



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109195972 B

(45) 授权公告日 2022. 10. 28

(21) 申请号 201780031509.4

(22) 申请日 2017.04.18

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109195972 A

(43) 申请公布日 2019.01.11

(30) 优先权数据

1606631.8 2016.04.15 GB

1619277.5 2016.11.14 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.11.21(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2017/051076 2017.04.18(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/178844 EN 2017.10.19(73) 专利权人 癌症研究科技有限公司
地址 英国伦敦

(72) 发明人 A·乔丹 R·牛顿

B·瓦尔兹科兹 J·M·萨顿

G·海德 S·帕莱塔

E·A·F·福代斯

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

审查员 王婷婷

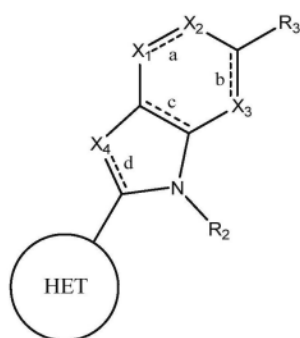
权利要求书6页 说明书122页

(54) 发明名称

作为RET激酶抑制剂的杂环化合物

(57) 摘要

本发明涉及作为RET (在转染期间重排) 激酶活性的抑制剂起作用的具有式I的化合物:



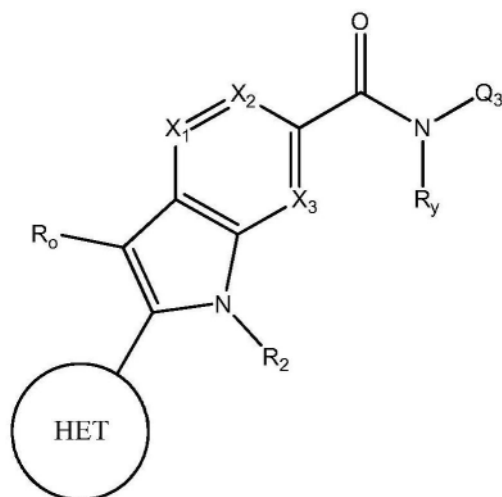
其中HET, 键a、b、c和d,

式 I

CN 109195972 B

X_1, X_2, X_3, X_4, R_2 以及 R_3 各自是如本文所定义的。本发明还涉及用于制备这些化合物的方法, 涉及包含它们的药物组合物, 并且涉及它们在治疗增殖性障碍如癌症以及牵涉RET激酶活性的其他疾病或病症中的用途。

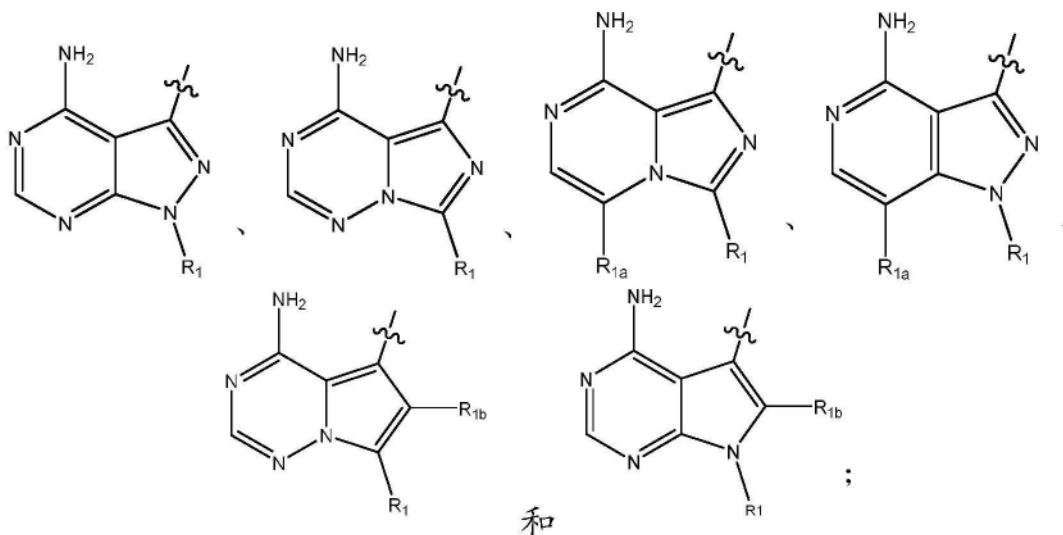
1. 具有如下所示的结构式If的化合物或其药学上可接受的盐：



If

其中：

HET选自：



其中  表示附接点；

R_1 为 (1-4C) 卤代烷基或具有下式的基团：

-L-Y-Q

其中：

L不存在,或是 (1-5C) 亚烷基；

Y不存在或是O；并且

Q是 (1-6C) 烷基、(3-10C) 环烷基或杂环基；其中Q任选地被一个或多个取代基基团取代,所述取代基基团独立地选自 (1-4C) 烷基、C(O)OR_c和S(O)₂R_c；其中R_c为 (1-6C) 烷基；R_{1a}和R_{1b}各自独立地选自氢和卤基；

X₁为CH,且X₂为CR_k；

其中：

R_k为氢或卤基；

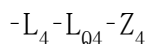
X_3 选自N和CH;

R_0 为卤基;并且

R_2 为氢;

R_y 为氢;并且

Q_3 是氢、(1-6C)烷基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基;其中 Q_3 任选地被一个或多个取代基基团取代,所述取代基基团独立地选自羟基和 OR_z ,其中 R_z 为(1-4C)烷基;或者 Q_3 任选地被具有下式的基团取代:



其中:

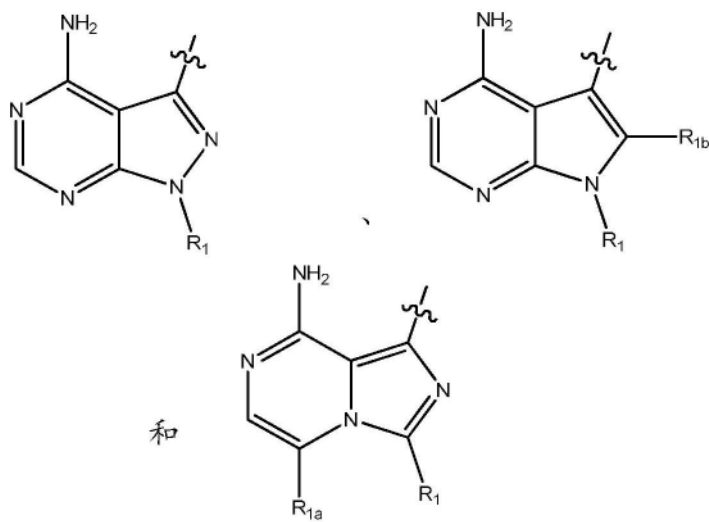
L_4 不存在,或是(1-3C)亚烷基;

L_{Q4} 不存在,或者为 SO_2 ;并且

Z_4 是(1-6C)烷基;其中 Z_4 任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基和羟基,

其中所述杂芳基是并有1、2或3个选自氮、氧和硫的杂原子的5或6元芳族单环,且所述杂环基是含有3至7个环原子的、在环中具有1、2或3个选自氮、氧和硫的杂原子的非芳族饱和或部分饱和的单环。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中HET选自:

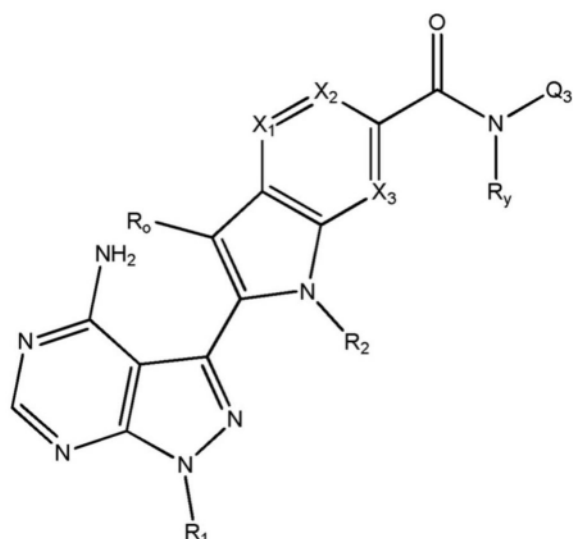


3. 根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 X_1 和 X_2 各自为CH。

4. 根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 X_3 为CH。

5. 根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R_0 为氯。

6. 根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有如下所示的结构式Ig:



Ig。

7. 根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R_1 为(1-4C)卤代烷基或具有下式的基团:

-L-Y-Q

其中:

L不存在,或是(1-3C)亚烷基;

Y不存在,或者是O;并且

Q是(1-6C)烷基、(3-10C)环烷基或杂环基;其中Q任选地被一个或多个取代基基团取代,所述取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、C(O)OR_c和S(O)₂R_c;其中R_c为(1-6C)烷基。

8. 根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R_1 为(1-6C)烷基。

9. 根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R_1 为(3-10C)环烷基。

10. 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 Q_3 是任选地被一个或多个取代基基团取代的(1-6C)烷基,所述取代基基团独立地选自羟基和OR_z,其中R_z为(1-4C)烷基。

11. 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 Q_3 是(3-8C)环烷基或杂芳基。

12. 化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物选自:

2-(4-氨基-1-异丙基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-溴-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-6-甲酰胺;

2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-(3-甲氧基丙基)-1H-吡啶-6-甲酰胺;

2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-6-甲酰胺;

2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-(3-异丙氧基丙基)-1H-吡

哌-6-甲酰胺;

2-[4-氨基-1-(3-甲氧基丙基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡唑-6-甲酰胺;

2-[4-氨基-1-(1-甲基磺酰基-4-哌啶基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡唑-6-甲酰胺;

2-(4-氨基-1-甲基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-甲基-1H-吡唑-6-甲酰胺;

2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[1-(2-羟基乙基)吡唑-3-基]-1H-吡唑-6-甲酰胺;

2-{4-氨基-1-环丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-甲基-1H-吡唑-6-甲酰胺;

2-(8-氨基-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氯-N-甲基-1H-吡唑-6-甲酰胺;

2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氟-N-甲基-1H-吡唑-6-甲酰胺;

2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-甲基-1H-吡唑-6-甲酰胺;

2-(4-氨基-1-环己基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-甲基-1H-吡唑-6-甲酰胺;

2-(4-氨基-7-异丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-3-氯-N-甲基-1H-吡唑-6-甲酰胺;

2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-(噁烷-4-基)-1H-吡唑-6-甲酰胺;

2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-6-甲酰胺;

2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-乙基-1H-吡唑-6-甲酰胺;

2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-环丙基-1H-吡唑-6-甲酰胺;

2-[4-氨基-1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡唑-6-甲酰胺;

2-[4-氨基-1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-3-溴-N-甲基-1H-吡唑-6-甲酰胺;

2-[4-氨基-7-(丙烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡唑-6-甲酰胺;

2-[4-氨基-7-(丙烷-2-基)咪唑并[4,3-f][1,2,4]三嗪-5-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡唑-6-甲酰胺;

2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酰胺;

2-(4-氨基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-环丙基-1H-吡唑-6-甲酰胺;

2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-1H-吡唑-6-甲酰胺;

2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3,5-二氯-N-甲基-1H-吡唑-6-

甲酰胺；

2-[4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-(2-甲烷磺酰基乙基)-1H-吡啶-6-甲酰胺；

2-[4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-(吡啶-2-基)-1H-吡啶-6-甲酰胺；

2-[4-氨基-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺；

2-[4-氨基-1-环丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺；

2-[4-氨基-1-环戊基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺；

2-[4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡啶-6-甲酰胺；

2-[4-氨基-1-(1-甲烷磺酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-环丙基-1H-吡啶-6-甲酰胺；

叔丁基4-[4-氨基-3-[3-氯-6-(环丙基氨基甲酰基)-1H-吡啶-2-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-甲酸酯；

2-[4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-丙基-1H-吡啶-6-甲酰胺；

2-(4-氨基-7-氯-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺；

2-[4-氨基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-环丙基-1H-吡啶-6-甲酰胺盐酸盐；

2-[4-氨基-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺；

2-[4-氨基-1-(噁烷-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-丙基-1H-吡啶-6-甲酰胺；

2-[4-氨基-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-环丙基-1H-吡啶-6-甲酰胺；

2-[4-氨基-1-(氧杂戊环-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-丙基-1H-吡啶-6-甲酰胺；

2-[4-氨基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-乙基-1H-吡啶-6-甲酰胺；

2-[4-氨基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺；

2-[4-氨基-1-(氧杂戊环-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-环丙基-1H-吡啶-6-甲酰胺；

2-[4-氨基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-环丙基-1H-吡啶-6-甲酰胺；和

2-[4-氨基-1-(噁烷-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-环丙基-1H-吡啶-

6-甲酰胺。

13. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1或12所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体或赋形剂。

14. 根据权利要求1或12所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

15. 根据权利要求14所述的用途,其中所述癌症是恶性肿瘤。

16. 根据权利要求14所述的用途,其中所述癌症是恶性肿瘤。

17. 根据权利要求14所述的用途,其中所述癌症是实体瘤。

18. 根据权利要求14所述的用途,其中所述癌症是甲状腺髓样癌或非小细胞肺癌。

19. 根据权利要求14所述的用途,其中所述癌症是白血病、肺癌、结肠癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、肝癌、胰腺癌、脑癌或皮肤癌。

20. 根据权利要求14所述的用途,其中所述癌症包含RET突变。

21. 根据权利要求20所述的用途,其中所述RET突变是RET融合易位或在RET看门残基V804处的突变。

22. 根据权利要求21所述的用途,其中所述RET突变是RET融合易位,其为KIF5B-RET或CCDC6-RET。

23. 根据权利要求21所述的用途,其中所述RET突变是在RET看门残基V804处的突变。

24. 根据权利要求23所述的用途,其中所述RET看门残基V804处的突变是RET^{V804M}。

25. 根据权利要求14所述的用途,其中所述化合物或其药学上可接受的盐抑制细胞增殖、调节细胞增殖、抑制血管生成、抑制转移、抑制肿瘤细胞侵袭邻近的正常结构或促进细胞凋亡。

26. 根据权利要求14所述的用途,其中在体外或体内相对于KDR酶活性,所述化合物或其药学上可接受的盐选择性地抑制RET激酶活性或其突变体形式的酶活性。

27. 根据权利要求26所述的用途,其中所述突变体形式为RET^{V804M}。

28. 根据权利要求13所述的药物组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

作为RET激酶抑制剂的杂环化合物

[0001] 引言

[0002] 本发明涉及某些作为RET (在转染期间重排) 激酶活性的抑制剂起作用的化合物。本发明还涉及用于制备这些化合物的方法, 涉及包含它们的药物组合物, 并且涉及它们在治疗增殖性障碍如癌症以及牵涉RET激酶活性的其他疾病或病症中的用途。

背景技术

[0003] 癌症是由不受控制且不受调节的细胞增殖引起的。正是导致细胞恶化并以不受控制且不受调节的方式增殖的原因一直是近几十年来大量研究的焦点。此研究已经导致鉴定了许多与关键代谢途径相关的分子靶标, 所述关键代谢途径已知与恶性肿瘤相关。

[0004] RET (在转染期间重排) 是受体酪氨酸激酶 (RTK), 其形成含有二聚化RET受体、两种共受体和结合配体的大分子受体复合物的一部分。神经胶质源性神经生长因子 (GDNF) 配体家族结合RET与四种糖基磷脂酰肌醇 (GPI) 锚定的GDNF家族 α -受体 (GFR α) 之一。配体与相应的GFR α 共受体结合触发RET二聚化, 然后是细胞内信号传导级联的转磷酸化。这些下游信号传导网络在调节细胞存活、分化、增殖、迁移和趋化性中起关键作用。

[0005] 已经在甲状腺髓样癌 (MTC) 的家族性和散发性形式中鉴定了RET中的激活性突变 (Santoro和Carlomagno 2006; Schulmberger等人2008; Wells和Santoro 2009), 并且这些与侵袭性疾病进展相关 (Elisei等人2008)。使用小分子VEGFR2/EGFR抑制剂凡德他尼在MTC患者中已经观察到临床益处 (Wells等人2011), 凡德他尼最近已被FDA和EMA批准。RET抑制是此药剂的次级药理学, 所述药剂还靶向VEGFR2 (血管内皮生长因子受体, 也称为KDR-激酶插入结构域受体) 和EGFR (表皮生长因子受体)。MTC中的临床益处被认为是由于RET抑制, 但不幸的是由于抑制EGFR和/或VEGFR而伴有显著的副作用 (皮疹、高血压、腹泻)。此外, 凡德他尼还表现出对hERG的脱靶活性。总的来说, 所有这些不需要的药理活性可能会损害其在晚期MTC中的使用, 也可能损害将其外推到早期临床环境 (例如佐剂) 中。

[0006] 此外, 最近的一些公开案 (Ju等人, 2012; Lipson等人, 2012; Kohno等人, 2012; Wang等人, 2012; Chao等人, 2012) 描述了存在于大约1%的NSCLC (非小细胞肺癌) 患者样本中的多种RET融合易位 (例如KIF5B-RET和CCDC6-RET), 这可能提供特定的RET抑制剂将提供临床益处的重要的替代疾病领域 (segment)。

[0007] 预测RET看门 (gatekeeper) 残基 (V804) 的突变赋予对一线治疗 (如凡德他尼和卡博替尼) 的抗性。虽然尚未在此患者群体中得到证实, 但约5%的家族性MTC患者确实存在RET^{V804M}突变, 使得他们对当前的治疗具有内在抗性。

[0008] 因此, 需要开发更具选择性的RET及其突变形式 (例如RET^{V804M}) 的抑制剂, 特别是对KDR显示较小抑制的抑制剂。预期这些更具选择性的抑制剂将产生与RET抑制相关的所希望的治疗益处, 而没有与显著KDR抑制相关的副作用。此类抑制剂将为诸如MTC和NSCLC等癌症提供更好的治疗潜力, 并将扩大RET抑制剂在早期疾病环境中的临床应用范围。

[0009] 因此, 本发明的一个目的是提供RET激酶活性及其突变体 (例如RET^{V804M}) 的另外的抑制剂。

[0010] 本发明的另一个目的是提供相对于对KDR的抑制显示出对RET激酶的抑制的更大选择性的RET激酶活性抑制剂。

发明内容

[0011] 根据本发明的第一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0012] 根据本发明的另一方面,提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含与药学上可接受的稀释剂或载体混合的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0013] 根据本发明的另一方面,提供了一种在体外或在体内抑制RET激酶活性或其突变形式(例如RET^{V804M})的方法,所述方法包括使细胞与有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物接触。

[0014] 根据本发明的另一方面,提供了一种在体外或在体内相对于KDR酶活性选择性抑制RET激酶活性或其突变形式(例如RET^{V804M})的方法,所述方法包括使细胞与有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物接触。

[0015] 根据本发明的另一方面,提供了一种在体外或在体内抑制细胞增殖的方法,所述方法包括使细胞与有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或者如本文所定义的药物组合物接触。

[0016] 根据本发明的另一方面,提供了一种治疗需要这种治疗的患者的牵涉RET激酶活性的疾病或障碍的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或者如本文所定义的药物组合物。

[0017] 根据本发明的另一方面,提供了一种治疗需要这种治疗的患者的增殖性障碍的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或者如本文所定义的药物组合物。

[0018] 根据本发明的另一方面,提供了一种治疗需要这种治疗的患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或者如本文所定义的药物组合物。

[0019] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或者药物组合物,用于在治疗中使用。

[0020] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或者如本文所定义的药物组合物,用于在增殖性病症的治疗中使用。

[0021] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或者药物组合物,用于在癌症的治疗中使用。在一个具体的实施例中,所述癌症是人类癌症。

[0022] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,用于在抑制RET激酶活性或其突变形式(例如RET^{V804M})中使用。

[0023] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,用于在抑制RET激酶活性突变形式(例如RET^{V804M}激酶活性)中使用。

[0024] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、

水合物或溶剂化物,用于在相对于KDR酶活性选择性抑制RET激酶活性或其突变形式(例如RET^{V804M})中使用。

[0025] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,用于在牵涉RET激酶活性的疾病或障碍的治疗中使用。

[0026] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制造用于治疗增殖性病症的药物中的用途。

[0027] 适当地,所述增殖性障碍是癌症,适当地是人类癌症(例如甲状腺髓样癌(MTC)或非小细胞肺癌)。

[0028] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制造用于治疗癌症的药物中的用途。

[0029] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制造用于抑制RET激酶活性或其突变形式(例如RET^{V804M})的药物中的用途。

[0030] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制造用于相对于KDR酶活性选择性抑制RET激酶活性或其突变形式(例如RET^{V804M})的药物中的用途。

[0031] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制造用于治疗牵涉RET激酶活性的疾病或障碍的药物中的用途。

[0032] 根据本发明的另一方面,提供了用于制备如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物的方法。

[0033] 根据本发明的另一方面,提供了可通过如本文所定义的制备化合物的方法获得、或通过其获得、或直接通过其获得的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0034] 根据本发明的另一方面,提供了适用于本文陈述的合成方法中任一种的如本文所定义的新颖中间体。

[0035] 涉及本发明的一个方面的特征(包括任选的、合适的和优选的特征)也可以是涉及本发明的任何其他方面的特征(包括任选的、合适的和优选的特征)。

具体实施方式

[0036] 定义

[0037] 除非另有说明,说明书和权利要求书中使用的下列术语具有下文陈述的以下含义。

[0038] 应当理解,提及“治疗(treating或treatment)”包括预防以及缓解病症的已确定的症状。因此,状态、障碍或病症的“治疗(treating或treatment)”包括:(1)预防或延迟在人中发展的状态、障碍或病症的临床症状的出现,所述人可能患有或易患所述状态、障碍或病症但是还没有经历或显示所述状态、障碍或病症的临床或亚临床症状;(2)抑制所述状态、障碍或病症,即阻止、降低或延迟所述疾病的发展或其复发(在维持治疗的情况下)或其至少一种临床或亚临床症状的发展;或(3)减轻或减缓所述种疾病,即引起所述状态、障碍或病症或其至少一种临床或亚临床症状的消退。

[0039] “治疗有效量”意指当向哺乳动物施用来用于治疗疾病时,足以影响所述疾病的这

种治疗的化合物的量。“治疗有效量”将根据化合物、疾病及其严重性以及待治疗的哺乳动物的年龄、体重等而变化。

[0040] 在本说明书中,术语“烷基”包括直链和支链烷基基团。提及单个烷基基团如“丙基”仅对直链型是特定的,并且提及单个支链烷基基团如“异丙基”仅对支链形式是特定的。例如,“(1-6C)烷基”包括(1-4C)烷基、(1-3C)烷基、丙基、异丙基和叔丁基。类似的惯例适用于其他基团,例如“苯基(1-6C)烷基”包括苯基(1-4C)烷基、苄基、1-苯基乙基和2-苯基乙基。

[0041] 单独使用或作为前缀使用的术语“(m-nC)”或“(m-nC)基团”是指具有m至n个碳原子的任何基团。

[0042] “亚烷基”、“亚烯基”或“亚炔基”基团是位于两个其他化学基团之间并用于连接这两个其他化学基团的烷基、烯基或炔基基团。因此,“(1-6C)亚烷基”意指具有一至六个碳原子的直链饱和二价烃基或具有三至六个碳原子的支链饱和二价烃基,例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、2-甲基亚丙基、亚戊基等。

[0043] “(2-6C)亚烯基”意指含有至少一个双键的具有二至六个碳原子的直链二价烃基或具有三至六个碳原子的支链二价烃基,例如像在亚乙烯基、2,4-戊二亚烯基等。

[0044] “(2-6C)亚炔基”意指含有至少一个三键的具有二至六个碳原子的直链二价烃基或具有三至六个碳原子的支链二价烃基,例如像在亚乙炔基、亚丙炔基和亚丁炔基等。

[0045] “(3-8C)环烷基”意指含有3至8个碳原子的烃环,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或双环并[2.2.1]庚基。

[0046] “(3-8C)环烯基”意指含有3至8个碳原子和至少一个双键的烃环,例如环丁烯基、环戊烯基、环己烯基或环庚烯基(如3-环己烯-1-基)或环辛烯基。

[0047] “(3-8C)环烷基-(1-6C)亚烷基”意指与(1-6C)亚烷基基团共价附接的(3-8C)环烷基基团,两者都在本文中进行了定义。

[0048] 术语“卤基(halo或halogeno)”是指氟、氯、溴和碘。

[0049] 术语“杂环基”、“杂环的”或“杂环”意指一个或多个非芳族的饱和或部分饱和的单环的、稠合的、桥接的或螺双环的杂环系统。单环杂环含有约3至12(适当地3至7个)环原子,在环中具有1至5(适当地1、2或3)个选自氮、氧或硫的杂原子。双环杂环在环中含有7至17个成员原子,适当地7至12个成员原子。一个或多个双环杂环可以是稠合的、螺环的或桥接的环系统。杂环基团的实例包括环醚,如环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、二噁烷基和经取代的环醚。含氮的杂环包括例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、四氢三嗪基、四氢吡唑基等。典型的含硫杂环包括四氢噻吩基、二氢-1,3-二硫醇、四氢-2H-噻喃和六氢硫杂卓(hexahydrothiepine)。其他杂环包括二氢-氧杂硫醇基(oxathioly)、四氢-噁唑基、四氢-噁二唑基、四氢二噁唑基、四氢-氧杂噻唑基、六氢三嗪基、四氢-噁嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢嘧啶基、二氧戊环基(dioxoliny)、八氢苯并呋喃基、八氢苯并咪唑基和八氢苯并噻唑基。对于含硫的杂环,也包括含有S₀或S₀₂基团的经氧化的硫杂环。实例包括亚砷和砷形式的四氢噻吩基和硫代吗啉基,如四氢噻吩1,1-二氧化物和硫代吗啉基1,1-二氧化物。带有1或2个氧代(=O)或硫代(=S)取代基的杂环基基团的合适的值是例如2-氧代吡咯烷基、2-硫代吡咯烷基、2-氧代咪唑烷基、2-硫代咪唑烷基、2-氧代哌啶基、2,5-二氧代吡咯烷基、2,5-二氧代咪唑烷基或2,6-二氧代哌啶基。特定的杂环基基团是含有1、2或3个

选自氮、氧或硫的杂原子的饱和单环3至7元杂环基,例如氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吗啉基、四氢噻吩基、四氢噻吩基1,1-二氧化物、硫代吗啉基、硫代吗啉基1,1-二氧化物、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基或高哌嗪基。如技术人员将理解的,任何杂环可以经由任何合适的原子(如经由碳或氮原子)连接到另一个基团。然而,本文提及哌啶代或吗啉代是指经由环氮连接的哌啶-1-基或吗啉-4-基环。

[0050] “桥接的环系统”意指两个环共享多于两个原子的环系统,参见例如Advanced Organic Chemistry[高等有机化学],由Jerry March编辑,第4版,威利国际科学出版社(Wiley Interscience),第131-133页,1992。桥接的杂环基环系统的实例包括氮杂-双环并[2.2.1]庚烷、2-氧杂-5-氮杂双环并[2.2.1]庚烷、氮杂-双环并[2.2.2]辛烷、氮杂-双环并[3.2.1]辛烷和奎宁环。

[0051] “螺双环的环系统”意指两个环系统共享一个共同的螺碳原子,即杂环通过单个共同的螺碳原子与另一个碳环或杂环连接。螺环系统的实例包括6-氮杂螺[3.4]辛烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷和2-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷。

[0052] “杂环基(1-6C)烷基”意指与(1-6C)亚烷基基团共价附接的杂环基基团,两者都在本文中进行了定义。

[0053] 术语“杂芳基”或“杂芳族”意指并有一个或多个(例如1-4个,特别是1、2或3个)选自氮、氧或硫的杂原子的芳族单环、双环或多环。术语杂芳基包括单价物质和二价物质两者。杂芳基基团的实例是含有五至十二个环成员,并且更通常是五至十个环成员的单环和双环基团。杂芳基基团可以是例如5元或6元单环或者9元或10元双环,例如由耦合的五元和六元环或两个耦合的六元环形成的双环结构。每个环可以含有至多约四个通常选自氮、硫和氧的杂原子。通常,杂芳基环将含有至多3个杂原子,更通常至多2个,例如单个杂原子。在一个实施例中,杂芳基环含有至少一个环氮原子。杂芳基环中的氮原子可以是碱性的,如在咪唑或吡啶的情况下那样,或基本上非碱性的,如在吡咯或吡咯氮的情况下那样。通常,存在于杂芳基基团(包括环的任何氨基基团取代基)中的碱性氮原子的数目将小于五。

[0054] 杂芳基的实例包括呋喃基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-三氮烯基、苯并呋喃基、吡咯基、异吡咯基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、吡唑基、噁唑基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、喹啉基、噻唑基、蝶啶基、萘啶基、呋唑基、吩嗪基、苯并异喹啉基、吡啶并吡嗪基、噻吩并[2,3-b]呋喃基、2H-呋喃并[3,2-b]吡喃基、5H-吡啶并[2,3-d]-o-噁唑基、1H-吡唑并[4,3-d]噁唑基、4H-咪唑并[4,5-d]噻唑基、吡嗪并[2,3-d]哒嗪基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪基。“杂芳基”还涵盖部分芳族的双环或多环系统,其中至少一个环是芳环,并且一个或多个其他环是非芳族的、饱和或部分饱和的环,条件是至少一个环含有一个或多个选自氮、氧或硫的杂原子。部分芳族杂芳基基团的实例包括例如四氢异喹啉基、四氢喹啉基、2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、2,2-二氧代-1,3-二氢-2-苯并噻吩基、4,5,6,7-四氢苯并呋喃基、二氢吡咯基、1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶基、1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b]吡嗪

基和3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基。

[0055] 五元杂芳基基团的实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、呋咱基、噁唑基、噁二唑基、氧杂三唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、三唑基和四唑基基团。

[0056] 六元杂芳基基团的实例包括但不限于吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基和三嗪基。

[0057] 双环杂芳基基团可以是例如选自以下的基团：

[0058] 与含有1、2或3个环杂原子的5元或6元环稠合的苯环；

[0059] 与含有1、2或3个环杂原子的5元或6元环稠合的吡啶环；

[0060] 与含有1或2个环杂原子的5元或6元环稠合的嘧啶环；

[0061] 与含有1、2或3个环杂原子的5元或6元环稠合的吡咯环；

[0062] 与含有1或2个环杂原子的5元或6元环稠合的吡唑环；

[0063] 与含有1或2个环杂原子的5元或6元环稠合的吡嗪环；

[0064] 与含有1或2个环杂原子的5元或6元环稠合的咪唑环；

[0065] 与含有1或2个环杂原子的5元或6元环稠合的噁唑环；

[0066] 与含有1或2个环杂原子的5元或6元环稠合的异噁唑环；

[0067] 与含有1或2个环杂原子的5元或6元环稠合的噻唑环；

[0068] 与含有1或2个环杂原子的5元或6元环稠合的异噻唑环；

[0069] 与含有1、2或3个环杂原子的5元或6元环稠合的噻吩环；

[0070] 与含有1、2或3个环杂原子的5元或6元环稠合的呋喃环；

[0071] 与含有1、2或3个环杂原子的5元或6元杂芳族环稠合的环己基环；以及与含有1、2或3个环杂原子的5元或6元杂芳族环稠合的环戊基环。

[0072] 含有与五元环稠合的六元环的双环杂芳基基团的具体实例包括但不限于苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、异苯并呋喃基、吡啶基、异吡啶基、吡嗪基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、嘌呤基（例如，腺嘌呤基、鸟嘌呤基）、吡唑基、苯并二氧杂环戊烯基和吡唑并吡啶基基团。

[0073] 含有两个稠合六元环的双环杂芳基基团的具体实例包括但不限于喹啉基、异喹啉基、色满基、硫代色满基、色烯基、异色烯基、色满基、异色满基、苯并二噁烷基、喹嗪基、苯并噁嗪基、苯并二嗪基、吡啶并吡啶基、喹啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、萘啶基和蝶啶基基团。

[0074] “杂芳基(1-6C)烷基”意指与(1-6C)亚烷基基团共价附接的杂芳基基团，两者都在本文中进行了定义。杂芳烷基基团的实例包括吡啶-3-基甲基、3-(苯并呋喃-2-基)丙基等。

[0075] 术语“芳基”意指具有5至12个碳原子的环芳族环或多环芳族环。术语芳基包括单价物质和二价物质两者。芳基基团的实例包括但不限于苯基、联苯基、萘基等。在特定的实施例中，芳基是苯基。

[0076] 术语“芳基(1-6C)烷基”意指与(1-6C)亚烷基基团共价附接的芳基基团，两者都在本文中进行了定义。芳基-(1-6C)烷基基团的实例包括苄基、苯基乙基等。

[0077] 本说明书还使用若干复合术语来描述包含多于一个官能度的基团。此类术语将被本领域技术人员理解。例如杂环基(m-nC)烷基包括被杂环基取代的(m-nC)烷基。

[0078] 术语“任选取代的”是指被取代的基团、结构或分子以及未被取代的基团、结构或分子。术语“其中R¹基团内的一个/任何CH、CH₂、CH₃基团或杂原子(即，NH)是任选取代的”适

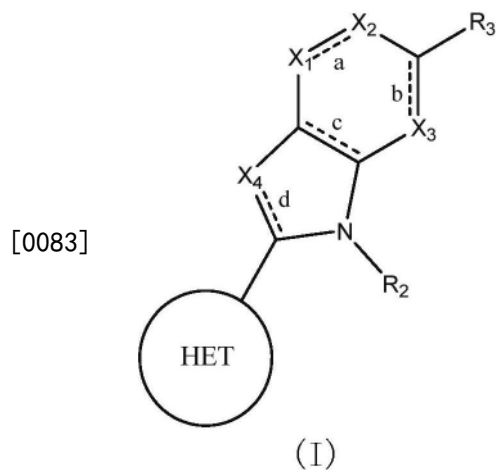
当地意指R¹基团的氢基团中的(任何)一个被相关规定的基团取代。

[0079] 当任选的取代基选自“一个或多个”基团时,应当理解,此定义包括选自指定基团之一的所有取代基或选自两个或更多个指定基团的取代基。

[0080] 短语“本发明的化合物”意指本文中总体上和具体地公开的那些化合物。

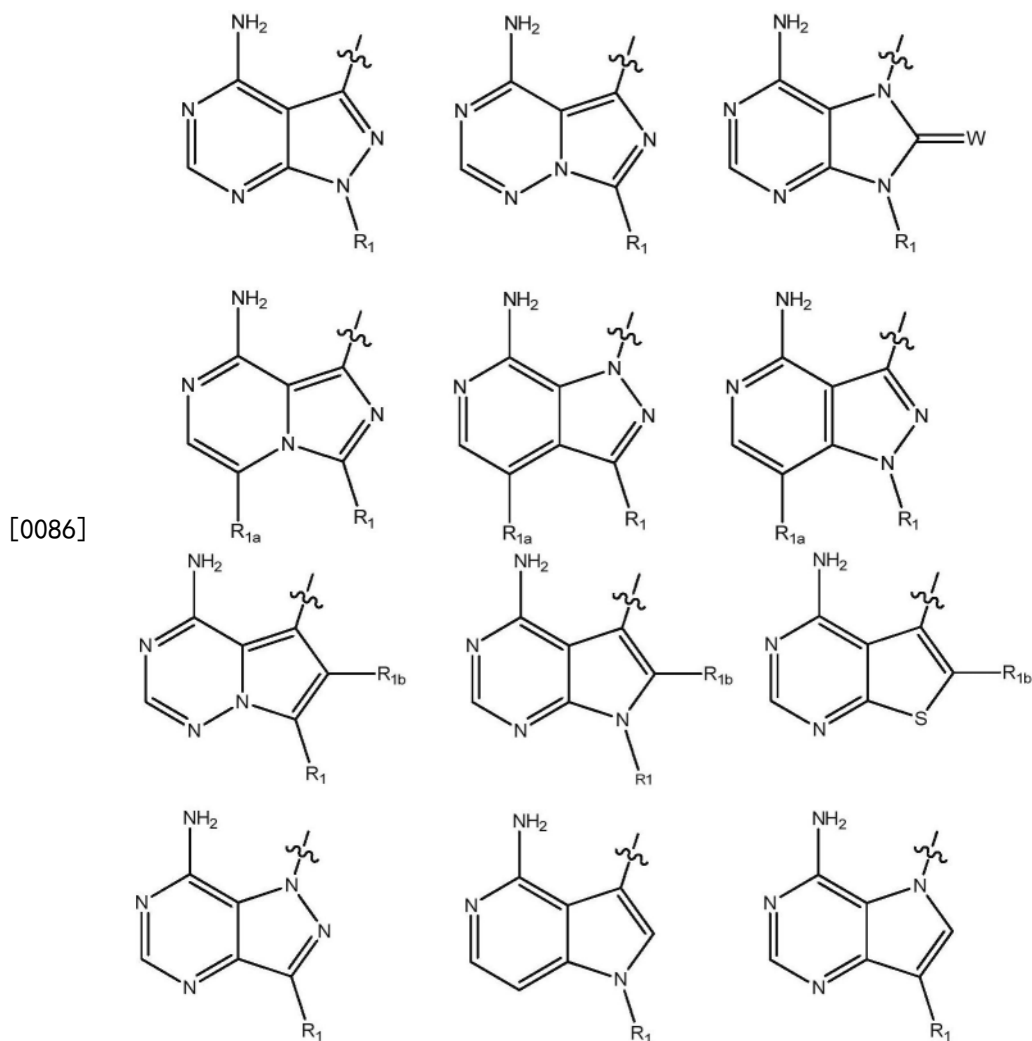
[0081] 本发明的化合物

[0082] 在一方面,本发明涉及具有如下所示的结构式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物:



[0084] 其中:

[0085] HET选自以下之一:



[0087] 其中 表示附接点；

[0088] R_1 选自氢、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基或具有下式的基团：

[0089] $-\text{L}-\text{Y}-\text{Q}$

[0090] 其中：

[0091] L 不存在，或是任选地被一个或多个选自 (1-2C) 烷基或氧代的取代基取代的 (1-5C) 亚烷基；

[0092] Y 不存在，或是 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $\text{N}(\text{R}_a)$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_a)$ 、 $\text{N}(\text{R}_a)\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{N}(\text{R}_a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_b)$ 、 $\text{N}(\text{R}_a)\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_a)$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_a)$ 、或 $\text{N}(\text{R}_a)\text{SO}_2$ ，其中 R_a 和 R_b 各自独立地选自氢或 (1-4C) 烷基；并且

[0093] Q 是氢、(1-6C) 烷基、(2-6C) 烯基、(2-6C) 炔基、芳基、(3-10C) 环烷基、(3-10C) 环烯基、杂芳基或杂环基；其中 Q 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代，所述取代基基团独立地选自 (1-4C) 烷基、卤基、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基、氨基、(1-4C) 氨基烷基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、巯基、脒基、 NR_cR_d 、 OR_c 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_d)\text{R}_c$ 、 $\text{N}(\text{R}_d)\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $\text{S}(\text{O})_y\text{R}_c$ (其中 y 是 0、1 或 2)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_d)\text{R}_c$ 、 $\text{N}(\text{R}_d)\text{SO}_2\text{R}_c$ 、 $\text{Si}(\text{R}_d)(\text{R}_c)\text{R}_e$ 或 $(\text{CH}_2)_z\text{NR}_c\text{R}_d$ (其中 z 是 1、2 或 3)；其中 R_c 、 R_d 和 R_e 各自独立地选自氢、(1-6C) 烷基或 (3-6C) 环烷基；或者 R_c 和 R_d 可以连接，使得它们与它们所附接的氮原子一起形成任选地被一个或多个取代基取代的 4-7 元杂环，所述取代基选自 (1-4C) 烷基、卤基、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤

代烷氧基、(1-4C) 烷氧基、(1-4C) 烷基氨基、氨基、氰基或羟基；或者

[0094] Q任选地被具有下式的基团取代：

[0095] $-L_1-L_{Q1}-Z_1$

[0096] 其中：

[0097] L_1 不存在，或是任选地被一个或多个选自(1-2C) 烷基或氧代的取代基取代的(1-3C) 亚烷基；

[0098] L_{Q1} 不存在，或者选自或是O、S、SO、SO₂、N(R_f)、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_f)、N(R_f)C(O)、N(R_g)C(O)N(R_f)、N(R_f)C(O)O、OC(O)N(R_f)、S(O)₂N(R_f)、或N(R_f)SO₂，其中R_f和R_g各自独立地选自氢或(1-2C) 烷基；并且

[0099] Z_1 是氢、(1-6C) 烷基、芳基、芳基(1-2C) 烷基、(3-8C) 环烷基、(3-8C) 环烯基、杂芳基或杂环基；其中 Z_1 任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自(1-4C) 烷基、卤基、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基、(1-4C) 烷氧基、(1-4C) 烷基氨基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、巯基、脲基、芳基、杂芳基、杂环基、(3-6C) 环烷基、NR_hR_i、OR_h、C(O)R_h、C(O)OR_h、OC(O)R_h、C(O)N(R_i)R_h、N(R_i)C(O)R_h、S(O)_{ya}R_h (其中y^a是0、1或2)、SO₂N(R_i)R_h、N(R_i)SO₂R_h或(CH₂)_{za}NR_iR_h (其中z^a是1、2或3)；其中R_h和R_i各自独立地选自氢、(1-4C) 烷基或(3-6C) 环烷基；

[0100] R_{1a}和R_{1b}各自独立地选自氢、(1-4C) 烷基、卤基、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基、(1-4C) 烷氧基、(1-4C) 烷基氨基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基或巯基；W选自O、S或NR_j，其中R_j选自氢或(1-2C) 烷基；

[0101] 键a、b、c和d独立地选自单键或双键；

[0102] 当键a是双键时，X₁和X₂各自独立地选自N或CR_k，或者当键a是单键时，X₁和X₂各自独立地选自NR₁或CR_kR₁；

[0103] 其中

[0104] R_k选自氢、卤基、(1-4C) 烷基、(1-4C) 烷氧基、氨基、(1-4C) 烷基氨基、(1-4C) 二烷基氨基、氰基、(2C) 炔基、C(O)R_{k1}、C(O)OR_{k1}、OC(O)R_{k1}、C(O)N(R_{k2})R_{k1}、N(R_{k2})C(O)R_{k1}、S(O)_{y^b}R_{k1} (其中y^b是0、1或2)、SO₂N(R_{k2})R_{k1}、N(R_{k2})SO₂R_{k1}或(CH₂)_{zb}NR_{k1}R_{k2} (其中z^b是1、2或3)；其中所述(1-4C) 烷基任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自氨基、羟基、(1-2C) 烷氧基或卤基；

[0105] R₁选自氢或(1-4C) 烷基；并且

[0106] R_{k1}和R_{k2}各自独立地选自氢或(1-4C) 烷基；

[0107] 当键b是双键时，X₃选自N或CR_m，或者当键b是单键时，X₃选自NR_n或CR_mR_n；

[0108] 其中

[0109] R_m选自氢、卤基、(1-4C) 烷基、(1-4C) 烷氧基、氨基、(1-4C) 烷基氨基、(1-4C) 二烷基氨基、氰基、(2C) 炔基、C(O)R_{m1}、C(O)OR_{m1}、OC(O)R_{m1}、C(O)N(R_{m2})R_{m1}、N(R_{m2})C(O)R_{m1}、S(O)_{y^c}R_{m1} (其中y^c是0、1或2)、SO₂N(R_{m2})R_{m1}、N(R_{m2})SO₂R_{m1}或(CH₂)_{zc}NR_{m1}R_{m2} (其中z^c是1、2或3)；其中所述(1-4C) 烷基任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自氨基、羟基、(1-2C) 烷氧基或卤基；

[0110] R_n选自氢或(1-4C) 烷基；并且

[0111] R_{m1}和R_{m2}各自独立地选自氢或(1-4C) 烷基；

[0112] 当键d是双键时, X_4 选自N或 CR_o , 或者当键d是单键时, X_4 选自 NR_x 或 CR_oR_x ;

[0113] 其中

[0114] R_o 选自氢、卤基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、氨基、(1-4C)烷基氨基、(1-4C)二烷基氨基、氰基、(2C)炔基、 $C(O)R_{o1}$ 、 $C(O)OR_{o1}$ 、 $OC(O)R_{o1}$ 、 $C(O)N(R_{o2})R_{o1}$ 、 $N(R_{o2})C(O)R_{o1}$ 、 $S(O)_{y^d}R_{o1}$ (其中 y^d 是0、1或2)、 $SO_2N(R_{o2})R_{o1}$ 、 $N(R_{o2})SO_2R_{o1}$ 或 $(CH_2)_{z^d}NR_{o1}R_{o2}$ (其中 z^d 是1、2或3); 其中所述(1-4C)烷基任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自氨基、羟基、(1-2C)烷氧基或卤基;

[0115] R_x 选自氢或(1-4C)烷基; 并且

[0116] R_{o1} 和 R_{o2} 各自独立地选自氢或(1-4C)烷基;

[0117] R_2 选自氢、(1-4C)烷基或具有下式的基团:

[0118] $-L_2-Y_2-Q_2$

[0119] 其中:

[0120] L_2 不存在, 或是任选地被一个或多个选自(1-2C)烷基或氧代的取代基取代的(1-3C)亚烷基;

[0121] Y_2 不存在, 或是 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)N(R_p)$, 其中 R_p 选自氢或(1-4C)烷基; 并且

[0122] Q_2 是氢、(1-6C)烷基、芳基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烯基、杂芳基或杂环基; 其中 Q_2 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代, 所述取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、卤基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、 NR_qR_r 、 OR_q , 其中 R_q 和 R_r 各自独立地选自氢、(1-4C)烷基或(3-6C)环烷基;

[0123] R_3 选自具有下式的基团:

[0124] $-Y_3-Q_3$

[0125] 其中:

[0126] Y_3 是 $C(O)$ 、 $C(O)N(R_y)$ 、 $C(O)N(R_y)O$ 、 $N(R_y)(O)C$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $N(R_y)C(O)N(R_{y1})$ 、 $SO_2N(R_y)$ 、 $N(R_y)SO_2$ 、噁唑基、三唑基、噁二唑基、噻唑基、咪唑基、噻二唑基、吡啶基、吡唑基、吡咯基或四唑基, 其中 R_y 和 R_{y1} 独立地选自氢或(1-2C)烷基; 并且

[0127] Q_3 是氢、(1-6C)烷基、芳基、芳基(1-2C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烯基、杂芳基或杂环基; 其中 Q_3 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代, 所述取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、卤基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、 NR_zR_{aa} 、 OR_z , 其中 R_z 和 R_{aa} 各自独立地选自氢、(1-4C)烷基或(3-6C)环烷基; 或者 Q_3 任选地被具有下式的基团取代:

[0128] $-L_4-L_{Q4}-Z_4$

[0129] 其中:

[0130] L_4 不存在, 或是任选地被一个或多个选自(1-2C)烷基或氧代的取代基取代的(1-3C)亚烷基;

[0131] L_{Q4} 不存在, 或者选自或是 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $N(R_{ab})$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $C(O)N(R_{ab})$ 、 $N(R_{ab})C(O)$ 、 $N(R_{ac})C(O)N(R_{ab})$ 、 $N(R_{ab})C(O)O$ 、 $OC(O)N(R_{ab})$ 、 $S(O)_2N(R_{ab})$ 、或 $N(R_{ab})SO_2$, 其中 R_{ab} 和 R_{ac} 各自独立地选自氢或(1-2C)烷基; 并且

[0132] Z_4 是氢、(1-6C)烷基、芳基、芳基(1-2C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烯基、杂芳基或杂环基; 其中 Z_4 任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自(1-4C)烷基、卤基、

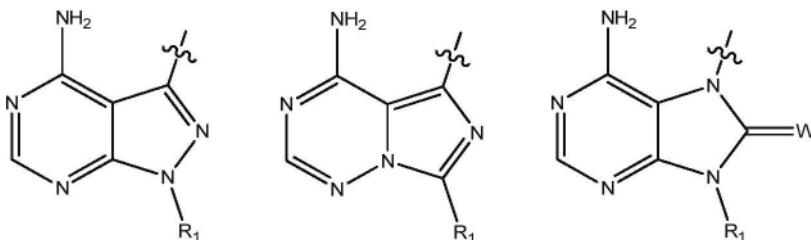
(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基、(1-4C) 烷氧基、(1-4C) 烷基氨基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、巯基、脒基、芳基、杂芳基、杂环基、(3-6C) 环烷基、 $\text{NR}_{\text{ad}}\text{R}_{\text{ae}}$ 、 OR_{ad} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{ad}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{\text{ad}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_{\text{ad}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{\text{ae}})\text{R}_{\text{ad}}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{\text{ae}})\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{ad}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_{y^e}\text{R}_{\text{ad}}$ (其中 y^e 是 0、1 或 2)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{\text{ae}})\text{R}_{\text{ad}}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{\text{ae}})\text{SO}_2\text{R}_{\text{ad}}$ 或 $(\text{CH}_2)_{z^e}\text{NR}_{\text{ad}}\text{R}_{\text{ae}}$ (其中 z^e 是 1、2 或 3)；其中 R_{ad} 和 R_{ae} 各自独立地选自氢、(1-4C) 烷基或 (3-6C) 环烷基；或者

[0133] Q_3 和 R_y 连接，使得它们与它们所附接的氮原子一起形成任选地被一个或多个取代基取代的 4-7 元杂环，所述取代基选自 (1-4C) 烷基、卤基、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基、(1-4C) 烷氧基、(1-4C) 烷基氨基、氨基、氰基或羟基；

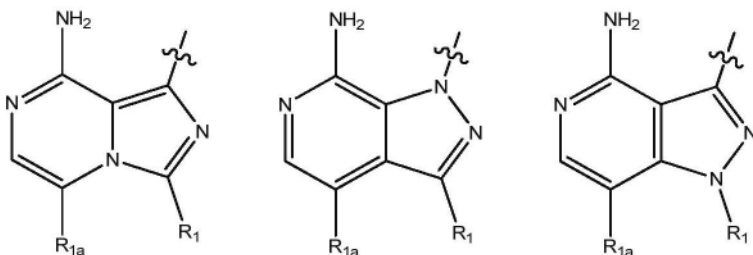
[0134] 条件是 X_1 、 X_2 、 X_3 或 X_4 中只有一个或两个可以是 N。

[0135] 本发明的具体化合物包括例如具有式 I 的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物，其中，除非另有说明，HET、 R_1 、 R_{1a} 、 R_{1b} 、W、键 a、b、c 和 d、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 R_2 和 R_3 中的每一个以及任何相关取代基基团具有上文或下文第 (1) 至 (68) 段中任一段所定义的任何含义：-

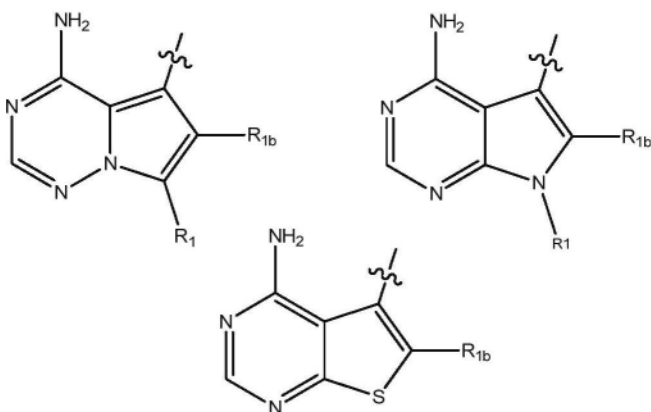
[0136] (1) HET 选自以下之一：



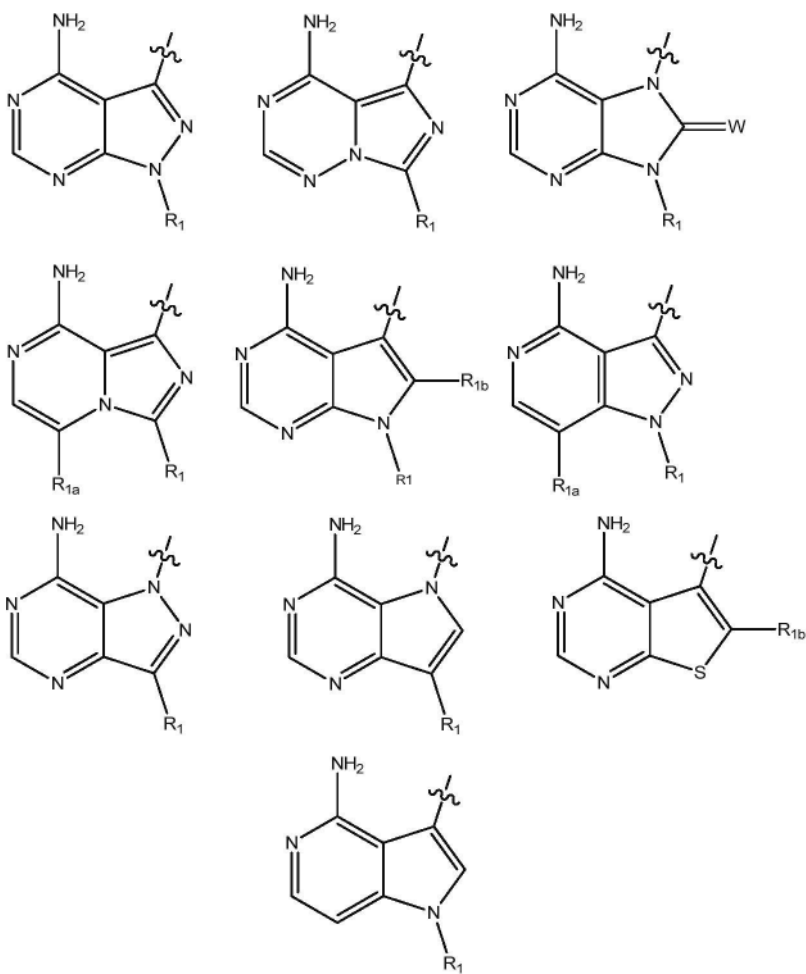
[0137]



[0138]

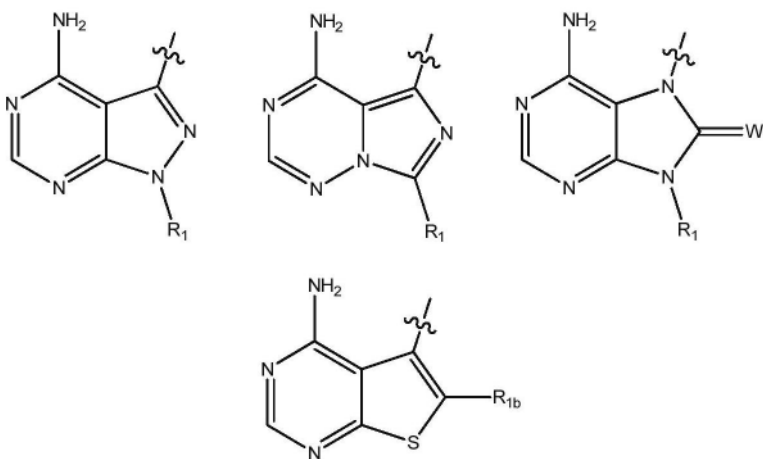


[0139] (2) HET 选自以下之一：



[0140]

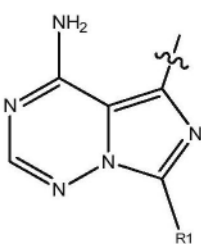
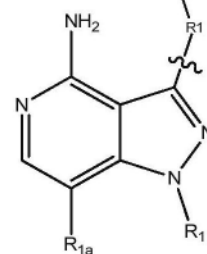
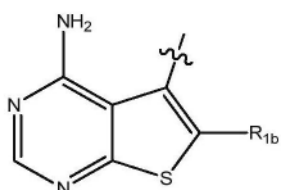
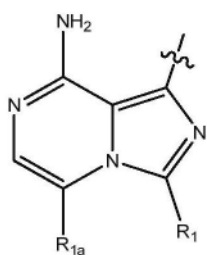
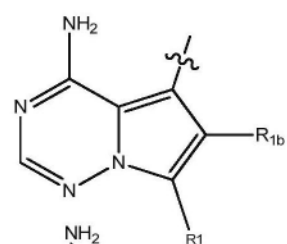
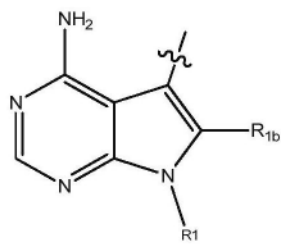
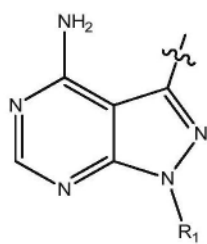
[0141] (3) HET选自以下之一:



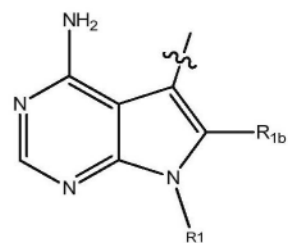
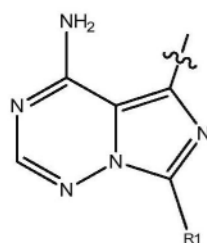
[0142]

[0143] (4) HET选自以下之一:

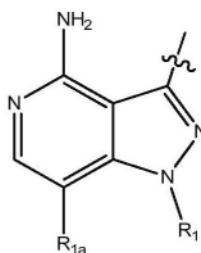
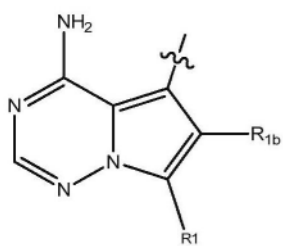
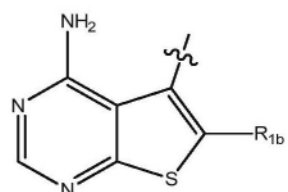
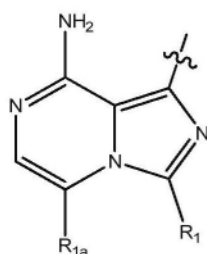
[0144]



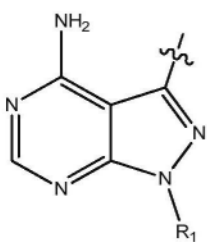
[0145] (5) HET选自以下之一:



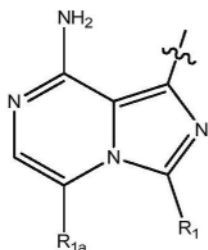
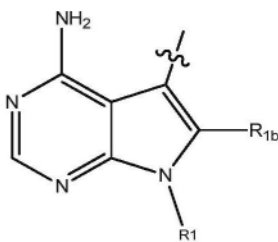
[0146]



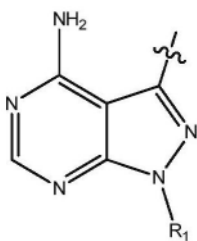
[0147] (6) HET选自以下之一:



[0148]



[0149] (7) HET是:



[0150]

[0151] (8) R₁选自氢、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基或具有下式的基团:

[0152] -L-Y-Q

[0153] 其中:

[0154] L不存在,或是任选地被一个或多个选自(1-2C) 烷基或氧代的取代基取代的(1-5C) 亚烷基;

[0155] Y不存在,或是O、S、SO、SO₂、N(R_a)、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_a)、N(R_a)C(O)、S(O)₂N(R_a)、或N(R_a)SO₂,其中R_a选自氢或(1-4C) 烷基;并且[0156] Q是氢、(1-6C) 烷基、(2-6C) 烯基、(2-6C) 炔基、芳基、(3-10C) 环烷基、(3-10C) 环烯基、杂芳基或杂环基;其中Q进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,所述取代基基团独立地选自(1-4C) 烷基、卤基、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基、氨基、(1-4C) 氨基烷基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、巯基、脲基、NR_cR_d、OR_c、C(O)R_c、C(O)OR_c、OC(O)R_c、C(O)N(R_d)R_c、N(R_d)C(O)R_c、S(O)_yR_c (其中y是0、1或2)、SO₂N(R_d)R_c、N(R_d)SO₂R_c、Si(R_d)(R_e)R_c或(CH₂)_zNR_dR_c (其中z是1、2或3);其中R_c、R_d和R_e各自独立地选自氢、(1-6C) 烷基或(3-6C) 环烷基;或者R_c和R_d可以连接,使得它们与它们所附接的氮原子一起形成任选地被一个或多个取代基取代的4-7元杂环,所述取代基选自(1-4C) 烷基、卤基、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基、(1-4C) 烷氧基、(1-4C) 烷基氨基、氨基、氰基或羟基;或者

[0157] Q任选地被具有下式的基团取代:

[0158] -L₁-L_{Q1}-Z₁

[0159] 其中:

[0160] L₁不存在,或是任选地被一个或多个选自(1-2C) 烷基的取代基取代的(1-3C) 亚烷基;[0161] L_{Q1}不存在,或者选自或是O、S、SO、SO₂、N(R_f)、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_f)、N(R_f)

C(O)、N(R_f)C(O)O、S(O)₂N(R_f)、或N(R_f)SO₂, 其中R_f选自氢或(1-2C)烷基; 并且

[0162] Z₁是氢、(1-6C)烷基、芳基、芳基(1-2C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烯基、杂芳基或杂环基; 其中Z₁任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自(1-4C)烷基、卤基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、巯基、脲基、芳基、杂芳基、杂环基、(3-6C)环烷基、NR_hR_i或OR_h, 其中R_h和R_i各自独立地选自氢、(1-4C)烷基或(3-6C)环烷基;

[0163] (9) R₁选自氢、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基或具有下式的基团:

[0164] -L-Y-Q

[0165] 其中:

[0166] L不存在, 或是任选地被一个或多个选自(1-2C)烷基或氧代的取代基取代的(1-3C)亚烷基;

[0167] Y不存在, 或是O、N(R_a)、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_a)、N(R_a)C(O)、S(O)₂N(R_a)、或N(R_a)SO₂, 其中R_a选自氢或(1-4C)烷基; 并且

[0168] Q是氢、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基、芳基、(3-10C)环烷基、(3-10C)环烯基、杂芳基或杂环基; 其中Q进一步任选地被一个或多个取代基基团取代, 所述取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、卤基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、氨基、(1-4C)氨基烷基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、巯基、脲基、NR_cR_d、OR_c、C(O)R_c、C(O)OR_c、OC(O)R_c、C(O)N(R_d)R_c、N(R_d)C(O)R_c、S(O)_yR_c (其中y是0、1或2)、SO₂N(R_d)R_c、N(R_d)SO₂R_c、Si(R_d)(R_c)R_e或(CH₂)_zNR_dR_c (其中z是1、2或3); 其中R_c、R_d和R_e各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或(3-6C)环烷基; 或者R_c和R_d可以连接, 使得它们与它们所附接的氮原子一起形成任选地被一个或多个取代基取代的4-7元杂环, 所述取代基选自(1-4C)烷基、卤基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基、氨基、氰基或羟基; 或者Q任选地被具有下式的基团取代:

[0169] -L₁-L_{Q1}-Z₁

[0170] 其中:

[0171] L₁不存在, 或是任选地被一个或多个选自(1-2C)烷基的取代基取代的(1-3C)亚烷基;

[0172] L_{Q1}不存在, 或者选自或是C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_f)、N(R_f)C(O)或N(R_f)C(O)O, 其中R_f选自氢或(1-2C)烷基; 并且

[0173] Z₁是氢、(1-6C)烷基、芳基、芳基(1-2C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烯基、杂芳基或杂环基; 其中Z₁任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自(1-4C)烷基、卤基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基、氨基、氰基、羟基、NR_hR_i或OR_h, 其中R_h和R_i各自独立地选自氢、(1-4C)烷基或环丙基;

[0174] (10) R₁选自氢、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基或具有下式的基团:

[0175] -L-Y-Q

[0176] 其中:

[0177] L不存在, 或是任选地被一个或多个选自(1-2C)烷基或氧代的取代基取代的(1-3C)亚烷基;

[0178] Y不存在, 或是O、N(R_a)、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_a)、N(R_a)C(O)、S(O)₂N(R_a)、或N

(R_a) SO₂, 其中R_a选自氢或(1-4C)烷基;并且

[0179] Q是氢、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基、芳基、(3-10C)环烷基、(3-10C)环烯基、杂芳基或杂环基;其中Q进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,所述取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、卤基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、氨基、(1-4C)氨基烷基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、巯基、脲基、NR_cR_d、OR_c、C(O)R_c、C(O)OR_c、OC(O)R_c、C(O)N(R_d)R_c、N(R_d)C(O)R_c、S(O)_yR_c(其中y是0、1或2)、SO₂N(R_d)R_c、N(R_d)SO₂R_c、Si(R_d)(R_c)R_e或(CH₂)_zNR_dR_c(其中z是1、2或3);其中R_c、R_d和R_e各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或(3-6C)环烷基;或者R_c和R_d可以连接,使得它们与它们所附接的氮原子一起形成任选地被一个或多个取代基取代的4-7元杂环,所述取代基选自(1-4C)烷基、卤基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基、氨基、氰基或羟基;

[0180] (11) R₁选自氢、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基或具有下式的基团:

[0181] -L-Y-Q

[0182] 其中:

[0183] L不存在,或是任选地被一个或多个选自(1-2C)烷基或氧代的取代基取代的(1-3C)亚烷基;

[0184] Y不存在,或是C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_a)或N(R_a)C(O),其中R_a选自氢或(1-4C)烷基;并且

[0185] Q是氢、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基、芳基、(3-10C)环烷基、(3-10C)环烯基、杂芳基或杂环基;其中Q进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,所述取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、卤基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、氨基、(1-4C)氨基烷基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、巯基、脲基、NR_cR_d、OR_c、C(O)R_c、C(O)OR_c、OC(O)R_c、C(O)N(R_d)R_c、N(R_d)C(O)R_c、S(O)_yR_c(其中y是0、1或2)、SO₂N(R_d)R_c、N(R_d)SO₂R_c、Si(R_d)(R_c)R_e或(CH₂)_zNR_dR_c(其中z是1、2或3);其中R_c、R_d和R_e各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或(3-6C)环烷基;

[0186] (12) R₁选自氢、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基、芳基、(3-10C)环烷基、(3-10C)环烯基、杂芳基或杂环基;其中所述取代基中的每一个进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,所述取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、卤基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、氨基、(1-4C)氨基烷基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、巯基、脲基、NR_cR_d、OR_c、C(O)R_c、C(O)OR_c、OC(O)R_c、C(O)N(R_d)R_c、N(R_d)C(O)R_c、S(O)_yR_c(其中y是0、1或2)、SO₂N(R_d)R_c、N(R_d)SO₂R_c、Si(R_d)(R_c)R_e或(CH₂)_zNR_dR_c(其中z是1、2或3);其中R_c、R_d和R_e各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或(3-6C)环烷基;

[0187] (13) R₁选自氢、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-6C)烷基、(3-10C)环烷基或杂环基;其中所述取代基中的每一个进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,所述取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、卤基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、氨基、(1-4C)氨基烷基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、巯基、脲基、NR_cR_d、OR_c或Si(R_d)(R_c)R_e;其中R_c、R_d和R_e各自独立地选自氢或(1-6C)烷基;

[0188] (14) R₁选自氢、(1-6C)烷基、4-7元杂环基或(3-10C)环烷基;其中所述取代基中的每一个进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,所述取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、卤基、氨基、(1-4C)氨基烷基、氰基、羟基、羧基、NR_cR_d、OR_c、S(O)₂R_c或Si(R_d)(R_c)R_e;其中

R_c 、 R_d 和 R_e 各自独立地选自氢或(1-4C)烷基；

[0189] (15) R_1 选自氢、(4-6C)烷基或4-7元杂环基；其中所述取代基中的每一个进一步任选地被一个或多个取代基基团取代，所述取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、卤基、氨基、(1-4C)氨基烷基、氰基、羟基、羧基、 NR_cR_d 、 OR_c 或 $S(O)_2R_c$ ；其中 R_c 和 R_d 各自独立地选自氢或(1-4C)烷基；

[0190] (16) R_1 选自氢、(1-6C)烷基或(3-10C)环烷基；其中所述取代基中的每一个进一步任选地被一个或多个取代基基团取代，所述取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、卤基、氨基、(1-4C)氨基烷基、氰基、羟基、羧基、 NR_cR_d 、 OR_c 或 $Si(R_d)(R_c)R_e$ ；其中 R_c 、 R_d 和 R_e 各自独立地选自氢或(1-4C)烷基；

[0191] (157) R_1 选自氢、(1-6C)烷基或(3-6C)环烷基；其中所述取代基中的每一个进一步任选地被一个或多个取代基基团取代，所述取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、 OR_c 或 $Si(R_d)(R_c)R_e$ ；其中 R_c 、 R_d 和 R_e 各自独立地选自氢或(1-2C)烷基；

[0192] (18) R_1 是(1-6C)烷基或(4-6C)环烷基；

[0193] (19) R_1 是(4-6C)烷基；

[0194] (20) R_1 是叔丁基；

[0195] (21) R_{1a} 和 R_{1b} 各自独立地选自氢、(1-4C)烷基、卤基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基、氨基、氰基或羟基；

[0196] (22) R_{1a} 和 R_{1b} 各自独立地选自氢、(1-4C)烷基、卤基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)烷氧基、氨基、氰基或羟基；

[0197] (23) R_{1a} 和 R_{1b} 各自独立地选自氢或(1-4C)烷基；

[0198] (24) R_{1a} 和 R_{1b} 各自是氢；

[0199] (25) W选自O或S；

[0200] (26) W是O；

[0201] (27) 键a、b、c和d全都是双键；

[0202] (28) 键a、b、c和d全都是单键；

[0203] (29) 当键a是双键时， X_1 和 X_2 各自独立地选自N或 CR_k ，或者当键a是单键时， X_1 和 X_2 各自独立地选自 NR_1 或 CR_kR_1 ；

[0204] 其中

[0205] R_k 选自氢、卤基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、氨基、(1-4C)烷基氨基、(1-4C)二烷基氨基、氰基、(2C)炔基，其中所述(1-4C)烷基任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自氨基、羟基、(1-2C)烷氧基或卤基；并且 R_1 选自氢或(1-4C)烷基；

[0206] (30) 当键a是双键时， X_1 和 X_2 各自独立地选自N或 CR_k ，或者当键a是单键时， X_1 和 X_2 各自独立地选自 NR_1 或 CR_kR_1 ；

[0207] 其中

[0208] R_k 选自氢、卤基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、氨基、(1-4C)烷基氨基、(1-4C)二烷基氨基、氰基、(2C)炔基；并且

[0209] R_1 选自氢或(1-4C)烷基；

[0210] (31) X_1 和 X_2 各自独立地选自N或 CR_k 且键a是双键，其中 R_k 选自氢、卤基、(1-4C)烷基或氨基；

- [0211] (32) X_1 和 X_2 是 CR_k 且键a是双键,其中 R_k 选自氢、卤基或(1-4C)烷基;
- [0212] (33) X_1 和 X_2 各自独立地选自N或CH且键a是双键;
- [0213] (34) X_1 和 X_2 是CH且键a是双键;
- [0214] (35) 当键b是双键时, X_3 选自N或 CR_1 ,或者当键b是单键时, X_3 选自 NR_n 或 CR_mR_n ;
- [0215] 其中
- [0216] R_m 选自氢、卤基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、氨基、(1-4C)烷基氨基、(1-4C)二烷基氨基、氰基、(2C)炔基,其中所述(1-4C)烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自氨基、羟基、(1-2C)烷氧基或卤基;并且
- [0217] R_n 选自氢或(1-4C)烷基;
- [0218] (36) 当键b是双键时, X_3 选自N或 CR_m ,或者当键b是单键时, X_3 选自 NR_n 或
- [0219] CR_mR_n ;
- [0220] 其中
- [0221] R_m 选自氢、卤基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、氨基、(1-4C)烷基氨基、(1-4C)二烷基氨基、氰基、(2C)炔基;并且
- [0222] R_n 选自氢或(1-4C)烷基;
- [0223] (37) 当键b是双键时, X_3 选自N或 CR_m ,其中 R_m 选自氢、卤基、(1-4C)烷基或氨基;
- [0224] (38) X_3 是 CR_m 且键b是双键,其中 R_m 选自氢、卤基、(1-4C)烷基或氨基;
- [0225] (39) X_3 选自N或CH且键b是双键;
- [0226] (40) X_3 是CH且键b是双键;
- [0227] (41) 当键d是双键时, X_4 选自N或 CR_o ,或者当键d是单键时, X_4 选自 NR_x 或 CR_oR_x ;
- [0228] 其中
- [0229] R_o 选自氢、卤基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、氨基、(1-4C)烷基氨基、(1-4C)二烷基氨基、氰基、(2C)炔基,其中所述(1-4C)烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自氨基、羟基、(1-2C)烷氧基或卤基;并且
- [0230] R_x 选自氢或(1-4C)烷基;
- [0231] (42) 当键d是双键时, X_4 选自N或 CR_o ,或者当键d是单键时, X_4 选自 NR_x 或 CR_oR_x ;
- [0232] 其中
- [0233] R_o 选自氢、卤基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、氨基、(1-4C)烷基氨基、(1-4C)二烷基氨基、氰基或(2C)炔基;并且
- [0234] R_x 选自氢或(1-4C)烷基;
- [0235] (43) X_4 选自N或 CR_o 且键d是双键,其中 R_o 选自卤基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、氨基、(1-4C)烷基氨基、(1-4C)二烷基氨基、氰基、(2C)炔基、 $C(O)R_{o1}$ 、 $C(O)OR_{o1}$ 、 $OC(O)R_{o1}$ 、 $C(O)N(R_{o2})R_{o1}$ 、 $N(R_{o2})C(O)R_{o1}$ 、 $S(O)_{y^d}R_{o1}$ (其中 y^d 是0、1或2)、 $SO_2N(R_{o2})R_{o1}$ 、 $N(R_{o2})SO_2R_{o1}$ 或 $(CH_2)_{z^d}NR_{o1}R_{o2}$ (其中 z^d 是1、2或3);其中所述(1-4C)烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自氨基、羟基、(1-2C)烷氧基或卤基;并且其中 R_{o1} 和 R_{o2} 各自独立地选自氢或(1-4C)烷基;
- [0236] (44) X_4 选自N或 CR_o 且键d是双键,其中 R_o 选自氢、卤基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、氨基、(1-4C)烷基氨基、(1-4C)二烷基氨基、氰基或(2C)炔基;
- [0237] (45) X_4 是 CR_o 且键d是双键,其中 R_o 选自卤基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、氨基、(1-

4C) 烷基氨基、(1-4C) 二烷基氨基、氰基或 (2C) 炔基；

[0238] (46) X_4 是 CR_0 且键 d 是双键，其中 R_0 选自氢、卤基、(1-4C) 烷基或氨基；

[0239] (47) X_4 是 CR_0 且键 d 是双键，其中 R_0 选自卤基或 (1-4C) 烷基；

[0240] (48) X_4 是 CR_0 且键 d 是双键，其中 R_0 是卤素（例如氯、溴或氟，特别是氯）；

[0241] (49) R_2 选自氢、(1-4C) 烷基或具有下式的基团：

[0242] $-L_2-Y_2-Q_2$

[0243] 其中：

[0244] L_2 不存在，或是任选地被一个或多个选自 (1-2C) 烷基或氧代的取代基取代的 (1-3C) 亚烷基；

[0245] Y_2 不存在，或是 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)N(R_p)$ ，其中 R_p 选自氢或 (1-4C) 烷基；并且

[0246] Q_2 是氢、(1-6C) 烷基、芳基、(3-8C) 环烷基、杂芳基或杂环基；其中 Q_2 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代，所述取代基基团独立地选自 (1-4C) 烷基、卤基、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基、氨基、氰基、羟基、 NR_qR_r 、 OR_q ，其中 R_q 和 R_r 各自独立地选自氢或 (1-4C) 烷基；

[0247] (50) R_2 选自氢、(1-4C) 烷基或具有下式的基团：

[0248] $-Y_2-Q_2$

[0249] 其中：

[0250] Y_2 不存在，或是 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)N(R_p)$ ，其中 R_p 选自氢或 (1-4C) 烷基；并且

[0251] Q_2 是氢、(1-6C) 烷基、芳基、(3-8C) 环烷基、杂芳基或杂环基；其中 Q_2 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代，所述取代基基团独立地选自 (1-4C) 烷基、卤基、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基、氨基、氰基、羟基、 NR_qR_r 、 OR_q ，其中 R_q 和 R_r 各自独立地选自氢或 (1-4C) 烷基；

[0252] (51) R_2 选自氢、(1-4C) 烷基或具有下式的基团：

[0253] $-Y_2-Q_2$

[0254] 其中：

[0255] Y_2 是 $C(O)N(R_p)$ ，其中 R_p 选自氢或 (1-4C) 烷基；并且

[0256] Q_2 是 (1-6C) 烷基、芳基、(3-8C) 环烷基、杂芳基或杂环基；其中 Q_2 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代，所述取代基基团独立地选自 (1-4C) 烷基、卤基、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基、氨基、氰基或羟基；

[0257] (52) R_2 选自氢或 (1-4C) 烷基；

[0258] (53) R_2 是氢；

[0259] (54) R_3 选自具有下式的基团：

[0260] $-Y_3-Q_3$

[0261] 其中：

[0262] Y_3 是 $C(O)$ 、 $C(O)N(R_y)$ 、 $C(O)N(R_y)O$ 、 $N(R_y)(O)C$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $N(R_y)C(O)N(R_{y1})$ 、 $SO_2N(R_y)$ 、 $N(R_y)SO_2$ 、噁唑基、三唑基、噁二唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基或四唑基，其中 R_y 和 R_{y1} 独立地选自氢或 (1-2C) 烷基；并且

[0263] Q_3 是氢、(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基、芳基、芳基 (1-2C) 烷基、(3-8C) 环烷基、(3-8C) 环烯基、杂芳基或杂环基；其中 Q_3 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代，所述取

代基基团独立地选自 (1-4C) 烷基、卤基、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、 NR_zR_{aa} 、 OR_z ，其中 R_z 和 R_{aa} 各自独立地选自氢、(1-4C) 烷基或 (3-6C) 环烷基；或者 Q_3 任选地被具有下式的基团取代：



[0265] 其中：

[0266] L_4 不存在，或是任选地被一个或多个选自 (1-2C) 烷基或氧代的取代基取代的 (1-3C) 亚烷基；

[0267] L_{Q4} 不存在，或者选自或是 O 、 $\text{N}(\text{R}_{ab})$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{ab})$ 、 $\text{N}(\text{R}_{ab})\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{ab})$ 、或 $\text{N}(\text{R}_{ab})\text{SO}_2$ ，其中 R_{ab} 选自氢或 (1-2C) 烷基；并且

[0268] Z_4 是氢、(1-6C) 烷基、芳基、芳基 (1-2C) 烷基、(3-8C) 环烷基、(3-8C) 环烯基、杂芳基或杂环基；其中 Z_4 任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自 (1-4C) 烷基、卤基、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基、(1-4C) 烷氧基、(1-4C) 烷基氨基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、巯基、脒基、芳基、杂芳基、杂环基、(3-6C) 环烷基、 $\text{NR}_{ad}\text{R}_{ae}$ 、 OR_{ad} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_{ad}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{ad}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_{ad}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{ae})\text{R}_{ad}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{ae})\text{C}(\text{O})\text{R}_{ad}$ 、 $\text{S}(\text{O})_{y^e}\text{R}_{ad}$ （其中 y^e 是0、1或2）、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{ae})\text{R}_{ad}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{ae})\text{SO}_2\text{R}_{ad}$ 或 $(\text{CH}_2)_{z^e}\text{NR}_{ad}\text{R}_{ae}$ （其中 z^e 是1、2或3）；其中 R_{ad} 和 R_{ae} 各自独立地选自氢、(1-4C) 烷基或 (3-6C) 环烷基；或者

[0269] Q_3 和 R_y 连接，使得它们与它们所附接的氮原子一起形成任选地被一个或多个取代基取代的4-7元杂环，所述取代基选自 (1-4C) 烷基、卤基、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基、(1-4C) 烷氧基、(1-4C) 烷基氨基、氨基、氰基或羟基；

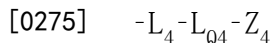
[0270] (55) R_3 选自具有下式的基团：



[0272] 其中：

[0273] Y_3 是 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_y)$ 、 $\text{N}(\text{R}_y)(\text{O})\text{C}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、三唑基、噁二唑基或四唑基，其中 R_y 选自氢或 (1-2C) 烷基；并且

[0274] Q_3 是氢、(1-6C) 烷基、芳基、芳基 (1-2C) 烷基、(3-8C) 环烷基、(3-8C) 环烯基、杂芳基或杂环基；其中 Q_3 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代，所述取代基基团独立地选自 (1-4C) 烷基、卤基、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、 NR_zR_{aa} 、 OR_z ，其中 R_z 和 R_{aa} 各自独立地选自氢、(1-4C) 烷基或 (3-6C) 环烷基；或者 Q_3 任选地被具有下式的基团取代：



[0276] 其中：

[0277] L_4 不存在，或是任选地被一个或多个选自 (1-2C) 烷基或氧代的取代基取代的 (1-3C) 亚烷基；

[0278] L_{Q4} 不存在，或者选自或是 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $\text{N}(\text{R}_{ab})$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{ab})$ 、 $\text{N}(\text{R}_{ab})\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{N}(\text{R}_{ac})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{ab})$ 、 $\text{N}(\text{R}_{ab})\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{ab})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{ab})$ 、或 $\text{N}(\text{R}_{ab})\text{SO}_2$ ，其中 R_{ab} 和 R_{ac} 各自独立地选自氢或 (1-2C) 烷基；并且

[0279] Z_4 是氢、(1-6C) 烷基、芳基、芳基 (1-2C) 烷基、(3-8C) 环烷基、(3-8C) 环烯基、杂芳基或杂环基；其中 Z_4 任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自 (1-4C) 烷基、卤基、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基、(1-4C) 烷氧基、(1-4C) 烷基氨基、氨基、氰基、羟基、羧

基、氨基甲酰基、氨磺酰基、巯基、脲基、芳基、杂芳基、杂环基、(3-6C) 环烷基、 $\text{NR}_{\text{ad}}\text{R}_{\text{ae}}$ 、 OR_{ad} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{ad}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{\text{ad}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_{\text{ad}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{\text{ae}})\text{R}_{\text{ad}}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{\text{ae}})\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{ad}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_{y^e}\text{R}_{\text{ad}}$ (其中 y^e 是0、1或2)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{\text{ae}})\text{R}_{\text{ad}}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{\text{ae}})\text{SO}_2\text{R}_{\text{ad}}$ 或 $(\text{CH}_2)_{z^e}\text{NR}_{\text{ad}}\text{R}_{\text{ae}}$ (其中 z^e 是1、2或3); 其中 R_{ad} 和 R_{ae} 各自独立地选自氢、(1-4C) 烷基或(3-6C) 环烷基;

[0280] R_3 选自具有下式的基团:

[0281] $-\text{Y}_3-\text{Q}_3$

[0282] 其中:

[0283] Y_3 是 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_y)$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_y)\text{O}$ 、 $\text{N}(\text{R}_y)(\text{O})\text{C}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{N}(\text{R}_y)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{y1})$ 、 $\text{N}(\text{R}_y)\text{SO}_2$ 、噁唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基或四唑基, 其中 R_y 和 R_{y1} 独立地选自氢或(1-2C) 烷基; 并且

[0284] Q_3 是氢、(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基、芳基、芳基(1-2C) 烷基、(3-8C) 环烷基、(3-8C) 环烯基、杂芳基或杂环基; 其中 Q_3 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代, 所述取代基基团独立地选自(1-4C) 烷基、卤基、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、 $\text{NR}_z\text{R}_{\text{aa}}$ 、 OR_z , 其中 R_z 和 R_{aa} 各自独立地选自氢、(1-4C) 烷基或(3-6C) 环烷基; 或者 Q_3 任选地被具有下式的基团取代:

[0285] $-\text{L}_4-\text{L}_{\text{Q4}}-\text{Z}_4$

[0286] 其中:

[0287] L_4 不存在, 或是任选地被一个或多个选自(1-2C) 烷基或氧代的取代基取代的(1-3C) 亚烷基;

[0288] L_{Q4} 不存在, 或者选自或是 O 、 $\text{N}(\text{R}_{\text{ab}})$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{\text{ab}})$ 、 $\text{N}(\text{R}_{\text{ab}})\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{\text{ab}})$ 、或 $\text{N}(\text{R}_{\text{ab}})\text{SO}_2$, 其中 R_{ab} 选自氢或(1-2C) 烷基; 并且

[0289] Z_4 是氢、(1-6C) 烷基、芳基、芳基(1-2C) 烷基、(3-8C) 环烷基、(3-8C) 环烯基、杂芳基或杂环基; 其中 Z_4 任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自(1-4C) 烷基、卤基、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基、(1-4C) 烷氧基、(1-4C) 烷基氨基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、巯基、脲基、芳基、杂芳基、杂环基、(3-6C) 环烷基、 $\text{NR}_{\text{ad}}\text{R}_{\text{ae}}$ 、 OR_{ad} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{ad}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{\text{ad}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_{\text{ad}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{\text{ae}})\text{R}_{\text{ad}}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{\text{ae}})\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{ad}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_{y^e}\text{R}_{\text{ad}}$ (其中 y^e 是0、1或2)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{\text{ae}})\text{R}_{\text{ad}}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{\text{ae}})\text{SO}_2\text{R}_{\text{ad}}$ 或 $(\text{CH}_2)_{z^e}\text{NR}_{\text{ad}}\text{R}_{\text{ae}}$ (其中 z^e 是1、2或3); 其中 R_{ad} 和 R_{ae} 各自独立地选自氢、(1-4C) 烷基或(3-6C) 环烷基; 或者

[0290] Q_3 和 R_y 连接, 使得它们与它们所附接的氮原子一起形成任选地被一个或多个取代基取代的4-7元杂环, 所述取代基选自(1-4C) 烷基、卤基、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基、(1-4C) 烷氧基、(1-4C) 烷基氨基、氨基、氰基或羟基;

[0291] (57) R_3 选自具有下式的基团:

[0292] $-\text{Y}_3-\text{Q}_3$

[0293] 其中:

[0294] Y_3 是 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_y)$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_y)\text{O}$ 、 $\text{N}(\text{R}_y)(\text{O})\text{C}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})$, 其中 R_y 选自氢或(1-2C) 烷基; 并且

[0295] Q_3 是氢、(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基、芳基、芳基(1-2C) 烷基、(3-8C) 环烷基、(3-8C) 环烯基、杂芳基或杂环基; 其中 Q_3 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代, 所述取代基基团独立地选自(1-4C) 烷基、卤基、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基、氨基、氰基、

羟基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、 NR_zR_{aa} 、 OR_z ，其中 R_z 和 R_{aa} 各自独立地选自氢、(1-4C)烷基或(3-6C)环烷基；或者 Q_3 任选地被具有下式的基团取代：

[0296] $-\text{L}_4-\text{L}_{\text{Q4}}-\text{Z}_4$

[0297] 其中：

[0298] L_4 不存在，或是任选地被一个或多个选自(1-2C)烷基或氧代的取代基取代的(1-3C)亚烷基；

[0299] L_{Q4} 不存在，或者选自或是 O 、 $\text{N}(\text{R}_{ab})$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{ab})$ 、 $\text{N}(\text{R}_{ab})\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{ab})$ 、或 $\text{N}(\text{R}_{ab})\text{SO}_2$ ，其中 R_{ab} 选自氢或(1-2C)烷基；并且

[0300] Z_4 是氢、(1-6C)烷基、芳基、芳基(1-2C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烯基、杂芳基或杂环基；其中 Z_4 任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自(1-4C)烷基、卤基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、巯基、脲基、芳基、杂芳基、杂环基、(3-6C)环烷基、 $\text{NR}_{ad}\text{R}_{ae}$ 、 OR_{ad} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_{ad}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{ad}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_{ad}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{ae})\text{R}_{ad}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{ae})\text{C}(\text{O})\text{R}_{ad}$ 、 $\text{S}(\text{O})_{y^e}\text{R}_{ad}$ （其中 y^e 是0、1或2）、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{ae})\text{R}_{ad}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{ae})\text{SO}_2\text{R}_{ad}$ 或 $(\text{CH}_2)_{z^e}\text{NR}_{ad}\text{R}_{ae}$ （其中 z^e 是1、2或3）；其中 R_{ad} 和 R_{ae} 各自独立地选自氢、(1-4C)烷基或(3-6C)环烷基；或者

[0301] Q_3 和 R_y 连接，使得它们与它们所附接的氮原子一起形成任选地被一个或多个取代基取代的4-7元杂环，所述取代基选自(1-4C)烷基、卤基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基、氨基、氰基或羟基；

[0302] (58) R_3 选自具有下式的基团：

[0303] $-\text{Y}_3-\text{Q}_3$

[0304] 其中：

[0305] Y_3 是 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_y)$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_y)\text{O}$ 、 $\text{N}(\text{R}_y)(\text{O})\text{C}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ ，其中 R_y 选自氢或(1-2C)烷基；并且

[0306] Q_3 是氢、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、芳基、芳基(1-2C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烯基、杂芳基或杂环基；其中 Q_3 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代，所述取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、卤基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、 NR_zR_{aa} 、 OR_z ，其中 R_z 和 R_{aa} 各自独立地选自氢、(1-4C)烷基或(3-6C)环烷基；或者 Q_3 任选地被具有下式的基团取代：

[0307] $-\text{L}_4-\text{L}_{\text{Q4}}-\text{Z}_4$

[0308] 其中：

[0309] L_4 不存在，或是任选地被一个或多个选自(1-2C)烷基或氧代的取代基取代的(1-3C)亚烷基；

[0310] L_{Q4} 不存在，或者选自或是 O 、 $\text{N}(\text{R}_{ab})$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{ab})$ 、 $\text{N}(\text{R}_{ab})\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{ab})$ 、或 $\text{N}(\text{R}_{ab})\text{SO}_2$ ，其中 R_{ab} 选自氢或(1-2C)烷基；并且

[0311] Z_4 是氢、(1-6C)烷基、芳基、芳基(1-2C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烯基、杂芳基或杂环基；其中 Z_4 任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自(1-4C)烷基、卤基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、巯基、脲基、芳基、杂芳基、杂环基、(3-6C)环烷基、 $\text{NR}_{ad}\text{R}_{ae}$ 、 OR_{ad} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_{ad}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{ad}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_{ad}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{ae})\text{R}_{ad}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{ae})\text{C}(\text{O})\text{R}_{ad}$ 、 $\text{S}(\text{O})_{y^e}\text{R}_{ad}$ （其中 y^e 是0、1或2）、 SO_2N

$(R_{ae})R_{ad}$ 、 $N(R_{ae})SO_2R_{ad}$ 或 $(CH_2)_{ze}NR_{ad}R_{ae}$ (其中 z^e 是 1、2 或 3) ; 其中 R_{ad} 和 R_{ae} 各自独立地选自氢、(1-4C) 烷基或 (3-6C) 环烷基; 或者

[0312] Q_3 和 R_y 连接, 使得它们与它们所附接的氮原子一起形成任选地被一个或多个取代基取代的 4-7 元杂环, 所述取代基选自 (1-4C) 烷基、卤基、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基、(1-4C) 烷氧基、(1-4C) 烷基氨基、氨基、氰基或羟基;

[0313] (59) R_3 选自具有下式的基团:

[0314] $-Y_3-Q_3$

[0315] 其中:

[0316] Y_3 是 $C(O)$ 、 $C(O)N(R_y)$ 、 $N(R_y)(O)C$ 、 $C(O)N(R_y)O$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$, 其中 R_y 选自氢或 (1-2C) 烷基; 并且

[0317] Q_3 是氢、(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基、芳基、芳基 (1-2C) 烷基、(3-8C) 环烷基、(3-8C) 环烯基、杂芳基或杂环基; 其中 Q_3 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代, 所述取代基基团独立地选自 (1-4C) 烷基、卤基、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、 NR_zR_{aa} 、 OR_z , 其中 R_z 和 R_{aa} 各自独立地选自氢、(1-4C) 烷基或 (3-6C) 环烷基; 或者 Q_3 任选地被具有下式的基团取代:

[0318] $-L_4-L_{Q4}-Z_4$

[0319] 其中:

[0320] L_4 不存在, 或是 (1-3C) 亚烷基;

[0321] L_{Q4} 不存在, 或者选自或是 O 、 $N(R_{ab})$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $C(O)N(R_{ab})$ 、 $N(R_{ab})C(O)$ 、 $S(O)_2N(R_{ab})$ 、或 $N(R_{ab})SO_2$, 其中 R_{ab} 选自氢或 (1-2C) 烷基; 并且

[0322] Z_4 是氢、(1-6C) 烷基、芳基、芳基 (1-2C) 烷基、(3-8C) 环烷基、(3-8C) 环烯基、杂芳基或杂环基; 其中 Z_4 任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自 (1-4C) 烷基、卤基、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基、(1-4C) 烷氧基、(1-4C) 烷基氨基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、巯基、脲基、芳基、杂芳基、杂环基、(3-6C) 环烷基、 $NR_{ad}R_{ae}$ 、 OR_{ad} 、 $C(O)R_{ad}$ 、 $C(O)OR_{ad}$ 、 $OC(O)R_{ad}$ 、 $C(O)N(R_{ae})R_{ad}$ 、 $N(R_{ae})C(O)R_{ad}$ 、 $S(O)_{ye}R_{ad}$ (其中 y^e 是 0、1 或 2)、 $SO_2N(R_{ae})R_{ad}$ 、 $N(R_{ae})SO_2R_{ad}$ 或 $(CH_2)_{ze}NR_{ad}R_{ae}$ (其中 z^e 是 1、2 或 3) ; 其中 R_{ad} 和 R_{ae} 各自独立地选自氢、(1-4C) 烷基或 (3-6C) 环烷基;

[0323] (60) R_3 选自具有下式的基团:

[0324] $-Y_3-Q_3$

[0325] 其中:

[0326] Y_3 是 $C(O)N(R_y)$, 其中 R_y 选自氢或 (1-2C) 烷基; 并且

[0327] Q_3 是氢、(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基、芳基、芳基 (1-2C) 烷基、(3-8C) 环烷基、(3-8C) 环烯基、杂芳基或杂环基; 其中 Q_3 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代, 所述取代基基团独立地选自 (1-4C) 烷基、卤基、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、 NR_zR_{aa} 、 OR_z , 其中 R_z 和 R_{aa} 各自独立地选自氢、(1-4C) 烷基或 (3-6C) 环烷基; 或者 Q_3 任选地被具有下式的基团取代:

[0328] $-L_4-L_{Q4}-Z_4$

[0329] 其中:

[0330] L_4 不存在, 或是任选地被一个或多个选自 (1-2C) 烷基或氧代的取代基取代的 (1-

3C) 亚烷基;

[0331] L_{Q4} 不存在, 或者选自或是 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $N(R_{ab})$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $C(O)N(R_{ab})$ 、 $N(R_{ab})C(O)$ 、 $N(R_{ac})C(O)N(R_{ab})$ 、 $N(R_{ab})C(O)O$ 、 $OC(O)N(R_{ab})$ 、 $S(O)_2N(R_{ab})$ 、或 $N(R_{ab})SO_2$, 其中 R_{ab} 和 R_{ac} 各自独立地选自氢或 (1-2C) 烷基; 并且

[0332] Z_4 是氢、(1-6C) 烷基、芳基、芳基 (1-2C) 烷基、(3-8C) 环烷基、(3-8C) 环烯基、杂芳基或杂环基; 其中 Z_4 任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自 (1-4C) 烷基、卤基、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基、(1-4C) 烷氧基、(1-4C) 烷基氨基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、巯基、脲基、芳基、杂芳基、杂环基、(3-6C) 环烷基、 $NR_{ad}R_{ae}$ 、 OR_{ad} 、 $C(O)R_{ad}$ 、 $C(O)OR_{ad}$ 、 $OC(O)R_{ad}$ 、 $C(O)N(R_{ae})R_{ad}$ 、 $N(R_{ae})C(O)R_{ad}$ 、 $S(O)_{ye}R_{ad}$ (其中 y^e 是 0、1 或 2)、 $SO_2N(R_{ae})R_{ad}$ 、 $N(R_{ae})SO_2R_{ad}$ 或 $(CH_2)_{ze}NR_{ad}R_{ae}$ (其中 z^e 是 1、2 或 3); 其中 R_{ad} 和 R_{ae} 各自独立地选自氢、(1-4C) 烷基或 (3-6C) 环烷基; 或者

[0333] Q_3 和 R_y 连接, 使得它们与它们所附接的氮原子一起形成任选地被一个或多个取代基取代的 4-6 元杂环, 所述取代基选自 (1-4C) 烷基、卤基、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基、(1-4C) 烷氧基、(1-4C) 烷基氨基、氨基、氰基或羟基;

[0334] (61) R_3 选自具有下式的基团:

[0335] $-Y_3-Q_3$

[0336] 其中:

[0337] Y_3 是 $C(O)N(R_y)$, 其中 R_y 选自氢或 (1-2C) 烷基; 并且

[0338] Q_3 是氢、(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基、芳基、芳基 (1-2C) 烷基、(3-8C) 环烷基、(3-8C) 环烯基、杂芳基或杂环基; 其中 Q_3 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代, 所述取代基基团独立地选自 (1-4C) 烷基、卤基、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、 NR_zR_{aa} 、 OR_z , 其中 R_z 和 R_{aa} 各自独立地选自氢、(1-4C) 烷基或 (3-6C) 环烷基; 或者 Q_3 任选地被具有下式的基团取代:

[0339] $-L_4-L_{Q4}-Z_4$

[0340] 其中:

[0341] L_4 不存在, 或是任选地被一个或多个选自 (1-2C) 烷基或氧代的取代基取代的 (1-3C) 亚烷基;

[0342] L_{Q4} 不存在, 或者选自或是 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $N(R_{ab})$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $C(O)N(R_{ab})$ 、 $N(R_{ab})C(O)$ 、 $N(R_{ac})C(O)N(R_{ab})$ 、 $N(R_{ab})C(O)O$ 、 $OC(O)N(R_{ab})$ 、 $S(O)_2N(R_{ab})$ 、或 $N(R_{ab})SO_2$, 其中 R_{ab} 和 R_{ac} 各自独立地选自氢或 (1-2C) 烷基; 并且

[0343] Z_4 是氢、(1-6C) 烷基、芳基、芳基 (1-2C) 烷基、(3-8C) 环烷基、(3-8C) 环烯基、杂芳基或杂环基; 其中 Z_4 任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自 (1-4C) 烷基、卤基、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基、(1-4C) 烷氧基、(1-4C) 烷基氨基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、巯基、脲基、芳基、杂芳基、杂环基、(3-6C) 环烷基、 $NR_{ad}R_{ae}$ 、 OR_{ad} 、 $C(O)R_{ad}$ 、 $C(O)OR_{ad}$ 、 $OC(O)R_{ad}$ 、 $C(O)N(R_{ae})R_{ad}$ 、 $N(R_{ae})C(O)R_{ad}$ 、 $S(O)_{ye}R_{ad}$ (其中 y^e 是 0、1 或 2)、 $SO_2N(R_{ae})R_{ad}$ 、 $N(R_{ae})SO_2R_{ad}$ 或 $(CH_2)_{ze}NR_{ad}R_{ae}$ (其中 z^e 是 1、2 或 3); 其中 R_{ad} 和 R_{ae} 各自独立地选自氢、(1-4C) 烷基或 (3-6C) 环烷基;

[0344] (62) R_3 选自具有下式的基团:

[0345] $-Y_3-Q_3$

[0346] 其中:

[0347] Y_3 是C(O)NH;并且

[0348] Q_3 是氢、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、芳基、芳基(1-2C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烯基、杂芳基或杂环基;其中 Q_3 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,所述取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、卤基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、 NR_zR_{aa} 、 OR_z ,其中 R_z 和 R_{aa} 各自独立地选自氢、(1-4C)烷基或(3-6C)环烷基;或者 Q_3 任选地被具有下式的基团取代:

[0349] $-L_4-L_{Q4}-Z_4$

[0350] 其中:

[0351] L_4 不存在,或是(1-3C)亚烷基;

[0352] L_{Q4} 不存在,或者选自或是O、N(R_{ab})、C(O)、C(O)O、或C(O)N(R_{ab}),其中 R_{ab} 选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0353] Z_4 是氢、(1-6C)烷基、芳基、芳基(1-2C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烯基、杂芳基或杂环基;其中 Z_4 任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自(1-4C)烷基、卤基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基、氨基、氰基或羟基;

[0354] (63) R_3 选自具有下式的基团:

[0355] $-Y_3-Q_3$

[0356] 其中:

[0357] Y_3 是C(O)、C(O)N(R_y)、N(R_y)(O)C或C(O)O,其中 R_y 选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0358] Q_3 是氢、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、芳基、芳基(1-2C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烯基、杂芳基或杂环基;其中 Q_3 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,所述取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、卤基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、 NR_zR_{aa} 、 OR_z ,其中 R_z 和 R_{aa} 各自独立地选自氢、(1-4C)烷基或(3-6C)环烷基;或者 Q_3 任选地被具有下式的基团取代:

[0359] $-L_4-L_{Q4}-Z_4$

[0360] 其中:

[0361] L_4 不存在,或是(1-3C)亚烷基;

[0362] L_{Q4} 不存在,或者选自或是O、N(R_{ab})、C(O)、C(O)O、或C(O)N(R_{ab}),其中 R_{ab} 选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0363] Z_4 是氢、(1-6C)烷基、芳基、芳基(1-2C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烯基、杂芳基或杂环基;其中 Z_4 任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自(1-4C)烷基、卤基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基、氨基、氰基或羟基;

[0364] (64) R_3 选自具有下式的基团:

[0365] $-Y_3-Q_3$

[0366] 其中:

[0367] Y_3 是C(O)NH;并且

[0368] Q_3 是氢、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、芳基、芳基(1-2C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烯基、杂芳基或杂环基;其中 Q_3 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,所述取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、卤基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、氨基、氰基、

羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、 NR_zR_{aa} 、 OR_z ，其中 R_z 和 R_{aa} 各自独立地选自氢或(1-4C)烷基；或者 Q_3 任选地被具有下式的基团取代：

[0369] $-\text{L}_{\text{Q}_4}-\text{Z}_4$

[0370] 其中：

[0371] L_{Q_4} 不存在，或者选自或是 O 、 $\text{N}(\text{R}_{ab})$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、或 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{ab})$ ，其中 R_{ab} 选自氢或(1-2C)烷基；并且

[0372] Z_4 是氢、(1-6C)烷基、芳基、芳基(1-2C)烷基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基；其中 Z_4 任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自(1-4C)烷基、卤基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基、氨基、氰基或羟基；

[0373] (65) R_3 选自具有下式的基团：

[0374] $-\text{Y}_3-\text{Q}_3$

[0375] 其中：

[0376] Y_3 是 $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ；并且

[0377] Q_3 是(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、芳基、芳基(1-2C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烯基、杂芳基或杂环基；其中 Q_3 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代，所述取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、卤基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、 NR_zR_{aa} 、 OR_z ，其中 R_z 和 R_{aa} 各自独立地选自氢或(1-4C)烷基；或者 Q_3 任选地被具有下式的基团取代：

[0378] $-\text{L}_{\text{Q}_4}-\text{Z}_4$

[0379] 其中：

[0380] L_{Q_4} 不存在，或者选自或是 O 、 $\text{N}(\text{R}_{ab})$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、或 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{ab})$ ，其中 R_{ab} 选自氢或(1-2C)烷基；并且

[0381] Z_4 是氢、(1-6C)烷基、芳基、芳基(1-2C)烷基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基；其中 Z_4 任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自(1-4C)烷基、卤基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基、氨基、氰基或羟基；

[0382] (66) R_3 选自具有下式的基团：

[0383] $-\text{Y}_3-\text{Q}_3$

[0384] 其中：

[0385] Y_3 是 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ；并且

[0386] Q_3 是氢、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、芳基、芳基(1-2C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烯基、杂芳基或杂环基；其中 Q_3 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代，所述取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、卤基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、 NR_zR_{aa} 、 OR_z ，其中 R_z 和 R_{aa} 各自独立地选自氢或(1-4C)烷基；

[0387] (67) R_3 选自具有下式的基团：

[0388] $-\text{Y}_3-\text{Q}_3$

[0389] 其中：

[0390] Y_3 是 $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ；并且

[0391] Q_3 是氢、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、芳基、芳基(1-2C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-

8C) 环烯基、杂芳基或杂环基;其中 Q_3 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,所述取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、卤基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、氨基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、 NR_zR_{aa} 、 OR_z ,其中 R_z 和 R_{aa} 各自独立地选自氢或(1-4C)烷基;

[0392] (68) R_3 选自具有下式的基团:

[0393] $-Y_3-Q_3$

[0394] 其中:

[0395] Y_3 是C(O)NH;并且

[0396] Q_3 是(1-6C)烷基、苯基、(3-6C)环烷基或者5元或6元杂芳基;其中 Q_3 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,所述取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、卤基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、氨基、氰基、羟基、 NR_zR_{aa} 或 OR_z ,其中 R_z 和 R_{aa} 各自独立地选自氢或(1-2C)烷基。

[0397] 适当地,如本文所定义的杂芳基或杂环基基团是包含一个、两个或三个选自N、O或S的杂原子的单环杂芳基或杂环基基团。

[0398] 适当地,杂芳基是包含一个、两个或三个选自N、O或S的杂原子的5元或6元杂芳基环。

[0399] 适当地,杂环基基团是包含一个、两个或三个选自N、O或S的杂原子的4元、5元或6元杂环基环。最适当地,杂环基基团是包含一个、两个或三个选自N、O或S的杂原子的5元、6元或7元环[例如,吗啉基(例如4-吗啉基)、吡啶基、哌嗪基、高哌嗪基或吡咯烷酮基]。

[0400] 适当地,芳基基团是苯基。

[0401] 适当地,HET是如段落(1)至(7)中任一段所定义的。最适当地,HET是如段落(7)所定义的。

[0402] 适当地, R_1 是如段落(8)至(20)中任一段所定义的。更适当地, R_1 是如段落(12)至(20)中任一段所定义的。最适当地, R_1 是如段落(20)所定义的。

[0403] 适当地, R_{1a} 和 R_{1b} 是如段落(21)至(24)中任一段所定义的。最适当地, R_{1a} 和 R_{1b} 是如段落(24)所定义的。

[0404] 适当地,W是如段落(25)至(26)中任一段所定义的。最适当地,W是如段落(26)所定义的。

[0405] 适当地,键a、b、c和d是如段落(27)至(28)中任一段所定义的。适当地,键a、b、c和d是如段落(28)所定义的。

[0406] 适当地, X_1 和 X_2 是如段落(29)至(34)中任一段所定义的。最适当地, X_1 和 X_2 是如段落(34)所定义的。

[0407] 适当地, X_3 是如段落(35)至(40)中任一段所定义的。最适当地, X_3 是如段落(40)所定义的。

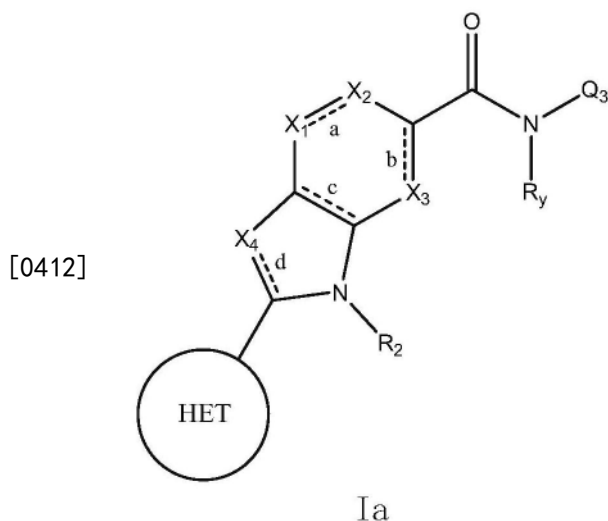
[0408] 适当地, X_4 是如段落(41)至(48)中任一段所定义的。最适当地, X_4 是如段落(48)所定义的。

[0409] 适当地, R_2 是如段落(49)至(53)中任一段所定义的。更适当地, R_2 是如段落(51)至(53)中任一段所定义的。最适当地, R_2 是如段落(53)所定义的。

[0410] 适当地, R_3 是如段落(54)至(68)中任一段所定义的。最适当地, R_3 是如段落(68)所

定义的。

[0411] 在一组具体的本发明的化合物中,所述化合物具有如下所示的结构式Ia(式(I)的子定义)或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物:



[0413] 其中HET,键a、b、c和d, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R_2 , Q_3 和 R_y 各自具有本文所定义的任何一含义。

[0414] 在具有式Ia的化合物的一个实施例中:

[0415] HET是如上文段落(1)至(7)中任一段所定义的;

[0416] R_1 是如上文段落(8)至(20)中任一段所定义的;

[0417] R_{1a} 和 R_{1b} 是如上文段落(21)至(24)中任一段所定义的;

[0418] 键a、b、c和d是如上文段落(27)至(28)中任一段所定义的;

[0419] X_1 和 X_2 是如上文段落(29)至(34)中任一段所定义的;

[0420] X_3 是如上文段落(35)至(40)中任一段所定义的;

[0421] X_4 是如上文段落(41)至(48)中任一段所定义的;

[0422] R_2 是如上文段落(49)至(53)中任一段所定义的;

[0423] R_y 是如上文段落(54)至(63)中任一段所定义的;并且

[0424] Q_3 是如段落(54)至(68)中任一段所定义的。

[0425] 在具有式Ia的化合物的另一个实施例中:

[0426] HET是如上文段落(7)所定义的;

[0427] R_1 是如上文段落(20)所定义的;

[0428] R_{1a} 和 R_{1b} 是如上文段落(24)所定义的;

[0429] 键a、b、c和d是如上文段落(28)所定义的;

[0430] X_1 和 X_2 是如上文段落(34)所定义的;

[0431] X_3 是如上文段落(40)所定义的;

[0432] X_4 是如上文段落(47)或(48)所定义的;

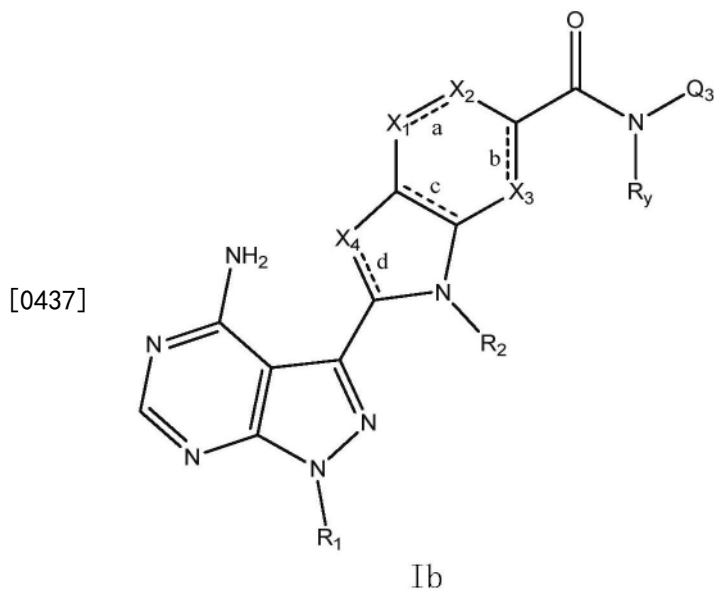
[0433] R_2 是如上文段落(53)所定义的;

[0434] R_y 是氢;并且

[0435] Q_3 是如段落(68)所定义的。

[0436] 在一组具体的本发明的化合物中,所述化合物具有如下所示的结构式Ib(式(I)的

子定义) 或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物:



[0438] 其中 R_1 , 键a、b、c和d, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R_2 , Q_3 和 R_y 各自具有本文所定义的任何一个含义。

[0439] 在具有式Ib的化合物的一个实施例中:

[0440] R_1 是如上文段落(8)至(20)中任一段所定义的;

[0441] 键a、b、c和d是如上文段落(27)至(28)中任一段所定义的;

[0442] X_1 和 X_2 是如上文段落(29)至(34)中任一段所定义的;

[0443] X_3 是如上文段落(35)至(40)中任一段所定义的;

[0444] X_4 是如上文段落(41)至(48)中任一段所定义的;

[0445] R_2 是如上文段落(49)至(53)中任一段所定义的;并且

[0446] R_y 是如上文段落(54)至(63)中任一段所定义的;

[0447] Q_3 是如段落(54)至(68)中任一段所定义的。

[0448] 在具有式Ib的化合物的另一个实施例中:

[0449] R_1 是如上文段落(20)所定义的;

[0450] 键a、b、c和d是如上文段落(28)所定义的;

[0451] X_1 和 X_2 是如上文段落(34)所定义的;

[0452] X_3 是如上文段落(40)所定义的;

[0453] X_4 是如上文段落(47)或(48)所定义的;

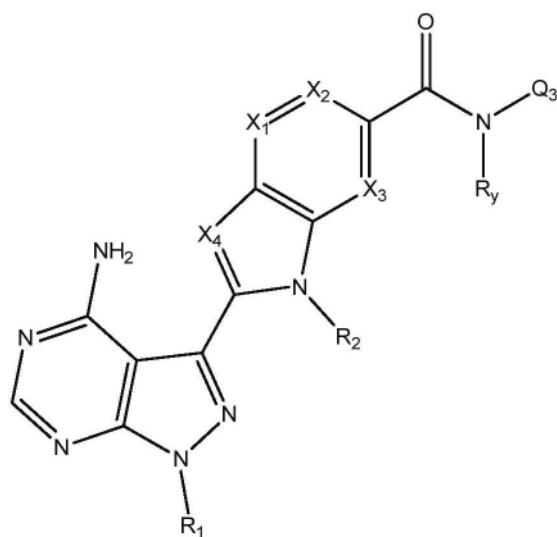
[0454] R_2 是如上文段落(53)所定义的;

[0455] R_y 是氢;并且

[0456] Q_3 是如上文段落(68)所定义的。

[0457] 在一组具体的本发明的化合物中,所述化合物具有如下所示的结构式Ic(式(I)的子定义) 或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物:

[0458]



Ic

[0459] 其中 R_1 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 R_2 、 Q_3 和 R_Y 各自具有本文所定义的任何一含义。

[0460] 在具有式Ic的化合物的一个实施例中：

[0461] R_1 是如上文段落(8)至(20)中任一段所定义的；

[0462] X_1 和 X_2 是如上文段落(29)至(34)中任一段所定义的；

[0463] X_3 是如上文段落(35)至(40)中任一段所定义的；

[0464] X_4 是如上文段落(41)至(48)中任一段所定义的；

[0465] R_2 是如上文段落(49)至(53)中任一段所定义的；

[0466] R_Y 是如上文段落(54)至(63)中任一段所定义的；并且

[0467] Q_3 是如段落(54)至(68)中任一段所定义的。

[0468] 在具有式Ic的化合物的另一个实施例中：

[0469] R_1 是如上文段落(8)至(20)中任一段所定义的；

[0470] X_1 和 X_2 是如上文段落(29)至(34)中任一段所定义的；

[0471] X_3 是如上文段落(35)至(40)中任一段所定义的；

[0472] X_4 是CH；

[0473] R_2 是如上文段落(49)至(53)中任一段所定义的；

[0474] R_Y 是如上文段落(54)至(63)中任一段所定义的；并且

[0475] Q_3 是如段落(54)至(68)中任一段所定义的。

[0476] 在具有式Ic的化合物的又另一个实施例中：

[0477] R_1 是如上文段落(20)所定义的；

[0478] X_1 和 X_2 是如上文段落(34)所定义的；

[0479] X_3 是如上文段落(40)所定义的；

[0480] X_4 是如上文段落(48)所定义的；

[0481] R_2 是如上文段落(53)所定义的；

[0482] R_Y 是氢；并且

[0483] Q_3 是如上文段落(68)所定义的。

[0484] 在具有式Ic的化合物的一个替代性实施例中：

[0485] R_1 是如上文段落(20)所定义的；

[0486] X_1 和 X_2 是如上文段落 (34) 所定义的；

[0487] X_3 是如上文段落 (40) 所定义的；

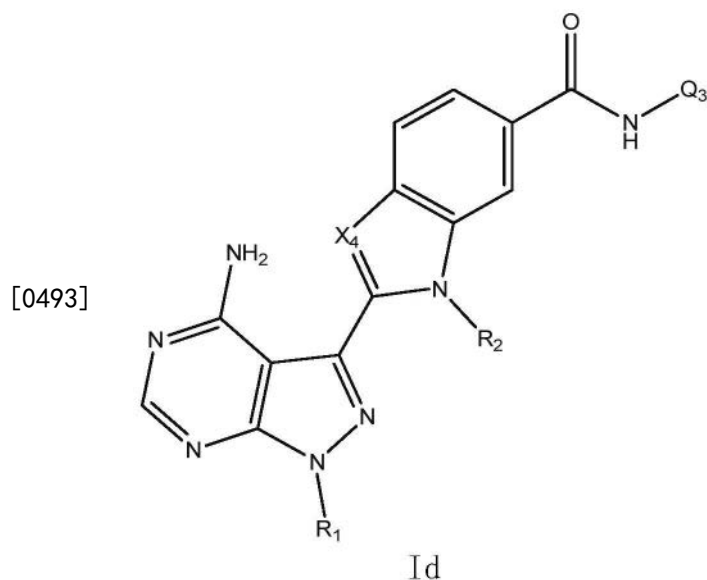
[0488] X_4 是CH；

[0489] R_2 是如上文段落 (53) 所定义的；

[0490] R_y 是氢；并且

[0491] Q_3 是如上文段落 (68) 所定义的。

[0492] 在一组具体的本发明的化合物中,所述化合物具有如下所示的结构式Id (式 (I) 的子定义) 或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物:



[0494] 其中 R_1 、 X_4 、 R_2 和 Q_3 各自具有本文所定义的任何一个含义。

[0495] 在具有式Id的化合物的一个实施例中:

[0496] R_1 是如上文段落 (8) 至 (20) 中任一段所定义的；

[0497] X_4 是如上文段落 (41) 至 (48) 中任一段所定义的；

[0498] R_2 是如上文段落 (49) 至 (53) 中任一段所定义的；并且

[0499] Q_3 是如上文段落 (54) 至 (68) 中任一段所定义的。

[0500] 在具有式Id的化合物的另一个实施例中:

[0501] R_1 是如上文段落 (20) 所定义的；

[0502] X_4 是如上文段落 (48) 所定义的；

[0503] R_2 是如上文段落 (53) 所定义的；并且

[0504] Q_3 是如上文段落 (68) 所定义的。

[0505] 在具有式Id的化合物的一个替代性实施例中:

[0506] R_1 是如上文段落 (20) 所定义的；

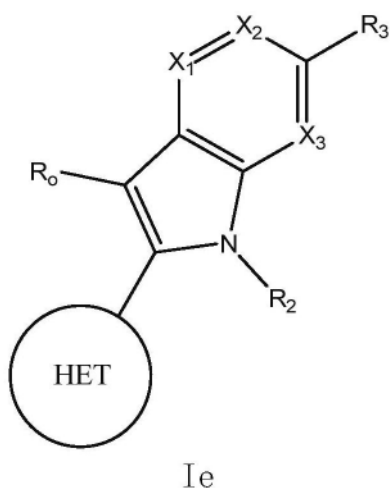
[0507] X_4 是CH；

[0508] R_2 是如上文段落 (53) 所定义的；并且

[0509] Q_3 是如上文段落 (68) 所定义的。

[0510] 在一组具体的本发明的化合物中,所述化合物具有如下所示的结构式Ie (式 (I) 的子定义) 或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物:

[0511]



[0512] 其中HET、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 R_2 、 R_3 和 R_0 各自具有本文所定义的任何一个含义。

[0513] 在具有式Ie的化合物的一个实施例中：

[0514] HET是如上文段落(1)至(7)中任一段所定义的；

[0515] R_1 是如上文段落(8)至(20)中任一段所定义的；

[0516] R_{1a} 和 R_{1b} 是如上文段落(21)至(24)中任一段所定义的；

[0517] X_1 和 X_2 是如上文段落(29)至(34)中任一段所定义的；

[0518] X_3 是如上文段落(35)至(40)中任一段所定义的；

[0519] R_0 是如上文段落(41)至(48)中任一段所定义的；

[0520] R_2 是如上文段落(49)至(53)中任一段所定义的；并且

[0521] R_3 是如段落(54)至(68)中任一段所定义的。

[0522] 在具有式Ie的化合物的另一个实施例中：

[0523] HET是如上文段落(7)所定义的；

[0524] R_1 是如上文段落(20)所定义的；

[0525] R_{1a} 和 R_{1b} 是如上文段落(24)所定义的；

[0526] X_1 和 X_2 是如上文段落(34)所定义的；

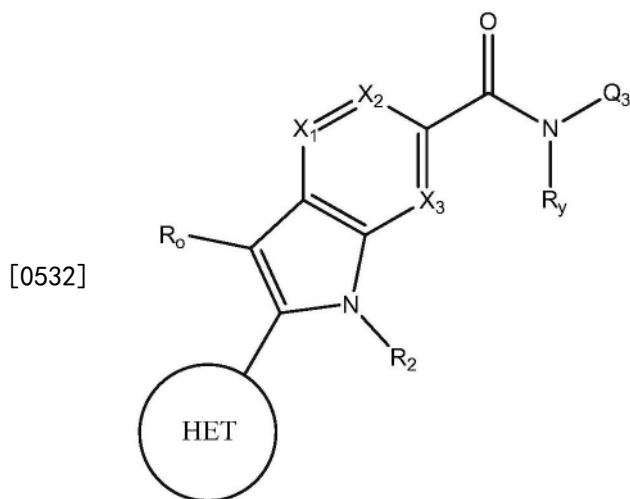
[0527] X_3 是如上文段落(40)所定义的；

[0528] R_0 是卤基，尤其是氯；

[0529] R_2 是如上文段落(53)所定义的；并且

[0530] R_3 是如段落(68)所定义的。

[0531] 在一组具体的本发明的化合物中，所述化合物具有如下所示的结构式If (式(I)的子定义)或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物：



If

[0533] 其中HET、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 R_2 、 R_0 、 Q_3 和 R_y 各自具有本文所定义的任何一个含义。

[0534] 在具有式If的化合物的一个实施例中：

[0535] HET是如上文段落(1)至(7)中任一段所定义的；

[0536] R_1 是如上文段落(8)至(20)中任一段所定义的；

[0537] R_{1a} 和 R_{1b} 是如上文段落(21)至(24)中任一段所定义的；

[0538] X_1 和 X_2 是如上文段落(29)至(34)中任一段所定义的；

[0539] X_3 是如上文段落(35)至(40)中任一段所定义的；

[0540] R_0 是如上文段落(41)至(48)中任一段所定义的；

[0541] R_2 是如上文段落(49)至(53)中任一段所定义的；

[0542] R_y 是如上文段落(54)至(63)中任一段所定义的；并且

[0543] Q_3 是如段落(54)至(68)中任一段所定义的。

[0544] 在具有式If的化合物的另一个实施例中：

[0545] HET是如上文段落(7)所定义的；

[0546] R_1 是如上文段落(20)所定义的；

[0547] R_{1a} 和 R_{1b} 是如上文段落(24)所定义的；

[0548] X_1 和 X_2 是如上文段落(34)所定义的；

[0549] X_3 是如上文段落(40)所定义的；

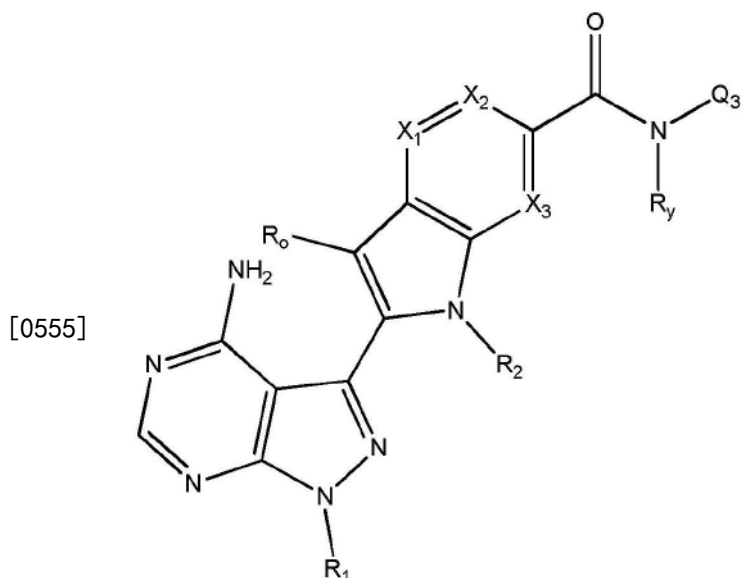
[0550] R_0 是卤基，尤其是氯；

[0551] R_2 是如上文段落(53)所定义的；

[0552] R_y 是氢；并且

[0553] Q_3 是如段落(68)所定义的。

[0554] 在一组具体的本发明的化合物中，所述化合物具有如下所示的结构式Ig(式(I)的子定义)或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物：



Ig

[0556] 其中 X_1 、 X_2 、 X_3 、 R_1 、 R_2 、 R_0 、 Q_3 和 R_y 各自具有本文所定义的任何含义。

[0557] 在具有式Ig的化合物的一个实施例中：

[0558] R_1 是如上文段落(8)至(20)中任一段所定义的；

[0559] X_1 和 X_2 是如上文段落(29)至(34)中任一段所定义的；

[0560] X_3 是如上文段落(35)至(40)中任一段所定义的；

[0561] R_0 是如上文段落(41)至(48)中任一段所定义的；

[0562] R_2 是如上文段落(49)至(53)中任一段所定义的；

[0563] R_y 是如上文段落(54)至(63)中任一段所定义的；并且

[0564] Q_3 是如段落(54)至(68)中任一段所定义的。

[0565] 在具有式Ig的化合物的另一个实施例中：

[0566] R_1 是如上文段落(20)所定义的；

[0567] X_1 和 X_2 是如上文段落(34)所定义的；

[0568] X_3 是如上文段落(40)所定义的；

[0569] R_0 是卤基，尤其是氯；

[0570] R_2 是如上文段落(53)所定义的；

[0571] R_y 是氢；并且

[0572] Q_3 是如段落(68)所定义的。

[0573] 本发明的具体化合物包括本申请中例举的任何化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，并且特别是以下任何一种：

[0574] 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺；

[0575] 2-(4-氨基-1-异丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺；

[0576] 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1H-吡啶-6-甲酰胺；或者

[0577] 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺。

[0578] 本发明的另外的具体化合物包括本申请中例举的任何化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,并且特别是以下任何一种:

[0579] 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0580] 2-(4-氨基-1-异丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0581] 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0582] 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0583] 2-(4-氨基-1-异丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0584] 2-(4-氨基-7-异丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0585] 2-(4-氨基-7-异丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0586] 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-溴-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;或者

[0587] 2-(8-氨基-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺。

[0588] 本发明的另外的具体化合物包括本申请中例举的任何化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,并且特别是以下任何一种:

[0589] 2-(4-氨基-1-异丙基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0590] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0591] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N-(1-甲基吡唑-3-基)-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0592] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0593] 2-(4-氨基-1-异丙基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0594] 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-溴-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0595] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0596] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0597] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-6-甲酰胺;

- [0598] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-(3-吗啉代丙基)-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0599] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-甲氧基-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0600] [2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-1H-吡啶-6-基]-吡咯烷-1-基-甲酮;
- [0601] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N,N-二甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0602] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0603] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-(3-甲氧基丙基)-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0604] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0605] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[2-(2-吗啉代乙氧基)乙基]-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0606] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[2-[2-(二甲基氨基)乙氧基]乙基]-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0607] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[3-(二甲基氨基)丙基]-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0608] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[3-(1-哌啶基)丙基]-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0609] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-(3-异丙氧基丙基)-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0610] 2-[4-氨基-1-(2-羟基乙基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0611] 2-[4-氨基-1-(3-甲氧基丙基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0612] 2-[4-氨基-1-(1-甲基磺酰基-4-哌啶基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0613] 2-(4-氨基-1-甲基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0614] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[1-(2-甲氧基乙基)吡唑-3-基]-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0615] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[1-(2-吗啉代乙基)吡唑-3-基]-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0616] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[1-[2-(二甲基氨基)乙基]吡唑-3-基]-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0617] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[1-[2-(4-甲基哌嗪-

1-基)乙基]吡唑-3-基]-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0618] 2-[4-氨基-1-(2-氨基乙基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0619] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[1-(2-羟基乙基)吡唑-3-基]-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0620] 2-{4-氨基-1-环丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0621] 2-{4-氨基-1-环己基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0622] 2-{4-氨基-1-环戊基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0623] 2-(4-氨基-7-异丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0624] 2-(8-氨基-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0625] 2-(8-氨基-3-异丙基-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0626] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N-甲基-3H-苯并咪唑-5-甲酰胺;

[0627] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氟-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0628] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0629] 2-(4-氨基-1-环己基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0630] 2-(4-氨基-7-异丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0631] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-1H-吡啶-6-甲酸;

[0632] 2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-(噁烷-4-基)-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0633] 2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-(丙烷-2-基)-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0634] 2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-乙基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0635] 2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-环丙基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0636] 2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-苯基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0637] 2-[4-氨基-1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0638] 2-[4-氨基-1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0639] 2-[4-氨基-1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-3-溴-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0640] 2-{4-氨基噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0641] 2-{4-氨基噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0642] 2-[4-氨基-7-(丙烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基]-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0643] 2-[4-氨基-7-(丙烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0644] 2-[4-氨基-7-(丙烷-2-基)咪唑并[4,3-f][1,2,4]三嗪-5-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0645] 2-[4-氨基-7-氯-1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0646] 2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酰胺;

[0647] 2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-N-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酰胺;

[0648] 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-6-甲酸;

[0649] 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0650] N-(2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-1H-吡啶-6-基)乙酰胺;

[0651] 1-(2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-1H-吡啶-6-基)丙烷-1-酮;

[0652] 2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-N,1-二甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0653] 2-(4-氨基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-环丙基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0654] 3-[3-氯-6-(1,3,4-噻二唑-2-基)-1H-吡啶-2-基]-1-异丙基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺;

[0655] 3-(3-氯-6-噻唑-2-基-1H-吡啶-2-基)-1-异丙基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺;

[0656] 1-异丙基-3-[6-(1,3,4-噻二唑-2-基)-1H-吡啶-2-基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺;或者

[0657] 1-异丙基-3-(6-噻唑-2-基-1H-吡啶-2-基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺。

[0658] 本发明的另外的具体化合物包括本申请中例举的任何化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,并且特别是以下任何一种:

[0659] 2-(4-氨基-1-异丙基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

- [0660] 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-溴-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0661] 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0662] 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0663] 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0664] 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-(3-吗啉代丙基)-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0665] 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-甲氧基-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0666] [2-(4-氨基-1-(叔丁基)-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-1H-吡啶-6-基]-吡咯烷-1-基-甲酮;
- [0667] 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N,N-二甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0668] 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0669] 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-(3-甲氧基丙基)-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0670] 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0671] 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[2-(2-吗啉代乙氧基)乙基]-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0672] 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[2-[2-(二甲基氨基)乙氧基]乙基]-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0673] 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[3-(二甲基氨基)丙基]-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0674] 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[3-(1-哌啶基)丙基]-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0675] 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-(3-异丙氧基丙基)-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0676] 2-[4-氨基-1-(2-羟基乙基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0677] 2-[4-氨基-1-(3-甲氧基丙基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0678] 2-[4-氨基-1-(1-甲基磺酰基-4-哌啶基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;
- [0679] 2-(4-氨基-1-甲基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺

胺;

[0680] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[1-(2-甲氧基乙基)吡唑-3-基]-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0681] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[1-(2-吗啉代乙基)吡唑-3-基]-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0682] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[1-[2-(二甲基氨基)乙基]吡唑-3-基]-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0683] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]吡唑-3-基]-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0684] 2-[4-氨基-1-(2-氨基乙基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0685] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[1-(2-羟基乙基)吡唑-3-基]-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0686] 2-{4-氨基-1-环丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0687] 2-(8-氨基-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0688] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氟-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0689] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0690] 2-(4-氨基-1-环己基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0691] 2-(4-氨基-7-异丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0692] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-1H-吡啶-6-甲酸;

[0693] 2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-(噁烷-4-基)-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0694] 2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-(丙烷-2-基)-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0695] 2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-乙基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0696] 2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-环丙基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0697] 2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-苯基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0698] 2-[4-氨基-1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0699] 2-[4-氨基-1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-3-溴-N-甲基-1H-吡

噪-6-甲酰胺;

[0700] 2-{4-氨基噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0701] 2-[4-氨基-7-(丙烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0702] 2-[4-氨基-7-(丙烷-2-基)咪唑并[4,3-f][1,2,4]三嗪-5-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0703] 2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酰胺;

[0704] 1-(2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-1H-吡啶-6-基)丙烷-1-酮;

[0705] 2-(4-氨基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-环丙基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0706] 3-[3-氯-6-(1,3,4-噻二唑-2-基)-1H-吡啶-2-基]-1-异丙基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺;或者

[0707] 3-(3-氯-6-噻唑-2-基-1H-吡啶-2-基)-1-异丙基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺。

[0708] 本发明的另外的具体化合物包括本申请中例举的任何化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,并且特别是以下任何一种:

[0709] 2-(4-氨基-1-异丙基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0710] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0711] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N-(1-甲基吡唑-3-基)-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0712] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0713] 2-{4-氨基-1-环己基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0714] 2-{4-氨基-1-环戊基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0715] 2-(4-氨基-7-异丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0716] 2-(8-氨基-3-异丙基-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0717] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N-甲基-3H-苯并咪唑-5-甲酰胺;

[0718] 2-[4-氨基-1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0719] 2-{4-氨基噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0720] 2-[4-氨基-7-(丙烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基]-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0721] 2-[4-氨基-7-氯-1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0722] 2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-N-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]

吡啶-6-甲酰胺;

[0723] 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0724] 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0725] N-(2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基}-1H-吡啶-6-基)乙酰胺;

[0726] 2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基}-N,1-二甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0727] 1-异丙基-3-[6-(1,3,4-噻二唑-2-基)-1H-吡啶-2-基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺;或者

[0728] 1-异丙基-3-(6-噻唑-2-基-1H-吡啶-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺。

[0729] 通常这样选择构成具有式(I)和子式Ia至Ig的化合物的各种官能团和取代基,使得具有式(I)的化合物的分子量不超过1000。更通常地,所述化合物的分子量将小于900,例如小于800、或小于750、或小于700、或小于650。更优选地,分子量小于600,并且例如为550或更小。

[0730] 本发明的化合物的合适的药学上可接受的盐是例如足够碱性的本发明的化合物的酸加成盐,例如与例如无机酸或有机酸成的酸加成盐,所述酸是例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、甲酸、柠檬酸、甲烷磺酸或马来酸。此外,足够酸性的本发明的化合物的合适的药学上可接受的盐是碱金属盐(例如钠或钾盐),碱土金属盐(例如钙或镁盐),铵盐或与提供药学上可接受的阳离子的有机碱成的盐(例如与甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三-(2-羟基乙基)胺成的盐)。

[0731] 具有相同分子式但其原子键合的性质或顺序或者其原子在空间中的排列不同的化合物称为“异构体”。其原子在空间中的排列不同的异构体称为“立体异构体”。彼此不成镜像的立体异构体称为“非对映异构体”,并且彼此是不能重叠的镜像的立体异构体称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心,例如,它被键合到四个不同的基团时,一对对映异构体是可能的。对映异构体以其不对称中心的绝对构型为特征并且通过Cahn和Prelog的R-和S-测序规则,或通过分子旋转偏振光的平面的方法被描述并指定作为右旋的或左旋的(即,分别作为(+)-或(-)-异构体)。手性化合物可以作为单独的对映异构体或其混合物存在。含有相等比例对映异构体的混合物称为“外消旋混合物”。

[0732] 本发明的化合物可以具有一个或多个不对称中心;因此,此类化合物可以作为单独的(R)-或(S)-立体异构体或其混合物来产生。除非另有说明,说明书和权利要求书中具体化合物的描述或命名旨在包括两种单独的对映异构体及其外消旋混合物或其他混合物。用于立体化学测定和立体异构体分离的方法在本领域中是众所周知的(参见“Advanced Organic Chemistry[高等有机化学]”中第4章的讨论,第4版,J.March,约翰·威利父子出版公司(John Wiley and Sons),纽约(New York),2001),例如通过从光学活性起始材料合成或通过拆分外消旋形式。本发明的一些化合物可以具有几何异构中心(E-和Z-异构体)。应当理解,本发明涵盖具有抗增殖活性的所有光学、非对映异构体和几何异构体及其混合物。

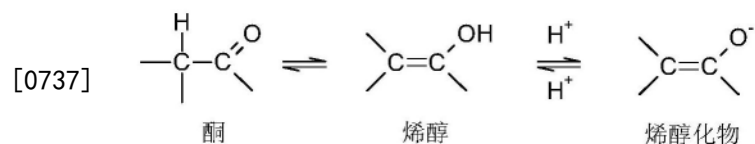
[0733] 本发明还涵盖如本文所定义的包含一个或多个同位素取代的本发明的化合物。例

如,H可以处于任何同位素形式,包括 1H 、 2H (D) 和 3H (T);C可以处于任何同位素形式,包括 12C 、 13C 、和 14C ;并且O可以处于任何同位素形式,包括 16O 和 18O ;等等。

[0734] 还应当理解,具有式(I)或子式Ia至Ig的某些化合物能以溶剂化形式以及非溶剂化形式存在,例如像水合形式。应当理解,本发明涵盖具有抗增殖活性的所有此类溶剂化形式。

[0735] 还应当理解,具有式I或子式Ia至Ig的某些化合物可以表现出多态性,并且本发明涵盖具有抗增殖活性的所有此类形式。

[0736] 具有式I和子式Ia至Ig的化合物能以许多不同的互变异构形式存在,并且提及具有式I和子式Ia至Ig的化合物包括所有此类形式。为了避免疑问,当化合物能以若干种互变异构形式之一存在,并且只有一种被具体描述或显示时,式I和子式Ia至Ig仍然包含所有其他形式。互变异构形式的实例包括酮-、烯醇-和烯醇化物-形式,如在例如以下互变异构对中:酮/烯醇(如下所示)、亚胺/烯胺、酰胺/亚氨基醇、脒/脒、亚硝基/肟、硫酮/烯硫醇和硝基/酸硝基。



[0738] 含有胺官能团的具有式I和子式Ia至Ig的化合物还可以形成N-氧化物。本文提及含有胺官能团的具有式I或子式Ia至Ig的化合物还包括N-氧化物。当化合物含有若干个胺官能团时,可以将一个或多于一个氮原子氧化形成N-氧化物。N-氧化物的具体实例是含氮杂环的叔胺或氮原子的N-氧化物。N-氧化物可以通过用氧化剂如过氧化氢或过酸(例如,过氧羧酸)处理相应的胺来形成,参见例如Advanced Organic Chemistry[高等有机化学],由Jerry March编辑,第4版,威利国际科学出版社(Wiley Interscience),页。更具体地,N-氧化物可以通过L.W.Deady的程序(Syn.Comm.[合成通讯]1977,7,509-514)来制备,其中例如在惰性溶剂如二氯甲烷中,使胺化合物与间氯过氧苯甲酸(mCPBA)反应。

[0739] 具有式(I)和子式Ia至Ig的化合物能以前药的形式施用,所述前药在人或动物体内分解以释放本发明的化合物。可以使用前药来改变本发明的化合物的物理性质和/或药代动力学性质。当本发明的化合物含有改性基团(property-modifying group)可以附接的合适的基团或取代基时,可以形成前药。前药的实例包括可以在具有式(I)或子式Ia至Ig的化合物中的羧基基团或羟基基团处形成的可体内裂解的酯衍生物和可以在具有式(I)或子式Ia至Ig的化合物中的羧基基团或氨基基团处形成的可体内裂解的酰胺衍生物。

[0740] 因此,本发明包括当可通过有机合成获得时以及当可通过裂解其前药的方式在人或动物体内获得时如上文所定义的具有式(I)和子式Ia至Ig的那些化合物。因此,本发明包括通过有机合成手段产生的那些具有式I和子式Ia至Ig的化合物,以及还有通过代谢前体化合物的方式在人或动物体中产生的此类化合物,即可以是合成产生的化合物或代谢产生的化合物的具有式(I)或子式Ia至Ig的化合物。

[0741] 具有式(I)或子式Ia至Ig的化合物的合适的药学上可接受的前药是基于合理的医学判断适合于向人或动物体施用而没有不希望的药理学活性并且没有异常毒性的药学上可接受的前药。

[0742] 例如,在以下文件中,已经描述了各种形式的前药:-

[0743] a) Methods in Enzymology[酶学方法],第42卷,第309-396页,由K.Widder等人编辑(学术出版社(Academic Press),1985);

[0744] b) Design of Pro-drugs[前药设计],由H.Bundgaard编辑(爱思唯尔公司(Elsevier),1985);

[0745] c) A Textbook of Drug Design and Development[药物设计与开发教科书],由Krogsgaard-Larsen和

[0746] H.Bundgaard编辑,第5章“Design and Application of Pro-drugs[前药的设计和应用]”,由H.Bundgaard编辑,第113-191页(1991);

[0747] d) H.Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews[高级药物递送评论],8,1-38(1992);

[0748] e) H.Bundgaard等人, Journal of Pharmaceutical Sciences[药物科学杂志],77,285(1988);

[0749] f) N.Kakeya等人, Chem.Pharm.Bull.[化学与药学通报],32,692(1984);

[0750] g) T.Higuchi和V.Stella, “Pro-Drugs as Novel Delivery Systems[前药作为新颖递送系统]”, A.C.S.Symposium Series[A.C.S.研讨会系列],第14卷;以及

[0751] h) E.Roche(编辑), “Bioreversible Carriers in Drug Design[药物设计中的生物可逆性载体]”, 培格曼出版社(Pergamon Press),1987。

[0752] 具有式I或子式Ia至Ig的化合物的具有羧基基团的合适的药学上可接受的前药是例如其可体内裂解的酯。具有式I或子式Ia至Ig的化合物的含有羧基基团的可体内裂解的酯是例如在人或动物体中裂解以产生母体酸的药学上可接受的酯。羧基的合适的药学上可接受的酯包括C1-6烷基酯如甲基、乙基和叔丁基酯, C1-6烷氧基甲基酯如甲氧基甲基酯, C1-6烷酰氧基甲基酯如新戊酰氧基甲基酯, 3-酰基酯, C3-8环烷基羰氧基-C1-6烷基酯如环戊基羰氧基甲基酯和1-环己基羰氧基乙基酯, 2-氧代-1,3-二氧戊环烯基甲基酯如5-甲基-2-氧代-1,3-二氧戊环烯-4-基甲基酯, 以及C1-6烷氧基羰氧基-C1-6烷基酯如甲氧基羰氧基甲基酯和1-甲氧基羰氧基乙基酯。

[0753] 具有式(I)或子式Ia至Ig的化合物的具有羟基基团的合适的药学上可接受的前药是例如其可体内裂解的酯或醚。具有式I或子式Ia至Ig的化合物的含有羟基基团的可体内裂解的酯或醚是例如在人或动物体中裂解以产生母体羟基化合物的药学上可接受的酯或醚。羟基基团的合适的药学上可接受的酯形成基团包括无机酯如磷酸酯(包括磷酰胺环酯)。羟基基团的另外的合适的药学上可接受的酯形成基团包括C1-10烷酰基基团如乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基以及经取代的苯甲酰基和苯乙酰基基团, C1-10烷氧基羰基基团如乙氧基羰基、N,N-(C1-6)2氨基甲酰基、2-二烷基氨基乙酰基和2-羧基乙酰基基团。苯乙酰基和苯甲酰基基团上的环取代基的实例包括氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N,N-二烷基氨基甲基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基和4-(C1-4烷基)哌嗪-1-基甲基。羟基基团的合适的药学上可接受的醚形成基团包括 α -酰氧基烷基基团如乙酰氧基甲基和新戊酰氧基甲基基团。

[0754] 具有式(I)或子式Ia至Ig的化合物的具有羧基基团的合适的药学上可接受的前药是例如其可体内裂解的酰胺, 例如与胺如氨, C1-4烷基胺如甲胺, (C1-4烷基)2胺如二甲胺、N-乙基-N-甲胺或二乙胺, C1-4烷氧基-C2-4烷基胺如2-甲氧基乙胺, 苯基-C1-4烷基胺如苄胺以及氨基酸如甘氨酸形成的酰胺或其酯。

[0755] 具有式I或子式Ia至Ig的化合物的具有氨基基团的合适的药学上可接受的前药是例如其可体内裂解的酰胺衍生物。来自氨基基团的合适的药学上可接受的酰胺包括例如与C1-10烷酰基基团(如乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基以及经取代的苯甲酰基和苯乙酰基基团)形成的酰胺。苯乙酰基和苯甲酰基基团上的环取代基的实例包括氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N,N-二烷基氨基甲基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基和4-(C1-4烷基)哌嗪-1-基甲基。

[0756] 可以部分地通过一种或多种代谢物来发挥具有式(I)或子式Ia至Ig的化合物的体内作用,所述代谢物在施用具有式(I)或子式Ia至Ig的化合物之后在人或动物体内形成。如上文所述,还可以通过前体化合物(前药)的代谢的方式来发挥具有式(I)或子式Ia至Ig的化合物的体内作用。

[0757] 尽管本发明可以涉及通过任选的、优选的或合适的特征的方式或另外就特定实施例而言的本文所定义的任何化合物或具体的化合物组,但本发明还可以涉及特别排除所述任选的、优选的或合适的特征或具体实施例的任何化合物或具体的化合物组。

[0758] 适当地,本发明排除了不具有本文所定义的生物活性的任何单独的化合物。

[0759] 合成

[0760] 本发明的化合物可以通过本领域已知的任何合适的技术来制备。用于制备这些化合物的具体方法在所附实例中进一步描述。

[0761] 在本文所述的合成方法的描述中以及在用于制备起始材料的任何参考合成方法中,应当理解,本领域技术人员可以选择所有提出的反应条件,包括溶剂、反应气氛、反应温度、实验持续时间和后处理程序的选择。

[0762] 有机合成领域的技术人员应当理解,存在于分子各部分上的官能度必须与所用试剂和反应条件相容。

[0763] 应当理解,在本文所定义的过程中合成本发明的化合物期间,或在某些起始材料的合成期间,可能需要保护某些取代基基团以防止其不希望的反应。熟练的化学家将会理解,何时需要这种保护,以及怎样才能将此类保护基团置于合适的位置并且随后移除。

[0764] 关于保护基团的实例,参见关于所述主题的许多一般文本之一,例如Theodora Green的“Protective Groups in Organic Synthesis[有机合成中的保护基团]”(出版:约翰·威利父子出版公司(John Wiley&Sons))。保护基团可以通过文献中描述的或熟练的化学家已知的任何方便的、适合于去除所讨论的保护基团的方法除去,选择此类方法以便在分子中其他地方的基团的最小扰动的情況下来实现保护基团的去除。

[0765] 因此,如果反应物包括例如基团,如氨基、羧基或羟基,则可能需要在本文提及的一些反应中保护所述基团。

[0766] 举例来说,氨基或烷基氨基基团的合适的保护基团是例如酰基基团(例如烷酰基基团如乙酰基)、烷氧基羰基基团(例如甲氧基羰基、乙氧基羰基或叔丁氧基羰基基团)、芳基甲氧基羰基基团(例如苄氧基羰基)、或芳酰基基团(例如苯甲酰基)。上述保护基团的脱保护条件必然随保护基团的选择而变化。因此,例如,可以通过用合适的碱如碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂或氢氧化钠)进行水解来除去酰基基团如烷酰基或烷氧基羰基基团或芳酰基基团。可替代地,可以例如通过用合适的酸如盐酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸进行处理来去除酰基基团如叔丁氧基羰基基团,并且可以例如通过经催化剂如钯碳的加氢,或通过用路易斯酸例如硼三(三氟乙酸盐)进行处理来除去芳基甲氧基羰基基团如苄氧基羰基基团。

伯氨基基团的合适的可替代保护基团是例如邻苯二甲酰基基团,其可以通过用烷基胺(例如二甲基氨基丙胺)或用肼进行处理而除去。

[0767] 羟基基团的合适的保护基团是例如酰基基团(例如烷酰基基团如乙酰基、芳酰基基团例如苯甲酰基)、或芳基甲基基团(例如苄基)。上述保护基团的脱保护条件将必然随保护基团的选择而变化。因此,例如,可以例如通过用合适的碱(如碱金属氢氧化物例如氢氧化锂、氢氧化钠,或氨)进行水解来除去酰基基团如烷酰基或芳酰基基团。可替代地,可以例如通过经催化剂如钨碳的加氢来除去芳基甲基基团如苄基基团。

[0768] 羧基基团的合适的保护基团是例如酯化基团,例如甲基或乙基基团(其可以例如通过用碱如氢氧化钠进行水解而除去),或例如叔丁基基团(其可以例如通过用酸例如有机酸如三氟乙酸进行处理而除去),或例如苄基基团(其可以例如通过经催化剂如钨碳的加氢而除去)。

[0769] 树脂也可以用作保护基团。

[0770] 用于合成具有式(I)的化合物的方法将根据HET、 R_1 、 R_{1a} 、 R_{1b} 、W、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 R_2 和 R_3 以及任何与其相关的取代基基团的性质而变化。用于其制备的合适的方法在所附实例中进一步描述。

[0771] 一旦已经通过本文所定义的方法中的任何一种合成了具有式(I)的化合物,则所述方法可以进一步包括以下另外的步骤:

[0772] (i) 除去存在的任何保护基团;

[0773] (ii) 将具有式(I)的化合物转化为另一种具有式(I)的化合物;

[0774] (iii) 形成其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物;和/或(iv) 形成其前药。

[0775] 上文(ii)的实例是当合成具有式(I)的化合物时,则HET、 R_1 、 R_{1a} 、 R_{1b} 、W、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 R_2 和 R_3 中的一个或多个基团可以进一步进行反应以改变基团的性质并且提供具有式(I)的替代性化合物。例如,所述化合物可以反应以将任何R基团转化为除氢以外的取代基基团。

[0776] 可以使用本领域熟知的技术分离和纯化所得的具有式(I)的化合物。

[0777] 生物活性

[0778] 本文实例部分中描述的生物测定可以用于测量本发明的化合物的药理学作用。

[0779] 尽管具有式I的化合物的药理学性质随结构变化而变化,但如所预期的,发现本发明的化合物在实例部分中描述的RET测定中具有活性。

[0780] 通常,在实例部分中描述的RET测定中本发明的化合物表现出 $1\mu\text{M}$ 或更低的 IC_{50} ,本发明的优选的化合物表现出 200nM 或更低的 IC_{50} ,并且本发明的最优选的化合物表现出 50nM 或更低的 IC_{50} 。

[0781] 适当地,在本文实例部分中陈述的RET和KDR测定中测量的RET活性与KDR活性的比率大于5,更适当地大于10,又更适当地大于25,并且最适当地大于100。

[0782] 在本文实例部分中描述的RET^{V804M}酶测定中,具有式I的化合物适当地具有小于 $1\mu\text{M}$ 的活性,优选的化合物表现出 100nM 或更低的活性,并且本发明的最优选的化合物表现出 50nM 或更低的 IC_{50} 。

[0783] 在本文实例部分中描述的RET细胞测定中,具有式I的化合物适当地具有小于 $1\mu\text{M}$ 的活性,优选的化合物表现出 250nM 或更低的活性,并且本发明的最优选的化合物表现出

100nM或更低的 IC_{50} 。

[0784] 在本文实例部分中描述的RET^{V804M}细胞测定中,具有式I的化合物适当地具有小于1 μ M的活性,优选的化合物表现出500nM或更低的活性,并且更优选的化合物表现出100nM或更低的活性,并且本发明的最优选的化合物表现出50nM或更低的 IC_{50} 。

[0785] 测试了以下化合物,但它们在下文实例部分中描述的测定中没有表现出所希望的活性:

[0786] 2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺;

[0787] 2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-环己基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[0788] 2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-甲酰胺。

[0789] 药物组合物

[0790] 根据本发明的另一方面,提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含与药学上可接受的稀释剂或载体联合的上文所定义的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0791] 本发明的组合物可以处于适合于以下使用的形式:口服使用(例如作为片剂、锭剂、硬胶囊或软胶囊、水性或油性悬浮液、乳剂、可分散粉末或颗粒剂、糖浆或酏剂),局部使用(例如作为乳膏、软膏、凝胶、或水性或油性溶液或悬浮液),通过吸入施用(例如作为细分的粉末或液体气溶胶),通过吹入施用(例如作为细分的粉末)或肠胃外施用(例如作为静脉内、皮下、肌肉内、腹膜内或肌肉内给药的无菌水性或油性溶液或者作为直肠给药的栓剂)。

[0792] 本发明的组合物可以使用常规药物赋形剂通过本领域众所周知的常规程序获得。因此,旨在口服使用的组合物可以包含例如一种或多种着色剂、甜味剂、调味剂和/或防腐剂。

[0793] 用于在治疗中使用的本发明的化合物的有效量是足以治疗或预防本文提及的增殖性病症、减缓其进展和/或减轻与所述病症相关的症状的量。

[0794] 与一种或多种赋形剂组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的个体和具体施用途径而变化。例如,旨在向人口服施用的配制品将通常包含例如与适量且便利量的赋形剂(所述赋形剂的量按总组合物的重量计可以从5%到98%不等)复合的从0.5mg至0.5g(更适当地从0.5至100mg,例如从1至30mg)的活性剂。

[0795] 根据众所周知的医学原理,针对治疗或预防目的,具有式I的化合物的剂量大小将自然根据病症的性质和严重性、动物或患者的年龄和性别以及施用途径而变化。

[0796] 在使用本发明的化合物用于治疗或预防目的时,通常这样将其施用,使得如果需要分剂量,则接受例如0.1mg/kg至75mg/kg体重范围内的每日剂量。一般来说,当使用肠胃外途径时,将施用较低剂量。因此,例如,对于静脉内或腹膜内施用,将通常使用例如0.1mg/kg至30mg/kg体重范围内的剂量。类似地,对于通过吸入施用,将使用例如0.05mg/kg至25mg/kg体重范围内的剂量。口服施用也可以是合适的,特别是以片剂形式。通常,单位剂型将含有约0.5mg至0.5g的本发明化合物。

[0797] 治疗性用途及应用

[0798] 本发明提供了作为RET或其突变形式(例如RET^{V804M})的抑制剂起作用的化合物。此

外,本发明的化合物表现出相对于KDR,对RET或其突变形式(例如RET^{V804M})的改善的选择性(即它们是RET的有效抑制剂和KDR的不良抑制剂)。

[0799] 因此,本发明提供了一种在体外或在体内抑制RET激酶活性或其突变形式(例如RET^{V804M})的方法,所述方法包括使细胞与有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物接触。

[0800] 本发明还提供了一种在体外或在体内相对于KDR酶活性选择性抑制RET激酶活性或其突变形式(例如RET^{V804M})的方法,所述方法包括使细胞与有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物接触。

[0801] 本发明还提供了一种治疗需要这种治疗的患者的牵涉RET激酶活性的疾病或障碍的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或者药物组合物。

[0802] 本发明提供了一种在体外或在体内抑制细胞增殖的方法,所述方法包括使细胞与有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物接触。

[0803] 本发明提供了一种治疗需要这种治疗的患者的增殖性障碍的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或者药物组合物。

[0804] 本发明提供了一种治疗需要这种治疗的患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或者药物组合物。

[0805] 本发明提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或者药物组合物,用于在治疗中使用。

[0806] 本发明提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或者药物组合物,用于在增殖性病症的治疗中使用。

[0807] 本发明提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或者药物组合物,用于在癌症的治疗中使用。在一个具体的实施例中,所述癌症是人类癌症。

[0808] 本发明提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,用于在抑制RET激酶活性或其突变形式(例如RET^{V804M})中使用。

[0809] 本发明提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,用于在相对于KDR酶活性选择性抑制RET激酶活性或其突变形式(例如RET^{V804M})中使用。

[0810] 本发明提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,用于在牵涉RET激酶活性的疾病或障碍的治疗中使用。

[0811] 本发明提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制造用于治疗增殖性病症的药物中的用途。

[0812] 本发明提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制造用于治疗癌症的药物中的用途。适当地,所述药物用于在人类癌症的治疗中使用。

[0813] 本发明提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制造用于抑制RET激酶活性或其突变形式(例如RET^{V804M})的药物中的用途。

[0814] 本发明提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物

在制造用于相对于KDR酶活性选择性抑制RET激酶活性或其突变形式(例如RET^{V804M})的药物中的用途。

[0815] 本发明提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制造用于治疗牵涉RET激酶活性的疾病或障碍的药物中的用途。

[0816] 术语“增殖性障碍”在本文中可互换使用,并且涉及不希望的过量或异常细胞的不需要的或不受控制的细胞增殖(无论是在体外还是在体内),例如赘生性生长或增生性生长。增殖性病症的实例包括但不限于恶变前细胞增殖和恶性细胞增殖,包括但不限于恶性赘生物和肿瘤、癌症、白血病、银屑病、骨病、纤维增殖性障碍(例如结缔组织的纤维增殖性障碍)、以及动脉粥样硬化。可以治疗任何类型的细胞,包括但不限于肺、结肠、乳腺、卵巢、前列腺、肝、胰腺、脑和皮肤。

[0817] 本发明的化合物的抗增殖作用在治疗人类癌症方面有特殊的应用(由于它们抑制RET激酶活性,和/或相对于KDR酶活性选择性抑制RET激酶活性)。

[0818] 抗癌作用可以通过一种或多种机制产生,包括但不限于细胞增殖的调节、血管生成(新血管的形成)的抑制、转移(肿瘤从其起源扩散)的抑制、侵袭(肿瘤细胞扩散到邻近的正常结构)的抑制、或细胞凋亡(程序性细胞死亡)的促进。

[0819] 在本发明的一个具体实施例中,待治疗的增殖性病症是癌症,例如甲状腺髓样癌(MTC)或非小细胞肺癌(NSCLC)。

[0820] 施用途径

[0821] 可以将本发明的化合物或包含这些化合物的药物组合物通过任何方便的施用途径施用至受试者,无论是全身/外周还是局部(即在所希望作用的部位)。

[0822] 施用途径包括但不限于口服(例如通过咽下);经颊;舌下;经皮(包括例如通过贴剂、硬膏剂等);经粘膜(包括例如通过贴剂、硬膏剂等);鼻内(例如通过鼻腔喷雾);眼睛(例如通过滴眼液);肺部(例如通过吸入或吹入疗法,使用例如经由气溶胶,例如通过嘴或鼻子);直肠(例如通过栓剂或灌肠);阴道(例如通过子宫托);胃肠外,例如通过注射,包括皮下、真皮内、肌内、静脉内、动脉内、心内、鞘内、脊柱内、囊内、囊下、眼眶内、腹膜内、气管内、角质层下、关节内、蛛网膜下、和胸骨内;通过植入存器或储器,例如皮下或肌内。

[0823] 组合疗法

[0824] 上文所定义的抗增殖治疗可以作为唯一疗法来应用,或者除了本发明的化合物之外,还可以涉及常规手术或放射疗法或化学疗法。此类化学疗法可以包括一种或多种以下类别的抗肿瘤剂:-

[0825] (i) 如在内科肿瘤学中使用的其他抗增殖/抗肿瘤药物及其组合,如烷基化剂(例如顺铂、奥沙利铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、替莫唑胺和亚硝基脲);抗代谢物(例如吉西他滨以及抗叶酸剂如氟嘧啶(像5-氟尿嘧啶和替加氟)、雷替曲塞、甲氨蝶呤、阿糖胞苷和羟基脲);抗肿瘤抗生素(例如蒽环类,像阿霉素、博来霉素、多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素-C、放线菌素D和光辉霉素);抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱(像长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨)和紫杉烷(像紫杉醇和泰索帝)以及polo激酶抑制剂);以及拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼臼毒素(像依托泊苷和替尼泊苷)、安吖啶、拓扑替康和喜树碱);

[0826] (ii) 细胞生长抑制剂,如抗雌激素药(例如他莫昔芬、氟维司群、托瑞米芬、雷洛昔

芬、屈洛昔芬和吡啶昔芬 (iodoxyfene))、抗雄激素药 (例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特和醋酸环丙孕酮)、LHRH拮抗剂或LHRH激动剂 (例如戈舍瑞林、亮丙瑞林和布舍瑞林)、孕激素 (例如醋酸甲地孕酮)、芳香酶抑制剂 (例如, 阿那曲唑、来曲唑、伏氯唑 (vorazole) 和依西美坦) 以及5 α -还原酶抑制剂 (如非那雄胺) ;

[0827] (iii) 抗侵袭剂 [例如c-Src激酶家族抑制剂像4-(6-氯-2,3-亚甲基二氧基苯基)-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-5-四氢吡喃-4-基氧基喹唑啉 (AZD0530; 国际专利申请W0 01/94341)、N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-{6-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基嘧啶-4-基氨基}噻唑-5-甲酰胺 (达沙替尼, BMS-354825; J. Med. Chem. [医药化学杂志], 2004, 47, 6658-6661) 和博舒替尼 (SKI-606), 以及金属蛋白酶抑制剂像马立马司他, 尿激酶纤溶酶原激活剂受体功能抑制剂或乙酰肝素酶的抗体];

[0828] (iv) 生长因子功能的抑制剂: 例如, 此类抑制剂包括生长因子抗体和生长因子受体抗体 (例如抗erbB2抗体曲妥珠单抗 [HerceptinTM]、抗EGFR抗体帕尼单抗、抗erbB1抗体西妥昔单抗 [爱必妥, C225] 以及Stern等人公开的任何生长因子抗体或生长因子受体抗体 (Critical reviews in oncology/haematology [肿瘤学/血液学关键评论], 2005, 第54卷, 第11-29页)); 此类抑制剂还包括酪氨酸激酶抑制剂, 例如表皮生长因子家族的抑制剂 (例如EGFR家族酪氨酸激酶抑制剂如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基) 喹唑啉-4-胺 (吉非替尼, ZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基) 喹唑啉-4-胺 (埃罗替尼, OSI-774) 和6-丙烯酰基酰胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-喹唑啉-4-胺 (CI 1033)、erbB2酪氨酸激酶抑制剂如拉帕替尼); 肝细胞生长因子家族的抑制剂; 胰岛素生长因子家族的抑制剂; 血小板衍生生长因子家族的抑制剂, 如伊马替尼和/或尼罗替尼 (AMN107); 丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂 (例如Ras/Raf信号传导抑制剂如法尼基转移酶抑制剂, 例如索拉非尼 (BAY 43-9006)、替吡法尼 (R115777) 和洛那法尼 (SCH66336)), 通过MEK和/或AKT激酶进行的细胞信号传导的抑制剂, c-kit抑制剂, abl激酶抑制剂, PI3激酶抑制剂, Plt3激酶抑制剂, CSF-1R激酶抑制剂, IGF受体 (胰岛素样生长因子) 激酶抑制剂; 极光激酶抑制剂 (例如AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528和AX39459) 以及细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂如CDK2和/或CDK4抑制剂;

[0829] (v) 抗血管生成剂, 如抑制血管内皮生长因子的作用的那些 [例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗 (AvastinTM) 和例如VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂如凡德他尼 (ZD6474)、瓦他拉尼 (PTK787)、舒尼替尼 (SU11248)、阿西替尼 (AG-013736)、帕唑帕尼 (GW 786034) 和4-(4-氟-2-甲基吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基) 喹唑啉 (AZD2171; W0 00/47212中的实例240), 化合物如国际专利申请W0 97/22596、W0 97/30035、W0 97/32856和W0 98/13354中公开的那些等化合物以及通过其他机理起作用的化合物 (例如利诺胺、整合素 $\alpha_v\beta_3$ 功能的抑制剂和血管抑素)];

[0830] (vi) 血管损伤剂如康普瑞汀A4以及国际专利申请W0 99/02166、W0 00/40529、W0 00/41669、W0 01/92224、W0 02/04434和W0 02/08213中公开的化合物;

[0831] (vii) 内皮素受体拮抗剂, 例如齐泊腾坦 (zibotentan) (ZD4054) 或阿曲生坦 (atrasentan);

[0832] (viii) 反义疗法, 例如针对以上列出的目标的那些, 如ISIS 2503 (一种抗ras反义疗法);

[0833] (ix) 基因治疗方法, 包括例如替换异常基因的方法, 例如异常p53或异常BRCA1或BRCA2、GDEPT (基因定向酶前药治疗) 方法, 如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的那些和增加对于化学疗法或放射疗法患者耐受性的方法, 如多抗药性基因疗法; 以及

[0834] (x) 免疫治疗方法, 包括例如增加患者肿瘤细胞的免疫原性的离体和体内方法 (如用细胞因子 (如白细胞介素2、白细胞介素4或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子) 来转染), 降低T-细胞失能的方法, 使用转染的免疫细胞如细胞因子转染的树突状细胞的方法, 使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法, 以及使用抗独特型抗体的方法。

[0835] 在一个具体的实施例中, 除了本发明的化合物之外, 上文所定义的抗增殖治疗还可以涉及常规手术或放射疗法或化学疗法, 其中化学疗法可以包括一种或多种抗肿瘤剂, 所述抗肿瘤剂选自丙卡巴肼、卡莫司汀、洛莫司汀、伊立替康、替莫唑胺、顺铂、卡铂、甲氨蝶呤、依托泊苷、环磷酰胺、异环磷酰胺和长春新碱。

[0836] 这种结合治疗可以通过同时、顺序或单独的给药治疗的各个组分的方式来实现。此类组合产品使用在上文所述的剂量范围内的本发明的化合物, 及在其批准的剂量范围内的其他药物活性剂。

[0837] 根据本发明的此方面, 提供了一种用于在治疗癌症 (例如涉及实体瘤的癌症) 中使用的组合, 所述组合包含如上文所定义的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物以及另一种抗肿瘤剂。

[0838] 根据本发明的此方面, 提供了一种用于在治疗增殖性病症如癌症 (例如涉及实体瘤的癌症) 中使用的组合, 所述组合包含如上文所定义的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物以及上文列出的任何一种抗肿瘤剂。

[0839] 在本发明的另一方面, 提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物, 其与另一种抗肿瘤剂组合用于治疗癌症, 所述另一种抗肿瘤剂任选地选自上文列出的一种抗肿瘤剂。

[0840] 本文中, 在使用术语“组合”的情况下, 应当理解, 这是指同时、单独或顺序施用。在本发明的一方面, “组合”是指同时施用。在本发明的另一方面, “组合”是指单独施用。在本发明的另一方面, “组合”是指顺序施用。在顺序或单独施用, 延迟施用第二组分不应导致所述组合的有益作用的丧失。

[0841] 根据本发明的另一方面, 提供了一种药物组合物, 所述药物组合物包含与药学上可接受的稀释剂或载体联合的与抗肿瘤剂 (任选地选自上文列出的一种抗肿瘤剂) 组合的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0842] 实例

[0843] 缩写

[0844] $B_2(OH)_4$ 四羟基硼酸

[0845] br s 宽单峰

[0846] d 二重峰

[0847] dd 双二重峰

[0848] $CDCl_3$ 氯仿

[0849] DMAP 4-(二甲基氨基)吡啶

[0850] DCM 二氯甲烷 (亚甲基氯)

- [0851] DIPEA N,N,-二异丙基乙胺,胡宁氏碱
- [0852] DMF N,N-二甲基甲酰胺
- [0853] DMSO 二甲亚砜
- [0854] EDCI.HCl 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐
- [0855] EtBr 乙基溴(溴甲烷)
- [0856] EtOAc 乙酸乙酯
- [0857] EtOH 乙醇(乙基醇)
- [0858] Fcc 快速柱色谱
- [0859] HATU 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐
- [0860] HCl 盐酸
- [0861] HPLC 高压液相色谱
- [0862] Hz 赫兹
- [0863] J 偶合常数
- [0864] K₂CO₃ 碳酸钾
- [0865] KOAc 乙酸钾
- [0866] LCMS 液相色谱-质谱
- [0867] LiOH.H₂O 一水氢氧化锂
- [0868] m 多重峰
- [0869] MeOH 甲醇(甲基醇)
- [0870] MgSO₄ 硫酸镁
- [0871] MHz 兆赫兹
- [0872] N₂ 氮
- [0873] NaHCO₃ 碳酸氢钠
- [0874] Na₂SO₄ 硫酸钠
- [0875] NH₄Cl 氯化铵
- [0876] NMR 核磁共振
- [0877] POCl₃ 三氯氧磷
- [0878] q 四重峰
- [0879] s 单峰
- [0880] t 三重峰
- [0881] THF 四氢呋喃
- [0882] XPhos 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯
- [0883] XPhos-Pd-G2 氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-二苯基)]钯(II)
- [0884] 方法
- [0885] 通用实验
- [0886] 快速柱色谱是指使用预填充的二氧化硅柱的自动色谱法。
- [0887] 通常,在下文描述的实验程序中,使用预填充的硅胶柱进行快速色谱,并用涂有

Merck Type 60F₂₅₄ 硅胶的5×10cm板(厚度为0.25mm)进行薄层色谱。典型地,除非另有说明,使用获得自商业来源的试剂而无需进一步纯化。无水溶剂通常从西格玛-奥德里奇化学有限公司(Sigma-Aldrich Chemical Company Ltd.)或飞世尔化学有限公司(Fisher Chemicals Ltd.)获得,并且无需进一步干燥即使用。HPLC级溶剂主要从飞世尔化学有限公司获得。

[0888] 除非另有说明,在室温下在所述溶剂中使用各种光谱仪进行¹H NMR光谱。在所有情况下,NMR数据与所提出的结构一致。使用用于指示主要峰的常规缩写,以百万分率给出特征性化学位移(δ),所述缩写是例如s,单峰;d,二重峰;t,三重峰;q,四重峰;dd,双二重峰;br,宽峰。使用各种光谱仪运行LCMS以在电子喷雾电离(ESI)条件下产生低分辨率质谱。

[0889] 通常,在下文描述的实验程序中,质子(¹H) NMR光谱记录在300MHz或400MHz Bruker光谱仪上。通常在氘代氯仿(CDC1₃)或氘化二甲亚砜(DMSO-d₆)中制备溶液,其中化学位移以四甲基硅烷(TMS)或氘化溶剂为内标。此外,氘化溶剂通常从西格玛-奥德里奇化学公司、戈斯公司(Goss)或Fluorochem公司获得。

[0890] LCMS方法

[0891] 分析型LC-MS

[0892] 应当理解,多种LC-MS条件可以用于分析本发明的化合物。在下面提供了一些非限制性LC-MS条件的实例。

[0893] 说明性LC-MS条件

[0894] LC-MS分析可以在例如配备有BEH C18 1.7 μ m柱(2.1×50mm或2.1×100mm)、具有UV二极管阵列检测(210-400nm)的Waters Acquity UPLC系统上进行。也可以使用例如Waters SQD检测器进行正负质量离子检测。然后可以使用如下详述的那些等梯度,使用缓冲的酸性或碱性溶剂进行分析。

[0895] 合适的溶剂梯度的实例

[0896] 低pH:

[0897] 溶剂A-水+10mM甲酸铵+0.1%甲酸

[0898] 溶剂B-乙腈+5%水+0.1%甲酸

[0899] 高pH:

[0900] 溶剂A-水+10mM碳酸氢铵+0.1%氨溶液

[0901] 溶剂B-乙腈+0.1%氨溶液

[0902] 标准LC-MS溶剂梯度的实例:

[0903]

时间	流速 (mL/min)	%溶剂A	%溶剂B
0	0.6	95	5
1.2	0.6	5	95
1.7	0.6	5	95
1.8	0.6	95	5

[0904] 制备型HPLC

[0905] 制备型HPLC是指使用各种水:MeCN洗脱液梯度的质量定向反相色谱。应当理解,可以使用各种制备型HPLC机器和/或条件来纯化本发明的化合物,并且本领域技术人员将精通于为每种各自的化合物选择合适的条件。尽管如此,下面提供了合适的HPLC条件的一些

非限制性实例的细节。

[0906] 说明性制备型HPLC条件:

[0907] 化合物可以通过制备型HPLC在例如Waters FractionLynx MS自动纯化系统(具有如Waters XBridge 5 μ m C18, 100mm $\times$ 19mm内径的柱等柱)上进行纯化,以20mL/min的典型流速运行,具有UV二极管阵列检测(210-400nm)和使用正负质量离子检测的质量定向收集。

[0908] 如果合适,也可以使用缓冲的酸性或碱性溶剂系统进行纯化。然后可以使用30-50 μ L测试注射剂和标准梯度评估此类系统上的化合物保留时间,然后基于观察到的保留时间,使用如下详述的适当选择的聚焦梯度进行纯化。

[0909] 典型地,一些合适的溶剂梯度的实例包括:

[0910] 低pH:

[0911] 溶剂A-水+10mM甲酸铵+0.1%甲酸

[0912] 溶剂B-乙腈+5%水+0.1%甲酸

[0913] 高pH:

[0914] 溶剂A-水+10mM甲酸铵+0.1%氨溶液

[0915] 溶剂B-乙腈+5%水+0.1%氨溶液

[0916] 标准HPLC梯度的实例:

时间	流 速 (mL/min)	%溶剂 A	%溶剂 B
0	20	90	10
0.3	20	90	10
8.5	20	2	98
12	20	2	98
12.5	0	2	98

[0918] 一些聚焦的HPLC梯度的实例:

		%溶剂 B				
		标准梯度下的保留时间(分钟)				
时间	流 速 (mL/min)	0 - 5.2	4.9 - 6.6	6.3 - 7.5	7.3 - 9.5	9.3 - 12
0	20	10	10	10	10	10
0.25	20	10	10	10	10	10
0.35	20	10	20	35	45	60
10	20	45	55	65	75	98
12	20	98	98	98	98	98
12.5	0	98	98	98	98	98

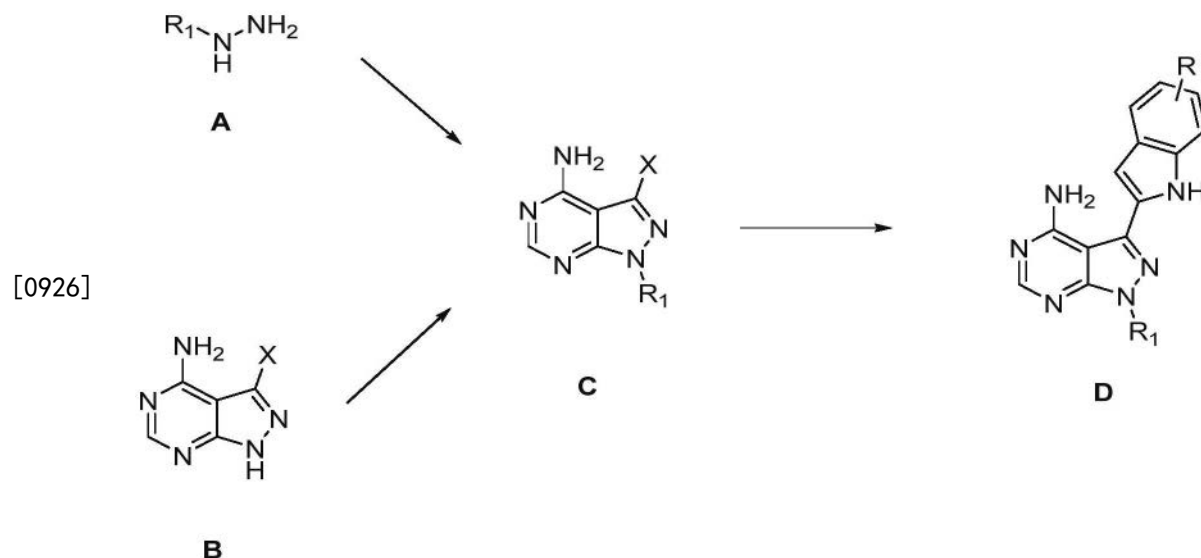
[0921] 合成方法

[0922] 本文描述了几种用于化学合成本发明的化合物的方法。这些和/或其他熟知的方法可以按已知方式进行修改和/或调整,以便合成在本发明范围内的另外的化合物。

[0923] 在不描述起始材料的制备的情况下,这些起始材料是可商购的、文献中已知的、或本领域技术人员使用标准程序容易获得的。在陈述使用通用方法与早期实例或中间体类似地制备化合物的情况下,技术人员将理解,可以针对每个特定反应修改反应时间、试剂当量数和温度,并且可以理想地或必要地使用不同的试剂、催化剂、后处理或纯化技术。

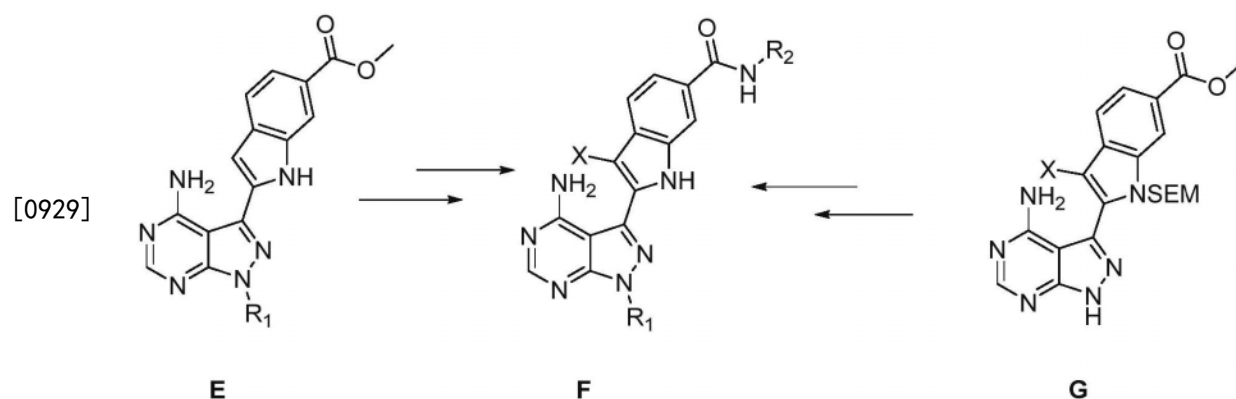
[0924] 通用合成方案

[0925] 方案1-吡啶基吡唑并嘧啶D的制备



[0927] 可以从适当取代的肼A(通用方法1)经由已知的3步程序或经由加工未经取代的吡唑并嘧啶B(通用方法2)来制备经取代的吡唑并嘧啶C。X通常是Br或I。中间体C与2-卤代吡啶衍生物(通用方法3)或吡啶基硼酸衍生物(通用方法4)的铃木偶联得到了产物D。必要时,进行进一步的加工。

[0928] 方案2-吡啶基吡唑并嘧啶的加工



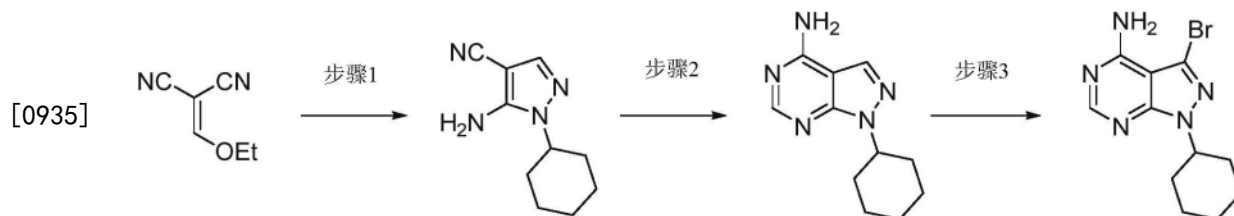
[0930] 通过许多途径实现将酯E加工成酰胺F(其中X=H、Cl、Br等)。这些途径包括水解(通用方法5)、酰胺形成(通用方法6)、直接酰胺化(通用方法7),并且在X=Cl的情况下,通过用NCS进行卤化(通用方法8)。这些转化的顺序各不相同。可替代地,可以将酯G烷基化、脱保护并转化为酰胺(通用方法9)。

[0931] 中间体和实例的通用方法

[0932] 为所有通用方法提供代表性程序,但是应当理解,在个别制剂中将采用对程序、后处理和分离进行的修改。特别地,在铃木偶联中使用Boc保护的中间体的情况下,如果在反应条件下不发生热脱保护,则包括用HCl或TFA进行的另外的处理。

[0933] 通用方法1-代表性程序

[0934] 3-溴-1-环己基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



[0936] 步骤1

[0937] 向Et₃N (1.39mL, 10mmol) 和环己基胍盐酸盐 (1.51g, 10mmol) 在EtOH (35mL) 中的混合物中分批添加乙氧基亚甲基丙二腈 (1.22g, 10mmol)。将反应混合物在回流下加热5小时, 然后冷却至室温, 并在真空中浓缩。将残余物吸收在EtOAc (50mL) 中并用水 (2×25mL) 洗涤。将有机相经MgSO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩, 以得到呈橙色固体的5-氨基-1-环己基-吡唑-4-甲腈 (1.95g, 103%), 将其不经进一步纯化即使用。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.49 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.77 (tt, J=11.2, 4.2Hz, 1H), 1.88 (ddt, J=17.4, 11.4, 5.4Hz, 6H), 1.83-1.65 (m, 1H), 1.49-1.32 (m, 1H), 1.38-1.15 (m, 2H)。

[0938] 步骤2

[0939] 将5-氨基-1-环己基-吡唑-4-甲腈 (1.95g, 10mmol) 在甲酰胺 (15mL) 中的悬浮液在MW中在180℃加热1小时。将反应冷却至室温, 然后用水 (50mL) 稀释并用EtOAc (3×50mL) 萃取。将合并的有机物用盐水 (50mL) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩, 以得到呈浅棕色固体的1-环己基吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (2.01g, 90%), 将其不经进一步纯化即使用。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 4.57 (tt, J=9.5, 4.9Hz, 1H), 2.0-1.78 (m, 6H), 1.69 (d, J=13.0Hz, 1H), 1.48-1.13 (m, 3H)。

[0940] 步骤3

[0941] 向1-环己基吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (2.01g, 9.3mmol) 在水 (50mL) 中的悬浮液中添加溴 (0.95mL, 18.5mmol)。将反应在回流下加热4小时然后冷却至室温, 并用EtOAc (3×50mL) 萃取。将合并的有机物顺序地用5%水性亚硫酸氢钠 (25mL)、饱和水性NaHCO₃ (25mL) 和盐水 (25mL) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩, 以得到呈橙色固体的标题化合物 (1.58g, 58%), 将其不经进一步纯化即使用。LCMS [M+H]⁺ 296和298; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.19 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 4.57 (dt, J=9.5, 5.2Hz, 1H), 1.92-1.72 (m, 5H), 1.67 (d, J=12.9Hz, 1H), 1.52-1.31 (m, 2H), 1.31-1.12 (m, 1H)。

[0942] 通过此方法制备的其他中间体包括:

[0943] 3-溴-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



[0945] 步骤1

[0946] 1.8g (16%), 呈白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ7.52 (s, 1H), 6.54 (s, 2H), 3.89 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.20 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0947] 步骤2

[0948] 850mg (39%), 呈黄色固体。LCMS [M-H]⁻162.0; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.16 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 4.30 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.36 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0949] 步骤3

[0950] 870mg (62%), 呈固体。LCMS [M+H]⁺242.0和244.0; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.21 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.28 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.36 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0951] 通用方法2-代表性程序

[0952] 2-(4-氨基-3-溴-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙醇(中间体1)

[0953] 向3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(250mg, 1.2mmol)和K₂CO₃(323mg, 2.3mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加2-溴乙醇(91μL, 1.3mmol)。将混合物在氮气下加热至100℃持续17小时。添加水(5mL), 将混合物搅拌0.25小时, 过滤, 用水(2×20mL)洗涤并在50℃在真空中干燥, 以得到呈米色粉末的标题化合物(209mg, 69%), 将其不经进一步纯化即使用。LCMS [M+H]⁺258.0和261.0; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.21 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.29 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.78 (t, J=5.7Hz, 2H)。

[0954] 通常, 所使用的烷基化剂是相应的卤化物或甲磺酸盐, 这取决于商业可获得性或合成可得性。

[0955] 通用方法3-代表性程序

[0956] 甲基2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-6-甲酸酯(中间体23)

[0957] 将甲基2-溴-1H-吡啶-6-甲酸酯(254mg, 1.0mmol)、XPhos Pd G2(79mg, 0.1mmol)、XPhos(95mg, 0.2mmol)、B₂(OH)₄(269mg, 3.0mmol)和KOAc(294mg, 3.0mmol)在EtOH(10mL)中的混合物进行超声处理并用氩气脱气5分钟, 然后在80°加热2小时。向其中添加水性K₂CO₃(1.8M, 1.7mL, 3.0mmol)的脱气溶液和3-溴-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(270mg, 1mmol)在THF(2mL)中的脱气溶液, 并继续加热18小时。将反应混合物冷却至室温, 用水稀释, 并用EtOAc萃取(3×)。将合并的萃取物经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在真空中浓缩。通过fcc(在戊烷中的0-100%EtOAc)纯化残余物, 以得到呈黄色固体的标题化合物(228mg, 31%)。LCMS [M+H]⁺365.1; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ9.09 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.86 (dd, J=1.40, 8.36Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.36Hz, 1H), 6.93 (dd, J=0.85, 2.08Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.86 (s, 9H)。

[0958] 通用方法4-代表性程序

[0959] 甲基2-(4-氨基-1-异丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-6-甲酸酯(中间体27)

[0960] 将3-溴-1-异丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.4g, 1.56mmol)和甲基2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-6-甲酸酯(0.47g, 1.56mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的混合物用氩气脱气。添加Pd(dppf)Cl₂·DCM(32mg, 0.04mmol), 然后添加1.8M K₂CO₃(1.74mL, 3.12mmol)。将反应混合物在回流下加热2小时, 然后冷却至室温, 用

EtOAc (50mL) 稀释,并用水 (2×25mL) 洗涤。将合并的水相用EtOAc (50mL) 反萃取。将合并的有机物用盐水 (50mL) 洗涤,然后在真空中浓缩并通过fcc (在异己烷中的0-100%EtOAc) 纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物 (438mg, 80%)。LCMS [M+H]⁺ 351.2; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.98 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.65-7.74 (m, 2H), 7.16 (br s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.12 (quin, J=6.64Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.55 (d, J=6.78Hz, 6H)。

[0961] 有时,相应的3-碘-1-异丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺用作偶联配偶体之一,例如在中间体81的合成中。此外,其他杂芳基而不是吡唑并嘧啶可用于铃木偶联,例如在实例6、12、37、45、47和49的合成中。

[0962] 通用方法5-代表性程序

[0963] 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-6-甲酸(中间体26)

[0964] 向甲基2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-6-甲酸酯(228mg, 0.63mmol) 在THF (1.5mL)、MeOH (1.5mL) 和水 (1.5mL) 中的溶液中添加LiOH·H₂O (106mg, 2.52mmol)。将反应在室温下搅拌1小时,然后在回流下搅拌2.5小时。将反应冷却至室温并在真空中浓缩。将残余物用1M HCl酸化并用EtOAc萃取(3×)。将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(200mg, 91%)。LCMS [M+H]⁺ 351.1。

[0965] 通用方法6-代表性程序

[0966] 2-溴-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺(中间体34)

[0967] 向2-溴-1H-吡啶-6-甲酸(311mg, 1.3mmol) 和HATU (593mg, 1.56mmol) 在DMF (13mL) 中的混合物中添加DIPEA (0.68mL, 3.9mmol)。将混合物搅拌5分钟,然后添加甲胺(在THF中的2M, 0.8mL, 1.56mmol)。将混合物在室温下搅拌18小时,然后用水稀释并且用EtOAc萃取(3×)。将合并的萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物用DCM研磨以给出呈灰白色固体的标题化合物(204mg, 64%)。LCMS [M+H]⁺ 253.0和255.0; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.13 (s, 1H), 8.36 (br d, J=4.14Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 2.79 (d, J=4.52Hz, 3H)。

[0968] 通用方法7-代表性程序

[0969] 实例5-2-(4-氨基-1-异丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺

[0970] 向甲基2-(4-氨基-1-异丙基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-1H-吡啶-6-甲酸酯(380mg, 1.0mmol) 在THF (4mL) 中的悬浮液中滴加甲胺(在THF中的2.0M, 3.95mL, 7.9mmol), 然后滴加AlMe₃(在庚烷中的1.0M溶液, 3.95mL, 3.95mmol)。将所得悬浮液在室温下搅拌1小时,然后在60℃加热1小时,由此形成溶液。将反应冷却至0℃并通过滴加罗谢尔盐在水中的20% (w/v) 溶液(30mL) 淬灭。将混合物搅拌30分钟并用EtOAc (2×30mL) 萃取。将合并的萃取物顺序地用水(30mL) 和盐水(30mL) 洗涤,并在真空中浓缩。通过fcc (在DCM中的0至10%MeOH) 纯化粗产物,以得到呈白色固体的标题化合物(170mg, 45%)。LCMS [M+H]⁺ 384.2; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.16 (s, 1H), 8.45-8.52 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (dd, J=2.35, 8.57Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.57Hz, 1H), 5.12 (sept, J=6.64Hz, 1H), 2.82 (d, J=4.52Hz, 3H), 1.53 (d, J=6.69Hz, 6H)。未观察到NH₂。

[0971] 通用方法8-代表性程序

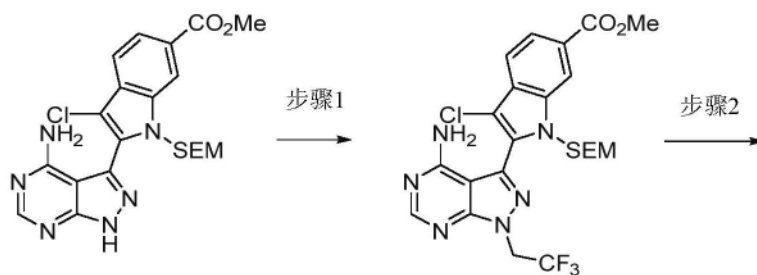
[0972] 甲基2-(4-氨基-1-异丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-1H-吡啶-6-甲酸酯(中间体28)

[0973] 在室温下,向甲基2-(4-氨基-1-异丙基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-6-甲酸酯(0.4g,1.14mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加NCS(0.15g,1.14mmol)。在室温下将橙色溶液搅拌1小时,于是形成悬浮液。将反应混合物用水(150mL)稀释并在室温下搅拌30分钟。将固体通过过滤分离,用水洗涤并在50℃在真空中干燥,以得到呈沙色固体的标题化合物(3.8g,86%)。LCMS[M+H]⁺385.2; ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.29(s,1H),8.27(s,1H),8.12(s,1H),7.79(dd,J=1.79,8.58Hz,1H),7.68(d,J=8.16Hz,1H),5.12(quin,J=6.73Hz,1H),3.89(s,3H),1.53(d,J=6.69Hz,6H)。

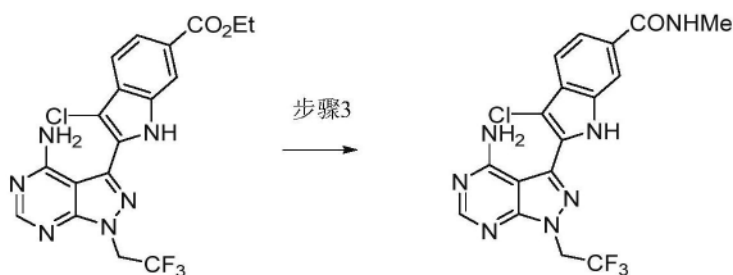
[0974] 通常,用1当量NCS处理底物导致不同比例的未反应的起始材料、所需产物和双氯化杂质。使用各种纯化技术,这取决于产物的比例。不同地使用沉淀和/或fcc和/或制备型HPLC。有时,将DIPEA添加到反应混合物中并加热,或者将粗产物用在MeOH中的NaBH₄处理,因为这有时有利于除去双氯化杂质。

[0975] 通用方法9-代表性程序

[0976] 实例100-2-[4-氨基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺



[0977]



[0978] 步骤1

[0979] 将甲基2-(4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-6-甲酸酯(308mg,0.651mmol)、1,1,1-三氟-2-碘乙烷(70.6μL,0.716mmol)和K₂CO₃(360mg,2.60mmol)在DMF(10mL)中的混合物在80℃加热20小时。然后将粗混合物冷却至室温,并用水(10mL)稀释并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(2×10mL)、盐水(2×10mL)洗涤,干燥并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的甲基2-(4-氨基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-6-甲酸酯(389mg,通过HPLC确定为78%纯)。LCMS[M+H]⁺555。

此材料不经另外的纯化即可在后续步骤中使用。

[0980] 步骤2

[0981] 将甲基2-(4-氨基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-6-甲酸酯(389mg, 0.701mmol)和浓HCl(0.43mL)溶解于EtOH(5mL)中并在50℃加热20小时。将溶剂在真空中浓缩,并将残余物吸收到1,4-二噁烷(5mL)中,并再用浓HCl(0.43mL)处理。将此混合物在90℃加热1小时,然后在真空中浓缩,并在EtOAc(5mL)和饱和水性NaHCO₃(5mL)之间分配。将有机层分离并保留,并且将水相再用EtOAc(2×5mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,干燥并在真空中浓缩,以得到标题化合物以及相应的甲酯(2:1混合物)(165mg,通过HPLC确定为77%纯,56%)。LCMS[M+H]⁺439(Et)和424(Me)。存在的主要杂质是水解的酯,即2-(4-氨基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-1H-吡啶-6-甲酸。LCMS[M+H]⁺410。此材料不经另外的纯化即可在后续步骤中使用。

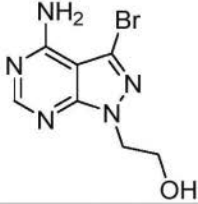
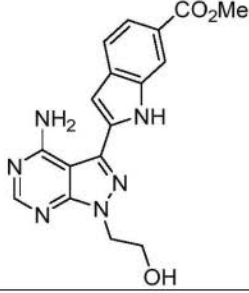
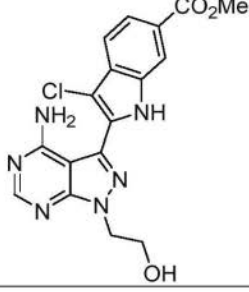
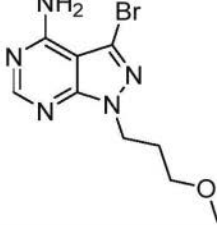
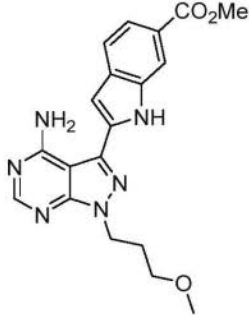
[0982] 步骤3

[0983] 在0℃,经5分钟,向在THF(4mL)中的乙基2-(4-氨基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-1H-吡啶-6-甲酸酯和甲基2-(4-氨基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-1H-吡啶-6-甲酸酯的混合物(55mg, 0.13mmol[基于乙酯])以及甲胺(在THF中的2.0M, 0.52mL)中滴加AlMe₃溶液(在庚烷中的2.0M, 0.26mL)。将所得混合物在此温度下保持30分钟,然后在60℃加热3小时。在冷却回0℃之后,添加罗谢尔盐(20%w/v, 5mL),并将混合物温热至室温并搅拌30分钟。添加EtOAc(10mL)并且将双相混合物分离。将水层再用EtOAc(2×10mL)萃取,并将合并的有机萃取物用水(2×10mL)、盐水(10mL)洗涤,干燥并在真空中蒸发。通过fcc(在DCM中的0-15%MeOH)纯化粗产物,以得到呈白色固体的标题化合物(22mg, 40%产率)。LCMS[M+H]⁺424; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.23(s, 1H), 8.49(br q, 1H), 8.35(s, 1H), 8.01(app s, 1H), 7.70(br dd, 1H), 7.62(br d, 1H), 5.35(q, J=9.0Hz, 2H), 2.82(d, J=4.5Hz, 3H)。未观察到NH₂信号。

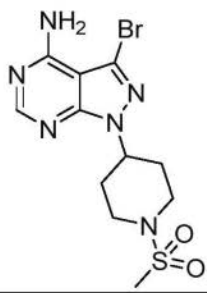
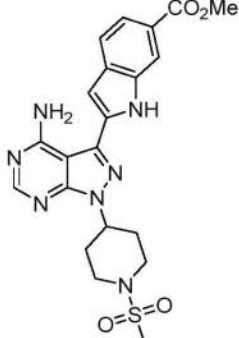
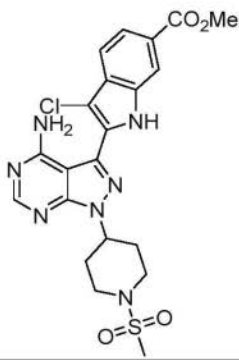
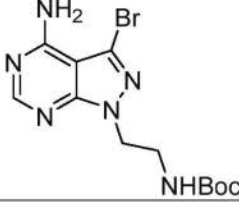
[0984] 中间体的合成

[0985] 表A-中间体及其合成方法列表

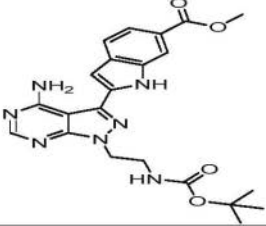
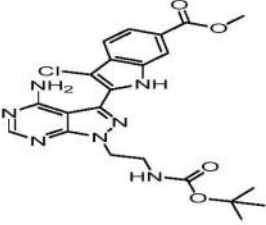
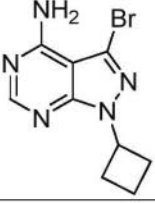
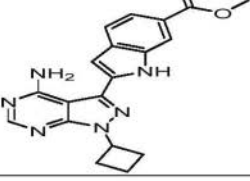
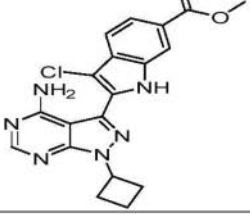
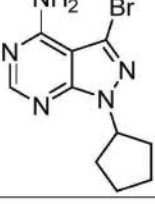
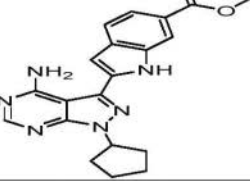
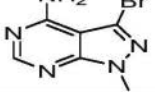
[0986]

中间体	名称	结构	通用方法
1	2-(4-氨基-3-溴-吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)乙醇		2
2	甲基 2-(4-氨基-1-(2-羟基乙基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		4
3	甲基 2-(4-氨基-1-(2-羟基乙基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-3-氯-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		8
4	3-溴-1-(3-甲氧基丙基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-4-胺		2
5	甲基 2-(4-氨基-1-(3-甲氧基丙基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		4

[0987]

6	甲基 2-(4-氨基-1-(3-甲氧基丙基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-3-氯-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		8
7	3-溴-1-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-4-胺		2
8	甲基 2-(4-氨基-1-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		4
9	甲基 2-(4-氨基-1-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-3-氯-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		8
10	叔丁基 (2-(4-氨基-3-溴-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)乙基)氨基甲酸酯		2

[0988]

11	甲基 2-(4-氨基-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		4
12	甲基 2-(4-氨基-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-3-氯-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		8
13	3-溴-1-环丁基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-4-胺		2
14	甲基 2-(4-氨基-1-环丁基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		4
15	甲基 2-(4-氨基-1-环丁基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-3-氯-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		8
16	3-溴-1-环戊基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-4-胺		2
17	甲基 2-(4-氨基-1-环戊基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		4
18	3-溴-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-4-胺		参见下文

[0989]

19	甲基 2-(4-氨基-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		4
20	甲基 2-(4-氨基-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-3-氯-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		8
21	甲基 2-(4-氨基-1-环己基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		4
22	甲基 2-(4-氨基-1-乙基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		4
23	甲基 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		3
24	甲基 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-3-溴-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		参见下文
25	甲基 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-3-氟-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		参见下文
26	2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸		5

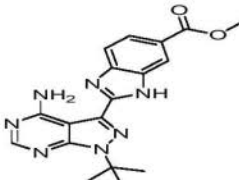
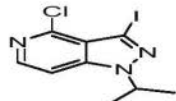
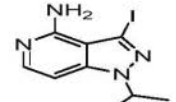
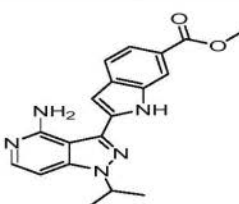
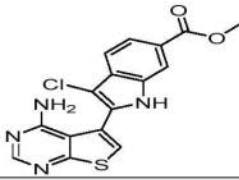
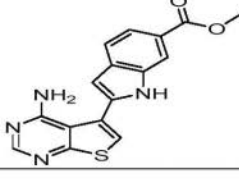
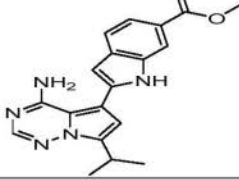
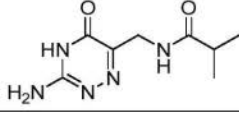
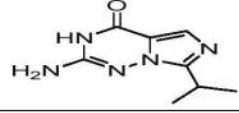
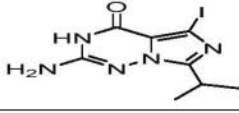
[0990]

27	甲基 2-(4-氨基-1-异丙基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		4
28	甲基 2-(4-氨基-1-异丙基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-3-氯-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		8
29	叔丁基 <i>N</i> -(3-溴-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-4-基)- <i>N</i> -叔丁氧基羰基-氨基甲酸酯		参见下文
30	叔丁基 <i>N</i> -(3-溴-1-环丙基-吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-4-基)- <i>N</i> -叔丁氧基羰基-氨基甲酸酯		参见下文
31	甲基 2-(4-氨基-1-环丙基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		4
32	甲基 2-(4-氨基-7-异丙基-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-5-基)-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		4
33	2-溴-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸		5
34	2-溴- <i>N</i> -甲基-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酰胺		6

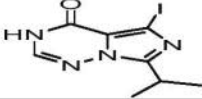
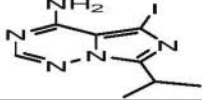
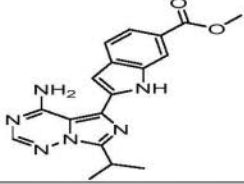
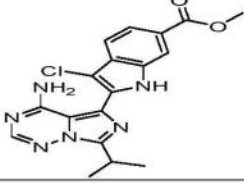
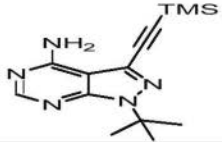
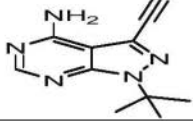
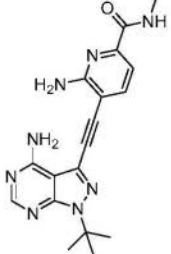
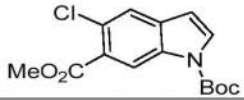
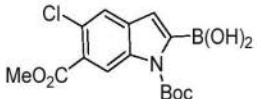
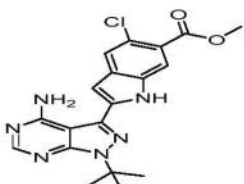
[0991]

35	甲基 2-(4-氨基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-3-氯-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		参见下文
36	甲基 2-(8-氨基-3-异丙基咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪-1-基)-3-氯-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		8
37	叔丁基 4-(4-氨基-3-溴-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸酯		2
38	甲基 2-(4-氨基-1-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		4
39	甲基 2-(4-氨基-1-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-3-氯-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		8
40	3-(4-氨基-3-溴-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)环戊烷-1-醇		参见下文
41	甲基 2-(4-氨基-1-(3-羟基环戊基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		4
42	甲基 2-(4-氨基-1-(3-羟基环戊基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-3-氯-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		8

[0992]

43	甲基 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-6-甲酸酯		参见下文
44	4-氯-3-碘-1-异丙基-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i>]吡啶		参见下文
45	3-碘-1-异丙基-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i>]吡啶-4-胺		参见下文
46	甲基 2-(4-氨基-1-异丙基-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i>]吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		4
47	甲基 2-(4-氨基噻吩并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-5-基)-3-氯-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		8
48	甲基 2-(4-氨基噻吩并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-5-基)-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		4
49	甲基 2-(4-氨基-7-异丙基吡咯并[2,1- <i>f</i>][1,2,4]三嗪-5-基)-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		4
50	<i>N</i> -((3-氨基-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基)甲基)异丁酰胺		参见下文
51	2-氨基-7-异丙基咪唑并[5,1- <i>f</i>][1,2,4]三嗪-4(3 <i>H</i>)-酮		参见下文
52	2-氨基-5-碘-7-异丙基咪唑并[5,1- <i>f</i>][1,2,4]三嗪-4(3 <i>H</i>)-酮		参见下文

[0993]

53	5-碘-7-异丙基咪唑并[5,1- <i>f</i>][1,2,4]三嗪-4(3 <i>H</i>)-酮		参见下文
54	5-碘-7-异丙基咪唑并[5,1- <i>f</i>][1,2,4]三嗪-4-胺		参见下文
55	甲基 2-(4-氨基-7-异丙基咪唑并[5,1- <i>f</i>][1,2,4]三嗪-5-基)-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		4
56	甲基 2-(4-氨基-7-异丙基咪唑并[5,1- <i>f</i>][1,2,4]三嗪-5-基)-3-氯-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		8
57	1-(叔丁基)-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-4-胺		参见下文
58	1-(叔丁基)-3-乙炔基-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-4-胺		参见下文
59	6-氨基-5-((4-氨基-1-(叔丁基)-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)乙炔基)- <i>N</i> -甲基吡啶酰胺		参见下文
60	1-叔丁基 6-甲基 5-氯-1 <i>H</i> -吡啶-1,6-二甲酸酯		参见下文
61	(1-(叔丁氧基羰基)-5-氯-6-(甲氧基羰基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)硼酸		参见下文
62	甲基 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-5-氯-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		4

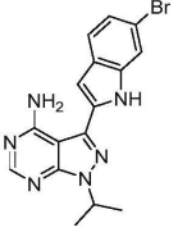
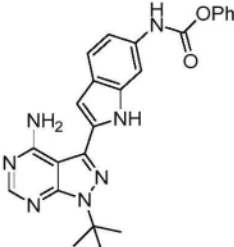
[0994]

63	叔丁基 6-[双(叔丁氧基羰基)氨基]吲哚-1-甲酸酯		参见下文
64	[6-[双(叔丁氧基羰基)氨基]-1-叔丁氧基羰基-吲哚-2-基]硼酸		参见下文
65	3-(6-氨基-1 <i>H</i> -吲哚-2-基)-1-(叔丁基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-4-胺		4
66	(2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-3-氯-1 <i>H</i> -吲哚-6-基) 甲醇		参见下文
67	2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-3-氯-1 <i>H</i> -吲哚-6-甲醛		参见下文
68	1-(2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-1 <i>H</i> -吲哚-6-基) 丙烷-1-醇		参见下文
69	2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吲哚-6-甲酸		4
70	7-氯-3-碘-1-异丙基-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i>]吡啶-4-胺		参见下文

[0995]

71	甲基 2-(4-氨基-7-氯-1-异丙基-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i>]吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		4
72	1-叔丁基 6-甲基 4-氯-1 <i>H</i> -吡啶-1,6-二甲酸酯		参见下文
73	(1-(叔丁氧基羰基)-4-氯-6-(甲氧基羰基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)硼酸		参见下文
74	甲基 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-4-氯-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		4
75	甲基 2-溴-3-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		参见下文
76	甲基 3-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		参见下文
77	甲基 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-3-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		4
78	(6-(甲氧基羰基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)硼酸		参见下文
79	甲基 2-(4-氨基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		4
80	甲基 2-(4-氨基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-3-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-6-甲酸酯		8

[0996]

81	3-(6-溴-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)-1-异丙基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-4-胺		4
82	苯基(2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡啶-6-基)氨基甲酸酯		参见下文

[0997] 表B-使用通用方法制备的中间体列表

[0998]

中间体	产率 (%)	加合离子	m/z	¹ H NMR (300 或 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ
2	76	[M-H] ⁻	351	12.09 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.95 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 4.44 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.95-3.82 (m, 5H)。
3	92*	[M-H] ⁻	385 和 387	ND
4	74	[M+H] ⁺	286 和 288	8.21 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.30 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.29 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.00 (p, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H)。
5	86	[M-H] ⁻	379	12.08 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.76 - 7.64 (m, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.45 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.42-3.30 (m, 2H, 被 HOD 遮盖), 3.23 (s, 3H), 2.13 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H)。
6	99*	[M-H] ⁻	413 和 415	ND
7	17	[M+H] ⁺	376	ND
8	73	[M-H] ⁻	468	12.00 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.76-7.63 (m, 2H), 7.23 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.99-4.84 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83-3.69 (m, 2H), 3.11-2.99 (m, 2H), 2.96 (s,

[0999]

				3H), 2.36-2.21 (m, 2H), 2.16-2.02 (m, 2H)。
9	45	$[M-H]^-$	502 和 504	12.30 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.00-4.85 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.80-3.67 (m, 2H), 3.12-2.99 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.34-2.03 (m, 4H)。
10	68	$[M-H]^-$	355	8.19 (s, 1H), 6.89 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.34-3.24 (m, 2H), 1.30 (s, 9H)。
11	86	$[M-H]^-$	450	12.11 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.78-7.58 (m, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.42 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.50-3.34 (m, 2H 被 HOD 峰部分遮盖), 1.31 (s, 9H)。
12	78*	$[M-H]^-$	484 和 486	ND
13	48	$[M-H]^-$	266 和 268	8.20 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.24 (p, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.47-2.28 (m, 2H), 1.85 (td, $J = 10.1, 5.6$ Hz, 2H)。
14	98	$[M-H]^-$	361	12.06 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78-7.63 (m, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 5.39 (p, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.79 (dq, $J = 12.3, 9.8$ Hz, 2H), 2.55-2.37 (m, 2H 被 DMSO 峰遮盖), 2.02-1.80 (m, 2H)。
15	34*	$[M-H]^-$	396 和 398	ND
16	32	$[M-H]^-$	280 和 282	8.21 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.15 (tt, $J = 8.1, 6.3$ Hz, 1H), 2.16-1.57 (m, 8H)。
17	60	$[M+H]^+$	377	11.96 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.15 (app t, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.77-7.62 (m, 2H), 7.16 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 5.28 (p, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.16-2.07 (m, 1H), 2.03-1.87 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 2H)。
19	70	$[M-H]^-$	321	12.11 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15-8.03 (m, 1H), 7.77-7.61 (m, 2H), 7.21 (s, 2H), 6.98 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.87 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H)。

[1000]

20	91*	$[M-H]^-$	355 和 357	ND
21	56	$[M+H]^+$	391	11.99 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.77-7.62 (m, 2H), 7.17 (s, 2H), 6.95 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.72 (td, $J = 10.8, 4.8$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.12-1.84 (m, 7H), 1.82-1.19 (m, 3H)。
22	56	$[M+H]^+$	337	12.09 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.77-7.62 (m, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.44 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。
31	49	$[M+H]^+$	349	12.04 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.76-7.62 (m, 2H), 7.18 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 3.97-3.83 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.34-1.19 (m, 2H), 1.25-1.07 (m, 2H)。
32	72	$[M+H]^+$	ND	11.74 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01-8.04 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 6.44 (s, 2H), 5.01 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。
33	95	$[M+H]^+$	241	ND
36	70	$[M+H]^+$	384	12.23 (s, 1H), 8.10 (dd, $J = 0.67, 1.49$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 1.43, 8.40$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 5.02$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.41$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 4.97$ Hz, 1H), 6.20 (br s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.50 (p, $J = 6.76$ Hz, 1H), 1.36 (d, $J = 6.81$ Hz, 6H)。
37	54	$[M+H]^+$	ND	ND
38	75	$[M-H]^-$	ND	11.97 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.38$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.52$ Hz, 1H), 7.21 (br s, 2H), 6.98 (s, 1H), 5.00-4.88 (m, 1H), 4.13 (d, $J = 11.37$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.04 (br s, 3H), 2.18-1.92 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)。
39	61	$[M-H]^-$	525	12.27 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (dd, $J = 0.70, 1.47$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 1.44, 8.43$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 0.73, 8.48$ Hz, 1H), 7.14 (br s, 2H), 4.98 (tt, $J = 4.96, 10.53$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 13.24$

[1001]

				Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.04 (br s, 2H), 2.15-1.88 (m, 4H), 1.43 (s, 9H)。
41	48	$[M-H]^-$	391	12.01 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.16 (dd, $J = 0.80, 1.56$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 0.79, 8.36$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 1.45, 8.37$ Hz, 1H), 7.18 (br s, 2H), 6.97 (s, 1H), 5.21 (p, $J = 8.27$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J = 4.89$ Hz, 1H), 4.25 (h, $J = 6.06$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.51-1.70 (m, 6H)。
42	64	$[M-H]^-$	425	12.31 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 1.74$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 0.68, 1.48$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 1.44, 8.42$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.87$ Hz, 1H), 7.15 (br s, 2H), 5.23 (p, $J = 8.18$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 5.14$ Hz, 1H), 4.24 (h, $J = 5.88$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.32-1.99 (m, 3H), 1.99-1.70 (m, 2H)。
46	77	$[M+H]^+$	350	11.96 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H), 6.98 - 6.93 (重叠的 m, 2H), 6.16 (bs, 2H), 4.94 (hept, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.54 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。
47	95*	$[M+H]^+$	358	ND
48	31*	$[M+H]^+$	325	ND
49	64*	$[M+H]^+$	350	ND
55	28		ND	11.93 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68-7.63 (重叠的 m, 2H), 6.80 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.57 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.40 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)。不存在 NH_2 信号。
56	54	$[M+H]^+$	385	12.24 (s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.09 (br dd, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.77 (br s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.57 (hept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.38 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H)。
62	23	$[M+H]^+$	399	12.02 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.11 (br, 2H), 6.89 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.79 (s, 9H)。
65	72	$[M+H]^+$	322	10.90 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.26

[1002]

				(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.95 (br 2H), 6.64-6.63 (m, 1H), 6.59-6.58 (m, 1H), 6.44 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 1.77 (9H, s)。
69	71*	$[M+H]^+$	365	ND
71	41	$[M+H]^+$	384	ND
74	36	$[M+H]^+$	399	12.30 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (app t, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.11 (br s, 2H), 6.90 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.80 (s, 9H)。
77	35	$[M+H]^+$	379	ND
79	34	$[M+H]^+$	439	ND
80	56	$[M+H]^+$	473	ND
81	38	$[M+H]^+$	373	11.71 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 1.76$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.43$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 1.82, 8.41$ Hz, 1H), 7.11 (br s, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.10 (p, $J = 6.72$ Hz, 1H), 1.54 (d, $J = 6.74$ Hz, 6H)。

[1003] ND=无数据

[1004] *表示材料是不纯的但可以不经进一步纯化即使用。

[1005] 其他中间体的合成

[1006] 3-溴-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(中间体18)

[1007] 在0℃,向3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(1.75g,8.18mmol)、三苯基膦(4.29g,16.35mmol)和MeOH(1mL)在THF(50mL)中的悬浮液中滴加DIAD(3.22mL,16.35mmol)。将反应搅拌5天(为了方便起见),然后在真空中浓缩。将残余物溶解于水性HCl(1M,50mL)中并用EtOAc(2×50mL)洗涤。将水相用水性NaOH(1M,50mL)碱化,然后用20% MeOH:DCM(3×50mL)萃取。将合并的有机物通过疏水性玻璃料过滤然后在真空中浓缩,以得到呈黄色粉末的标题化合物(1.16g,62%),将其不经进一步纯化即使用。LCMS $[M+H]^+$ 228.0和230.0; ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 8.22(s,1H),3.86(s,3H)。

[1008] 甲基2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-溴-1H-吡啶-6-甲酸酯(中间体24)

[1009] 在室温下,向甲基2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-6-甲酸酯(399mg,1.1mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加NBS(195mg,1.1mmol),并将反应搅拌5小时。将混合物静置4天(为了方便起见),然后用盐水(30mL)稀释,搅拌30分钟,过滤,用水(2×20mL)洗涤并在50℃在真空中干燥。通过fcc(在异己烷中的0-100%EtOAc)纯化粗产物,以得到深红色油状物。将油状物用Et₂O研磨,过滤,用最少量的Et₂O洗涤,并在50℃在真空中干燥,以得到呈米色固体的标题化合物(189mg,39%)。LCMS $[M-H]^-$ 441.2和443.2; ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 12.38(s,1H),8.27(s,1H),8.11(s,1H),7.80(dd, $J=1.32,8.38$ Hz,1H),7.60(d, $J=8.38$ Hz,1H),3.89(s,3H),1.79(s,9H)。

[1010] 甲基2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氟-1H-吡啶-6-甲酸酯(中间体25)

[1011] 向甲基2-(4-氨基-1-(叔丁基)-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-6-甲酸酯(250mg, 0.69mmol)在乙腈(5mL)中的悬浮液中添加Selectfluor(243mg, 0.69mmol),并将混合物加热至回流持续4小时。将混合物冷却,在EtOAc(20mL)和饱和水性NaHCO₃(20mL)之间分配并分离各相。将有机相用盐水(20mL)洗涤,通过疏水性玻璃料过滤并在真空中去除溶剂。通过fcc(在异己烷中的0-100%EtOAc)纯化粗产物,以得到呈橙色粉末的标题化合物(116mg, 44%, 通过HPLC确定为43%纯)。LCMS[M-H]⁻-381.2。在下一步骤中直接使用。

[1012] 叔丁基N-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸酯(中间体29)

[1013] 将3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(1.0g, 4.7mmol)、Boc₂O(4.08g, 18.7mmol)和DMAP(57mg, 0.47mmol)在THF(20mL)中的悬浮液在室温下搅拌24小时。将溶剂在真空中浓缩,然后将粗混合物溶解于甲醇(20mL)中。添加水性饱和NaHCO₃(10mL)并将反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后添加水(20mL)并将反应混合物用DCM(2×50mL)萃取。使合并的有机物通过疏水性玻璃料并在真空中浓缩。通过fcc(0-10%MeOH:DCM)纯化粗产物,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(1.55g, 80%)。LCMS[M-H]⁻-414.1和412.2。

[1014] 叔丁基N-(3-溴-1-环丙基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸酯(中间体30)

[1015] 向叔丁基N-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸酯(1.0g, 2.41mmol)和环丙基硼酸(415mg, 4.83mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加Et₃N(0.67mL, 4.83mmol)和乙酸铜(II)(877mg, 4.83mmol)。将反应混合物在室温下在空气气氛下搅拌24小时,然后在真空中浓缩。通过fcc(在异己烷中的0-30%EtOAc)纯化粗产物,以得到标题化合物(285mg, 26%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ9.06(s, 1H), 3.94(tt, J=7.3, 3.6Hz, 1H), 1.39(s, 18H), 1.30-1.23(m, 2H), 1.23-1.10(m, 2H)。

[1016] 甲基2-(4-氨基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-1H-吡啶-6-甲酸酯(中间体35)

[1017] 步骤1

[1018] 向在1,4-二噁烷(10mL)中的甲基2-[4-氨基-1-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-1H-吡啶-6-甲酸酯(250mg, 0.48mmol)中添加HCl溶液(在1,4-二噁烷中的4M, 1.19mL, 4.75mmol)。将反应混合物在室温下搅拌48小时,浓缩并在50℃在真空中干燥,以得到呈灰白色粉末的甲基2-[4-氨基-1-(4-哌啶基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-1H-吡啶-6-甲酸酯盐酸盐(188mg, 86%)。LCMS[M-H]⁻-424.7。

[1019] 步骤2

[1020] 向甲基2-[4-氨基-1-(4-哌啶基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-1H-吡啶-6-甲酸酯盐酸盐(133mg, 0.29mmol)在甲醇(10mL)中的悬浮液中添加甲醛(在H₂O中的37%wt.%, 5.0mL, 180mmol)、水性HCl(2M, 至pH 1-2)和Pd/C(10wt.%, 15mg)。将混合物在H₂(50psi)气氛下加热至70℃持续5小时。将冷却的混合物通过硅藻土垫过滤并用MeOH(2×20mL)洗涤。将合并的滤液在真空中浓缩,然后将所得残余物悬浮于饱和水性NaHCO₃(20mL)中并用DCM(3×20mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,通过疏水性玻璃料过

滤并在真空中浓缩,以得到呈灰白色粉末的标题化合物(115mg,通过HPLC确定为不纯)。不经任何进一步纯化即直接进行下一步。LCMS[M-H]⁻-438.7。

[1021] 3-(4-氨基-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环戊烷-1-醇(中间体40)步骤1

[1022] 向3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(2.00g,9.34mmol)和2-环戊烯-1-酮(1.53g,18.69mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加HfCl₄(111mg,0.3mmol)。将反应在回流下加热15小时,然后冷却至室温并在真空中浓缩。将残余物用水处理,并用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩以得到粗产物,将所述粗产物通过fcc纯化,以得到3-(4-氨基-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环戊烷-1-酮(750mg,27%),将其不经进一步纯化即使用。

[1023] 步骤2

[1024] 向3-(4-氨基-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环戊烷-1-酮(750mg,2.5mmol)在MeOH(30mL)中的溶液中添加NaBH₄(105mg,2.8mmol)。将反应在室温下搅拌2小时,然后在真空中浓缩。将残余物用水处理,并用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到标题化合物(750mg,100%)。LCMS[M-H]⁻-298.6;¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ8.19(s,1H),8.00(s,1H),6.87(s,1H),5.07(p,J=8.2Hz,1H),4.86(d,J=4.8Hz,1H),4.17(h,J=6.0Hz,1H),2.36(ddd,J=13.0,8.4,6.5Hz,1H),2.19-1.63(m,5H)。异构体的比例约为9:1,但顺式还是反式异构体为主要的异构体未指定。

[1025] 甲基2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸酯(中间体43)

[1026] 将4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醛(60mg,0.27mmol)和甲基3,4-二氨基苯甲酸酯(45mg,0.27mmol)在DMF(4.0mL)中的溶液用OXONE[®](42mg,0.27mmol)处理,并且将所得混合物在室温下搅拌90分钟,之后再添加OXONE[®](42mg,0.27mmol)。将反应在室温下搅拌17小时,之后再添加OXONE[®](42mg,0.27mmol),并再搅拌16小时。将反应混合物用水性K₂CO₃(0.5M,10mL)稀释,并用EtOAc(2×15mL)萃取。将合并的有机物用水洗涤,通过疏水性玻璃料过滤并在真空中浓缩以得到粗产物,将其通过fcc(在异己烷中的0-100%EtOAc)纯化,以得到呈橙色固体的甲基2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸酯(39mg,31%)。LCMS[M-H]⁻-364.2。材料不纯(通过HPLC确定为80%),但不经任何进一步纯化即使用。

[1027] 4-氯-3-碘-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(中间体44)

[1028] 向4-氯-3-碘-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(859mg,2.92mmol)和K₂CO₃(605mg,4.38mmol)在乙腈(45mL)中的悬浮液中添加2-碘丙烷(0.292mL,2.92mmol),并且将所得混合物在60℃加热18小时。在冷却至室温后,将混合物在饱和水性NH₄Cl(20mL)和EtOAc(20mL)之间分配。将有机层分离并保留,并且将水相再用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,干燥并在真空中浓缩。将获得的残余物通过fcc(在异己烷中的0-100%EtOAc)纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物(478mg,51%)。LCMS[M+H]⁺322;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.15(d,J=6.0Hz,1H),7.31(d,J=6.0Hz,1H),4.78(hept,J=6.7Hz,1H),1.60(d,J=6.7Hz,6H)。

[1029] 3-碘-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(中间体45)

[1030] 向4-氯-3-碘-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(4.56g,13.9mmol)在1,4-二噁烷

(30mL) 中的溶液中添加 NH_4OH (28% NH_3 , 205mL), 并且将所得悬浮液在密封的500mL压力容器中在140℃加热19小时。再添加 NH_4OH (28% NH_3 , 100mL) 并且将混合物在120℃加热18小时。冷却至室温后, 将溶剂在真空中浓缩, 并且将所得固体用EtOAc浆化, 过滤, 再用EtOAc (20mL) 洗涤并干燥, 以得到呈黄色固体的标题化合物 (4.10g, 98%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.71 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 7.35 (br, 2H), 6.99 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 4.84 (hept, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 1.42 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H)。

[1031] N-((3-氨基-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基)甲基)异丁酰胺 (中间体50)

[1032] 在0℃, 向3-氨基-6-(氨基甲基)-4H-1,2,4-三嗪-5-酮二盐酸盐 (1.20g, 5.61mmol) 在水 (30mL) 中的悬浮液中添加水性 NaHCO_3 (1.0M, 12.5mL), 将所得混合物温热至室温, 然后添加(2,5-二氧化吡咯烷-1-基)2-甲基丙酸酯 (1.47g, 7.14mmol) 在THF:乙腈 (1:1, 20mL) 中的溶液。将此混合物在室温下搅拌67小时, 然后再添加 NaHCO_3 (1.0M, 6.0mL) 和在THF:乙腈 (1:1, 20mL) 中的(2,5-二氧化吡咯烷-1-基)2-甲基丙酸酯 (1.80g, 9.72mmol)。再过23小时之后, 将形成的沉淀物过滤并用TBME (2×20mL) 洗涤, 以得到呈灰白色固体的标题化合物 (0.53g, 通过HPLC确定为92%纯, 45%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 212。此材料不经另外的纯化即可在后续步骤中使用。

[1033] 2-氨基-7-异丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮 (中间体51)

[1034] 在回流下, 向N-((3-氨基-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基)甲基)异丁酰胺 (530mg, 2.26mmol) 在DCE (30mL) 中的悬浮液中添加三氯氧磷 (1.50mL, 16.1mmol)。将所得混合物在回流下保持2.5小时, 然后冷却至室温并在真空中浓缩。将粗产物吸收于MeOH:水 (2:1, 15mL) 中, 加载到SCX (约5g) 上并用MeOH (3×50mL) 洗涤。然后将树脂用在MeOH中的1% NH_3 (3×50mL) 洗涤, 并将所得溶液在真空中浓缩, 以得到呈棕褐色固体的标题化合物 (430mg, 通过HPLC确定为89%纯, 99%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 194。此材料不经另外的纯化即可在后续步骤中使用。

[1035] 2-氨基-5-碘-7-异丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮 (中间体52)

[1036] 向2-氨基-7-异丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮 (710mg, 3.31mmol) 在DMF (17mL) 中的溶液中添加NIS (1.10g, 4.89mmol), 并将所得混合物在室温下搅拌18小时。添加EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 并且分离各层。将水层进一步用EtOAc (50mL) 萃取, 并将合并的有机萃取物顺序地用水性 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液 (1.0M, 2×20mL) 和盐水 (3×20mL) 洗涤, 然后干燥并在真空中浓缩, 以得到呈黄色固体的标题化合物 (700mg, 66%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 320; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.79 (s, 1H), 6.14 (s, 2H), 3.27 (hept, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 1.23 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H)。

[1037] 5-碘-7-异丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮 (中间体53)

[1038] 向2-氨基-5-碘-7-异丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮 (690mg, 2.12mmol) 在THF:DMF (6:1, 70mL) 中的溶液中滴加叔丁基亚硝酸酯 (1.20mL, 10.1mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3.5小时, 然后在真空中浓缩。通过fcc (在异己烷中的0-100% EtOAc) 纯化粗产物, 以得到呈深黄色固体的标题化合物 (600mg, 通过HPLC确定为85%纯, 93%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305。此材料不经另外的纯化即可在后续步骤中使用。

[1039] 5-碘-7-异丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (中间体54)

[1040] 将三氯氧磷 (0.500mL, 5.36mmol) 添加到1H-1,2,4-三唑 (1.04g, 15.1mmol) 在吡啶

(10mL) 中的溶液中,然后在室温下搅拌15分钟。然后添加5-碘-7-异丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮(600mg,1.68mmol)在吡啶(20mL)中的溶液。将所得混合物在室温下保持3.5小时,然后冷却至0℃,并在10分钟内滴加在IPA中的NH₃(2M,42mL)。在0℃搅拌30分钟之后,将混合物温热至室温,在此温度下保持75分钟,然后在真空中浓缩。将粗产物在EtOAc(75mL)和饱和水性NaHCO₃(75mL)之间分配并分离各层。将水层进一步用EtOAc(3×50mL)萃取,并将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,干燥并在真空中浓缩。将所得的深红色油状物通过fcc(0-2%MeOH:DCM)纯化,以得到呈深黄色固体的标题化合物(390mg,77%)。LCMS [M+H]⁺304; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.43(br s,1H),7.86(s,1H),6.76(br s,1H),3.43(hept,J=7.0Hz,1H),1.27(d,J=7.0Hz,6H)。

[1041] 1-(叔丁基)-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(中间体57)

[1042] 将3-溴-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(2.50g,9.25mmol)、乙炔基(三甲基)硅烷(0.77mL,5.55mmol)和二异丙胺(2.60mL,18.5mmol)在THF(25mL)中的混合物用氮气脱气15分钟。添加PdCl₂(PPh₃)₂(650mg,0.930mmol)和CuI(353mg,1.85mmol),并且将所得混合物在50℃加热5小时。再添加乙炔基(三甲基)硅烷(0.77mL,5.55mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(195mg,0.290mmol)和CuI(106mg,0.550mmol)并将混合物在70℃加热20小时。添加EtOAc(20mL)和水(30mL),并使所得的两相混合物通过Celite™垫(约20g)。然后分离各层,并且将水相再用EtOAc(2×30mL)萃取。将有机萃取物合并,用水(3×60mL)、盐水(30mL)洗涤,然后干燥并在真空中浓缩。通过fcc(在DCM中的0-2%MeOH(+1%NH₃))纯化粗产物,以得到呈浅棕色泡沫状的标题化合物(1.32g,通过HPLC确定为87%纯,50%)。LCMS [M+H]⁺288。此材料不经另外的纯化即可在后续步骤中使用。

[1043] 1-(叔丁基)-3-乙炔基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(中间体58)

[1044] 将1-(叔丁基)-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(1.32g,4.13mmol)和K₂CO₃(0.857g,6.20mmol)在MeOH(30mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将溶剂在真空中浓缩,并将所得残余物在EtOAc(50mL)和水(30mL)之间分配。将有机层分离并保留,并且将水相再用EtOAc(2×30mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,干燥并在真空中浓缩。通过fcc(在DCM中的0-2%MeOH(+1%NH₃))纯化粗产物。然后将粗产物用TBME:异己烷(1:4,10mL)浆化,过滤并再用异己烷(10mL)洗涤,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(0.78g,88%)。LCMS [M+H]⁺216; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.21(s,1H),8.12-7.40(br,1H),6.94-6.01(br,1H),4.60(s,1H),1.69(s,9H)。

[1045] 6-氨基-5-((4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)乙炔基)-N-甲基吡啶酰胺(中间体59)

[1046] 将1-(叔丁基)-3-乙炔基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(200mg,0.930mmol)和6-氨基-5-溴-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺(214mg,0.930mmol)在Et₃N:THF(17:3,10mL)中的混合物用氮气脱气。添加Pd(PPh₃)₄(107mg,0.0930mmol)和CuI(26.0mg,0.140mmol)并将所得混合物在微波中在80℃加热1小时。将溶剂在真空中浓缩,并将所得残余物在EtOAc(50mL)和水(30mL)之间分配。将有机层分离并保留,并且将水相再用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(3×10mL)、盐水(10mL)洗涤,干燥并在真空中浓缩。通过fcc(在DCM中的0-5%MeOH(+1%NH₃))纯化粗产物,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(138mg,41%)。LCMS [M

+H]⁺365; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.27-8.22 (重叠的m, 2H), 7.92 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.24 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 2.82 (d, J=5.0Hz, 3H), 1.73 (s, 9H)。不存在NH₂信号。

[1047] 1-叔丁基6-甲基5-氯-1H-吡啶-1,6-二甲酸酯(中间体60)

[1048] 将甲基5-氯-1H-吡啶-6-甲酸酯(500mg, 2.39mmol)、Boc₂O(781mg, 3.58mmol)和DMAP(58.3mg, 0.477mmol)在MeCN(8mL)中的混合物在室温下搅拌16小时,然后在真空中浓缩。通过fcc(24g,在异己烷中的0-50%EtOAc)纯化粗产物,以得到呈无色油状物的标题化合物(737mg,定量),将其静置固化。LCMS[M+H]⁺310; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.59 (s, 1H), 7.91 (d, J=3.7Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.77 (dd, J=3.7, 0.7Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.63 (s, 9H)。

[1049] (1-(叔丁氧基羰基)-5-氯-6-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-2-基)硼酸(中间体61)

[1050] 在0℃,在10分钟内,向1-叔丁基6-甲基5-氯-1H-吡啶-1,6-二甲酸酯(500mg, 1.61mmol)和三异丙基硼酸酯(0.641mL, 2.42mmol)在THF(5mL)中的混合物中滴加LDA(1.0M, 2.4mL)。将所得溶液在0℃保持2小时,然后通过添加AcOH:水(1:5, 12mL)淬灭,并允许在30分钟内温热至室温。将混合物通过添加饱和水性NaHCO₃中和,并用EtOAc(50mL)稀释。将有机层分离并保留,并且将水相再用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL)、水(50mL)洗涤,干燥并在真空中浓缩,以得到呈橙色固体的标题化合物(556mg,通过HPLC确定为90%纯,98%)。LCMS[M+H]⁺354。此材料不经另外的纯化即可在后续步骤中使用。

[1051] 叔丁基6-[双(叔丁氧基羰基)氨基]吡啶-1-甲酸酯(中间体63)

[1052] 向叔丁基N-(1H-吡啶-6-基)氨基甲酸酯(760mg, 3.17mmol)在DCM(15mL)中的溶液中添加Boc₂O(1.70g, 7.79mmol)、Et₃N(1.20mL, 8.61mmol)和DMAP(35.0mg, 0.290mmol),并且将所得混合物在室温下搅拌71小时。再添加Boc₂O(850mg, 3.90mmol)和Et₃N(600μL, 4.31mmol),并且将混合物再搅拌24小时。将溶剂在真空中浓缩并且通过fcc(在异己烷中的0-20%EtOAc)纯化粗产物,以得到呈无色胶状物的标题化合物(1.35g, 98%)。LCMS[M+Na]⁺455; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.81 (s, 1H), 7.72 (d, J=3.7Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.3, 2.0Hz, 1H), 6.74 (d, J=4.5Hz, 1H), 1.62 (s, 9H), 1.41 (s, 18H)。

[1053] [6-[双(叔丁氧基羰基)氨基]-1-叔丁氧基羰基-吡啶-2-基]硼酸(中间体64)

[1054] 在0℃,在10分钟内,向叔丁基6-[双(叔丁氧基羰基)氨基]吡啶-1-甲酸酯(910mg, 2.06mmol)和三异丙基硼酸酯(1.00mL, 4.33mmol)在THF(15mL)中的溶液中滴加LDA(1.0M, 4.0mL)。将所得混合物在0℃保持2小时,然后通过添加AcOH:水(1:5, 12mL)淬灭,并允许在30分钟内温热至室温。添加水(10mL)和EtOAc(20mL),并且分离双相混合物。将水层再用EtOAc(2×20mL)萃取并将合并的有机萃取物干燥并在真空中浓缩,以得到呈深橙色固体的标题化合物(545mg)。光谱分析很困难,因此这种材料被用于下一步。

[1055] (2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-1H-吡啶-6-基)甲醇(中间体66)

[1056] 在0℃,向甲基2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-1H-吡啶-6-甲酸酯(500mg, 1.25mmol)在THF(12mL)中的溶液中添加LiAlH₄(在THF中的2.0M, 2.19mL)。将所得混合物温热至室温,在此温度下保持45分钟,然后冷却至0℃。添加NaOH(2.0M, 20mL)和水(20mL),将混合物温热至室温并搅拌15分钟。添加EtOAc(20mL)并且将双

相混合物分离。将水层再用EtOAc (2×20mL) 萃取,并将合并的有机萃取物干燥并在真空中浓缩。通过fcc (在DCM中的0-5%MeOH) 纯化粗产物,以得到呈灰白色固体的标题化合物 (346mg,75%)。LCMS [M+H]⁺371; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.79 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.44 (dd, J=1.4, 0.8Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 7.00-6.61 (br, 2H), 5.21 (t, J=5.8Hz, 1H), 4.63 (d, J=5.8Hz, 2H), 1.78 (s, 9H)。

[1057] 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-1H-吡啶-6-甲醛 (中间体67)

[1058] 向(2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-1H-吡啶-6-基) 甲醇 (200mg, 0.539mmol) 在DCM (3mL) 中的溶液中滴加DMP (274mg, 0.647mmol) 在DCM (3mL) 中的悬浮液。将所得混合物在室温下搅拌45分钟,然后用水性NaOH (1.0M, 30mL) 稀释并再搅拌15分钟。添加EtOAc (30mL) 并且将双相混合物分离。将有机层用水 (30mL)、盐水 (30mL) 洗涤,然后干燥并在真空中浓缩,以得到呈棕色固体的标题化合物 (146mg, 通过HPLC确定为80%纯, 74%)。LCMS [M+H]⁺369。此材料不经另外的纯化即可在后续步骤中使用。

[1059] 1-(2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-1H-吡啶-6-基) 丙烷-1-醇 (中间体68)

[1060] 在0℃,向2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-1H-吡啶-6-甲醛 (87mg, 0.24mmol) 在THF (2.5mL) 中的溶液中缓慢添加溴 (乙基) 镁 (在THF中的1.0M, 0.71mL)。将所得混合物在室温下搅拌1小时,然后在EtOAc (10mL) 和饱和水性NH₄Cl (10mL) 之间分配。分离各层并将有机萃取物再用盐水 (10mL) 洗涤,干燥并在真空中浓缩。通过fcc (在DCM中的0-5%MeOH) 纯化粗产物,以得到呈浅棕色油状物的标题化合物 (32mg, 34%)。LCMS [M+H]⁺399。此材料不经另外的纯化即可在后续步骤中使用。

[1061] 7-氯-3-碘-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺 (中间体70)

[1062] 向在MeCN (5mL) 中的3-碘-1-异丙基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺 (200mg, 0.66mmol) 中添加NCS (89mg, 0.66mmol), 并且将所得溶液在70℃搅拌3小时。将溶剂在真空中浓缩并将所得残余物通过fcc (在DCM中的0-20%MeOH) 纯化,以得到呈棕色固体的标题化合物 (80mg, 36%)。LCMS [M+H]⁺336; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.72 (s, 1H), 6.53 (br, 2H), 5.46 (hept, J=6.5Hz, 1H), 1.46 (d, J=6.5Hz, 6H)。

[1063] 1-叔丁基6-甲基4-氯-1H-吡啶-1,6-二甲酸酯 (中间体72)

[1064] 根据与用于1-叔丁基6-甲基5-氯-1H-吡啶-1,6-二甲酸酯的程序相似的程序,从甲基4-氯-1H-吡啶-6-甲酸酯 (250mg, 1.19mmol) 制备,持续3小时的反应时间,并通过fcc (在异己烷中的10-20%EtOAc) 纯化,以得到呈白色固体的标题化合物 (327mg, 89%)。LCMS [M+H]⁺310; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.69 (app t, 1H), 7.99 (d, J=3.7Hz, 1H), 7.82 (d, J=1.3Hz, 1H), 6.83 (dd, J=3.7, 0.9Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.65 (s, 9H)。

[1065] (1-(叔丁氧基羰基)-4-氯-6-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-2-基) 硼酸 (中间体73)

[1066] 根据与用于(1-(叔丁氧基羰基)-5-氯-6-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-2-基) 硼酸的程序相似的程序,从1-叔丁基6-甲基4-氯-1H-吡啶-1,6-二甲酸酯 (320mg, 1.03mmol) 制备,持续1小时的反应时间,以得到呈橙色固体的标题化合物 (315mg, 通过HPLC确定为58%纯, 86%)。此材料不经另外的纯化即可在后续步骤中使用。

[1067] 甲基2-溴-3-甲基-1H-吡啶-6-甲酸酯 (中间体75)

[1068] 向甲基3-甲基-1H-吡啶-6-甲酸酯(240mg, 1.14mmol)在AcOH(2.5mL)中的溶液中添加NBS(207mg, 1.14mmol)并且将所得混合物在室温下搅拌1小时。添加水(5mL)并且将所得混合物通过滴加水性NaOH(1.0M)中和。将形成的沉淀物过滤并干燥,以得到呈砖红色固体的标题化合物(214mg, 通过HPLC确定为70%纯, 69%)。LCMS $[M+H]^+$ 267和269。此材料不经另外的纯化即可在后续步骤中使用。

[1069] 甲基3-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-6-甲酸酯(中间体76)

[1070] 将甲基2-溴-3-甲基-1H-吡啶-6-甲酸酯(210mg, 0.548mmol)、K₂CO₃(163mg, 1.64mmol)和双(频哪醇)二硼(431mg, 1.64mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物用氮气脱气。添加Pd(PPh₃)₂Cl₂(24.0mg, 0.0330mmol)并且将所得混合物在90℃加热18小时。冷却至室温后,添加第二份双(频哪醇)二硼(72.0mg, 0.274mmol)和Pd(PPh₃)Cl₂(12.0mg, 0.0160mmol),并将混合物在90℃再加热一小时。将粗混合物冷却至室温,用EtOAc(10mL)稀释并通过Celite™垫(约2g),伴随再用EtOAc(2×10mL)洗涤。将挥发性溶剂在真空中浓缩,并将粗产物在EtOAc(50mL)和水(10mL)之间分配。将有机层分离,再用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,干燥并在真空中浓缩,以得到呈棕色固体的标题化合物(281mg, 通过HPLC确定为50%纯)。LCMS $[M+H]^+$ 316。此材料不经另外的纯化即可在后续步骤中使用。

[1071] (6-(甲氧基羰基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-基)硼酸(中间体78)

[1072] 在0℃,向甲基1-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基)吡啶-6-甲酸酯(2.30g, 7.38mmol)和三异丙基硼酸酯(2.61mL, 11.1mmol)在THF(35mL)中的溶液中添加LDA(1.0M, 10.3mL)。将所得混合物在0℃保持2小时,然后通过添加水(5mL)和饱和水性NaHCO₃(x mL)淬灭。搅拌5分钟后,将挥发性溶剂在真空中浓缩,并且将获得的混合物用EtOAc(50mL)稀释。将有机层分离并保留,并且将水相再用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(2×20mL)、盐水(2×20mL)洗涤,干燥并在真空中浓缩,以得到呈棕色固体的标题化合物(2.61g, 通过HPLC确定为60%纯)。此材料不经另外的纯化即可在后续步骤中使用。

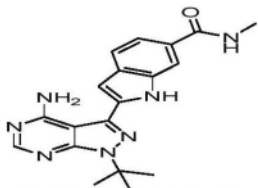
[1073] 苯基(2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-6-基)氨基甲酸酯(中间体82)

[1074] 向3-(6-氨基-1H-吡啶-2-基)-1-(叔丁基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺(39mg, 0.11mmol)和DMAP(2.0mg, 0.020mmol)在DMF(1mL)中的溶液中添加氯甲酸苯酯(20μL, 0.16mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3.5小时,然后在EtOAc(20mL)和水(10mL)之间分配,并分离。将水层再用EtOAc(2×20mL)萃取并将合并的有机萃取物用盐水(4×10mL)洗涤,干燥并在真空中浓缩,以得呈黄色胶状物的标题化合物(57mg, 通过HPLC确定为85%纯)。LCMS $[M+H]^+$ 442。此材料不经另外的纯化即可在后续步骤中使用。

[1075] 最终化合物

[1076] 表C-实例及其合成方法列表

[1077]

实例	名称	结构
1	2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3, 4-d]嘧啶-3-基)-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	

[1078]

2	2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N-(1-甲基吡唑-3-基)-1H-吡啶-6-甲酰胺	
3	2-(4-氨基-1-异丙基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
4	2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
5	2-(4-氨基-1-异丙基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
6	2-(4-氨基-7-异丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
7	2-(4-氨基-7-异丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
8	2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-溴-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
9	2-(8-氨基-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	

[1079]

10	2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N-甲基-3H-苯并咪唑-5-甲酰胺	
11	2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-6-甲酰胺	
12	甲基 2-(8-氨基-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-1H-吡啶-6-甲酸酯	
13	2-(8-氨基-3-异丙基-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
14	2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-6-甲酰胺	
15	2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-1H-吡啶-6-甲酰胺	
16	2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-6-甲酰胺	
17	2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-(3-吗啉代丙基)-1H-吡啶-6-甲酰胺	

[1080]

18	2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-甲氧基-1H-吡咯-6-甲酰胺	
19	[2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-1H-吡咯-6-基]-吡咯烷-1-基-甲酮	
20	2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N,N-二甲基-1H-吡咯-6-甲酰胺	
21	2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-1H-吡咯-6-甲酰胺	
22	2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-(3-甲氧基丙基)-1H-吡咯-6-甲酰胺	
23	2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-(2-羟基乙基)-1H-吡咯-6-甲酰胺	
24	2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[2-(2-吗啉代乙氧基)乙基]-1H-吡咯-6-甲酰胺	
25	2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[2-[2-(二甲基氨基)乙氧基]乙基]-1H-吡咯-6-甲酰胺	

[1081]

26	2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[3-(二甲基氨基)丙基]-1H-吡啶-6-甲酰胺	
27	2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[3-(1-哌啶基)丙基]-1H-吡啶-6-甲酰胺	
28	2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-(3-异丙氧基丙基)-1H-吡啶-6-甲酰胺	
29	2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氟-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
30	2-[4-氨基-1-(2-羟基乙基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
31	2-[4-氨基-1-(3-甲氧基丙基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
32	2-[4-氨基-1-(1-甲基磺酰基-4-哌啶基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	

[1082]

33	2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-(噁烷-4-基)-1H-吡啶-6-甲酰胺	
34	2-(4-氨基-1-甲基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
35	2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[1-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-基]-1H-吡啶-6-甲酰胺	
36	2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[1-(2-吗啉代乙基)吡啶-3-基]-1H-吡啶-6-甲酰胺	
37	2-[4-氨基-1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
38	2-[4-氨基-1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
39	2-[4-氨基-1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-3-溴-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
40	2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[1-[2-(二甲基氨基)乙基]吡啶-3-基]-1H-吡啶-6-甲酰胺	

[1083]

41	2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]吡唑-3-基]-1H-吡啶-6-甲酰胺	
42	2-[4-氨基-1-(2-氨基乙基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
43	2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-[1-(2-羟基乙基)吡唑-3-基]-1H-吡啶-6-甲酰胺	
44	2-{4-氨基噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
45	2-{4-氨基噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
46	2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-1H-吡啶-6-甲酸	
47	2-[4-氨基-7-(丙烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基]-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
48	2-[4-氨基-7-(丙烷-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	

[1084]

49	2-[4-氨基-7-(丙烷-2-基)咪唑并[4,3-f][1,2,4]三嗪-5-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
50	2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酰胺	
51	2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基}-N-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酰胺	
52	甲基 2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-1H-吡啶-6-甲酸酯	
53	2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
54	N-(2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基}-1H-吡啶-6-基)乙酰胺	
55	1-(2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-1H-吡啶-6-基)丙烷-1-酮	
56	2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-(丙烷-2-基)-1H-吡啶-6-甲酰胺	

[1085]

57	2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-乙基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
58	2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-环丙基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
59	2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-苯基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
60	2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-N,1-二甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
61	2-[4-氨基-7-氯-1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
62	2-{4-氨基-1-环丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
63	2-{4-氨基-1-环己基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
64	2-{4-氨基-1-环戊基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	

[1086]

65	2-(4-氨基-1-环己基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
66	2-{4-氨基-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
67	2-{4-氨基-1-环丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
68	2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-1H-吡啶-6-甲酰胺	
69	2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3,5-二氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
70	N-(2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-6-基)甲烷磺酰胺	
71	1-(2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-6-基)-3-甲基脲	

[1087]

72	2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-(2-甲磺酰基乙基)-1H-吡啶-6-甲酰胺	
73	2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-(吡啶-2-基)-1H-吡啶-6-甲酰胺	
74	2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-4-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
75	2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-N-苄基-3-氯-1H-吡啶-6-甲酰胺	
76	2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-(2-苯基乙基)-1H-吡啶-6-甲酰胺	
77	2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-6-甲酰胺	
78	2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-[2-(三氟甲氧基)乙基]-1H-吡啶-6-甲酰胺	
79	2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-(1,3-噻唑-2-基甲基)-1H-吡啶-6-甲酰胺	

[1088]

80	2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-(噁烷-4-基甲基)-1H-吡啶-6-甲酰胺	
81	2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N,3-二甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
82	N-(2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-1H-吡啶-6-基)乙酰胺	
83	2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N,1-二甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
84	2-{4-氨基-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
85	2-{4-氨基-1-环丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
86	2-{4-氨基-1-环戊基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
87	2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3,4-二氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	

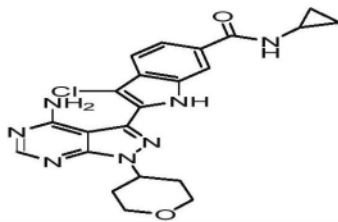
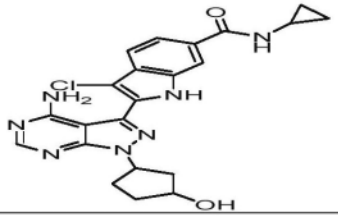
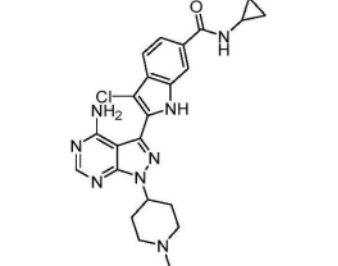
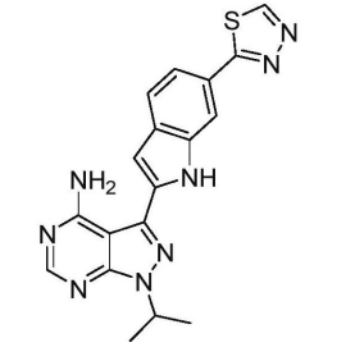
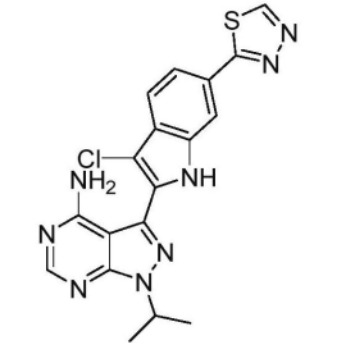
[1089]

88	2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡啶-6-甲酰胺	
89	2-[4-氨基-1-(1-甲烷磺酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-环丙基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
90	叔丁基 4-{4-氨基-3-[3-氯-6-(环丙基氨基甲酰基)-1H-吡啶-2-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}哌啶-1-甲酸酯	
91	2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-N-丙基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
92	2-(4-氨基-7-氯-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
93	2-[4-氨基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-环丙基-1H-吡啶-6-甲酰胺盐酸盐	
94	2-[4-氨基-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	

[1090]

95	2-[4-氨基-1-(噁烷-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-丙基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
96	2-[4-氨基-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-环丙基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
97	2-[4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-1-(二氟甲基)-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
98	2-[4-氨基-1-(氧杂戊环-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-丙基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
99	2-[4-氨基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-乙基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
100	2-[4-氨基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
101	2-[4-氨基-1-(氧杂戊环-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-环丙基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
102	2-[4-氨基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-环丙基-1H-吡啶-6-甲酰胺	

[1091]

103	2-[4-氨基-1-(噁烷-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-环丙基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
104	2-[4-氨基-1-(3-羟基环戊基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-环丙基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
105	2-(4-氨基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-环丙基-1H-吡啶-6-甲酰胺	
106	1-异丙基-3-[6-(1,3,4-噻二唑-2-基)-1H-吡啶-2-基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺	
107	3-[3-氯-6-(1,3,4-噻二唑-2-基)-1H-吡啶-2-基]-1-异丙基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺	

[1092]

108	1-异丙基-3-(6-噁唑-2-基-1H-吡啶-2-基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺	
109	3-(3-氯-6-噁唑-2-基-1H-吡啶-2-基)-1-异丙基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺	

[1093] 表D-使用通用方法制备的实例

[1094]

实例	式	MW	加合离子	m/z	通用方法	产率 (%)
1	C ₁₉ H ₂₁ N ₇ O	363.42	[M+H] ⁺	364.2	6	32
2	C ₂₂ H ₂₃ N ₉ O	429.48	[M+H] ⁺	430.4	6	47
3	C ₁₈ H ₁₉ N ₇ O	349.39	[M+H] ⁺	350.4	3	24
4	C ₁₉ H ₂₀ ClN ₇ O	397.86	[M-H] ⁻	396.3	8	40
5	C ₁₈ H ₁₈ ClN ₇ O	383.83	[M+H] ⁺	384.2	7	45
6	C ₁₉ H ₂₀ N ₆ O	348.4	[M+H] ⁺	349.2	7	78
7	C ₁₉ H ₁₉ ClN ₆ O	382.85	[M+H] ⁺	383.2	8	28
8	C ₁₉ H ₂₀ BrN ₇ O	442.31	[M-H] ⁻	440.2	7	47
9	C ₁₉ H ₁₉ ClN ₆ O	382.85	[M+H] ⁺	383.3	8	67
10	C ₁₈ H ₂₀ N ₈ O	364.4	[M-H] ⁻	363.3	4	31
11	C ₁₈ H ₁₉ N ₇ O	349.39	[M+H] ⁺	350.2	6	20
12	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₂	349.39	[M+H] ⁺	350.2	4	85
13	C ₁₉ H ₂₀ N ₆ O	348.4	[M+H] ⁺	349.2	7	48
14	C ₂₁ H ₂₄ ClN ₇ O ₂	441.91	[M-H] ⁻	440.3	7	99
15	C ₂₂ H ₂₇ ClN ₈ O	454.96	[M-H] ⁻	453.3	7	97
16	C ₂₄ H ₂₉ ClN ₈ O ₂	496.99	[M-H] ⁻	495.4	7	88
17	C ₂₅ H ₃₁ ClN ₈ O ₂	511.02	[M-H] ⁻	509.4	7	90
18	C ₁₉ H ₂₀ ClN ₇ O ₂	413.86	[M-H] ⁻	412.2	7	43

[1095]

19	$C_{22}H_{24}ClN_7O$	437.93	$[M-H]^-$	436.4	7	64
20	$C_{20}H_{22}ClN_7O$	411.89	$[M-H]^-$	410.3	7	65
21	$C_{23}H_{28}ClN_7O_3$	485.97	$[M-H]^-$	484.4	7	68
22	$C_{22}H_{26}ClN_7O_2$	455.94	$[M-H]^-$	454.4	7	58
23	$C_{20}H_{22}ClN_7O_2$	427.89	$[M-H]^-$	426.4	7	11
24	$C_{26}H_{33}ClN_8O_3$	541.05	$[M-H]^-$	539.5	7	9
25	$C_{24}H_{31}ClN_8O_2$	499.01	$[M-H]^-$	497.4	7	59
26	$C_{23}H_{29}ClN_8O$	468.98	$[M-H]^-$	467.4	7	55
27	$C_{26}H_{33}ClN_8O$	509.05	$[M-H]^-$	507.5	7	57
28	$C_{24}H_{30}ClN_7O_2$	483.99	$[M-H]^-$	482.5	7	53
29	$C_{19}H_{20}FN_7O$	381.41	$[M-H]^-$	380.3	7	20
30	$C_{17}H_{16}ClN_7O_2$	385.81	$[M-H]^-$	384.2	7	13
31	$C_{19}H_{20}ClN_7O_2$	413.86	$[M-H]^-$	412.2	7	16
32	$C_{21}H_{23}ClN_8O_3S$	502.98	$[M-H]^-$	501.3	7	26
33	$C_{23}H_{26}ClN_7O_2$	467.95	$[M+H]^+$	468.5	7	6
34	$C_{16}H_{14}ClN_7O$	355.78	$[M-H]^-$	354.1	7	18
35	$C_{24}H_{26}ClN_9O_2$	507.98	$[M+H]^+$	508.3	7	65
36	$C_{27}H_{31}ClN_{10}O_2$	563.05	$[M+H]^+$	563.3	7	5
37	$C_{19}H_{20}N_6O$	348.4	$[M+H]^+$	349.0	7	52
38	$C_{19}H_{19}ClN_6O$	382.85	$[M+H]^+$	383.0	8	19
39	$C_{19}H_{19}BrN_6O$	427.3	$[M+H]^+$	428.0	参见下文	25
40	$C_{25}H_{29}ClN_{10}O$	521.02	$[M+H]^+$	521.3	7	31
41	$C_{28}H_{34}ClN_{11}O$	576.1	$[M+H]^+$	576.4	7	1
42	$C_{17}H_{17}ClN_8O$	384.82	$[M-H]^-$	383.2	7	34
43	$C_{23}H_{24}ClN_9O_2$	493.95	$[M+H]^+$	494.3	7	28
44	$C_{16}H_{12}ClN_5OS$	357.82	$[M+H]^+$	358.3	8	18
45	$C_{16}H_{13}N_5OS$	323.37	$[M+H]^+$	324.3	7	52
46	$C_{18}H_{17}ClN_6O_2$	384.82	$[M+H]^+$	385.2	5	36
47	$C_{19}H_{20}N_6O$	348.4	$[M+H]^+$	349.4	7	51
48	$C_{19}H_{19}ClN_6O$	382.85	$[M+H]^+$	383.4	8	39
49	$C_{18}H_{18}ClN_7O$	383.83	$[M+H]^+$	384.3	7	68
50	$C_{18}H_{19}ClN_8O$	398.85	$[M+H]^+$	399.4	8	40
51	$C_{18}H_{20}N_8O$	364.4	$[M+H]^+$	365.4	参见下文	16
52	$C_{19}H_{19}ClN_6O_2$	398.85	$[M-H]^-$	397.1	8	24
53	$C_{19}H_{20}ClN_7O$	397.86	$[M+H]^+$	398.5	7	30
54	$C_{19}H_{21}N_7O$	363.42	$[M+H]^+$	364.4	参见下文	53

[1096]

55	$C_{20}H_{21}ClN_6O$	396. 87	$[M+H]^+$	397. 1	参见下文	29
56	$C_{21}H_{24}ClN_7O$	425. 91	$[M+H]^+$	426. 4	7	33
57	$C_{20}H_{22}ClN_7O$	411. 89	$[M+H]^+$	412. 4	7	65
58	$C_{21}H_{22}ClN_7O$	423. 9	$[M+H]^+$	424. 4	7	50
59	$C_{24}H_{22}ClN_7O$	459. 93	$[M+H]^+$	460. 4	7	6
60	$C_{20}H_{23}N_7O$	377. 44	$[M+H]^+$	378. 3	6	39
61	$C_{19}H_{19}ClN_6O$	382. 85	$[M+H]^+$	383. 4	7	46
62	$C_{19}H_{18}ClN_7O$	395. 85	$[M+H]^+$	396. 2	7	11
63	$C_{21}H_{23}N_7O$	389. 45	$[M+H]^+$	390. 3	7	50
64	$C_{20}H_{21}N_7O$	375. 43	$[M+H]^+$	376. 3	7	54
65	$C_{21}H_{22}ClN_7O$	423. 9	$[M+H]^+$	424. 2	8	17
66	$C_{17}H_{17}N_7O$	335. 36	$[M+H]^+$	336. 2	7	61
67	$C_{18}H_{17}N_7O$	347. 37	$[M+H]^+$	348. 1	7	16
68	$C_{18}H_{18}ClN_7O$	383. 83	$[M+H]^+$	384. 3	7	43
69	$C_{19}H_{19}Cl_2N_7O$	432. 31	$[M+H]^+$	432. 3	8	20
70	$C_{18}H_{21}N_7O_2S$	399. 47	$[M+H]^+$	400	参见下文	20
71	$C_{19}H_{22}N_8O$	378. 43	$[M+H]^+$	379. 5	参见下文	10
72	$C_{21}H_{24}ClN_7O_3S$	489. 98	$[M+H]^+$	490. 4	7	56
73	$C_{23}H_{21}ClN_8O$	460. 92	$[M+H]^+$	461. 5	7	49
74	$C_{19}H_{20}ClN_7O$	397. 86	$[M+H]^+$	398. 4	4	80
75	$C_{25}H_{24}ClN_7O$	473. 96	$[M+H]^+$	474. 4	7	70
76	$C_{26}H_{26}ClN_7O$	487. 98	$[M+H]^+$	488. 5	7	55
77	$C_{21}H_{21}ClF_3N_7O$	479. 89	$[M+H]^+$	480. 4	7	56
78	$C_{21}H_{21}ClF_3N_7O_2$	495. 89	$[M+H]^+$	496. 4	7	27
79	$C_{22}H_{21}ClN_8OS$	480. 97	$[M+H]^+$	481. 4	7	42
80	$C_{24}H_{28}ClN_7O_2$	481. 98	$[M+H]^+$	482. 4	7	55
81	$C_{20}H_{23}N_7O$	377. 44	$[M+H]^+$	378. 4	7	39
82	$C_{19}H_{20}ClN_7O$	397. 86	$[M+H]^+$	398. 4	8	52
83	$C_{20}H_{22}ClN_7O$	411. 89	$[M+H]^+$	412. 2	8	99
84	$C_{17}H_{16}ClN_7O$	369. 81	$[M+H]^+$	370. 6	8	37
85	$C_{18}H_{16}ClN_7O$	381. 82	$[M+H]^+$	382. 7	8	57
86	$C_{20}H_{20}ClN_7O$	409. 87	$[M+H]^+$	410. 7	8	23
87	$C_{19}H_{19}Cl_2N_7O$	432. 31	$[M+H]^+$	432. 7	8	45
88	$C_{21}H_{19}ClN_8OS$	466. 95	$[M+H]^+$	467. 4	7	21
89	$C_{23}H_{25}ClN_8O_3S$	529. 01	$[M+H]^+$	529. 7	7	29
90	$C_{27}H_{31}ClN_8O_3$	551. 04	$[M+H]^+$	551. 7	7	43

[1097]

91	$C_{21}H_{24}ClN_7O$	425.91	$[M+H]^+$	426.5	8	4
92	$C_{19}H_{18}Cl_2N_6O$	417.29	$[M+H]^+$	417.4	8	90
93	$C_{22}H_{23}ClN_8O$	450.92	$[M+H]^+$	451.7	参见下文	
94	$C_{21}H_{22}ClN_7O_2$	439.9	$[M+H]^+$	440.5	9	87
95	$C_{22}H_{24}ClN_7O_2$	453.92	$[M+H]^+$	454.3	9	2
96	$C_{23}H_{24}ClN_7O_2$	465.94	$[M+H]^+$	466.2	9	21
97	$C_{20}H_{20}ClF_2N_7O$	447.87	$[M+H]^+$	448.2	参见下文	10
98	$C_{21}H_{22}ClN_7O_2$	439.9	$[M+H]^+$	440.5	9	27
99	$C_{18}H_{15}ClF_3N_7O$	437.81	$[M+H]^+$	438.7	9	28
100	$C_{17}H_{13}ClF_3N_7O$	423.78	$[M+H]^+$	424.4	9	40
101	$C_{21}H_{20}ClN_7O_2$	437.88	$[M+H]^+$	438.4	9	31
102	$C_{19}H_{15}ClF_3N_7O$	449.82	$[M+H]^+$	450.4	9	26
103	$C_{22}H_{22}ClN_7O_2$	451.91	$[M+H]^+$	452.4	9	20
104	$C_{22}H_{22}ClN_7O_2$	451.91	$[M+H]^+$	452.7	9	10
105	$C_{23}H_{25}ClN_8O$	464.95	$[M-H]^-$	463.7	7	7
106	$C_{18}H_{16}N_8S$	376.44	$[M-H]^-$	375.2	3	2
107	$C_{18}H_{15}ClN_8S$	410.88	$[M+H]^+$	411.1	8	30
108	$C_{19}H_{17}N_7O$	359.38	$[M+H]^+$	360.2	3	14
109	$C_{19}H_{16}ClN_7O$	393.83	$[M+H]^+$	394.2	8	21

[1098] 表E-实例的 ^1H NMR数据

[1099]

实例	^1H NMR (300 或 400 MHz, DMSO- d_6) δ
1	11.81 (s, 1H), 8.31-8.41 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.31$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.61$ Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.86 (s, 1H), 2.81 (d, $J = 4.46$ Hz, 3H), 1.80 (s, 9H)。
3	11.87 (br s, 1H), 8.37 (q, $J = 4.22$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.31$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 1.50, 8.34$ Hz, 1H), 7.10 (br s, 2H), 6.89 (s, 1H), 5.11 (spt, $J = 6.66$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 4.46$ Hz, 3H), 1.54 (d, $J = 6.66$ Hz, 6H)。
2	11.88 (br s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.70-7.77 (m, 1H), 7.63-7.70 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 2.20$ Hz, 1H), 7.08 (br d, $J = 19.01$ Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 2.20$ Hz, 1H), 3.97 (br s, 1H), 3.62 (br s, 2H), 1.76-1.84 (m, 9H)。
4	12.15 (s, 1H), 8.41-8.57 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.70 (dd, $J = 1.41, 8.57$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.19$ Hz, 1H), 6.98 (br s, 2H), 2.82 (d, $J = 4.52$ Hz, 3H), 1.79 (s, 9H)。
10	13.26 (d, $J = 15.66$ Hz, 1H), 10.07 (d, $J = 3.79$ Hz, 1H), 8.49 (dd, $J = 4.69, 8.45$ Hz, 1H), 8.26 (br s, 1.5H), 8.14

[1100]

	(dd, $J = 3.53, 16.45$ Hz, 1H), 8.07 (s, 0.5H), 7.85 (dd, $J = 1.60, 8.44$ Hz, 0.5H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.42$ Hz, 0.5H), 2.83 (dd, $J = 2.61, 4.50$ Hz, 3H), 1.83 (d, $J = 1.83$ Hz, 9H)。假定的苯并咪唑异构体的 1 : 1 混合物。
11	11.82 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.24$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 1.29, 8.22$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 1.32$ Hz, 1H), 1.80 (s, 9H)。
6	11.60 (s, 1H), 8.31-8.39 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51-7.59 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.43 (br s, 2H), 5.00 (sept, $J = 6.64$ Hz, 1H), 2.81 (d, $J = 4.43$ Hz, 3H), 1.50 (d, $J = 6.78$ Hz, 6H)。
7	11.90 (br s, 1H), 8.41-8.50 (m, $J = 4.60$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64-7.74 (m, 2H), 7.50-7.57 (m, 1H), 6.26 (br s, 2H), 5.02 (quin, $J = 6.66$ Hz, 1H), 2.81 (d, $J = 4.43$ Hz, 3H), 1.50 (d, $J = 6.78$ Hz, 6H)。
8	12.26 (s, 1H), 8.49 (br d, $J = 4.43$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.62-7.80 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 8.38$ Hz, 1H), 6.92 (br s, 2H), 2.83 (d, $J = 4.43$ Hz, 3H), 1.79 (s, 9H)。
9	12.10 (br s, 1H), 8.46 (br d, $J = 4.52$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.63-7.71 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 7.16$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 4.90$ Hz, 1H), 6.15 (br s, 2H), 3.49 (quin, $J = 6.80$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 4.43$ Hz, 3H), 1.36 (d, $J = 6.78$ Hz, 6H)。
12	11.85 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.57-7.70 (m, 3H), 7.11 (br d, $J = 4.99$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.47 (br s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.49 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。
13	11.74 (s, 1H), 8.33 (q, $J = 4.32$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 1.33$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 4.97$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.52, 8.33$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 4.93$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.45 (s, 2H), 3.48 (p, $J = 6.83$ Hz, 1H), 2.81 (d, $J = 4.48$ Hz, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.37 (s, 3H)。
14	12.14 (s, 1H), 8.62-8.52 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.63$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.39$ Hz, 1H), 6.95 (br s, 2H), 3.54-3.42 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 1.79 (s, 9H)。
15	12.13 (s, 1H), 8.47-8.37 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.58$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.42$ Hz, 1H), 6.95 (br s, 2H), 3.39 (q, $J = 6.51$ Hz, 2H), 2.45 (t, $J = 6.80$ Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.79 (s, 9H)。
16	12.14 (s, 1H), 8.45 (t, $J = 5.66$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.69 (dd, $J = 1.41, 8.44$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.44$ Hz, 1H), 6.95 (br s, 2H), 3.63-3.53 (m, 4H), 3.42 (q, $J = 6.57$ Hz, 2H), 2.46-2.41 (m, 4H), 1.78 (s, 9H)。在溶剂峰下的 $1 \times \text{CH}_2$ 。
17	12.13 (s, 1H), 8.54 (t, $J = 5.53$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.69 (dd, $J = 1.38, 8.28$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.43$ Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 3.58 (t, $J = 4.63$ Hz, 4H), 2.41-2.30 (m, 6H), 1.79 (s, 9H), 1.72 (p, $J = 7.35$ Hz, 2H)。在溶剂峰下的 $1 \times \text{CH}_2$ 。

[1101]

18	12.19 (s, 1H), 11.78 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.67-7.54 (m, 2H), 6.96 (br s, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.79 (s, 9H)。
19	12.06 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 8.24$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 1.39$, 8.27 Hz, 1H), 6.98 (br s, 2H), 3.56-3.42 (m, 4H), 1.89-1.79 (m, 4H), 1.79 (s, 9H)。
20	12.05 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 0.71$, 8.21 Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 0.67$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 1.39$, 8.21 Hz, 1H), 6.97 (br s, 2H), 3.00 (s, 6H), 1.79 (s, 9H)。
21	12.15 (s, 1H), 8.56 (t, $J = 5.34$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 (dd, $J = 1.42$, 8.41 Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.42$ Hz, 1H), 6.95 (br s, 2H), 3.62-3.49 (m, 4H), 3.52-3.41 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 1.79 (s, 9H)。
22	12.12 (s, 1H), 8.51 (t, $J = 5.64$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.69 (d, $J = 8.18$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.41$ Hz, 1H), 6.96 (br s, 2H), 3.40 (t, $J = 6.33$ Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.79 (s, 9H)。在 ^t Bu 峰下在 1.79 ppm 处的 $1 \times \text{CH}_2$ 。在溶剂峰下的 $1 \times \text{CH}_2$ 。
23	11.94 (s, 1H), 8.28 (t, $J = 5.50$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.52 (dd, $J = 1.43$, 8.38 Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.41$ Hz, 1H), 6.78 (br s, 2H), 4.55 (t, $J = 5.55$ Hz, 1H), 3.34 (q, $J = 6.10$ Hz, 2H), 3.23-3.12 (m, 2H), 1.59 (s, 9H)。
24	12.00 (s, 1H), 8.54 (t, $J = 5.43$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (dd, $J = 1.41$, 8.45 Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.38$ Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 3.58-3.39 (m, 8H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.44-2.34 (m, 4H), 1.79 (s, 9H)。在溶剂峰下的 $1 \times \text{CH}_2$ 。
25	12.15 (s, 1H), 8.55 (t, $J = 5.40$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (dd, $J = 1.42$, 8.46 Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.36$ Hz, 1H), 6.99 (br s, 2H), 3.68-3.41 (m, 6H), 2.46 (t, $J = 5.83$ Hz, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.79 (s, 9H)。
26	12.13 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 7.91$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.17$ Hz, 1H), 6.99 (br s, 2H), 2.31 (t, $J = 7.13$ Hz, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.79 (s, 9H), 1.69 (t, $J = 7.02$ Hz, 2H)。在溶剂峰下的 $1 \times \text{CH}_2$ 。
27	12.14 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.85$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.02$ Hz, 1H), 6.98 (br s, 2H), 2.39-2.28 (m, 7H), 1.79 (s, 9H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.54-1.46 (m, 5H), 1.42-1.36 (m, 2H)。
28	12.13 (s, 1H), 8.52-8.43 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.47$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.38$ Hz, 1H), 6.93 (br s, 2H), 3.54 (p, $J = 6.08$ Hz, 1H), 3.44 (t, $J = 6.26$ Hz, 2H), 3.41-3.32 (m, 2H), 1.79 (s, 9H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.08 (s, 3H)。
29	11.66 (s, 1H), 8.46 (q, $J = 4.05$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.00-7.92 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.03 (br s, 2H), 2.82 (d, $J = 4.41$ Hz, 3H), 1.79 (s, 9H)
30	12.21 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.39$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.38$ Hz, 1H), 7.08

[1102]

	(br s, 2H), 4.96 (t, $J = 5.60$ Hz, 1H), 4.45 (t, $J = 5.90$ Hz, 2H), 3.89 (q, $J = 5.82$ Hz, 2H), 2.82 (d, $J = 4.42$ Hz, 3H)。
31	12.19 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 5.00$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.38$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.36$ Hz, 1H), 7.09 (br s, 2H), 4.45 (t, $J = 6.99$ Hz, 2H), 3.38 (t, $J = 6.15$ Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.82 (d, $J = 4.42$ Hz, 3H), 2.10 (p, $J = 6.57$ Hz, 2H)。
32	12.16 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 4.99$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (dd, $J = 1.40, 8.47$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.43$ Hz, 1H), 7.18 (br s, 2H), 5.01-4.85 (m, 1H), 3.74 (d, $J = 11.97$ Hz, 2H), 3.06 (t, $J = 12.60$ Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.82 (d, $J = 4.35$ Hz, 3H), 2.34-2.16 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H)。
33	12.10 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (app s, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.92 (br, 2H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 2H), 3.40 (td, $J = 11.8, 2.0$ Hz, 2H), 1.79 (s, 9H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.27-1.23 (m, 2H)。
34	12.22 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 5.07$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.68 (dd, $J = 1.44, 8.39$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.41$ Hz, 1H), 7.12 (br s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.82 (d, $J = 4.41$ Hz, 3H)。
35	12.22 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.30$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.30$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.47$ Hz, 1H), 6.97 (br s, 2H), 6.63 (d, $J = 2.32$ Hz, 1H), 4.21 (t, $J = 5.27$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 5.29$ Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.80 (s, 9H)。
36	12.21 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (dd, $J = 1.31, 8.46$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 2.20$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.51$ Hz, 1H), 6.96 (br s, 2H), 6.63 (d, $J = 2.25$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 6.68$ Hz, 2H), 3.60-3.54 (m, 4H), 2.77-2.68 (m, 2H), 2.42 (s, 4H), 1.80 (s, 9H)。
37	11.85 (br, 1H), 8.37 (q, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.88 (br, 1H), 6.14 (br, 2H), 4.94 (hept, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 1.53 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。
38	12.25 (s, 1H), 8.53 (q, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.04-7.97 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.97 (hept, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 1.52 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H)。
39	12.35 (s, 1H), 8.53 (q, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.97 (hept, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H), 1.52 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H)。
40	12.22 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (dd, $J = 1.36, 8.46$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 2.32$ Hz, 1H),

[1103]

	7.61 (d, $J = 8.48$ Hz, 1H), 6.97 (br s, 2H), 6.62 (d, $J = 2.26$ Hz, 1H), 4.14 (t, $J = 6.56$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 6.54$ Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.80 (s, 9H)。
41	12.22 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.18-8.14 (m, 1H), 7.87 (dd, $J = 1.48, 8.44$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 2.26$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.45$ Hz, 1H), 6.98 (br s, 2H), 6.63 (d, $J = 2.26$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J = 6.61$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J = 6.62$ Hz, 2H), 2.44 (br s, 4H), 2.34 (br s, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.79 (s, 9H)。
42	8.42 (d, $J = 5.20$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.67-7.50 (m, 4H), 4.42 (t, $J = 6.44$ Hz, 2H), 3.12 (t, $J = 6.42$ Hz, 2H), 2.81 (d, $J = 4.41$ Hz, 3H)。NH ₂ 和吡啶 NH 不可见。
43	12.21 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (dd, $J = 1.24, 8.53$ Hz, 1H), 7.67-7.57 (m, 2H), 6.95 (br s, 2H), 6.63 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 4.90 (t, $J = 5.30$ Hz, 1H), 4.09 (t, $J = 5.65$ Hz, 2H), 3.75 (q, $J = 5.57$ Hz, 2H), 1.80 (s, 9H)。
44	12.21 (br s, 1H), 8.51 (app q, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.81 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H)。不存在 NH ₂ 信号。
45	11.92 (s, 1H), 8.42-8.36 (重叠的 m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 2.81 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H)。不存在 NH ₂ 信号。
46	8.88 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (app s, 1H), 8.13-8.09 (重叠的 m, 2H), 8.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.82 (s, 9H)。不存在 NH ₂ 信号。
47	11.71 (s, 1H), 8.37 (q, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.59-7.53 (重叠的 m, 2H), 7.43-6.82 (br s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 3.45 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.81 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 1.34 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)。
48	11.94 (s, 1H), 8.47 (q, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.46 (hept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.81 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H), 1.34 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H)。不存在 NH ₂ 信号。
49	12.10 (s, 1H), 8.48 (app q, 1H), 8.34 (br s, 1H), 7.98-7.97 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.65 (br s, 1H), 3.56 (hept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 1.38 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H)。
50	12.50 (s, 1H), 8.46 (q, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.07 (br s, 2H), 2.88 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 1.78 (s, 9H)。
51	ND
52	12.28 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (dd, $J = 1.5, 0.7$ Hz, 1H), 7.84-7.74 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.01 (s, 2H),

[1104]

	3.89 (s, 3H), 1.79 (s, 9H)。
53	11.83 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.04 (br, 2H), 6.84 (s, 1H), 2.79 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 1.79 (s, 9H)。
54	11.44 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (app s, 1H), 7.50 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 1H), 6.99 (br, 2H), 6.77-6.75 (br dd, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.78 (s, 9H)。
55	12.24 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (br dd, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.14-6.80 (br, 2H), 3.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.79 (s, 9H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。
56	12.09 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.00 (app s, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.15-6.65 (br, 2H), 4.19-4.10 (m, 1H), 1.79 (s, 9H), 1.20 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。
57	12.11 (s, 1H), 8.51 (br t, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (app s, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.20-6.60 (br, 2H), 3.36-3.29 (假定 q, 2H, 被溶剂遮盖), 1.79 (s, 9H), 1.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。
58	12.11 (s, 1H), 8.48 (br d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.98 (app s, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.15-6.65 (br, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 1.78 (s, 9H), 0.73-0.68 (m, 2H), 0.63-0.58 (m, 2H)。
59	12.22 (br, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (app d, 3H), 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.36 (app t, 2H), 7.10 (app t, 1H), 6.95 (br, 2H), 1.79 (s, 9H)。
60	8.42 (br q, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (app s, 1H), 7.68 (app d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.84 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 1.79 (s, 9H)。不存在NH ₂ 信号。
61	11.90 (s, 1H), 8.38 (br q, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.01 (app s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.31 (s, 2H), 5.59 (hept, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 1.58 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。
62	12.20 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5.15$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 1.24$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 1.36, 8.38$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.38$ Hz, 1H), 7.07 (br s, 2H), 5.39 (p, $J = 8.46$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 4.39$ Hz, 3H), 2.79-2.64 (m, 2H), 2.49-2.39 (m, 2H), 1.98-1.81 (m, 2H)。
63	11.88 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 4.21$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 1.54, 8.41$ Hz, 1H), 7.14 (br s, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.72 (tt, $J = 4.41, 10.77$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 4.36$ Hz, 3H), 2.07-1.67 (m, 6H), 1.58-1.18 (m, 4H)。
64	11.84 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 4.99$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.35$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 1.25, 8.45$

[1105]

	Hz, 1H), 7.11 (br s, 2H), 6.89 (s, 1H), 5.33-5.21 (m, 1H), 2.82 (d, $J = 4.43$ Hz, 3H), 2.19-2.06 (m, 4H), 2.01-1.88 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 2H)。
65	12.14 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.50$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.38$ Hz, 1H), 7.02 (br s, 2H), 4.82-4.65 (m, 1H), 2.82 (d, $J = 4.42$ Hz, 3H), 2.04-1.93 (m, 6H), 1.93-1.66 (m, 4H)。
66	11.96 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 4.70$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.43$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 1.54$, 8.37 Hz, 1H), 7.15 (br s, 2H), 6.91 (s, 1H), 4.43 (q, $J = 7.21$ Hz, 2H), 2.81 (d, $J = 4.42$ Hz, 3H), 1.46 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H)。
67	11.92 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 4.95$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.31$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 1.50$, 8.28 Hz, 1H), 7.14 (br s, 2H), 6.89 (s, 1H), 3.89 (tt, $J = 3.81$, 7.40 Hz, 1H), 2.81 (d, $J = 4.39$ Hz, 3H), 1.34-1.18 (m, 2H), 1.23-1.07 (m, 2H)。
68	12.14 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05-7.99 (重叠的 m, 2H), 7.73 (dd, $J = 8.4$, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.28 (br, 1H), 7.05-6.80 (br, 2H), 1.79 (s, 9H)。
69	12.20 (s, 1H), 8.31 (br q, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.94 (br, 2H), 2.80 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 1.78 (s, 9H)。
70	11.52 (br s, 1H), 9.51 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.01 (br, 2H), 6.97 (dd, $J = 8.5$, 1.9 Hz, 1H), 6.79 (br d, 1H), 2.92 (s, 3H), 1.78 (s, 9H)。
71	11.31 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.82 (app s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.99 (br, 2H), 6.89 (dd, $J = 8.5$, 1.9 Hz, 1H), 6.70-6.69 (m, 1H), 5.92 (q, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.66 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 1.78 (s, 9H)。
72	12.17 (s, 1H), 8.76 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (app s, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.5$, 1.5 Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.94 (br, 2H), 3.72 (app q, 2H), 3.42 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.79 (s, 9H)。
73	12.25 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.40 (ddd, $J = 4.8$, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.23 (dt, $J = 8.4$, 0.9 Hz, 1H), 8.20 (app s, 1H), 7.90-7.83 (重叠的 m, 2H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.17 (ddd, $J = 7.3$, 4.8, 1.0 Hz, 1H), 6.97 (br, 2H), 1.79 (s, 9H)。
74	12.18 (s, 1H), 8.50 (br q, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.98 (app s, 1H), 7.65 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.07 (br, 2H), 6.83 (s, 1H), 2.82 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 1.80 (s, 9H)。
75	12.14 (br, 1H), 9.09 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (app s, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.5$, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.36-7.21 (重叠的 m, 假定 5H), 6.94 (br, 2H), 4.52 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.79 (s, 9H)。
76	12.13 (s, 1H), 8.61 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99

[1106]

	(app s, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.33-7.25 (重叠的 m, 4H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.93 (br, 2H), 3.55-3.49 (m, 2H), 2.89 (app t, 2H), 1.79 (s, 9H)。
77	12.16 (s, 1H), 8.72 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (app s, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.93 (br, 2H), 3.54 (app q, 2H), 2.65-2.51 (m, 2H), 1.79 (s, 9H)。
78	12.16 (s, 1H), 8.77 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.02 (app s, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.93 (br, 2H), 4.23 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.61 (q, $J = 5.5$ Hz, 2H), 1.79 (s, 9H)。
79	12.20 (s, 1H), 9.44 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (app s, 1H), 7.77-7.74 (重叠的 m, 2H), 7.65-7.62 (重叠的 m, 2H), 4.79 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.79 (s, 9H)。不存在 NH_2 信号。
80	12.11 (s, 1H), 8.53 (br t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (app s, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.92 (br, 2H), 3.87-3.84 (m, 2H), 3.28 (td, 被溶剂遮盖, 假定 2H), 3.19 (app t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.88-1.74 (m, 1H), 1.78 (s, 9H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.27-1.16 (m, 2H)。
81	11.50 (s, 1H), 8.38 (br q, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.93 (app s, 1H), 7.60 (app s, 2H), 6.80 (br, 2H), 2.81 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.78 (s, 9H)
82	11.70 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08 (app s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.21 (br dd, 1H), 6.84 (br, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.77 (s, 9H)。
83	8.49 (q, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (br, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.63 (app d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.85 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 1.79 (s, 9H)。不存在 NH_2 信号。
84	11.97 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 4.67$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 1.23$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 1.42, 8.45$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.44$ Hz, 1H), 6.86 (br s, 2H), 4.21 (q, $J = 7.23$ Hz, 2H), 2.59 (d, $J = 4.43$ Hz, 3H), 1.23 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H)。
85	12.19 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 4.55$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 1.28$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.38$ Hz, 1H), 7.07 (br s, 2H), 3.94 (tt, $J = 3.86, 7.38$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 4.44$ Hz, 3H), 1.31-1.06 (m, 4H)。
86	12.15 (s, 1H), 8.49 (q, $J = 4.22$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04-7.97 (m, 1H), 7.70 (dd, $J = 1.45, 8.42$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.41$ Hz, 1H), 7.05 (br s, 2H), 5.29 (p, $J = 7.19$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 4.42$ Hz, 3H), 2.23-1.98 (m, 4H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.81-1.67 (m, 2H)。
87	12.49 (s, 1H), 8.57 (br q, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.01 (br, 2H), 2.81 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 1.78 (s, 9H)。
88	12.67 (s, 1H), 12.33 (s, 1H), 8.29 (app s, 1H), 8.28 (s,

[1107]

	1H), 7.96 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.98 (br, 2H), 1.79 (s, 9H)。
89	12.15 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 4.25$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.99 (dd, $J = 0.70, 1.44$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 1.41, 8.47$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.42$ Hz, 1H), 7.10 (br s, 2H), 5.02-4.85 (m, 1H), 3.74 (d, $J = 12.03$ Hz, 2H), 3.12-3.00 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.35-2.07 (m, 2H), 0.78-0.62 (m, 2H), 0.67-0.55 (m, 2H)。1 $\times$ CH ₂ 不可见。
90	12.13 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 4.27$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.02-7.95 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 8.40$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.45$ Hz, 1H), 7.06 (br s, 2H), 5.06-4.89 (m, 1H), 4.10 (d, $J = 13.01$ Hz, 2H), 3.03 (br s, 2H), 2.97-2.82 (m, 1H), 2.13-1.95 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 0.78-0.55 (m, 4H)。
91	12.11 (s, 1H), 8.50 (br t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (app s, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.93 (br, 2H), 3.29-3.23 (m, 2H), 1.79 (s, 9H), 1.57 (sext, $J = 7.3$ Hz, 2H), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。
92	12.27 (s, 1H), 8.49 (br q, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.01 (app s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.60 (hept, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 1.56 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。
93	12.33 (s, 1H), 9.27 (d, $J = 10.86$ Hz, 1H), 8.94 (d, $J = 10.35$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 4.33$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.71 (dd, $J = 1.42, 8.46$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.46$ Hz, 1H), 5.26-5.12 (m, 1H), 3.77-3.58 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 1H), 3.30-3.13 (m, 2H), 2.90 (dq, $J = 4.05, 7.25$ Hz, 1H), 2.40 (q, $J = 11.18, 11.95$ Hz, 2H), 2.20 (d, $J = 13.07$ Hz, 2H), 0.78-0.56 (m, 4H)。
94	12.17 (s, 1H), 8.48 (br q, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.70 (br d, 1H), 7.60 (br d, 1H), 7.04 (br, 2H), 4.31 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.85-3.81 (m, 2H), 3.26 (br t, 2H), 2.82 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 2.28-2.15 (m, 1H), 1.51-1.40 (m, 2H), 1.37-1.23 (m, 2H)。
95	ND
96	12.14 (br, 1H), 8.49 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (app s, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.06 (br, 2H), 4.31 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.85-3.81 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.50-1.42 (m, 2H), 1.38-1.26 (m, 2H), 0.73-0.68 (m, 2H), 0.63-0.59 (m, 2H)。
97	8.66 (br q, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J = 57.3$ Hz, 1H), 7.74 (app d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.21 (br, 2H), 2.85 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 1.77 (s, 9H)。
98	12.14 (s, 1H), 8.50 (br t, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.01 (app s, 1H), 7.71 (br dd, 1H), 7.60 (br d, 1H), 5.58-5.52 (m, 1H), 4.17-4.07 (重叠的 m, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 3.99 (dd, $J =$

[1108]

	9.2, 4.4 Hz, 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.29-3.23 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 2H), 1.57 (app sext, 2H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。未观察到 NH ₂ 信号。
99	12.22 (s, 1H), 8.52 (br t, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.01 (app s, 1H), 7.71 (br d, 1H), 7.61 (br d, 1H), 5.35 (q, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.33 (假定 2H, 被溶剂遮盖), 1.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。未观察到 NH ₂ 信号。
100	12.23 (s, 1H), 8.49 (br q, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.01 (app s, 1H), 7.70 (br dd, 1H), 7.62 (br d, 1H), 5.35 (q, $J = 9.0$ Hz, 2H), 2.82 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H)。未观察到 NH ₂ 信号。
101	12.14 (s, 1H), 8.49 (br d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.99 (app s, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.09 (br, 2H), 5.58-5.52 (m, 1H), 4.15 (dd, $J = 9.2, 6.9$ Hz, 1H), 4.09 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 9.2, 4.3$ Hz, 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 2H), 0.73-0.68 (m, 2H), 0.63-0.59 (m, 2H)。
102	12.21 (s, 1H), 8.50 (br d, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.99 (app s, 1H), 7.69 (br d, 1H), 7.60 (br d, 1H), 5.35 (q, $J = 9.0$ Hz, 2H), 2.91-2.87 (m, 1H), 0.73-0.68 (m, 2H), 0.63-0.59 (m, 2H)。未观察到 NH ₂ 信号。
103	12.13 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (app s, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.03-4.97 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 2H), 3.57 (app t, 2H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 2H), 1.97-1.91 (m, 2H), 0.73-0.68 (m, 2H), 0.63-0.59 (m, 2H)。未观察到 NH ₂ 信号。
104	8.49 (d, $J = 4.27$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.68 (dd, $J = 1.44, 8.45$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.39$ Hz, 1H), 7.16 (br s, 2H), 5.23 (p, $J = 8.14$ Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.24 (dt, $J = 6.04, 11.97$ Hz, 1H), 2.90 (tt, $J = 4.07, 7.12$ Hz, 1H), 2.50-2.36 (m, 1H), 2.29-2.00 (m, 3H), 1.90 (dq, $J = 7.16, 13.75$ Hz, 1H), 1.80 (dt, $J = 6.47, 12.64$ Hz, 1H), 0.78-0.66 (m, 2H), 0.66-0.55 (m, 2H)。吡啶 NH 不可见。
105	ND
106	11.70 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.88 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.30-2.21 (m, 18H), 1.31 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H)。
107	12.25 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 5.13 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.54 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。
108	11.90 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23-8.09 (m, 2H), 7.81-7.67 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.15 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.12 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.55 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H)。
109	12.00 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 14.3$ Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 4.93 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.34 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H)。未观察到 NH ₂ 信号。

[1109] 其他实例的合成

[1110] 实例39-2-[4-氨基-1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-3-溴-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺

[1111] 根据与用于通用方法8中的程序相似的程序,从2-(4-氨基-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺(100mg,0.287mmol)和NBS(56mg,0.32mmol)制备,持续1小时的反应时间(通过HPLC观察到单溴化产物和二溴化产物的7:3的混合物),并通过fcc(0-5%MeOH:DCM)纯化,以得到呈棕色固体的标题化合物(31mg,25%)。

[1112] 实例51-2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-N-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酰胺

[1113] 将6-氨基-5-((4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)乙炔基)-N-甲基吡啶酰胺(138mg,0.38mmol)和叔丁醇钾(在THF中的1.0M,1.89mL)在DMF(7mL)中的混合物在室温下搅拌20小时然后在90℃搅拌16小时。将溶剂在真空中浓缩,并将所得残余物吸收于MeOH(10mL)中并与庚烷(20mL)共沸。将形成的固体溶解于MeOH(10mL)中,并通过用MP-TsOH树脂捕获/释放、用MeOH(50mL)洗涤并用NH₃/MeOH(1%,30mL)洗脱来纯化。通过fcc(在DCM中的0-5%MeOH(+1%NH₃))纯化粗产物,以得到呈黄色固体的标题化合物(22mg,通过HPLC确定为91%纯,16%)。

[1114] 实例54-N-(2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-1H-吡啶-6-基)乙酰胺

[1115] 向3-(6-氨基-1H-吡啶-2-基)-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(51mg,0.15mmol)在DCM(2mL)中的溶液中添加吡啶(20μL,0.25mmol),然后添加乙酸酐(20μL,0.15mmol),并且将所得混合物在室温下搅拌70分钟。添加EtOAc(20mL)和水(10mL),并且分离双相混合物。将有机层用饱和水性NH₄Cl(10mL)、饱和水性NaHCO₃(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤,然后干燥并在真空中浓缩。通过fcc(在DCM中的0-10%MeOH)纯化粗产物,以得到呈灰白色固体的标题化合物(29mg,53%)。

[1116] 实例55-1-(2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-1H-吡啶-6-基)丙烷-1-酮

[1117] 向1-(2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-1H-吡啶-6-基)丙烷-1-醇(32mg,0.079mmol)在DCM(3mL)中的溶液中添加DMP(40mg,0.095mmol)在DCM(3mL)中的悬浮液。将所得混合物在室温下搅拌45分钟,然后用水性NaOH(1.0M,30mL)稀释并再搅拌15分钟。添加EtOAc(30mL)并且将双相混合物分离。将有机层用水(30mL)、盐水(30mL)洗涤,然后干燥并在真空中浓缩。通过fcc(在DCM中的0-5%MeOH)纯化粗产物,以得到呈棕色固体的标题化合物(9mg,通过HPLC确定为91%纯,29%)。

[1118] 实例70-N-(2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-6-基)甲烷磺酰胺

[1119] 在0℃,向3-(6-氨基-1H-吡啶-2-基)-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(40mg,0.12mmol)和吡啶(20μL,0.25mmol)在DCM(1mL)中的混合物中添加甲磺酰氯(15μL,0.19mmol)。将所得混合物在0℃保持1小时,然后在DCM中的MeOH(1:9,10mL)和水(10mL)之间分配。通过添加HCl(1.0M)和饱和水性NaHCO₃将pH调节至7到8之间并分离各层。将水层再用DCM(2×10mL)萃取并将合并的有机萃取物用盐水(2×10mL)洗涤,通过相分离器并在真空中浓缩。将由此获得的结果通过fcc(在异己烷中的0-100%EtOAc,然后在DCM中的0-10%MeOH)纯化。将分离的橙色固体进一步通过制备型HPLC纯化,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(9mg,20%产率)。

[1120] 实例71-1-(2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-6-基)-3-甲基脒

[1121] 向苯基(2-(4-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-6-基)氨基甲酸酯(57mg, 0.11mmol)在THF(1mL)中的溶液中添加甲胺(在THF中的2.0M, 0.10mL), 并且将所得混合物在室温下搅拌23小时。添加THF(1mL), 将混合物在室温下搅拌30分钟, 然后再添加甲胺(在THF中的2.0M, 0.10mL)。将所得混合物搅拌24小时, 然后添加另外的甲胺(在THF中的2.0M, 0.10mL)和THF(1mL)。在再搅拌7.5小时之后, 添加甲胺(在THF中的2.0M, 0.10mL), 并且将混合物搅拌60小时。将所得混合物在EtOAc(20mL)和饱和水性NaHCO₃(20mL)之间分配并分离双相混合物。将水层再用EtOAc(20mL)萃取, 并将合并的有机萃取物用盐水(2×20mL)洗涤, 干燥并在真空中浓缩。通过fcc(在DCM中的0-10%MeOH)纯化粗产物, 以得到呈浅黄色固体的标题化合物(4mg, 10%产率)。

[1122] 实例93-2-[4-氨基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-3-氯-N-环丙基-1H-吡啶-6-甲酰胺盐酸盐

[1123] 在室温下, 向叔丁基4-[4-氨基-3-[3-氯-6-(环丙基氨基甲酰基)-1H-吡啶-2-基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-甲酸酯(30mg, 0.05mmol)在1,4-二噁烷(4mL)中的溶液中添加HCl(在1,4-二噁烷中的4M, 0.14mL, 0.54mmol)并且将所得混合物在室温下搅拌20小时。将溶剂在真空中浓缩, 以得到呈黄色固体的标题化合物(24mg, 90%)。

[1124] 实例97-2-{4-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-3-氯-1-(二氟甲基)-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺

[1125] 在-5℃, 向2-(4-氨基-1-叔丁基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-3-氯-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺(32mg, 0.08mmol)和NaOH(64mg, 1.6mmol)在MeCN:水(15:1, 3.2mL)中的混合物中添加二乙基(溴二氟甲基)磷酸酯(43mg, 0.16mmol)。将所得混合物在0℃搅拌15分钟, 然后温热至室温并在此温度下再保持2小时。通过HPLC观察到未反应的起始材料和产物的2:1的混合物。将溶剂在真空中浓缩, 并将所得残余物在EtOAc(50mL)和水(15mL)之间分配。将有机层分离并保留, 并且将水相再用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤, 干燥并在真空中浓缩。通过fcc(在异己烷中的0-100%EtOAc)纯化粗产物, 以得到呈白色固体的标题化合物(3.7mg, 10%)。

[1126] 生物数据

[1127] RET、RET^{V804M}和KDR酶测定

[1128] 基于时间分辨荧光转移(FRET), 使用CisBio HTRF kinEASE试剂盒检测激酶活性。在384孔白色板(Corning#3574)中以10μL的反应体积进行针对RET的测定, 所述反应体积含有补充有终浓度为5mM MgCl₂、1mM DTT、10nM SEB和0.01%Triton X100的1X CisBio酶促缓冲液。将相同的缓冲条件用于KDR, 添加2mM MnCl₂。RET^{V804M}缓冲液使用补充有终浓度为2mM MgCl₂、1mM DTT、20nM SEB和0.01%Triton X100的1X CisBio酶促缓冲液。

[1129] 将抑制剂在板中与5μL激酶和以下浓度的测定缓冲液一起预孵育15分钟; 13pM RET(卡尔纳生物科学公司(Carna Biosciences); 08-159), 30pM RET^{V804M}(密理博公司(Millipore); 14-760)和150pM KDR(密理博公司; 14-630)。通过以2X最终反应浓度添加5μL ATP和底物来引发反应。对于RET, 这是18μM和2μM; 对于RET^{V804M}, 这是4μM和1.5μM; 并且对于KDR, 这分别是16μM和1μM。对于每种靶标, 在ATP K_m下进行反应。使测定在室温下进行30分

钟,然后以添加含有EDTA的10 μ L HTRF检测缓冲液终止,所述EDTA补充有用Eu³⁺-穴状化合物标记的TK抗体(1:100稀释)和链霉亲和素-XL665(128nM)。在室温下孵育1小时之后,使用Pherastar FS酶标仪测量FRET信号。

[1130] 针对RET、KDR和RET^{V804M}酶的本发明的化合物的活性数据(IC₅₀)显示在下表1中。

[1131] 表1-RET、RET^{V804M}和KDR酶活性数据

[1132]

实例	RET 酶 IC ₅₀ (μ M)	KDR 酶 IC ₅₀ (μ M)	RET ^{V804M} 酶 IC ₅₀ (μ M)
1	0.0172	5.98	0.7
2	0.0186	2.02	0.838
3	0.0232	11.1	> 1
4	0.0177	5.35	0.019
5	0.00315	1.88	0.0165
6	0.00457	1	0.214
7	0.00803	1.57	0.013
8	0.0147	9.01	0.0407
9	0.00453	1.18	0.0148

[1133]

10	8.14	>> 30	> 30
11	0.0551	26.6	4.25
12	0.0457	2.91	3.94
13	0.0132	3.22	0.697
14	0.0402	26.9	0.138
15	0.463	> 30	1.16
16	0.804	> 30	3.67
17	0.0821	> 30	0.199
18	0.00873	0.345	0.00766
19	0.355	> 30	2.59
20	0.212	> 30	1.35
21	0.139	> 30	0.237
22	0.125	> 30	0.0867
23	0.0143	1.51	0.0239
24	0.0575	5.45	0.07
25	0.0298	10.5	0.0321
26	0.0492	> 30	0.0549
27	0.0544	26.8	0.058
28	0.0681	> 30	0.0153
29	0.00578	4.02	0.15
30	0.0804	> 30	0.324
31	0.0543	> 30	0.169
32	0.00793	4.58	0.0456
33	0.097	> 30	0.0819
34	0.0739	> 30	0.209
35	0.0171	1	0.0198
36	0.0652	0.234	0.0206
37	0.0324	9.42	1.38
38	0.00524	3.47	0.0258
39	0.0231	11.2	0.0434
40	0.00736	0.0667	0.00555
41	0.0212	0.142	
42	0.607	> 30	2.95
43	0.00566	0.566	0.00583

[1134]

44	0.153	> 30	2.6
45	0.114	> 30	> 30
46	0.194	> 30	1.96
47	0.00484	2.56	0.494
48	0.00831	8.53	0.0277
49	0.00541	4.2	0.0162
50	0.0507	> 30	0.165
51	0.126	> 30	5.01
52	0.0373	> 30	0.147
53	0.0224	4.5	7.56
54	0.0022	1.06	0.205
55	0.191	> 30	> 30
56	0.0355	> 30	0.0579
57	0.0106	6.11	
58	0.024	0.933	0.0176
59	0.328	> 30	0.769
60	0.0647	8.59	6.12
61	0.00715	5.13	0.415
62	0.00578	3	0.0537
63	0.0357	> 30	2.6
64	0.00635	4.31	0.827
65	0.01	9.49	0.0532
66	0.0393	> 30	2.9
67	0.0421	> 30	
68	0.0142		0.0351
69	0.0168	1.48	0.131
70	0.0299	4.68	3.4
71	0.00102	0.598	0.173
72	0.0509	18	0.101
73	0.0513		0.0856
74	0.0374	18.1	28.2
75	0.109	> 30	0.204
76	0.227	> 30	
77	0.501	26.1	0.249

[1135]

78	0.0704	10.6	0.205
79	0.188	> 30	0.435
80	0.626	> 30	1.45
81	0.0188	7.42	0.213
82	0.0111	1.05	
83	0.0536	11.4	0.225
84	0.0215	> 30	0.0648
85	0.0322	11.3	0.135
86	0.00523	5.42	0.0445
87	0.0356	5.53	3.26
88	0.00949	1.35	0.0278
89	0.00473	0.646	0.00872
90	0.0865	20	0.0796
91	0.0493	12.5	0.0203
92	0.0524	5.2	0.0901
93	0.0327	7.73	0.0998
94	0.0138	7.67	0.0395
95	0.0311	8.37	0.0951
96	0.013	1.08	0.0207
97	11.2	> 30	> 30
98	0.0331	6.09	0.0843
99	0.0365	14	0.0787
100	0.0341	14.2	0.134
101	0.00988	0.652	0.0222
102	0.0354	4.65	0.0685
103	0.00866	0.924	0.0222
104	0.00425	0.245	0.00848
105	0.0318	5.31	0.114
106	0.00795	3	3
107	0.00415	0.712	0.0329
108	0.00419	1.71	8
109	0.00629	0.894	0.0473

[1136] BaF3细胞测定

[1137] 使用最初由Daley和Baltimore¹⁶开发的系统,由此修饰IL3依赖性BaF3细胞以表达活化的重组激酶。去除IL3之后,经修饰的细胞依赖于重组激酶的活性来存活和增殖。将表达KIF5B-RET(由Pasi Janne⁷赠予)、KDR和RET^{V804M}(先进细胞动力学公司(Advanced

Cellular Dynamics), 圣地亚哥 (San Diego)) 的BaF3细胞系维持在含有10%FBS和适当抗生素的RPMI-1640培养基中。将未经修饰的BaF3细胞 (WT) 维持在含有10%FBS并补充有10ng/mL重组小鼠IL3 (R&D系统公司 (R&D systems)) 的RPMI-1640培养基中。为了评估化合物IC₅₀, 将细胞以30μL培养基中的每孔1500或3000个细胞铺板进384孔板中, 并使用声学液体处理平台 (LABCYTE) 分配化合物。将细胞在37℃、在湿润的5%CO₂气氛中孵育48小时之后, 通过添加10μL CellTiter-Glo试剂 (普洛麦格公司 (Promega)) 并测量发光来测定活力。

[1138] 细胞活性数据呈现于下表2中。

[1139] 表2-BaF3细胞活性数据

[1140]

实例	KIF5B-RET IC ₅₀ (μM)	KDR IC ₅₀ (μM)	BCR-RET (V804M IC ₅₀ (μM))	BaF3 IC ₅₀ (μM)
1	0.0691	1.93	0.64	2.53
2	0.0348	4.1	0.202	> 10
3	0.0928	3.65	1.5	3.82
4	0.0125	1.92	0.0272	2.54
5	0.038	3.16	0.0848	4.64
6	0.0435	2.42	1.07	3.27
7	0.0346	2.74	0.0859	4.64
8	0.0468	6.89	0.0975	6.89
9	0.0608	4.42	0.0836	> 10
10	0.539	2.39	1.15	4.53
11	0.164	6.05	2.71	8.92
12	0.119	7.39	1.73	> 10
13	0.107	> 10	1.56	> 10
14	0.166	> 10	0.142	> 10
15	1.62	4.91	1.32	4.92
16	5.02	> 10	1.98	> 10
17	0.508	> 10	0.429	> 10
18	0.0111	0.554	0.0143	> 10
19	0.664	5.49	0.615	> 10
20	0.472	> 10	0.711	> 10
21	0.411	> 10	0.41	> 10

[1141]

22	0.138	> 10	0.114	> 10
23	0.265	> 10	0.362	> 10
24	0.38	> 10	0.692	> 10
25	0.21	> 10	1.35	> 10
26	0.46	> 10	0.538	6
27	0.475	4.91	0.556	4.88
28	0.0896	4.24	0.0678	6.4
29	0.0191	4.64	0.151	9.73
30	> 10	> 10	> 10	> 10
31	1.19	> 10	4.29	> 10
32	5.91	> 10	> 10	> 10
33	0.555	> 10	0.308	> 10
34	1.51	> 10	3.87	> 10
35	0.0199	2.07	0.0264	> 10
36	0.0164	1.01	0.0338	6.56
37	0.17	> 10	2.55	> 10
38	0.101	8.24	0.235	> 10
39	0.185	> 10	0.602	> 10
40	0.0159	0.905	0.0779	4.29
41	0.05	3.56	0.129	6.85
42	> 10	> 10	> 10	> 10
43	0.0537	5.03	0.083	> 10
44	3.15	> 10	6.94	> 10
45	3.43	> 10	> 10	> 10
46	> 10	> 10	> 10	> 10
47	0.0417	1.39	0.445	4.6
48	0.0685	6.38	0.117	> 10
49	0.0502	5.88	0.0985	> 10
50	0.192	9.09	0.361	> 10
51	0.71	4.02	1.2	> 10
52	0.0576	6.11	0.243	> 10
52	0.0863	> 10	2.58	> 10
54	0.0137	1.54	0.195	1.75
55	0.308	> 10	0.525	> 10

[1142]

56	0.101	6.83	0.116	> 10
57	0.0245	3.55	0.0345	> 10
58	0.0137	0.754	0.0137	> 10
59	0.0804	3.62	0.12	> 10
60	0.252	7.42	1.32	9.11
61	0.0383	5.11	0.469	> 10
62	0.0716	9.44	0.112	> 10
63	0.091	4.53	0.565	4.37
64	0.0689	3.23	0.55	2.94
65	0.0235	5.4	0.0587	> 10
66	0.488	> 10	3.11	> 10
67	0.467	> 10	3.02	> 10
68	0.0407	> 10	0.0758	> 10
69	0.0303	4.63	0.161	> 10
70	0.1	1.79	1.77	> 10
71	0.00825	0.051	0.0244	0.0539
72	1.75	> 10	2.07	> 10
73	0.0661	2.23	0.0588	> 10
74	0.0724	3.95	0.509	3.42
75	0.106	5.7	0.143	> 10
76	0.28	6.78	0.239	7.45
77	0.153	5.7	0.125	8.44
78	0.0926	4.53	0.147	> 10
79	0.223	> 10	0.208	> 10
80	1.49	> 10	0.561	> 10
81	0.111	> 10	0.34	> 10
82	0.0072	0.871	0.0112	1.8
83	0.0966	3.43	0.214	> 10
84	0.157	> 10	0.427	> 10
85	0.402	> 10	1.4	> 10
86	0.0348	1.42	0.0833	2.24
87	0.0229	0.831	0.578	2.24
88	0.0137	0.458	0.0137	> 10
89	1.82	> 10	4.85	> 10

[1143]	90	0.173	4.77	0.242	> 10
	91	0.0481	3.41	0.048	> 10
	92	0.0646	5.73	0.12	> 10
	93	3.95	> 10	5.38	> 10
	94	1.23	> 10	2.37	> 10
	95	0.331	> 10	0.55	> 10
	96	0.629	> 10	1.1	> 10
	97	0.657	5.44	1.39	8.4
	98	0.455	> 10	0.639	> 10
	99	0.215	8.9	0.417	8.15
	100	0.222	> 10	0.705	6.73
	101	0.349	> 10	0.761	> 10
	102	0.236	> 10	0.458	> 10
	103	0.15	8.42	0.456	> 10
	104	0.544	> 10	1.66	> 10
	105	4.04	> 10	> 10	> 10
	106	0.0581	2.17	0.355	> 10
	107	0.0192	1.99	0.0752	> 10
	108	0.0424	0.948	0.31	> 10
	109	0.0193	1.12	0.109	> 10

[1144] 虽然本文已经出于参考和说明的目的描述了本发明的特定实施例,但是在不脱离由所附权利要求限定的本发明的范围的情况下,各种修改对于本领域技术人员将是显而易见的。

[1145] 参考文献

[1146] [1]Carlomagno,F.,Guida,T.,Anagantil,S.,Vecchio,G.,Fusco,

[1147] A.,Ryan,A.,Billaud,M.,Santoro,M. (2004) .Disease associated mutations at valine 804in the RET receptor tyrosine kinase confer resistance to selective kinase inhibitors.Oncogene 23,6056-6063

[1148] [2]Chao,B.,Briesewitz,R.,Villalona-Calero,M. (2012)RET fusion genes in Non-Small-Cell Lung Cancer.JCO 30,4439-4441.

[1149] [3]Dinér,P.,Alao,J.,Söderland,J.,Sunnerhagen,P.Grotli,M. (2012) J Med Chem 2012 55(10)4872-6

[1150] [4]Elisei,R.,Cosci,B.,Romei,C.,Bottici,V.,Renzini,G.,Molinaro,E.,Agate,L.,Vivaldi,A.,Faviana,P.,Basolo,F.,Miccoli,P.,Berti,P.,Pacini,F.,Pinchera,A. (2008)RET genetic screening in patients with medullary thyroid cancer and their relatives:experience with 807 individuals at one

center. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93,682-687.

[1151] [5] Ju, Y., Lee, W., Shin, J., Lee, S., Bleazard, T., Won, J., Kim, Y., Kim, J., Kang, J., Seo, J. (2011). A transforming KIF5B and RET gene fusion in lung adenocarcinoma revealed from whole-genome and transcriptome sequencing. *Genome Res.* 3,436-445.

[1152] [6] Kohno, T., Ichikawa, H., Totoki, Y., Yasuda, K., Hiramoto, M., Nammo, T., Sakamoto, H., Tsuta, K., Furuta, K., Shimada, Y., Iwakawa, R., Ogiwara, H., Oike, T., Enari, M., Schetter, A., Okayama, H., Haugen, A., Skaug, V., Chiku, S., Yamanaka, I., Arai, Y., Watanabe, S., Sekine, I., Ogawa, S., Harris, C., Tsuda, H., Yoshida, T., Yokota, J., Shibata, T. (2012) KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med.* 12,375-377.

[1153] [7] Lipson, D., Capelletti, M., Yelensky, R., Otto, G., Parker, A., Jaroszi, M., Curran, J., Balasubramanian, S., Bloom, T., Brennan, K., Donahue, A., Downing, S., Frampton, G., Garcia, L., Juhn, F., Mitchell, K., White, E., White, J., Zwirko, Z., Peretz, T., Nechushtan, H., Soussan-Gutman, L., Kim, J., Sasaki, H., Kim, H., Park, S., Ercan, D., Sheehan, C., Ross, J., Cronin, M., Jänne, P., Stephens, P. (2012) Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. *Nat Med.* 12, 382-384.

[1154] [8] Matsubara, D., Kanai, Y., Ishikawa, S., Ohara, S., Yoshimoto, T., Sakatani, T., Oguni, S., Tamura, T., Kataoka, H., Endo, S., Murakami, Y., Aburatani, H., Fukayama, M., Niki, T. (2012). Identification of CCDC6-RET fusion in the human lung adenocarcinoma cell line, LC-2/ad. *J Thorac Oncol.* 12,1872-6.

[1155] [9] Nagilla, M., Brown, R., Cohen, E. (2012). Cabozantinib for the treatment of Advanced Medullary Thyroid Cancer. *Adv Ther* 11,925-934. [10] Santoro, M. and Carlomagno, F. (2006). Drug insight: Small-molecule inhibitors of protein kinases in the treatment of thyroid cancer. *Nature Clinical Practice: Endocrinology and Metabolism* 2,42-52.

[1156] [11] Verbeek, H.H., Alves, M.M., de Groot, J.W., Osinga J, Plukker, J.T., Links, T.P., Hofstra, R.M. (2011). The effects of four different tyrosine kinase inhibitors on medullary and papillary thyroid cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 96,2010-2381.

[1157] [12] Vitagliano, D., De Falco, V., Tamburrino, A., Coluzzi, S., Troncone, G., Chiappetta, G., Ciardiello, F., Tortora, G., Fagin, J., Ryan, A., Carlomagno, F., Santoro, (2011). The tyrosine inhibitor ZD6474 blocks proliferation of RET mutant medullary thyroid carcinoma cells. *Endocrine-related Cancer* 18,1-11.

[1158] [13] Wang, R., Hu, H., Pan, Y., Li, Y., Ye, T., Li, C., Luo, X., Wang, L., Li, H., Zhang, Y., Li, F., Lu, Y., Lu, Q., Xu, J., Garfield, D., Shen, L., Ji, H., Pao, W., Sun, Y., Chen, H. (2012). RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. *JCO* 30,4352-4359.

[1159] [14] Wells, S. and Santoro, M. (2009) Targeting the RET pathway in thyroid

cancer.Clin Can Res.15,7119-7123.

[1160] [15]Wells,S.,Gosnell,J.,Gagel,R.,Moley,J.,Pfister,D.,Sosa,J.,Skinner,M.,Krebs,A.,Vasselli,J.,Schlumberger,M.(2012).Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer:a randomized,double-blind phase III trial.JCO 10,134-141.

[1161] [16]Daley,G.Q.;Baltimore,D.Transformation of an interleukin 3-dependent hematopoietic cell line by the chronic myelogenous leukemia-specific P210bcr/abl protein.Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.1988,85,9312-16.