Pten-null衰老肿瘤中, Jak2/Stat3途径的活化建立有助于肿瘤生长和化学抗性的免疫阻抑肿瘤微环境 (托索A. (Toso, A.) 等人, 细胞报导 (Cell Reports) 2014, 9, 75–89)。因此, JAK2/STAT3途径的药理学抑制可是重要的新治疗策略, 以经由抗肿瘤免疫的调控增强抗肿瘤活性。

[0015] ROS1激酶是具有未知配体的受体酪氨酸激酶。尚未完全了解人类ROS1激酶的正常功能。然而, 已报告ROS1激酶经历基因重排以在许多人类癌症中产生组成型活性融合蛋白, 所述癌症包括胶质母细胞瘤、非小细胞肺癌 (NSCLC) 、胆管癌、卵巢癌、胃腺癌、结肠直肠癌、炎症性肌纤维母细胞肿瘤、血管肉瘤和上皮样血管内皮瘤 (戴维斯K.D. (Davies, K.D.) 等人, 临床癌症研究2013, 19 (15): 4040–4045)。利用克唑替尼靶向ROS1融合蛋白已在肿瘤对于ROS1遗传异常为阳性的NSCLC患者中证实有前景的临床疗效 (绍尔A.T. (Shaw, A.T.) 等人, 新英格兰医学杂志2014, 371 (21): 1963–1971)。已在克唑替尼治疗患者中观察到获得性抗性突变 (阿瓦德M.M. (Awad, M.M.) 等人, 新英格兰医学杂志2013, 368 (25): 2396–2401)。迫切需要开发第二代ROS1抑制剂用于克服克唑替尼ROS1抗性。

[0016] 业内仍需要具有所需医药性质的这些多种蛋白质或酪氨酸激酶靶标的小分子抑制剂。在本发明的上下文中, 已发现某些二芳基巨环化合物具有此有利的活性性质。

发明内容

[0017] 在一个方面中, 本发明涉及具有下式 (I-A) 的化合物:



[0019] 其中

[0020] 环A' 和环B' 各自独立地是单环或二环芳基或杂芳基; 其中环A' 和环B' 中的一者是单环芳基或杂芳基且另一者是二环杂芳基; 且环A' 和环B' 中的至少一者包含至少一个氮环成员;

[0021] 每一L¹和L²独立地是-C(R¹')(R²')-、-0-、-N(R^k')-、-S-、-S(0)-或-S(0)2-;

[0022] 每一R¹' 和R²' 独立地是H、氘、卤素、C_{1–6}烷基、C_{2–6}烯基、C_{2–6}炔基、C_{3–6}环烷基、3到7元杂环烷基、C_{6–10}芳基或单环或二环杂芳基、-OR^a、-OC(0)R^a、-OC(0)NR^aR^b、-OS(0)R^a、-OS(0)R^a、-SR^a、-S(0)R^a、-S(0)R^a、-S(0)NR^aR^b、-S(0)NR^aR^b、-OS(0)NR^aR^b、-OS(0)NR^aR^b、-NR^aR^b、-NR^aC(0)R^b、-NR^aC(0)OR^b、-NR^aC(0)NR^aR^b、-NR^aS(0)R^b、-NR^aS(0)R^b、-

NR^{a'} S (O) NR^{a'} R^{b'}、-NR^{a'} S (O) 2NR^{a'} R^{b'}、-C (O) R^{a'}、-C (O) OR^{a'}、-C (O) NR^{a'} R^{b'}、-PR^{a'} R^{b'}、-P (O) R^{a'} R^{b'}、-P (O) 2R^{a'} R^{b'}、-P (O) NR^{a'} R^{b'}、-P (O) 2NR^{a'} R^{b'}、-P (O) OR^{a'}、-P (O) 2OR^{a'}、-CN或-NO₂,或R^{1'}和R^{2'}连同其所附接的一或多个碳一起形成C₃₋₆环烷基或4到6元杂环烷基,其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3到7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、单环或二环杂芳基、4到6元杂环烷基中的每一氢原子独立地任选地经以下取代:氘、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、-OR^{e'}、-OC (O) R^{e'}、-OC (O) NR^{e'} R^{f'}、-OS (O) R^{e'}、-OS (O) NR^{e'} R^{f'}、-OS (O) 2NR^{e'} R^{f'}、-SR^{e'}、-S (O) R^{e'}、-S (O) 2R^{e'}、-S (O) NR^{e'} R^{f'}、-S (O) 2NR^{e'} R^{f'}、-NR^{e'} R^{f'}、-NR^{e'} C (O) R^{f'}、-NR^{e'} C (O) OR^{f'}、-NR^{e'} C (O) NR^{e'} R^{f'}、-NR^{e'} S (O) R^{f'}、-NR^{e'} S (O) 2R^{f'}、-NR^{e'} S (O) NR^{e'} R^{f'}、-NR^{e'} S (O) 2NR^{e'} R^{f'}、-C (O) R^{e'}、-C (O) OR^{e'}、-C (O) NR^{e'} R^{f'}、-PR^{e'} R^{f'}、-P (O) R^{e'} R^{f'}、-P (O) 2R^{e'} R^{f'}、-P (O) NR^{e'} R^{f'}、-P (O) 2NR^{e'} R^{f'}、-P (O) OR^{e'}、-P (O) 2OR^{e'}、-CN或-NO₂;

[0023] 每一R^{k'}独立地是H、氘、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3到7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或单环或二环杂芳基,其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3到7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或单环或二环杂芳基中的每一氢原子独立地任选地经以下取代:氘、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、-OR^{e'}、-OC (O) R^{e'}、-OC (O) NR^{e'} R^{f'}、-OS (O) R^{e'}、-OS (O) 2R^{e'}、-OS (O) NR^{e'} R^{f'}、-OS (O) 2NR^{e'} R^{f'}、-SR^{e'}、-S (O) R^{e'}、-S (O) 2R^{e'}、-S (O) NR^{e'} R^{f'}、-S (O) 2NR^{e'} R^{f'}、-NR^{e'} R^{f'}、-NR^{e'} C (O) R^{f'}、-NR^{e'} C (O) OR^{f'}、-NR^{e'} C (O) NR^{e'} R^{f'}、-NR^{e'} S (O) R^{f'}、-NR^{e'} S (O) 2R^{f'}、-NR^{e'} S (O) NR^{e'} R^{f'}、-NR^{e'} S (O) 2NR^{e'} R^{f'}、-C (O) R^{e'}、-C (O) OR^{e'}、-C (O) NR^{e'} R^{f'}、-PR^{e'} R^{f'}、-P (O) R^{e'} R^{f'}、-P (O) 2R^{e'} R^{f'}、-P (O) NR^{e'} R^{f'}、-P (O) 2NR^{e'} R^{f'}、-P (O) OR^{e'}、-P (O) 2OR^{e'}、-CN或-NO₂;

[0024] 每一R^{3'}和R^{4'}独立地是氘、卤素、-OR^{c'}、-OC (O) RC^{c'} R^{d'}、-OC (=N) NR^{c'} R^{d'}、-OS (O) R^{c'}、-OS (O) 2R^{c'}、-OS (O) NR^{c'} R^{d'}、-OS (O) 2NR^{c'} R^{d'}、-SR^{c'}、-S (O) R^{c'}、-S (O) NR^{c'} R^{d'}、-S (O) 2NR^{c'} R^{d'}、-NR^{c'} R^{d'}、-NR^{c'} C (O) R^{d'}、-NR^{c'} C (O) OR^{d'}、-NR^{c'} C (O) NR^{c'} R^{d'}、-NR^{c'} C (=N) NR^{c'} R^{d'}、-NR^{c'} S (O) R^{d'}、-NR^{c'} S (O) 2R^{d'}、-NR^{c'} S (O) NR^{c'} R^{d'}、-NR^{c'} S (O) 2NR^{c'} R^{d'}、-C (O) R^{c'}、-C (O) OR^{c'}、-C (O) NR^{c'} R^{d'}、-C (=N) NR^{c'} R^{d'}、-PR^{c'} R^{d'}、-P (O) R^{c'} R^{d'}、-P (O) 2R^{c'} R^{d'}、-P (O) NR^{c'} R^{d'}、-P (O) 2NR^{c'} R^{d'}、-P (O) OR^{c'}、-P (O) 2OR^{c'}、-CN、-NO₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3到7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或单环或二环杂芳基,或任两个R^{3'}基团或任两个R^{4'}基团连同其所附接的环一起形成C₅₋₈环烷基或5到8元杂环烷基,其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3到7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或单环或二环杂芳基C₅₋₈环烷基或5到8元杂环烷基中的每一氢原子独立地任选地经以下取代:氘、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、-OR^{e'}、-OC (O) R^{e'}、-OC (O) NR^{e'} R^{f'}、-OS (O) R^{e'}、-OS (O) 2R^{e'}、-OS (O) NR^{e'} R^{f'}、-OS (O) 2NR^{e'} R^{f'}、-SR^{e'}、-S (O) R^{e'}、-S (O) 2R^{e'}、-S (O) NR^{e'} R^{f'}、-S (O) 2NR^{e'} R^{f'}、-NR^{e'} R^{f'}、-NR^{e'} C (O) R^{f'}、-NR^{e'} C (O) OR^{f'}、-NR^{e'} C (O) NR^{e'} R^{f'}、-NR^{e'} S (O) R^{f'}、-NR^{e'} S (O) 2R^{f'}、-NR^{e'} S (O) NR^{e'} R^{f'}、-NR^{e'} S (O) 2NR^{e'} R^{f'}、-C (O) R^{e'}、-C (O) OR^{e'}、-C (O) NR^{e'} R^{f'}、-PR^{e'} R^{f'}、-P (O) R^{e'} R^{f'}、-P (O) 2R^{e'} R^{f'}、-P (O) NR^{e'} R^{f'}、-P (O) 2NR^{e'} R^{f'}、-P (O) OR^{e'}、-P (O) 2OR^{e'}、-CN或-NO₂;

[0025] R^{7'}是H、氘、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3到7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或单环或二环杂芳基,其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3到7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或单环或二环杂芳基中的每一氢原子独立地任选地经以下取代:氘、卤素、-OR^{i'}、-OC (O) R^{i'}、-OC (O) NR^{i'} R^{j'}、-OS (O) R^{i'}、-OS (O) 2R^{i'}、-OS (O) NR^{i'} R^{j'}、-OS (O) 2NR^{i'} R^{j'}、-SR^{i'}、-S (O) R^{i'}、-S (O) 2R^{i'}、-S (O) NR^{i'} R^{j'}、-S (O) 2NR^{i'} R^{j'}、-NR^{i'} R^{j'}、-NR^{i'} C (O) R^{j'}、-NR^{i'} C (O) OR^{j'}、-NR^{i'} C (O) NR^{i'} R^{j'}、-NR^{i'} S (O) R^{j'}、-NR^{i'} S (O) 2R^{j'}、-NR^{i'} S (O) NR^{i'} R^{j'}、-NR^{i'} S (O) 2NR^{i'} R^{j'}、-C (O) R^{i'}、-C (O) OR^{i'}、-

C (0) NR^{i'} R^{j'}、-PR^{i'} R^{j'}、-P (0) R^{i'} R^{j'}、-P (0) 2R^{i'} R^{j'}、-P (0) NR^{i'} R^{j'}、-P (0) 2NR^{i'} R^{j'}、-P (0) OR^{i'}、-P (0) 2OR^{i'}、-CN或-NO₂；

[0026] 每一R^{a'}、R^{b'}、R^{c'}、R^{d'}、R^{e'}、R^{f'}、R^{i'} 和R^{j'} 独立地选自由以下组成的群组:H、氘、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3到7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和杂芳基；

[0027] m' 是2、3、4或5；

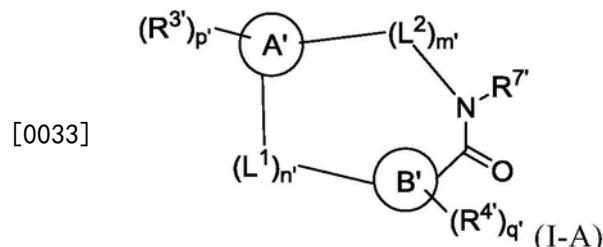
[0028] n' 是2、3或4；

[0029] p' 是0、1、2、3或4；且

[0030] q' 是0、1、2、3或4；

[0031] 或其药学上可接受的盐。

[0032] 在一个方面中，本发明涉及下式 (I-A) 的化学实体：



[0034] 其中

[0035] 环A' 和环B' 各自独立地是单环或二环芳基或杂芳基；

[0036] 其中环A' 和环B' 中的一者是单环芳基或杂芳基且另一者是二环杂芳基；且环A' 和环B' 中的至少一者包含至少一个氮环成员；

[0037] 每一R^{3'} 和R^{4'} 独立地是氘、卤素、-OR^{c'}、-OC (0) R^{c'}、-OC (0) NR^{c'} R^{d'}、-OC (=N) NR^{c'} R^{d'}、-OS (0) 0-2R^{c'}、-OS (0) 0-2NR^{c'} R^{d'}、-S (0) 0-2R^{c'}、-S (0) 0-2NR^{c'} R^{d'}、-NR^{c'} R^{d'}、-NR^{c'} C (0) R^{d'}、-NR^{c'} C (0) NR^{c'} R^{d'}、-NR^{c'} S (0) 0-2R^{d'}、-NR^{c'} S (0) 0-2NR^{c'} R^{d'}、-C (0) R^{c'}、-C (0) OR^{c'}、-C (0) NR^{c'} R^{d'}、-C (=N) NR^{c'} R^{d'}、-P (0) 0-2R^{c'} R^{d'}、-P (0) 0-2NR^{c'} R^{d'}、-P (0) 0-2OR^{c'}、-CN、-NO₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3到7元杂环烷基、苯基、萘基或单环或二环杂芳基；或任两个R^{3'} 基团或任两个R^{4'} 基团连同其所附接的环一起形成C₅₋₈环烷基或5到8元杂环烷基；

[0038] 其中每一烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、苯基、萘基和单环或二环杂芳基未经取代或经一或多个选自由以下组成的群组的取代基取代：氘、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、-OR^{e'}、-OC (0) R^{e'}、-OC (0) NR^{e'} R^{f'}、-OS (0) 0-2R^{e'}、-OS (0) 0-2NR^{e'} R^{f'}、-S (0) 0-2R^{e'}、-S (0) 0-2NR^{e'} R^{f'}、-NR^{e'} R^{f'}、-NR^{e'} C (0) R^{f'}、-NR^{e'} C (0) NR^{e'} R^{f'}、-NR^{e'} S (0) 0-2R^{f'}、-NR^{e'} S (0) 0-2NR^{e'} R^{f'}、-C (0) R^{e'}、-C (0) OR^{e'}、-C (0) NR^{e'} R^{f'}、-P (0) 0-2R^{e'} R^{f'}、-P (0) 0-2NR^{e'} R^{f'}、-P (0) 0-2OR^{e'}、-CN和-NO₂；且

[0039] 每一R^{c'}、R^{d'}、R^{e'} 和R^{f'} 独立地选自由以下组成的群组:H、氘、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3到7元杂环烷基、苯基、萘基和杂芳基；

[0040] R^{7'} 是H、氘、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3到7元杂环烷基、苯基、萘基或单环或二环杂芳基；

[0041] 其中每一烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、苯基、萘基或杂芳基经一或多个选自由以下组成的群组的取代基取代或未经取代：氘、卤素、-OR^{i'}、-OC (0) R^{i'}、-OC (0) NR^{i'} R^{j'}、-OS (0) 0-2R^{i'}、-OS (0) 0-2NR^{i'} R^{j'}、-S (0) 0-2R^{i'}、-S (0) 0-2NR^{i'} R^{j'}、-NR^{i'} R^{j'}、-NR^{i'} C (0) R^{j'}、-NR^{i'} C (0) NR^{i'} R^{j'}、-NR^{i'} S (0) 0-2R^{j'}、-NR^{i'} S (0) 0-2NR^{i'} R^{j'}、-C (0) R^{i'}、-C (0) OR^{i'}、-C (0) NR^{i'} R^{j'}、-P (0) 0-2R^{i'}

$R^{j'}$ 、 $-P(O)_{0-2}NR^{i'}$ $R^{j'}$ 、 $-P(O)_{0-2}OR^{i'}$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ ；

[0042] 其中每一 $R^{i'}$ 和 $R^{j'}$ 独立地是H、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3到7元杂环烷基、苯基、萘基或单环或二环杂芳基；

[0043] 每一 L^1 和 L^2 独立地是 $-C(R^{1'}) (R^{2'})$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{k'})$ 或 $-S(O)_{0-2}$ ；

[0044] 其中每一 $R^{i'}$ 和 $R^{j'}$ 独立地是H、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3到7元杂环烷基、苯基、萘基或单环或二环杂芳基；或 $R^{i'}$ 和 $R^{j'}$ 连同其所附接的一或多个碳一起形成 C_{3-6} 环烷基或4到6元杂环烷基；

[0045] 每一 $R^{k'}$ 独立地是H、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3到7元杂环烷基、苯基、萘基或单环或二环杂芳基；

[0046] 其中 $R^{i'}$ 、 $R^{j'}$ 或 $R^{k'}$ 中的每一烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、苯基、萘基或杂芳基未经取代或经一或多个选自由以下组成的群组的取代基取代：氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 $-OR^{a'}$ 、 $-OC(O)R^{a'}$ 、 $-OC(O)NR^{a'}R^{b'}$ 、 $-OS(O)_{0-2}R^{a'}$ 、 $-OS(O)_{0-2}NR^{a'}R^{b'}$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{a'}$ 、 $-S(O)_{0-2}NR^{a'}R^{b'}$ 、 $-NR^{a'}R^{b'}$ 、 $-NR^{a'}C(O)R^{b'}$ 、 $-NR^{a'}C(O)NR^{a'}R^{b'}$ 、 $-NR^{a'}S(O)_{0-2}R^{b'}$ 、 $-NR^{a'}S(O)_{0-2}NR^{a'}R^{b'}$ 、 $-C(O)R^{a'}$ 、 $-C(O)OR^{a'}$ 、 $-C(O)NR^{a'}R^{b'}$ 、 $-P(O)_{0-2}R^{a'}R^{b'}$ 、 $-P(O)_{0-2}NR^{a'}R^{b'}$ 、 $-P(O)_{0-2}OR^{a'}$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ ；

[0047] 其中每一 $R^{a'}$ 和 $R^{b'}$ 独立地是H、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3到7元杂环烷基、苯基、萘基或杂芳基；

[0048] m' 是3、4或5；

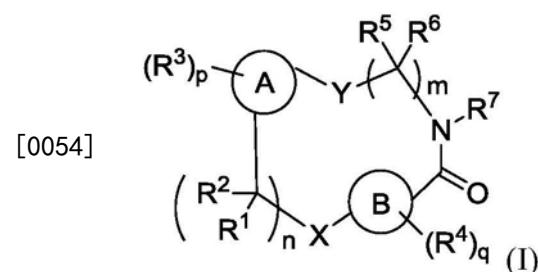
[0049] n' 是2、3或4；

[0050] p' 是0、1、2、3或4；且

[0051] q' 是0、1、2、3或4；

[0052] 或其药学上可接受的盐。

[0053] 在另一方面中，本发明涉及下式(I)的化学实体：



[0055] 其中

[0056] 环A和环B各自独立地是单环或二环芳基或杂芳基；其中环A和环B中的一者是单环且另一者是二环；且环包含至少一个氮环成员；

[0057] R^1 和 R^2 各自独立地是H、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3到7元杂环烷基、苯基、萘基或单环或二环杂芳基；或 R^1 和 R^2 连同其所附接的碳一起形成 C_{3-6} 环烷基或4到6元杂环烷基；

[0058] 其中每一烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、苯基、萘基或杂芳基未经取代或经一或多个选自由以下组成的群组的取代基取代：氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-OS(O)_{0-2}R^a$ 、 $-OS(O)_{0-2}NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aS(O)_{0-2}R^b$ 、 $-NR^aS(O)_{0-2}NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-P(O)_{0-2}R^aR^b$ 、 $-P(O)_{0-2}NR^aR^b$ 、 $-P(O)_{0-2}OR^a$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ ；

[0059] 其中每一R^a和R^b独立地是H、氘、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3到7元杂环烷基、苯基、萘基或杂芳基；

[0060] 每一R³和R⁴独立地是氘、卤素、-OR^c、-OC(0)R^c、-OC(0)NR^cR^d、-OC(=N)NR^cR^d、-OS(0)O-₂R^c、-OS(0)O-₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^cC(0)R^d、-NR^cC(0)NR^cR^d、-NR^cC(=N)NR^cR^d、-NR^cS(0)O-₂R^d、-NR^cS(0)O-₂NR^cR^d、-C(0)R^c、-C(0)OR^c、-C(0)NR^cR^d、-C(=N)NR^cR^d、-P(0)O-₂R^cR^d、-P(0)O-₂NR^cR^d、-P(0)O-₂OR^c、-CN、-NO₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3到7元杂环烷基、苯基、萘基或单环或二环杂芳基；

[0061] 其中每一烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、苯基、萘基和单环或二环杂芳基未经取代或经一或多个选自由以下组成的群组的取代基取代：氘、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、-OR^e、-OC(0)R^e、-OC(0)NR^eR^f、-OS(0)O-₂R^e、-OS(0)O-₂NR^eR^f、-NR^eR^f、-NR^eC(0)NR^eR^f、-NR^eS(0)O-₂R^f、-NR^eS(0)O-₂NR^eR^f、-C(0)R^e、-C(0)OR^e、-C(0)NR^eR^f、-P(0)O-₂R^eR^f、-P(0)O-₂NR^eR^f、-P(0)O-₂OR^e、-CN和-NO₂；且

[0062] 每一R^c、R^d、R^e和R^f独立地选自由以下组成的群组：H、氘、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3到7元杂环烷基、苯基、萘基和杂芳基；

[0063] R⁵和R⁶各自独立地是H、氘、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3到7元杂环烷基、苯基、萘基或单环或二环杂芳基；或R⁵和R⁶连同其所附接的碳一起形成C₃₋₆环烷基或4到6元杂环烷基；

[0064] 其中每一烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、苯基、萘基或杂芳基未经取代或经一或多个选自由以下组成的群组的取代基取代：氘、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、-OR^g、-OC(0)NR^gR^h、-OS(0)O-₂R^g、-OS(0)O-₂NR^gR^h、-NR^gR^h、-NR^gC(0)R^h、-NR^gC(0)NR^gR^h、-NR^gS(0)O-₂R^h、-NR^gS(0)O-₂NR^gR^h、-C(0)R^g、-C(0)OR^g、-C(0)NR^gR^h、-P(0)O-₂R^gR^h、-P(0)O-₂NR^gR^h、-P(0)O-₂OR^g、-CN和-NO₂；

[0065] 其中每一R^g和R^h独立地是H、氘、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3到7元杂环烷基、苯基、萘基或单环或二环杂芳基；

[0066] R⁷是H、氘、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3到7元杂环烷基、苯基、萘基或单环或二环杂芳基；

[0067] 其中每一烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、苯基、萘基或杂芳基经一或多个选自由以下组成的群组的取代基取代或未经取代：氘、卤素、-ORⁱ、-OC(0)Rⁱ、-OC(0)NRⁱR^j、-OS(0)O-₂Rⁱ、-OS(0)O-₂NRⁱR^j、-NRⁱR^j、-NRⁱC(0)R^j、-NRⁱC(0)NRⁱR^j、-NRⁱS(0)O-₂R^j、-NRⁱS(0)O-₂NRⁱR^j、-C(0)Rⁱ、-C(0)ORⁱ、-C(0)NRⁱR^j、-P(0)O-₂RⁱR^j、-P(0)O-₂NRⁱR^j、-P(0)O-₂ORⁱ、-CN和-NO₂；

[0068] 其中每一Rⁱ和R^j独立地是H、氘、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3到7元杂环烷基、苯基、萘基或单环或二环杂芳基；

[0069] X和Y各自独立地是-C(R^k)(R^k)-、-O-或-N(R^k)-；

[0070] 其中每一R^k独立地是H、氘、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3到7元杂环烷基、苯基、萘基或单环或二环杂芳基；

[0071] m是2、3或4；

[0072] n是1、2或3；

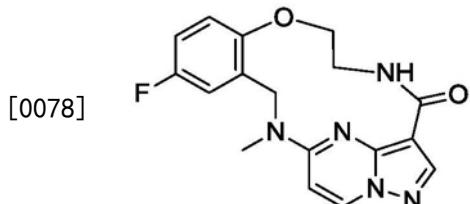
[0073] p是0、1、2、3或4；且

[0074] q是0、1、2、3或4；

[0075] 或其药学上可接受的盐。

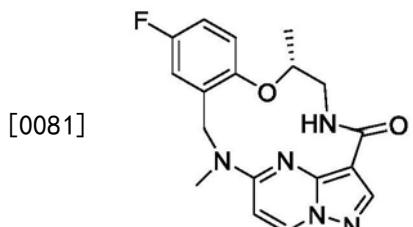
[0076] 在某些实施例中,式(I)或(I-A)的化合物是选自下文详细说明中所描述或例示的那些物质中的化合物。

[0077] 在某些实施例中,式(I)或(I-A)的化合物是具有下式的化合物



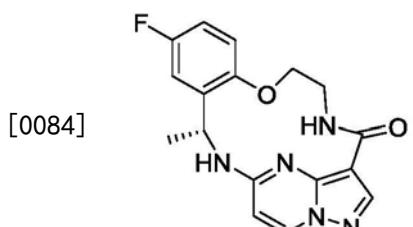
[0079] 或其药学上可接受的盐。

[0080] 在某些实施例中,式(I)或(I-A)的化合物是具有下式的化合物



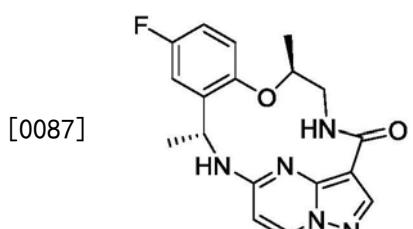
[0082] 或其药学上可接受的盐

[0083] 在某些实施例中,式(I)或(I-A)的化合物是下式的化合物



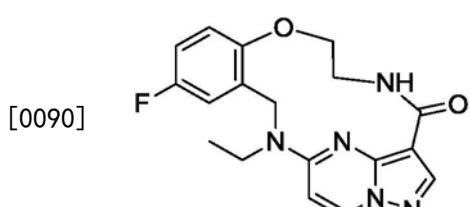
[0085] 或其药学上可接受的盐。

[0086] 在某些实施例中,式(I)或(I-A)的化合物是具有下式的化合物



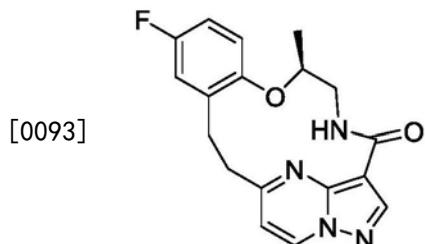
[0088] 或其药学上可接受的盐。

[0089] 在某些实施例中,式(I)或(I-A)的化合物是具有下式的化合物



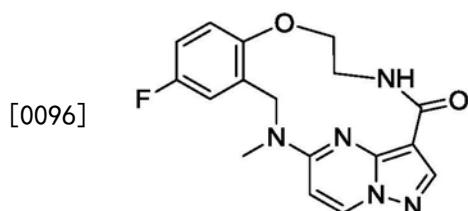
[0091] 或其药学上可接受的盐。

[0092] 在某些实施例中,式(I)或(I-A)的化合物是具有下式的化合物

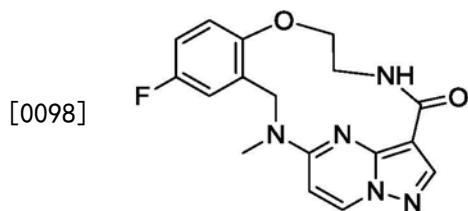


[0094] 或其药学上可接受的盐。

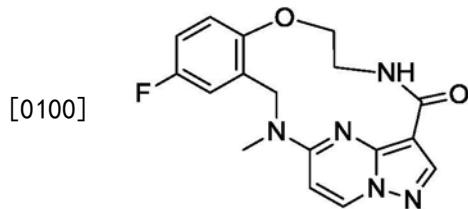
[0095] 在其它方面中,本发明涉及下式化合物的游离碱的结晶形式



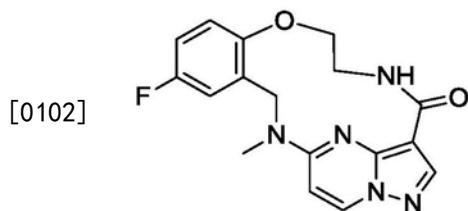
[0097] 其具有大体上与图XX相同的粉末X射线衍射图案。在一些实施例中,下式化合物的游离碱的结晶多晶形1



[0099] 其中粉末X射线衍射图案具有在21.94的衍射角(2θ)处的峰。在一些实施例中,下式化合物的游离碱的多晶形1



[0101] 其中粉末X射线衍射图案具有在21.94和23.96的衍射角(2θ)处的峰。在一些实施例中,下式化合物的游离碱的多晶形1



[0103] 其中粉末X射线衍射图案具有在21.94、23.96和19.64的衍射角(2θ)处的峰。

[0104] 在其它方面中,本发明涉及医药组合物,其包含至少一种式(I)或(I-A)的化合物或其药学上可接受的盐。本发明的医药组合物可进一步包含药学上可接受的赋形剂。本发明还涉及式(I)或(I-A)的化合物或其药学上可接受的盐,其用作药剂。

[0105] 在另一方面中,本发明涉及治疗癌症、疼痛、神经疾病、自体免疫疾病或炎症的方

法,其包含向需要所述治疗的患者投与有效量的至少一种式(I)或(I-A)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0106] 在另一方面中,本发明涉及式(I)或(I-A)的化合物在制备用于治疗所述疾病和医学状况的药剂中的用途和所述化合物和盐用于治疗所述疾病和医学状况的用途。

[0107] 在另一方面中,本发明涉及抑制蛋白质或酪氨酸激酶(包括MET、ALK、ROS1、AXL、TRK和JAK中的一或者者)的方法,其包含使包含所述激酶中的一或者者的细胞与有效量的至少一种式(I)或(I-A)的化合物或其盐、和/或与至少一种本发明的医药组合物接触,其中所述接触是在活体外、离体或在活体内。

[0108] 本发明的额外实施例、特征和优点将从详细说明和借助本发明的实践显而易见。

[0109] 为简便起见,本说明书中所列举的出版物(包括专利)的揭示以引用的方式并入本文中。

附图说明

[0110] 图1显示11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环(cyclo-tridecin)-4(5H)-酮(实例20)的游离碱的结晶多晶形1的粉末X射线衍射图案。

[0111] 图2显示11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮(实例20)的游离碱的结晶多晶形1的差示扫描量热法热分析图。

具体实施方式

[0112] 在进一步描述本发明之前,应了解本发明并不限于所述的具体实施例,因为这些当然可有所变化。还应理解,本文所使用的术语仅出于描述具体实施例的目的,并且并不打算加以限制,这是因为本发明的范围将仅受限于所附权利要求书。

[0113] 除非另外定义,否则本文所用所有技术和科学术语均具有与本发明熟悉此项技术者通常所了解相同的含义。本文中所提到的所有专利、申请案、公开申请案和其它出版物均以其全文引用的方式并入本文中。如果此部分中所述的定义与以引用的方式并入本文中的专利、申请案或其它出版物中所述的定义相反或者不一致,那么此部分中所述定义优先于以引用的方式并入本文中的定义。

[0114] 除非上下文另外明确规定,否则本文和所附权利要求书中所用单数形式“一(a, an)”和“所述”包括多个指示物。进一步应注意,权利要求书可设计为不包含任何可选要素。因此,此陈述连同权利要求书要素的陈述一起要充当使用排他性术语(例如“独从地”、“仅有地”等等)或使用“消极”限制之前置基础。

[0115] 如本文所用,术语“包括”、“含有”和“包含”以其开放、非限制性含义使用。

[0116] 为提供更简洁的描述,本文所给出的一些定量表述并未用术语“约”进行限定。应理解,无论是否明确使用术语“约”,本文所给出的每一量都打算指实际给出的值,并且还打算指所述给定值的将基于熟悉此项技术者进行合理推断的近似值,包含归因于所述给定值的实验和/或测量条件的等效值和近似值。每当产率是以百分比给出时,所述产率都是指给出所述产率的实体的质量相对于相同实体在具体化学计量条件下可获得的最大量。除非另

外指明,否则以百分比给出的浓度是指质量比。

[0117] 除非另外定义,否则本文所用全部技术和科学术语都具有与本发明熟悉此项技术者通常所了解相同的含义。尽管在本发明的实践或测试中还可使用与本文中所述类似或等效的方法和材料,但现在描述优选方法和材料。本文所提到的所有公开案都以引用方式并入本文中以结合所引用公开案揭示并描述方法和/或材料。

[0118] 除非另有说明,否则通常根据业内熟知且如在整个本说明书中所引用并讨论的各种一般和更具体参考文献中所描述的常规方法实施本发明的方法和技术。参见(例如)劳登(Loudon),有机化学(Organic Chemistry),第4版,纽约:牛津大学出版社(Oxford University Press),2002,第360-361页,1084-1085;史密斯(Smith)和马奇(March),马奇的高等有机化学:反应、机理和结构(March's Advanced Organic Chemistry:Reactions, Mechanisms, and Structure),第五版,威利科学在线(Wiley-Interscience),2001。

[0119] 本文所述化合物的化学命名法通常源于使用市售ACD/Name 2014(ACD/Labs)或ChemBioDraw Ultra 13.0(珀金埃尔默(Perkin Elmer))。

[0120] 应了解,为清晰起见而在单独实施例的上下文中所描述的本发明的某些特征还可在单一实施例中组合提供。相反地,为简便起见在单一实施例的上下文中描述的本发明的各种特征还可单独或以任何适宜子组合提供。关于由变量所代表的化学基团的实施例的所有组合都特定涵盖于本发明且如同各自和每一组合个别且明确地揭示一样以所述组合涵盖产生稳定化合物的化合物(即,可分离、表征和测试生物活性的化合物)的程度揭示于本文中。此外,描述所述变量的实施例中所列举化学基团的所有子组合也特定涵盖于本发明且如同各自和每一化学基团的子组合个别且明确地揭示于本文中一样揭示于本文中一样。

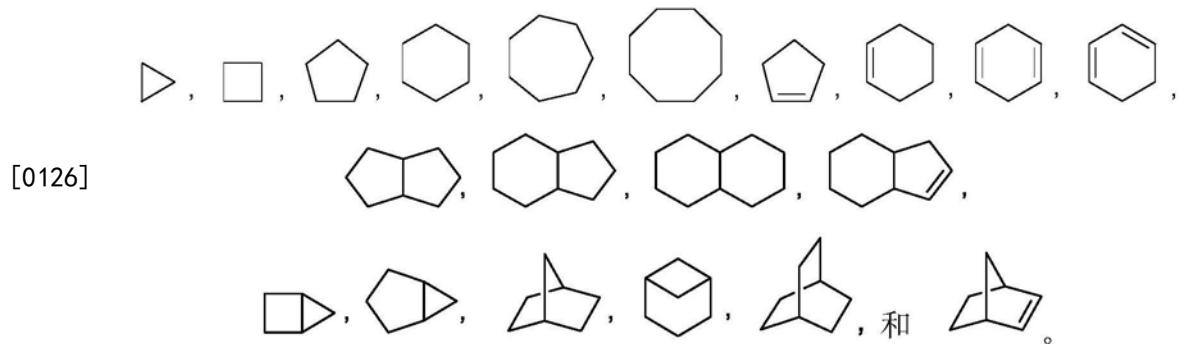
[0121] 化学定义

[0122] 术语“烷基”是指在链中具有1到12个碳原子的直链或具支链烷基。烷基的实例包括(但不限于)甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基(tBu)、戊基、异戊基、叔戊基、己基、异己基和本文根据熟悉此项技术者和本文提供的教示将视为与前述实例中的任一者等效的基团。

[0123] 术语“烯基”是指在链中具有2到12个碳原子且具有一或多个双键的直链或具支链烃基。烯基的实例包括乙烯基(ethenyl,vinyl)、烯丙基和丁-3-烯-1-基。此术语中包括顺式和反式异构体和其混合物。

[0124] 术语“炔基”是指在链中具有2到12个碳原子且具有一或多个三键的直链或具支链烃基。炔基的实例包括乙炔基($-C\equiv CH$)和丙炔基($-CH_2C\equiv CH$)。

[0125] 术语“环烷基”是指具有3到12个环原子的饱和或部分饱和、单环或多环碳环。多环碳环包括稠合、桥接和螺多环系统。环烷基的说明性实例包括以下呈适当键结部分形式的实体:

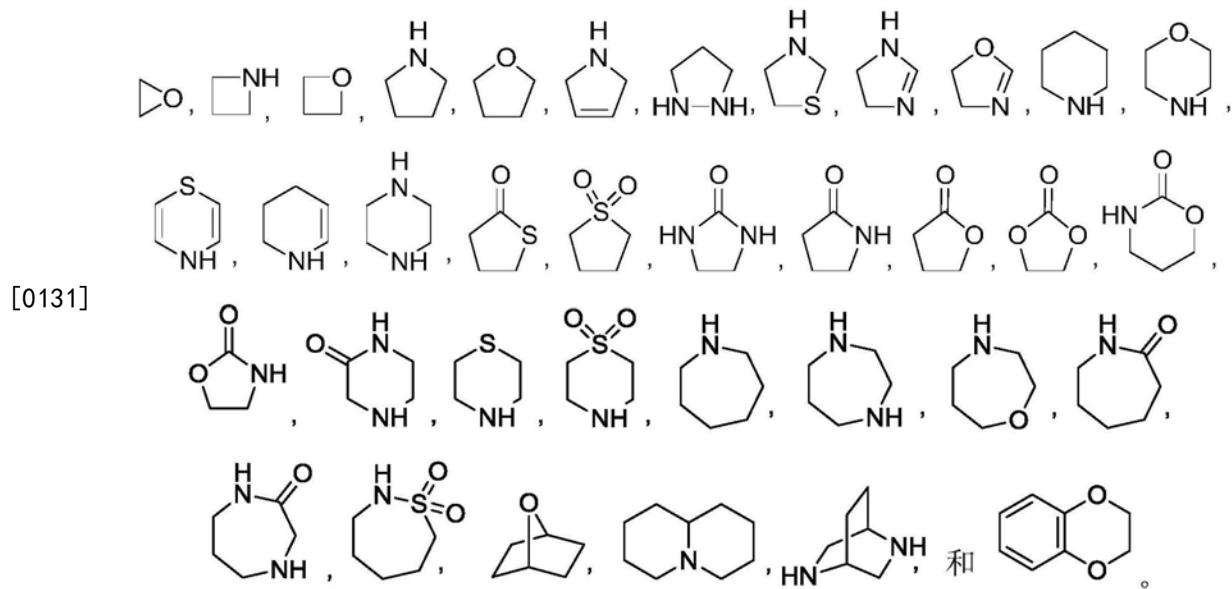


[0127] 术语“卤素”代表氯、氟、溴或碘。术语“卤基”代表氯、氟、溴或碘。

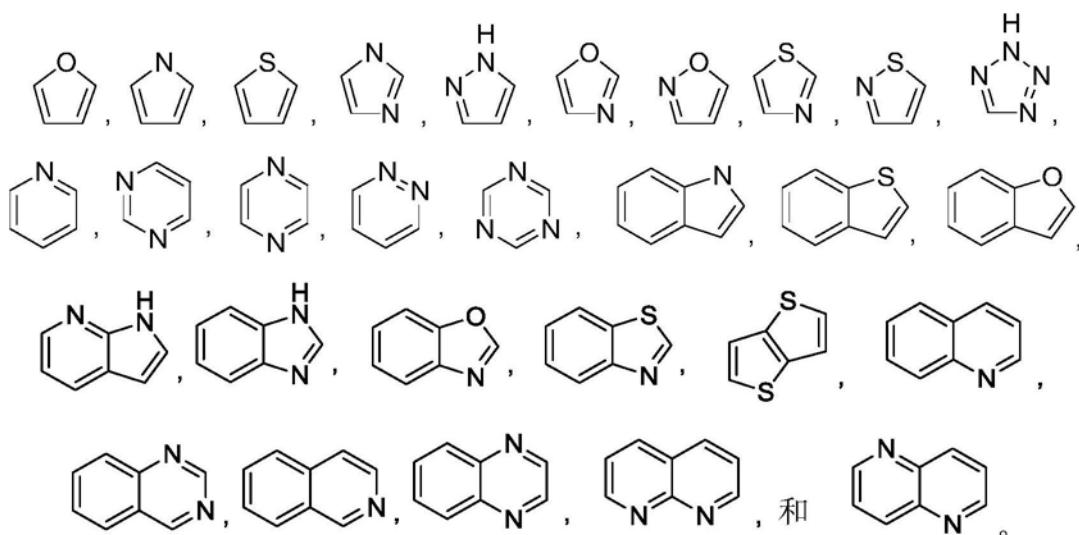
[0128] 术语“卤烷基”是指具有一或多个卤基取代基、或一个、两个或三个卤基取代基的烷基。卤烷基的实例包括 $-CF_3$ 、 $-(CH_2)F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2CF_3$ 和 $-CH_2CH_2F$ 。

[0129] 术语“芳基”是指具有完全共轭 π -电子系统的具有6到14个碳原子(C_6 – C_{14})的全碳单环或稠环多环基团。芳基包括具有6到10个碳原子(例如，“ C_{6-10} 芳基”)的全碳单环或稠环多环。芳基的实例是(但不限于)苯基、萘基和蒽基。芳基可如上文针对烷基所述经取代或未经取代。取代基还包括那些在本揭示内容的其它地方关于芳基所描述者。

[0130] 术语“杂环烷基”是指饱和或部分饱和且具有3到12个环原子的单环或多环结构，其中1到5个环原子选自氮、氧和硫。多环系统包括稠合、桥接和螺系统。环结构可任选地在碳或硫环成员上含有至多两个氧代基。杂环烷基的说明性实例包括以下呈适当键结部分形式的实体：



[0132] 术语“杂芳基”是指每一杂环具有3到12个环原子的单环、稠合二环或稠合多环芳香族杂环(环结构具有选自碳原子和至多四个选自氮、氧和硫的杂原子的环原子)。杂芳基的说明性实例包含以下呈适当键结部分形式的实体：



[0134] “单环”杂芳基是芳香族5或6元杂环。5元杂芳基含有至多四个杂原子环原子,其中(a)一个环原子是氧和硫且0、1或2个环原子是氮,或(b)0个环原子是氧或硫且最多4个环原子是氮。在一些实施例中,5元杂芳基是呋喃、噻吩、吡咯、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、吡唑、咪唑、噁二唑、噻二唑、三唑或四唑。6元杂芳基含有1或2个氮环原子。在一些实施例中,6元杂芳基是吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪或三嗪。“二环杂芳基”是包含一个稠合到苯基或另一杂芳基环的杂芳基环的稠合二环系统。

[0135] 术语“氧代基”代表羰基氧。举例来说,经氧代基取代的环戊基是环戊酮。

[0136] 术语“经取代”打算指指定基团或部分具有一或多个取代基。术语“未经取代”打算指指定基团不具有取代基。在使用术语“经取代”来描述结构系统时,取代打算发生在系统上化合价允许的任何位置处。在一些实施例中,“经取代”打算指指定基团或部分具有1、2或3个取代基。在其它实施例中,“经取代”打算指指定基团或部分具有1或2个取代基。在再其它实施例中,“经取代”打算指指定基团或部分具有1个取代基。

[0137] 本文所描绘的任何式打算代表化合物的结构式以及某些变化或形式。举例来说,本文所给出的式打算包括外消旋形式、或一或多种镜像异构体、非镜像异构体、或几何异构体或其混合物。另外,本文所给出的任何式还打算指此化合物的水合物、溶剂合物或多晶型或其混合物。

[0138] 本文所给出的任一式还打算代表化合物的未经标记形式以及经同位素标记的形式。经同位素标记的化合物具有由本文所给出式绘示的结构,只是一或多个原子由具有所选原子质量或质量数的原子替代。可纳入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素,例如分别为²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl和¹²⁵I。所述经同位素标记的化合物可用于代谢研究(优选利用¹⁴C)、反应动力学研究(利用例如²H或³H)、检测或成像技术[例如正电子发射断层扫描术(PET)或单光子发射计算机断层扫描术(SPECT)](包括药物或底物组织分布分析)或患者的放射性治疗。另外,使用较重同位素(例如氘,即²H)取代可提供某些源自较高代谢稳定性的治疗优点(例如,增加活体内半衰期或减少剂量需求)。经同位素标记的本发明化合物和其前药通常可通过实施在方案中或在下文实例和制备中所揭示程序通过用易于获得的同位素标记试剂取代未经同位素标记的试剂来制备。

[0139] 命名法“ $(ATOM)_{i-j}$ ”且 $j>i$ 在本文中应用于一类取代基时打算指本发明的以下实施例：从 i 到 j (包含 i 和 j) 的碳成员编号的各自和每一者均独立地实现。例如，术语 C_{1-3} 独立地指具有一个碳成员 (C_1) 的实施例、具有两个碳成员 (C_2) 的实施例和具有三个碳成员 (C_3) 的实施例。

[0140] 本文所提到的任何二取代基当允许一种以上的附接可能性时打算涵盖众多所述附接可能性。举例来说，提到二取代基-A-B- (其中 $A \neq B$) 在本文中是指 A 附接到第一经取代成员且 B 附接到第二经取代成员的所述二取代基，并且其还指 A 附接到第二成员且 B 附接到第一经取代成员的所述二取代基。

[0141] 本发明还包括式 (I) 或 (I-A) 代表的化合物、优选那些上文所述者和本文例示的特定化合物的医药上接受的盐、和包含所述盐的医药组合物和使用所述盐的方法。

[0142] “药学上可接受的盐”打算指本文所表示的化合物的游离酸或碱的无毒、生物上可耐受或在其它方面生物学上适于投与个体的盐。通常，参见 S.M. 贝尔赫 (S.M. Berge) 等人，“医药盐 (Pharmaceutical Salts)”，医药科学杂志 (J. Pharm. Sci.)，1977, 66, 1-19。优选医药上接受的盐是那些药理学上有效且适于与个体的组织接触而无过度毒性、刺激或过敏反应者。本文所述的化合物可具有足够酸性基团、足够碱性基团、两种类型的官能团或每一类型的一者以上，并且因此与许多无机碱或有机碱和无机酸和有机酸反应，以形成药学上可接受的盐。

[0143] 药学上可接受的盐的实例包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、硼酸盐、硝酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、延胡索酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、甲苯磺酸盐、二甲苯磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、苯基乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟基丁酸盐、羟乙酸盐、酒石酸盐和杏仁酸盐。其它适宜医药上接受的盐的列表可见于雷明顿的医药科学 (Remington's Pharmaceutical Sciences)，第17版，默克出版公司 (Mack Publishing Company)，宾夕法尼亚州伊斯顿 (Easton, Pa.)，1985。

[0144] 对于含有碱性氮的式 (I) 或 (I-A) 的化合物，药学上可接受的盐可通过业内可获得的任何适宜方法来制备，例如使用以下各项处理游离碱：无机酸，例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、硝酸、硼酸、磷酸等等；或有机酸，例如乙酸、苯基乙酸、丙酸、硬脂酸、乳酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸、羟乙磺酸、琥珀酸、戊酸、延胡索酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、油酸、棕榈酸、月桂酸、吡喃糖基酸 (吡喃糖苷酸) (例如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸)、 α -羟基酸 (例如杏仁酸、柠檬酸或酒石酸)、氨基酸 (例如天冬氨酸或谷氨酸)、芳香族酸 (例如苯甲酸、2-乙酰氧基苯甲酸、萘甲酸或肉桂酸)、磺酸 (例如月桂基磺酸、对甲苯磺酸、甲烷磺酸或乙烷磺酸)、或酸的任何相容混合物 (诸如那些在本文中以实例给出者) 和根据此项技术的普通水平视为等效物或可接受的替代品的任何其它酸和其混合物。

[0145] 本发明还涉及式 (I) 或 (I-A) 的化合物的医药上接受的前药和采用所述医药上接受的前药的治疗方法。术语“前药”打算指指定化合物在投与个体后在活体内经由化学或生理学过程 (例如溶剂分解或酶促裂解) 或在生理学条件下产生化合物的前体 (例如，处于生

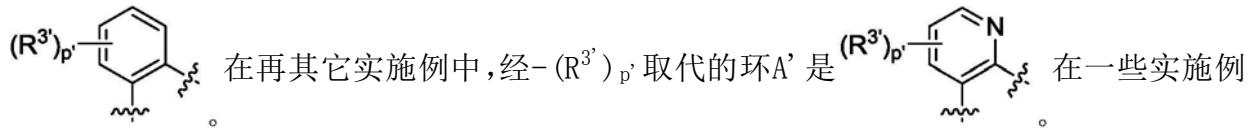
理学pH下的前药转化成式(I)或(I-A)化合物)。“药学上可接受的前药”是无毒、生物上可耐受且在其它方面生物学上适于投与个体的前药。选择和制备适宜前药衍生物的说明性程序描述于(例如)“前药设计(Design of Prodrugs)”,编辑H.邦德加德(H.Bundgaard),爱思唯尔(Elsevier),1985中。

[0146] 本发明还涉及式(I)或(I-A)的化合物的医药活性代谢物和所述代谢物在本发明方法中的用途。“医药活性代谢物”打算指式(I)或(I-A)化合物或其盐在体内代谢的药理学活性产物。化合物的前药和活性代谢物可使用业内已知或可获得的常规技术来测定。参见(例如)贝托里尼(Bertolini)等人,医药化学杂志1997,40,2011-2016;珊(Shan)等人,医药科学杂志1997,86(7),765-767;巴格肖,药物开发研究(Drug Dev.Res.)1995,34,220-230;博多尔(Bodor),药物研究进展(Adv.Drug Res.)1984,13,255-331;邦德加德,前药的设计(Design of Prodrugs)(爱思唯尔出版社,1985);和拉森(Larsen),前药的设计和应用、药物设计和发展(Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development)(克罗斯加德-拉森(Krogsgaard-Larsen)等人编辑,哈伍德学术出版社(Harwood Academic Publishers),1991)。

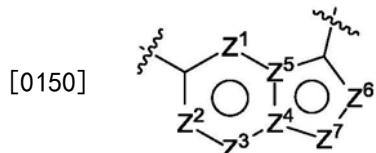
[0147] 代表性实施例

[0148] 在式(I-A)的一些实施例中,环A'是单环芳基或杂芳基且环B'是二环杂芳基。在其它实施例中,环A'是二环杂芳基且环B'是单环芳基或杂芳基。在一些实施例中,环A'是苯基或6元杂芳基。在其它实施例中,环B'是含有1、2或3个氮环原子的二环杂芳基。在其它实施例中,环A'是苯基或吡啶基。

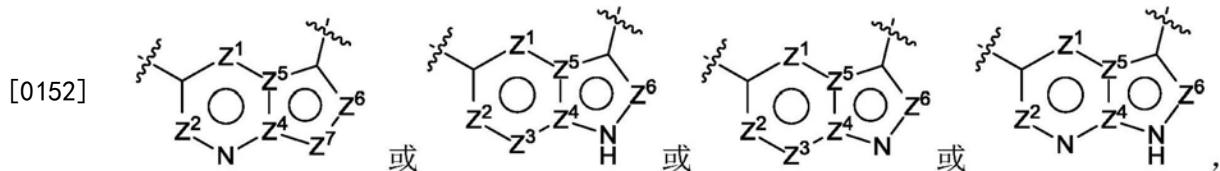
[0149] 在再其它实施例中,环A'是苯基。在再其它实施例中,经-(R^{3'})_{p'}取代的环A'是



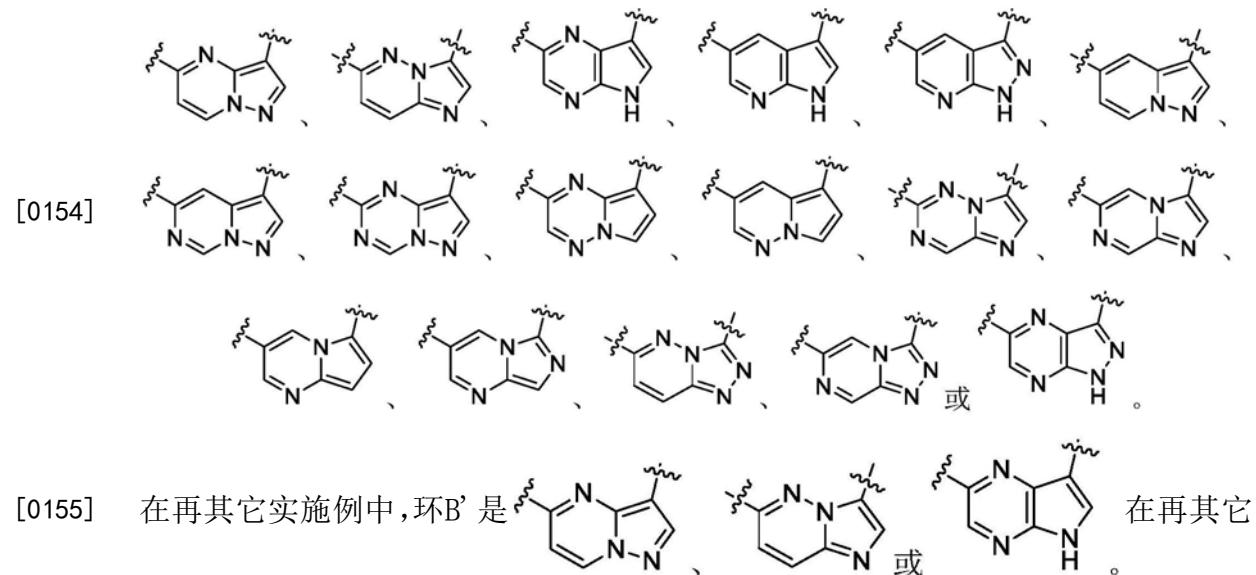
中,环B'是:



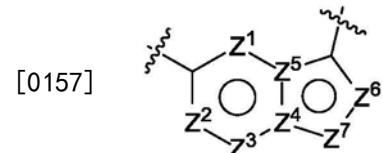
[0151] 其中Z¹-Z⁷如本文所述定义。在再其它实施例中,环B'是:



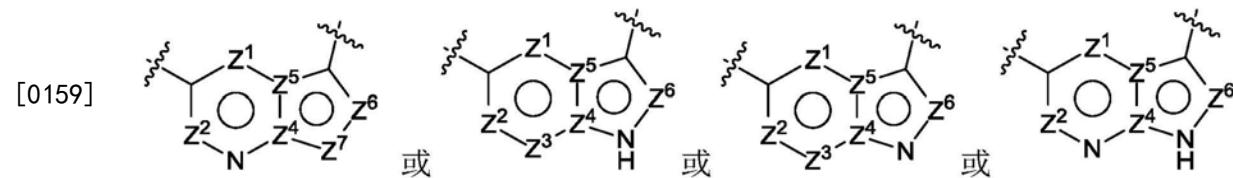
[0153] 其中Z¹⁻⁷如本文所述在其它地方所定义。在再其它实施例中,环B'是:



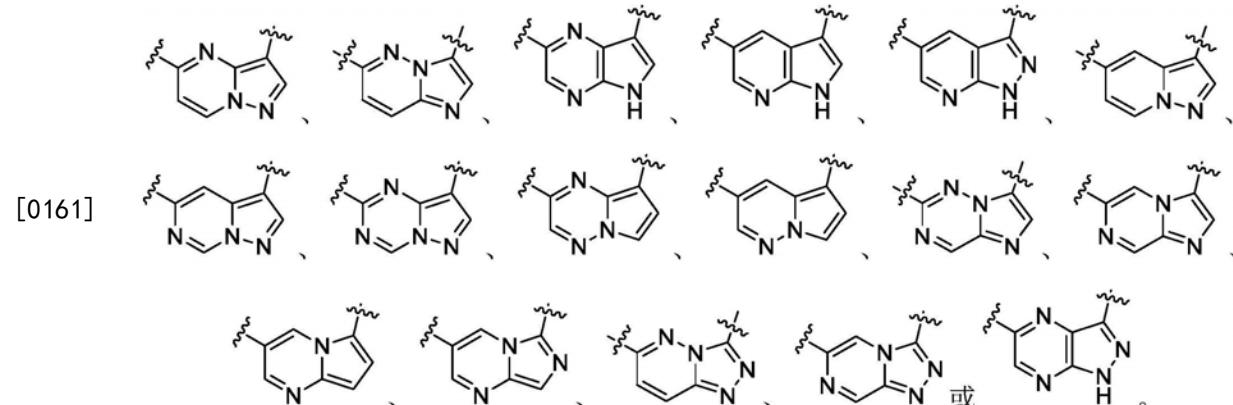
[0156] 在式(I-A)的其它实施例中,环A'是二环杂芳基,并且是:

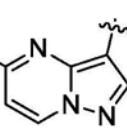
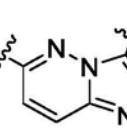
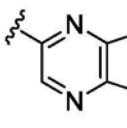
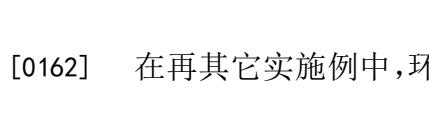


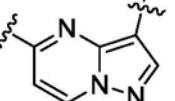
[0158] 其中Z¹-Z⁷如本文所述定义。在再其它实施例中,环A'是:



[0160] 其中Z¹-Z⁷如本文所述在其它地方所定义。在再其它实施例中,环A'是:



[0162] 在再其它实施例中,环A'是、或。在再其它实施例中,环A'是

实施例中,环A'是。

[0163] 在一些实施例中,环B'是单环芳基或杂芳基。在其它实施例中,环B'是苯基。在其它实施例中,环A'是吡啶基。

[0164] 在一些实施例中,每一R³独立地是氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氨基、乙氨基、异丙氨基、-CN、-CF₃、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-CO₂C₁₋₄烷基、-CO₂H、-NHC(0)C₁₋₄烷基、-SO₂C₁₋₄烷基、-C(0)NH₂、-C(0)NH(C₁₋₄烷基)、-C(0)N(C₁₋₄烷基)₂、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或硫代吗啉基。在再其它实施例中,每一R³独立地是氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氨基、乙氨基、异丙氨基、-CN或-CF₃。在再其它实施例中,每一R³是氟或氯。

[0165] 在一些实施例中,R⁷是H、氘、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、吡咯烷基、呋喃基、硫代呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基或单环杂芳基,其各自如式(I-A)中经取代或未经取代。在其它实施例中,R⁷是H,或是甲基、乙基、丙基、异丙基或环丙基,其各自如式(I-A)中未经取代或经取代。在再其它实施例中,R⁷是H或是甲基或乙基,其各自未经取代或经以下取代:卤素、-OH、-OC₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-CO₂H、-CO₂C₁₋₄烷基、-CONH₂、环烷基或单环杂环烷基。在再其它实施例中,R⁷是H、甲基、羟乙基、-CH₂CONH₂或3-吡咯烷基甲基。在再其它实施例中,R⁷是H或甲基。

[0166] 在一些实施例中,R¹和R²各自独立地是H、氘、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、吡咯烷基、呋喃基、硫代呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基或单环杂芳基,其各自如式(I-A)中经取代或未经取代。在其它实施例中,R¹是H。在再其它实施例中,R²是氘、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、吡咯烷基、呋喃基、硫代呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基或单环杂芳基,其各自如式(I-A)中经取代或未经取代。在再其它实施例中,R²是H或是甲基或乙基,其各自未经取代或经以下取代:卤素、-OH、-OC₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-CO₂H、-CO₂C₁₋₄烷基、-CONH₂、环烷基或单环杂环烷基。在再其它实施例中,R²是H、甲基、氟甲基、羟甲基或环丙基。在再其它实施例中,R²是H。在再其它实施例中,R²是甲基。

[0167] 在一些实施例中,每一R^k独立地是H、甲基、乙基、丙基、异丙基或环丙基。在其它实施例中,每一R^k独立地是H或甲基。

[0168] 在一些实施例中,每一L¹和L²独立地是-CH₂-或-CH(甲基)-、-CH(经取代甲基)-、-CH(C₃₋₆环丙基)-、-CH(OH)-、-O-、-NH-、-N(C₁₋₄烷基)-、-N(C₃₋₆环丙基)-、-S-、-S(0)-或-SO₂-。在一些实施例中,-(L¹)_n-是-CH₂O-、-CH(C₁₋₄烷基)-O-或-CH(C₃₋₆环烷基)-O-。在其它实施例中,-(L¹)_n-是-CH(H或任选地经取代的C₁₋₄烷基)-N(H或任选地经取代的C₁₋₄烷基)-、-CH(CO₂C₁₋₄烷基)或C(0)N(H或C₁₋₄烷基)₂-N(H或任选地经取代的C₁₋₄烷基)。在再其它实施例中,-(L¹)_n-是-CH₂S(0)₀₋₂₋。在其它实施例中,-(L¹)_n-是-SO₂-N(H或C₁₋₄烷基)。在一些实施例中,-(L¹)_n-是-(CH₂)₃-。在一些实施例中,-(L¹)_n-是-(CH₂)₂-。在一些实施例中,-(L¹)_n-是-CH(CH₃)CH₂-。

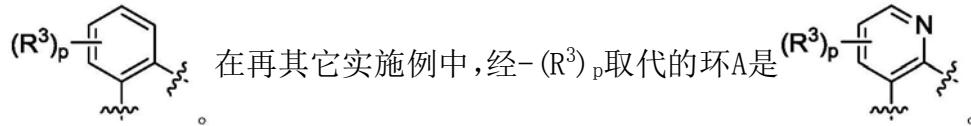
[0169] 在一些实施例中,-(L²)_m-是-O-(C(R¹)(R²))₂₋₃₋。在其它实施例中,-(L²)_m-是-O-(CH₂)₂₋₃₋。在其它实施例中,-(L²)_m-是-N(R^k)-(C(R¹)(R²))₂₋₃₋。在其它实施例中,-(L²)_m-

是 $-N(H$ 或 C_{1-4} 烷基 $)-(CH_2)_{2-3-}$ 。在其它实施例中, $-(L^2)_{m'}$ 是 $-S-(C(R^{1'}) (R^{2'}))_{2-3-}$ 。在其它实施例中, $-(L^2)_{m'}$ 是 $-SO_2-(C(R^{1'}) (R^{2'}))_{2-3-}$ 。在再其它实施例中, $-(L^2)_{m'}$ 是 $-SO_2-N(R^{k'})-(C(R^{1'}) (R^{2'}))_{2-}$ 。在再其它实施例中, $-(L^2)_{m'}$ 是 $-(C(R^{1'}) (R^{2'}))_{3-}$ 。

[0170] 在一些实施例中, m' 是3。在其它实施例中, m' 是4。在再其它实施例中, m' 是5。在一些实施例中, n' 是2。在其它实施例中, n' 是3。在再其它实施例中, n' 是4。在一些实施例中, p' 是0、1或2。在其它实施例中, p' 是1或2。在一些实施例中, q' 是0。在其它实施例中, q' 是1。在再其它实施例中, q' 是2。

[0171] 在一些实施例中,式(I-A)是式(I)化合物或其医药上接受的盐。在其它实施例中,式(I-A)化合物是式(I)化合物,其中每一变量独立地如下文针对式(I)所示所定义。在一些实施例中,式(I-A)的变量如下映射于式(I)上: A' 是A; B' 是B; $R^{1'}$ 是 R^1 ; $R^{2'}$ 是 R^2 ; $R^{3'}$ 是 R^3 ; $R^{4'}$ 是 R^4 ; $R^{7'}$ 是 R^7 ; $R^{a'}-R^{f'}$ 和 $R^{i'}-R^{k'}$ 分别映射于 R^a-R^f 和 R^i-R^k 上;且 L^1 和 L^2 分别是 $-Y-(C(R^5) (R^6))_{m-}$ 和 $-C((R^1) (R^2))_{n-}X-$ 。

[0172] 在式(I)的一些实施例中,环A是苯基或6元杂芳基。在其它实施例中,环A是苯基或吡啶基。在再其它实施例中,环A是苯基。在再其它实施例中,经 $-(R^3)_p$ 取代的环A是



[0173] 在一些实施例中,每一 R^3 独立地是氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氨基、乙氧基、异丙氧基、-CN、-CF₃、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-CO₂C₁₋₄烷基、-CO₂H、-NHC(0)C₁₋₄烷基、-SO₂C₁₋₄烷基、-C(0)NH₂、-C(0)NH(C₁₋₄烷基)、-C(0)N(C₁₋₄烷基)₂、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或硫代吗啉基。在再其它实施例中,每一 R^3 独立地是氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氨基、乙氧基、异丙氧基、-CN或-CF₃。在再其它实施例中,每一 R^3 是氟或氯。

[0174] 在再其它实施例中,经 $-(R^3)_p$ 取代的环A是

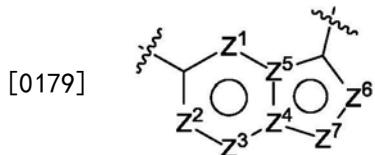
H、氟或氯,且M是CH或N。在一些实施例中, R^{3a} 是氟。

[0175] 在一些实施例中, p 是1或2。在其它实施例中, p 是0。在再其它实施例中, p 是1。在再其它实施例中, p 是2。

[0176] 在一些实施例中,环B是二环杂芳基。在其它实施例中,环B是9元二环杂芳基。

[0177] 在一些实施例中,每一 R^4 独立地是氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氨基、乙氧基、异丙氧基、-CN、-CF₃、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-CO₂C₁₋₄烷基、-CO₂H、-NHC(0)C₁₋₄烷基、-SO₂C₁₋₄烷基、-C(0)NH₂、-C(0)NH(C₁₋₄烷基)、-C(0)N(C₁₋₄烷基)₂、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或硫代吗啉基。在再其它实施例中,每一 R^4 独立地是氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氨基、乙氧基、异丙氧基、-CN或-CF₃。

[0178] 在其它实施例中,经 $-(R^4)_q$ 取代的环B是:



[0180] 其中Z¹、Z²、Z³和Z⁶各自独立地是-C(R^x)-或N；

[0181] 其中每一R^x独立地是H、氘、卤素、C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-OH、-NH₂、-NHC₁₋₄烷基、-NH-苯基、-NH-杂芳基、CN或-CF₃；

[0182] Z⁴和Z⁵各自独立地是-C-或-N-；且

[0183] Z⁷是-CH-、-N-或-NH-。

[0184] 在其它实施例中：

[0185] (a) Z¹、Z⁴和Z⁷各自是-N-；

[0186] (b) Z¹、Z⁵和Z⁷各自是-N-；

[0187] (c) Z¹和Z³各自是-N-且Z⁷是-NH-；

[0188] (d) Z³是-N-且Z⁷是-NH-；

[0189] (e) Z³和Z⁶各自是-N-且Z⁷是-NH-；

[0190] (f) Z²、Z⁴和Z⁷各自是-N-；

[0191] (g) Z¹、Z²、Z⁴和Z⁷各自是-N-；

[0192] (h) Z¹、Z³和Z⁴各自是-N-；

[0193] (i) Z³和Z⁴各自是-N-；

[0194] (j) Z¹、Z²、Z⁵和Z⁷各自是-N-；

[0195] (k) Z²、Z⁵和Z⁷各自是-N-；

[0196] (l) Z³和Z⁵各自是-N-；

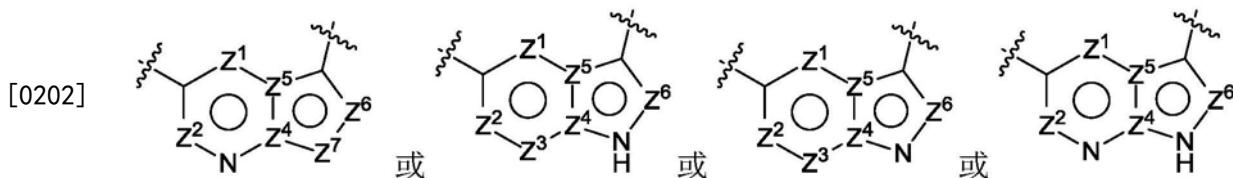
[0197] (m) Z³、Z⁵和Z⁶各自是-N-；

[0198] (n) Z¹、Z⁵、Z⁶和Z⁷各自是-N-；

[0199] (o) Z²、Z⁵、Z⁶和Z⁷各自是-N-；或

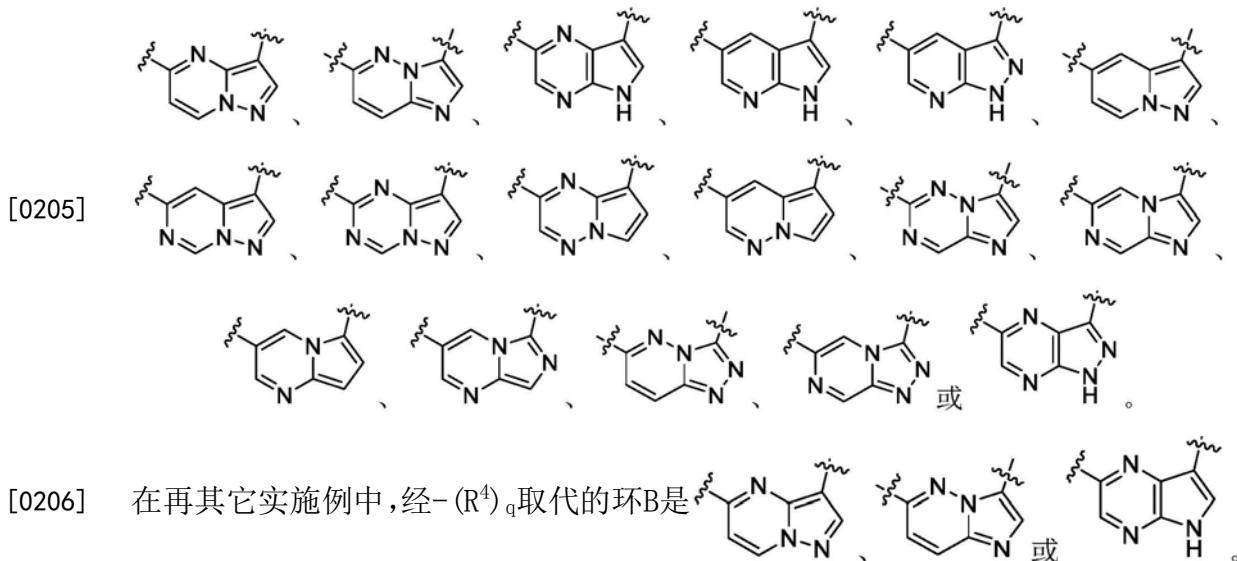
[0200] (p) Z¹、Z³和Z⁶各自是-N-且Z⁷是-NH-。

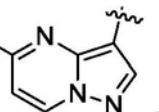
[0201] 在(a)-(p)的再其它实施例中,未明确定义的每一Z环原子独立地是-C-或-C(R^x)- (与所述环原子的定义一致)。在再其它实施例中,Z³是-N-。在其它实施例中,Z⁷是-N-或-NH-。在再其它实施例中,Z³是-N-且Z⁷是-N-或-NH-。在再其它实施例中,经-(R⁴)_q取代的环B是：



[0203] 其中Z¹⁻⁷是如上所述以其它方式定义。

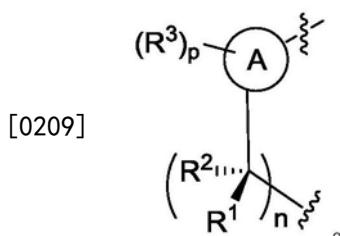
[0204] 在再其它实施例中,经-(R⁴)_q取代的环B是：



在再其它实施例中,经- $(R^4)_q$ 取代的环B是

[0207] 在一些实施例中,q是0。在其它实施例中,q是1。

[0208] 在一些实施例中,R¹和R²各自独立地是H、氘、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、吡咯烷基、呋喃基、硫代呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基或单环杂芳基,其各自如同在式(I)中经取代或未经取代。在其它实施例中,R¹是H。在再其它实施例中,R²是氘、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、吡咯烷基、呋喃基、硫代呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基或单环杂芳基,其各自如同在式(I)中经取代或未经取代。在再其它实施例中,R²是H或是甲基或乙基,其各自未经取代或经以下取代:卤素、-OH、-OC₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-CO₂H、-CO₂C₁₋₄烷基、-CONH₂、环烷基或单环杂环烷基。在再其它实施例中,R²是H、甲基、氟甲基、羟甲基或环丙基。在再其它实施例中,R²是H。在再其它实施例中,R²是甲基。在再其它实施例中,R¹是H,并且R²不为H且呈如下所示立体化学构型:



[0210] 在再其它实施例中,R¹和R²一起形成C₃₋₆环烷基。在其它实施例中,R¹和R²一起形成任选地经C₁₋₄烷基取代的5或6元杂环烷基。

[0211] 在一些实施例中,n是1或2。在再其它实施例中,n是1。

[0212] 在一些实施例中,R⁵和R⁶各自独立地是H、氘、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、吡咯烷基、呋喃基、硫代呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基或单环杂芳基,其各自如同在式(I)中经取代或未经取代。在其它实施例中,每一R⁵是H。在再其它实施例中,每一R⁶独立地是H,或是甲基、乙基或环丙基,其各自如同在式(I)中经取代或未经取代。

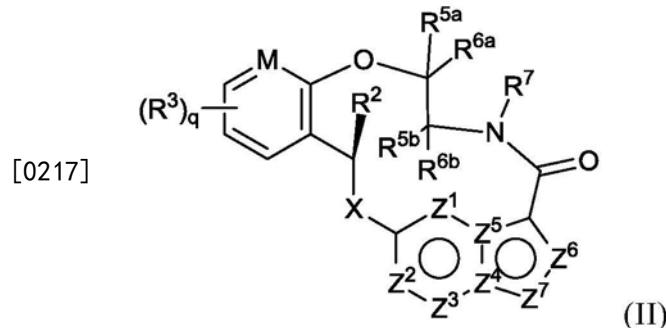
在再其它实施例中,每一R⁶独立地是H或未经取代或经-OH取代的甲基。在再其它实施例中,每一R⁶是H或甲基。在再其它实施例中,R⁵和R⁶一起形成C₃₋₆环烷基。在其它实施例中,R⁵和R⁶一起形成任选地经C₁₋₄烷基取代的5或6元杂环烷基。

[0213] 在一些实施例中,m为2或3。在其它实施例中,m为2。

[0214] 在一些实施例中,R⁷是H、氘、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、吡咯烷基、呋喃基、硫代呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基或单环杂芳基,其各自如同在式(I)中经取代或未经取代。在其它实施例中,R⁷是H,或是甲基、乙基、丙基、异丙基或环丙基,其各自未经取代或如同在式(I)中经取代。在再其它实施例中,R⁷是H或是甲基或乙基,其各自未经取代或经以下取代:卤素、-OH、-OC₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-CO₂H、-CO₂C₁₋₄烷基、-CONH₂、环烷基或单环杂环烷基。在再其它实施例中,R⁷是H、甲基、羟乙基、-CH₂CONH₂或3-吡咯烷基甲基。在再其它实施例中,R⁷是H或甲基。

[0215] 在一些实施例中,X和Y中的每一者独立地是-O-或-N(R^k)-。在一些实施例中,X是-O-或-N(R^k)-。在一些实施例中,Y是-O-。在一些实施例中,每一R^k独立地是H、甲基、乙基、丙基、异丙基或环丙基。在其它实施例中,每一R^k独立地是H或甲基。

[0216] 在一些实施例中,式(I)或(I-A)的化合物是式(II)的化合物:

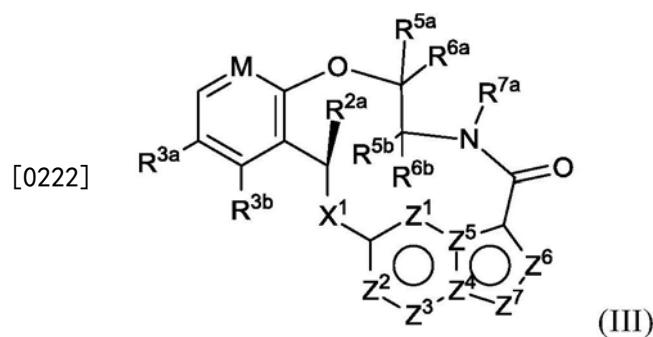


[0218] 其中M、R³、q、R²、X、R⁷和Z¹⁻⁷各自以上文所列举若干方式中的任一者定义;

[0219] R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}和R^{6b}各自是R⁵且R⁶如上文以所列举若干方式中的任一者所定义;

[0220] 或其药学上可接受的盐。

[0221] 在一些实施例中,式(I)或(I-A)的化合物是式(III)的化合物:



[0223] 其中

[0224] M是CH或N;

[0225] R^{3a}和R^{3b}各自独立地是H、氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、-CN或-CF₃;

[0226] R^{2a}是H或是甲基或乙基,其各自未经取代或经以下取代:卤素、-OH、-OC₁₋₄烷基、-

NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-CO₂H、-CO₂C₁₋₄烷基、-CONH₂、环烷基或单环杂环烷基；

[0227] X¹是0或-N(CH₃)-；

[0228] R^{5a}、R^{6a}、R^{5b}、和R^{6b}各自独立地为H、或甲基或乙基，其各自未经取代或经以下取代：卤素、-OH、-OC₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-CO₂H、-CO₂C₁₋₄烷基、-CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)、-CON(C₁₋₄烷基)₂、环烷基或单环杂环烷基；

[0229] R^{7a}是H或是甲基或乙基，其各自未经取代或经以下取代：卤素、-OH、-OC₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-CO₂H、-CO₂C₁₋₄烷基、-CONH(C₁₋₄烷基)、-CON(C₁₋₄烷基)₂、环烷基或单环杂环烷基；

[0230] Z¹⁻⁷各自以上文所列举若干方式中的任一者定义；

[0231] 或其药学上可接受的盐。

[0232] 在式(III)的一些实施例中，M是CH。

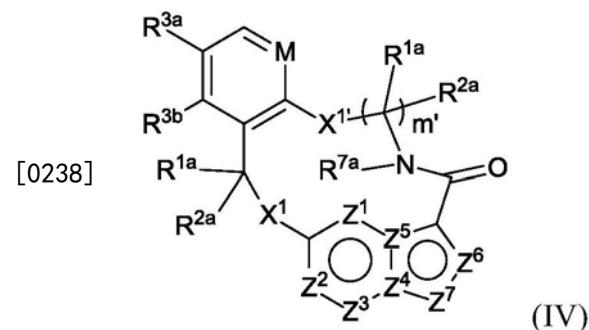
[0233] 在其它实施例中，R^{3a}和R^{3b}各自独立地是H、氟或氯。在再其它实施例中，R^{3a}是H或氟。在再其它实施例中，R^{3a}是氟。在再其它实施例中，R^{3b}是H或氯。

[0234] 在式(III)的一些实施例中，R^{2a}是H、甲基、氟甲基或环丙基。

[0235] 在式(III)的一些实施例中，X¹是0。在其它实施例中，X是-N(CH₃)-。

[0236] 在一些实施例中，R^{7a}是H、甲基、羟乙基、-CH₂CONH₂或3-吡咯烷基甲基。在其它实施例中，R^{7a}是H或甲基。

[0237] 在一些实施例中，式(I)或(I-A)的化合物是式(IV)化合物：



[0239] 其中

[0240] M是CH或N；

[0241] X¹和X^{1'}独立地是-C(R^{1a})(R^{2a})-、-S-、-S(0)-、-S(0)₂-、-O-或-N(R^k)-；

[0242] 每一R^{1a}和R^{2a}独立地是H、氘、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₁₀芳基、-C(0)OR^{a'}、-C(0)NR^{a'}、R^{b'}、-NR^{a'}R^{b'}、-SR^{a'}、-S(0)R^{a'}、-S(0)NR^{a'}、-S(0)₂R^{a'}、-S(0)₂NR^{a'}或-OR^{a'}，其中C₁₋₆烷基中的每一氢原子独立地任选地经以下取代：氘、卤素、-OH、-OC₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、NHC(0)C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)C(0)C₁₋₄烷基、-NHC(0)NHC₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)C(0)NHC₁₋₄烷基、NHC(0)N(C₁₋₄烷基)₂、-N(C₁₋₄烷基)C(0)N(C₁₋₄烷基)₂、-NHC(0)OC₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)C(0)OC₁₋₄烷基、-CO₂H、-CO₂C₁₋₄烷基、-CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)、-CON(C₁₋₄烷基)₂、-SC₁₋₄烷基、-S(0)C₁₋₄烷基、-S(0)₂C₁₋₄烷基、-S(0)NH(C₁₋₄烷基)、-S(0)₂NH(C₁₋₄烷基)、-S(0)N(C₁₋₄烷基)₂、-S(0)₂N(C₁₋₄烷基)₂、C₃₋₆环烷基或3到7元杂环烷基；

[0243] R^{3a}和R^{3b}各自独立地是H、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、-CN或-CF₃；

[0244] R^{7a}是H、C₁₋₆烷基或3到7元杂环烷基，其中C₁₋₆烷基或3到7元杂环烷基中的每一氢原

子独立地任选地经以下取代：氘、卤素、-CN、-OH、-OC₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-CO₂H、-CO₂C₁₋₄烷基、-CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)、-CON(C₁₋₄烷基)₂、环烷基或单环杂环烷基；

[0245] 每一R^k独立地是H、氘、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3到7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或单环或二环杂芳基；其中R^k中的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3到7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或单环或二环杂芳基中的每一氢原子独立地任选地经以下取代：氘、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基或-OR^a；

[0246] 其中每一R^a和R^b独立地是H、氘、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3到7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或杂芳基；

[0247] 每一 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 、 Z^6 或 Z^7 独立地为N、NH或C(R^x)，其中每一R^x当存在时独立地为H、氘、卤素、C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-OH、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-NH(苯基)、-NH(杂芳基)、CN或-CF₃，前提是 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 、 Z^6 或 Z^7 中的至少一者为N或NH；且

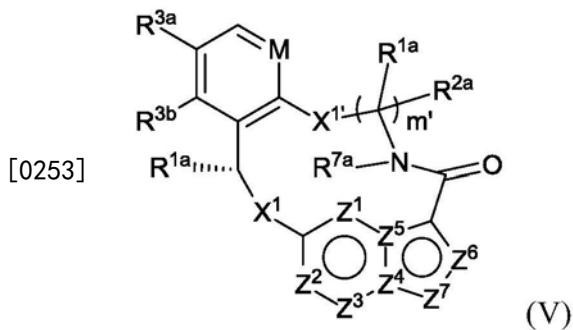
[0248] m' 是2或3;

[0249] 或其药学上可接受的盐。

[0250] 在一些实施例中， Z^1 、 Z^4 和 Z^7 是N且 Z^2 、 Z^3 、 Z^5 和 Z^6 是C(R^x)，其中每一 R^x 当存在时是H。在一些实施例中， Z^1 和 Z^3 是N， Z^7 是NH且 Z^2 、 Z^4 、 Z^5 和 Z^6 是C(R^x)，其中每一 R^x 当存在时是H。在一些实施例中， Z^1 、 Z^3 和 Z^6 是N， Z^7 是NH且 Z^2 、 Z^4 和 Z^5 是C(R^x)，其中每一 R^x 当存在时是H。在一些实施例中， Z^3 是N， Z^7 是NH且 Z^1 、 Z^2 、 Z^4 、 Z^5 和 Z^6 是C(R^x)，其中每一 R^x 当存在时是H。在一些实施例中， Z^3 和 Z^6 是N， Z^7 是NH且 Z^1 、 Z^2 、 Z^4 和 Z^5 是C(R^x)，其中每一 R^x 当存在时是H。在一些实施例中， Z^2 、 Z^4 和 Z^7 是N且 Z^1 、 Z^3 、 Z^5 和 Z^6 是C(R^x)，其中每一 R^x 当存在时是H。在一些实施例中， Z^1 、 Z^5 和 Z^7 是N且 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 和 Z^6 是C(R^x)，其中每一 R^x 当存在时是H。在一些实施例中， Z^3 、 Z^5 和 Z^6 是N且 Z^1 、 Z^2 、 Z^4 和 Z^7 是C(R^x)，其中每一 R^x 当存在时是H。在一些实施例中， Z^1 、 Z^5 、 Z^6 和 Z^7 是N且 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 是C(R^x)，其中每一 R^x 当存在时是H。在一些实施例中， Z^1 、 Z^2 和 Z^4 是N且 Z^3 、 Z^5 、 Z^6 和 Z^7 是C(R^x)，其中每一 R^x 当存在时是H。在一些实施例中， Z^1 、 Z^3 和 Z^4 是N且 Z^2 、 Z^5 、 Z^6 和 Z^7 是C(R^x)，其中每一 R^x 当存在时是H。在一些实施例中， Z^3 和 Z^4 是N且 Z^1 、 Z^2 、 Z^5 、 Z^6 和 Z^7 是C(R^x)，其中每一 R^x 当存在时是H。在一些实施例中， Z^2 、 Z^5 和 Z^7 是N且 Z^1 、 Z^3 、 Z^4 和 Z^6 是C(R^x)，其中每一 R^x 当存在时是H。在一些实施例中， Z^3 和 Z^5 是N且 Z^1 、 Z^2 、 Z^4 、 Z^6 和 Z^7 是C(R^x)，其中每一 R^x 当存在时是H。在一些实施例中， Z^2 、 Z^5 、 Z^6 和 Z^7 是N且 Z^1 、 Z^3 和 Z^4 是C(R^x)，其中每一 R^x 当存在时是H。

[0251] 在一些实施例中, R^k 选自由以下组成的群组: H、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、2-羟乙基、2-羟基-2-甲基-丙基和N-甲基-吡咯-3-基。在一些实施例中, M是CH。在一些实施例中, M是CH, Z^1 、 Z^4 和 Z^7 是N且 Z^2 、 Z^3 、 Z^5 和 Z^6 是C(R^x), 其中每一 R^x 当存在时是H。在一些实施例中, M是CH, Z^1 、 Z^4 和 Z^7 是N, Z^2 、 Z^3 、 Z^5 和 Z^6 是C(R^x), 其中每一 R^x 当存在时是H, 并且 X^1 是 $-N(R^k)-$ 。在一些实施例中, M是CH, Z^1 、 Z^4 和 Z^7 是N, Z^2 、 Z^3 、 Z^5 和 Z^6 是C(R^x), 其中每一 R^x 当存在时是H, X^1 是 $-N(R^k)-$, 并且 $X^{1'}$ 是 $-O-$ 。在一些实施例中, M是CH, Z^1 、 Z^4 和 Z^7 是N, Z^2 、 Z^3 、 Z^5 和 Z^6 是C(R^x), 其中每一 R^x 当存在时是H, X^1 是 $-C(R^{1a})(R^{2a})-$, 并且 $X^{1'}$ 是 $-O-$ 。

[0252] 在一些实施例中,式(I)或(I-A)的化合物是式(V)化合物:



[0254] 其中

[0255] M是CH或N;

[0256] X^1 和 $X^{1'}$ 独立地是 $-C(R^{1a}) (R^{2a}) -$ 、 $-S-$ 、 $-S(0)-$ 、 $-S(0)_2-$ 、 $-0-$ 或 $-N(R^k)-$ ；

[0257] 每一R^{1a}和R^{2a}独立地是H、氘、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₁₀芳基、-C(0)OR^a、-C(0)NR^aR^b、-NR^aR^b、-SR^a、-S(0)R^a、-S(0)NR^a、-S(0)R^a、-S(0)NR^a或-OR^a，其中C₁₋₆烷基中的每一氢原子独立地任选地经以下取代：氘、卤素、-OH、-OC₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、NHC(0)C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)C(0)C₁₋₄烷基、-NHC(0)NHC₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)C(0)NHC₁₋₄烷基、NHC(0)N(C₁₋₄烷基)₂、-N(C₁₋₄烷基)C(0)N(C₁₋₄烷基)₂、-NHC(0)OC₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)C(0)OC₁₋₄烷基、-CO₂H、-CO₂C₁₋₄烷基、-CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)、-CON(C₁₋₄烷基)₂、-SC₁₋₄烷基、-S(0)C₁₋₄烷基、-S(0)R₂C₁₋₄烷基、-S(0)NH(C₁₋₄烷基)、-S(0)R₂NH(C₁₋₄烷基)、-S(0)N(C₁₋₄烷基)₂、-S(0)R₂N(C₁₋₄烷基)₂、C₃₋₆环烷基或3到7元杂环烷基；

[0258] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是H、氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、-CN或-CF₃；

[0259] R^{7a} 是H、 C_{1-6} 烷基或3到7元杂环烷基,其中 C_{1-6} 烷基或3到7元杂环烷基中的每一氢原子独立地任选地经以下取代:卤素、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)₂、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-CON(C_{1-4}$ 烷基)₂、环烷基或单环杂环烷基;

[0260] 每一R^k独立地是H、氘、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3到7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或单环或二环杂芳基；其中R^k中的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3到7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或单环或二环杂芳基中的每一氢原子独立地任选地经以下取代：氘、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基或-OR^a；

[0261] 其中每一R^a和R^b独立地是H、氘、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3到7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或杂芳基；

[0262] 每一 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 、 Z^6 或 Z^7 独立地为N、NH或C(R^x)，其中每一R^x当存在时独立地为H、氘、卤素、C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-OH、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-NH(苯基)、-NH(杂芳基)、CN或-CF₃，前提是 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 、 Z^6 或 Z^7 中的至少一者为N或NH；且

[0263] m' 是2或3.

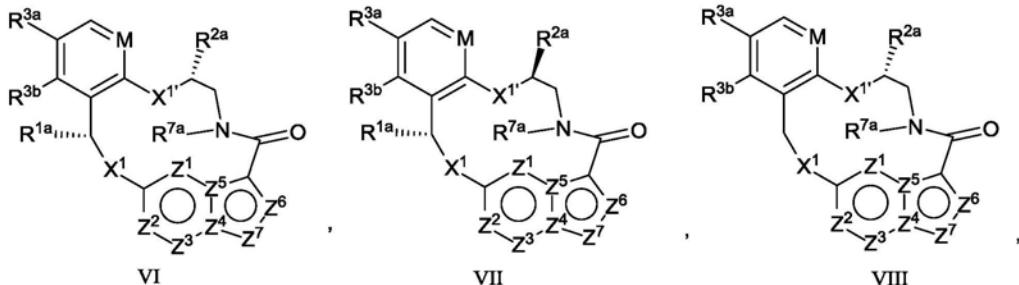
[0264] 或其药学上可接受的盐。

[0265] 在一些实施例中， Z^1 、 Z^4 和 Z^7 是N且 Z^2 、 Z^3 、 Z^5 和 Z^6 是C(R^x)，其中每一 R^x 当存在时是H。在一些实施例中， Z^1 和 Z^3 是N， Z^7 是NH且 Z^2 、 Z^4 、 Z^5 和 Z^6 是C(R^x)，其中每一 R^x 当存在时是H。在一些实施例中， Z^1 、 Z^3 和 Z^6 是N， Z^7 是NH且 Z^2 、 Z^4 和 Z^5 是C(R^x)，其中每一 R^x 当存在时是H。在一些实施例中， Z^3 是N， Z^7 是NH且 Z^1 、 Z^2 、 Z^4 、 Z^5 和 Z^6 是C(R^x)，其中每一 R^x 当存在时是H。在一些实施例中， Z^3 和 Z^6 是N， Z^7 是NH且 Z^1 、 Z^2 、 Z^4 和 Z^5 是C(R^x)，其中每一 R^x 当存在时是H。在一些实施例中，

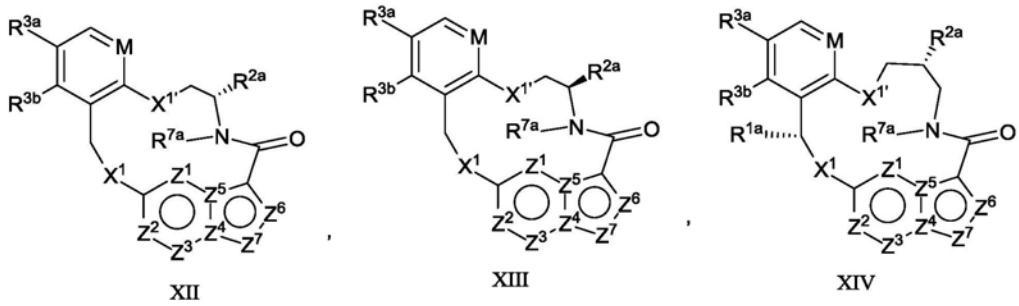
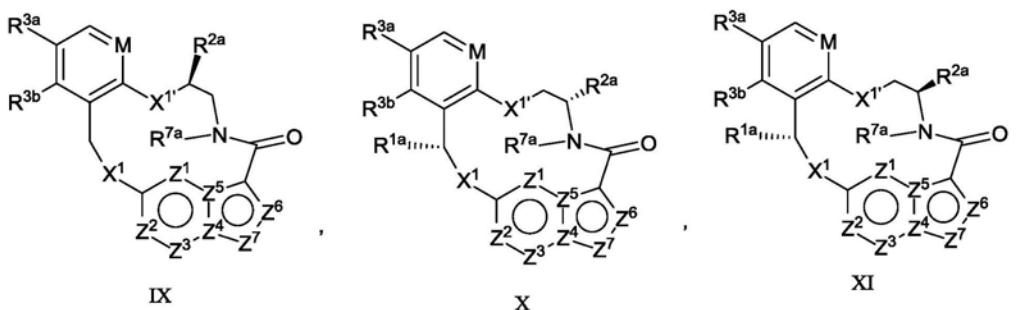
Z^2, Z^4 和 Z^7 是N且 Z^1, Z^3, Z^5 和 Z^6 是C(R^x)，其中每一 R^x 当存在时是H。在一些实施例中， Z^1, Z^5 和 Z^7 是N且 Z^2, Z^3, Z^4 和 Z^6 是C(R^x)，其中每一 R^x 当存在时是H。在一些实施例中， Z^1, Z^2, Z^4 和 Z^7 是N且 Z^3, Z^5 和 Z^6 是C(R^x)，其中每一 R^x 当存在时是H。在一些实施例中， Z^1, Z^2, Z^5 和 Z^7 是N且 Z^3, Z^4 和 Z^6 是C(R^x)，其中每一 R^x 当存在时是H。在一些实施例中， Z^3, Z^5 和 Z^6 是N且 Z^1, Z^2, Z^4 和 Z^7 是C(R^x)，其中每一 R^x 当存在时是H。在一些实施例中， Z^1, Z^5, Z^6 和 Z^7 是N且 Z^2, Z^3 和 Z^4 是C(R^x)，其中每一 R^x 当存在时是H。在一些实施例中， Z^1, Z^2 和 Z^4 是N且 Z^3, Z^5, Z^6 和 Z^7 是C(R^x)，其中每一 R^x 当存在时是H。在一些实施例中， Z^1, Z^3 和 Z^4 是N且 Z^2, Z^5, Z^6 和 Z^7 是C(R^x)，其中每一 R^x 当存在时是H。在一些实施例中， Z^1, Z^2, Z^5 和 Z^7 是N且 Z^3, Z^4 是C(R^x)，其中每一 R^x 当存在时是H。在一些实施例中， Z^2, Z^5, Z^6 和 Z^7 是N且 Z^1, Z^3 和 Z^4 是C(R^x)，其中每一 R^x 当存在时是H。

[0266] 在一些实施例中, R^k 选自由以下组成的群组: H、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、2-羟乙基、2-羟基-2-甲基-丙基和N-甲基-吡咯-3-基。在一些实施例中, M是CH。在一些实施例中, M是CH, Z^1 、 Z^4 和 Z^7 是N且 Z^2 、 Z^3 、 Z^5 和 Z^6 是C(R^x), 其中每一 R^x 当存在时是H。在一些实施例中, M是CH, Z^1 、 Z^4 和 Z^7 是N, Z^2 、 Z^3 、 Z^5 和 Z^6 是C(R^x), 其中每一 R^x 当存在时是H, 并且 X^1 是 $-N(R^k)-$ 。在一些实施例中, M是CH, Z^1 、 Z^4 和 Z^7 是N, Z^2 、 Z^3 、 Z^5 和 Z^6 是C(R^x), 其中每一 R^x 当存在时是H, X^1 是 $-N(R^k)-$, 并且 $X^{1'}$ 是 $-O-$ 。在一些实施例中, M是CH, Z^1 、 Z^4 和 Z^7 是N, Z^2 、 Z^3 、 Z^5 和 Z^6 是C(R^x), 其中每一 R^x 当存在时是H, X^1 是 $-C(R^{1a})(R^{2a})-$, 并且 $X^{1'}$ 是 $-O-$ 。

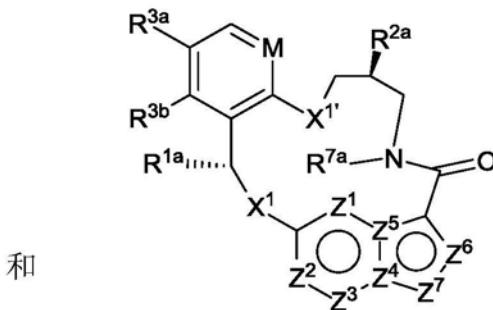
[0267] 在一些实施例中,式(I)或(I-A)的化合物是选自由以下组成的群组的化合物:



[0268]



[0269]



和

XV

[0270] 其中

[0271] M是CH或N;

[0272] X¹和X^{1'} 独立地是-C(R^{1a})(R^{2a})₂、-S-、-S(0)-、-S(0)₂-、-O-或-N(R^k)-;

[0273] 每一R^{1a}和R^{2a}独立地是H、氘、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₁₀芳基、-C(0)OR^a、-C(0)NR^a、R^b、-NR^aR^b、-SR^a、-S(0)R^a、-S(0)NR^a、-S(0)₂R^a、-S(0)₂NR^a或-OR^a，其中C₁₋₆烷基中的每一氢原子独立地任选地经以下取代：氘、卤素、-OH、-OC₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、NHC(0)C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)C(0)C₁₋₄烷基、-NHC(0)NHC₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)C(0)NHC₁₋₄烷基、NHC(0)N(C₁₋₄烷基)₂、-N(C₁₋₄烷基)C(0)N(C₁₋₄烷基)₂、-NHC(0)OC₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)C(0)OC₁₋₄烷基、-CO₂H、-CO₂C₁₋₄烷基、-CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)、-CON(C₁₋₄烷基)₂、-SC₁₋₄烷基、-S(0)C₁₋₄烷基、-S(0)₂C₁₋₄烷基、-S(0)NH(C₁₋₄烷基)、-S(0)₂NH(C₁₋₄烷基)、-S(0)N(C₁₋₄烷基)₂、-S(0)N(C₁₋₄烷基)₂、C₃₋₆环烷基或3到7元杂环烷基；

[0274] R^{3a}和R^{3b}各自独立地是H、氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、-CN或-CF₃；

[0275] R^{7a}是H、C₁₋₆烷基或3到7元杂环烷基，其中C₁₋₆烷基或3到7元杂环烷基中的每一氢原子独立地任选地经以下取代：卤素、-OH、-OC₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-CO₂H、-CO₂C₁₋₄烷基、-CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)、-CON(C₁₋₄烷基)₂、环烷基或单环杂环烷基；

[0276] 每一R^k独立地是H、氘、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3到7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或单环或二环杂芳基；其中R^k中的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3到7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或单环或二环杂芳基中的每一氢原子独立地任选地经以下取代：氘、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基或-OR^a；

[0277] 其中每一R^a和R^b独立地是H、氘、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3到7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或杂芳基；

[0278] 每一Z¹、Z²、Z³、Z⁴、Z⁵、Z⁶或Z⁷独立地为N、NH或C(R^x)，其中每一R^x当存在时独立地为H、氘、卤素、C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-OH、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-NH(苯基)、-NH(杂芳基)、CN或-CF₃，前提是Z¹、Z²、Z³、Z⁴、Z⁵、Z⁶或Z⁷中的至少一者为N或NH；且

[0279] m'是2或3；

[0280] 或其药学上可接受的盐。

[0281] 在一些实施例中，Z¹、Z⁴和Z⁷是N且Z²、Z³、Z⁵和Z⁶是C(R^x)，其中每一R^x当存在时是H。在一些实施例中，Z¹和Z³是N，Z⁷是NH且Z²、Z⁴、Z⁵和Z⁶是C(R^x)，其中每一R^x当存在时是H。在一些实施例中，Z¹、Z³和Z⁶是N，Z⁷是NH且Z²、Z⁴和Z⁵是C(R^x)，其中每一R^x当存在时是H。在一些实施例中，Z³是N，Z⁷是NH且Z¹、Z²、Z⁴、Z⁵和Z⁶是C(R^x)，其中每一R^x当存在时是H。在一些实施例

中, Z^3 和 Z^6 是 N, Z^7 是 NH 且 Z^1 、 Z^2 、 Z^4 和 Z^5 是 C(R^x), 其中每一 R^x 当存在时是 H。在一些实施例中, Z^2 、 Z^4 和 Z^7 是 N 且 Z^1 、 Z^3 、 Z^5 和 Z^6 是 C(R^x), 其中每一 R^x 当存在时是 H。在一些实施例中, Z^1 、 Z^5 和 Z^7 是 N 且 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 和 Z^6 是 C(R^x), 其中每一 R^x 当存在时是 H。在一些实施例中, Z^1 、 Z^2 、 Z^4 和 Z^7 是 N 且 Z^3 、 Z^5 和 Z^6 是 C(R^x), 其中每一 R^x 当存在时是 H。在一些实施例中, Z^3 、 Z^5 和 Z^6 是 N 且 Z^1 、 Z^2 、 Z^4 和 Z^7 是 C(R^x), 其中每一 R^x 当存在时是 H。在一些实施例中, Z^1 、 Z^5 、 Z^6 和 Z^7 是 N 且 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 是 C(R^x), 其中每一 R^x 当存在时是 H。在一些实施例中, Z^1 、 Z^2 和 Z^4 是 N 且 Z^3 、 Z^5 、 Z^6 和 Z^7 是 C(R^x), 其中每一 R^x 当存在时是 H。在一些实施例中, Z^1 、 Z^3 和 Z^4 是 N 且 Z^2 、 Z^5 、 Z^6 和 Z^7 是 C(R^x), 其中每一 R^x 当存在时是 H。在一些实施例中, Z^2 、 Z^5 和 Z^7 是 N 且 Z^1 、 Z^3 、 Z^4 和 Z^6 是 C(R^x), 其中每一 R^x 当存在时是 H。在一些实施例中, Z^3 和 Z^4 是 N 且 Z^1 、 Z^2 、 Z^5 、 Z^6 和 Z^7 是 C(R^x), 其中每一 R^x 当存在时是 H。在一些实施例中, Z^2 、 Z^5 和 Z^7 是 N 且 Z^1 、 Z^3 、 Z^4 和 Z^6 是 C(R^x), 其中每一 R^x 当存在时是 H。在一些实施例中, Z^3 和 Z^4 是 N 且 Z^1 、 Z^2 、 Z^6 和 Z^7 是 C(R^x), 其中每一 R^x 当存在时是 H。在一些实施例中, Z^2 、 Z^5 、 Z^6 和 Z^7 是 N 且 Z^1 、 Z^3 和 Z^4 是 C(R^x), 其中每一 R^x 当存在时是 H。

[0282] 在一些实施例中, R^k 选自由以下组成的群组: H、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、2-羟乙基、2-羟基-2-甲基-丙基和 N-甲基-吡咯-3-基。在一些实施例中, M 是 CH。在一些实施例中, M 是 CH, Z^1 、 Z^4 和 Z^7 是 N 且 Z^2 、 Z^3 、 Z^5 和 Z^6 是 C(R^x), 其中每一 R^x 当存在时是 H。在一些实施例中, M 是 CH, Z^1 、 Z^4 和 Z^7 是 N, Z^2 、 Z^3 、 Z^5 和 Z^6 是 C(R^x), 其中每一 R^x 当存在时是 H, 并且 X^1 是 $-N(R^k)$ -。在一些实施例中, M 是 CH, Z^1 、 Z^4 和 Z^7 是 N, Z^2 、 Z^3 、 Z^5 和 Z^6 是 C(R^x), 其中每一 R^x 当存在时是 H, X^1 是 $-N(R^k)$ -, 并且 $X^{1'}$ 是 $-O-$ 。在一些实施例中, M 是 CH, Z^1 、 Z^4 和 Z^7 是 N, Z^2 、 Z^3 、 Z^5 和 Z^6 是 C(R^x), 其中每一 R^x 当存在时是 H, X^1 是 $-C(R^{1a}) (R^{2a})$ -, 并且 $X^{1'}$ 是 $-O-$ 。

[0283] 在其它实施例中, 式(I)或(I-A)的化合物选自由以下组成的群组: (13R)-5,13-二甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,10,4,8] 苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮; 5,13-二甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,10,4,8] 苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮; (13R)-11-氟-5,13-二甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,10,4,8] 苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮; (13R)-11-氟-5,13-二甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,10,4,8] 苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮; (13R)-12-氯-11-氟-5,13-二甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,10,4,8] 苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮; 12-氯-11-氟-5,13-二甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,10,4,8] 苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮; (13R)-12-氯-11-氟-5-(2-羟乙基)-13-甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,10,4,8] 苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮; 12-氯-11-氟-5-(2-羟乙基)-13-甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,10,4,8] 苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮; 2-[(13R)-12-氯-11-氟-13-甲基-4-氧代-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,10,4,8] 苯并二氧杂二氮杂十三烷环-5(4H)-基]乙酰胺; 2-[(13R)-12-氯-11-氟-13-甲基-5-(吡咯烷-2-基甲基)-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,10,4,8] 苯并二氧杂二氮杂十三烷环-5(4H)-基]乙酰胺; (13R)-12-氯-11-氟-13-甲基-5-(吡咯烷-2-基甲基)-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,10,4,8] 苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮; 12-氯-11-氟-13-甲基-5-(吡咯烷-2-基甲基)-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,10,4,8] 苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮; (13R)-12-氯-11-氟-7-(羟甲基)-5,13-二甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,10,4,8] 苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮。

三熒环-4 (5H)-酮; 12-氯-11-熒-7-(羟甲基)-5,13-二甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基
吡唑并[4,3-f] [1,10,4,8] 苯并二氧杂二氮杂十三熒环-4 (5H)-酮; (13S)-11-熒-13-(熒甲
基)-5-甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,10,4,8] 苯并二氧杂二氮杂
十三熒环-4 (5H)-酮; 11-熒-13-(熒甲基)-5-甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并
[4,3-f] [1,10,4,8] 苯并二氧杂二氮杂十三熒环-4 (5H)-酮; (13R)-13-环丙基-11-熒-5-甲
基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,10,4,8] 苯并二氧杂二氮杂十三熒环-
4 (5H)-酮; 13-环丙基-11-熒-5-甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,10,
4,8] 苯并二氧杂二氮杂十三熒环-4 (5H)-酮; (13R)-11-熒-13-甲基-6,7-二氢-13H-1,15-
乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,10,4,8] 苯并二氧杂二氮杂十三熒环-4 (5H)-酮; 11-熒-13-甲
基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,10,4,8] 苯并二氧杂二氮杂十三熒环-
4 (5H)-酮; (13R)-12-氯-11-熒-13-甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,
10,4,8] 苯并二氧杂二氮杂十三熒环-4 (5H)-酮; 12-氯-11-熒-13-甲基-6,7-二氢-13H-1,
15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,10,4,8] 苯并二氧杂二氮杂十三熒环-4 (5H)-酮; 12-氯-11-
熒-6-甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,10,4,8] 苯并二氧杂二氮杂十
三熒环-4 (5H)-酮; 12-氯-11-熒-7-甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,
10,4,8] 苯并二氧杂二氮杂十三熒环-4 (5H)-酮; (8R)-9-氯-10-熒-8-甲基-15,16-二氢-
8H-3,6-乙烯桥基咪唑并[5,1-f] [1,10,4,7,8] 苯并二氧杂三氮杂十三熒环-17 (14H)-酮;
9-氯-10-熒-8-甲基-15,16-二氢-8H-3,6-乙烯桥基咪唑并[5,1-f] [1,10,4,7,8] 苯并二氧
杂三氮杂十三熒环-17 (14H)-酮; (7R)-8-氯-9-熒-7-甲基-14,15-二氢-2H,7H-3,5-(次氮
基亚甲桥基) 吡咯并[3,4-f] [1,10,4,8] 苯并二氧杂二氮杂十三熒环-16 (13H)-酮; 8-氯-9-
熒-7-甲基-14,15-二氢-2H,7H-3,5-(次氮基亚甲桥基) 吡咯并[3,4-f] [1,10,4,8] 苯并二
氧杂二氮杂十三熒环-16 (13H)-酮; (5R)-3-熒-5-甲基-14,15-二氢-5H,10H-9,7-(次氮基
亚甲桥基) 吡啶并[2,3-k] 吡咯并[3,4-d] [1,10,3,7] 二氧杂二氮杂十三熒环-12 (13H)-酮;
3-熒-5-甲基-14,15-二氢-5H,10H-9,7-(次氮基亚甲桥基) 吡啶并[2,3-k] 吡咯并[3,4-d]
[1,10,3,7] 二氧杂二氮杂十三熒环-12 (13H)-酮; (5R)-3-熒-5,16-二甲基-13,14,15,16-
四氢-5H-9,7-(次氮基亚甲桥基) 吡啶并[2,3-k] 吡咯并[3,4-d] [1,3,7,10] 氧杂三氮杂十
三熒环-12 (10H)-酮; 3-熒-5,16-二甲基-13,14,15,16-四氢-5H-9,7-(次氮基亚甲桥基) 吡
啶并[2,3-k] 吡咯并[3,4-d] [1,3,7,10] 氧杂三氮杂十三熒环-12 (10H)-酮; (13R)-12-氯-
11-熒-5,13-二甲基-6,7-二氢-2H,13H-1,15-(次氮基亚甲桥基) 吡咯并[3,4-f] [1,10,4]
苯并二氧杂氮杂十三熒环-4 (5H)-酮; 12-氯-11-熒-5,13-二甲基-6,7-二氢-2H,13H-1,15-
(次氮基亚甲桥基) 吡咯并[3,4-f] [1,10,4] 苯并二氧杂氮杂十三熒环-4 (5H)-酮; (7R)-8-
氯-9-熒-7,15-二甲基-14,15-二氢-2H,7H-3,5-(次氮基亚甲桥基) 吡唑并[3,4-f] [1,10,
4] 苯并二氧杂氮杂十三熒环-16 (13H)-酮; 8-氯-9-熒-7,15-二甲基-14,15-二氢-2H,7H-3,
5-(次氮基亚甲桥基) 吡唑并[3,4-f] [1,10,4] 苯并二氧杂氮杂十三熒环-16 (13H)-酮; 11-
熒-14-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂
十三熒环-4 (5H)-酮; (13R)-12-氯-11-熒-13,14-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基
吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三熒环-4 (5H)-酮; 12-氯-11-熒-13,14-二甲
基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三熒环-
4 (5H)-酮; 12-氯-11-熒-5,14-二甲基-6,7,13,14-四氢-15,1-(次氮基亚甲桥基) 吡唑并

[4,3-f] [1,4,10] 苯并氧杂二氮杂十三烷环-4 (5H)-酮; 12-氯-11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氢-15,1-(次氨基亚甲桥基) 吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三烷环-4 (5H)-酮; 12-氯-11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-(次氨基亚甲桥基) 吡咯并[3,2-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三烷环-4 (5H)-酮; 12-氯-11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-(次氨基亚甲桥基) 吡咯并[3,2-f] [1,4,10] 苯并氧杂二氮杂十三烷环-4 (5H)-酮; 9-氯-10-氟-7-甲基-7,8,15,16-四氢-3,6-乙烯桥基咪唑并[5,1-f] [1,4,7,8,10] 苯并氧杂四氮杂十三烷环-17 (14H)-酮; 9-氯-10-氟-7-甲基-7,8,15,16-四氢-6,3-(次氨基亚甲桥基) 吡唑并[5,1-f] [1,4,7,8,10] 苯并氧杂四氮杂十三烷环-17 (14H)-酮; 9-氯-10-氟-7-甲基-7,8,15,16-四氢-6,3-(次氨基亚甲桥基) 吡唑并[5,1-f] [1,4,7,10] 苯并氧杂三氮杂十三烷环-17 (14H)-酮; 9-氯-10-氟-7-甲基-7,8,15,16-四氢-6,3-(次氨基亚甲桥基) 吡唑并[2,1-f] [1,4,7,10] 苯并氧杂三氮杂十三烷环-17 (14H)-酮; 9-氯-10-氟-7-甲基-7,8,15,16-四氢-3,6-(次氨基亚甲桥基) 吡唑并[2,1-f] [1,4,7,10] 苯并氧杂三氮杂十三烷环-17 (14H)-酮; 9-氯-10-氟-7-甲基-7,8,15,16-四氢-3,6-(次氨基亚甲桥基) 吡唑并[1,2,4] 三唑并[3,4-f] [1,4,7,8,10] 苯并氧杂四氮杂十三烷环-17 (14H)-酮; 9-氯-10-氟-7-甲基-7,8,15,16-四氢-6,3-(次氨基亚甲桥基) [1,2,4] 三唑并[3,4-f] [1,4,7,10] 苯并氧杂三氮杂十三烷环-17 (14H)-酮; 8-氯-9-氟-6-甲基-6,7,14,15-四氢-2H-3,5-(次氨基亚甲桥基) 吡咯并[3,4-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三烷环-16 (13H)-酮; 8-氯-9-氟-6-甲基-6,7,14,15-四氢-2H-3,5-(次氨基亚甲桥基) 吡唑并[3,4-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三烷环-16 (13H)-酮; 8-氯-9-氟-6-甲基-6,7,14,15-四氢-2H-3,5-(次氨基亚甲桥基) 吡唑并[3,4-f] [1,4,10] 苯并氧杂二氮杂十三烷环-16 (13H)-酮; 12-氯-11-氟-5,14-二甲基-6,7,13,14-四氢-2H-1,15-(次氨基亚甲桥基) 吡咯并[3,4-f] [1,4,10] 苯并氧杂二氮杂十三烷环-4 (5H)-酮; (8R)-10-氟-8,16-二甲基-15,16-二氢-8H-3,6-乙烯桥基咪唑并[5,1-f] [1,10,4,7,8] 苯并二氧杂三氮杂十三烷环-17 (14H)-酮; 10-氟-8,16-二甲基-15,16-二氢-8H-3,6-乙烯桥基咪唑并[5,1-f] [1,10,4,7,8] 苯并二氧杂三氮杂十三烷环-17 (14H)-酮; (7R)-9-氟-7,15-二甲基-14,15-二氢-2H,7H-3,5-(次氨基亚甲桥基) 吡咯并[3,4-f] [1,10,4,8] 苯并二氧杂二氮杂十三烷环-16 (13H)-酮; 和9-氟-7,15-二甲基-14,15-二氢-2H,7H-3,5-(次氨基亚甲桥基) 吡咯并[3,4-f] [1,10,4,8] 苯并二氧杂二氮杂十三烷环-16 (13H)-酮; 或其医药上接受的盐。

[0284] 在其它实施例中, 式(I)或(I-A)的化合物选自由以下组成的群组: 12-氯-11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三烷环-4 (5H)-酮; 11-氟-3,14-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三烷环-4 (5H)-酮; 10-氟-8-甲基-15,16-二氢-8H-3,6-乙烯桥基咪唑并[5,1-f] [1,10,4,7,8] 苯并二氧杂三氮杂十三烷环-17 (14H)-酮; 10-氟-7-甲基-7,8,15,16-四氢-3,6-乙烯桥基咪唑并[5,1-f] [1,4,7,8,10] 苯并氧杂四氮杂十三烷环-17 (14H)-酮; 14-乙基-11-氟-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三烷环-4 (5H)-酮; 11-氟-14-丙基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三烷环-4 (5H)-酮; 11-氟-14-(丙-2-基)-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三烷环-4 (5H)-酮; 14-环丙基-11-氟-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三

氮杂十三熒环-4 (5H)-酮; 11-氟-14-(2-羟乙基)-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三熒环-4 (5H)-酮; 11-氟-6,14-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三熒环-4 (5H)-酮; 14-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三熒环-4 (5H)-酮; 11-氟-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三熒环-4 (5H)-酮; 11-氟-13-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三熒环-4 (5H)-酮; (13R)-11-氟-13-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三熒环-4 (5H)-酮; 12-氯-11-氟-13-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三熒环-4 (5H)-酮; 11-氟-14-甲基-4-氧代-4,5,6,7,13,14-六氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三熒环-7-甲酰胺; 11-氟-7-(羟甲基)-14-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三熒环-4 (5H)-酮; 11-氟-13-甲基-4-氧代-4,5,6,7,13,14-六氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三熒环-7-甲酰胺; 11-氟-7-(羟甲基)-13-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三熒环-4 (5H)-酮; 11-氟-4-氧代-4,5,6,7,13,14-六氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三熒环-7-甲酰胺; 11-氟-7-(羟甲基)-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三熒环-4 (5H)-酮; 11-氟-4-氧代-4,5,6,7,13,14-六氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三熒环-13-甲酸甲酯; 11-氟-4-氧代-4,5,6,7,13,14-六氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三熒环-13-甲酰胺; 11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] 吡啶并[3,2-1] [1,4,8,10] 氧杂三氮杂十三熒环-4 (5H)-酮; 11-氟-13-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] 吡啶并[3,2-1] [1,4,8,10] 氧杂三氮杂十三熒环-4 (5H)-酮; 11-氟-13-(丙-2-基)-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] 吡啶并[3,2-1] [1,4,8,10] 氧杂三氮杂十三熒环-4 (5H)-酮; 13-环丙基-11-氟-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] 吡啶并[3,2-1] [1,4,8,10] 氧杂三氮杂十三熒环-4 (5H)-酮; 13-环丙基-11-氟-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三熒环-4 (5H)-酮; 11-氟-13-(丙-2-基)-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三熒环-4 (5H)-酮; 11-氟-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,10,4,8] 苯并氧杂硫杂二氮杂十三熒环-4 (5H)-酮; 11-氟-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,10,4,8] 苯并氧杂硫杂二氮杂十三熒环-4 (5H)-酮14,14-二氧化物; 6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,10,4,8] 苯并氧杂硫杂二氮杂十三熒环-4 (5H)-酮; 11-氟-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并硫杂三氮杂十三熒环-4 (5H)-酮; 13-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并硫杂三氮杂十三熒环-4 (5H)-酮; 11-氟-6,7-二氢-5H-1,15-乙烯桥基吡唑并[3,4-e] [11,1,2,4,8] 苯并氧杂硫杂三氮杂十三熒环-4 (14H)-酮13,13-二氧化物; 11-氟-14-甲基-6,7-二氢-5H-1,15-乙烯桥基吡唑并[3,4-e] [11,1,2,4,8] 苯并氧杂硫杂三氮杂十三熒环-4 (14H)-酮13,13-二氧化物; 12-氟-15-甲基-5,6,7,8,14,15-六氢-4H-1,16-乙烯桥基吡唑并[4,3-g] [1,5,9,11] 苯并氧杂三氮杂十四熒环-4-酮; 12-氟-14-甲基-5,6,

7,8,14,15-六氢-4H-1,16-乙烯桥基吡唑并[4,3-g] [1,5,9,11]苯并氧杂三氮杂十四熒环-4-酮; (14R)-12-氟-14-甲基-5,6,7,8,14,15-六氢-4H-1,16-乙烯桥基吡唑并[4,3-g] [1,5,9,11]苯并氧杂三氮杂十四熒环-4-酮; 11-氟-7,14-二甲基-4,5,6,7,13,14-六氢-8H-1,15-乙烯桥基吡唑并[3,4-e] [2,4,10]苯并三氮杂十三熒环-8-酮; 11-氟-7,14-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[3,4-e] [7,2,4,10]苯并氧杂三氮杂十三熒环-8(5H)-酮; 11-氟-7,14-二甲基-4,5,6,7,13,14-六氢-8H-1,15-乙烯桥基吡唑并[3,4-e] [2,4,7,10]苯并四氮杂十三熒环-8-酮; 11-氟-4,7,14-三甲基-4,5,6,7,13,14-六氢-8H-1,15-乙烯桥基吡唑并[3,4-e] [2,4,7,10]苯并四氮杂十三熒环-8-酮; 11-氟-7,14-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[3,4-e] [7,2,4,10]苯并硫杂三氮杂十三熒环-8(5H)-酮; 11-氟-7,14-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[3,4-e] [7,2,4,10]苯并硫杂三氮杂十三熒环-8(5H)-酮4,4-二氧化物; 和12-氟-8,15-二甲基-5,6,7,8,14,15-六氢-9H-1,16-乙烯桥基吡唑并[3,4-e] [7,2,4,8,11]苯并硫杂四氮杂十四熒环-9-酮4,4-二氧化物; 或其医药上接受的盐。

[0285] 在其它实施例中,式(I)或(I-A)的化合物选自由以下组成的群组:11-氯-13-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三熒环-4(5H)-酮; 13-乙基-11-氟-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三熒环-4(5H)-酮; 13-环丁基-11-氟-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三熒环-4(5H)-酮; 11-氟-14-甲基(6,6,7,7-²H₄)-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三熒环-4(5H)-酮; 11-氟-13-苯基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三熒环-4(5H)-酮; 13-(环丙基甲基)-11-氟-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三熒环-4(5H)-酮; (7R,14R)-12-氟-7-羟基-14-甲基-5,6,7,8,14,15-六氢-4H-1,16-乙烯桥基吡唑并[4,3-g] [1,5,9,11]苯并氧杂三氮杂十四熒环-4-酮; (7S,14R)-12-氟-7-羟基-14-甲基-5,6,7,8,14,15-六氢-4H-1,16-乙烯桥基吡唑并[4,3-g] [1,5,9,11]苯并氧杂三氮杂十四熒环-4-酮; (7R,13R)-11-氟-7,13-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三熒环-4(5H)-酮; (7S,13R)-11-氟-7,13-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三熒环-4(5H)-酮; (7R)-11-氟-7,14-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三熒环-4(5H)-酮; (6R)-11-氟-6,14-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三熒环-4(5H)-酮; 12-氟-7-羟基-15-甲基-5,6,7,8,14,15-六氢-4H-1,16-乙烯桥基吡唑并[4,3-g] [1,5,9,11]苯并氧杂三氮杂十四熒环-4-酮; (7S)-11-氟-7,14-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三熒环-4(5H)-酮; 11-氟-13-(羟甲基)-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三熒环-4(5H)-酮; 12-氟-14-(羟甲基)-5,6,7,8,14,15-六氢-4H-1,16-乙烯桥基吡唑并[4,3-g] [1,5,9,11]苯并氧杂三氮杂十四熒环-4-酮; 11-氟-13,14-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三熒环-4(5H)-酮; 11-氟-14-(2-羟基-2-甲基丙基)-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三熒环-4(5H)-酮; 12-氟-5,6,7,8,

14,15-六氢-4H-1,16-乙烯桥基吡唑并[4,3-g][1,5,9]苯并氧杂二氮杂十四烷环-4-酮；11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并硫杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮；11-氟-14-(1-甲基吡咯烷-3-基)-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮；11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并硫杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮8-氧化物；11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮8,8-二氧化物；(7S)-11-氟-7-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并硫杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮8,8-二氧化物；(6S,13R)-11-氟-6,13-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮；(6R,13R)-11-氟-6,13-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮；(7S,13S)-11-氟-13-(羟甲基)-7-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮；和11-氟-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并氧杂硫杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮；或其医药上接受的盐。

[0286] 在其它实施例中，式(I)或(I-A)的化合物选自由以下组成的群组：(13R)-5,13-二甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮；(13R)-11-氟-5,13-二甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮；(13R)-12-氯-11-氟-5,13-二甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮；(13R)-12-氯-11-氟-5-(2-羟乙基)-13-甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮；2-[(13R)-12-氯-11-氟-13-甲基-4-氧代-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-5(4H)-基]乙酰胺；(13R)-12-氯-11-氟-13-甲基-5-(吡咯烷-2-基甲基)-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮；(13R)-12-氯-11-氟-7-(羟甲基)-5,13-二甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮；(13S)-11-氟-13-(氟甲基)-5-甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮；(13R)-13-环丙基-11-氟-5-甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮；(13R)-11-氟-13-甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮；(13R)-12-氯-11-氟-13-甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮；(8R)-9-氯-10-氟-8-甲基-15,16-二氢-8H-3,6-乙烯桥基咪唑并[5,1-f][1,10,4,7,8]苯并二氧杂三氮杂十三烷环-17(14H)-酮；(7R)-8-氯-9-氟-7-甲基-14,15-二氢-2H,7H-3,5-(次氨基亚甲桥基)吡咯并[3,4-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-16(13H)-酮；(5R)-3-氟-5-甲基-14,15-二氢-5H,10H-9,7-(次氨基亚甲桥基)吡啶并[2,3-k]吡咯并[3,4-d][1,10,3,7]二氧杂二氮杂十三烷环-12(13H)-酮；(5R)-3-氟-5,16-二甲基-13,14,15,16-四氢-5H-9,7-(次氨基亚甲桥基)吡啶并[2,3-k]吡咯并[3,4-d][1,3,7,10]氧杂三氮杂十三烷环-12(10H)-酮；(13R)-12-氯-11-氟-5,13-二甲基-6,7-二氢-2H,13H-1,15-(次氨基亚甲桥基)吡咯并[3,4-f][1,10,4]苯并二氧杂氮杂十三

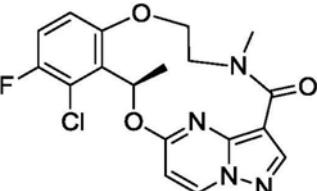
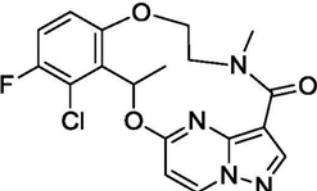
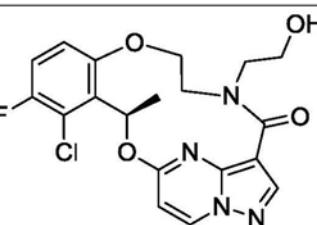
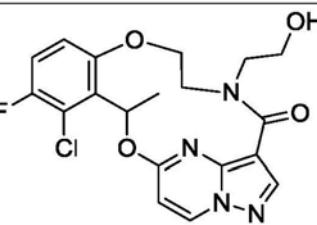
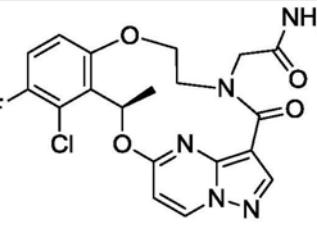
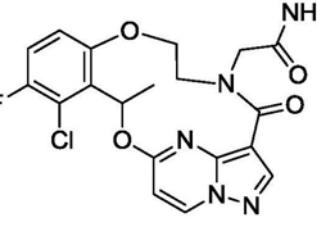
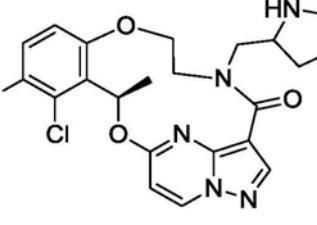
熯环-4 (5H)-酮; (7R)-8-氯-9-氟-7,15-二甲基-14,15-二氢-2H,7H-3,5-(次氨基亚甲桥基)吡唑并[3,4-f] [1,10,4] 苯并二氧杂氮杂十三熯环-16 (13H)-酮; (13R)-12-氯-11-氟-13,14-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三熯环-4 (5H)-酮; (8R)-10-氟-8,16-二甲基-15,16-二氢-8H-3,6-乙烯桥基咪唑并[5,1-f] [1,10,4,7,8] 苯并二氧杂三氮杂十三熯环-17 (14H)-酮; (7R)-9-氟-7,15-二甲基-14,15-二氢-2H,7H-3,5-(次氨基亚甲桥基)吡咯并[3,4-f] [1,10,4,8] 苯并二氧杂二氮杂十三熯环-16 (13H)-酮; (13R)-11-氟-13-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三熯环-4 (5H)-酮; (14R)-12-氟-14-甲基-5,6,7,8,14,15-六氢-4H-1,16-乙烯桥基吡唑并[4,3-g] [1,5,9,11] 苯并氧杂三氮杂十四熯环-4-酮; (7R,14R)-12-氟-7-羟基-14-甲基-5,6,7,8,14,15-六氢-4H-1,16-乙烯桥基吡唑并[4,3-g] [1,5,9,11] 苯并氧杂三氮杂十四熯环-4-酮; (7S,14R)-12-氟-7-羟基-14-甲基-5,6,7,8,14,15-六氢-4H-1,16-乙烯桥基吡唑并[4,3-g] [1,5,9,11] 苯并氧杂三氮杂十四熯环-4-酮; (7R,13R)-11-氟-7,13-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三熯环-4 (5H)-酮; (7S,13R)-11-氟-7,13-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三熯环-4 (5H)-酮; (7R)-11-氟-7,14-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三熯环-4 (5H)-酮; (6R)-11-氟-6,14-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三熯环-4 (5H)-酮; (7S)-11-氟-7,14-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂二氮杂十三熯环-4 (5H)-酮; (6S,13R)-11-氟-6,13-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三熯环-4 (5H)-酮; (6R,13R)-11-氟-6,13-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三熯环-4 (5H)-酮; 和 (7S,13S)-11-氟-13-(羟甲基)-7-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三熯环-4 (5H)-酮; 或其医药上接受的盐。

[0287] 以下代表式 (I) 或 (I-A) 的化合物的说明性实施例:

[0288]

实例	结构	化学名称
1		(13R)-5,13-二甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮
1-1		5,13-二甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮
2		(13R)-11-氟-5,13-二甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮
2-1		11-氟-5,13-二甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮

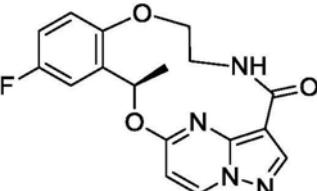
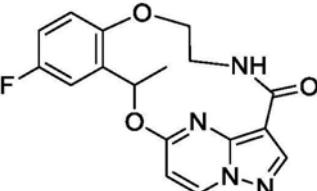
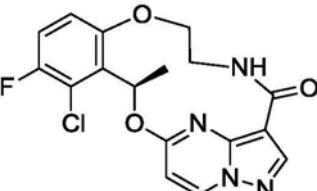
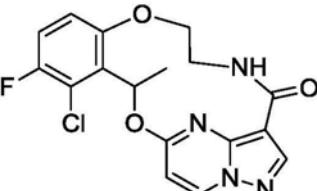
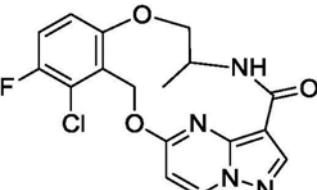
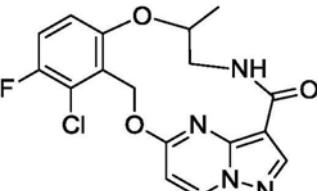
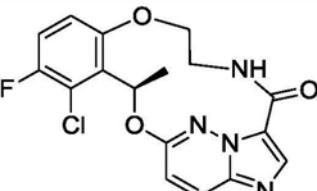
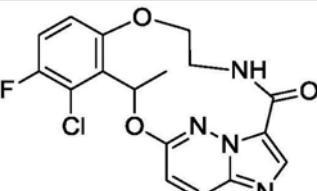
[0289]

3		(13R)-12-氯-11-氟-5,13-二甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮
3-1		12-氯-11-氟-5,13-二甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮
4		(13R)-12-氯-11-氟-5-(2-羟乙基)-13-甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮
4-1		12-氯-11-氟-5-(2-羟乙基)-13-甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮
5		2-[(13R)-12-氯-11-氟-13-甲基-4-氧代-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-5(4H)-基]乙酰胺
5-1		2-[(12-氯-11-氟-13-甲基-4-氧代-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-5(4H)-基]乙酰胺
6		(13R)-12-氯-11-氟-13-甲基-5-(吡咯烷-2-基甲基)-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮

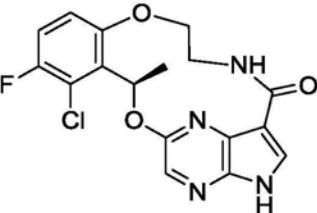
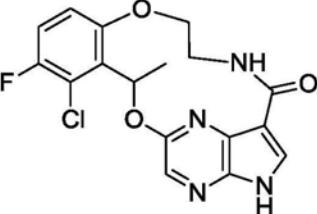
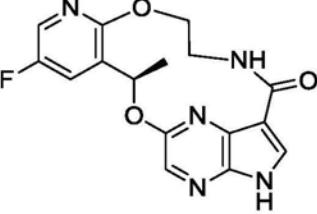
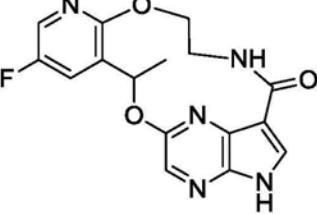
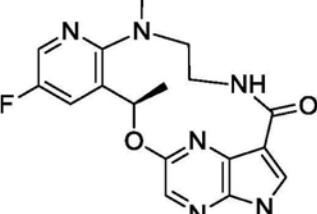
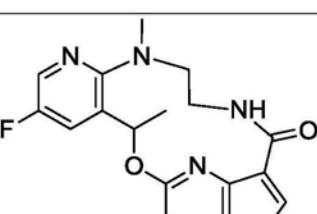
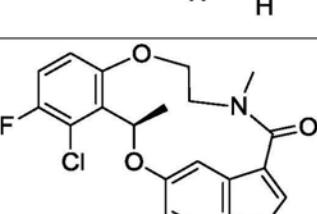
[0290]

6-1		12-氯-11-氟-13-甲基-5-(吡咯烷-2-基甲基)-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮
7		(13R)-12-氯-11-氟-7-(羟基甲基)-5,13-二甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮
7-1		12-氯-11-氟-7-(羟基甲基)-5,13-二甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮
8		(13S)-11-氟-13-(氟甲基)-5-甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮
8-1		11-氟-13-(氟甲基)-5-甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮
9		(13R)-13-环丙基-11-氟-5-甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮
9-1		13-环丙基-11-氟-5-甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮

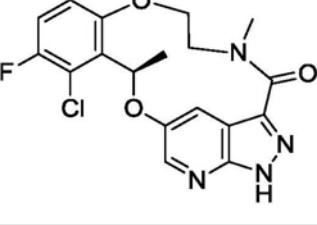
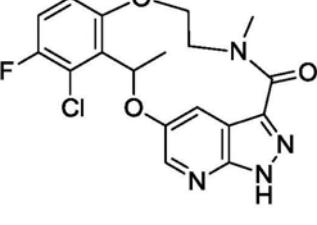
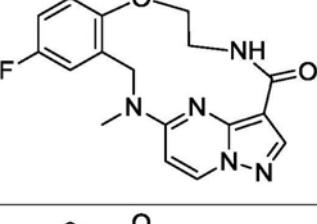
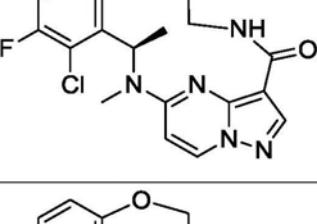
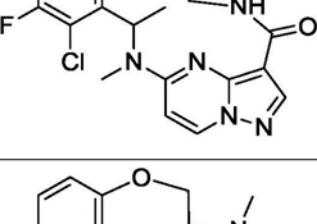
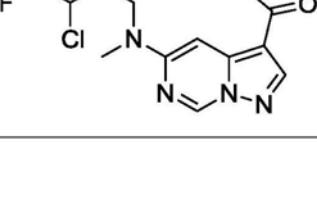
[0291]

10		(13R)-11-氟-13-甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基 吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷 环-4(5H)-酮
10-1		11-氟-13-甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑 并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环 -4(5H)-酮
11		(13R)-12-氯-11-氟-13-甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙 烯桥基吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂 十三烷环-4(5H)-酮
11-1		12-氯-11-氟-13-甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基 吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷 环-4(5H)-酮
12		12-氯-11-氟-6-甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基 吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷 环-4(5H)-酮
13		12-氯-11-氟-7-甲基-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基 吡唑并[4,3-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷 环-4(5H)-酮
14		(8R)-9-氯-10-氟-8-甲基-15,16-二氢-8H-3,6-乙烯 桥基咪唑并[5,1-f][1,10,4,7,8]苯并二氧杂三氮杂 十三烷环-17(14H)-酮
14-1		9-氯-10-氟-8-甲基-15,16-二氢-8H-3,6-乙烯桥基咪 唑并[5,1-f][1,10,4,7,8]苯并二氧杂三氮杂十三烷 环-17(14H)-酮

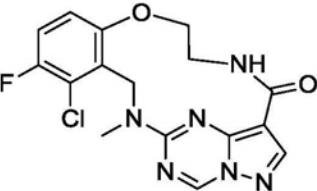
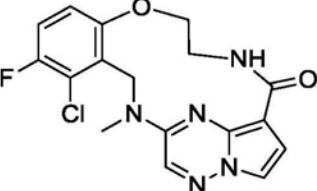
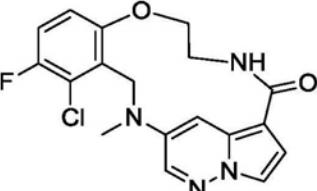
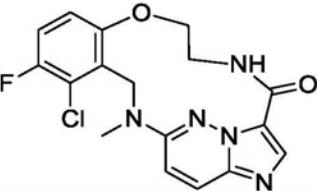
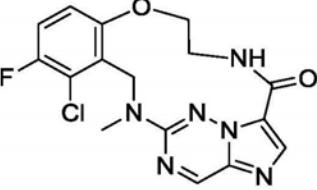
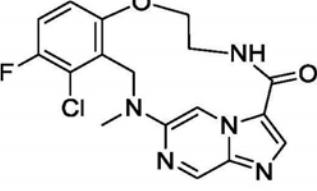
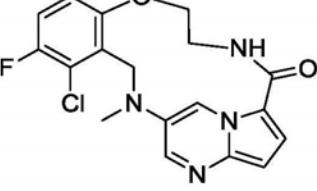
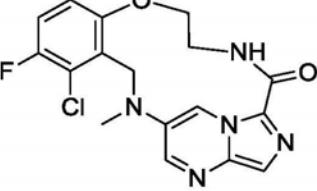
[0292]

15		(7R)-8-氯-9-氟-7-甲基-14,15-二氢-2H,7H-3,5-(次氮基亚甲桥基)吡咯并[3,4-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-16(13H)-酮
15-1		8-氯-9-氟-7-甲基-14,15-二氢-2H,7H-3,5-(次氮基亚甲桥基)吡咯并[3,4-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-16(13H)-酮
16		(5R)-3-氟-5-甲基-14,15-二氢-5H,10H-9,7-(次氮基亚甲桥基)吡啶并[2,3-k]吡咯并[3,4-d][1,10,3,7]二氧杂二氮杂十三烷环-12(13H)-酮
16-1		3-氟-5-甲基-14,15-二氢-5H,10H-9,7-(次氮基亚甲桥基)吡啶并[2,3-k]吡咯并[3,4-d][1,10,3,7]二氧杂二氮杂十三烷环-12(13H)-酮
17		(5R)-3-氟-5,16-二甲基-13,14,15,16-四氢-5H-9,7-(次氮基亚甲桥基)吡啶并[2,3-k]吡咯并[3,4-d][1,3,7,10]氧杂三氮杂十三烷环-12(10H)-酮
17-1		3-氟-5,16-二甲基-13,14,15,16-四氢-5H-9,7-(次氮基亚甲桥基)吡啶并[2,3-k]吡咯并[3,4-d][1,3,7,10]氧杂三氮杂十三烷环-12(10H)-酮
18		(13R)-12-氯-11-氟-5,13-二甲基-6,7-二氢-2H,13H-1,15-(次氮基亚甲桥基)吡咯并[3,4-f][1,10,4]苯并二氧杂氮杂十三烷环-4(5H)-酮

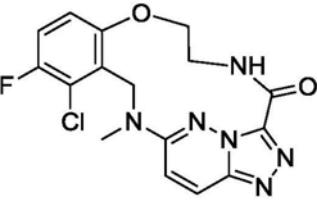
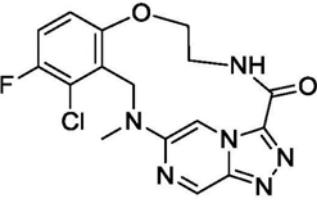
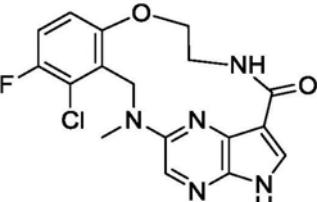
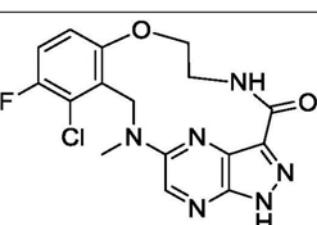
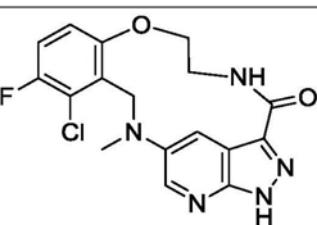
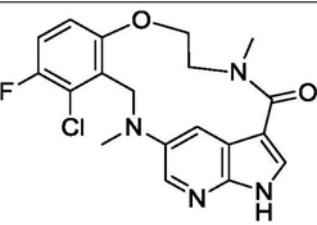
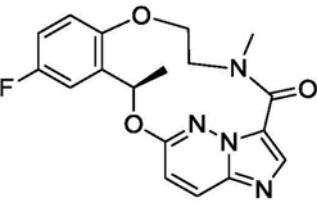
[0293]

18-1		12-氯-11-氟-5,13-二甲基-6,7-二氢 -2H,13H-1,15-(次氨基亚甲桥基)吡咯并 [3,4-f][1,10,4]苯并二氧杂氮杂十三烷环-4(5H)-酮
19		(7R)-8-氯-9-氟-7,15-二甲基-14,15-二氢 -2H,7H-3,5-(次氨基亚甲桥基)吡唑并 [3,4-f][1,10,4]苯并二氧杂氮杂十三烷环-16(13H)- 酮
19-1		8-氯-9-氟-7,15-二甲基-14,15-二氢-2H,7H-3,5-(次 氨基亚甲桥基)吡唑并[3,4-f][1,10,4]苯并二氧杂氮 杂十三烷环-16(13H)-酮
20		11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑 并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环 -4(5H)-酮
21		(13R)-12-氯-11-氟-13,14-二甲基-6,7,13,14-四氢 -1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三 氮杂十三烷环-4(5H)-酮
21-1		12-氯-11-氟-13,14-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙 烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十 三烷环-4(5H)-酮
22		12-氯-11-氟-5,14-二甲基-6,7,13,14-四氢-15,1-(次 氨基亚甲桥基)吡唑并[4,3-f][1,4,10]苯并氧杂二氮 杂十三烷环-4(5H)-酮

[0294]

23		12-氯-11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氢-15,1-(次氮基亚甲桥基)吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三環环-4(5H)-酮
24		12-氯-11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-(次氮基亚甲桥基)吡咯并[3,2-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三環环-4(5H)-酮
25		12-氯-11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-(次氮基亚甲桥基)吡咯并[3,2-f][1,4,10]苯并氧杂二氮杂十三環环-4(5H)-酮
26		9-氯-10-氟-7-甲基-7,8,15,16-四氢-3,6-乙烯桥基咪唑并[5,1-f][1,4,7,8,10]苯并氧杂四氮杂十三環环-17(14H)-酮
27		9-氯-10-氟-7-甲基-7,8,15,16-四氢-6,3-(次氮基亚甲桥基)咪唑并[5,1-f][1,4,7,8,10]苯并氧杂四氮杂十三環环-17(14H)-酮
28		9-氯-10-氟-7-甲基-7,8,15,16-四氢-6,3-(次氮基亚甲桥基)咪唑并[5,1-f][1,4,7,10]苯并氧杂三氮杂十三環环-17(14H)-酮
29		9-氯-10-氟-7-甲基-7,8,15,16-四氢-3,6-(次氮基亚甲桥基)吡咯并[2,1-f][1,4,7,10]苯并氧杂三氮杂十三環环-17(14H)-酮
30		9-氯-10-氟-7-甲基-7,8,15,16-四氢-3,6-(次氮基亚甲桥基)咪唑并[2,1-f][1,4,7,10]苯并氧杂三氮杂十三環环-17(14H)-酮

[0295]

31		9-氯-10-氟-7-甲基-7,8,15,16-四氢-3,6-乙烯桥基 [1,2,4]三唑并[3,4-f][1,4,7,8,10]苯并氧杂四氮杂十 三烷环-17(14H)-酮
32		9-氯-10-氟-7-甲基-7,8,15,16-四氢-6,3-(次氮基亚 甲桥基)[1,2,4]三唑并[3,4-f][1,4,7,10]苯并氧杂三 氮杂十三烷环-17(14H)-酮
33		8-氯-9-氟-6-甲基-6,7,14,15-四氢-2H-3,5-(次氮基 亚甲桥基)吡咯并[3,4-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂 十三烷环-16(13H)-酮
34		8-氯-9-氟-6-甲基-6,7,14,15-四氢-2H-3,5-(次氮基 亚甲桥基)吡唑并[3,4-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂 十三烷环-16(13H)-酮
35		8-氯-9-氟-6-甲基-6,7,14,15-四氢-2H-3,5-(次氮基 亚甲桥基)吡唑并[3,4-f][1,4,10]苯并氧杂二氮杂十 三烷环-16(13H)-酮
36		12-氯-11-氟-5,14-二甲基-6,7,13,14-四氢 -2H-1,15-(次氮基亚甲桥基)吡咯并[3,4-f][1,4,10] 苯并氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮
37		(8R)-10-氯-8,16-二甲基-15,16-二氢-8H-3,6-乙烯 桥基咪唑并[5,1-f][1,10,4,7,8]苯并二氧杂三氮杂 十三烷环-17(14H)-酮

[0296]

37-1		10-氟-8,16-二甲基-15,16-二氢-8H-3,6-乙烯桥基咪唑并[5,1-f][1,10,4,7,8]苯并二氧杂三氮杂十三烷环-17(14H)-酮
38		(7R)-9-氟-7,15-二甲基-14,15-二氢-2H,7H-3,5-(次氨基亚甲桥基)吡咯并[3,4-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-16(13H)-酮
38-1		9-氟-7,15-二甲基-14,15-二氢-2H,7H-3,5-(次氨基亚甲桥基)吡咯并[3,4-f][1,10,4,8]苯并二氧杂二氮杂十三烷环-16(13H)-酮

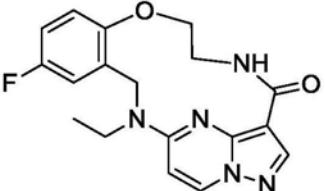
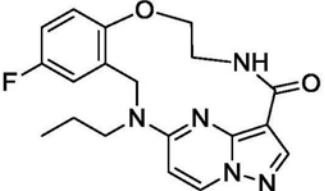
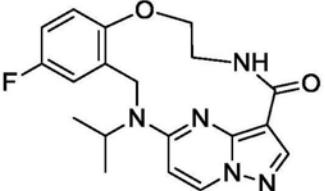
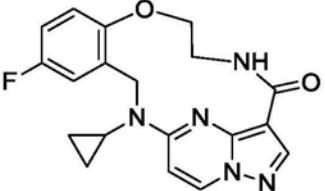
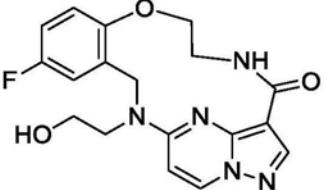
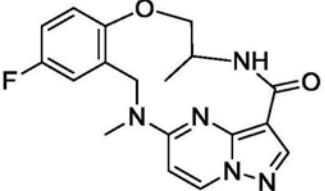
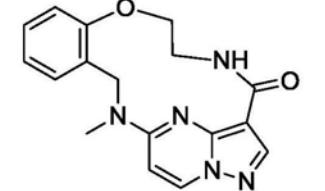
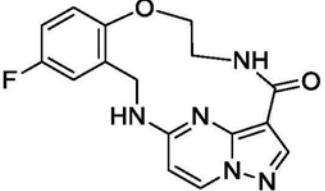
[0297] 和其药学上可接受的盐。

[0298] 以下代表式(I)或(I-A)的化合物的说明性实施例:

[0299]

实例	结构	化学名称
39		12-氟-11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮
40		11-氟-3,14-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮
41		10-氟-8-甲基-15,16-二氢-8H-3,6-乙基桥基咪唑并[5,1-f][1,10,4,7,8]苯并二氧杂三氮杂十三烷环-17(14H)-酮
42		10-氟-7-甲基-7,8,15,16-四氢-3,6-乙基桥基咪唑并[5,1-f][1,4,7,8,10]苯并氧杂四氮杂十三烷环-17(14H)-酮

[0300]

43		14-乙基-11-氟-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮
44		11-氟-14-丙基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮
45		11-氟-14-(丙-2-基)-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮
46		14-环丙基-11-氟-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮
47		11-氟-14-(2-羟乙基)-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮
48		11-氟-6,14-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮
49		14-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮
50		11-氟-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮

[0301]

51		11-氟-13-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三熒环-4(5H)-酮
51-1		(13R)-11-氟-13-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三熒环-4(5H)-酮
52		12-氯-11-氟-13-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三熒环-4(5H)-酮
53		11-氟-14-甲基-4-氧代-4,5,6,7,13,14-六氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三熒环-7-甲酰胺
54		11-氟-7-(羟基甲基)-14-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三熒环-4(5H)-酮
55		11-氟-13-甲基-4-氧代-4,5,6,7,13,14-六氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三熒环-7-甲酰胺
56		11-氟-7-(羟基甲基)-13-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三熒环-4(5H)-酮

[0302]

57		11-氟-4-氧代-4,5,6,7,13,14-六氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-7-甲酰胺
58		11-氟-7-(羟基甲基)-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮
59		11-氟-4-氧代-4,5,6,7,13,14-六氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-13-甲酸甲酯
60		11-氟-4-氧代-4,5,6,7,13,14-六氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-13-甲酰胺
61		11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f]吡啶并[3,2-l][1,4,8,10]氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮
62		11-氟-14-(丙-2-基)-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f]吡啶并[3,2-l][1,4,8,10]氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮
63		11-氟-13-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f]吡啶并[3,2-l][1,4,8,10]氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮

[0303]

64		11-氟-13-(丙-2-基)-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基 吡唑并[4,3-f]吡啶并[3,2-d][1,4,8,10]氧杂三氮杂十 三烷环-4(5H)-酮
65		13-环丙基-11-氟-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡 唑并[4,3-f]吡啶并[3,2-d][1,4,8,10]氧杂三氮杂十三 烷环-4(5H)-酮
66		13-环丙基-11-氟-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡 唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环 -4(5H)-酮
67		11-氟-13-(丙-2-基)-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡 唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环 -4(5H)-酮
68		11-氟-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并 [4,3-f][1,10,4,8]苯并氧杂硫杂二氮杂十三烷环 -4(5H)-酮
69		11-氟-6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并 [4,3-f][1,10,4,8]苯并氧杂硫杂二氮杂十三烷环 -4(5H)-酮14,14-二氧化物

[0304]

70		6,7-二氢-13H-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][10,1,4,8]苯并氧杂硫杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮
71		14-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并硫杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮
72		13-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并硫杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮
73		11-氟-6,7-二氢-5H-1,15-乙烯桥基吡唑并[3,4-e][11,1,2,4,8]苯并氧杂硫杂三氮杂十三烷环-4(14H)-酮13,13-二氧化物
74		11-氟-14-甲基-6,7-二氢-5H-1,15-乙烯桥基吡唑并[3,4-e][11,1,2,4,8]苯并氧杂硫杂三氮杂十三烷环-4(14H)-酮13,13-二氧化物
75		12-氟-15-甲基-5,6,7,8,14,15-六氢-4H-1,16-乙烯桥基吡唑并[4,3-g][1,5,9,11]苯并氧杂三氮杂十四烷环-4-酮

[0305]

76		12-氟-14-甲基-5,6,7,8,14,15-六氢-4H-1,16-乙烯桥基吡唑并[4,3-g][1,5,9,11]苯并氧杂三氮杂十四烷环-4-酮
76-1		(14R)-12-氟-14-甲基-5,6,7,8,14,15-六氢-4H-1,16-乙烯桥基吡唑并[4,3-g][1,5,9,11]苯并氧杂三氮杂十四烷环-4-酮
77		11-氟-7,14-二甲基-4,5,6,7,13,14-六氢-8H-1,15-乙烯桥基吡唑并[3,4-e][2,4,10]苯并三氮杂十三烷环-8-酮
78		11-氟-7,14-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[3,4-e][7,2,4,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-8(5H)-酮
79		11-氟-7,14-二甲基-4,5,6,7,13,14-六氢-8H-1,15-乙烯桥基吡唑并[3,4-e][2,4,7,10]苯并四氮杂十三烷环-8-酮
80		11-氟-4,7,14-三甲基-4,5,6,7,13,14-六氢-8H-1,15-乙烯桥基吡唑并[3,4-e][2,4,7,10]苯并四氮杂十三烷环-8-酮

[0306]

81		11-氟-7,14-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基 吡唑并[3,4-e][7,2,4,10]苯并硫杂三氮杂十三烷环 -8(5H)-酮
82		11-氟-7,14-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基 吡唑并[3,4-e][7,2,4,10]苯并硫杂三氮杂十三烷环 -8(5H)-酮4,4-二氧化物
83		12-氟-8,15-二甲基-5,6,7,8,14,15-六氢-9H-1,16-乙 烯桥基吡唑并[3,4-e][7,2,4,8,11]苯并硫杂四氮杂 十四烷环-9-酮4,4-二氧化物

[0307] 和其药学上可接受的盐。

[0308] 以下代表式(I)或(I-A)的化合物的说明性实施例:

[0309]

实例	结构	化学名称
84		11-氯-13-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑 并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环 -4(5H)-酮
85		13-乙基-11-氟-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑 并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环 -4(5H)-酮
86		13-环丁基-11-氟-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡 唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环 -4(5H)-酮

[0310]

87		11-氟-14-甲基(6,6,7,7- ² H ₄)-6,7,13,14-四氢-1,15-乙 烯桥基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十 三熒环-4(5H)-酮
88		11-氟-13-苯基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑 并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三熒环 -4(5H)-酮
89		13-(环丙基甲基)-11-氟-6,7,13,14-四氢-1,15-乙 烯桥基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三 熒环-4(5H)-酮
90		(7 <i>R</i> ,14 <i>R</i>)-12-氟-7-羟基-14-甲基-5,6,7,8,14,15-六氢 -4 <i>H</i> -1,16-乙烯桥基吡唑并[4,3- <i>g</i>][1,5,9,11]苯并氧 杂三氮杂十四熒环-4-酮
91		(7 <i>S</i> ,14 <i>R</i>)-12-氟-7-羟基-14-甲基-5,6,7,8,14,15-六氢 -4 <i>H</i> -1,16-乙烯桥基吡唑并[4,3- <i>g</i>][1,5,9,11]苯并氧 杂三氮杂十四熒环-4-酮
92		(7 <i>R</i> ,13 <i>R</i>)-11-氟-7,13-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15- 乙烯桥基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂 十三熒环-4(5H)-酮
93		(7 <i>S</i> ,13 <i>R</i>)-11-氟-7,13-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15- 乙烯桥基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂 十三熒环-4(5H)-酮

[0311]

94		(7R)-11-氟-7,14-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯 桥基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三 熳环-4(5H)-酮
95		(6R)-11-氟-6,14-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯 桥基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三 熳环-4(5H)-酮
96		12-氟-7-羟基-15-甲基-5,6,7,8,14,15-六氢-4H-1,16- 乙烯桥基吡唑并[4,3- <i>g</i>][1,5,9,11]苯并氧杂三氮杂 十四熳环-4-酮
97		(7S)-11-氟-7,14-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯 桥基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三 熳环-4(5H)-酮
98		11-氟-13-(羟基甲基)-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥 基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三熳 环-4(5H)-酮
99		12-氟-14-(羟基甲基)-5,6,7,8,14,15-六氢-4H-1,16- 乙烯桥基吡唑并[4,3- <i>g</i>][1,5,9,11]苯并氧杂三氮杂 十四熳环-4-酮
100		11-氟-13,14-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基 吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三熳环 -4(5H)-酮

[0312]

101		11-氟-14-(2-羟基-2-甲基丙基)-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮
102		11-氟-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8]苯并氧杂二氮杂十三烷环-4(5H)-酮
103		12-氟-5,6,7,8,14,15-六氢-4H-1,16-乙烯桥基吡唑并[4,3- <i>g</i>][1,5,9]苯并氧杂二氮杂十四烷环-4-酮
104		11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并硫杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮
105		11-氟-14-(1-甲基吡咯烷-3-基)-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮
106		11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并硫杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮8-氧化物
107		11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并硫杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮8,8-二氧化物

[0313]

108		(7 <i>S</i>)-11-氟-7-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基 吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8]苯并氧杂二氮杂十三烷环 -4(5 <i>H</i>)-酮
109		(6 <i>S</i> ,13 <i>R</i>)-11-氟-6,13-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15- 乙烯桥基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂 十三烷环-4(5 <i>H</i>)-酮
110		(6 <i>R</i> ,13 <i>R</i>)-11-氟-6,13-二甲基-6,7,13,14-四氢-1,15- 乙烯桥基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂 十三烷环-4(5 <i>H</i>)-酮
111		(7 <i>S</i> ,13 <i>S</i>)-11-氟-13-(羟基甲基)-7-甲基-6,7,13,14-四 氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]苯并氧杂 三氮杂十三烷环-4(5 <i>H</i>)-酮
112		11-氟-6,7-二氢-13 <i>H</i> -1,15-乙烯桥基吡唑并 [4,3- <i>f</i>][1,10,4,8]苯并氧杂硫杂二氮杂十三烷环 -4(5 <i>H</i>)-酮

[0314] 和其药学上可接受的盐。

[0315] 那些熟悉此项技术者将意识到,本文所列示或说明的种类并不详尽,并且还可选择在所述所定义术语范围内的其它种类。

[0316] 医药组合物

[0317] 出于治疗目的,包含本文所述化合物的医药组合物可进一步包含一或多种药学上可接受的赋形剂。药学上可接受的赋形剂是无毒性且其它方面生物上适用于投与个体的物质。所述赋形剂促进本文所述化合物的投与且与活性成份相容。药学上可接受的赋形剂的实例包括稳定剂、润滑剂、表面活性剂、稀释剂、抗氧化剂、粘合剂、着色剂、增量剂、乳化剂或味道改质剂。在优选实施例中,本发明的医药组合物是无菌组合物。医药组合物可使用已知或熟悉此项技术者可用的混合技术制备。

[0318] 本发明还涵盖无菌组合物,包括符合管控所述组合物的国家和地方法规的组合物。

[0319] 本文所述的医药组合物和化合物可根据此项技术中已知制备各种剂型的常规方法调配成于适宜医药溶剂或载剂中的溶液、乳液、悬浮液或分散液,或作为丸剂、片剂、菱形片剂、栓剂、药囊、糖衣丸、颗粒、粉末、重构粉末或胶囊连同固体载剂。本发明的医药组合物可通过适宜递送途径(例如经口、不经肠、经直肠、经鼻、局部或经眼途径或通过吸入)投与。优选地,组合物经调配用于经静脉内或口服投与。

[0320] 对于口服投与,本发明的化合物可以固体形式(例如片剂或胶囊)、或作为溶液、乳液或悬浮液提供。为制备口服组合物,本发明化合物可经调配以获得(例如)每天约0.1mg到1g、或每天约1mg到50mg、或每天约50mg到250mg或每天约250mg到1g的剂量。口服片剂可包括活性成份与相容的医药上接受的赋形剂的混合物,例如稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂。适宜惰性填充剂包括碳酸钠和碳酸钙、磷酸钠和磷酸钙、乳糖、淀粉、糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、甘露醇、山梨醇等等。实例性液体口服赋形剂包括乙醇、甘油、水等等。淀粉、聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)、羟乙酸淀粉钠、微晶纤维素和海藻酸是实例性崩解剂。粘合剂可包括淀粉和明胶。润滑剂(如果存在)可为硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。如果需要,片剂可经诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯的材料涂覆以延迟在胃肠道中的吸收,或可经肠溶包衣涂覆。

[0321] 口服投与的胶囊包括硬质和软质明胶胶囊。为制备硬质明胶胶囊,活性成份可与固体、半固体或液体稀释剂混合。软质明胶胶囊可通过将活性成份与水、油(例如花生油或橄榄油)、液体石蜡、短链脂肪酸的单和二甘油酯的混合物、聚乙二醇400或丙二醇。

[0322] 经口投与的液体可呈(例如)悬浮液、溶液、乳液或糖浆的形式,或可冻干或呈现为在使用前与水或其它适宜媒剂重构的干产物。所述液体组合物可任选地含有:药学上可接受的赋形剂,例如悬浮剂(例如,山梨醇、甲基纤维素、海藻酸钠、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶等等);非水性媒剂,例如油(例如,杏仁油或分馏椰子油)、丙二醇、乙醇或水;防腐剂(例如,对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸);润湿剂,例如卵磷脂;和如果所需,矫味剂或着色剂。

[0323] 对于不经肠使用(包括经静脉内、经肌内、经腹膜内、经鼻内或皮下途径),本发明试剂可以无菌水溶液或悬浮液形式提供,其经缓冲到适当pH且等渗或于不经肠可接受油中。适宜水性媒剂包括林格氏溶液(Ringer's solution)和等渗氯化钠。所述形式可以单位剂量形式(例如安瓿或可弃式注射装置)、多剂量形式(例如可从其去除适当剂量的小瓶)或以可用于制备可注射调配物的固体形式或预浓缩物呈现。说明性注射剂量的范围为在数分钟到数天范围内的时期约1到1000 μ g/kg/分钟药剂与医药载剂的混合物。

[0324] 对于经鼻吸入或口服投与来说,本发明医药组合物可使用(例如)还含有适宜载剂的喷雾调配物来投与。本发明组合物可经调配作为栓剂用于直肠投与。

[0325] 对于局部投与来说,本发明化合物优选调配成乳霜或软膏或适用于局部投与的类似媒剂。对于局部投与来说,本发明化合物可与医药载剂以约0.1%到约10%药物对媒剂的浓度混合。投与本发明药剂的另一方式可利用贴片调配物来实施经皮递送。

[0326] 如本文所用,术语“治疗(treat, treatment)”涵盖“预防性”和“治愈性”治疗二者。“预防性”治疗打算指延迟疾病、疾病症状或医学状况的发展、抑制可出现的症状或降低疾

病或症状发展或复发的风险。“治愈性”治疗包括降低现有疾病、症状或病况的严重性或抑制其恶化。因此,治疗包括改善现有疾病症状或阻止其恶化、阻止其它症状出现、改善或预防症状的潜在系统性病因、抑制病症或疾病(例如阻滞病症或疾病的发展、减轻病症或疾病、使病症或疾病消退、减轻由疾病或病症造成的状况或终止疾病或病症的症状)。

[0327] 术语“个体”是指需要所述治疗的哺乳动物患者,例如人类。

[0328] 实例性疾病包括癌症、疼痛、神经疾病、自体免疫疾病和炎症。癌症包括(例如)肺癌、结肠癌、乳癌、前列腺癌、肝细胞癌、肾细胞癌、胃和食管癌、胶质母细胞瘤、头颈癌、炎症性肌纤维母细胞肿瘤和间变性大细胞淋巴瘤。疼痛包括(例如)任一源或病因的疼痛,包括癌症疼痛、化学治疗的疼痛、神经疼痛、损伤疼痛或其它源。自体免疫疾病包括(例如)类风湿性关节炎、休格伦氏综合症(Sjogren syndrome)、I型糖尿病和狼疮。实例性神经疾病包括阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease)、帕金森氏病(Parkinson's Disease)、肌萎缩性侧束硬化症和亨廷顿氏病(Huntington's disease)。实例性炎症疾病包括动脉粥样硬化、过敏和因感染或损伤而炎症。

[0329] 在一个方面中,本发明的化合物和医药组合物特定靶向酪氨酸受体激酶、具体来说MET、ALK、AXL、TRK和JAK。因此,所述化合物和医药组合物可用于阻止、逆转、减缓或抑制所述激酶中的一或多者的活性。在优选实施例中,治疗方法靶向癌症。在其它实施例中,方法用于治疗肺癌或非小细胞肺癌。

[0330] 在本发明的抑制方法中,“有效量”打算指有效抑制靶标蛋白质的量。所述靶标调节测量可通过常规分析方法(例如那些下文所述者)实施。所述调节可用于各种设置中,包括活体外分析。在所述方法中,细胞优选是由于MET、ALK、AXL、TRK和/或JAK上调具有异常信号传导的癌症细胞。

[0331] 在本发明的治疗方法中,“有效量”打算指足以在需要所述治疗的个体中产生所需治疗益处的量或剂量。本发明化合物的有效量或剂量可通过常规方法(例如模型化、剂量递增或临床试验)虑及常规因素(例如投与或药物递送的模式或途径、药剂的药代动力学、感染的严重程度和过程、个体的健康状况和体重、和治疗医师的判断)来确定。实例性剂量是在每天约0.1mg到1g、或每天约1mg到50mg、或每天约50mg到250mg或每天约250mg到1g的范围内。总剂量可以单一或分开剂量单位(例如,BID、TID、QID)。

[0332] 在患者的疾病发生改善后,可调整剂量以便预防性或维持性治疗。例如,可根据症状将投与剂量或投与频率或二者降低到维持所需治疗或预防效应的量。当然,如果症状已减轻到适当程度,那么可停止治疗。然而,任一症状复发时,患者可能需要长期间歇治疗。患者还可需要长期缓慢治疗。

[0333] 药物组合

[0334] 本文所述的本发明化合物可与一或多种其它活性成份组合用于医药组合物或方法中以治疗本文所述的疾病和病症。其它额外活性成份包括缓和治疗剂针对预期疾病靶标的不利效应的其它治疗剂或药剂。所述组合可用于增加功效,改善其它疾病症状,降低一或多种负效应,或降低本发明化合物的所需剂量。额外活性成份可调配成与本发明化合物分开的医药组合物或可与本发明化合物包括在单一医药组合物中。额外活性成份可与本发明化合物的投与同时、在其之前或在其之后投与。

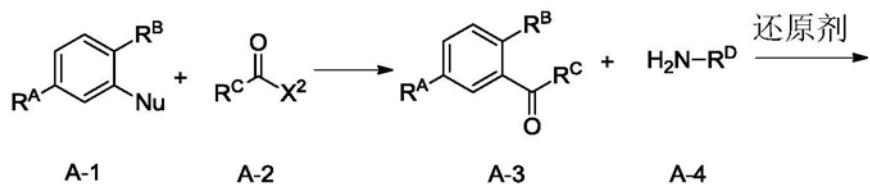
[0335] 组合药剂包括那些已知或观察到在治疗本文所述疾病和病症中有效的额外活性

成份，包括那些有效针对与疾病相关的另一靶标者。举例来说，本发明的组合物和调配物、以及治疗方法可进一步包含其它药物或医药，例如其它可用于治疗或缓解目标疾病或相关症状或状况的活性剂。对于癌症适应症来说，其它所述药剂包括(但不限于)激酶抑制剂，例如EGFR抑制剂(例如，埃罗替尼、吉非替尼(gefitinib))；Raf抑制剂(例如，维罗非尼(vemurafenib))、VEGFR抑制剂(例如，舒尼替尼(sunitinib))；标准化学治疗剂，例如烷基化剂、抗代谢物、抗肿瘤抗生素、拓扑异构酶抑制剂、铂药物、有丝分裂抑制剂、抗体、激素疗法或皮质类固醇。对于疼痛适应症来说，适宜组合药剂包括消炎剂，例如NSAID。本发明的医药组合物可另外包含一或多种所述活性剂，并且治疗方法可另外包含投与有效量的一或多种所述活性剂。

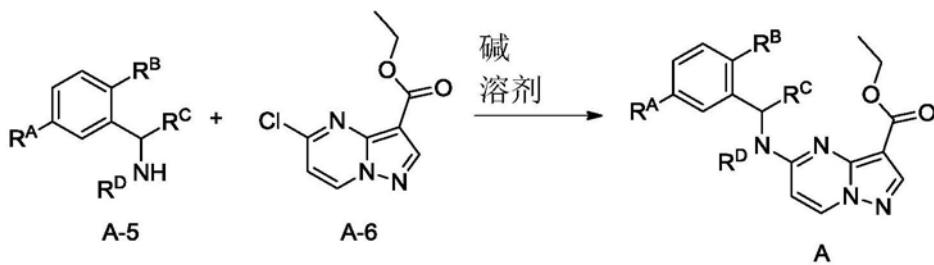
[0336] 化学合成

[0337] 现将参考下文用于其一般制备的说明性合成方案和下文特定实例来描述可用于本发明方法中的实例性化学实体。熟悉此项技术者将认识到,为获得本文的各种化合物,可适宜地选择起始材料,以使最终所需取代基将经由在具或不具有适当保护的反应方案携载以产生所需产物。另一选择为,可能必须或需要采用可经由反应方案携载且在适当时经所需取代基替代的适宜基团来替代最终所需取代基。而且,熟悉此项技术者将认识到,以下方案中所示的转化可以与具体侧基的官能性相容的任何顺序实施。一般方案中所描绘反应中的每一者优选在约0°C到所用有机溶剂的回流温度的温度下实施。除非另有说明,否则变量如上文参考式(I)所定义。本文所述的同位素标记化合物是根据下文所述的方法使用适当标记的起始材料来制备。所述材料一般可从放射性标记的化学试剂的商业供应商获得。

[0338] 一般方法A:



[0339]



[0340] 将了解,式A或A-1化合物可根据一般方法A使用适当官能化起始材料和中间体来制得。

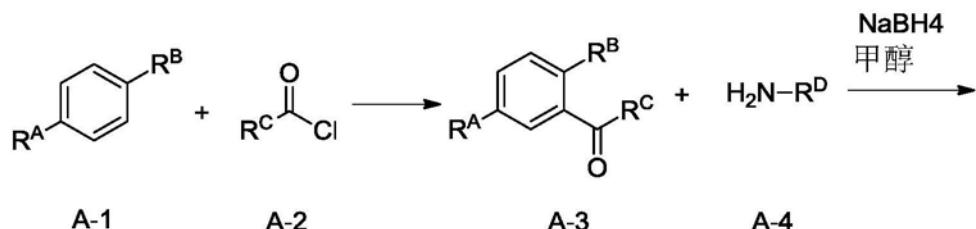
[0341] 步骤1. 可在适当温度(例如,0°C)下向适当官能化的化合物A-1(约1.00eq.)(其中R^A和R^B是与本文所述的反应条件相容的基团且Nu是亲核基团,例如阴离子或能够形成亲核试剂的基团,例如卤离子)于能够促进A-1与A-2的偶合的试剂(例如酸(例如TfOH(0.6M)或烷基卤化物(例如n-BuLi))中的溶液中添加A-2(其中R^C是与本文所述的反应条件相容的基团且X²是(例如)离去基团)(约1.00eq.)。可将混合物在适当温度(例如60°C)下搅拌,直到反应完成为止。然后可使反应返回到环境温度,并且可使反应混合物骤冷,中和,洗涤,萃

取,干燥和/或视需要在真空中浓缩,获得A-3。

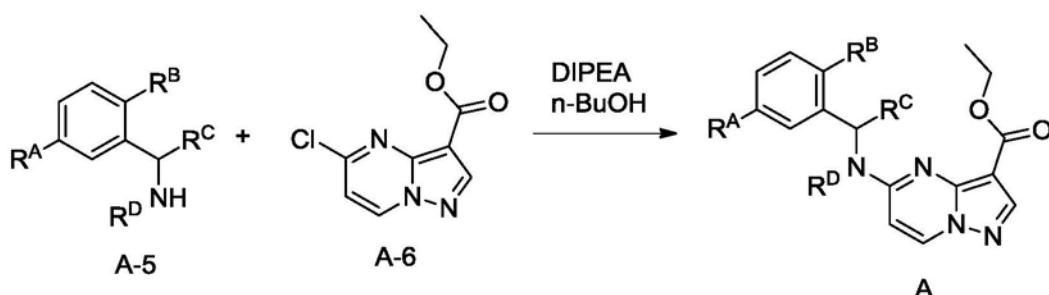
[0342] 步骤2. 可将A-3(其中R^A、R^B和R^C是与本文所述的反应条件相容的基团)(在本文所述的一些实例性实施例中,A-3可为市售醛或酮,或A-3可从步骤1制得,约1.00eq.)与市售胺A-4(其中R^C是与本文所述的反应条件相容的基团)(约1.50eq.)于适当溶剂(例如甲醇(0.5M))中的混合物在适当温度(例如环境温度)下搅拌适当时间量或直到通过TLC或LC-MS亚胺形成完成为止。可向反应溶液中逐份添加还原剂(例如NaBH₄(约2.00eq.))。可将混合物在适当温度(例如环境温度)下搅拌,直到TLC或LC-MS显示反应完成为止。反应可经骤冷,洗涤,萃取,干燥和或视需要在真空中浓缩,以提供A-5。

[0343] 步骤3. 经制备或市售A-5(其中R^A、R^B和R^C是与本文所述的反应条件相容的基团)(约1eq.)、市售5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(A-6,约1eq.)和适当碱(例如二异丙基乙胺(约5eq.))于适当溶剂(例如丁醇(0.4M))中的混合物可在适当温度(例如110℃)下搅拌设定时间长度或直到反应显示完成为止。反应可返回到环境温度并视需要用水稀释。混合物可经萃取,洗涤,干燥,在减压下浓缩和/或视需要通过色谱方法纯化,以提供A。

[0344] 在一些实例性方法中,一般方法A可如下实施:



[0345]



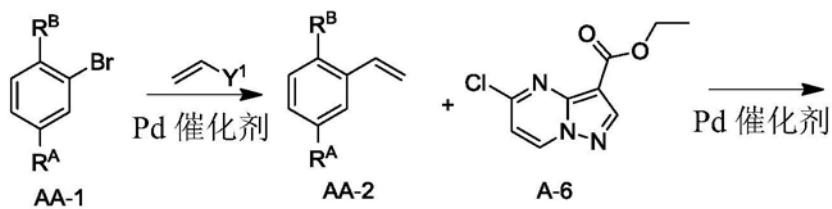
[0346] 步骤1. 可于0℃下向A-1(1.00eq.)于TfOH(0.6M)中的溶液中添加A-2(1.00eq.)。可将混合物于60℃下搅拌4小时或直到反应完成为止。冷却到环境温度之后,可将反应混合物倾倒于冰-水(w/w=1/1)中,用NaHCO₃中和到pH约9,并视需要用EtOAc萃取三次。合并的有机层可用盐水洗涤,视需要经无水Na₂SO₄干燥,并浓缩以获得A-3。

[0347] 步骤2. 可将A-3(市售醛或酮、或从步骤1制备,1.00eq.)和市售胺A-4(1.50eq.)于甲醇(0.5M)中的混合物于环境温度下搅拌2小时或通过TLC或LC-MS显示亚胺形成完成为止。可向反应溶液中逐份添加NaBH₄(2.00eq.)。可将混合物于环境温度下搅拌,直到TLC或LC-MS显示反应完成为止。可将反应用水骤冷并视需要用二氯甲烷萃取三次。可将合并的有机相用盐水洗涤,利用无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩以获得A-5。

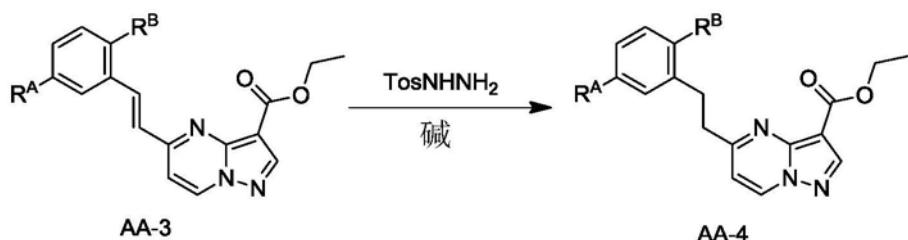
[0348] 步骤3. 可将所制备或市售A-5(1eq.)、5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(A-6,1eq.)和二异丙基乙胺(5eq.)于丁醇(0.4M)中于110℃下加热30分钟或直到反应显示完成为止。反应可经冷却并用水稀释。混合物可用二氯甲烷萃取四次(视需要)且合并的萃取物可经无水硫酸钠干燥。过滤后,混合物可在减压下浓缩且残余物可经由快速色谱纯化,以提

供A。

[0349] 替代一般方法A:



[0350]

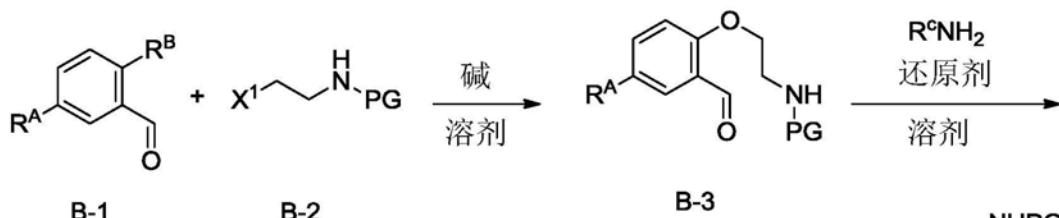


[0351] 偶合步骤1. 可将适当官能化的AA-1(约1.00eq.)、适当官能化的乙烯基偶合试剂(约1.00-1.50eq.)和钯催化剂(约0.05eq.)的混合物在适当反应条件下在惰性气氛下加热到适当温度(例如,约90℃)达适当时间量,直到TLC指示起始材料完全消耗为止。可视需要将反应混合物倾倒于H₂O中。可将混合物萃取且将有机相洗涤,干燥,浓缩,并视需要经由硅胶管柱色谱纯化,以获得AA-2。

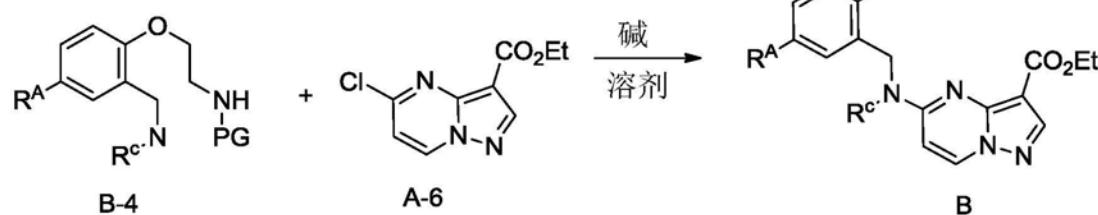
[0352] 偶合步骤2. 可将AA-2型化合物(约1.00eq.)、5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(A-6,约1.00eq.)和钯催化剂在适当反应条件下在惰性气氛下加热到适当温度(例如120℃)达适当时间长度,直到TLC指示起始材料完全消耗为止。可视需要将反应混合物倾倒于H₂O中。可将混合物萃取且有机相可经洗涤,干燥,浓缩,并视需要经由硅胶管柱色谱纯化,以获得AA-3。

[0353] 步骤3. 在适当温度下在惰性气氛下向AA-3(约1.00eq.)和4-甲基苯磺酰肼(摩尔过量)于适宜溶剂中的混合物中添加适当碱(摩尔过量)。可将混合物加热到适当温度(例如65℃)并搅拌适当时间量,直到TLC指示反应完成为止。可将混合物冷却并视需要在减压下浓缩。可视需要将经浓缩反应混合物用水稀释,并萃取。合并的有机相可经洗涤,干燥,过滤,在真空中浓缩,并纯化以获得AA-4。

[0354] 一般方法B:



[0355]

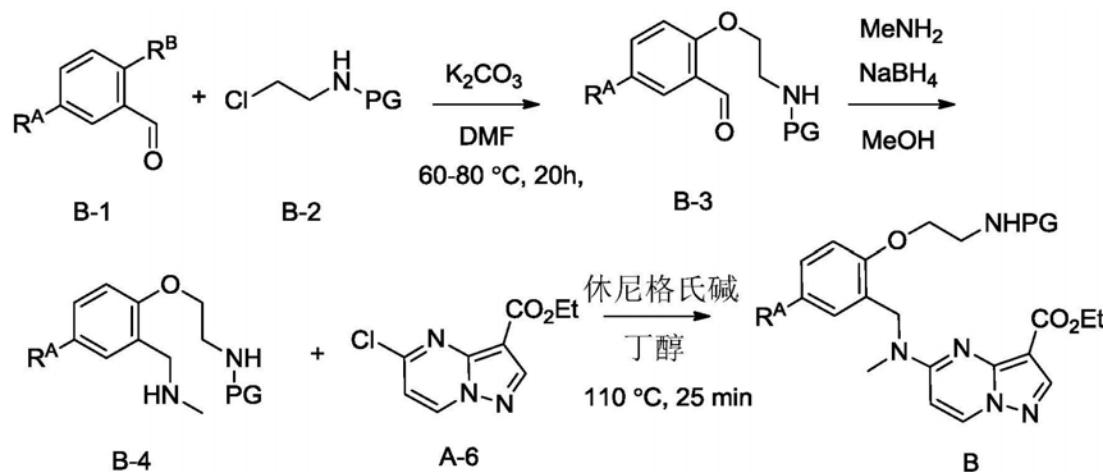


[0356] 步骤1. 可将醛B-1(约1.0eq) (其中R^A和R^B是与本文所述的反应条件相容的基团)、B-2(约1.0eq) (其中X¹是离去基团且PG是保护基团)、适宜碱(摩尔过量)和催化剂于适宜溶剂中的溶液加热并搅拌适当时间量, 直到反应完成为止。可添加额外的B-2且视需要进一步加热。可将混合物冷却到环境温度并视需要用水稀释。混合物可经萃取, 并且合并的萃取物可经洗涤, 干燥, 并视需要在减压下浓缩。可经由快速色谱纯化粗制反应产物, 以提供B-3。

[0357] 步骤2. 可将于适当溶剂中的醛B-3(约1.0eq)和适当官能化的胺(约2.0-4.0eq) (其中R^C是与本文所述的反应条件相容的基团)加热并搅拌适当时间量。可将混合物冷却到环境温度且可添加适宜还原剂(约1.0eq)。可将混合物搅拌适当时间量, 然后视需要通过添加水骤冷。混合物可利用适当有机溶剂萃取, 并且合并的萃取物可经洗涤, 干燥并视需要在减压下浓缩。可视需要经由快速色谱纯化粗制反应产物, 以提供B-4。

[0358] 步骤3. 可将存于适宜溶剂中的化合物B-4(约1.0eq)、5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(A-6, 约1.0eq)和适宜碱(摩尔过量)加热适宜时间量。反应可经冷却并视需要用水稀释。混合物可利用适宜有机溶剂萃取, 并且合并的萃取物可经干燥并视需要在减压下浓缩。可经由快速色谱纯化粗制反应产物, 以提供B1。

[0359] 在一些实例性方法中, 一般方法B可如下实施:



[0360]

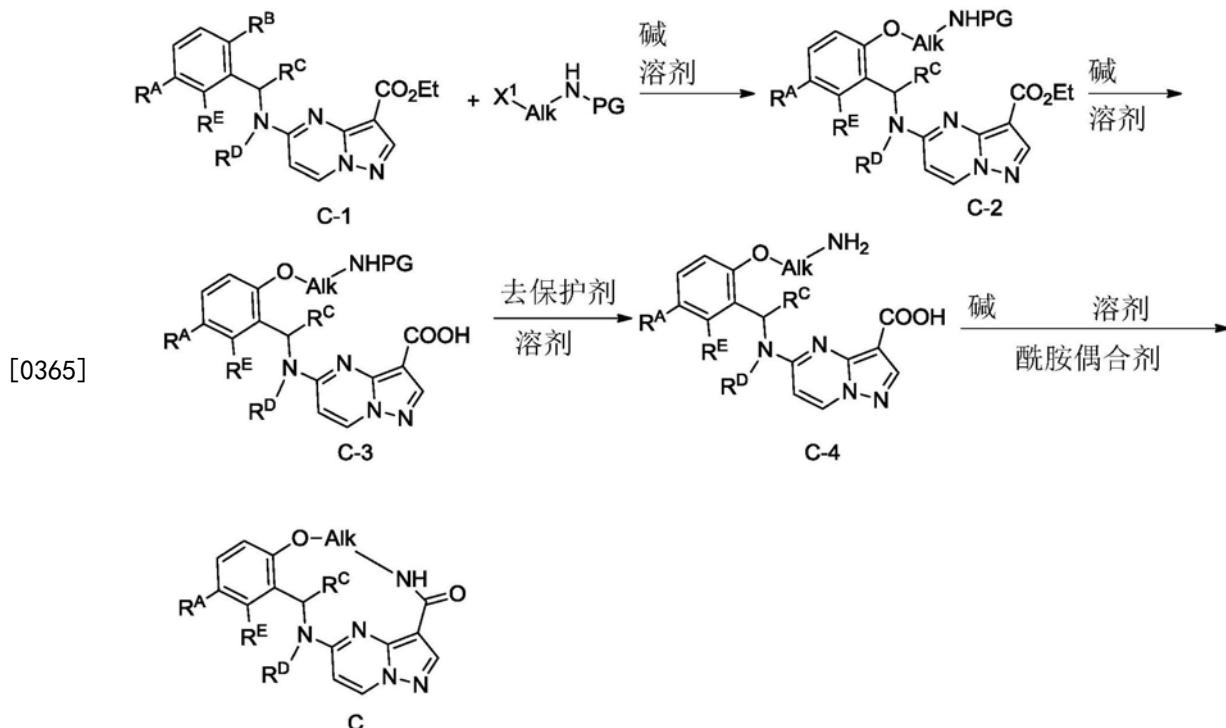
[0361] 步骤1. 可将醛B-1(约1.0eq) (其中R^A和R^B是与本文所述的反应条件相容的基团)、B-2(约1.0eq) (其中X¹是离去基团且PG是保护基团)、碳酸钾(摩尔过量)和碘化钾(催化量)于DMF中的溶液加热到60℃并搅拌约15小时。可添加额外氯化物B-2且视需要进一步于80℃下加热, 直到反应显示完成为止。可将混合物冷却到环境温度并视需要通过添加水(250mL)稀释。混合物可利用乙酸乙酯(3×300mL)萃取且合并的萃取物可用水(200mL)和盐水(100mL)洗涤, 可利用硫酸钠干燥, 并视需要在减压下浓缩。可经由快速色谱纯化粗制反应产物, 以提供B-3。

[0362] 步骤2. 可将存于甲醇中的醛B-3(约1.0eq)和甲胺(约2.5eq)加热到60℃并搅拌约1小时。可将混合物冷却到环境温度且可添加硼氢化钠(约1.0eq)。可将混合物搅拌约30分钟, 然后视需要通过添加水(200mL)骤冷。混合物可用二氯甲烷萃取且合并的萃取物可利用盐水(50mL)洗涤, 可经硫酸钠干燥并视需要在减压下浓缩。可经由快速色谱纯化粗制反应产物, 以提供B-4。

[0363] 步骤3. 可将于丁醇中的胺B-4(约1.0eq)、5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(A-6, 约1.0eq)和休尼格氏碱(hünig's base) (摩尔过量)于110℃下加热约25分钟。反应可

经冷却并用水(250mL)稀释。混合物可用二氯甲烷萃取且合并的萃取物可视需要用硫酸钠干燥。混合物可视需要在减压下浓缩。可经由快速色谱纯化粗制反应产物,以提供B。

[0364] 一般方法C



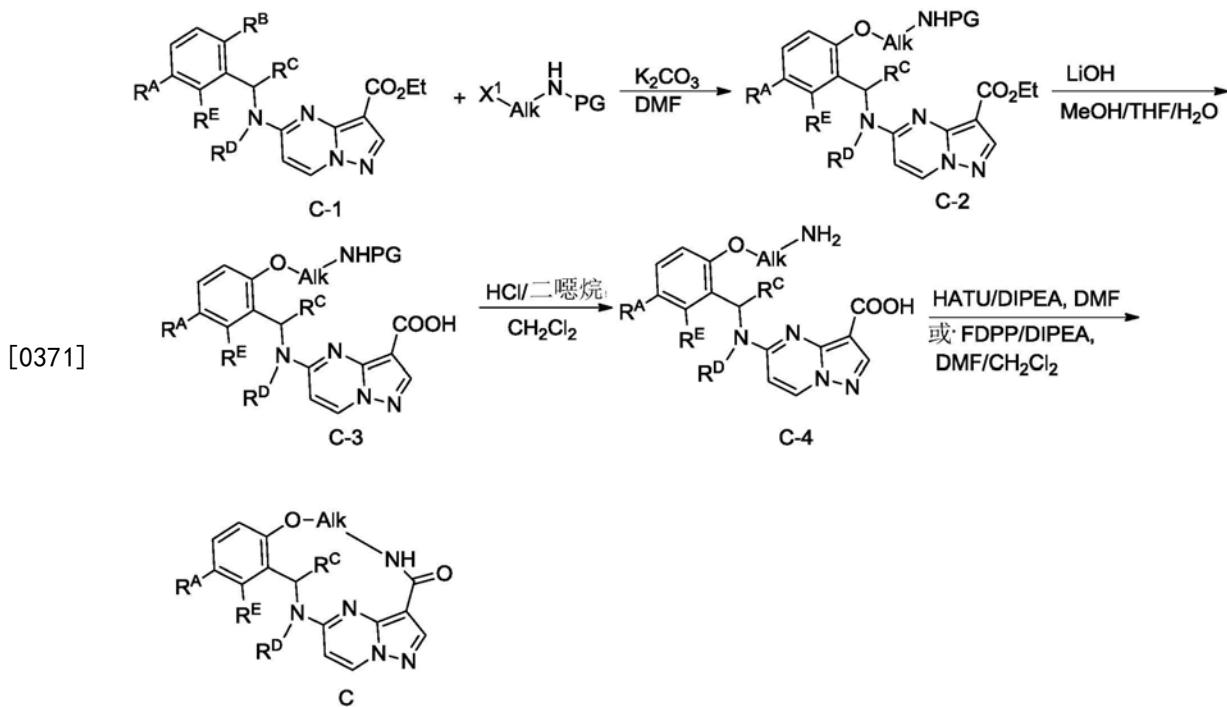
[0366] 步骤1. 可向C-1(约1.0eq.) (其中R^A、R^B、R^C、R^D和R^E是与本文所述的反应条件相容的基团)、X¹AlkNHPG(约1.5-2.0eq.) (其中X¹是离去基团, Alk是适当官能化的烷基且PG是保护基团)于适宜溶剂中的溶液中添加适宜碱(约3.0eq.)。可将混合物在惰性气氛下加热到适当温度达适当时间量, 直到LC-MS显示起始材料完全转化为产物为止。可将混合物冷却到环境温度, 用水稀释并视需要用适宜有机溶剂萃取。合并的有机萃取物可用水和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并视需要浓缩。所得残余物可视需要经由硅胶管柱色谱纯化, 以获得C-2。

[0367] 步骤2. 可向C-2(1eq.) (其中R^A、R^C、R^D和R^E是与本文所述的反应条件相容的基团, Alk是适当官能化的烷基且PG是保护基团)于适宜溶剂中的溶液添加适宜碱(摩尔过量)。可将溶液加热到适当温度达适当时间量。反应可利用适宜酸中和到pH<5, 且反应混合物可用适宜有机溶剂萃取。合并的有机物可经洗涤且可视需要经干燥。粗制反应产物混合物可经过滤, 在减压下浓缩, 并视需要在高真空下干燥以提供C-3。

[0368] 步骤3. 可在适当温度(例如0℃)下向C-3(约1.0eq.)于适宜有机溶剂中的溶液中添加适宜酸(约4eq.)。可将反应混合物在适当温度下搅拌适当时间量, 直到通过LC-MS显示反应完成为止。粗产物可经过滤, 洗涤, 且可在高真空下干燥, 以提供C-4。

[0369] 步骤4a. 可向C-4(约1.0eq.)于适宜溶剂中的溶剂中添加适宜碱(摩尔过量)。可将溶液于冰水浴中冷却且可添加适宜偶合剂(约1.5eq.)以产生经活化酯。可将溶液缓慢升温到环境温度并搅拌, 直到通过LC-MS显示起始材料转化为所需产物为止。混合物可用水稀释并视需要用适宜有机溶剂萃取。合并的有机萃取物可经洗涤, 干燥, 并视需要在减压下浓缩。所得残余物可通过硅胶管柱色谱纯化, 以获得C。

[0370] 在一些实例性方法中, 一般方法C可如下实施:



[0372] 步骤1. 可向C-1(约1.0eq.) (其中R^A、R^B、R^C、R^D和R^E是与本文所述的反应条件相容的基团)、X¹AlkNHPG(约1.5–2.0eq.) (其中X¹是离去基团, Alk是适当官能化的烷基且PG是保护基团)于DMF(0.5M)中的溶液中添加K₂CO₃(约3.0eq.)。可将混合物于约80℃下加热约2小时或直到通过LC-MS可显示起始材料完全转化为产物为止。可将混合物冷却到环境温度, 视需要用水稀释并视需要用EtOAc萃取三次。然后, 合并的有机层可用水和盐水洗涤, 可经Na₂SO₄干燥, 并视需要浓缩。所得残余物可经由硅胶管柱色谱用EtOAc/己烷(5–100%, 10CV)洗脱来纯化, 以获得C-2。

[0373] 步骤2. 可向C-2(约1eq.)于甲醇/THF/H₂O(3:1:1, 0.2M)中的溶液中添加LiOH·H₂O(约5.0eq.)。可将溶液在约70℃下加热约2小时。可将反应在约0℃下利用HCl水溶液(2M)中和到pH<5, 并视需要用CH₂Cl₂萃取四次。合并的有机萃取物可用盐水洗涤, 并且视需要可经Na₂SO₄干燥。粗制产物混合物可经过滤, 在减压下浓缩, 并视需要在高真空下干燥, 以提供C-3。

[0374] 步骤3. 可在约0°C下向C-3(约1.0eq.)于CH₂Cl₂(0.25M)中的溶液添加于二噁烷中的HCl(4M,约4eq.)。可将反应搅拌并允许自0°C升温到室温达约27小时或直至通过LC-MS可显示反应完成为止。所得反应混合物可经过滤,用CH₂Cl₂洗涤,并视需要在高真空下干燥,以提供C-4。

[0375] 步骤4a. 利用HATU环化。可向C-4(约1.0eq.)于约10mL DMF(约0.005M)中的溶液中添加DIPEA(约5.0eq.)。将溶液于冰水浴中冷却且可添加HATU(约1.5eq.)。可使溶液升温到环境温度并搅拌直到通过LC-MS可显示起始材料完全转化为所需产物的时。混合物可用水稀释并视需要用EtOAc萃取三次。合并的有机相可用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并视需要在减压下浓缩。所得残余物可经由硅胶管柱色谱(0-5% MeOH/DCM)纯化,以获得C。

[0376] 步骤4b. 利用FDPP环化. 可向DIPEA(约5eq.)于DMF/CH₂Cl₂(3:1, 约0.005M)中的溶液中添加C-4(约1.00eq.)。C-4完全溶解之后, 可添加二苯基次膦酸五氟苯基酯(FDPP, 约1.05eq.)。可允许将偶合搅拌30分钟或直到通过LC-MS显示反应完成时。反应溶液可利用

CH_2Cl_2 稀释,用水、 Na_2CO_3 水溶液(2M)和盐水洗涤三次,可视需要经 Na_2SO_4 干燥。过滤和在减压下浓缩之后,残余物可经由硅胶管柱色谱利用 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0-5%)洗脱来纯化,以提供C。

[0377] 实例

[0378] 提供以下实例以说明而非限制本发明。熟悉此项技术者将认识到,以下合成反应和方案可通过选择适宜起始材料和试剂经修改以获得其它式(I)或(I-A)化合物。用于合成方法中的具有适宜官能性的二环杂芳香族市面有售。

[0379] 缩写本文所述实例使用各种材料,包括(但不限于)那些由以下熟悉此项技术者已知的缩写所述者:

[0380]

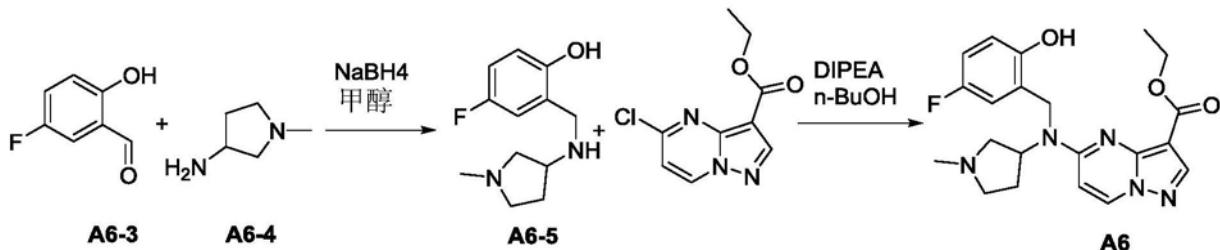
缩写	名称
TLC	薄层色谱
PLC	制备型液体色谱
HPLC	高效液体色谱
LCMS, LC-MS	液体色谱质谱
LRESIMS	低分辨率电喷雾离子化质谱
ELISA	酶联免疫分析
DCM	二氯甲烷
DMSO	二甲基亚砜

[0381]

DIPEA, DIEA	二异丙基乙胺
CDI	1,1'-羰基二咪唑
THF	四氢呋喃
XantPhos	4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咁吨
TBSCl	叔丁基二甲基硅基氯化物
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
HATU	六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物
ACN	乙腈
EtOAc	乙酸乙酯
DTAD	偶氮二甲酸二叔丁基酯
FDFF	二苯基次膦酸五氟苯基酯
FBS	胎牛血清
BSA	牛血清白蛋白
PBS	磷酸盐缓冲盐水
DMEM	杜贝克氏改良鹰氏培养基(Dulbecco's modified eagle medium)
EDTA	乙二胺四乙酸
RIPA	放射免疫沉淀分析
HEPES	(4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸)

[0382] 实例A6

[0383]

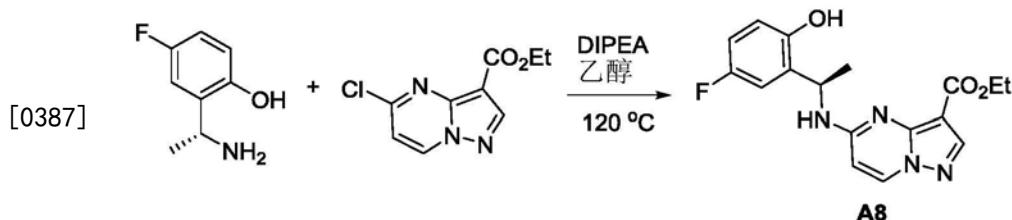


[0384] 步骤1. 于16℃下在N₂下向5-氟-2-羟基苯甲醛(500.00mg, 3.57mmol, 1.00eq.)于MeOH(20.00mL)中的溶液一次性添加1-甲基吡咯烷-3-胺(357.43mg, 3.57mmol, 1.00eq.)。将混合物于16℃下于N₂下搅拌10小时。然后添加NaBH₄(270.00mg, 7.14mmol, 2.00eq.)并将混合物于16℃下在N₂下搅拌6小时。TLC (DCM:MeOH=15:1) 显示反应完成。将反应混合物在

减压下浓缩以移除MeOH。使用水(50mL)稀释残余物并使用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,以获得呈黄色固体的A6-5(350.00mg,1.56mmol,43.71%产率)。¹HNMR(300MHz,DMSO-d₆)δ6.94(dd,J=2.7,9.3Hz,1H),6.86(dt,J=3.0,8.6Hz,1H),6.67(dd,J=4.7,8.7Hz,1H),3.71(s,2H),3.24-3.09(m,1H),2.58(dd,J=7.1,8.8Hz,1H),2.48-2.32(m,2H),2.30-2.17(m,4H),2.05-1.82(m,1H),1.60-1.43(m,1H)。

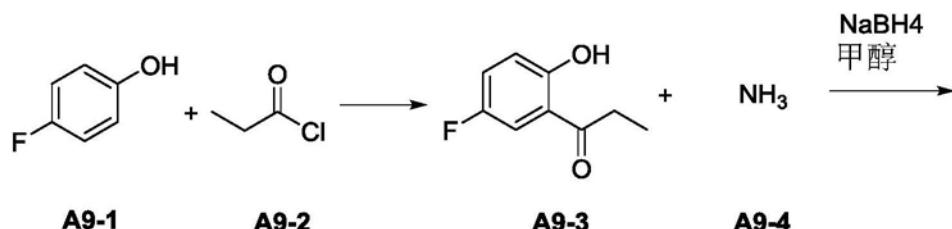
[0385] 步骤2.于16℃下在N₂下向A6-5(300.00mg,1.34mmol,1.00eq.)和5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(302.34mg,1.34mmol,1.00eq.)于n-BuOH(40.00mL)中的溶液添加DIPEA(1.04g,8.04mmol,6.00eq.)。将混合物于120℃下搅拌2小时。TLC(PE:EtOAc=1:1)显示反应已完成。将混合物倾倒于水(50mL)中并通过DCM(50mL×3)萃取。将混合物通过Pre-PLC纯化,以获得呈白色固体的A6甲酸盐(290.00mg,701.43umol,52.35%产率)。

[0386] 实例A8

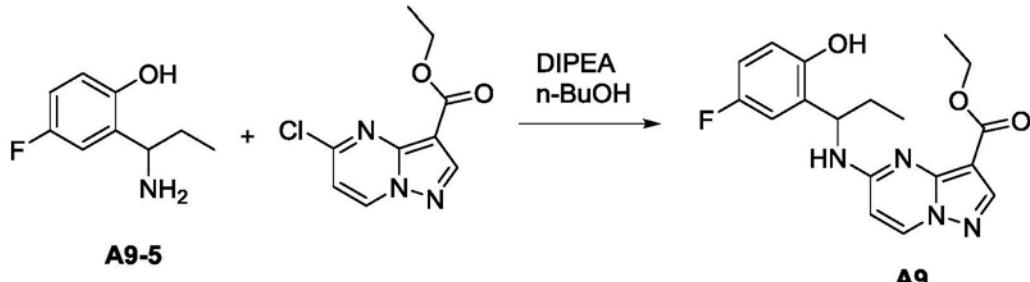


[0388] 向5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(1.25g,5.54mmol)和(R)-2-(1-氨基乙基)-4-氟苯酚HCl盐(从NetChem Inc.购得)于EtOH(15.83mL)中的溶液添加休尼格氏碱(3.58g,27.70mmol)并加热到70℃达1.5小时。将反应旋转蒸发到干燥,悬浮于水中,并用DCM(5×50mL)萃取。合并的萃取物经Na₂SO₄干燥,并且在减压下浓缩。快速色谱(ISC0系统,二氧化硅(40g),0-5%甲醇于二氯甲烷中)提供A8(1.89g,5.49mmol,99%产率)。

[0389] 实例A9



[0390]



[0391] 步骤1.于0℃下向4-氟苯酚(2.00g,17.84mmol,1.00eq.)于TfOH(30.00mL)中的溶液添加丙酰氯(1.65g,17.84mmol,1.00eq.)。将混合物于60℃下搅拌4小时。TLC显示反应完成。将混合物冷却到25℃,倾倒于冰-水(w/w=1/1)(120mL)中,用NaHCO₃中和以使得pH为约

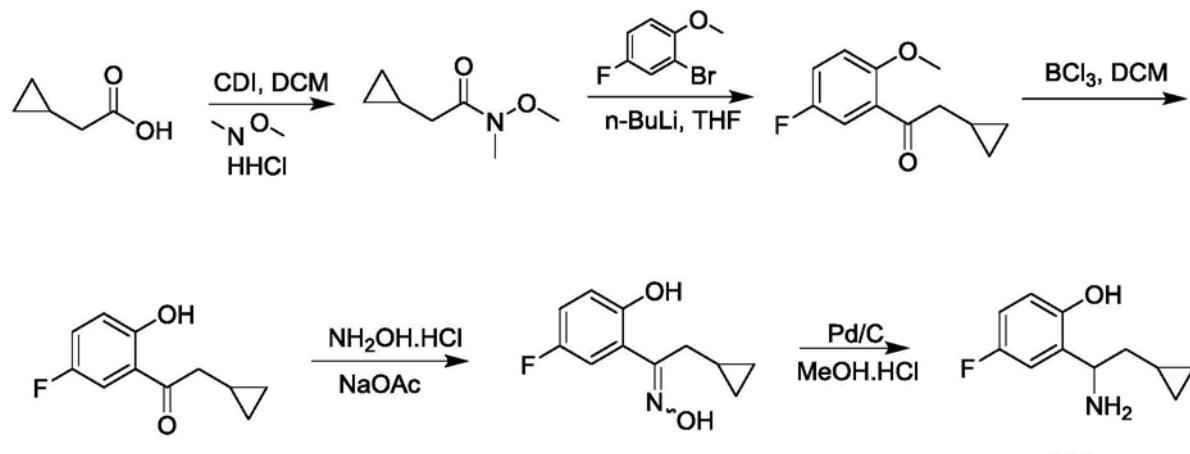
9,并用EtOAc (120mL×3) 萃取。将合并的有机层通过盐水 (50mL) 洗涤,利用无水Na₂SO₄干燥,并浓缩以获得呈无色油状物的A9-3 (1.80g, 10.70mmol, 59.98%产率)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 12.09 (s, 1H), 7.45 (dd, J=3.0, 9.0Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 6.97 (dd, J=4.5, 9.0Hz, 1H), 3.02 (q, J=7.3Hz, 2H), 1.27 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0392] 步骤2. 在-78℃下将氨气鼓泡于MeOH (20mL) 中达10分钟。将A9-3 (1.00g, 5.95mmol, 1.00eq.) 添加到溶液并在25℃下搅拌1小时。向反应混合物中添加Ti (i-PrO)₄ (1.63g, 7.14mmol, 1.20eq.), 并将混合物再搅拌1小时。然后, 添加NaBH₄ (449.93mg, 11.89mmol, 2.00eq.)。将混合物在25℃下搅拌12小时。TLC显示起始材料完全消耗。将残余物倾倒于水 (50mL) 中并搅拌30分钟。将混合物过滤且滤液用HCl (1M) 调整到pH约1并用EtOAc (50mL×2) 萃取。将碳酸氢钠添加到水相以调整pH为约9并用DCM (50mL×2) 萃取。将合并的有机层用饱和盐水 (50mL) 洗涤,利用无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩以获得呈黄色固体的A9-5 (310.00mg, 1.83mmol, 30.79%产率)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.86 (dt, J=3.0, 8.4Hz, 1H), 6.79-6.74 (m, 1H), 6.67 (dd, J=2.9, 8.9Hz, 1H), 3.98 (t, J=7.0Hz, 1H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 1H), 0.95 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[0393] 步骤3. 如一般方法A中所述,使A9-5与5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯在DIPEA的存在下于n-BuOH中偶合以提供A9。

[0394] 实例A13-5:2-(1-氨基-2-环丙基乙基)-4-氟苯酚的制备

[0395]



A13-5

[0396] 步骤1. 于25℃下在N₂下向2-环丙基乙酸 (4.47g, 44.60mmol, 1.00eq.) 于DCM (150.00mL) 中的混合物中一次性添加CDI (7.96g, 49.10mmol, 1.10eq.)。将混合物在25℃下搅拌1hr。然后添加N-甲氧基甲胺盐酸盐 (4.79g, 49.06mmol, 1.10eq.)。并将混合物在25℃下再搅拌12小时。将反应用1N盐酸水溶液 (50mL) 骤冷,并分离为各层。水层用DCM (30mL×2) 萃取。合并的有机层用50%饱和碳酸钠水溶液 (50mL) 和饱和盐水 (30mL) 洗涤,利用无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩以获得呈油状物的2-环丙基-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺 (6.00g, 41.91mmol, 93.96%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.65 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.33 (d, J=6.8Hz, 2H), 1.13-1.02 (m, 1H), 0.57-0.49 (m, 2H), 0.19-0.11 (m, 2H)。

[0397] 步骤2. 于-78℃下在N₂下向2-环丙基-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺 (6.00g, 29.27mmol, 1.00eq.) 于THF (100.00mL) 中的混合物中逐滴添加n-BuLi (2.5M, 12.88mL, 1.10eq.)。将混合物于-78℃下搅拌10分钟。且然后将混合物利用于THF (20mL) 中的2-溴-4-

氟-1-甲氧基苯(4.19g, 29.27mmol, 1.00eq.)处理20分钟的时期。在-78℃下搅拌1小时之后,使混合物升温到25℃并再搅拌1小时。TLC显示反应完成。将混合物倾倒于10%HCl水溶液(100mL)中并搅拌10分钟。水相用乙酸乙酯(300mL×3)萃取。合并的有机相用盐水(200mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。残余物通过硅胶色谱(石油醚/乙酸乙酯=50/1, 10/1)纯化,获得呈无色油状物的2-环丙基-1-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙-1-酮(2.4g, 39.38%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.42 (dd, J=3.3, 8.8Hz, 1H), 7.15 (ddd, J=3.3, 7.5, 9.0Hz, 1H), 6.91 (dd, J=4.0, 9.0Hz, 1H), 3.91-3.85 (m, 3H), 2.89 (d, J=6.8Hz, 2H), 1.18-1.05 (m, 1H), 0.61-0.50 (m, 2H), 0.20-0.09 (m, 2H)。

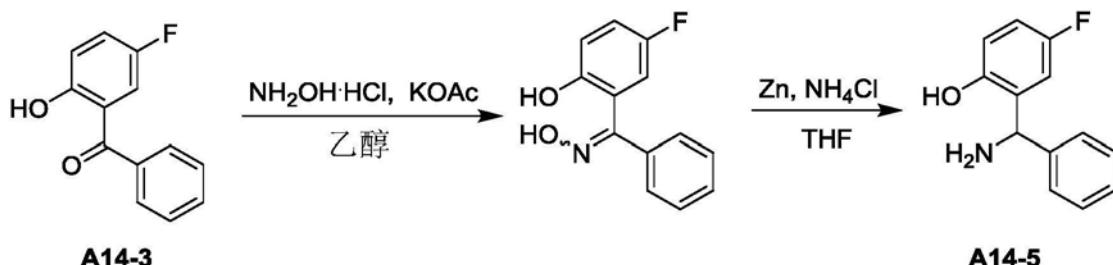
[0398] 步骤3. 于-78℃下在N₂下向2-环丙基-1-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙-1-酮(500.00mg, 2.40mmol, 1.00eq.)于DCM(10.00mL)中的溶液中逐滴添加BCl₃(1M, 3.00mL, 1.25eq.)。将混合物在-78℃下搅拌2hr。TLC显示反应完成。将混合物升温到25℃并倾倒于冰-水(w/w=1/1)(10mL)中并搅拌10分钟。水相用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。合并的有机相用饱和盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩以获得呈油状物的2-环丙基-1-(5-氟-2-羟基苯基)乙-1-酮(430.00mg, 2.21mmol, 92.3%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 12.12 (s, 1H), 7.40 (dd, J=3.0, 8.8Hz, 1H), 7.24 (ddd, J=3.0, 7.8, 9.0Hz, 1H), 6.98 (dd, J=4.5, 9.3Hz, 1H), 2.88 (d, J=6.8Hz, 2H), 1.23-1.11 (m, 1H), 0.70-0.63 (m, 2H), 0.25 (q, J=5.0Hz, 2H)。

[0399] 步骤4. 于25℃下于N₂下向2-环丙基-1-(5-氟-2-羟基苯基)乙-1-酮(400.00mg, 1.92mmol, 1.00eq.)于MeOH(20.00mL)中的溶液中添加NH₂OH·HCl(160.18mg, 2.31mmol, 1.20eq.)和AcONa(189.09mg, 2.31mmol, 1.20eq.)达12小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=3:1)显示起始材料完全消耗。反应用水骤冷且然后用DCM(30mL×3)萃取。合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,以获得呈白色固体的纯产物2-环丙基-1-(5-氟-2-羟基苯基)乙-1-酮肟(400.00mg, 1.79mmol, 93.32%产率)。固体未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0400] 步骤5. 在N₂下向2-环丙基-1-(5-氟-2-羟基苯基)乙-1-酮肟(260.00mg, 1.16mmol, 1.00eq.)于MeOH/HCl(10.00mL, 4N)中的溶液中添加Pd-C(10%, 100mg)。将悬浮液在真空下脱气并使用H₂吹扫若干次。将混合物于H₂(50psi)下在50℃下搅拌12小时。LC-MS显示起始材料完全消耗。将反应混合物过滤并浓缩滤液,以获得呈白色固体的2-(1-氨基-2-环丙基乙基)-4-氟苯酚(200.00mg, 955.75umol, 82.39%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.44-9.82 (m, 1H), 8.52 (br. s., 2H), 7.36 (dd, J=2.8, 9.5Hz, 1H), 7.07-6.93 (m, 2H), 4.49 (d, J=5.5Hz, 1H), 1.82-1.72 (m, 2H), 0.67-0.55 (m, 1H), 0.43-0.28 (m, 2H), 0.12-0.06 (m, 1H), (-0.03)-(-0.09) (m, 1H)。

[0401] 实例A14-5:2-(氨基(苯基)甲基)-4-氟苯酚的制备

[0402]

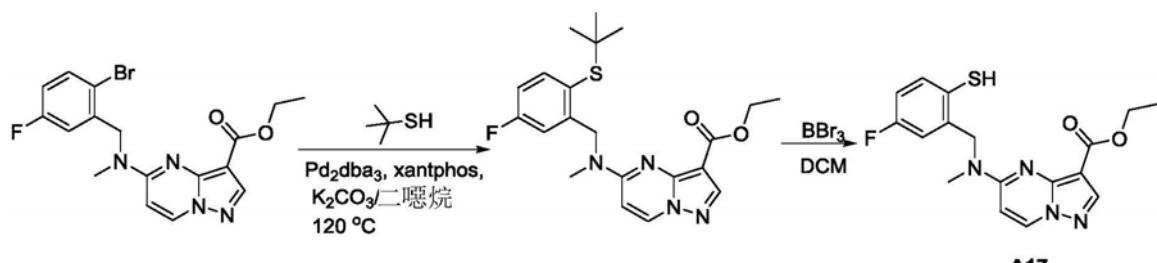


[0403] 步骤1. 于25℃下在N₂下向A14-3 (2.00g, 9.25mmol, 1.00eq.) 和AcOK (1.10g, 11.20mmol, 1.20eq.) 于乙醇 (30.00mL) 中的溶液中一次性添加NH₂OH·HCl (642.80mg, 9.25mmol, 1.00eq.)。将混合物于25℃下搅拌30分钟, 然后加热到90℃并搅拌5小时。TLC显示反应完成。将混合物浓缩且添加水 (50mL)。用乙酸乙酯 (50mL × 3) 萃取混合物。将合并的有机相通过盐水 (50mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩以获得呈黄色固体的 (5-氟-2-羟基苯基) (苯基) 甲酮肟 (1.50g, 6.49mmol, 70.13%产率)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.50–7.37 (m, 5H), 7.19–7.07 (m, 2H), 6.71 (dd, J=2.9, 8.9Hz, 1H)。

[0404] 步骤2. 于25℃下在N₂下向(5-氟-2-羟基苯基)(苯基)甲酮肟(900.00mg, 4.18mmol, 1.00eq.)和Zn粉末(1.09g, 16.73mmol, 4eq.)于THF(10.00mL)中的混合物中一次性添加NH₄Cl(2.24g, 41.82mmol, 10.00eq.)。将混合物在25℃下搅拌30分钟, 然后加热到60℃并搅拌15小时。将混合物浓缩并添加水(100mL), 随后用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。合并的有机层通过盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩以获得呈黄色固体的A14-5(630.00mg, 2.90mmol, 69.38%产率)。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.33 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.93-6.80 (m, 2H), 6.70 (dd, J=4.9, 8.7Hz, 1H), 5.28 (s, 1H)。

[0405] 实例A17

[0406]



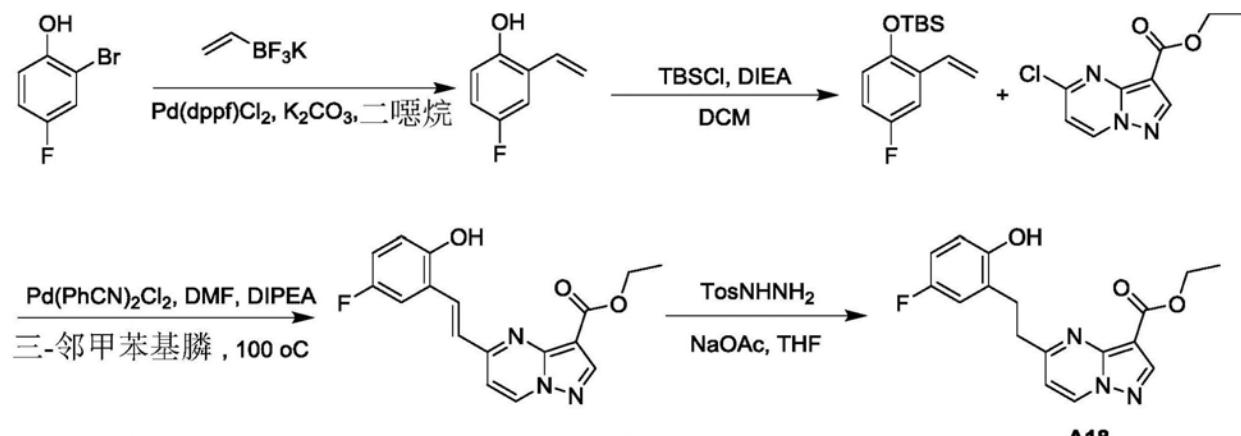
[0407] 步骤1. 向5-((2-溴-5-氟苄基)(甲基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(根据一般方法A制备)(300.00mg, 0.736mmol, 1.00eq.)、2-甲基丙烷-2-硫醇(166.10mg, 1.84mmol, 2.50eq.)、Pd₂(dba)₃(84.72mg, 0.147mmol, 0.20eq.)于二噁烷(8.00mL)的溶液中添加XantPhos(127.87mg, 0.221mmol, 0.30eq.)和K₂CO₃(101.81mg, 0.736mmol, 1.00eq.)。将混合物脱气并在N₂下加热到120℃达24小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1:1)显示起始材料完全消耗。将反应混合物倾倒于H₂O(20mL)中并用乙酸乙酯(50mLx3)萃取。有机相用盐水(30mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 浓缩, 并通过硅胶管柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=2:1到1:1)纯化, 获得呈黄色固体的5-((2-(叔丁基硫基)-5-氟苄基)(甲基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(200.00mg, 0.48mmol, 65.18%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H),

8.29 (br.s., 1H), 7.60 (dd, $J=5.9, 8.4$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.29 (br.s., 2H), 5.00 (br.s., 2H), 4.37 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.41 (br.s., 3H), 1.36–1.20 (m, 12H)。

[0408] 步骤2.于0℃下在N₂下向5-((2-(叔丁基硫基)-5-氟苄基)(甲基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(300.00mg, 0.720mmol, 1.00eq.)于DCM(8.00mL)中的溶液中逐滴添加BBr₃(902.21mg, 3.60mmol, 5.00eq.)。将混合物在0℃下搅拌2.5小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1)显示反应完成。将混合物倾倒于水(20mL)中。将水相用二氯甲烷(50mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。残余物通过pre-HPLC(管柱:菲罗门圣洁兰(Phenomenex Synergi)C18 150*30mm*4um及条件:0.05% HCl-ACN)纯化并冻干,以获得呈白色固体的A17HCl盐(38.00mg, 0.098mmol, 13.61%产率)。

[0409] 实例A18

[0410]



[0411] 步骤1.将2-溴-4-氟苯酚(10.00g, 52.36mmol, 1.00eq.)、三氟(乙烯基)-硼烷钾盐(9.84g, 66.50mmol, 1.27eq.)、Cs₂CO₃(51.18g, 157.08mmol, 3.00eq.)和Pd(PPh₃)₂Cl₂(1.84g, 2.62mmol, 0.05eq.)于THF(90.00mL)和H₂O(10.00mL)中的混合物脱气且然后在N₂下加热到90℃达12小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=10/1)显示起始材料完全消耗。将反应混合物倾倒于H₂O(100mL)中。混合物用乙酸乙酯(300mL×3)萃取。将有机相用饱和盐水(200mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,浓缩,并利用硅胶管柱色谱(通过EtOAc/石油醚=1/30洗脱)纯化,以获得呈无色油状物的4-氟-2-乙烯基苯酚(3.50g, 25.34mmol, 48.39%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ7.12 (dd, $J=3.0, 9.5$ Hz, 1H), 6.89–6.81 (m, 1H), 6.79–6.73 (m, 1H), 5.75 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.39 (d, $J=11.3$ Hz, 1H)。

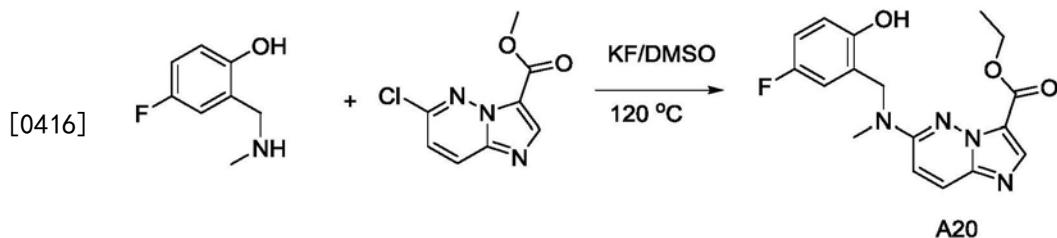
[0412] 步骤2.在N₂下将4-氟-2-乙烯基苯酚(1.95g, 14.12mmol, 1.00eq.)、TBSCl(6.38g, 42.35mmol, 3.00eq.)和1H-咪唑(5.77g, 84.70mmol, 6.00eq.)于DCM(20.00mL)中的混合物于20℃下搅拌5小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=10:1)显示起始材料完全消耗。将反应混合物倾倒于H₂O(30mL)中。用二氯甲烷(50mL×3)萃取混合物。有机相用盐水(50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,浓缩,并通过硅胶管柱色谱用石油醚洗脱来纯化,以获得呈无色油状物的三丁基(4-氟-2-乙烯基苄基)硅烷(2.30g, 9.11mmol, 64.54%产率)。

[0413] 步骤3.将三丁基(4-氟-2-乙烯基苄基)硅烷(2.30g, 9.11mmol, 1.00eq.)、5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(2.06g, 9.11mmol, 1.00eq.)、Pd(PhCN)₂Cl₂(174.7mg, 0.455mmol, 0.05eq.)和三-邻甲苯基磷烷(277.36mg, 0.911mmol, 0.10eq.)、DIPEA(7.07g,

54.68mmol, 6.00eq.) 于DMF (25.00mL) 中的混合物脱气且然后在N₂下加热到120℃达24小时。TLC (石油醚/乙酸乙酯=1:1) 显示起始材料完全消耗。将反应混合物倾倒于H₂O (30mL) 中。混合物用乙酸乙酯 (100mL×3) 萃取。有机相用饱和盐水 (30mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 浓缩, 并通过硅胶管柱色谱 (EtOAc:石油醚=1:3) 纯化, 以获得呈白色固体的 (E)-5-(5-氟-2-羟基苯乙烯基) 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (1.00g, 2.26mmol, 24.86%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.29 (br.s., 1H), 8.50 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.28 (br.s., 1H), 7.84 (d, J=16.6Hz, 1H), 7.20-7.04 (m, 3H), 6.69 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.20 (q, J=6.9Hz, 2H), 1.30-1.19 (m, 3H)。

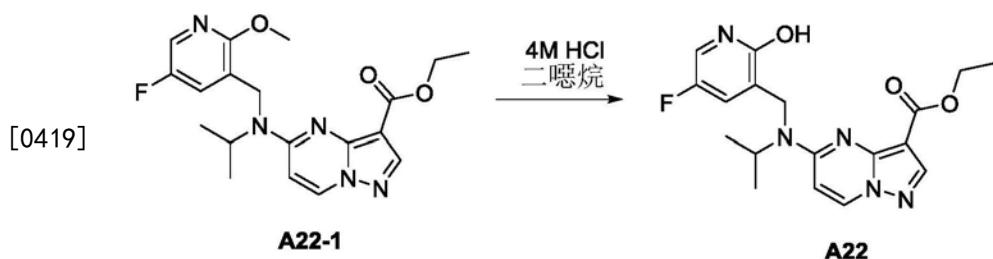
[0414] 步骤4. 于20℃在N₂下向 (E)-5-(5-氟-2-羟基苯乙烯基) 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (378.22mg, 1.04mmol, 1.00eq.) 和4-甲基苯磺酰肼 (3.29g, 17.68mmol, 17.00eq.) 于THF (4.00mL) 中的混合物中一次性添加NaOAc (1.71g, 20.80mmol, 20.00eq.)。然后将混合物加热到65℃并搅拌12小时。TLC显示反应完成。将混合物冷却到20℃并于45℃下在减压下浓缩。将水 (100mL) 添加到残余物。水相用乙酸乙酯 (300mL×2) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (50mL) 洗涤, 利用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 在真空中浓缩, 并通过pre-HPLC (管柱: 菲罗门圣洁兰Max-RP 250*50mm*10um, 0.225%FA-ACN) 纯化, 以获得呈白色固体的A18 (120.00mg, 0.347mmol, 33.42%产率)。

[0415] 实例A20



[0417] 向4-氟-2-甲基氨基甲基-苯酚 (305.2mg, 1.97mmol) 和6-氯-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酸乙酯 (230mg, 1.02mmol) 于DMSO (5mL) 中的混合物中添加KF (180mg, 3.01mmol)。将反应混合物于120℃下在氮气下搅拌18小时。然后将溶液冷却到环境温度, 用水 (20mL) 稀释并用EtOAc (3×50mL) 萃取。将合并的有机层进一步用水 (3×50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。然后将残余物通过硅胶管柱用EtOAc/己烷 (0-50%, 10CV) 洗脱来纯化, 以获得呈白色固体的所需产物 (240mg, 69%)。

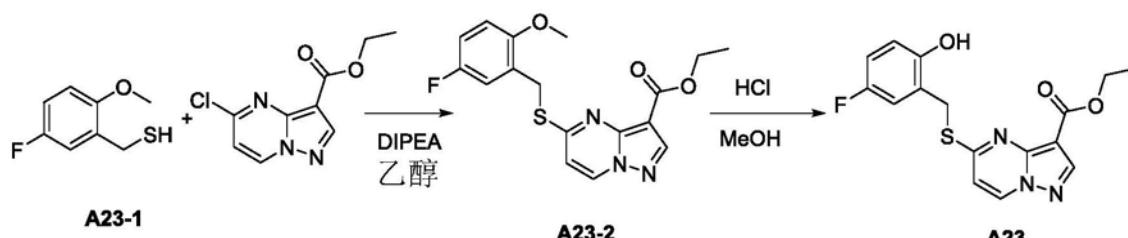
[0418] 实例A22



[0420] A22-1是根据一般方法A合成。向A22-1 (150mg, 0.387mmol) 于乙醇 (2mL) 中的溶液中添加4M于二噁烷中的HCl (2mL) 并将反应溶液于75℃下加热2小时。将溶剂蒸发且残余物用Et₃N中和, 并于硅胶筒上用甲醇/CH₂Cl₂ (0-12.5%) 洗脱来纯化, 以提供A22 (144mg, 100%)。

[0421] 实例A23

[0422]



[0423] 步骤1. 向 (5-氟-2-甲氧基苯基) 甲硫醇 (496.1mg, 2.88mmol) 和 6-氯-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酸乙酯 (650.0mg, 2.88mmol) 于乙醇 (14.4mL) 中的混合物中添加 DIPEA (1.12g, 8.64mmol)。将反应混合物于 80°C 下搅拌 1 小时。将反应混合物冷却到环境温度，用水 (50mL) 稀释并用 DCM (3 × 50mL) 萃取。合并的萃取物经 Na_2SO_4 干燥，并在减压下浓缩。残余物用快速色谱 (ISCO 系统、二氧化硅 (120g) 用 $\text{EtOAc}/\text{己烷}$ (0–50%) 洗脱来纯化，以获得 A23-2 (560mg, 54% 产率)。在纯化期间 A23-2 从管柱析出。

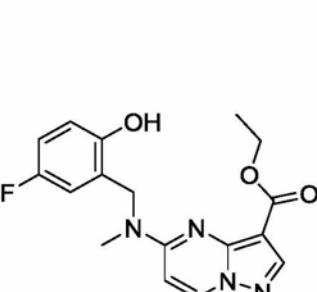
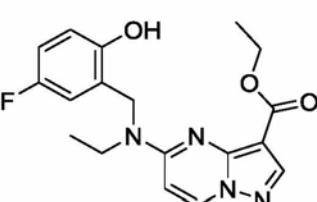
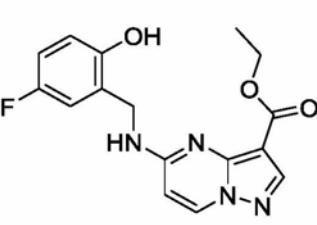
[0424] 步骤2. 向A23-2 (498.7mg, 1.38mmol) 于甲醇 (100mL) 中的溶液中添加4M于二噁烷中的HCl (10mL) 并将反应溶液于75°C下加热2小时。将溶剂蒸发且残余物用Et3N中和，并于硅胶筒上利用甲醇/CH₂Cl₂ (0-12.5%) 洗脱来纯化，以提供A23 (470mg, 98%)。

[0425] A1-A24是根据一般方法A和本文所述的方法制备。

[0426]

实例	结构	名称	分析数据
----	----	----	------

[0427]

A1		5-((5-氟-2-羟基苯基)(甲基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 345.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 9.71 (bs, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.98 – 6.87 (m, 3H), 6.37 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.42 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.39 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)。
A2		5-(乙基(5-氟-2-羟基苯基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 359.3 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 9.75 (bs, 1H), 8.30 – 8.27 (m, 2H), 6.95 – 6.86 (m, 3H), 6.34 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.40 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.56 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.38 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.25 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。
A3		5-((5-氟-2-羟基苯基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 331.3 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 9.61 (bs, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.28 (bt, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.25 – 7.23 (m, 1H), 6.93 – 6.86 (m, 1H), 6.81 – 6.77 (m, 1H), 6.44 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.51 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 4.20 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 1.39 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)。

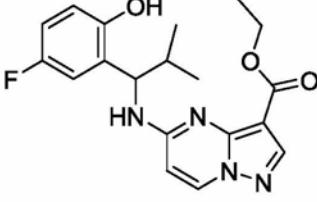
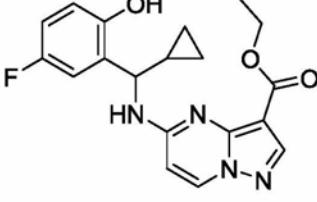
[0428]

A4		5-((2-羟基苄基)(甲基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 327.5 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 9.79 (s, 1H), 8.30 – 8.27 (m, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.84 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.34 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.42 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.40 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)。
A5		5-((5-氟-2-羟基苄基)(2-羟基-2-甲基丙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 403.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.32 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.80 (m, 3H), 6.59 (br. s., 1H), 5.06 (br. s., 2H), 4.43 (q, <i>J</i> =7.1 Hz, 2H), 3.62 (br. s., 2H), 1.60 (s, 1H), 1.46 - 1.36 (m, 9H)。
A6		5-((5-氟-2-羟基苄基)(1-甲基吡咯烷-3-基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 414.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.67 (br. s., 2H), 8.35 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 6.83 (dt, <i>J</i> =2.8, 8.4 Hz, 1H), 6.73 (br. s., 1H), 6.60 (br. s., 1H), 5.13 (br. s., 1H), 4.75 - 4.62 (m, 2H), 4.34 (q, <i>J</i> =6.9 Hz, 2H), 3.88 (br. s., 3H), 3.41 (br. s., 1H), 3.04 (br. s., 3H), 2.54 (br. s., 2H), 1.40 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H)。

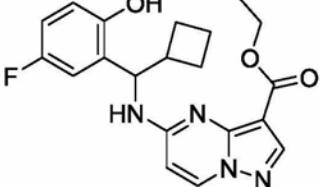
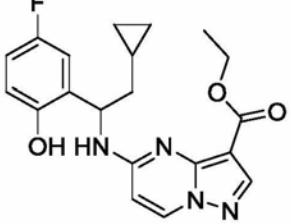
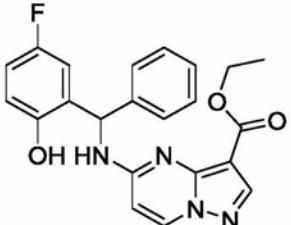
[0429]

A7		5-((1-(5-氟-2-羟基苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 345.3 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 9.61 (bs, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.96 – 6.91 (m, 2H), 6.88 – 6.81 (m, 1H), 6.09 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.72 – 5.63 (m, 1H), 5.45 (bd, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.43 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.64 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.41 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。
A8		(R)-5-((1-(5-氟-2-羟基苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 345.2 (M+H) ⁺ 。
A9		5-((1-(5-氟-2-羟基苯基)丙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 359.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.99 (br. s., 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, <i>J</i> =5.0, 8.8 Hz, 1H), 6.94 – 6.84 (m, 2H), 6.13 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 5.41 (br. s., 2H), 4.57 – 4.40 (m, 2H), 2.11 – 1.95 (m, 2H), 1.44 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H), 1.02 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 3H)。

[0430]

A10		5-((1-(5-氟-2-羟基苯基)-2-甲基丙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 373.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.25 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> =5.1, 8.7 Hz, 1H), 6.91 - 6.81 (m, 2H), 6.14 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 5.11 (t, <i>J</i> =9.7 Hz, 1H), 4.62 - 4.37 (m, 2H), 2.22 (qd, <i>J</i> =6.5, 17.1 Hz, 1H), 1.43 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H), 1.22 (d, <i>J</i> =6.5 Hz, 3H), 0.89 (d, <i>J</i> =6.5 Hz, 3H)。
A11		5-((环丙基(5-氟-2-羟基苯基)甲基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 371.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.25 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> =3.0, 9.4 Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 1H), 6.14 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 5.69 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 4.70 (t, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 4.49 - 4.38 (m, 2H), 1.42 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 4H), 0.83 - 0.74 (m, 1H), 0.72 - 0.63 (m, 1H), 0.57 (qd, <i>J</i> =4.8, 9.6 Hz, 1H), 0.48 - 0.40 (m, 1H)。

[0431]

A12		5-((环丁基(5-氟-2-羟基苯基)甲基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 385.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.09 (br. s., 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=5.0, 8.8 Hz, 1H), 6.91 - 6.78 (m, 2H), 6.12 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.45 (t, J=9.4 Hz, 1H), 5.27 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.51 - 4.45 (m, 2H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.29 (dd, J=3.8, 7.5 Hz, 1H), 2.07 - 1.90 (m, 4H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.45 (t, J=7.1 Hz, 3H)。
A13		5-((2-环丙基-1-(5-氟-2-羟基苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 385.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.00 (br. s., 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.00 - 6.82 (m, 3H), 6.15 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.57 (br. s., 2H), 4.52 - 4.40 (m, 2H), 2.01 - 1.77 (m, 2H), 1.44 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.72 (d, J=6.5 Hz, 1H), 0.56 - 0.41 (m, 2H), 0.24 - 0.07 (m, 2H)。
A14		5-(((5-氟-2-羟基苯基)(苯基)甲基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 407.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.66 (s, 1H), 8.64 - 8.55 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.33 (d, J=4.4 Hz, 4H), 7.25 (qd, J=4.3, 8.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=3.1, 9.7 Hz, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 6.88 - 6.78 (m, 2H), 6.58 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.18 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.30 (t, J=7.1 Hz, 4H)。

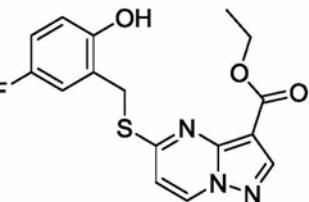
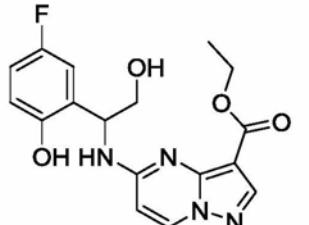
[0432]

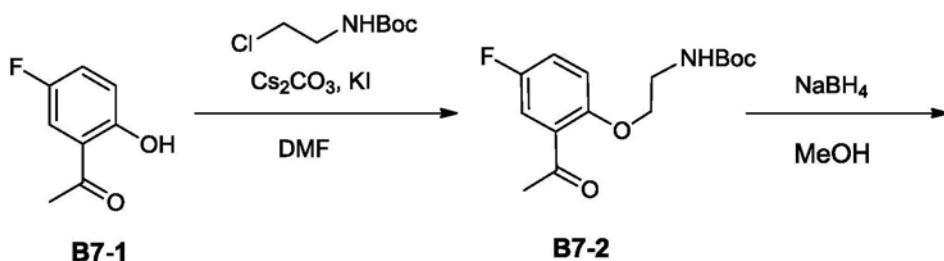
A15		5-((1-(5-氯-2-羟基苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 361.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.42 (br. s., 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=2.5, 8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.11 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.75 - 5.64 (m, 1H), 5.46 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 2H), 1.68 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.61 (s, 2H), 1.44 (t, J=7.2 Hz, 3H)。
A16		5-((1-(5-氟-2-羟基苯基)乙基)(甲基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 359.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.61 (s, 1H), 8.35 - 8.29 (m, 2H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.92 (dd, J=1.3, 6.1 Hz, 2H), 6.45 (q, J=6.9 Hz, 1H), 6.35 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.51 - 4.36 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.65 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.41 (t, J=7.2 Hz, 3H)。
A17		5-((5-氟-2-巯基苯基)(甲基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 361.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.19 (br. s., 1H), 9.09 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 2H), 7.48 (dt, J=2.8, 8.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.29 (br. s., 2H), 4.18 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.56 (br. s., 3H), 1.16 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

[0433]

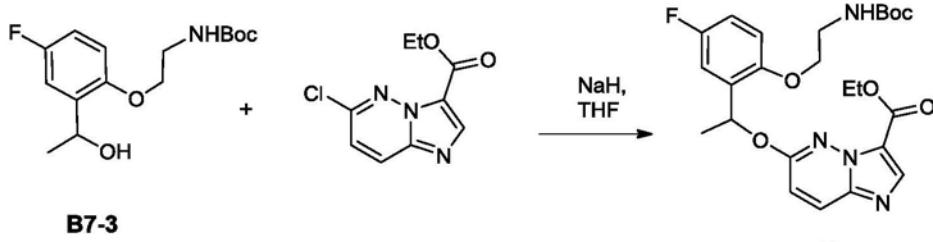
A18		5-(5-氟-2-羟基苯乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 330.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.42 (s, 1H), 9.14 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> =3.0, 9.5 Hz, 1H), 6.86 - 6.80 (m, 1H), 6.79 - 6.74 (m, 1H), 4.30 (q, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 3.06 - 2.99 (m, 2H), 1.33 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H)。
A19		5-((5-氟-2-羟基苯基)(甲基)氨基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 359.2 (M+H) ⁺ 。
A20		6-((5-氟-2-羟基苯基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 345.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.61 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> =10.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.86 (m, 4H), 4.78 (s, 2H), 4.47 (qd, <i>J</i> =7.2, 0.5 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 1.41 (td, <i>J</i> =7.1, 0.5 Hz, 3H)。
A21		5-(((5-氟-2-羟基吡啶-3-基)甲基)(甲基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 346.2 (M+H) ⁺ 。
A22		5-(((5-氟-2-羟基吡啶-3-基)甲基)(异丙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 374.2 (M+H) ⁺ 。

[0434]

A23		5-((5-氟-2-羟基苯基)硫基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 348.2 (M+H) ⁺ 。
A24		5-((1-(5-氟-2-羟基苯基)-2-羟乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 361.2 (M+H) ⁺ 。

[0435] 实例B7

[0436]



[0437] 步骤1. 向1-(5-氟-2-羟基-苯基)-乙酮(773mg, 5.0mmol)和(2-氯-乙基)-氨基甲酸叔丁基酯(1.80g, 10.0mmol)于DMF(20mL)中的混合物中添加KI(2.0mg, 0.012mmol)和Cs₂CO₃(3.26g, 10.0mmol)。将混合物在80℃下搅拌过夜。然后将混合物冷却到环境温度, 用EtOAc稀释, 并用1N NaOH(5×10mL)洗涤, 直到LCMS显示无1-(5-氟-2-羟基-苯基)-乙酮峰为止。将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩。然后将残余物通过硅胶管柱用EtOAc/己烷(0-30%, 10CV)洗脱来纯化, 以获得呈黄色固体的所需产物B7-2(1.1g, 73.8%) : LC-MS (ESI) m/z 320.3 (M+Na)⁺。

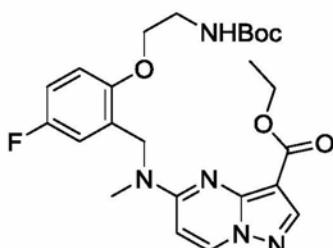
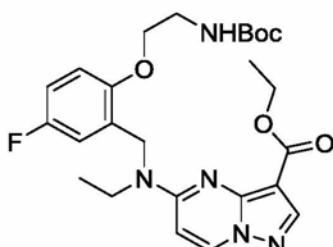
[0438] 步骤2. 向B7-2(1.0g, 3.36mmol)于MeOH(10mL)中的溶液中逐份添加NaBH₄(640mg, 16.8mmol)。将混合物于环境温度下搅拌2小时, 直到通过LCMS起始材料无剩余为止。然后将溶液用水(50mL)稀释并用DCM(3×20mL)萃取。合并的DCM层经Na₂SO₄干燥并浓缩。残余物通过硅胶管柱用EtOAc/己烷(0-50%, 10CV)洗脱来纯化, 以获得呈浅黄色固体的所需产物B7-3(0.75g, 75%)。LC-MS (ESI) m/z 322.3 (M+Na)⁺; ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) 87.11 (dd, J=9.2, 3.4Hz, 1H), 6.89 (ddd, J=9.0, 7.9, 3.2Hz, 1H), 6.77 (dd, J=8.9, 4.4Hz, 1H), 5.09 (q, J=6.6Hz, 1H), 4.92 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.03 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.62-3.50 (m, 2H), 1.49 (d, J=

6.4Hz, 3H), 1.45 (s, 9H)。

[0439] 步骤3: 于-78℃下向B7-3 (600mg, 2.0mmol) 和{2-[4-氟-2-(1-羟基-乙基)-苯氧基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯 (450mg, 2.0mmol) 于无水THF (40.0mL) 中的溶液中分部分添加NaH (60%, 80mg, 2.0mmol)。将悬浮液于-78℃下搅拌4小时并使其升温到0℃, 并再搅拌4小时。然后将混合物置于冰箱中于-20℃下过夜。LC-MS显示到所需产物的良好转化。然后将混合物用冰和1N HCl的混合物骤冷并用EtOAc (3×20mL) 萃取。有机层经Na₂SO₄干燥, 浓缩并纯化两次, 以获得呈黄色固体的所需产物B7 (240mg, 25%) :

[0440] B1-B7是根据一般方法B和本文所述的方法制备。

[0441]

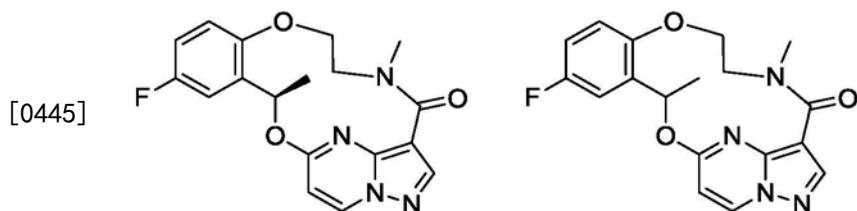
实例	结构	名称	分析数据
B1		5-((2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙氧基)-5-氟戊基)(甲基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 488.3.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.30 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.92 (td, <i>J</i> = 8.6, 3.3 Hz, 1H), 6.83 – 6.76 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.51 – 4.44 (m, 1H), 4.36 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.03 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 3.69 – 3.63 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.41 – 1.35 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。
B2		5-((2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙氧基)-5-氟戊基)(乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 502.2 (M+H) ⁺ 。

[0442]

B3		5-((2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙氧基)-5-氟苄基)(丙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 516.3 (M+H) ⁺ 。
B4		5-((2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙氧基)-5-氟苄基)(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 514.2 (M+H) ⁺ 。
B5		5-((2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙氧基)-5-氟苄基)(2-羟乙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 518.3 (M+H) ⁺ 。
B6		5-((6-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙氧基)-2-氯-3-氟苄基)(甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯	MS: 522.5 (M+H) ⁺ 。

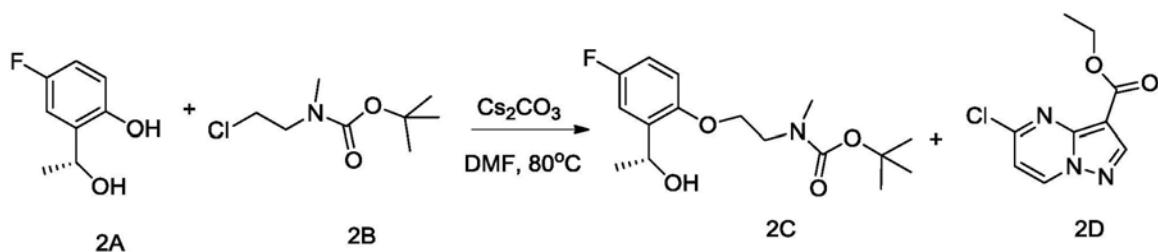
[0443]

B7		<p>6-(1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙氧基)-5-氟苯基)乙氧基)咪唑并[1,2-b]噁唑-3-甲酸乙酯</p> <p>LC-MS (ESI) m/z 511.6 (M+Na)⁺; ¹H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.16 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 9.0, 3.2 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.90 - 6.88 (m, 1H), 6.81 - 6.78 (m, 1H), 6.68 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 5.84 - 5.68 (m, 1H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.15 - 4.09 (m, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 1.65 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.38 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.35 (s, 9H)。</p>
----	--	---

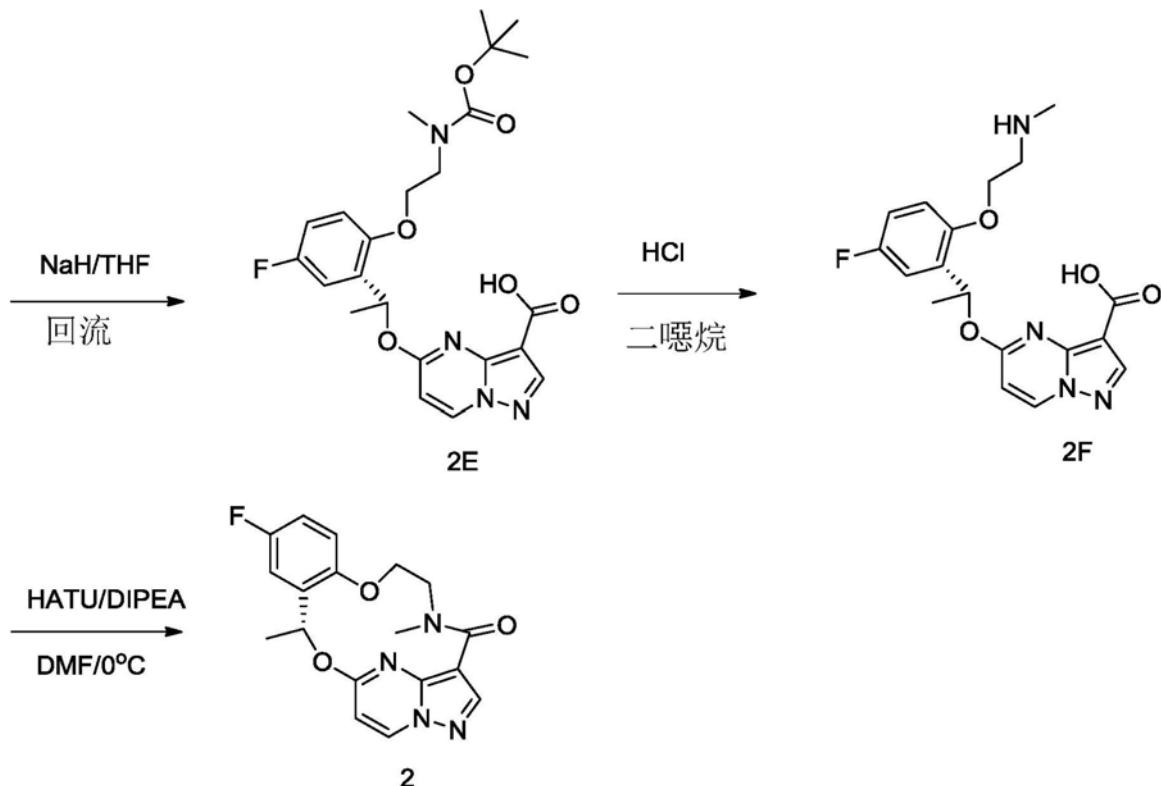
[0444] 实例2和2-1.[0446] 合成A:

[0447] 实例2可如以下方案中所示以外消旋或镜像异构体富集的起始材料开始来制备：

[0448]



[0449]



[0450] 步骤1. 向化合物2A(1当量)和2B(1.2当量)于无水DMF(0.2M)中的混合物中添加Cs₂CO₃(1.5当量)并将反应于油浴中于80℃下在氮气下加热过夜。将混合物冷却,倾倒于水中,并用EtOAc萃取三次。将合并的有机层用水洗涤五次,用盐水洗涤,并经Na₂SO₄干燥。浓缩之后,将残余物于快速管柱上用EtOAc/己烷洗脱来纯化,以提供化合物2C。

[0451] 步骤2. 向化合物2C(1当量)于无水THF(0.2M)中的溶液中添加NaH(1.2当量)。将反应混合物于环境温度下搅拌0.5小时。向混合物中添加化合物2D并将反应于回流下在氮气下加热过夜。将反应冷却到环境温度并用一部分水(THF体积的1/3)和NaOH(3当量)稀释。将混合物搅拌并于70℃下加热2小时或直到酯完全水解成相应酸为止。冷却之后,将有机层分离且将水层中和到pH约5。将所得沉淀过滤,用水洗涤三次,并在真空下干燥以提供化合物2E,其未经进一步纯化即使用。

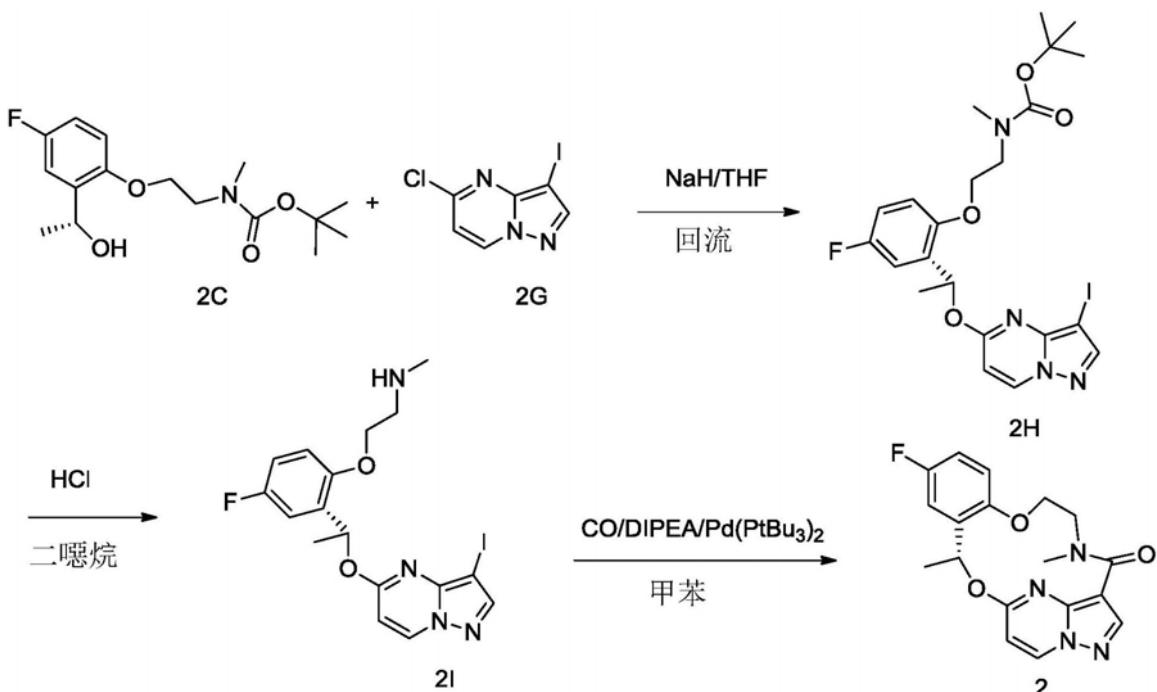
[0452] 步骤3. 向化合物2E(1当量)于CH₂Cl₂(0.2M)中的溶液中添加4M HCl/二噁烷(10当量)并将混合物搅拌,直到化合物2E完全转化为化合物2F为止。将混合物浓缩,并且残余物通过反相制备型HPLC纯化以提供化合物2F。

[0453] 步骤4. 于0℃下将化合物2F(1当量)和DIPEA(10当量)于DMF(0.2M)中的溶液逐滴添加到HATU(1.4当量)于DMF(0.1M)中的溶液中。添加完成后,将混合物于0℃下再搅拌30分钟。添加水并将混合物用EtOAc萃取三次。将合并的有机层用饱和NaHCO₃洗涤两次,然后用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物在硅胶管柱上用EtOAc/己烷洗脱来纯化,以提供实例2。

[0454] 合成B:

[0455] 实例2和2-1还可根据以下方案使用外消旋或镜像异构体富集的起始材料来制备:

[0456]

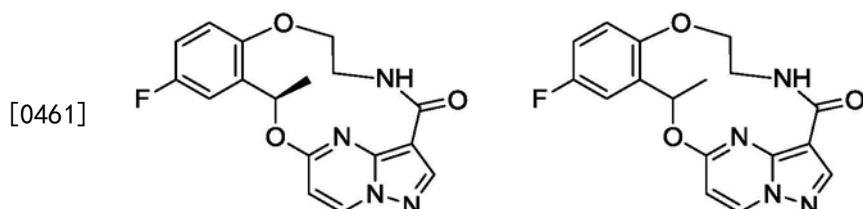


[0457] 步骤1. 化合物2C与化合物2G在合成A的步骤2中所述的条件下反应,以提供化合物2H。

[0458] 步骤2. 化合物2H在合成A的步骤3中所述的条件下转化为化合物2I。

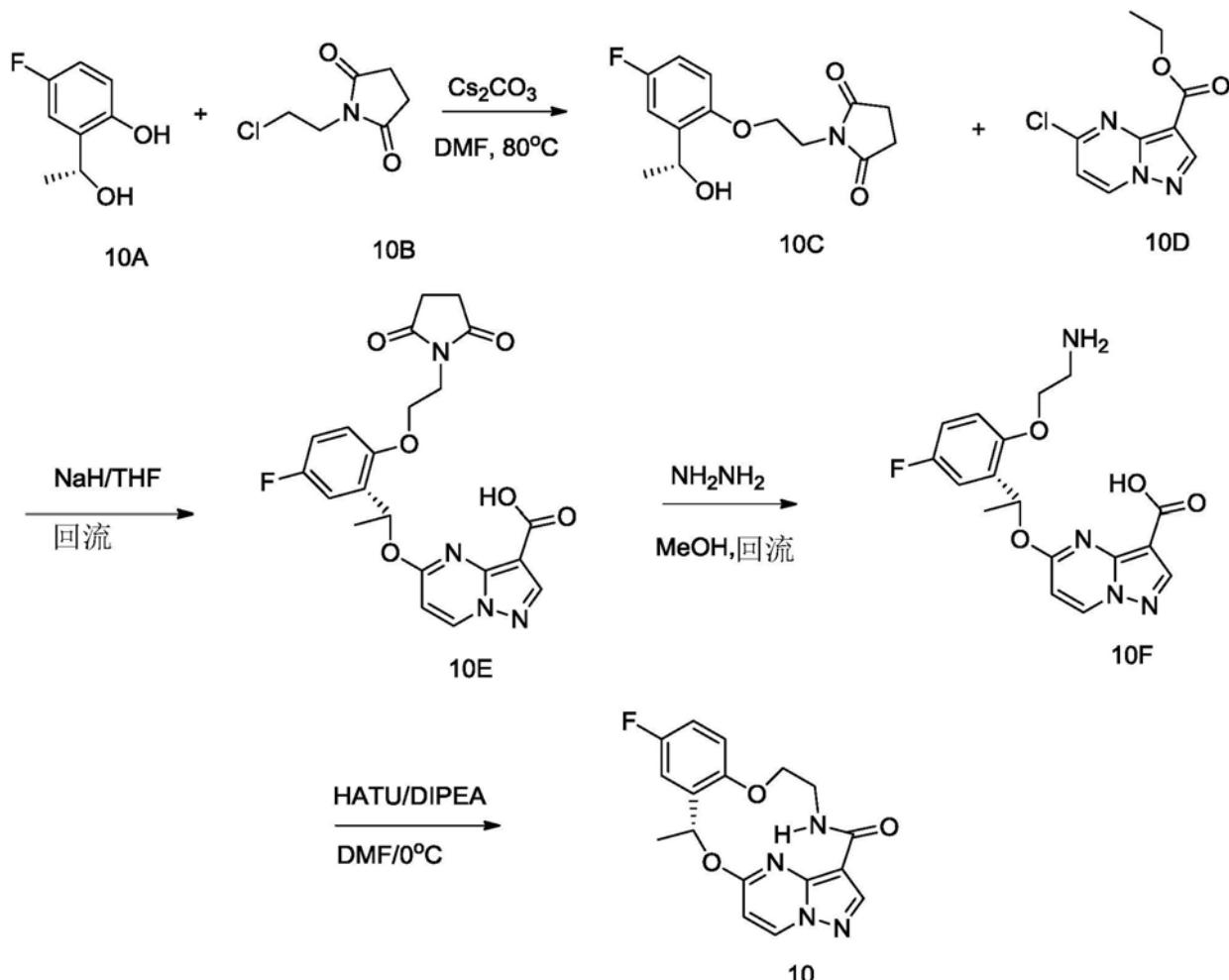
[0459] 步骤3. 向化合物2I (1当量) 和DIPEA (2当量) 于甲苯 (0.01M) 中的溶液中添加Pd (P-tBu₃)₂ (1当量)。将反应混合物于100℃下在4巴CO下加热过夜,并然后浓缩。将残余物在硅胶管柱上用EtOAc/己烷洗脱来纯化,以提供实例2。

[0460] 实例10和10-1.



[0462] 实例10和10-1可如以下方案中所示使用外消旋或镜像异构体富集的起始材料来制备:

[0463]



[0464] 步骤1. 化合物10C是从化合物10A和10B使用实例2的合成A的步骤1中所述的方法制备。

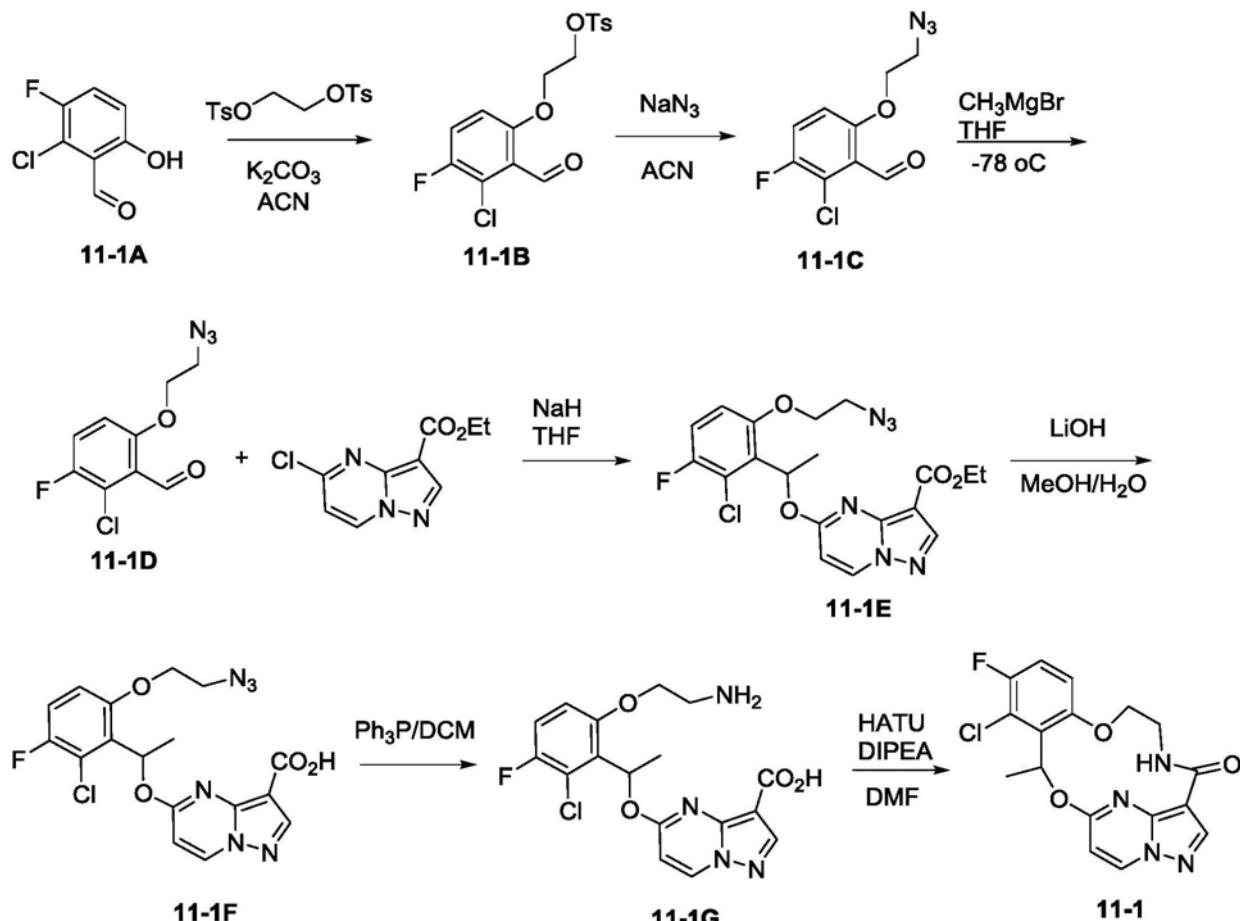
[0465] 步骤2. 化合物10E是从化合物10C和10D使用实例2的合成A的步骤2中所述的方法制备。

[0466] 步骤3. 将化合物10E (1当量) 和NH₂-NH₂ (10当量) 于甲醇 (0.2M) 中的混合物于回流下加热直到化合物10E完全转化为化合物10F为止。将混合物浓缩且残余物于反相制备型HPLC中纯化, 以提供化合物10F。

[0467] 步骤4. 化合物10F是根据针对实例2的合成A的步骤4所述的方法转化为实例10。

[0468] 实例11-1

[0469]



[0470] 步骤1: 向2-氯-3-氟-6-羟基-苯甲醛(175mg, 1.0mmol)、双-tos乙二醇(740mg, 2.0mmol)于ACN(5mL)中的溶液中添加K₂CO₃(276mg, 2.0mmol)和KI(2mg)。将混合物于120°C下搅拌24小时。将固体滤除并将滤液浓缩且通过管柱色谱纯化,以获得呈白色固体的所需产物11-1B。此材料直接用于下一步骤中。

[0471] 步骤2: 向11-1B(373mg, 1mmol)于ACN(5mL)中的溶液中添加NaN₃(650mg, 10mmol)并将混合物于120°C下搅拌24小时。将固体滤除并将残余物浓缩且通过管柱色谱纯化,以获得呈白色固体的11-1C(200mg, 82%)。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ 10.49 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.31 (dd, J=9.2, 8.2Hz, 1H), 6.88 (dd, J=9.2, 3.7Hz, 1H), 4.21 (dd, J=5.4, 4.5Hz, 2H), 3.67 (dd, J=5.4, 4.5Hz, 2H)。

[0472] 步骤3: 于-78°C下向11-1C(100mg, 0.41mmol)于无水THF(5mL)中的溶液中添加甲基溴化镁(1N于Et₂O中, 0.82mL, 0.82mmol)。使混合物升温到室温并搅拌2小时, 直到TLC显示不存在起始材料为止。然后将溶液冷却到0°C并用饱和NH₄0Ac水溶液骤冷, 并且用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机物经Na₂SO₄干燥并浓缩。残余物11-1D直接用于下一步骤中。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ 6.97 (dd, J=9.2, 8.3Hz, 1H), 6.77 (dd, J=9.1, 4.1Hz, 1H), 5.27 (q, J=6.7Hz, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.22-4.16 (m, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.95-3.88 (m, 2H), 1.51 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[0473] 步骤4: 于-78°C下向5-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(100mg, 0.44mmol)和11-1D(110mg, 0.41mmol)于无水THF(5.0mL)中的溶液中添加NaH(60%, 17mg, 0.44mmol)。使

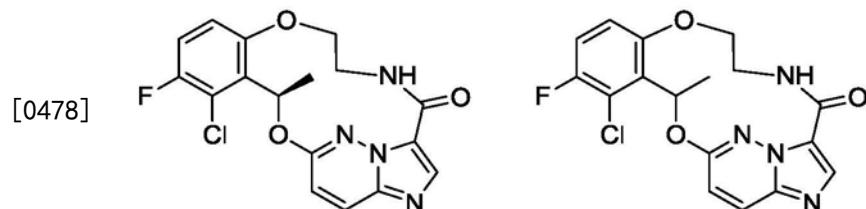
混合物升温到室温并搅拌8小时,直到形成大量所需产物为止。然后将混合物用水/冰稀释并用DCM($3 \times 20\text{mL}$)萃取。有机层经 Na_2SO_4 干燥,浓缩并通过硅胶管柱色谱纯化,以获得呈黄色液体的11-1E(20mg,0.045mmol,6%),其直接用于下一步骤中。

[0474] 步骤5:向11-1E(20mg,0.045mmol)于MeOH(1mL)中的溶液中添加LiOH(16mg,0.38mmol),随后添加1mL H₂O。将混合物于60°C下搅拌4小时,直到LCMS和TLC显示反应完成为止。将溶液冷却到室温,部分浓缩并通过1N HCl酸化,直到pH为2-3为止。将水性混合物用DCM($3 \times 10\text{mL}$)萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。残余物11-1F直接用于下一步骤中。

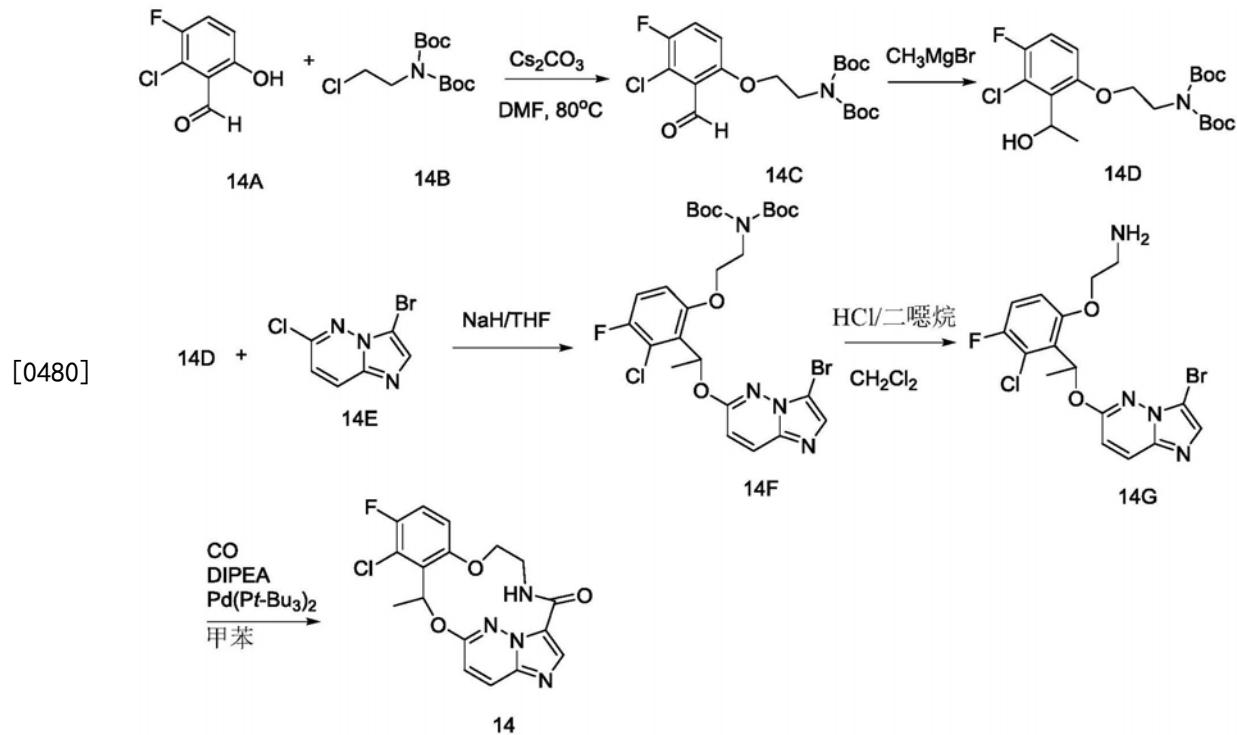
[0475] 步骤6:向11-1F(20mg,0.045mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加PPh₃(24mg,0.09mmol)。将溶液搅拌1小时,直到TLC显示起始材料完全转化为所需产物为止。然后混合物未经进一步表征直接用于下一步骤。11-1G MS ESI⁺ m/z 417.7 (M+Na)⁺。

[0476] 步骤7:向从以上步骤中所获得的11-1G于DMF(10mL)中的溶液中添加DIPEA(0.20mL,1.15mmol)。将溶液用干冰/丙酮浴冷冻并添加HATU(40.0mg,0.11mmol)。使溶液缓慢升温到室温且LCMS显示起始材料清洁转化为所需产物。然后将混合物用水(50mL)稀释且用EtOAc($3 \times 50\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用水($3 \times 50\text{mL}$)和盐水(50mL)洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。将溶剂移除且所得残余物通过硅胶管柱色谱(0-5%MeOH/DCM)纯化,获得呈白色固体的所需产物(2.6mg,20%产率)。

[0477] 实例14和14-1.



[0479] 实例14和14-1可根据以下方案使用外消旋或镜像异构体富集的起始材料来制备:



[0481] 步骤1.向化合物14A(1当量)和14B(1.2当量)于无水DMF(0.2M)中的混合物中添加Cs₂CO₃(1.5当量)并将反应于油浴中于80℃下在氮气下加热过夜。将混合物冷却,倾倒于水中,并用EtOAc萃取三次。将合并的有机层用水洗涤五次,用盐水洗涤,并经Na₂SO₄干燥。浓缩之后,将残余物于快速硅胶管柱上用EtOAc/己烷洗脱来纯化,以提供14C。

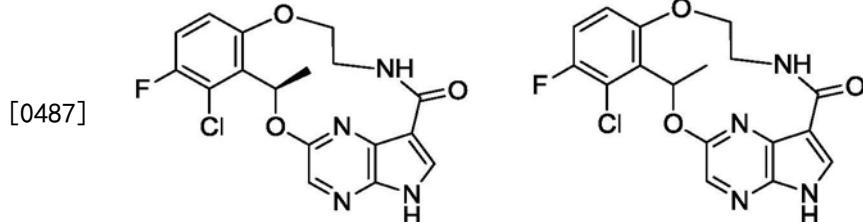
[0482] 步骤2.向14C(1当量)于无水THF(0.2M)中的冷却(-78℃)溶液中添加MeMgBr(3当量,3M于二乙基醚中)。将反应从-78℃到0℃搅拌2小时,并用饱和NH₄Cl水溶液骤冷,并然后用EtOAc(2x)萃取。有机物经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将此残余物通过硅胶管柱色谱用EtOAc/己烷洗脱来纯化,以获得14D。

[0483] 步骤3.向化合物14D(1当量)于无水THF(0.2M)中的溶液中添加NaH(1.2当量)。将反应混合物于环境温度下搅拌0.5小时。向混合物中添加14E并将反应在氮气下加热到回流过夜。将反应冷却到环境温度,并然后倾倒于水中。将产物用EtOAc萃取三次。用盐水洗涤合并的有机物,经Na₂SO₄干燥并浓缩。残余物用硅胶管柱用EtOAc/己烷洗脱来纯化,以提供产物14F。

[0484] 步骤4.向化合物14F(1当量)于CH₂Cl₂(0.2M)中的溶液中添加4M HCl/二噁烷(10当量)并将混合物搅拌直到所有14F均转化为14G为止。浓缩之后,残余物于反相制备型HPLC中纯化,以提供14G。

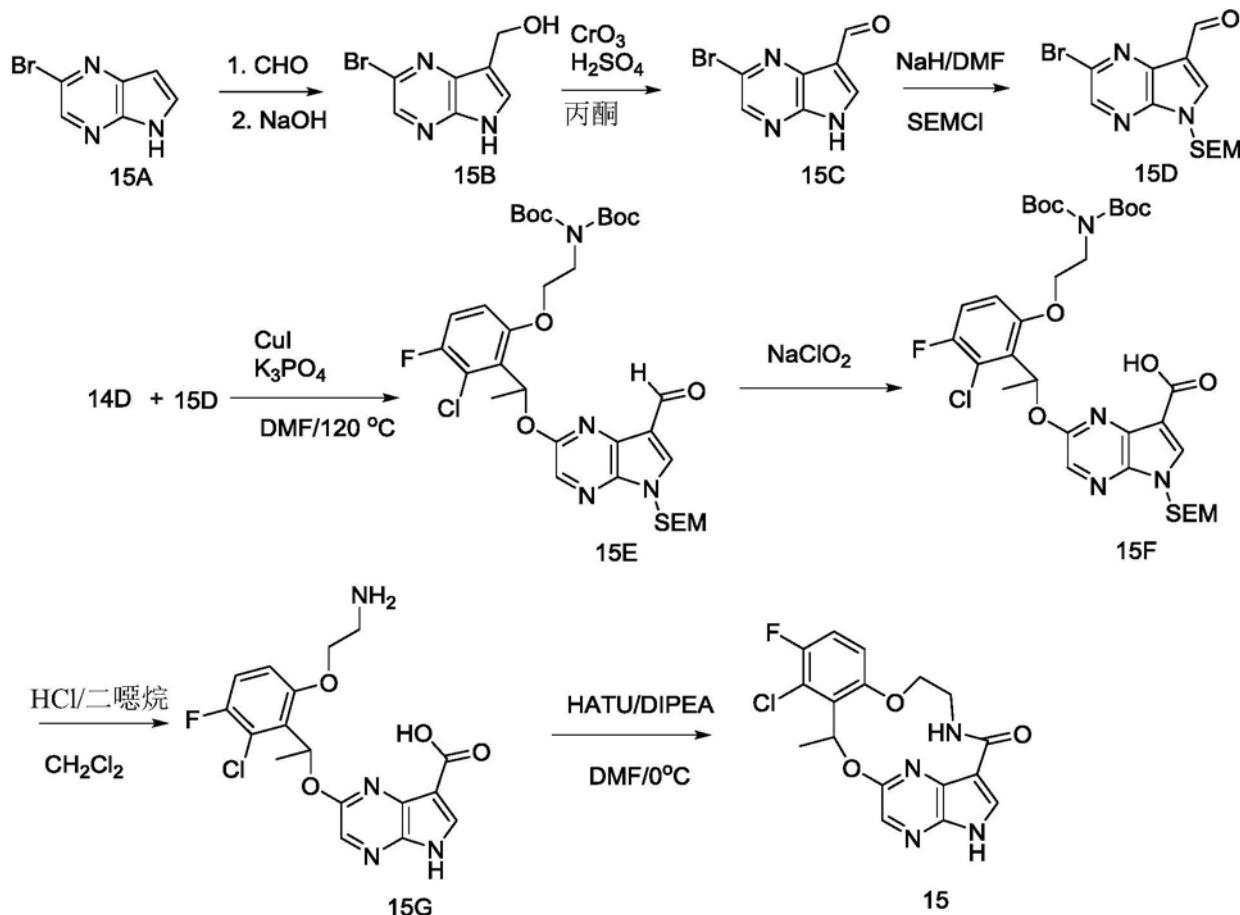
[0485] 步骤5.向14G(1当量)和DIPEA(2当量)于甲苯(0.01M)中的溶液添加Pd(P-t-Bu₃)₂(1当量)。将反应混合物于100℃下在4巴CO下加热过夜,并然后浓缩。将残余物在硅胶管柱上用EtOAc/己烷洗脱来纯化,以提供14。

[0486] 实例15和15-1.



[0488] 实例15和15-1可根据以下方案使用外消旋或镜像异构体富集的起始材料来制备:

[0489]



[0490] 步骤1. 向15A (1.0当量) 于THF (0.15M) 中的悬浮液中添加2.0M NaOH水溶液 (3当量)。将均质反应混合物搅拌过夜，并然后在减压下去除有机物。使用1.0M HCl水溶液使水性残余物达到pH约4。通过过滤收集所得沉淀物并用H₂O冲洗，以获得15B的固体。滤液用EtOAc (2×) 萃取，并且在减压下浓缩有机物以提供额外部分的15B。

[0491] 步骤2. 通过将浓H₂SO₄ (2.3mL) 小心添加到CrO₃ (2.67g) 中且然后使用10mL H₂O稀释来制备琼斯试剂 (Jones reagent) 的储备溶液 (2.67M)。向15B (1.0当量) 于丙酮中的悬浮液 (0.067M) 中缓慢添加琼斯试剂 (1.2当量)。将反应混合物搅拌15分钟且然后用i-PrOH萃取并借助硅藻土垫用丙酮冲洗来过滤。将滤液浓缩以提供15C，其未经进一步纯化即使用。

[0492] 步骤4. 于0℃下向15C (1.0当量) 于DMF (0.40M) 中的溶液中添加NaH (60%于矿物油中, 1.5当量)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟，并然后冷却返回到0℃，并且缓慢添加2-(三甲基硅基)乙氧基甲基氯 (4.3mL, 1.2当量)。使反应混合物升温到室温，搅拌1小时，并然后使用H₂O骤冷并使用EtOAc (3×) 萃取。使用H₂O (3×) 和盐水洗涤合并的有机物，并然后经MgSO₄干燥并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱用20–30% EtOAc/己烷洗脱来纯化，以获得15D。

[0493] 步骤5. 于氮气氛下向14D (1.0当量)、碘化铜 (I) (0.05当量)、8-羟基喹啉 (0.1当量) 和磷酸三钾 (2.0当量) 于DMF (0.2M) 中的反应混合物中添加15D (1.2当量) 并将反应混合物于120 °C下加热24小时。将反应混合物冷却到室温且然后用EtOAc稀释。借助硅藻土垫过滤混合物并在真空下蒸发滤液。将粗制残余物在硅胶管柱上用EtOAC/己烷洗脱来纯化，以

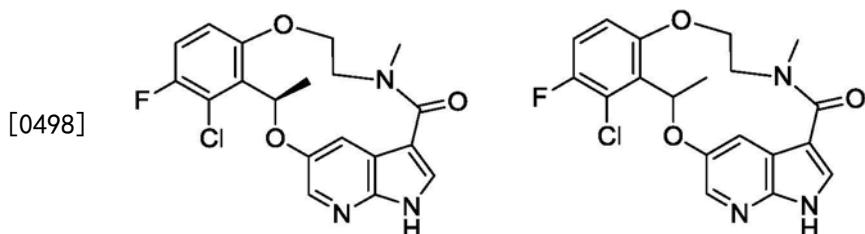
获得15E。

[0494] 步骤6. 将15E (1.0当量) 于1,4-二噁烷 (0.062M) 和水 (THF的1/3) 中的0℃悬浮液用氨基磺酸 (6.0当量) 处理。经由滴液漏斗经20分钟添加亚氯酸钠 (1.3当量) 和磷酸二氢钾 (12当量) 于水 (1.2M) 中的溶液。添加完成后, 移除冰浴并将反应混合物于室温下搅拌3小时。添加THF, 并然后将反应混合物于室温下再搅拌3小时。将反应混合物用水稀释并用EtOAc (2x) 萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 并然后经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物与乙酸乙酯/己烷一起研磨, 以获得15F。

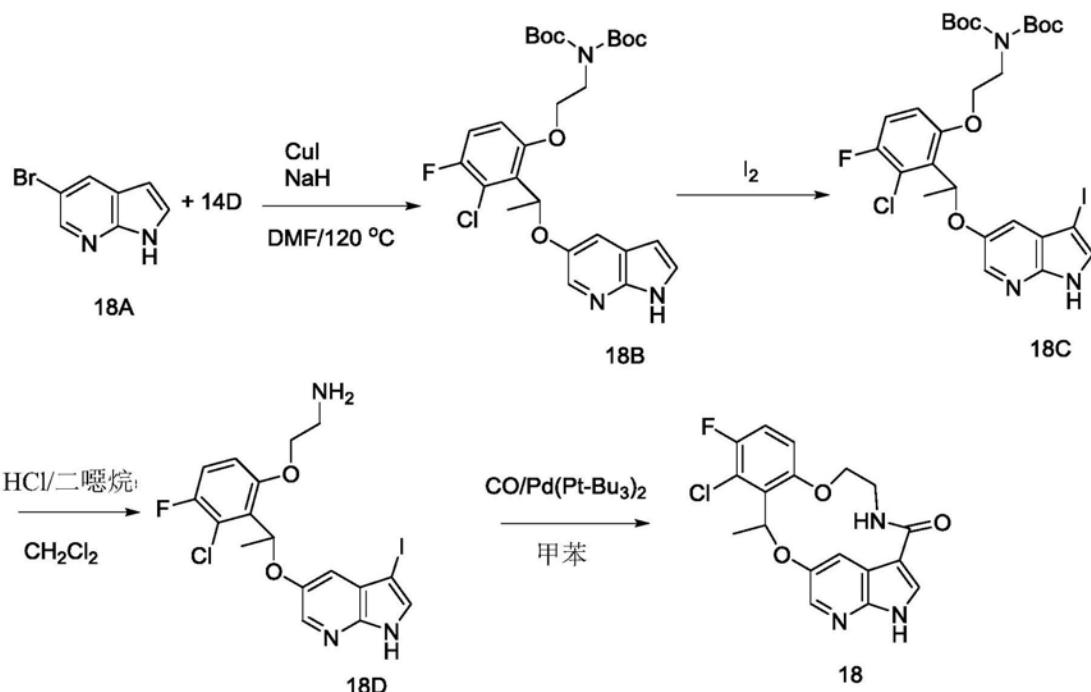
[0495] 步骤7. 向化合物15F (1当量) 于CH₂Cl₂ (0.2M) 中的溶液中添加4M HCl/二噁烷 (10当量) 并将混合物搅拌, 直到所有15F均转化为15G为止。浓缩之后, 将残余物在反相制备型HPLC中纯化, 以提供15G。

[0496] 步骤8.于0℃下将化合物15G (1当量) 和DIPEA (10当量) 于DMF (0.2M) 中的溶液逐滴添加到HATU (1.4当量) 于DMF (0.1M) 中的溶液中。添加完成后,将混合物于0℃下再搅拌30分钟。添加水并将混合物用EtOAc萃取三次。合并的有机物用饱和NaHCO₃洗涤两次,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并蒸发。将残余物用硅胶管柱利用EtOAc/己烷洗脱来纯化,以提供15。

[0497] 实例18和18-1.



[0499] 实例18和18-1可根据以下方案使用外消旋或镜像异构体富集的起始材料来制备：



[0501] 步骤1. 在氮气氛下向14D(1.0当量)、18A(1.2当量)和碘化铜(I)(0.05当量)于DMF(0.2M)中的反应混合物中添加NaH(3.0当量)。将反应混合物在120℃下加热24小时，并然后冷却到室温并用EtOAc稀释。借助硅藻土垫过滤混合物并在真空下蒸发滤液。将粗制残余物

在硅胶管柱上用EtOAc/己烷洗脱来纯化,以获得18B。

[0502] 步骤2.向18B(1.0当量)于DMF(0.2M)中的反应混合物中添加KOH(2当量)和I₂(1.1当量)。将反应混合物于室温下搅拌1小时,并然后用NaHSO₃骤冷并用EtOAc萃取。合并的有机物用饱和NaHCO₃洗涤两次,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并蒸发。将残余物利用硅胶管柱用EtOAc/己烷洗脱来纯化,以提供18C。

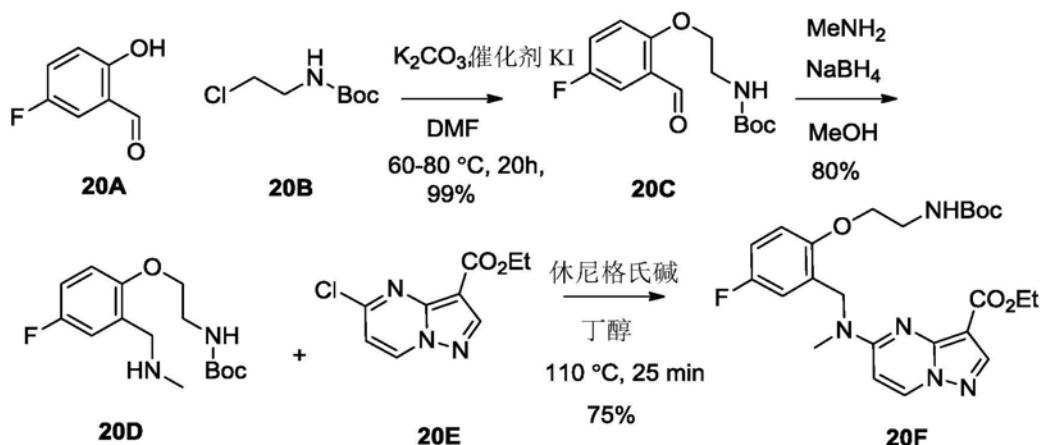
[0503] 步骤3.向化合物18C(1当量)于CH₂Cl₂(0.2M)中的溶液中添加4M HCl/二噁烷(10当量)并将混合物搅拌直到所有18C均转化为18D为止。浓缩之后,将残余物于反相制备型HPLC中纯化,以提供18D。

[0504] 步骤4.向18D(1当量)和DIPEA(2当量)于甲苯(0.01M)中的溶液中添加Pd(P-t-Bu₃)₂(1当量)。将反应混合物于100℃下在4巴CO下加热过夜,并然后浓缩。将残余物在硅胶管柱上用EtOAc/己烷洗脱量纯化,以提供18。

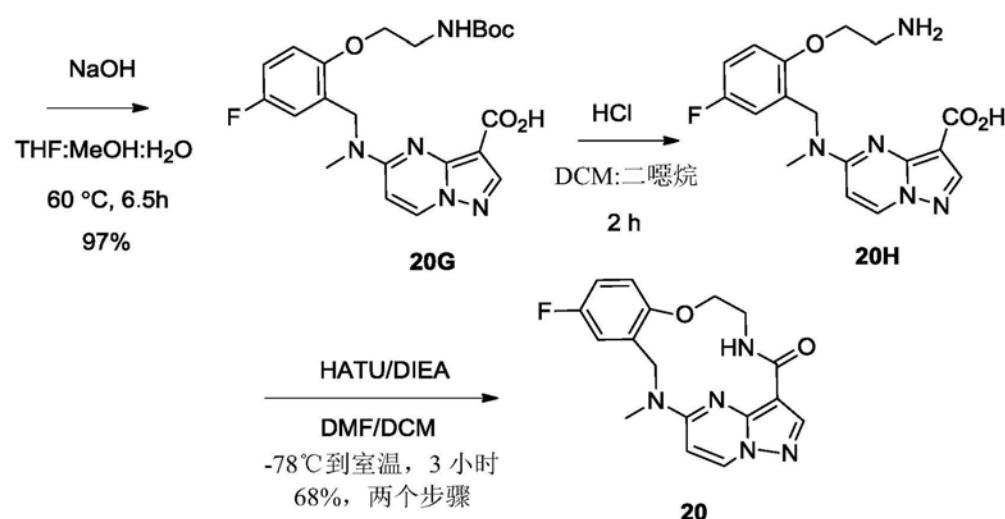
[0505] 实例20



[0507] 实例20是根据以下方案制备:



[0508]



[0509] 步骤1. (2-(4-氟-2-甲酰基苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(20C)。将醛20A(1.5g, 11mmol)、氯化物20B(2.1g, 12mmol)、碳酸钾(7.4g, 54mmol)和碘化钾(36mg, 0.2mmol)于DMF(11mL)中的溶液加热到60℃并搅拌15小时。额外氯化物20B(1.0g, 6mmol)并于80℃下再加热5小时完成反应。将混合物冷却到室温并通过添加水(250mL)稀释。将混合物用乙酸乙酯(3×300mL)萃取且合并的萃取物用水(200mL)和盐水(100mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。快速色谱(ISCO系统,二氧化硅,0-20%乙酸乙酯于己烷中)提供呈粘稠油状物的20C(3.0g, 99%)。LRESIMS m/z 306.1 [M+Na]⁺, $C_{14}H_{18}F_1N_1Na_1O_4$ 的计算值306.1。

[0510] 步骤2. (2-(4-氟-2-((甲基氨基)甲基)苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(20D)。将于甲醇(88mL)中的醛20C(2.5g, 8.8mmol)和甲胺(0.69g, 22mmol)加热到60℃并搅拌1小时。将混合物冷却到室温并添加硼氢化钠(0.33g, 8.8mmol)。将混合物搅拌30分钟,然后通过添加水(200mL)骤冷。将混合物用二氯甲烷(4×100mL)萃取且合并的萃取物用盐水(50mL)、硫酸钠干燥并在减压下浓缩。快速色谱(ISCO系统,二氧化硅,0-100%的(10%甲醇于乙酸乙酯中)于己烷中)提供呈凝胶的目标化合物(2.1g, 80%)。LRESIMS m/z 299.2 [M+H]⁺, $C_{15}H_{24}F_1N_2O_3$ 的计算值299.2。

[0511] 步骤3. 5-((2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙氧基)-5-氟苄基)(甲基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(20F)。将于丁醇(17mL)中的胺20D(2.1g, 7.0mmol)、酯20E(1.59g, 7.0mmol)和休尼格氏碱(7.0mL, 5.2g, 40mmol)于110℃下加热25分钟。将反应冷却并用水(250mL)稀释。将混合物用二氯甲烷(4×100mL)萃取且合并的萃取物用硫酸钠干燥。将混合物在减压下浓缩。快速色谱(ISCO系统,二氧化硅,20-100%乙酸乙酯于己烷中)提供呈固体的目标化合物(2.1g, 75%)。LRESIMS m/z 488.3 [M+H]⁺, $C_{24}H_{31}F_1N_5O_5$ 的计算值488.2。

[0512] 步骤4. 5-((2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙氧基)-5-氟苄基)(甲基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(20G)。于室温下将氢氧化钠(40mL, 2M于水中)添加到酯20F(2.1g, 4.3mmol)于四氢呋喃:甲醇(3:2, 100mL)中的搅拌溶液中。将反应加热到60℃并搅拌6.5小时。将混合物冷却到0℃并用盐酸(45mL, 2M于水中)酸化,然后用水(100mL)稀释。将混合物用乙酸乙酯(4×150mL)萃取且合并的萃取物用盐水(50mL)和硫酸钠干燥。将混合物在减压下浓缩以提供呈固体的目标化合物(1.92g, 97%)。LRESIMS m/z 460.2 [M+H]⁺, $C_{22}H_{27}F_1N_5O_5$ 的计算值460.2。

[0513] 步骤5. 5-((2-(2-氨基乙氧基)-5-氟苄基)(甲基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(20H)。于室温下将盐酸(5mL, 4M于二噁烷中)添加到羧酸20G(1.92g, 4.2mmol)于二氯甲烷(25mL)中的搅拌溶液中。将反应搅拌2小时,然后在减压下浓缩,以提供呈固体的目标化合物。LRESIMS m/z 360.2 [M+H]⁺, $C_{17}H_{10}F_1N_5O_3$ 的计算值360.2。

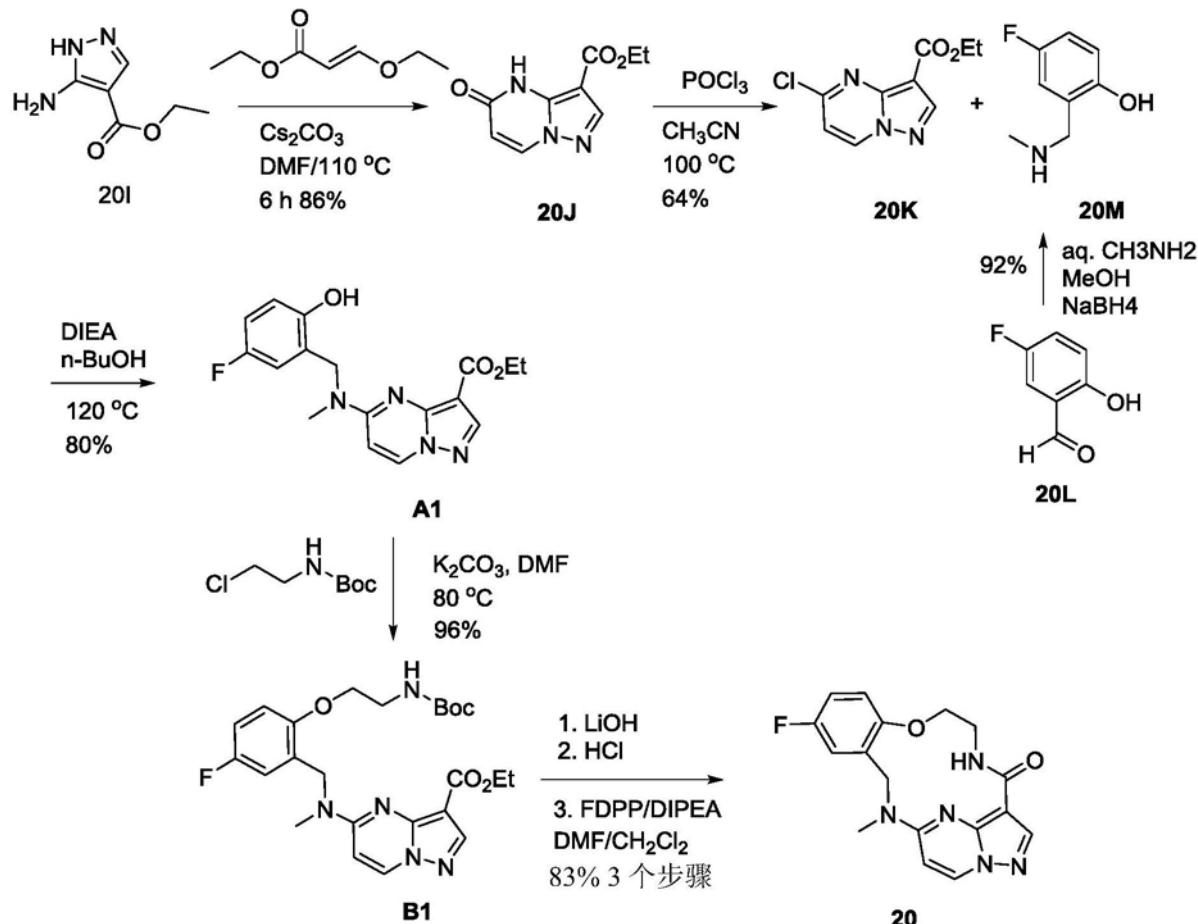
[0514] 步骤6. 在氩气气氛下,于-78℃下将HATU(1.67g, 4.4mmol)添加到羧酸20H(1.50g, 4.2mmol)和休尼格氏碱(7.28mL, 5.40g, 41.8mmol)于DMF:二氯甲烷(5:1, 60mL)中的搅拌溶液中。使反应缓慢升温到室温并搅拌3小时,然后用水(300mL)骤冷。将混合物用乙酸乙酯(3×100mL)、然后二氯甲烷(2×100mL)萃取,并且合并的萃取物用盐水(50mL)和硫酸钠干燥。将混合物在减压下浓缩。快速色谱(ISCO系统,二氧化硅,1-4%甲醇于二氯甲烷中)、随后从乙酸乙酯/甲醇重结晶提供呈固体的实例20(0.98g, 68%, 2步)。LRESIMS m/z 342.2 [M+H]⁺, $C_{17}H_{17}F_1N_5O_2$ 的计算值342.1; 1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.43 (dd, $J=6.9, 2.7$ Hz, 1H), 8.76

(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.19–7.25 (m, 1H), 7.03–7.07 (m, 2H), 6.72 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 5.64 (dd, $J=14.9, 1.5\text{Hz}$, 1H), 4.48 (dt, $J=10.2, 4.3\text{Hz}$, 1H), 4.04–4.10 (m, 2H), 3.81–3.87 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.38–3.46 (m, 1H)。

[0515] 实例20的替代合成：

[0516] 实例20还通过以下替代途径制备：

[0517]



[0518] 步骤1. 5-氧化-4H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(20J)。于20℃下在N₂下向20I(150.00g, 1.08mmol)和(E)-3-乙氧基丙-2-烯酸乙酯(292.16g, 2.03mol)于DMF(3.2L)中的溶液中一次性添加Cs₂CO₃(656.77g, 2.02mol)。将混合物于110℃下搅拌6小时。将混合物冷却到20℃并借助硅藻土垫过滤。滤饼用乙酸乙酯(3×30mL)洗涤。将滤液添加到H₂O(2L)并用HOAc酸化到pH=4。将所得沉淀物过滤,以获得呈白色固体的20J(173.00g, 834.98mmol, 86.36%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (d, $J=7.91\text{Hz}$, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.13 (d, $J=7.91\text{Hz}$, 1H), 4.27 (q, $J=7.11\text{Hz}$, 2H), 1.28 (t, $J=7.09\text{Hz}$, 3H)。

[0519] 步骤2. 5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(20K)。于20℃下在N₂下向20J(158.00g, 762.59mmol)于MeCN(1.6L)中的混合物中添加POCl₃(584.64g, 3.81mol)。将混合物于100℃下搅拌2小时。将混合物冷却到20℃并于0℃下分批倾倒于冰-水(5000mL)中并搅拌20分钟。将沉淀物过滤并干燥,以获得呈白色固体的20K(110.00g, 487.52mmol, 63.93%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (d, $J=7.28\text{Hz}$, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.41 (d, $J=7.15\text{Hz}$, 1H), 4.31 (q, $J=7.15\text{Hz}$, 2H), 1.32 (t, $J=7.09\text{Hz}$, 3H)。

[0520] 步骤3. 4-氟-2-甲基氨基甲基-苯酚(20M)。于25℃下在N₂下向20L(5.00g, 35.69mmol, 1.00eq.)于MeOH(50.00mL)中的溶液中一次性添加甲胺水溶液(8.8mL, 71.38mmol, 25%, 2.00eq)。将混合物于25℃下搅拌3小时,然后逐份添加NaBH₄(2.70g, 71.38mmol, 2.00eq)。并将混合物于25℃下再搅拌9小时。TLC显示反应完成。将混合物于45℃下于减压下浓缩。将残余物倾倒于水(50mL)中。水相用二氯甲烷(3×200mL)萃取且合并的有机相用盐水(200mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩以获得呈无色固体的20M(5.10g, 32.87mmol, 92.09%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 6.86(dt, J=3.0, 8.7Hz, 1H), 6.78-6.69(m, 2H), 3.93(s, 2H), 2.48(s, 3H)。

[0521] 步骤4. 5-[5-氟-2-羟基-苄基]-甲基-氨基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(A1)。向20M(33.70g, 217.17mmol, 1.00eq.)和20K(49.00g, 217.17mmol, 1.00eq.)于n-BuOH(740.00mL)中的悬浮液中添加DIPEA(159.98g, 1.24mol, 5.70eq.)。将反应混合物于120℃下在氮气下搅拌2小时。TLC显示反应完成。将溶液冷却到25℃,并然后移除溶剂。将残余物用水(500mL)稀释且用二氯甲烷(3×500mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(300mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩。残余物通过EtOAc(100mL)研磨以获得呈白色固体的A1(60.00g, 174.25mmol, 80.24%产率)。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ 9.71(s, 1H), 8.32(d, J=7.9Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 6.98-6.87(m, 3H), 6.37(d, J=7.9Hz, 1H), 4.82(s, 2H), 4.42(q, J=7.1Hz, 2H), 3.21(s, 3H), 1.39(t, J=7.1Hz, 3H)。

[0522] 步骤5. 5-[2-(2-叔丁氧基羰基氨基-乙氧基)-5-氟-苄基]-甲基-氨基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(B1)。向A1(102.85g, 298.6mmol, 1eq.)、(2-氯-乙基)-氨基甲酸叔丁基酯(56.33g, 313.5mmol, 1.05eq.)于DMF(854mL)中的溶液中添加K₂CO₃(206.41g, 1493mmol, 5.0eq.)。将混合物于80℃下加热20小时,其中通过LC-MS,起始材料到产物的转化率为约85%。向反应烧瓶中添加额外部分的(2-氯-乙基)-氨基甲酸叔丁基酯(5.633g, 31.35mmol, 0.1eq.)和K₂CO₃(41.282g, 298.6mmol, 1eq.)。将反应在80℃下再继续搅拌21小时。然后将混合物冷却到室温,用水(1000mL)骤冷并用EtOAc(3×900mL)萃取。然后将合并的有机萃取物用水(3×700mL)和盐水(500mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将所得残余物通过硅胶管柱用EtOAc/己烷(0-70%)洗脱来纯化,以获得呈白色固体的B1(128.74g, 96.7%产率)。LC-MS(ESI) m/z 510.1(M+Na)⁺; ¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ 8.30(s, 1H), 8.26(s, 1H), 6.92(td, J=8.6, 3.3Hz, 1H), 6.83-6.76(m, 1H), 6.31(s, 1H), 4.93(s, 2H), 4.51-4.44(m, 1H), 4.36(q, J=7.2Hz, 2H), 4.03(t, J=4.9Hz, 2H), 3.69-3.63(m, 1H), 3.51(s, 2H), 3.30(s, 2H), 1.44(s, 9H), 1.41-1.35(t, J=7.2Hz, 3H)。

[0523] 步骤6. 11-氟-14-甲基-6,7,13,14-四氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧杂三氮杂十三烷环-4(5H)-酮(20)。向B1(128.74g, 264.07mmol, 1eq.)于甲醇(750mL)和THF(250mL)中的溶液中添加于H₂O(250mL)中的LiOH·H₂O(55.40g, 1320mmol, 5.0eq.)。将澄清溶液在70℃下加热2小时。将反应在0℃下利用HCl水溶液(2M, 250mL)中和到pH<5,且然后用CH₂Cl₂(1×1000mL, 3×500mL)萃取。合并的有机物用盐水(300mL)洗涤,并且经Na₂SO₄干燥。过滤后,蒸发并高真空干燥,获得白色固体(126.47g, 275.25mmol, 104%产率)。于0℃下向酸(121.30g, 264mmol)于CH₂Cl₂(996mL)中的溶液中添加于二噁烷中的HCl(4M, 204mL)。自0℃至室温持续搅拌27小时,直到通过LC-MS显示de-Boc完成。将白色固体过滤,用DCM(400mL)洗涤,并高真空干燥以提供胺3HCl盐的白色固体(123.55克),其未经进一

步纯化直接使用。向DIPEA (169.4g, 228mL, 1310毫摩尔) 于DMF (3.7L) 和CH₂Cl₂ (1.0L) 中的溶液中添加酸胺HCl盐 (22.92g, 49.0mmol, 1.00eq.)。固体完全溶解之后, 添加于CH₂Cl₂中的二苯基次膦酸五氟苯基酯(FDPP) (1.1M, 19.76g, 51.44mmol, 1.05eq.)。通过LC-MS, 偶合在30分钟内完成, 并然后根据与第一部分相同的程序添加第二部分盐和FDPP。每30分钟重复盐、随后FDPP的添加且通过LC-MS监测每一添加循环。将所有盐 (123.55g, 264mmol, 1.00eq) 和FDPP (106.44g, 277mmol, 1.05eq.) 分批添加到反应烧瓶中。将反应溶液浓缩到约500mL的体积且形成大量沉淀物。将固体产物20过滤并用DMF (50mL×3) 洗涤。将滤液倾倒于水 (2L) 中且沉淀出额外产物。将固体产物过滤并用水 (100mL×3) 洗涤。将合并的固体产物干燥, 并且重新溶解于10%于二氯甲烷中的甲醇 (1.5L) 且然后添加乙酸乙酯 (1L)。将溶液浓缩到约500mL且形成大量白色固体。过滤并高真空干燥之后, 获得白色固体化合物20 (74.58g, 83%产率)。

[0524] 实例20的粉末X-射线衍射 (PXRD)。

[0525] 将实例20的试样结晶多晶形1转移到零背景板中用于PXRD分析。PXRD数据是使用布鲁克(Bruker) D8X-射线衍射仪根据制造商建议程序获得。用于扫描的参数: 2-θ范围: 4.5到39.1度; 步阶大小: 0.02度; 步阶时间: 1秒; 分析时间: 180秒。

[0526] 所测量衍射峰通常具有±0.1度(2θ)的误差。

[0527] 结果显示于图1总。数据汇总于表1中。

[0528] 表1

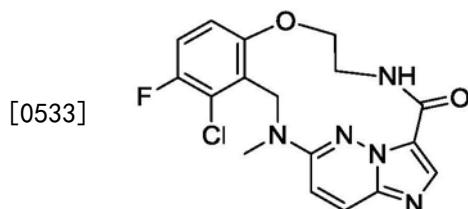
[0529]

2-θ (度数)	d-值	峰强度 (计数)	峰强度 (%)
10.68	9.611	31.15	5.2
11.96	8.586	19.11	2.9
15.26	6.737	20.92	4.4
19.64	5.244	27.57	6.4
21.94	4.701	452.41	100
23.96	4.309	91.85	18.2
26.82	3.857	10.92	2.2

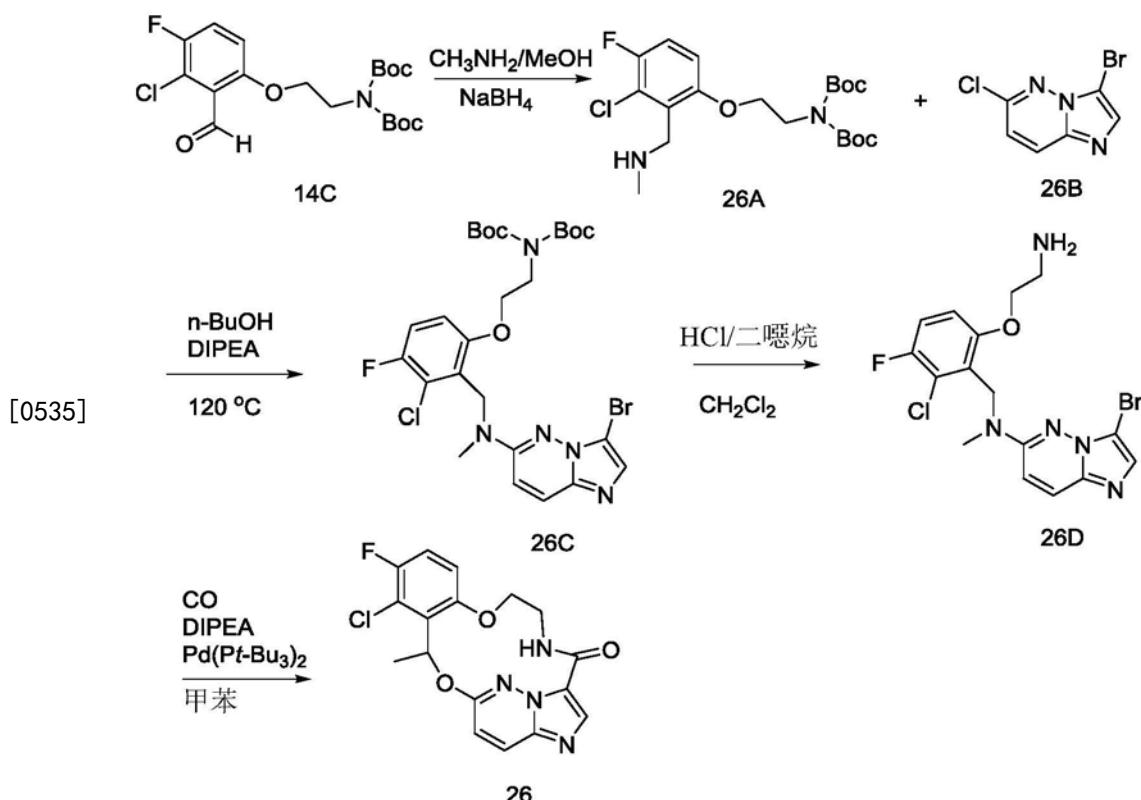
[0530] 实例20的差示扫描量热法 (DSC)。

[0531] 图2中所示的DSC测量是使用精工(Seiko) SSC/5200型差示扫描量热计实施。使7.92mg实例20的试样结晶多晶形1在36°C下平衡, 并然后以10°C/分钟的速率斜坡升温到380°C。实例20的试样结晶多晶形1显示熔点为298.9°C。

[0532] 实例26



[0534] 实例26可根据以下方案来制备:



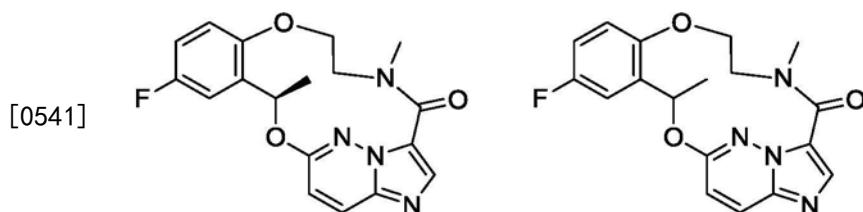
[0536] 步骤1. 将异丙醇钛(IV) (1.3当量)添加到甲胺于甲醇中的市售溶液(2M, 3当量)中, 随后添加起始醛14C (1.0当量)。将反应混合物于环境温度下搅拌5小时, 此后添加硼氢化钠 (1.0当量) 并将所得混合物进一步再搅拌2小时的时期。然后通过添加水使反应骤冷, 将所得无机沉淀物过滤并用EtOAc洗涤。将有机层分离且水性部分进一步用EtOAc (x2) 萃取。将合并的萃取物干燥 (K_2CO_3) 并在真空中浓缩, 以获得26A。

[0537] 步骤2. 将化合物26A (1当量) 和DIPEA (2当量) 于n-BuOH (0.2M) 中的混合物于120 °C下加热过夜, 冷却到环境温度, 并然后浓缩。将残余物用硅胶管柱用EtOAc/己烷洗脱来纯化, 以提供产物26B。

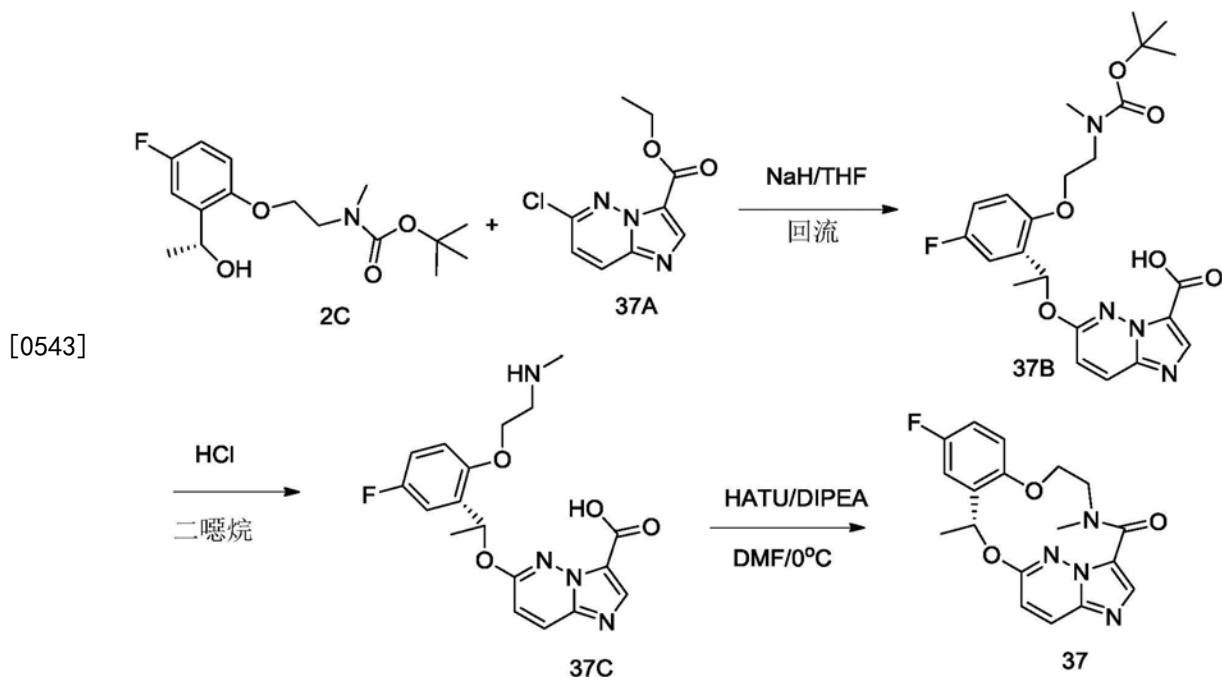
[0538] 步骤3. 向化合物26B (1当量) 于 CH_2Cl_2 (0.2M) 中的溶液中添加4M HCl /二噁烷 (10当量) 并将混合物搅拌, 直到所有26B转化为26C为止, 浓缩之后, 将残余物于反相制备型HPLC中纯化, 以提供26C。

[0539] 步骤4. 向26C (1当量) 和DIPEA (2当量) 于甲苯 (0.01M) 中的溶液中添加Pd ($\text{P}-\text{t-Bu}_3$)₂ (1当量)。将反应混合物在100 °C下在4巴CO下加热过夜, 并然后浓缩。将残余物在硅胶柱上用EtOAc/己烷洗脱量纯化, 以提供26。

[0540] 实例37和37-1.



[0542] 实例37和37-1可根据以下方案从外消旋或镜像异构体富集的起始材料来制备:

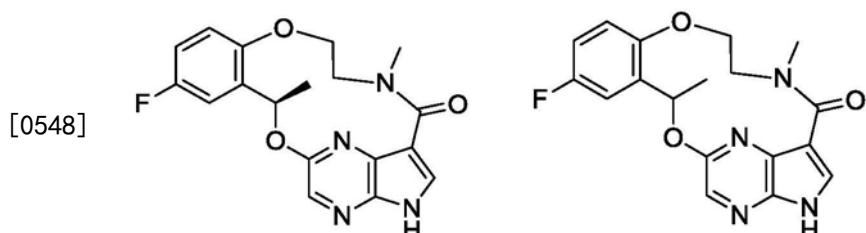


[0544] 步骤1. 化合物37B是从化合物2C和化合物37A使用针对实例2的合成A的步骤2所述的方法来制备。

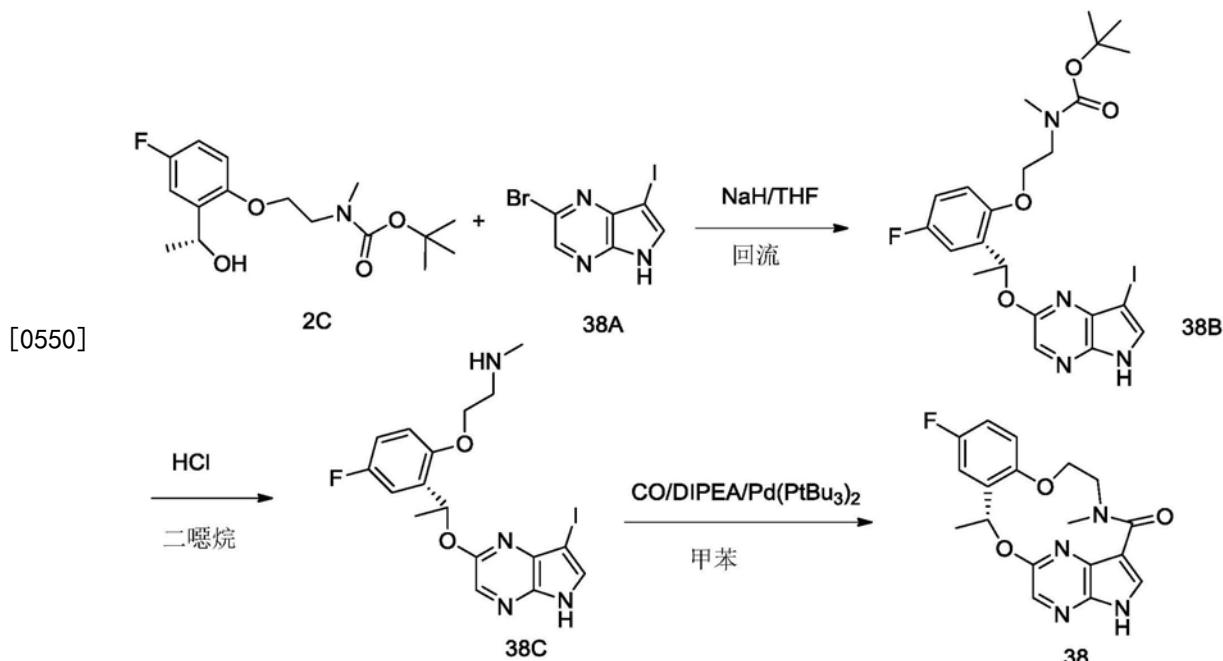
[0545] 步骤2. 化合物37C是从化合物37B使用实例2的合成A的步骤3中所述的方法来制备。

[0546] 步骤3. 实例37是从化合物37C使用实例2的合成A的步骤4中所述的方法来制备。

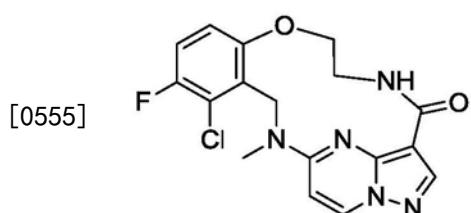
[0547] 实例38和38-1.



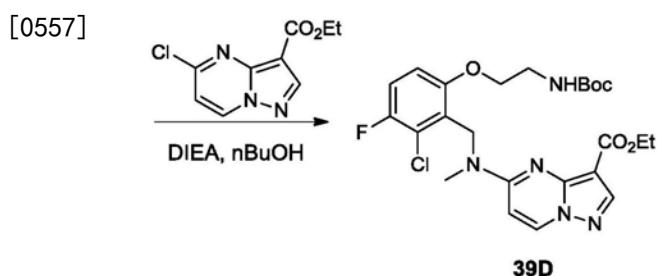
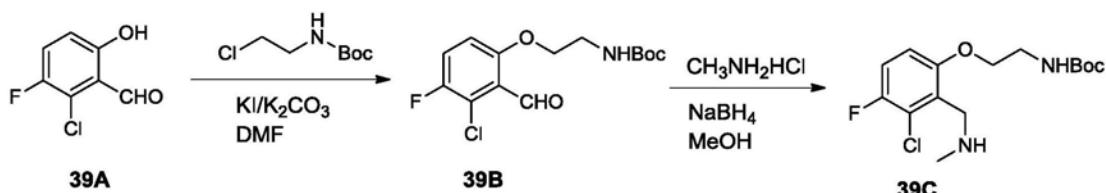
[0549] 实例38和38-1可根据以下方案从外消旋或镜像异构体富集的起始材料来制备：

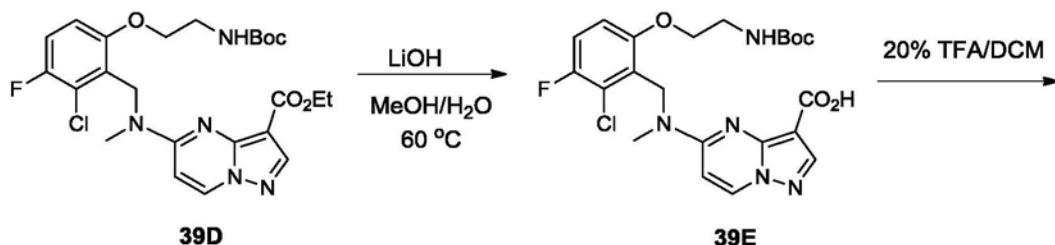


[0551] 步骤1. 化合物38B是从化合物2C和38A如实例2的合成A的步骤2中所述制备。
 [0552] 步骤2. 化合物38C是从化合物38B使用实例2的合成A的步骤3中所述的方法制备。
 [0553] 步骤3. 实例38是从化合物38C使用实例2的合成B的步骤4中所述的方法制备。
 [0554] 实例39

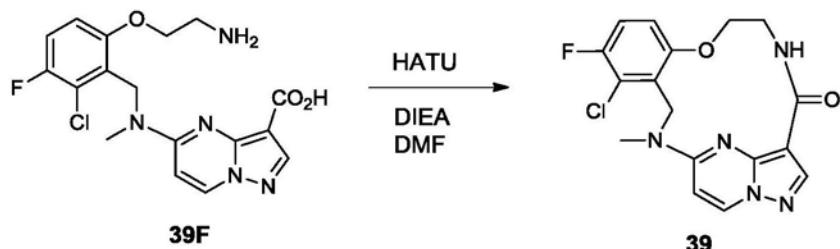


[0556] 实例39是根据以下方案制备：





〔0558〕



[0559] 步骤1. 2-(3-氯-4-氟-2-甲酰基-苯氧基)-乙基]-氨基甲酸叔丁基酯(39B)。向2-氯-3-氟-6-羟基-苯甲醛(39A, 53mg, 0.3mmol)和(2-氯-乙基)-氨基甲酸叔丁基酯(135mg, 0.75mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加KI(2.0mg, 0.012mmol)和K₂CO₃(105mg, 0.75mmol)。将混合物于100℃下微波处理2小时。然后将混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用水(3×20mL)和盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,以获得39B。粗制残余物直接用于下一步骤中。LC-MS: (ESI) m/z 340.3 (M+Na)⁺。

[0560] 步骤2. {[2-(3-氯-4-氟-2-甲基氨基甲基-苯氧基)-乙基]-氨基甲酸叔丁基酯(39C)。向39B (95.4mg, 0.3mmol) 于MeOH (3mL) 中的溶液中添加甲胺盐酸盐 (50.7mg, 0.75mmol)。将混合物于60 °C 下搅拌30分钟。然后将溶液冷却到环境温度并添加NaBH4 (11.1mg, 0.3mmol)。将混合物在环境温度下搅拌2小时。然后将溶液用水 (50mL) 稀释并用DCM (3 × 20mL) 萃取。将合并的有机层经Na2SO4 干燥并浓缩, 以获得39C。粗制残余物直接用于下一步骤中。LC-MS: (ESI) m/z 333.3 (M+H)⁺。

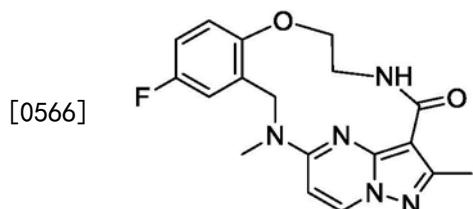
[0561] 步骤3. 5-{{[6-(2-叔丁氧基羰基氨基-乙氧基)-2-氯-3-氟-苄基]-甲基-氨基}-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(39D)。向20K(67.5mg, 0.3mmol)和39C(99.9mg, 0.3mmol)于n-BuOH(2.0mL)中的溶液中添加DIEA(1.0mL)。将混合物于微波下于150℃下加热2小时。然后将混合物用水稀释并用DCM(3×20mL)萃取。有机层经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过纯化硅胶管柱色谱,以获得呈黄色液体的17。LC-MS: (ESI) m/z 522.5 (M+H)⁺。

[0562] 步骤4. 5-{{[6-(2-叔丁氧基羰基氨基-乙氧基)-2-氯-3-氟-苄基]-甲基-氨基}-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(39E)。向39D(40mg, 0.0776mmol)于MeOH(1mL)中的溶液中添加LiOH(16mg, 0.38mmol)和H₂O(1mL)。将混合物于60℃下搅拌4小时。将溶液冷却到环境温度,部分浓缩并通过HCl水溶液(1N)酸化,直到pH 2-3。将水性混合物用DCM(3×10mL)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩,以获得39E。粗制残余物直接用于下一步骤中。LC-MS: (ESI) m/z 494.3 (M⁺H)⁺。

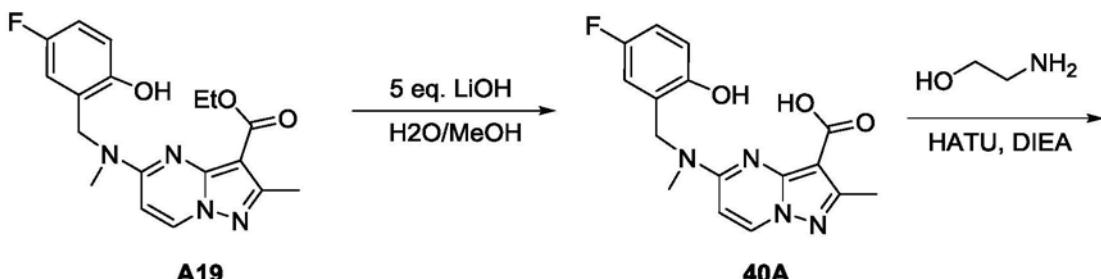
[0563] 步骤5. 5- {[6-(2-氨基-乙氧基)-2-氯-3-氟-苄基]-甲基-氨基}-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(39F)。向39E(40mg, 0.0776mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(0.4mL)。将溶液搅拌1小时。在旋转蒸发下移除溶剂。将残余物利用DCM重新溶解并重新浓缩(3X)，以获得呈泡沫状固体的39F。LC-MS: (ESI) m/z 393.5 ($M+H$)⁺。

[0564] 步骤6. 向39F (36mg, 0.078mmol) 于10mL DCM中的溶液中添加DIEA (0.20mL, 1.15mmol)。将溶液用干冰/丙酮浴冷冻并添加HATU (40.0mg, 0.11mmol)。将溶液缓慢升温到环境温度。将混合物用水 (50mL) 稀释且用EtOAc (3×50mL) 萃取。将合并的有机层用水 (3×50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。将所得残余物通过硅胶管柱 (0–5% MeOH/DCM) 纯化, 获得呈白色固体的实例39 (6.2mg, 23.4%)。LC-MS (ESI) m/z 376.5 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) 89.51 (s, 1H), 8.40–8.33 (m, 2H), 7.03 (ddd, J=8.9, 8.0, 0.7Hz, 1H), 6.78 (dd, J=9.3, 4.2Hz, 1H), 6.40 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.97 (dd, J=15.0, 2.1Hz, 1H), 4.49–4.43 (m, 1H), 4.31 (ddd, J=10.9, 6.4, 4.5Hz, 1H), 4.12–4.03 (m, 1H), 3.91 (d, J=14.9Hz, 1H), 3.72–3.63 (m, 1H), 3.56 (s, 3H)。

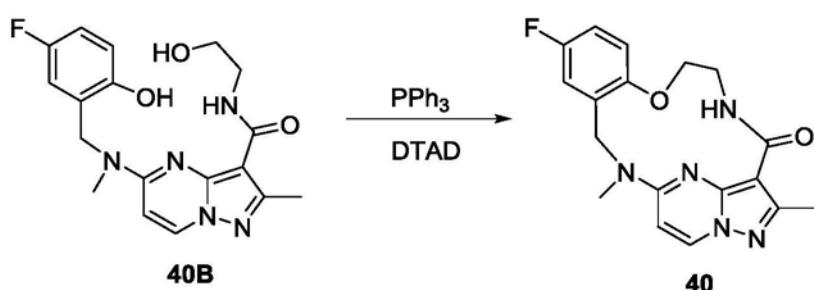
[0565] 实例40



[0567] 实例40是如以下方案中所示制备：



〔0568〕



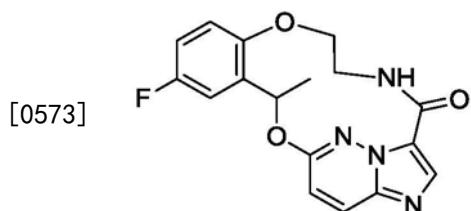
[0569] 步骤1. 5-[(5-氟-2-羟基-苄基)-甲基-氨基]-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸 (40B)。向19A (75mg, 0.14mmol) 于甲醇 (2mL) 中的溶液中添加LiOH (60mg, 1.4mmol) 和H₂O (2mL)。将混合物于60 °C 下搅拌4小时。将溶液冷却到环境温度, 部分浓缩并通过HCl水溶液 (1N) 酸化直到pH 2-3。将所得悬浮液用EtOAc (3 × 20mL) 萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 以获得40A。LC-MS (ESI) m/z 331.6 (M+H)⁺。

[0570] 步骤2. 5-[(5-氟-2-羟基-苄基)-甲基-氨基]-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(2-羟基-乙基)-酰胺(40B)。于0℃下向40A(140mg, 0.42mmol)和2-氨基-乙醇(244mg, 4mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加DIEA(0.20mL, 1.15mmol)和HATU(380.0mg, 1.0mmol)。将溶液缓慢升温到环境温度。然后将混合物用水(25mL)稀释且用EtOAc(3×25mL)萃取。将合

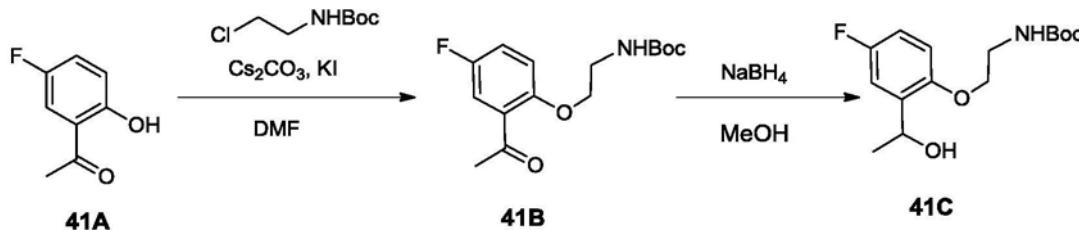
并的有机层用HCl (1N, 3 × 20mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。将所得残余物通过硅胶管柱用0–5% MeOH/DCM (10CV) 洗脱纯化, 获得呈白色固体的40B (74mg, 47%)。LC-MS (ESI) m/z 374.3 (M+H)⁺。

[0571] 步骤3. 于0℃下向40B (74mg, 0.2mmol) 于THF (3mL) 和DCM (3mL) 中的溶液中添加PPh₃ (131mg, 0.5mmol) 和偶氮二甲酸二叔丁基酯(DTAD) (115mg, 0.5mmol)。使混合物升温到环境温度并再搅拌4小时。将溶剂移除且残余物通过硅胶管柱用0-10% , MeOH/DCM (10CV) 洗脱、随后制备型TLC纯化, 以获得呈白色固体的实例40 (15mg)。LC-MS (ESI) m/z 356.5 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) 88.12 (d, J=7.7Hz, 1H) , 6.93 (ddd, J=9.0, 3.1, 0.9Hz, 1H) , 6.78 (ddd, J=9.0, 7.3, 3.0Hz, 1H) , 6.71 (dd, J=9.1, 4.5Hz, 1H) , 6.28 (d, J=7.7Hz, 1H) , 5.77 (dd, J=15.2, 1.7Hz, 1H) , 4.38-4.33 (m, 1H) , 3.98 (s, 1H) , 3.91 (d, J=1.4Hz, 1H) , 3.78 (dd, J=15.1, 0.9Hz, 1H) , 3.45 (s, 3H) , 3.43-3.36 (m, 1H) , 2.45 (s, 3H)。

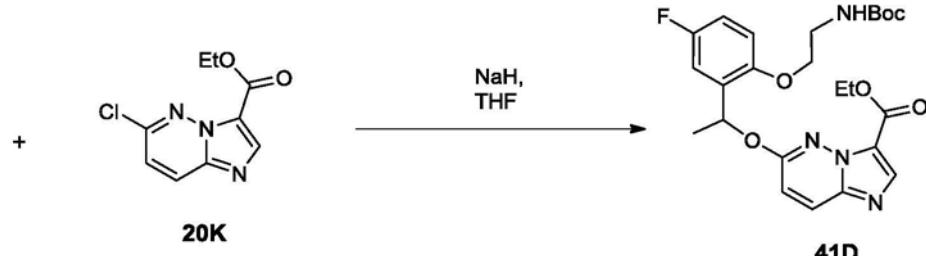
[0572] 实例41



[0574] 实例41是使用以下方案中所示的方法制备：



[0575]



[0576] 步骤1: [2-(2-乙酰基-4-氟-苯氧基)-乙基]-氨基甲酸叔丁基酯(41B)。向1-(5-氟-2-羟基-苯基)-乙酮(41A, 773mg, 5.0mmol)和(2-氯-乙基)-氨基甲酸叔丁基酯(1.80g, 10.0mmol)于DMF(20mL)中的混合物中添加KI(2.0mg, 0.012mmol)和Cs₂CO₃(3.26g, 10.0mmol)。将混合物在80℃下搅拌过夜。然后将混合物冷却到环境温度,用EtOAc稀释,并用1N NaOH(5×10mL)洗涤,直到LCMS显示无1-(5-氟-2-羟基-苯基)-乙酮峰为止。将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩。然后将残余物通过硅胶管柱用EtOAc/己烷(0-30%, 10CV)洗脱来纯化,以获得呈黄色固体的所需产物41B(1.1g, 73.8%)。LC-MS (ESI) m/z 320.3 (M+Na)⁺。

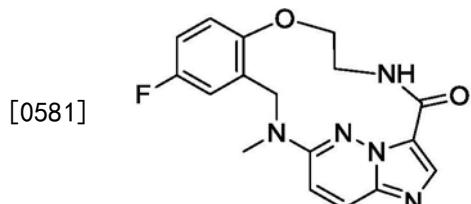
[0577] 步骤2. (2-(4-氟-2-(1-羟乙基)苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(41C)。向41B(1.0g, 3.36mmol)于MeOH(10mL)中的溶液中分批添加NaBH₄(640mg, 16.8mmol)。将混合物在

环境温度下搅拌2小时。然后将溶液用水(50mL)稀释并用DCM($3 \times 20\text{mL}$)萃取。合并的DCM层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。残余物通过硅胶管柱用 $\text{EtOAc}/\text{己烷}$ (0-50%, 10CV)洗脱来纯化,以获得呈浅黄色固体的所需产物(0.75g, 75%)。LC-MS (ESI) m/z 322.3 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺; ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) 87.11 (dd, $J=9.2, 3.4\text{Hz}$, 1H), 6.89 (ddd, $J=9.0, 7.9, 3.2\text{Hz}$, 1H), 6.77 (dd, $J=8.9, 4.4\text{Hz}$, 1H), 5.09 (q, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 4.92 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.03 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 3.62-3.50 (m, 2H), 1.49 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.45 (s, 9H)。

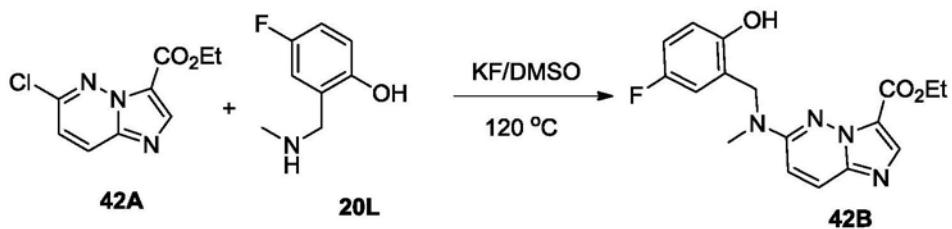
[0578] 步骤3. 6-{1-[2-(2-叔丁氧基羰基氨基-乙氧基)-5-氟-苯基]-乙氧基}-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酸乙酯(41D)。于-78°C下向41C(600mg, 2.0mmol)和{2-[4-氟-2-(1-羟基-乙基)-苯氧基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯(450mg, 2.0mmol)于无水THF(40.0mL)中的溶液中分批添加 NaH (60%, 80mg, 2.0mmol)。将悬浮液于-78°C下搅拌4小时并使其升温到0°C, 并再搅拌4小时。然后将混合物置于冰箱中于-20°C下过夜。然后将混合物用冰与1N HCl 的混合物骤冷并用 EtOAc ($3 \times 20\text{mL}$)萃取。有机层经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩并纯化两次, 以获得呈黄色固体的所需产物(240mg, 25%)。LC-MS (ESI) m/z 511.6 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺; ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.16 (s, 1H), 7.90 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 7.16 (dd, $J=9.0, 3.2\text{Hz}$, 1H), 0.95 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 6.90-6.88 (m, 1H), 6.81-6.78 (m, 1H), 6.68 (q, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 5.84-5.68 (m, 1H), 4.38 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.15-4.09 (m, 2H), 3.60-3.52 (m, 2H), 1.65 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.38 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.35 (s, 9H)。

[0579] 步骤4. 化合物41D是使用类似于那些本文所述的方法转化为实例41。MS: 343.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) 89.82 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.18 (dd, $J=8.9, 3.2\text{Hz}$, 1H), 7.01-6.94 (m, 2H), 6.83 (dd, $J=9.0, 4.3\text{Hz}$, 1H), 6.60-6.53 (m, 1H), 4.63-4.52 (m, 1H), 4.27-4.16 (m, 1H), 4.16-4.04 (m, 1H), 3.70-3.56 (m, 1H), 1.70 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)

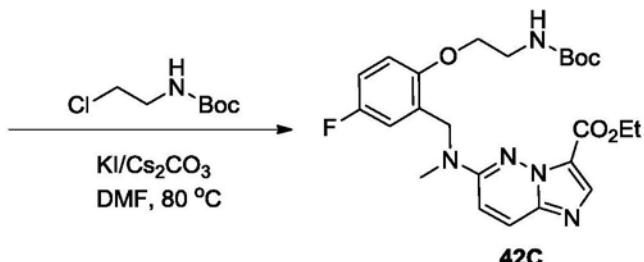
[0580] 实例42



[0582] 实例42是使用以下方案中所示的方法制备:



[0583]

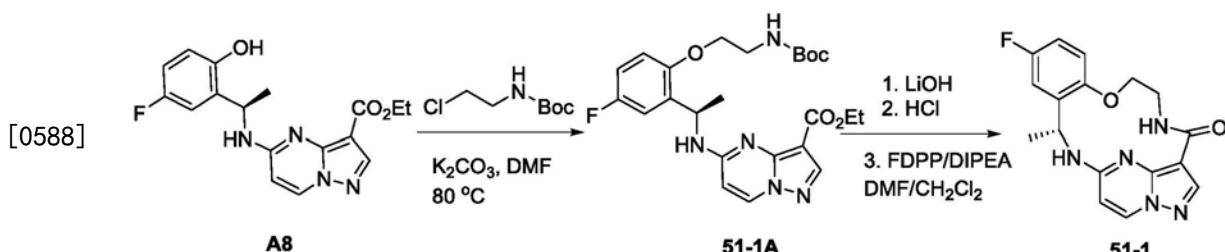


[0584] 步骤1. 6-[(5-氟-2-羟基-苯基)-甲基-氨基]-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酸乙酯(42B)。向4-氟-2-甲基氨基甲基-苯酚(20L, 305.2mg, 1.97mmol)和6-氯-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酸乙酯(42A, 230mg, 1.02mmol)于DMSO(5mL)中的混合物中添加KF(180mg, 3.01mmol)。将反应混合物于120℃下在氮气下搅拌18小时。然后将溶液冷却到环境温度, 用水(20mL)稀释并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层进一步用水(3×50mL)和盐水(50mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。然后将残余物通过硅胶管柱用EtOAc/己烷(0-50%, 10CV)洗脱来纯化, 以获得呈白色固体的所需产物(240mg, 69%)。LC-MS (ESI) m/z 345.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 88.61 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.00-6.86 (m, 4H), 4.78 (s, 2H), 4.47 (qd, J=7.2, 0.5Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 1.41 (td, J=7.1, 0.5Hz, 3H)。

[0585] 步骤2. 6-{[2-(2-叔丁氧基羰基氨基-乙氧基)-5-氟-苯基]-甲基-氨基}-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酸乙酯(42C)。向6-[(5-氟-2-羟基-苯基)-甲基-氨基]-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酸乙酯(2B, 200mg, 0.58mmol)和(2-氯-乙基)-氨基甲酸叔丁基酯(209mg, 1.16mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加K₂CO₃(200mg, 1.45mmol)和KI(2.0mg, 0.012mmol)。将混合物在氮气下于90℃下加热4小时。然后混合物用水(20mL)稀释且用EtOAc(3×10mL)萃取。然后将合并的有机层用水(3×5mL)和盐水(2×5mL)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩。将所得残余物通过硅胶管柱用EtOAc/己烷(0-100%, 10CV)洗脱纯化, 以获得呈白色固体的42C(203mg, 76%)。LC-MS (ESI) m/z 510.1 (M+Na)⁺; ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ (ppm) 8.16 (s, 1H), 7.85 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.00 (dd, J=8.9, 3.2Hz, 1H), 6.95-6.87 (m, 2H), 6.80 (dd, J=8.9, 4.3Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.41 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.04 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.56-3.50 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.40 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0586] 步骤3. 化合物42C是使用类似于那些本文所述的方法转化为实例42。MS:342.5 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 10.01 (d, J=6.9Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 7.00 (d, J=10.0Hz, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.84 (dd, J=9.1, 4.5Hz, 1H), 5.69 (dd, J=15.8, 1.6Hz, 1H), 4.55 (dt, J=9.9, 3.7Hz, 1H), 4.20-4.09 (m, 2H), 3.98 (dd, J=15.9, 1.0Hz, 1H), 3.66-3.62 (m, 1H), 3.61 (s, 3H)。

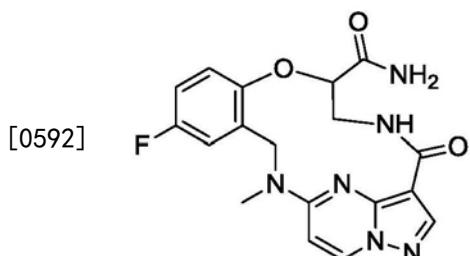
[0587] 实例51-1



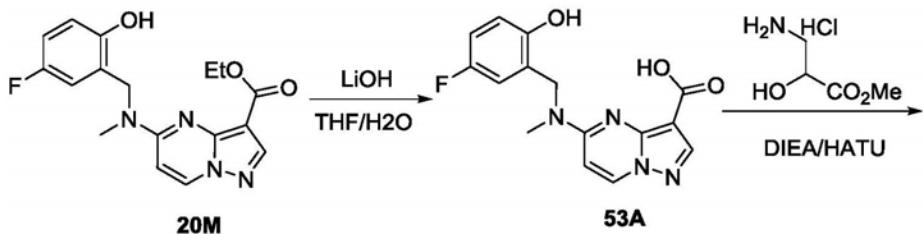
[0589] 步骤1向A8 (399.4mg, 1.16mmol) 和 (2-氯乙基) 氨基甲酸叔丁基酯 (260.5mg, 1.45mmol) 于DMF (5.8mL) 中的溶液中添加K₂CO₃ (801.6mg, 5.80mmol) 并在搅拌的同时于80℃下加热6小时。使反应冷却到环境温度并用DCM (3mL) 稀释, 借助注射器式过滤器过滤, 并在减压下浓缩。快速色谱 (ISCO系统, 二氧化硅 (12g), 0-70% 乙酸乙酯于己烷中) 提供51-1A (407.4mg, 0.836mmol, 72% 产率)。

[0590] 步骤2. 于环境温度下向51-1A (407.4mg, 0.836mmol) 于MeOH (6mL) 和THF (4mL) 中的溶液中添加LiOH水溶液 (2M, 4.0mL)。将反应溶液于70℃下加热2小时。将反应烧瓶冷却到环境温度, 用水和甲醇稀释, 并然后用HCl水溶液 (2M, 4mL) 骤冷到pH<5。将混合物用DCM (3×5mL) 萃取, 经Na₂SO₄干燥, 在减压下浓缩, 并在高真空下干燥过夜。向酸产物于DCM (6mL) 中的溶液中添加4M于1,4-二噁烷中的HCl (2.97mL)。将混合物于室温下搅拌3小时, 并然后在减压下浓缩并在高真空下干燥。于室温下向de-Boc产物和FDPP (352.9mg, 0.918mmol) 于DMF (21mL) 中的溶液中添加休尼格氏碱 (539.5mg, 0.327mmol)。将混合物搅拌2.5小时, 并然后用2M Na₂CO₃溶液 (21mL) 使反应骤冷。将混合物搅拌15分钟且然后用DCM (4×10mL) 萃取。合并的萃取物经Na₂SO₄干燥, 并且在减压下浓缩。残余物用快速色谱 (ISCO系统, 二氧化硅 (12g), 0-11.25% 甲醇于二氯甲烷中) 纯化, 以提供51-1 (164.0mg, 0.480mmol, 57.55% 产率, 三步)。

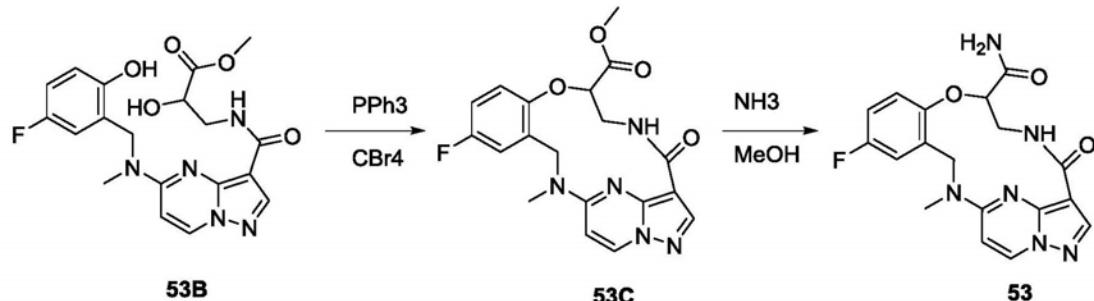
[0591] 实例53



[0593] 实例53是使用以下方案中所示的方法制备：



[0594]



[0595] 步骤1. 5-[1-(5-氟-2-羟基-苯基)-乙基氨基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(53A)。向5-[(5-氟-2-羟基-苯基)-甲基-氨基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(20M, 300mg, 0.87mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中添加LiOH(420mg, 10mmol), 随后添加5mL H₂O。将混合物于60℃下搅拌4小时。将溶液冷却到环境温度, 部分浓缩并用1N HCl酸化直到pH 2-3。将所得悬浮液用EtOAc(3×20mL)萃取。经Na₂SO₄干燥合并的有机层并浓缩。残余物直接用于下一步骤中。LCMS (ESI⁺) m/z 317.4 (M+H)⁺。

[0596] 步骤2. 3-({5-[(5-氟-2-羟基-苄基)-甲基-氨基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基}-氨基)-2-羟基-丙酸甲酯(53B)。于0℃下向53A(80mg, 0.25mmol)和3-氨基-2-羟基-丙酸甲酯盐酸盐(70mg, 0.5mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加DIPEA(1.0mL, 5.7mmol), 随后添加HATU(140.0mg, 0.5mmol)。将溶液缓慢升温到环境温度。将混合物用水(25mL)稀释且用EtOAc(3×25mL)萃取。将合并的有机层用1N HCl(3×20mL)和盐水(50mL)洗涤, 并经Na₂SO₄干燥。将溶剂移除且所得白色固体直接用于下一步骤。LC-MS (ESI⁺) m/z 418.4 (M+H)⁺。

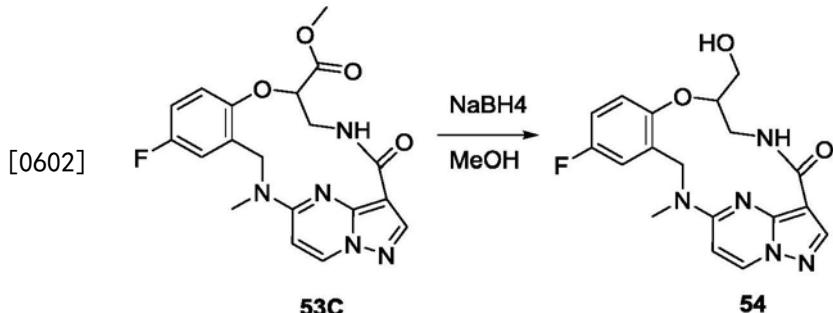
[0597] 步骤3. 11-氟-14-甲基-4-氧代-4,5,6,7,13,14-六氢-1,15-乙烯桥基吡唑并[4,3-f] [1,4,8,10] 苯并氧杂三氮杂十三烷环-7-甲酸甲酯(53C)。向53B (83mg, 0.2mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液中添加PPh₃ (263mg, 1.0mmol), 随后添加CBr₄ (332mg, 1.0mmol)。将混合物在环境温度下搅拌过夜。将溶剂移除且并将残余物重新溶解于DMF (5mL) 中, 随后添加K₂CO₃ (116.8mg, 0.84mmol)。然后将混合物于80℃下搅拌, 直到完全形成所需产物为止。将混合物用EtOAc稀释且用水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩。残余物通过硅胶管柱 (0-10%, MeOH/DCM) 纯化, 以获得呈白色固体的53C (40mg)。LC-MS (ESI⁺) m/z 400.2 (M+H)⁺。

[0598] 步骤4. 向53C (20mg, 0.05mmol) 中添加NH₃的MeOH溶液 (7N, 2mL)。将混合物在60℃下搅拌过夜。将溶剂移除且残余物通过硅胶管柱 (0-10%, MeOH/DCM) 纯化, 以获得呈灰白色固体的实例53 (8mg)。LC-MS (ESI⁺) m/z 385.5 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 8.41 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.99-6.92 (m, 2H), 6.77 (dd, J=6.2, 3.5Hz, 1H), 6.38 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.63-5.44 (m, 2H), 5.09 (dd, J=11.0, 8.4Hz, 1H), 4.38 (dd, J=14.7, 11.0Hz, 1H), 4.28-4.17 (m, 1H), 4.17-4.07 (m, 2H), 3.22 (s, 3H)。

[0599] 实例54

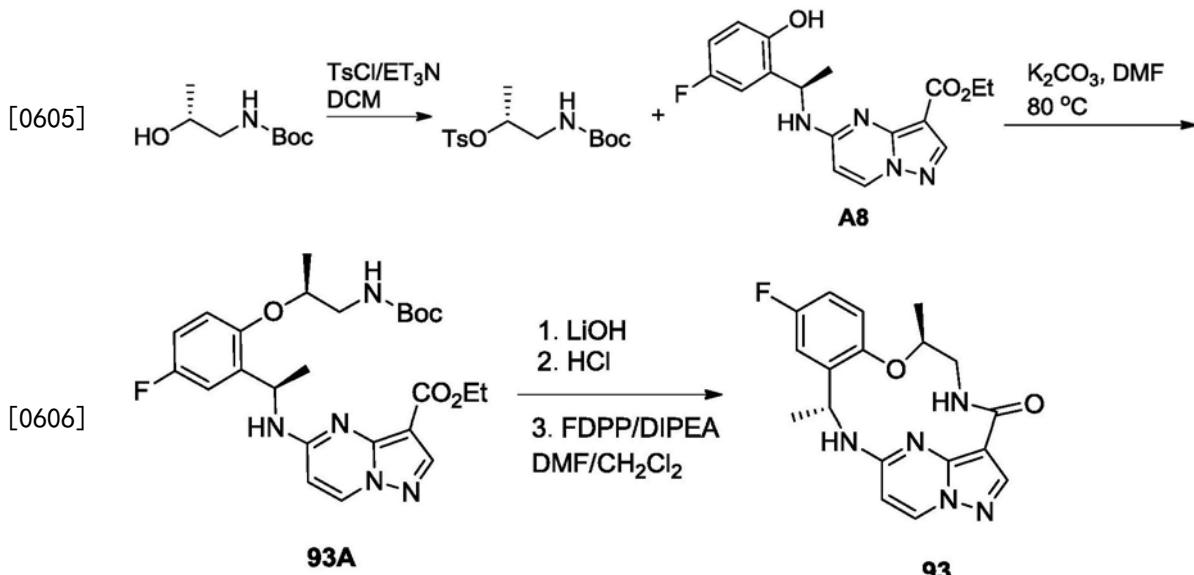


[0601] 实例54是使用以下方案中所示的方法制备：



[0603] 向化合物53C (20mg, 0.05mmol) 于MeOH (2mL) 中的溶液中逐份添加NaBH₄ (19mg, 0.5mmol)。将混合物搅拌4小时。将溶剂移除且残余物通过硅胶管柱 (0-10%, MeOH/DCM) 纯化, 以获得呈白色固体的所需产物 (8mg)。LC-MS (ESI⁺) m/z 372.5 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) 88.39 (s, 1H), 8.32 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.01-6.85 (m, 3H), 6.35 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.55-5.43 (m, 1H), 4.92-4.82 (m, 1H), 4.09-3.98 (m, 2H), 3.80-3.70 (m, 3H), 3.23 (s, 3H)。

[0604] 实例93



[0607] 步骤1. 向 (R)- (2-羟基丙基) 氨基甲酸叔丁基酯 (1.00g, 5.71mmol) 和对甲苯磺酰氯 (1.14g, 6.00mmol) 于 DCM (29mL) 中的溶液中添加三乙胺 (1.44g, 14.28mmol) 并将混合物于室温下搅拌48小时。将反应溶液在减压下浓缩且残余物用快速色谱 (ISC0 系统, 二氧化硅 (40g), 0-20% 乙酸乙酯于己烷中) 纯化, 以提供 (R)-4-甲基苯磺酸1-((叔丁氧基羰基) 氨基) 丙-2-基酯 (1.12g, 3.40mmol, 59.54% 产率)。

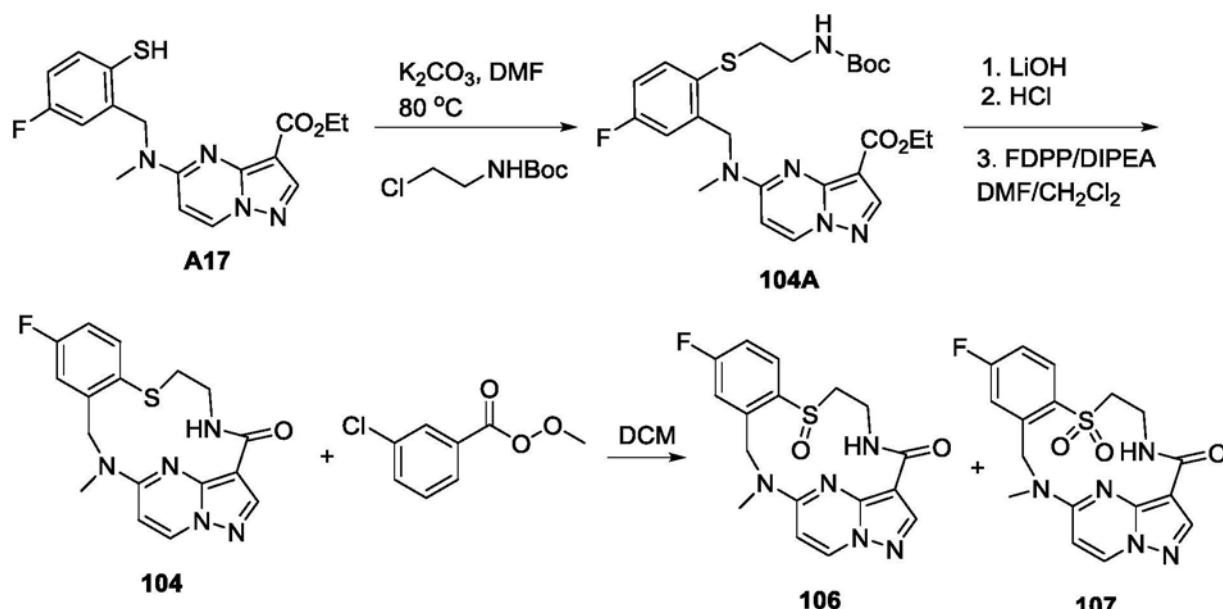
[0608] 步骤2. 向A8 (100.00mg, 0.290mmol) 和 (R)-4-甲基苯磺酸1-((叔丁氧基羰基)氨基)丙-2-基酯 (143.50mg, 0.436mmol) 于DMF (1.45mL) 中的溶液中添加 K_2CO_3 (200.7mg,

1.45mmol) 并在搅拌的同时在80℃下加热16小时。使反应冷却到环境温度并用DCM (3mL) 稀释, 借助注射器式过滤器过滤, 并在减压下浓缩。快速色谱 (ISCO系统, 二氧化硅 (12g) , 0–60% 乙酸乙酯于己烷中) 提供93A (32.90mg, 0.0656mmol, 22.59% 产率)。

[0609] 步骤3. 于环境温度下向93A (32.90mg, 0.0656mmol) 于MeOH (3mL) 和THF (2mL) 中的溶液中添加LiOH水溶液 (2M, 2mL)。将反应溶液于70℃下加热2小时。将反应烧瓶冷却到环境温度, 用水和甲醇稀释, 并然后用HCl水溶液 (2M, 2mL) 骤冷到pH<5。将混合物用DCM (3×5mL) 萃取, 经Na₂SO₄干燥, 在减压下浓缩, 并在高真空下干燥过夜。向酸产物于DCM (4mL) 中的溶液中添加4M于1,4-二噁烷中的HCl (2.0mL)。将混合物于室温下搅拌3小时, 并然后在减压下浓缩并在高真空下干燥。于室温下向de-Boc产物和FDPP (27.62mg, 0.0719mmol) 于DMF (1.6mL) 中的溶液中添加休尼格氏碱 (42.23mg, 0.327mmol)。将混合物搅拌2.5小时, 并然后用2M Na₂CO₃溶液 (2mL) 使反应骤冷。将混合物搅拌15分钟, 然后用DCM (4×10mL) 萃取。合并的萃取物经Na₂SO₄干燥, 并且在减压下浓缩。残余物用快速色谱 (ISCO系统, 二氧化硅 (12g), 0-10% 甲醇于二氯甲烷中) 纯化, 以提供93 (10.1mg, 0.0284mmol, 43.49%产率, 三步)。

[0610] 实例104、106和107

[0611]



[0612] 步骤1. 向A17 • HCl (38mg, 0.096mmol) 和 (2-氯乙基) 氨基甲酸叔丁基酯 (12.9mg, 0.072mmol) 于DMF (0.5mL) 中的溶液中添加K₂CO₃ (33.1mg, 0.24mmol) 并在搅拌的同时在80°C 下搅拌1.5小时。使反应冷却到环境温度并用DCM (3mL) 稀释, 借助注射器式过滤器过滤, 并在减压下浓缩。快速色谱 (ISCO系统, 二氧化硅 (12g), 0-60% 乙酸乙酯于己烷中) 提供104A (20.8mg, 0.0413mmol, 86.3%产率)。

[0613] 步骤2. 104是根据一般方法C从呈白色固体的104A制备。

[0614] 步骤3. 向104 (4.6mg, 0.0129mmol) 于DCM (0.3mL) 中的溶液中添加3-氯过氧苯甲酸甲酯 (2.2mg, 0.0129mmol) 并将反应搅拌20分钟, 随后添加饱和NaHCO₃水溶液 (3mL) 并用DCM (4×4mL) 萃取。合并的萃取物经Na₂SO₄干燥, 并且在减压下浓缩。快速色谱 (ISCO系统, 二氧化硅 (12g), 0-12.5% 甲醇于二氯甲烷中) 提供106 (0.5mg, 10.4% 产率) 和107 (1.7mg, 33.9% 产率)。

[0615] 以下实例是使用类似于那些本文特定描述的一般方法A、B和C的方法来制备,如本文所述。

[0616]

实例	分析数据
11-1	MS: 377.7 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.49 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 9.2, 7.8 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 9.4, 3.9 Hz, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.63 – 4.55 (m, 1H), 4.45 (dd, <i>J</i> = 10.8, 5.4 Hz, 1H), 4.31 – 4.23 (m, 1H), 4.00 (dd, <i>J</i> = 16.2, 8.7 Hz, 1H), 1.70 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)。

[0617]

20	MS: 342.2 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9.43 (dd, <i>J</i> = 6.9, 2.7 Hz, 1 H), 8.76 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.19 - 7.25 (m, 1 H), 7.03 - 7.07 (m, 2 H), 6.72 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 5.64 (dd, <i>J</i> = 14.9, 1.5 Hz, 1 H), 4.48 (dt, <i>J</i> = 10.2, 4.3 Hz, 1 H), 4.04 - 4.10 (m, 2 H), 3.81 - 3.87 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.38 - 3.46 (m, 1 H)。
39	LC-MS (ESI) <i>m/z</i> 376.5 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 9.51 (s, 1H), 8.40 - 8.33 (m, 2H), 7.03 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 8.0, 0.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 9.3, 4.2 Hz, 1H), 6.40 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 5.97 (dd, <i>J</i> = 15.0, 2.1 Hz, 1H), 4.49 - 4.43(m, 1H), 4.31 (ddd, <i>J</i> = 10.9, 6.4, 4.5 Hz, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 3.91 (d, <i>J</i> = 14.9 Hz, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.56 (s, 3H)。
40	MS: 356.5 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.12 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.93 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 3.1, 0.9 Hz, 1H), 6.78 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 7.3, 3.0 Hz, 1H), 6.71 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 6.28 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.77 (dd, <i>J</i> = 15.2, 1.7 Hz, 1H), 4.38 - 4.33 (m, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.91 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 3.78 (dd, <i>J</i> = 15.1, 0.9 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 2.45 (s, 3H)。
41	MS: 343.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 9.82 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8.9, 3.2 Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 6.60 - 6.53 (m, 1H), 4.63 - 4.52 (m, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 4.16 - 4.04 (m, 1H), 3.70 - 3.56 (m, 1H), 1.70 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。
42	MS: 342.5 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 10.01 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.07 - 7.04 (m, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.92 (m, 1H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 5.69 (dd, <i>J</i> = 15.8, 1.6 Hz, 1H), 4.55 (dt, <i>J</i> = 9.9, 3.7 Hz, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 2H), 3.98 (dd, <i>J</i> = 15.9, 1.0 Hz, 1H), 3.66 - 3.62 (m, 1H), 3.61 (s, 3H)。
43	MS: 356.6 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.27 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.96 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 3.1, 0.9 Hz, 1H), 6.88-6.81 (m, 1H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 6.41 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 5.71-5.63 (m, 1H), 4.43 (dt, <i>J</i> = 10.0, 4.4 Hz, 1H), 4.09 (ddd, <i>J</i> = 10.3, 8.4, 4.0 Hz, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.87 (dd, <i>J</i> = 15.0, 0.8 Hz, 1H), 3.77 (dd, <i>J</i> = 15.0, 7.2 Hz, 1H), 3.55-3.51 (m, 2H), 1.33 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。

[0618]

44	MS: 370.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9.28 (dd, <i>J</i> = 5.8, 4.0 Hz, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 9.5, 3.0 Hz, 1 H), 6.98 - 7.09 (m, 2 H), 6.82 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 5.48 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 1 H), 4.42 - 4.51 (m, 1 H), 4.16 - 4.23 (m, 1 H), 4.04 - 4.14 (m, 2 H), 3.74 - 3.82 (m, 2 H), 3.39 - 3.46 (m, 1 H), 1.58 - 1.81 (m, 2 H), 0.97 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3 H)。
45	MS: 370.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8.87 - 8.98 (m, 1 H), 8.69 - 8.79 (m, 1 H), 8.04 - 8.12 (m, 1 H), 7.10 - 7.18 (m, 1 H), 6.92 - 7.04 (m, 3 H), 5.09 - 5.18 (m, 1 H), 4.61 - 4.69 (m, 1 H), 4.50 - 4.56 (m, 1 H), 4.41 - 4.49 (m, 1 H), 4.16 (d, <i>J</i> = 15.30 Hz, 1 H), 3.57 - 3.68 (m, 2 H), 1.23 - 1.27 (m, 6 H)。
46	MS: 368.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9.35 (dd, <i>J</i> = 7.0, 2.7 Hz, 1 H), 8.81 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 8.07 - 8.15 (m, 1 H), 7.19 (dd, <i>J</i> =9.2, 2.3 Hz, 1 H), 7.01 - 7.08 (m, 2 H), 6.98 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 5.53 (dd, <i>J</i> = 15.1, 1.5 Hz, 1 H), 4.47 (dt, <i>J</i> = 10.22, 4.25 Hz, 1 H), 4.34 (t, <i>J</i> = 5.08 Hz, 1 H), 4.14 (d, <i>J</i> = 15.30 Hz, 1 H), 4.02 - 4.10 (m, 2 H), 3.79 - 3.92 (m, 1 H), 1.12 - 1.16 (m, 1 H), 1.03 - 1.08 (m, 2 H), 0.81 - 0.86 (m, 1 H)。
47	MS: 372.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9.25 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1 H), 8.71 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 9.5, 3.0 Hz, 1 H), 7.05 - 7.11 (m, 1 H), 6.96 - 7.04 (m, 1 H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 5.51 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 1 H), 4.96 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1 H), 4.42 - 4.51 (m, 1 H), 4.24 (ddd, <i>J</i> = 10.9, 6.8, 4.2 Hz, 1 H), 4.09 - 4.20 (m, 2 H), 3.91 (dt, <i>J</i> = 15.2, 5.5 Hz, 1 H), 3.67 - 3.82 (m, 3 H), 3.39 - 3.51 (m, 1 H)。
48	MS: 356.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9.70 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 8.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 9.5, 3.0 Hz, 1 H), 7.01 - 7.11 (m, 1 H), 6.94 - 7.00 (m, 1 H), 6.71 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 5.64 - 5.73 (m, 1 H), 4.34 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1 H), 4.28 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1 H), 4.10 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 1 H), 3.94 (dd, <i>J</i> = 9.6, 3.6 Hz, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3 H)。
49	MS: 324.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9.52 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1 H), 8.74 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.18 - 7.25 (m, 1 H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 6.93 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1 H), 6.71 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 5.69 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 1 H), 4.47 (dt, <i>J</i> = 10.1, 4.1 Hz, 1 H), 4.01 - 4.13 (m, 2 H), 3.83 - 3.90 (m, 1 H), 3.54 - 3.61 (m, 3 H), 3.38 - 3.46 (m, 1 H)。

[0619]

50	MS: 328.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9.80 (d, <i>J</i> = 7.82 Hz, 1 H), 8.89 (t, <i>J</i> = 6.00 Hz, 1 H), 8.58 (d, <i>J</i> = 7.62 Hz, 1 H), 8.03 - 8.08 (m, 1 H), 7.12 - 7.18 (m, 1 H), 6.99 - 7.05 (m, 2 H), 6.39 (d, <i>J</i> = 7.62 Hz, 1 H), 5.13 - 5.21 (m, 1 H), 4.46 - 4.53 (m, 1 H), 3.87 - 4.00 (m, 4 H)。
51	MS: 342.3 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, 含有CD ₃ OD的氯仿- <i>d</i>) δ 8.14 (s, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 7.6, 3.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 6.20 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 5.75 (td, <i>J</i> = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.52 - 4.46 (m, 1H), 4.09 (tdd, <i>J</i> = 9.6, 6.4, 3.9 Hz, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 1.52 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)。
51-1	MS: 342.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.71 (br d, <i>J</i> =5.21 Hz, 1 H), 8.77 (br d, <i>J</i> =6.86 Hz, 1 H), 8.57 (d, <i>J</i> =7.41 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.11 - 7.22 (m, 1 H), 6.96 - 7.04 (m, 2 H), 6.36 (d, <i>J</i> =7.68 Hz, 1 H), 5.63 (br dd, <i>J</i> =6.86, 5.49 Hz, 1 H), 4.50 (dt, <i>J</i> =10.15, 3.98 Hz, 1 H), 4.01 (td, <i>J</i> =9.61, 3.84 Hz, 1H), 3.87 (dt, <i>J</i> =10.09, 3.74 Hz, 1 H), 3.35 - 3.46 (m, 1 H), 1.45 (d, <i>J</i> =7.14 Hz, 3 H)。
52	MS: 376.5 (M+H) ⁺ ; ¹ HNMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 9.92 (s, 1H), 8.29 - 8.18 (m, 2H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 9.2, 8.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.2 Hz, 1H), 6.37 - 6.26 (m, 1H), 6.19 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.14 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 1.74 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H)。
55	MS: 385.6 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) 8.35 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.24 - 6.96 (m, 1 H), 6.82 (m, 2 H), 6.41 (dd, <i>J</i> = 7.7, 4.8 Hz, 1 H), 5.59 (m, 1 H), 5.31—5.05 (m, 1 H), 4.39 - 4.21 (m, 1 H), 3.17 - 3.02 (m, 1 H), 1.58 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)。
56	MS: 372.3 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.35 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.05 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1 H), 6.82 (dd, <i>J</i> = 6.5, 1.8 Hz, 1 H), 6.39 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 5.60 (m, 1 H), 4.92 (m, 2H), 4.08 (dd, <i>J</i> = 13.1, 9.9 Hz, 1 H), 3.91 - 3.81 (m, 2 H), 3.73 (dd, <i>J</i> = 12.6, 5.1 Hz, 1 H), 1.58 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)。
57	MS: 371.4 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.46 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 6.88 - 6.78 (m, 2H), 6.58 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.49 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H)。

[0620]

58	MS: 358.5 (M+H) ⁺ 。 ¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.37 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 6.10 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.11 – 4.85 (m, 3H), 4.20 (dd, <i>J</i> = 15.1, 5.7 Hz, 1H), 4.05 (dd, <i>J</i> = 14.0, 9.9 Hz, 1H), 3.83 – 3.68 (m, 3H), 3.44 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H)。
59	MS: 386.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9.97 (s, 1 H), 8.57 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 8.40 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 8.9, 4.8 Hz, 1 H), 6.60 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 9.3, 3.2 Hz, 1 H), 7.00 (td, <i>J</i> = 8.6, 3.2 Hz, 1 H), 5.90 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1 H), 4.27 - 4.34 (m, 2 H), 3.90 (t, <i>J</i> = 9.33 Hz, 2 H), 3.66 (s, 3 H)。
60	MS: 371.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9.98 (bs, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 8.33 (d, <i>J</i> = 6.24 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.44 (bs, 1 H), 7.28 (bs, 1 H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 9.6, 3.2 Hz, 1 H), 6.94 (td, <i>J</i> = 8.5, 3.2 Hz, 1 H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 8.9, 4.9 Hz, 1 H), 6.66 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1 H), 5.86 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1 H), 4.22 - 4.36 (m, 2 H), 3.84 - 3.97 (m, 2 H)。
61	MS: 343.2 (M+H) ⁺ 。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.22 (dd, <i>J</i> =6.87, 2.86 Hz, 1 H), 8.78 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.06 (d, <i>J</i> =3.44 Hz, 1 H), 7.80 (dd, <i>J</i> =8.59, 2.86 Hz, 1 H), 6.74 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 5.44 (dd, <i>J</i> =14.89, 1.72 Hz, 1 H), 4.69 (ddd, <i>J</i> =10.88, 8.59, 4.58 Hz, 1 H), 4.32 - 4.39 (m, 1 H), 4.21 (d, <i>J</i> =15.47 Hz, 1 H), 3.80 - 3.88 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.41 - 3.49 (m, 1 H)。
62	MS: 371.2 (M+H) ⁺ 。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.72 - 8.80 (m, 2 H), 8.08 (s, 1 H), 8.01 (d, <i>J</i> =2.74 Hz, 1 H), 7.49 (dd, <i>J</i> =8.78, 2.74 Hz, 1 H), 7.00 (d, <i>J</i> =8.23 Hz, 1 H), 4.94 - 5.06 (m, 2 H), 4.57 - 4.68 (m, 1 H), 4.26 - 4.39 (m, 2 H), 3.66 - 3.77 (m, 1 H), 3.49 - 3.55 (m, 1 H), 1.56 (d, <i>J</i> =6.59 Hz, 3 H), 1.22 (d, <i>J</i> =6.60 Hz, 3 H)。
66	MS: 368.2 (M+H) ⁺ 。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.56 (dd, <i>J</i> =6.87, 2.86 Hz, 1 H), 9.02 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H), 8.58 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.18 (dd, <i>J</i> =9.74, 2.86 Hz, 1 H), 6.97 - 7.08 (m, 2 H), 6.41 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 4.68 - 4.80 (m, 1 H), 4.48 (dt, <i>J</i> =10.60, 4.15 Hz, 1 H), 4.05 (ddd, <i>J</i> =10.45, 8.45, 4.01 Hz, 1 H), 3.75 - 3.84 (m, 1 H), 3.36 - 3.43 (m, 1 H), 1.26 - 1.38 (m, 1 H)。 0.63 (tt, <i>J</i> =8.74, 4.44 Hz, 1 H), 0.37 - 0.49 (m, 2 H), 0.28 (dq, <i>J</i> =9.31,4.53 Hz, 1 H)。

[0621]

67	MS: 370.2 (M+H) ⁺ 。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.75 (br d, <i>J</i> =6.30 Hz, 1 H), 8.78 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.57 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H), 7.06 (dt, <i>J</i> =9.16, 1.43 Hz, 1 H), 6.98 - 7.02 (m, 2 H), 6.39 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 5.13 (ddd, <i>J</i> =10.02, 7.73, 1.72 Hz, 1 H), 4.51 (dt, <i>J</i> =9.88, 3.65 Hz, 1 H) 3.94 (td, <i>J</i> =9.88, 3.72 Hz, 1 H), 3.82 - 3.90 (m, 1 H), 3.39 - 3.43 (m, 1 H), 1.96 - 2.09 (m, 1 H), 1.12 (d, <i>J</i> =6.30 Hz, 3 H), 0.68 (d, <i>J</i> =6.30 Hz, 3 H)。
75	MS: 356.2 (M+H) ⁺ 。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.73 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 8.25 (t, <i>J</i> =4.30 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.14 - 7.21 (m, 1 H), 7.00 - 7.04 (m, 2 H), 6.68 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 5.75 (br d, <i>J</i> =14.32 Hz, 1 H), 4.33 - 4.43 (m, 1 H), 4.22 (br d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H), 4.05 (br d, <i>J</i> =14.89 Hz, 1 H), 3.59 - 3.68 (m, 1 H), 3.59 - 3.68 (m, 1 H), 3.37 - 3.45 (m, 1 H), 1.98 - 2.17 (m, 2 H)。
76-1	MS: 356.2 (M+H) ⁺ 。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.68 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.53 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.11 - 7.18 (m, 1 H), 6.96 - 7.00 (m, 2 H), 6.32 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 5.65 - 5.74 (m, 1 H), 4.29 - 4.36 (m, 1 H), 4.20 - 4.26 (m, 1 H), 3.54 - 3.62 (m, 1 H), 3.39 - 3.47 (m, 1 H), 1.98 - 2.17 (m, 2 H), 1.41 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 3 H)。
84	MS: 358.2 (M+H) ⁺ 。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.78 (d, <i>J</i> =6.79 Hz, 1 H), 8.58 (d, <i>J</i> =7.62 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.36 (d, <i>J</i> =2.61 Hz, 1 H), 7.21 (dd, <i>J</i> =8.85, 2.68 Hz, 1 H), 7.03 (d, <i>J</i> =8.85 Hz, 1 H), 6.36 (d, <i>J</i> =7.68 Hz, 1 H), 5.62 (quin, <i>J</i> =6.90 Hz, 1 H), 4.52 (dt, <i>J</i> =10.15, 3.98 Hz, 1 H), 3.98 - 4.11 (m, 1 H), 3.80 - 3.92 (m, 1 H), 3.35 - 3.47 (m, 1 H), 1.45 (d, <i>J</i> =7.07 Hz, 3 H)。
85	MS: 356.2 (M+H) ⁺ 。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.73 (br d, <i>J</i> =5.49 Hz, 1 H), 8.74 (d, <i>J</i> =7.14 Hz, 1 H), 8.57 (d, <i>J</i> =7.68 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.06 - 7.14 (m, 1 H), 6.97 - 7.03 (m, 2 H), 6.37 (d, <i>J</i> =7.68 Hz, 1 H), 5.33 - 5.45 (m, 1 H), 4.51 (dt, <i>J</i> =10.15, 3.43 Hz, 1 H), 3.98 (td, <i>J</i> =9.88, 3.84 Hz, 1 H), 3.82 - 3.93 (m, 1 H), 3.39 (td, <i>J</i> =9.61, 2.74 Hz, 1 H), 1.85 - 1.99 (m, 1 H), 1.62 - 1.76 (m, 1 H), 0.87 (t, <i>J</i> =7.14 Hz, 3 H)。
86	MS: 382.2 (M+H) ⁺ 。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.74 (dd, <i>J</i> =7.16, 2.00 Hz, 1 H), 8.64 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H), 8.57 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H), 6.95 - 7.06 (m, 3 H), 6.38 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 5.47 (ddd, <i>J</i> =10.60, 7.16, 1.15 Hz, 1 H), 4.54 (dt, <i>J</i> =10.17, 3.79 Hz, 1 H), 4.01 (td, <i>J</i> =9.59, 3.72 Hz, 1 H), 3.80 - 3.90 (m, 1 H), 3.39 - 3.48 (m, 1 H), 2.66 - 2.77 (m, 1 H), 2.12 - 2.23 (m, 1 H), 1.83 (br d, <i>J</i> =2.29 Hz, 3 H), 1.55 - 1.73 (m, 2 H)。

[0622]

87	MS: 346.2 (M+H) ⁺ 。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.40 (s, 1 H), 8.77 (d, <i>J</i> =8.23 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.19 - 7.26 (m, 1 H), 7.01 - 7.08 (m, 2 H), 6.72 (d, <i>J</i> =8.23 Hz, 1 H), 5.64 (dd, <i>J</i> =15.09, 1.37 Hz, 1 H), 4.08 (d, <i>J</i> =14.82 Hz, 1 H), 3.58 (s, 3 H)。
88	MS: 404.2 (M+H) ⁺ 。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.70 (dd, <i>J</i> =6.87, 2.86 Hz, 1 H), 9.26 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.66 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.35 - 7.45 (m, 4 H), 7.28 - 7.34 (m, 1 H), 7.15 (dd, <i>J</i> =9.16, 3.44 Hz, 1 H), 7.09 - 7.13 (m, 1 H), 7.04 - 7.09 (m, 1 H), 6.92 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H), 6.52 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 4.56 (dt, <i>J</i> =10.31, 4.01 Hz, 1 H), 4.08 - 4.14 (m, 1 H), 3.87 (ddt, <i>J</i> =13.75, 7.59, 3.94 Hz, 1 H), 3.44 - 3.49 (m, 1 H)。
89	MS: 382.2 (M+H) ⁺ 。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.76 (dd, <i>J</i> =7.45, 2.29 Hz, 1 H), 8.77 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.58 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.09 (dt, <i>J</i> =9.74, 1.72 Hz, 1 H), 7.00 (dd, <i>J</i> =6.30, 1.72 Hz, 2 H), 6.38 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 5.56 - 5.63 (m, 1 H), 4.51 (dt, <i>J</i> =10.17, 3.79 Hz, 1 H), 3.99 (td, <i>J</i> =9.59, 3.72 Hz, 1 H), 3.86 (ddt, <i>J</i> =13.75, 7.45, 3.72, 3.72 Hz, 1 H), 3.38 - 3.43 (m, 1 H), 1.94 (ddd, <i>J</i> =13.89, 7.88, 6.30 Hz, 1 H) 1.44 (dt, <i>J</i> =14.03, 7.30 Hz, 1 H), 0.63 - 0.73 (m, 1 H), 0.37 - 0.45 (m, 1 H), 0.27 - 0.34 (m, 1 H), 0.18 (dq, <i>J</i> =9.24, 4.75 Hz, 1 H), -0.12 - -0.04 (m, 1 H)。
90	MS: 372.2 (M+H) ⁺ 。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.68 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 8.52 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.36 (t, <i>J</i> =4.01 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.16 (dd, <i>J</i> =9.45, 3.15 Hz, 1 H), 7.06 (dd, <i>J</i> =9.17, 4.58 Hz, 1 H), 6.95 - 7.02 (m, 1 H), 6.30 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 5.66 - 5.75 (m, 1 H), 5.45 (d, <i>J</i> =4.58 Hz, 1 H), 4.12 - 4.25 (m, 2 H), 4.05 (d, <i>J</i> =9.16 Hz, 1 H), 3.60 - 3.67 (m, 1 H), 3.28 - 3.31 (m, 1 H), 1.42 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 3 H)。
91	MS: 372.2 (M+H) ⁺ 。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.70 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H), 8.53 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.47 (dd, <i>J</i> =8.31, 2.00 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.07 - 7.13 (m, 1 H), 6.97 - 7.03 (m, 2 H), 6.34 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 5.60 (quind, <i>J</i> =7.02, 7.02, 7.02, 1.72 Hz, 1 H), 5.36 (d, <i>J</i> =4.01 Hz, 1 H), 4.42 (br d, <i>J</i> =10.88 Hz, 1 H), 4.01 - 4.14 (m, 2 H), 3.88 - 3.97 (m, 1 H), 3.10 - 3.17 (m, 1 H), 1.41 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 3 H)。

[0623]

92	MS: 356.2 (M+H) ⁺ 。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.41 (dd, <i>J</i> =6.01, 3.72 Hz, 1 H), 8.71 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.58 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.14 (dd, <i>J</i> =9.74, 3.44 Hz, 1 H), 7.07 (dd, <i>J</i> =9.17, 4.58 Hz, 1 H), 6.96 (ddd, <i>J</i> =9.17, 8.02, 3.44 Hz, 1 H), 6.35 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 5.63 - 5.74 (m, 1 H), 4.77 - 4.89 (m, 1 H), 3.73 - 3.85 (m, 1 H), 3.52 - 3.58 (m, 1 H), 1.43 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 3 H), 1.19 (br d, <i>J</i> =6.30 Hz, 3 H)。
93	MS: 356.2 (M+H) ⁺ 。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.82 (dd, <i>J</i> =8.02, 2.29 Hz, 1 H), 8.81 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H), 8.58 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.12 (dd, <i>J</i> =9.45, 3.15 Hz, 1 H), 6.99 - 7.05 (m, 1 H), 6.94 - 6.99 (m, 1 H), 6.36 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 5.53 (quind, <i>J</i> =6.87, 6.87, 6.87, 6.87, 1.15 Hz, 1 H), 4.45 - 4.52 (m, 1 H), 3.90 (ddd, <i>J</i> =13.46, 8.31, 4.01 Hz, 1 H), 3.10 - 3.17 (m, 1 H), 1.46 (d, <i>J</i> =6.30 Hz, 3 H), 1.44 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 3 H)。
94	MS: 356.2 (M+H) ⁺ 。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.49 (dd, <i>J</i> =7.45, 2.86 Hz, 1 H), 8.77 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.15 (dd, <i>J</i> =9.45, 3.15 Hz, 1 H), 7.04 - 7.09 (m, 1 H), 6.97 - 7.03 (m, 1 H), 6.73 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 5.54 (dd, <i>J</i> =14.89, 1.72 Hz, 1 H), 4.55 (ddd, <i>J</i> =7.59, 5.87, 4.30 Hz, 1 H), 4.08 (d, <i>J</i> =14.89 Hz, 1 H), 3.85 - 3.92 (m, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.16 (ddd, <i>J</i> =13.60, 7.88, 3.15 Hz, 1 H), 1.45 (d, <i>J</i> =6.30 Hz, 3 H)。
95	MS: 356.2 (M+H) ⁺ 。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.71 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 1 H) 8.76 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 7.25 (dd, <i>J</i> =9.45, 3.15 Hz, 1 H) 7.02 - 7.09 (m, 1 H) 6.95 - 7.00 (m, 1 H) 6.71 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H) 5.68 (dd, <i>J</i> =14.89, 1.15 Hz, 1 H) 4.34 (dd, <i>J</i> =9.45, 1.43 Hz, 1 H) 4.24 - 4.30 (m, 1 H) 4.10 (d, <i>J</i> =14.89 Hz, 1 H) 3.94 (dd, <i>J</i> =9.74, 4.01 Hz, 1 H) 3.58 (s, 3 H) 1.36 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 3 H)。
96	MS: 372.2 (M+H) ⁺ 。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.64 (d, <i>J</i> =8.23 Hz, 1 H) 8.27 (br s, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 7.15 (br d, <i>J</i> =6.59 Hz, 1 H) 7.04 - 7.10 (m, 1 H) 6.96 - 7.02 (m, 1 H) 6.66 (d, <i>J</i> =8.23 Hz, 1 H) 5.11 (br s, 1 H) 4.28 (br s, 2 H) 4.15 (br s, 1 H) 4.06 (br s, 1 H) 3.90 (br s, 2 H) 3.57 (s, 3 H) 3.29 (br s, 1 H)。

[0624]

97	MS: 356.2 (M+H) ⁺ 。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.49 (dd, <i>J</i> =7.45, 2.86 Hz, 1 H), 8.77 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.15 (dd, <i>J</i> =9.74, 2.86 Hz, 1 H), 7.04 - 7.10 (m, 1 H), 6.97 - 7.03 (m, 1 H), 6.73 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 5.54 (dd, <i>J</i> =14.89, 1.72 Hz, 1 H), 4.50 - 4.60 (m, 1 H), 4.08 (d, <i>J</i> =15.47 Hz, 1 H), 3.84 - 3.92 (m, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.16 (ddd, <i>J</i> =13.46, 7.73, 2.86 Hz, 1 H), 1.45 (d, <i>J</i> =6.30 Hz, 3 H)。
98	MS: 358.2 (M+H) ⁺ 。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.76 (dd, <i>J</i> =7.45, 2.29 Hz, 1 H), 8.82 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H), 8.58 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.06 - 7.15 (m, 1 H), 6.99 - 7.04 (m, 2 H), 6.45 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 5.57 - 5.66 (m, 1 H), 5.16 - 5.25 (m, 1 H), 4.52 (dt, <i>J</i> =10.17, 3.79 Hz, 1 H), 3.99 (td, <i>J</i> =9.74, 4.01 Hz, 1 H), 3.87 (ddt, <i>J</i> =13.82, 7.52, 3.94, 3.94 Hz, 1 H), 3.71 (ddd, <i>J</i> =11.17, 8.31, 6.30 Hz, 1 H), 3.59 (dt, <i>J</i> =11.17, 5.01 Hz, 1 H), 3.36 - 3.45 (m, 1 H)。
99	MS: 372.2 (M+H) ⁺ 。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.72 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 8.53 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 8.40 (t, <i>J</i> =4.01 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.09 (dd, <i>J</i> =9.16, 2.86 Hz, 1 H), 6.95 - 7.05 (m, 2 H), 6.42 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 5.63 - 5.72 (m, 1 H), 5.16 (t, <i>J</i> =5.44 Hz, 1 H), 4.29 - 4.37 (m, 1 H), 4.19 - 4.27 (m, 1 H), 3.65 (ddd, <i>J</i> =11.17, 8.31, 6.30 Hz, 1 H), 3.53 - 3.61 (m, 2 H), 3.41 - 3.48 (m, 1 H), 2.00 - 2.18 (m, 2 H)。
100	MS: 356.2 (M+H) ⁺ 。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.46 (dd, <i>J</i> =7.16, 2.58 Hz, 1 H), 8.77 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.22 (dd, <i>J</i> =9.74, 2.29 Hz, 1 H), 7.01 - 7.06 (m, 2 H), 6.74 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 6.20 - 6.30 (m, 1 H), 4.50 (dt, <i>J</i> =10.31, 4.01 Hz, 1 H), 4.05 (ddd, <i>J</i> =10.31, 9.16, 4.01 Hz, 1 H), 3.85 (ddt, <i>J</i> =13.68, 7.52, 3.72, 3.72 Hz, 1 H), 3.38 - 3.49 (m, 4 H), 1.53 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 3 H)。
101	MS: 400.2 (M+H) ⁺ 。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.58 (dd, <i>J</i> =7.45, 2.86 Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.36 (dd, <i>J</i> =9.16, 2.86 Hz, 1 H), 7.00 - 7.14 (m, 2 H), 5.61 (dd, <i>J</i> =14.61, 1.43 Hz, 1 H), 4.44 - 4.52 (m, 1 H), 4.14 (d, <i>J</i> =12.60 Hz, 1 H), 4.00 - 4.09 (m, 2 H), 3.81 - 3.92 (m, 2 H), 3.39 - 3.47 (m, 1 H), 1.40 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H)。
102	MS: 327.2 (M+H) ⁺ 。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.58 - 9.70 (m, 1 H), 9.09 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.22 (dd, <i>J</i> =9.74, 2.86 Hz, 1 H), 7.11 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 6.84 - 6.97 (m, 2 H), 4.37 - 4.50 (m, 1 H), 3.90 - 4.06 (m, 3 H), 3.42 - 3.64 (m, 3 H), 2.54 - 2.62 (m, 1 H)。

[0625]

103	MS: 341.2 (M+H) ⁺ 。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.04 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H), 8.56 (t, <i>J</i> =4.01 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.19 (dd, <i>J</i> =9.74, 2.86 Hz, 1 H), 7.06 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H), 6.81 - 6.96 (m, 2 H), 4.19 - 4.29 (m, 2 H), 3.53 - 3.63 (m, 4 H), 3.24 - 3.31 (m, 2 H), 2.09 - 2.21 (m, 2 H)。
104	MS: 358.2 (M+H) ⁺ 。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.79 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 8.70 (dd, <i>J</i> =7.45, 2.86 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.59 (dd, <i>J</i> =8.59, 5.73 Hz, 1 H), 7.10 (td, <i>J</i> =8.59, 2.86 Hz, 1 H), 7.04 (dd, <i>J</i> =10.02, 2.58 Hz, 1 H), 6.78 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 5.79 (dd, <i>J</i> =15.75, 1.43 Hz, 1 H), 4.17 (d, <i>J</i> =16.04 Hz, 1 H), 3.73 - 3.82 (m, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.52 - 3.58 (m, 1 H), 3.26 - 3.30 (m, 1 H), 3.18 - 3.23 (m, 1 H)。
105	MS: 411.2 (M+H) ⁺ 。
106	MS: 374.2 (M+H) ⁺ 。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.84 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 8.09 - 8.19 (m, 2 H), 8.07 (s, 1 H), 7.35 (td, <i>J</i> =8.45, 2.58 Hz, 1 H), 7.22 (dd, <i>J</i> =10.31, 2.29 Hz, 1 H), 6.86 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 5.75 (d, <i>J</i> =16.61 Hz, 1 H), 4.57 (d, <i>J</i> =16.61 Hz, 1 H), 4.11 - 4.15 (m, 1 H), 3.79 - 3.87 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.48 - 3.57 (m, 1 H)。
107	MS: 390.2 (M+H) ⁺ 。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.83 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H), 8.12 (dd, <i>J</i> =9.16, 5.73 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.82 (br t, <i>J</i> =5.16 Hz, 1 H), 7.39 (td, <i>J</i> =8.59, 2.86 Hz, 1 H), 7.14 - 7.21 (m, 1 H), 6.84 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H), 5.37 - 5.54 (m, 1 H), 4.61 - 4.76 (m, 1 H), 3.83 - 3.93 (m, 1 H), 3.57 - 3.63 (m, 5H), 3.46 - 3.54 (m, 1 H)。
108	MS: 371.2 (M+H) ⁺ 。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.73 (br d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H) 9.09 (d, <i>J</i> =8.00 Hz, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 7.20 (dd, <i>J</i> =9.74, 2.86 Hz, 1 H) 7.11 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H) 6.94 (dd, <i>J</i> =9.16, 4.58 Hz, 1 H) 6.78 - 6.88 (m, 1 H) 4.44 (ddd, <i>J</i> =8.88, 5.44, 4.01 Hz, 1 H) 3.99 - 4.06 (m, 1 H) 3.88 - 3.97 (m, 1H) 3.67 - 3.73 (m, 1 H) 3.47 - 3.53 (m, 1 H) 3.12 - 3.21 (m, 1 H) 2.54 - 2.62 (m, 1 H) 1.43 (d, <i>J</i> =6.30 Hz, 3 H)。
109	MS: 371.2 (M+H) ⁺ 。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.43 (d, <i>J</i> =2.29 Hz, 1 H) 8.73 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H) 8.57 (d, <i>J</i> =7.50 Hz, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 7.16 (dd, <i>J</i> =9.17, 2.86 Hz, 1 H) 7.00 - 7.11 (m, 2 H) 6.34 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H) 5.61 - 5.73 (m, 1 H) 4.37 (dd, <i>J</i> =10.31, 4.01 Hz, 1 H) 4.00 (ddt, <i>J</i> =8.45, 4.30, 2.22, 2.22 Hz, 1 H) 3.88 - 3.96 (m, 1 H) 1.48 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 3 H) 1.42 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 3 H)。

[0626]

110	MS: 371.2 (M+H) ⁺ 。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.95 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 1 H) 8.79 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H) 8.58 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 7.16 (dd, <i>J</i> =9.45, 3.15 Hz, 1 H) 6.98 - 7.05 (m, 1 H) 6.92 - 6.97 (m, 1 H) 6.34 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1 H) 5.67 (quind, <i>J</i> =7.02, 7.02, 7.02, 1.72 Hz, 1 H) 4.35 (dd, <i>J</i> =9.45, 1.43 Hz, 1 H) 4.20 - 4.30 (m, 1 H) 3.93 (dd, <i>J</i> =9.74, 4.01 Hz, 1 H) 1.47 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 3 H) 1.37 (d, <i>J</i> =6.87 Hz, 3 H)
111	MS: 371.2 (M+H) ⁺ 。
112	MS: 345.2 (M+H) ⁺ 。

[0627] 额外实例是使用类似于上文所述的方法制备。

[0628] 生物实例1:生物化学激酶分析.

[0629] MET/ALK/AXL/TRK激酶抑制可通过姆尼亞 (Omnia) (英杰有限公司 (Invitrogen Inc.)) 连续荧光分析来测量。反应是在30℃下于96孔板中以50μL体积实施。混合物含有1nM 人类重组靶标激酶结构域、2μM磷酸基受体肽、测试化合物 (11个剂量, 3倍连续稀释液, 2% DMSO最终) 或仅DMSO、0.2mM DTT和于20mM Hepes中的10mM MgCl₂ (pH 7.5) , 并且通过添加ATP (100μM最终浓度) 、随后20分钟预培育来引发反应。在20分钟内使用泰灿赛菲尔 (Tecan Safire) 微板读取器测量磷酸肽形成的初始速率, 其中激发波长设定为360nm且发射波长为485nm。K_i值是使用非线性回归方法 (GraphPad Prism, GraphPad软件, 加利福尼亚州圣地亚哥 (San Diego, CA)) 通过将数据拟合到竞争抑制的方程序来计算。

[0630] 生物实例2:细胞激酶磷酸化ELISA分析

[0631] 实验是基于出版物中所述的程序实施 (克里斯滕森J. (Christensen, J.) 等人, “PF-2341066 (间变性淋巴瘤激酶和c-Met的新颖抑制剂) 在间变性大细胞淋巴瘤的实验模型中的细胞减少性抗肿瘤活性 (Cytoreductive antitumor activity of PF-2341066, a novel inhibitor of anaplastic lymphoma kinase and c-Met, in experimental models of anaplastic large-cell lymphoma)”, 分子癌症治疗学2007, 6 (12) :3314-3322。) 所有实验均是在标准条件 (37℃和5% CO₂) 下实施。IC₅₀值是使用基于微软 (Microsoft) Excel的四参数方法通过浓度/反应曲线拟合来计算。将细胞接种于96孔板中补充有10% 胎牛血清 (FBS) 的培养基中并在24小时后转移到无血清培养基 [具有0.04% 牛血清白蛋白 (BSA)] 中。在研究配体依赖性RTK磷酸化的实验中, 添加相应生长因子长达20分钟。将细胞与抑制剂一起培育1h和/或与适当配体一起培育指定时间后, 将细胞用补充有1mmol/L Na₃VO₄的HBSS洗涤一次, 并从细胞生成蛋白质溶解产物。随后, 使用特定捕获抗体和特异性针对磷酸化酪氨酸残基的检测抗体涂覆96孔板通过夹心ELISA方法评价所选蛋白质激酶的磷酸化。将抗体涂覆的板 (a) 在蛋白质溶解产物的存在下在4℃下培育过夜, (b) 在1%于PBS中的吐温 (Tween) 20中洗涤七次, (c) 在山葵过氧化酶偶联抗总磷酸酪氨酸 (PY-20) 抗体 (1:500) 中培育30分钟, (d) 再洗涤七次, (e) 在3,3,5,5-四甲基联苯胺过氧化物酶底物 (伯乐 (Bio-Rad)) 中培养以引发显色反应, 所述反应通过添加0.09N H₂SO₄终止, 和 (f) 使用分光光度计测量在450nm下的吸光度。用于个别激酶的细胞系包括用于MET的A549、用

于ALK的Karpas 299、用于AXL的293-AXL、用于TRKA的PAET RKA和用于TRKB的PAE-TRKB。

[0632] 生物实例3:激酶结合分析.

[0633] 激酶结合分析是在DiscoveRx使用一般KINOMEscan K_d 方案实施(富宾恩M.A. (Fabian, M.A.) 等人,“临床激酶抑制剂的小分子激酶相互作用图谱(A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors),”自然生物技术(Nat.Biotechnol.) 2005, 23 (3) :329-36)。对于大多数分析来说,在源自BL21菌株的大肠杆菌(E.coli)宿主中制备激酶标记的T7噬菌体菌株。使大肠杆菌生长到对数期且用T7噬菌体感染并在32°C下振荡培育直到溶解。将溶解产物离心且过滤以去除细胞碎片。在HEK-293细胞中产生剩余激酶且随后用DNA标记以供qPCR检测。在室温下用生物素化小分子配体将抗生素蛋白链菌素涂覆的磁性珠粒处理30分钟以产生亲和树脂以供激酶分析。用过量生物素封阻配体化珠粒且用封阻缓冲液(SeaBlock(皮尔斯(Pierce))、1% BSA、0.05% 吐温20、1mM DTT)洗涤以去除未结合配体且减少非特异性结合。通过在1×结合缓冲液(20% SeaBlock、0.17x PBS、0.05% 吐温20、6mM DTT)中组合激酶、配体化亲和珠粒和测试化合物来汇集结合反应。所有反应均在聚苯乙烯96孔板中以0.135mL的最终体积实施。在室温下将分析板振荡培育1小时且用洗涤缓冲液(1× PBS、0.05% 吐温20)洗涤亲和珠粒。然后将珠粒再悬浮于洗脱缓冲液(1x PBS、0.05% 吐温20、0.5μM未生物素化亲和配体)中且在室温下振荡培育30分钟。通过qPCR测量洗脱液中的激酶的浓度。在此分析中所测试化合物的结果呈现于表2中。利用此方法,实例20还与PLK4激酶具有结合亲和性(K_d 2.9nM)。

[0634] 表2.

[0635]

实例	TRKA K_d (nM)	TRKB K_d (nM)	TRKC K_d (nM)	JAK1 K_d (nM)	JAK2 K_d (nM)	JAK3 K_d (nM)	ALK K_d (nM)	ROS1 K_d (nM)
11-1	1900						>30000	1900
20	0.031	0.18	0.30	>1000	4.8	120	80	21

[0636]

39	0.23				27		180	4.7
40							600	410
41	6.00			280	2.6	33	200	
42	0.088							
43	0.086				3.7			
45	0.082				7.8			
49	0.14				24			
50	0.20				0.57			
51	0.065			65	0.15	4.3		
51-1	0.051			37	0.048	1.8	6.8	0.73
52	6.5						270	62
75	0.015				6.5			
92					0.12		8.2	
93					0.082		5.7	
98					0.74		14	
103					1.9		28	

[0637] 生物实例4:Ba/F3细胞增殖分析.

[0638] TRKA Ba/F3细胞增殖分析是通过ACD(先进的细胞动力学(Advanced Cellular Dynamics))实施。将Ba/F3细胞株维持于含有10%胎牛血清和抗生素的RPMI-1640培养基中。收获对数期生长的细胞并将5,000个细胞分布于384孔板中的每一孔中于50μL生长培养基中。将50毫微升经稀释化合物一式两份添加于适当孔中，并将细胞于37°C下在加湿5% CO₂培养箱中培养48小时。通过添加15μL CellTiter-Glo并测量发光来测定生存力，其报告为以每秒计数测量的相对光单位(RLU)。将每一化合物的数据(RLU)正规化为在仅媒剂(DMSO)存在下获得的平均最大反应。所述数据用于推导抑制%(100-最大反应%)且两个数据点/浓度的平均值用于使用GraphPad Prism软件(GraphPad有限公司, 加利福尼亚州圣地亚哥)经由非线性回归分析计算IC₅₀值(造成细胞存活的一半最大抑制的浓度)。利用此方法，实例20以3.0nM的IC₅₀抑制TRKA Ba/F3细胞的细胞增殖。此分析中所测试化合物的数据呈现于表3中。

[0639] 生物实例5:EML4-ALK Ba/F3稳定细胞株产生和细胞增殖分析.

[0640] EML4-ALK野生型基因(变体1)是在金斯瑞(GenScript)合成并克隆于pCDH-CMV-MCS-EF1-Puro质粒(系统生物科学有限公司(System Biosciences, Inc))中。Ba/F3-EML4-ALK野生型细胞株是通过用含有EML4-ALK野生型的慢病毒转染Ba/F3细胞产生。稳定细胞株是通过嘌呤霉素处理、随后IL-3撤退来选择。将5000个细胞接种于384孔白色板中过夜，然后用化合物处理。细胞增殖是根据制造商方案在各种浓度的化合物培育48小时之后使用

CellTiter-Glo基于荧光素酶的ATP检测分析(普洛麦格(Promega))测量。IC₅₀测定是使用GraphPad Prism软件(GraphPad有限公司,加利福尼亚州圣地亚哥)实施。此分析中所测试化合物的数据呈现于表3中。

[0641] 生物实例6:细胞增殖分析.

[0642] 将结肠直肠细胞系KM 12(具有内源性TPM3-TRKA融合基因)细胞在补充有10%胎牛血清和100U/mL青霉素/链霉素的DMEM培养基中培养。将5000个细胞接种于384孔白色板中达24小时,然后用化合物处理。细胞增殖是根据制造商方案在培育72小时之后使用CellTiter-Glo基于荧光素酶的ATP检测分析(普洛麦格)测量。IC₅₀测定是使用GraphPad Prism软件(GraphPad有限公司,加利福尼亚州圣地亚哥)实施。

[0643] 另一选择为:将结肠直肠细胞系KM 12(具有内源性TPM3-TRKA融合基因)细胞在补充有10%胎牛血清和100U/mL青霉素/链霉素的DMEM培养基中培养。将原发性血小板过多症细胞系SET-2细胞(具有内源性JAK2V618F点突变)或T细胞淋巴瘤Karpas-299细胞系(具有内源性NPM-ALK融合基因)在补充有10%胎牛血清和100U/mL青霉素/链霉素的RPMI培养基中培养。将5000个细胞接种于384孔白色板中达24小时,然后用化合物处理。细胞增殖是根据制造商方案在培育72小时之后使用CellTiter-Glo基于荧光素酶的ATP检测分析(普洛麦格)测量。IC₅₀测定是使用GraphPad Prism软件(GraphPad有限公司,加利福尼亚州圣地亚哥)实施。

[0644] 所述分析中所测试的化合物数据呈现于表3中。

[0645] 表3

[0646]

实例	KM 12细胞增殖 IC ₅₀ (nM)	SET2细胞增殖 IC ₅₀ (nM)	Karpas 299细胞增殖 IC ₅₀ (nM)	EML4-ALK Ba/F3细胞增殖 IC ₅₀ (nM)
11-1	>10000	>10000	>10000	
20	0.86	2000	1000	
39	3.8	8800	3800	
40	204	>10000	>10000	
41	118	1500	3900	
42	4.0	2000	3400	
43	2.6	1700	2800	

[0647]

实例	KM 12细胞增殖 IC ₅₀ (nM)	SET2细胞增殖 IC ₅₀ (nM)	Karpas 299细胞增殖 IC ₅₀ (nM)	EML4-ALK Ba/F3细胞增殖 IC ₅₀ (nM)
44	9.9	2030	4100	
45	0.35	8000	>10000	
46	1.5	7000	7100	
47	31	>10000	>10000	
48	62	6000	6000	
49	6.7	7000	3900	
50	74	6000	4100	
51	3.2	425	832	
51-1	1.3	234	289	248
52	52	3600	7800	
59	>1000			
60	>1000			
61	0.6	3747	3900	
62	0.9		4000	
66	17.5	1543	1900	
67	2.8	1231	1200	
75	0.6	4436	3900	
76-1	5.8	1003	3800	
84	0.8	3146	4200	
85	0.9	928	1080	
86		1998	1000	
87	0.3	2734	1591	
88	50.4	1900	3129	
89	0.2	859	1398	
90	1.8	5911	1653	
91	1.8	1536	961	
92	0.3	142	88.7	78.6
93	0.5	242	23.7	21.1
94	0.2	>10000	>10000	
95	0.4	2673	4107	

[0648]

实例	KM 12细胞增殖 IC ₅₀ (nM)	SET2细胞增殖 IC ₅₀ (nM)	Karpas 299细胞增殖 IC ₅₀ (nM)	EML4-ALK Ba/F3细胞增殖 IC ₅₀ (nM)
96	0.6	6000	5000	
97	0.3	6500	1419	
98	7.4	808	281	
99	6.3	6848	506	
100	0.6	5834	5364	
101	>1000	6000	>10000	
102	1.2	2450	2304	
103	15	>10000	1956	
104	0.3	2353	5747	
105	500	>10000	>5000	
106	176	>10000	>10000	
107	75.6	3000	>10000	
108	3.6	870	619	
109	0.86	398	225	
110	0.7	219	163	
111	76	1996	329	

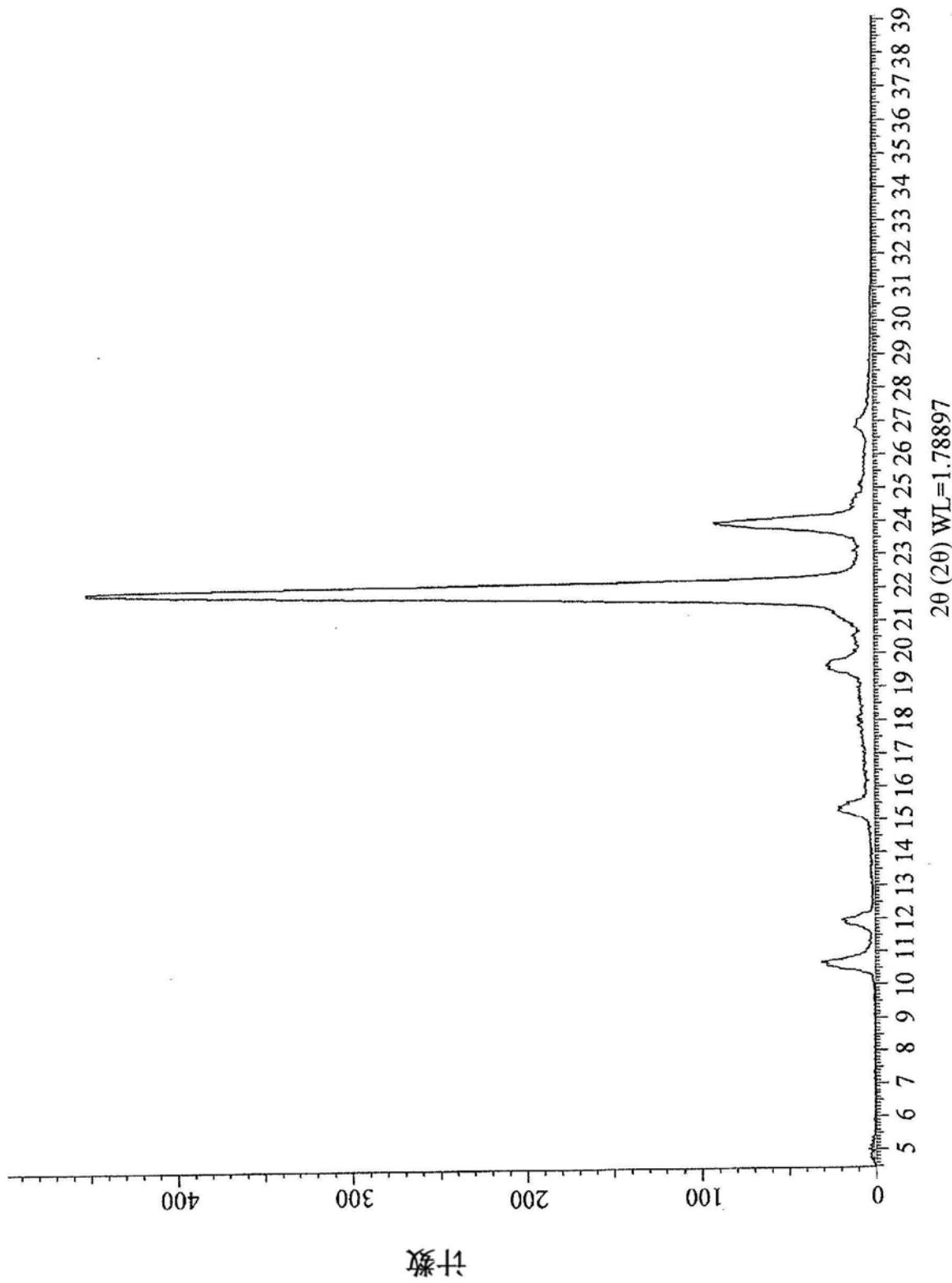
[0649] 生物实例7:细胞作用机制研究-TRKA和下游信号靶标磷酸化分析.

[0650] 将结肠直肠细胞系KM 12(具有内源性TPM3-TRKA融合基因)细胞在补充有10%胎牛血清和100U/mL青霉素/链霉素的DMEM培养基中培养。将一百万个细胞接种于6孔板中达24小时,然后用化合物处理。将细胞用1xPBS洗涤并在5小时处理后收集,并且在补充有10mM EDTA、Halt蛋白酶和磷酸酶抑制剂(赛默科技(Thermo Scientific))的RIPA缓冲液(50mM Tris, pH 7.4, 150mM NaCl、1%NP-40、0.5%脱氧胆酸盐、0.1%SDS)中溶胞。将蛋白质溶解产物(20μg)在4-12%博尔特(Bolt) Bis-Tris预判凝胶上利用MES运行缓冲液(生命技术(Life Technologies))进行拆分,使用Trans-Blot Turbo转移系统(伯乐)转移到硝基纤维素膜并利用靶向磷酸化TRK A(细胞信号传导技术(Cell Signaling Technology),Y496, Y680, Y681, 克隆C50F3;1:1000稀释)、总TRK A(圣克鲁斯生物技术(Santa Cruz Biotechnology),sc-11;克隆C-14,1:2000稀释)、磷酸化AKT(细胞信号传导(Cell Signaling),S473,D9E,#9271;1:5000稀释)、总AKT(细胞信号传导技术,40D4;1:2000稀释)、磷酸化ERK(细胞信号传导技术,Thr 202/204,D13.14.4E,#4370;1:2000稀释)、总ERK(细胞信号传导技术;1:1000稀释)和微管蛋白(西格玛(Sigma),T4026,1:5000稀释)的抗体检测。抗体通常在于4℃下轻柔振荡培育过夜,随后洗涤并与适当HRP偶联二级抗体一起培育。将膜于室温下暴露于化学发光底物达5分钟(SuperSignal West Femto,赛默科技)。利

用C-Digit成像系统 (LI-COR生物科学 (LI-COR Biosciences)) 获得图像。直接经由LICOR的Image Studio Digits获得条带的相对密度。借助GraphPad Prism软件 (GraphPad有限公司, 加利福尼亚州圣地亚哥) 使用非线性回归分析法计算半抑制浓度 (IC_{50}) 值。利用此方法, 实例20以1.07nM的 IC_{50} 抑制KM12细胞中的TPM3-TRKA的自体磷酸化且分别以2.80nM和2.00nM的 IC_{50} 抑制其下游信号靶标AKT和ERK的磷酸化。

[0651] 生物实例8:半胱天冬酶活性分析.

[0652] 将KM12细胞维持于含有10%胎牛血清和抗生素的DMEM培养基中。将500,000个细胞接种于12孔板中并引入各种浓度的化合物达72小时。对于星形孢菌素处理来说, 在60小时添加500nM STS并培育12小时作为阳性对照。收集所有细胞并用1xPBS洗涤两次, 并然后在补充有Halt蛋白酶和磷酸酶抑制剂 (赛默科技) 的溶胞缓冲液 (20mM HEPES、150mM NaCl、10mM KC1、5mM EDTA、1%NP40) 中溶胞。对于半胱天冬酶分析来说, 将约20 μ L (20 μ g) 细胞溶解产物与20 μ L半胱天冬酶3glo试剂 (普洛麦格) 一起培育, 于37°C下培育20分钟之后通过发光释放测量酶活性。对于西方印迹法 (western blotting) 来说, 将细胞溶解产物煮沸并通过SDS-PAGE/免疫印迹使用PARP或肌动蛋白抗体来分析。利用此方法, 实例20诱导KM12细胞的细胞凋亡。



计数

图1

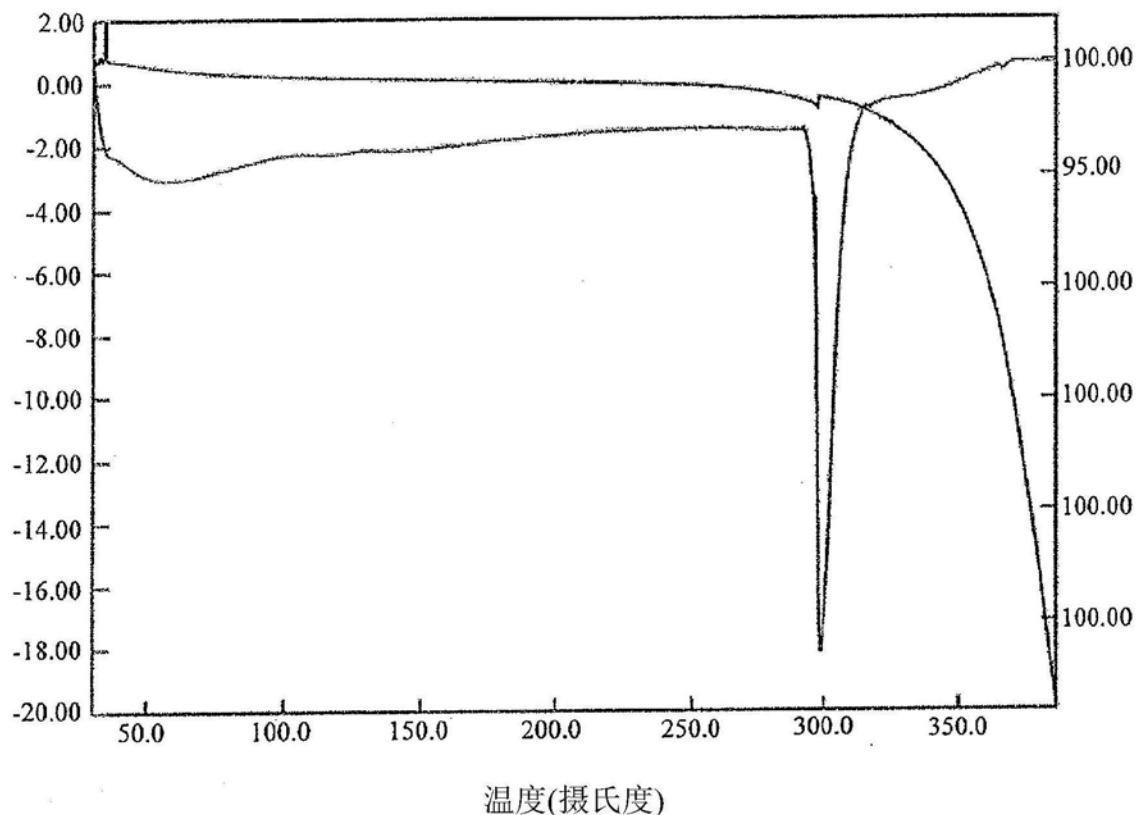


图2