



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109790122 B

(45) 授权公告日 2022.06.24

(21) 申请号 201780061509.9

(22) 申请日 2017.08.09

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109790122 A

(43) 申请公布日 2019.05.21

(30) 优先权数据
2016-158038 2016.08.10 JP
2017-016275 2017.01.31 JP(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.04.03(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2017/028928 2017.08.09(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/030466 JA 2018.02.15(73) 专利权人 武田药品工业株式会社
地址 日本大阪府(72) 发明人 藤本润 刘鑫 仓泽修 高木辉文
D·R·凯利 坂野浩 浅野恭臣
小岛拓人(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理人 封新琴(51) Int.Cl.
C07D 213/42 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4406 (2006.01)A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 213/65 (2006.01)
C07D 213/68 (2006.01)
C07D 213/73 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)
C07D 239/20 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)
C07D 241/12 (2006.01)
C07D 241/20 (2006.01)
C07D 253/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 105732614 A, 2016.07.06
CN 101151261 A, 2008.03.26
JP 2012530099 A, 2012.11.29 (续)

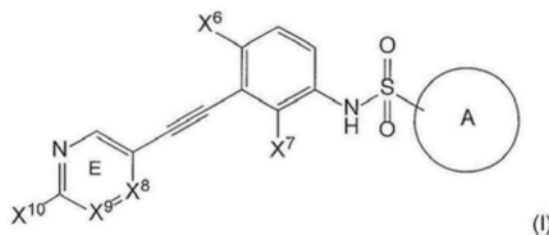
审查员 旭昀

权利要求书5页 说明书191页

(54) 发明名称
杂环化合物

(57) 摘要

本发明的目的是提供一种杂环化合物,其可具有GCN2抑制活性并预期可用于预防和治疗包括癌症在内的GCN2相关疾病等。提供了一种化合物或其盐,由式(I)表示:



(在式中,每个符号如说明书中所定义)。

[转续页]

[接上页]

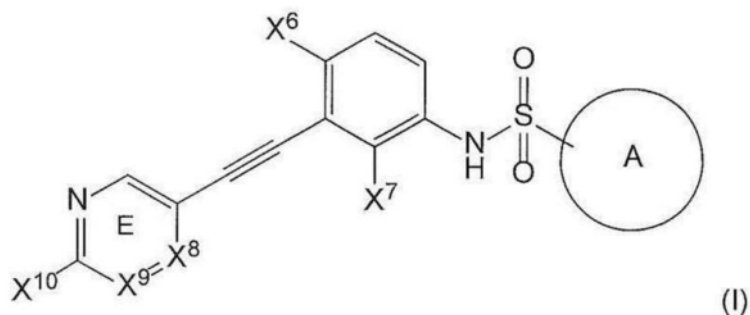
(56) 对比文件

CN 104159901 A, 2014.11.19

CN 104066734 A, 2014.09.24

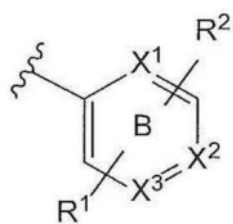
CN 101981033 A, 2011.02.23

1. 一种化合物,所述化合物由式(I)表示:



其中

环A为式:



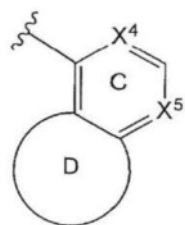
其中环B为任选地被进一步取代的6-元芳环;

X¹、X²和X³中的两个为碳原子,并且其余一个为碳原子或氮原子;

R¹为(1)氯原子、溴原子,(2)甲基、三氟甲基,或(3)被甲基或三氟甲基所取代的羟基基团;

R²为取代基,或者

环A为式:



其中环C为任选地被进一步取代的6-元芳环;

环D为任选地被进一步取代的5-至7-元环;

X⁴和X⁵中之一为碳原子,并且另一个为碳原子或氮原子;

X⁶为氢原子或卤素原子;

X⁷为卤素原子;

环E为任选地被进一步取代的含氮6-元芳环;

X⁸为碳原子或氮原子;

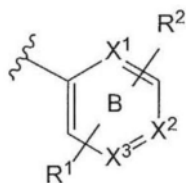
X⁹为碳原子或氮原子;并且

X¹⁰为氢原子或任选地被取代的氨基基团,或

X⁹和X¹⁰彼此键合以形成任选地被取代的环,

或其盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中环A为(1)式:



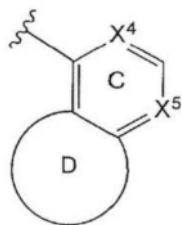
其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子)；

R^1 为(1)氯原子、溴原子，(2)甲基、三氟甲基，或(3)被甲基或三氟甲基所取代的羟基基团；

R^2 为(1)卤素原子，(2)氰基基团，(3)任选地被1至3个选自卤素原子和羟基基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团，(4)任选地被1至3个卤素原子所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团，或(5)单-或二- C_{1-6} 烷基氨基基团；并且

环B任选地进一步被1至3个选自以下的取代基所取代：(1)卤素原子，(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团，和(3) C_{1-6} 烷氧基基团，或者

环A为(2)式：



其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子)；

环C任选地进一步被1至3个卤素原子所取代；

环D为5-至7-元芳族杂环或者5-至7-元非芳族杂环；

环D任选地进一步被1至3个选自(1)卤素原子和(2)羟基基团的取代基所取代；

X^6 为氢原子、氟原子或氯原子；

X^7 为氟原子或氯原子；

X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子)；

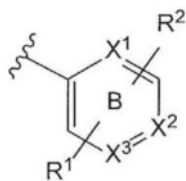
环E任选地进一步被1至3个选自(1) C_{1-6} 烷基基团和(2)氨基基团的取代基所取代；并且

X^{10} 为任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团：(1)任选地被1至3个选自羟基基团和3-至14-元非芳族杂环基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团，(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团，(3)3-至14-元非芳族杂环基团，和(4)任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团所取代的5-至14-元芳族杂环基团；或

X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成5-至14-元芳族杂环，

或其盐。

3. 根据权利要求1所述的化合物，其中环A为(1)式：



其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子)

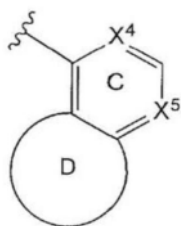
子)；

R^1 为(1)氯原子、溴原子，(2)甲基、三氟甲基，或(3)被甲基或三氟甲基所取代的羟基基团；

R^2 为(1)卤素原子，(2)任选地被1至3个选自卤素原子和羟基基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团，或(3)任选地被1至3个卤素原子所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团；

环B任选地进一步被1至3个选自以下的取代基所取代：(1)卤素原子和(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团，或者

环A为(2)式：



其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子)；

环C任选地进一步被1至3个卤素原子所取代；

环D为5-至7-元非芳族杂环；

X^6 为氢原子、氟原子或氯原子；

X^7 为氟原子或氯原子；

X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子)；

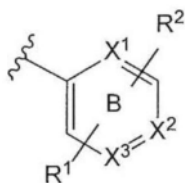
环E任选地进一步被1至3个 C_{1-6} 烷基基团所取代；并且

X^{10} 为任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团：(1)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团，(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团，和(3)3-至14-元非芳族杂环基团；或

X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成5-至14-元芳族杂环，

或其盐。

4. 根据权利要求1所述的化合物，其中环A为式



其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子)；

R^1 为(1)氯原子、溴原子，(2)甲基、三氟甲基，或(3)被甲基或三氟甲基所取代的羟基基团；

R^2 为(1)卤素原子，(2)任选地被1至3个选自卤素原子和羟基基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团，或(3)任选地被1至3个卤素原子所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团；

环B任选地进一步被1至3个选自以下的取代基所取代：(1)卤素原子，和(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团；

X^6 为氢原子、氟原子或氯原子；

X^7 为氟原子或氯原子；

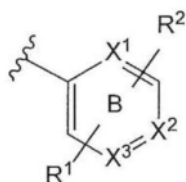
X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、氮原子)；

环E任选地进一步被1至3个 C_{1-6} 烷基基团所取代；并且

X^{10} 为任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团：(1) 任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团，(2) 任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团，和(3) 3-至14-元非芳族杂环基团，

或其盐。

5. 根据权利要求1所述的化合物，其中环A为式



其中环B任选地进一步被1至3个选自以下的取代基所取代：(1) 卤素原子，和(2) 任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团；

X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)；

R^1 为(1) 氯原子、溴原子，(2) 甲基、三氟甲基，或(3) 被甲基或三氟甲基所取代的羟基基团；

R^2 为(1) 卤素原子，(2) 任选地被1至3个选自卤素原子和羟基基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团，或(3) 任选地被1至3个卤素原子所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团；

X^6 为氢原子、氟原子或氯原子；

X^7 为氟原子或氯原子；

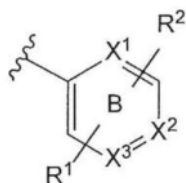
X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、氮原子)；

环E任选地进一步被1至3个 C_{1-6} 烷基基团所取代；并且

X^{10} 为任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团：(1) 任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团，(2) 任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团，和(3) 3-至14-元非芳族杂环基团，

或其盐。

6. 根据权利要求1所述的化合物，其中环A为式



其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、氮原子)；

R^1 为(1) 氯原子、溴原子，(2) 甲基、三氟甲基，或(3) 被甲基或三氟甲基所取代的羟基基团；

R^2 为(1) 卤素原子，(2) 任选地被1至3个选自卤素原子和羟基基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团，或(3) 任选地被1至3个卤素原子所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团；

X^6 为氢原子、氟原子或氯原子；

X^7 为氟原子或氯原子；

X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、氮原子)；

环E任选地进一步被1至3个 C_{1-6} 烷基基团所取代；并且

X^{10} 为任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团：(1) 任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团，(2) 任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团，和(3) 3-至14-元非芳族杂环基团，

或其盐。

7. N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺或其盐。

8. 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((反式-4-羟基环己基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺或其盐。

9. 2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(((2R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)苯磺酰胺或其盐。

10. 一种药物，所述药物包含根据权利要求1所述的化合物或其盐。

11. 根据权利要求10所述的药物，所述药物为癌症的预防或治疗剂。

12. 根据权利要求1所述的化合物或其盐在制备用于在哺乳动物中抑制GCN2的药物中的用途。

13. 根据权利要求1所述的化合物或其盐用于制备癌症的预防或治疗剂的用途。

杂环化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种杂环化合物、其制备方法及其用途,该杂环化合物可具有一般性调控阻遏蛋白激酶2 (GCN2) 抑制作用并预期可用于预防或治疗包括癌症等在内的GCN2相关疾病。

背景技术

[0002] 当细胞适应应激条件如缺氧和营养不良时,综合应激反应 (ISR) 将发挥重要作用 (非专利文献1)。ISR受4种eIF2 α 激酶 (EIF2AK) 调节: 血红素调节的起始因子2 α 激酶 (HRI)、双链RNA激活的蛋白激酶 (PKR)、PKR样内质网激酶 (PERK)、GCN2。这些EIF2AK在特定应激下被激活并磷酸化蛋白质翻译起始调节因子eIF2 α 。已知GCN2通过氨基酸饥饿、紫外线辐照等活化。认为GCN2对eIF2 α 的磷酸化在其下游引起活化转录因子4 (ATF4) 的表达并参与氨基酸合成、代谢、细胞死亡等。

[0003] 在肿瘤内微环境中,血管生成可能随着癌细胞等的异常增殖而局部不足。当血液供应停滞时,将诱发缺氧或营养不足的状态。癌细胞通过克服这些严苛环境而具有生存能力,从而支持肿瘤生长。

[0004] 据称GCN2/eIF2 α /ATF4途径具有在氨基酸饥饿状态下的细胞存活和增殖中起重要作用的可能性并且参与肿瘤中的血管生成 (非专利文献2、3)。另外,据报道,与正常组织相比,GCN2在某些肿瘤中显示出高表达 (非专利文献3)。

[0005] 作为抑制GCN2的化合物,已知专利文献1-3等中记载的化合物。然而,没有具体披露抗癌作用和对由GCN2抑制引起的其他疾病的预防和治疗作用。非专利文献4披露了Raf抑制剂,专利文献4、5和6披露了嘧啶衍生物和为嘧啶基吡咯并吡啶酮衍生物并具有磺酰胺结构的化合物用于治疗癌症和自身免疫疾病。迄今为止,尚无基于GCN2抑制作用以针对癌症和其他疾病的治疗剂推出的化合物。

[0006] [文献列表]

[0007] [专利文献]

[0008] 专利文献1:WO 2013/110309

[0009] 专利文献2:WO 2014/135244

[0010] 专利文献3:WO 2014/135245

[0011] 专利文献4:WO 2006/082371

[0012] 专利文献5:WO 2010/145998

[0013] 专利文献6:CN105732614

[0014] [非专利文献]

[0015] 非专利文献1:Wek等人,Biochem.Soc.Trans. (2006),34 (Pt1):7-11

[0016] 非专利文献2:Wang等人,Neoplasia,2013年8月,第15卷,No.8,第989-997页

[0017] 非专利文献3:Ye等人,The EMBO Journal (2010),29,No.12,2082-2096

[0018] 非专利文献4:Li等人,ACS Med.Chem.Lett. (2015),6,543-547

发明内容

[0019] [本发明要解决的问题]

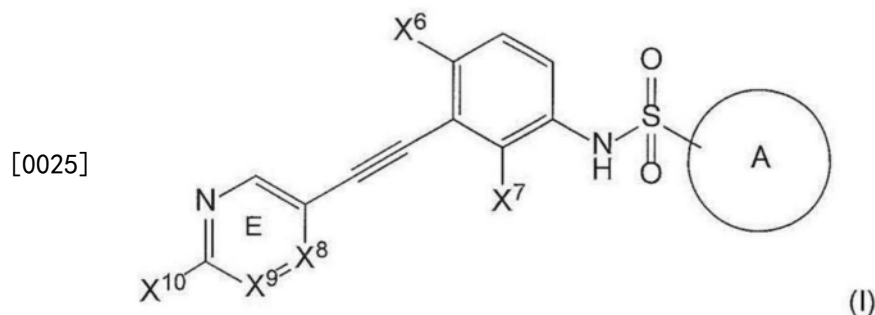
[0020] 本发明的一个目的是提供一种杂环化合物和含有该杂环化合物的药物,该杂环化合物可具有GCN2抑制作用并预期可用于预防或治疗包括癌症等在内的GCN2相关疾病。

[0021] [解决问题的手段]

[0022] 为尝试解决上述问题,本发明人进行了深入的研究,并发现由下式 (I) 表示的化合物可具有优异的GCN2抑制作用,从而完成了本发明。

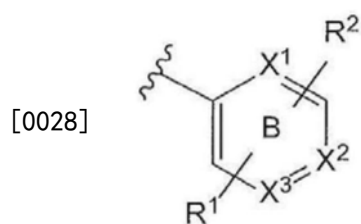
[0023] 因此,本发明提供以下内容。

[0024] [1]由式 (I) 表示的化合物:



[0026] 其中

[0027] 环A为式:



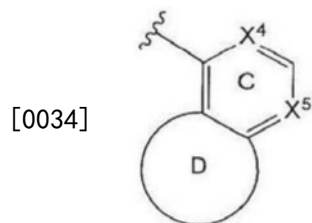
[0029] 其中环B为任选地被进一步取代的6-元芳环;

[0030] X^1 、 X^2 和 X^3 中的两个为碳原子,并且其余一个为碳原子或氮原子;

[0031] R^1 为卤素原子、任选地卤化的甲基或任选地被任选地卤化的甲基所取代的羟基基团;

[0032] R^2 为取代基,或者

[0033] 环A为式:



[0035] 其中环C为任选地被进一步取代的6-元芳环;

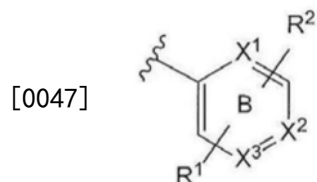
[0036] 环D为任选地被进一步取代的5-至7-元环;

[0037] X^4 和 X^5 中之一为碳原子,并且另一个为碳原子或氮原子;

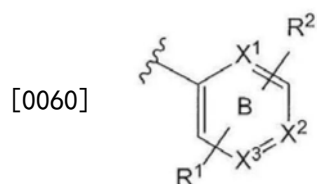
[0038] X^6 为氢原子或卤素原子;

[0039] X^7 为卤素原子;

- [0040] 环E为任选地被进一步取代的含氮6-元芳环；
 [0041] X^8 为碳原子或氮原子；
 [0042] X^9 为碳原子或氮原子；并且
 [0043] X^{10} 为氢原子或任选地被取代的氨基基团，或
 [0044] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成任选地被取代的环，
 [0045] 或其盐（在本说明书中有时缩写为“化合物(I)）。
 [0046] [2][1]的化合物，其中环A为

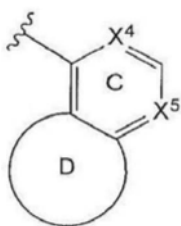


- [0048] 其中环B为任选地被进一步取代的6-元芳环；
 [0049] X^1 、 X^2 和 X^3 中的两个为碳原子，并且其余一个为碳原子或氮原子；
 [0050] R^1 为卤素原子、任选地卤化的甲基或任选地被任选地卤化的甲基所取代的羟基基团；
 [0051] R^2 为取代基；
 [0052] X^6 为氢原子或卤素原子；
 [0053] X^7 为卤素原子；
 [0054] 环E为任选地被进一步取代的含氮6-元芳环；
 [0055] X^8 为碳原子或氮原子；
 [0056] X^9 为碳原子或氮原子；并且
 [0057] X^{10} 为氢原子或任选地被取代的氨基基团，
 [0058] 或其盐。
 [0059] [3][1]的化合物，其中环A为(1)式：



- [0061] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子)；
 [0062] R^1 为(1)氟原子、氯原子、溴原子，(2)甲基、三氟甲基，或(3)任选地被甲基、二氟甲基或三氟甲基取代的羟基基团；
 [0063] R^2 为(1)卤素原子，(2)氰基基团，(3)任选地被1至3个选自卤素原子和羟基基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团，(4)任选地被1至3个卤素原子所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团，或(5)单-或二- C_{1-6} 烷基氨基基团；并且
 [0064] 环B任选地进一步被1至3个选自以下的取代基所取代：(1)卤素原子，(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团，和(3) C_{1-6} 烷氧基基团，或者
 [0065] 环A为(2)式：

[0066]

[0067] 其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子)；

[0068] 环C任选地进一步被1至3个卤素原子所取代；

[0069] 环D为5-至7-元芳族杂环或者5-至7-元非芳族杂环；

[0070] 环D任选地进一步被1至3个选自(1)卤素原子和(2)羟基基团的取代基所取代；

[0071] X^6 为氢原子、氟原子或氯原子；[0072] X^7 为氟原子或氯原子；[0073] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子)；[0074] 环E任选地进一步被1至3个选自(1) C_{1-6} 烷基基团和(2)氨基基团的取代基所取代；

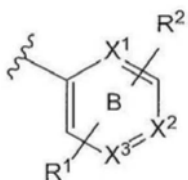
并且

[0075] X^{10} 为任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团：(1)任选地被1至3个选自羟基基团和3-至14-元非芳族杂环基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团，(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团，(3)3-至14-元非芳族杂环基团，和(4)任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团所取代的5-至14-元芳族杂环基团；或[0076] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成5-至14-元芳族杂环，

[0077] 或其盐。

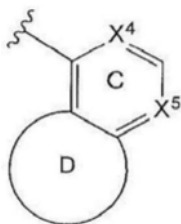
[0078] [4][1]的化合物，其中环A为(1)式：

[0079]

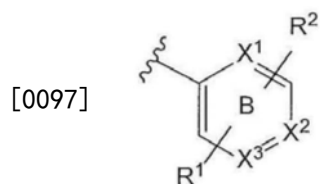
[0080] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子)；[0081] R^1 为(1)氯原子、溴原子，(2)甲基、三氟甲基，或(3)被甲基或三氟甲基所取代的羟基基团；[0082] R^2 为(1)卤素原子，(2)任选地被1至3个选自卤素原子和羟基基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团，或(3)任选地被1至3个卤素原子所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团；[0083] 环B任选地进一步被1至3个选自以下的取代基所取代：(1)卤素原子和(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团，或者

[0084] 环A为(2)式：

[0085]



- [0086] 其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子)；
- [0087] 环C任选地进一步被1至3个卤素原子所取代；
- [0088] 环D为5-至7-元非芳族杂环；
- [0089] X^6 为氢原子、氟原子或氯原子；
- [0090] X^7 为氟原子或氯原子；
- [0091] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子)；
- [0092] 环E任选地进一步被1至3个 C_{1-6} 烷基基团所取代；并且
- [0093] X^{10} 为任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团：(1) 任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团，(2) 任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团，和(3) 3-至14-元非芳族杂环基团；或
- [0094] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成5-至14-元芳族杂环，
- [0095] 或其盐。
- [0096] [5][1]的化合物，其中环A为式：



- [0098] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子)；
- [0099] R^1 为(1) 氯原子、溴原子，(2) 甲基、三氟甲基，或(3) 被甲基或三氟甲基所取代的羟基基团；
- [0100] R^2 为(1) 卤素原子，(2) 任选地被1至3个选自卤素原子和羟基基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团，或(3) 任选地被1至3个卤素原子所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团；
- [0101] 环B任选地进一步被1至3个选自以下的取代基所取代：(1) 卤素原子，和(2) 任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团；
- [0102] X^6 为氢原子、氟原子或氯原子；
- [0103] X^7 为氟原子或氯原子；
- [0104] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、氮原子)；
- [0105] 环E任选地进一步被1至3个 C_{1-6} 烷基基团所取代；并且
- [0106] X^{10} 为任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团：(1) 任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团，(2) 任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团，和(3) 3-至14-元非芳族杂环基团，
- [0107] 或其盐。
- [0108] [6]N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺或其盐。
- [0109] [7]5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((反式-4-羟基环己基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺或其盐。
- [0110] [8]2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(((2R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)苯磺酰胺或其盐。

- [0111] [9]包含[1]的化合物或其盐的药物。
- [0112] [10][9]的药物,其为癌症的预防或治疗剂。
- [0113] [11][9]的药物,其为GCN2抑制剂。
- [0114] [12]一种在哺乳动物中抑制GCN2的方法,其包括向哺乳动物施用有效量的[1]化合物或其盐。
- [0115] [13]一种在哺乳动物中预防或治疗癌症的方法,其包括向哺乳动物施用有效量的[1]化合物或其盐。
- [0116] [14][1]的化合物或其盐用于制备癌症的预防或治疗剂的用途。
- [0117] [15][1]的化合物或其盐,其被用于预防或治疗癌症。
- [0118] [本发明的效果]
- [0119] 根据本发明,提供了一种杂环化合物和含有该杂环化合物的药物,该杂环化合物可具有GCN2抑制作用并预期可用于预防或治疗包括癌症等在内的GCN2相关疾病。

具体实施方式

[0120] 本说明书中使用的每个取代基的定义将在下面详细描述。除非特别指出,否则每个取代基如下文所定义。

[0121] 在本说明书中,“卤素原子”的实例包括氟、氯、溴和碘。

[0122] 在本说明书中,“C₁₋₆烷基基团”的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、1-乙基丙基、己基、异己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基和2-乙基丁基。

[0123] 在本说明书中,“任选地卤化的C₁₋₆烷基基团”包括任选地具有1至7个、优选地1至5个卤素原子的C₁₋₆烷基基团。其具体实例包括甲基、氯甲基、二氟甲基、三氯甲基、三氟甲基、乙基、2-溴乙基、2,2,2-三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、丙基、2,2-二氟丙基、3,3,3-三氟丙基、异丙基、丁基、4,4,4-三氟丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、5,5,5-三氟戊基、己基和6,6,6-三氟己基。

[0124] 在本说明书中,“C₂₋₆烯基基团”的实例包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-己烯基、3-己烯基和5-己烯基。

[0125] 在本说明书中,“C₂₋₆炔基基团”的实例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基和4-甲基-2-戊炔基。

[0126] 在本说明书中,“C₃₋₁₀环烷基基团”的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、双环[2.2.1]庚基、双环[2.2.2]辛基、双环[3.2.1]辛基和金刚烷基。

[0127] 在本说明书中,“任选地卤化的C₃₋₁₀环烷基基团”包括任选地具有1至7个、优选地1至5个卤素原子的C₃₋₁₀环烷基基团。其具体实例包括环丙基、2,2-二氟环丙基、2,3-二氟环丙基、环丁基、二氟环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0128] 在本说明书中,“C₃₋₁₀环烯基基团”的实例包括环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。

[0129] 在本说明书中,“C₆₋₁₄芳基基团”的实例包括苯基、1-萘基、2-萘基、1-蒽基、2-蒽基

和9-蒎基。

[0130] 在本说明书中，“ C_{7-16} 芳烷基基团”的实例包括苄基、苯乙基、萘甲基和苯丙基。

[0131] 在本说明书中，“ C_{1-6} 烷氧基基团”的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基和己氧基。

[0132] 在本说明书中，“任选地卤化的 C_{1-6} 烷氧基基团”包括任选地具有1至7个、优选地1至5个卤素原子的 C_{1-6} 烷氧基基团。其具体实例包括甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、4,4,4-三氟丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、戊氧基和己氧基。

[0133] 在本说明书中，“ C_{3-10} 环烷氧基基团”的实例包括环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、环庚氧基和环辛氧基。

[0134] 在本说明书中，“ C_{1-6} 烷硫基基团”的实例包括甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、戊硫基和己硫基。

[0135] 在本说明书中，“任选地卤化的 C_{1-6} 烷硫基基团”的实例包括任选地具有1至7个、优选地1至5个卤素原子的 C_{1-6} 烷硫基基团。其具体实例包括甲硫基、二氟甲硫基、三氟甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、4,4,4-三氟丁硫基、戊硫基和己硫基。

[0136] 在本说明书中，“ C_{1-6} 烷基-羰基基团”的实例包括乙酰基、丙酰基、丁酰基、2-甲基丙酰基、戊酰基、3-甲基丁酰基、2-甲基丁酰基、2,2-二甲基丙酰基、己酰基和庚酰基。

[0137] 在本说明书中，“任选地卤化的 C_{1-6} 烷基-羰基基团”的实例包括任选地具有1至7个、优选地1至5个卤素原子的 C_{1-6} 烷基-羰基基团。其具体实例包括乙酰基、氯乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基和己酰基。

[0138] 在本说明书中，“ C_{1-6} 烷氧基-羰基基团”的实例包括甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、戊氧基羰基和己氧基羰基。

[0139] 在本说明书中，“ C_{6-14} 芳基-羰基基团”的实例包括苯甲酰基、1-萘甲酰基和2-萘甲酰基。

[0140] 在本说明书中，“ C_{7-16} 芳烷基-羰基基团”的实例包括苯乙酰基和苯丙酰基。

[0141] 在本说明书中，“5-至14-元芳族杂环基羰基基团”的实例包括烟酰基、异烟酰基、噻吩甲酰基和呋喃甲酰基。

[0142] 在本说明书中，“3-至14-元非芳族杂环基羰基基团”的实例包括吗啉基羰基、哌啶基羰基和吡咯烷基羰基。

[0143] 在本说明书中，“单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基基团”的实例包括甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基、二甲基氨基甲酰基、二乙基氨基甲酰基和N-乙基-N-甲基氨基甲酰基。

[0144] 在本说明书中，“单-或二- C_{7-16} 芳烷基-氨基甲酰基基团”的实例包括苄基氨基甲酰基和苯乙基氨基甲酰基。

[0145] 在本说明书中，“ C_{1-6} 烷基磺酰基基团”的实例包括甲基磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基、异丙基磺酰基、丁基磺酰基、仲丁基磺酰基和叔丁基磺酰基。

[0146] 在本说明书中，“任选地卤化的 C_{1-6} 烷基磺酰基基团”的实例包括任选地具有1至7个、优选地1至5个卤素原子的 C_{1-6} 烷基磺酰基基团。其具体实例包括甲基磺酰基、二氟甲基磺酰基、三氟甲基磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基、异丙基磺酰基、丁基磺酰基、4,4,4-三

氟丁基磺酰基、戊基磺酰基和己基磺酰基。

[0147] 在本说明书中，“C₆₋₁₄芳基磺酰基基团”的实例包括苯基磺酰基、1-萘基磺酰基和2-萘基磺酰基。

[0148] 在本说明书中，“取代基”的实例包括卤素原子、氰基基团、硝基基团、任选地取代的烃基团、任选地取代的杂环基团、酰基基团、任选地取代的氨基基团、任选地取代的氨基甲酰基基团、任选地取代的硫代氨基甲酰基基团、任选地取代的氨磺酰基基团、任选地取代的羟基基团、任选地取代的硫烷基(SH)基团和任选地取代的甲硅烷基基团。

[0149] 在本说明书中，“烃基团”(包括“任选地取代的烃基团”的“烃基团”)包括C₁₋₆烷基基团、C₂₋₆烯基基团、C₂₋₆炔基基团、C₃₋₁₀环烷基基团、C₃₋₁₀环烯基基团、C₆₋₁₄芳基基团和C₇₋₁₆芳烷基基团。

[0150] 在本说明书中，“任选地取代的烃基团”的实例包括任选地具有选自以下取代基基团A的取代基的烃基团。

[0151] [取代基基团A]

[0152] (1) 卤素原子，

[0153] (2) 硝基基团，

[0154] (3) 氰基基团，

[0155] (4) 氧代基团，

[0156] (5) 羟基基团，

[0157] (6) 任选地卤化的C₁₋₆烷氧基基团，

[0158] (7) C₆₋₁₄芳氧基基团(例如，苯氧基、萘氧基)，

[0159] (8) C₇₋₁₆芳烷氧基基团(例如，苄氧基)，

[0160] (9) 5-至14-元芳族杂环氧基基团(例如，吡啶氧基)，

[0161] (10) 3-至14-元非芳族杂环氧基基团(例如，吗啉基氧基、哌啶基氧基)，

[0162] (11) C₁₋₆烷基-羰氧基基团(例如，乙酰氧基、丙酰氧基)，

[0163] (12) C₆₋₁₄芳基-羰氧基基团(例如，苯甲酰氧基、1-萘甲酰氧基、2-萘甲酰氧基)，

[0164] (13) C₁₋₆烷氧基-羰氧基基团(例如，甲氧基羰氧基、乙氧基羰氧基、丙氧基羰氧基、丁氧基羰氧基)，

[0165] (14) 单-或二-C₁₋₆烷基-氨基甲酰氧基基团(例如，甲基氨基甲酰氧基、乙基氨基甲酰氧基、二甲基氨基甲酰氧基、二乙基氨基甲酰氧基)，

[0166] (15) C₆₋₁₄芳基-氨基甲酰氧基基团(例如，苯基氨基甲酰氧基、萘基氨基甲酰氧基)，

[0167] (16) 5-至14-元芳族杂环基羰氧基基团(例如，烟酰氧基)，

[0168] (17) 3-至14-元非芳族杂环基羰氧基基团(例如，吗啉基羰氧基、哌啶基羰氧基)，

[0169] (18) 任选地卤化的C₁₋₆烷基磺酰氧基基团(例如，甲基磺酰氧基、三氟甲基磺酰氧基)，

[0170] (19) 任选地被C₁₋₆烷基基团取代的C₆₋₁₄芳基磺酰氧基基团(例如，苯基磺酰氧基、甲苯磺酰氧基)，

[0171] (20) 任选地卤化的C₁₋₆烷硫基基团，

[0172] (21) 5-至14-元芳族杂环基团，

- [0173] (22) 3-至14-元非芳族杂环基团，
- [0174] (23) 甲酰基基团，
- [0175] (24) 羧基基团，
- [0176] (25) 任选地卤化的C₁₋₆烷基-羰基基团，
- [0177] (26) C₆₋₁₄芳基-羰基基团，
- [0178] (27) 5-至14-元芳族杂环基羰基基团，
- [0179] (28) 3-至14-元非芳族杂环基羰基基团，
- [0180] (29) C₁₋₆烷氧基-羰基基团，
- [0181] (30) C₆₋₁₄芳氧基-羰基基团(例如，苯氧基羰基、1-萘氧基羰基、2-萘氧基羰基)，
- [0182] (31) C₇₋₁₆芳烷氧基-羰基基团(例如，苄氧基羰基、苯乙氧基羰基)，
- [0183] (32) 氨基甲酰基基团，
- [0184] (33) 硫代氨基甲酰基基团，
- [0185] (34) 单-或二-C₁₋₆烷基-氨基甲酰基基团，
- [0186] (35) C₆₋₁₄芳基-氨基甲酰基基团(例如，苯基氨基甲酰基)，
- [0187] (36) 5-至14-元芳族杂环基氨基甲酰基基团(例如，吡啶基氨基甲酰基、噻吩基氨基甲酰基)，
- [0188] (37) 3-至14-元非芳族杂环基氨基甲酰基基团(例如，吗啉基氨基甲酰基、哌啶基氨基甲酰基)，
- [0189] (38) 任选地卤化的C₁₋₆烷基磺酰基基团，
- [0190] (39) C₆₋₁₄芳基磺酰基基团，
- [0191] (40) 5-至14-元芳族杂环基磺酰基基团(例如，吡啶基磺酰基、噻吩基磺酰基)，
- [0192] (41) 任选地卤化的C₁₋₆烷基亚磺酰基基团，
- [0193] (42) C₆₋₁₄芳基亚磺酰基基团(例如，苯基亚磺酰基、1-萘基亚磺酰基、2-萘基亚磺酰基)，
- [0194] (43) 5-至14-元芳族杂环基亚磺酰基基团(例如，吡啶基亚磺酰基、噻吩基亚磺酰基)，
- [0195] (44) 氨基基团，
- [0196] (45) 单-或二-C₁₋₆烷基氨基基团(例如，甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、二丁基氨基、N-乙基-N-甲基氨基)，
- [0197] (46) 单-或二-C₆₋₁₄芳基氨基基团(例如，苯基氨基)，
- [0198] (47) 5-至14-元芳族杂环基氨基基团(例如，吡啶基氨基)，
- [0199] (48) C₇₋₁₆芳烷基氨基基团(例如，苄基氨基)，
- [0200] (49) 甲酰基氨基基团，
- [0201] (50) C₁₋₆烷基-羰基氨基基团(例如，乙酰基氨基、丙酰基氨基、丁酰基氨基)，
- [0202] (51) (C₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基-羰基)氨基基团(例如，N-乙酰基-N-甲基氨基)，
- [0203] (52) C₆₋₁₄芳基-羰基氨基基团(例如，苯基羰基氨基、萘基羰基氨基)，
- [0204] (53) C₁₋₆烷氧基-羰基氨基基团(例如，甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、丙氧基羰基氨基、丁氧基羰基氨基、叔丁氧基羰基氨基)，
- [0205] (54) C₇₋₁₆芳烷氧基-羰基氨基基团(例如，苄氧基羰基氨基)，

- [0206] (55) C_{1-6} 烷基磺酰基氨基基团(例如,甲基磺酰基氨基、乙基磺酰基氨基),
- [0207] (56) 任选地被 C_{1-6} 烷基基团取代的 C_{6-14} 芳基磺酰基氨基基团(例如,苯基磺酰基氨基、甲苯磺酰基氨基),
- [0208] (57) 任选地卤化的 C_{1-6} 烷基基团,
- [0209] (58) C_{2-6} 烯基基团,
- [0210] (59) C_{2-6} 炔基基团,
- [0211] (60) C_{3-10} 环烷基基团,
- [0212] (61) C_{3-10} 环烯基基团,和
- [0213] (62) C_{6-14} 芳基基团。
- [0214] “任选地取代的烃基团”中的上述取代基的数目为例如1至5、优选1至3。当取代基的数目为两个或更多个时,各个取代基可相同或不同。
- [0215] 在本说明书中,“杂环基基团”(包括“任选地取代的杂环基团”的“杂环基团”)的实例包括(i)芳族杂环基团、(ii)非芳族杂环基团和(iii)7-至10-元桥接杂环基团,其各含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子作为除碳原子外的构成环的原子。
- [0216] 在本说明书中,“芳族杂环基团”(包括“5-至14-元芳族杂环基团”)的实例包括5-至14-元(优选地5-至10-元)芳族杂环基团,其含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子作为除碳原子外的构成环的原子。
- [0217] “芳族杂环基团”的优选实例包括5-或6-元单环芳族杂环基团如噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基等;和8-至14-元稠合多环(优选地双或三环)芳族杂环基团如苯并噻吩基、苯并呋喃基、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、苯并三唑基、咪唑并吡啶基、噻吩并吡啶基、呋喃并吡啶基、吡咯并吡啶基、吡唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、咪唑并吡嗪基、咪唑并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、呋喃并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、噁唑并嘧啶基、噻唑并嘧啶基、吡唑并三嗪基、萘并[2,3-b]噻吩基、吩噻噻基、吲哚基、异吲哚基、1H-吲唑基、嘌呤基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、萘啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、邻二氮杂萘基、咔唑基、 β -咔啉基、菲啶基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基等。
- [0218] 在本说明书中,“非芳族杂环基团”(包括“3-至14-元非芳族杂环基团”)的实例包括3-至14-元(优选地4-至10-元)非芳族杂环基团,其含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子作为除碳原子外的构成环的原子。
- [0219] “非芳族杂环基团”的优选实例包括3-至8-元单环非芳族杂环基团如氮丙啶基、环氧乙烷基、硫杂丙环基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、四氢异噻唑基、四氢噁唑基、四氢异噁唑基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡啶基、二氢吡啶基、二氢噻喃基、四氢嘧啶基、四氢哒嗪基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉基、硫代吗啉基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、氮杂卓基、氧杂环庚烷基、氮杂环辛烷基、二氮杂环辛烷基等;和9-至14-元稠合多环(优选地双或三环)非芳族杂环基团如二氢苯并呋喃基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并噁唑基、二氢苯并噻唑基、二氢苯并异噻唑基、二

氢萘并[2,3-b]噻吩基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、4H-喹啉基、吡啶基、异吡啶基、四氢噻吩并[2,3-c]吡啶基、四氢苯并氮杂卓基、四氢喹啉基、四氢菲啶基、六氢吩噻嗪基、六氢吩噻嗪基、四氢酞嗪基、四氢萘啶基、四氢喹啉基、四氢邻二氮杂萘基、四氢呋喃基、四氢-β-呋喃基、四氢吡啶基、四氢噻嗪基、四氢噻吨基、八氢异喹啉基等。

[0220] 在本说明书中，“7-至10-元桥接杂环基团”的优选实例包括奎宁环基和7-氮杂双环[2.2.1]庚基。

[0221] 在本说明书中，“含氮杂环基团”的实例包括含至少一个氮原子作为构成环的原子的“杂环基团”。

[0222] 在本说明书中，“任选地取代的杂环基团”的实例包括任选地具有选自前述取代基基团A的取代基的杂环基团。

[0223] “任选地取代的杂环基团”中的取代基的数目为例如1至3。当取代基的数目为两个或更多个时，各个取代基可相同或不同。

[0224] 在本说明书中，“酰基基团”的实例包括甲酰基基团、羧基基团、氨基甲酰基基团、硫代氨基甲酰基基团、亚磺基基团、磺基基团、氨基磺酰基基团和膦酰基基团，各自任选地具有“1或2个选自C₁₋₆烷基基团、C₂₋₆烯基基团、C₃₋₁₀环烷基基团、C₃₋₁₀环烯基基团、C₆₋₁₄芳基基团、C₇₋₁₆芳烷基基团、5-至14-元芳族杂环基团和3-至14-元非芳族杂环基团的取代基，其各自任选地具有1至3个选自卤素原子、任选地卤化的C₁₋₆烷氧基基团、羟基基团、硝基基团、氰基基团、氨基基团和氨基甲酰基基团的取代基”。

[0225] “酰基基团”的实例还包括烃-磺酰基基团、杂环基磺酰基基团、烃-亚磺酰基基团和杂环基亚磺酰基基团。

[0226] 这里，烃-磺酰基基团指与烃基团键合的磺酰基基团，杂环基磺酰基基团指与杂环基团键合的磺酰基基团，烃-亚磺酰基基团指与烃基团键合的亚磺酰基基团，杂环基亚磺酰基基团指与杂环基团键合的亚磺酰基基团。

[0227] “酰基基团”的优选实例包括甲酰基基团、羧基基团、C₁₋₆烷基-羰基基团、C₂₋₆烯基-羰基基团(例如，巴豆酰基)、C₃₋₁₀环烷基-羰基基团(例如，环丁烷羰基、环戊烷羰基、环庚烷羰基)、C₃₋₁₀环烯基-羰基基团(例如，2-环己烯羰基)、C₆₋₁₄芳基-羰基基团、C₇₋₁₆芳烷基-羰基基团、5-至14-元芳族杂环基羰基基团、3-至14-元非芳族杂环基羰基基团、C₁₋₆烷氧基-羰基基团、C₆₋₁₄芳氧基-羰基基团(例如，苯氧基羰基、萘氧基羰基)、C₇₋₁₆芳烷氧基-羰基基团(例如，苄氧基羰基、苄乙氧基羰基)、氨基甲酰基基团、单-或二-C₁₋₆烷基-氨基甲酰基基团、单-或二-C₂₋₆烯基-氨基甲酰基基团(例如，二烯丙基氨基甲酰基)、单-或二-C₃₋₁₀环烷基-氨基甲酰基基团(例如，环丙基氨基甲酰基)、单-或二-C₆₋₁₄芳基-氨基甲酰基基团(例如，苯基氨基甲酰基)、单-或二-C₇₋₁₆芳烷基-氨基甲酰基基团、5-至14-元芳族杂环基氨基甲酰基基团(例如，吡啶基氨基甲酰基)、硫代氨基甲酰基基团、单-或二-C₁₋₆烷基-硫代氨基甲酰基基团(例如，甲基硫代氨基甲酰基基团、N-乙基-N-甲基硫代氨基甲酰基)、单-或二-C₂₋₆烯基-硫代氨基甲酰基基团(例如，二烯丙基硫代氨基甲酰基)、单-或二-C₃₋₁₀环烷基-硫代氨基甲酰基基团(例如，环丙基硫代氨基甲酰基、环己基硫代氨基甲酰基)、单-或二-C₆₋₁₄芳基-硫代氨基甲酰基基团(例如，苯基硫代氨基甲酰基)、单-或二-C₇₋₁₆芳烷基-硫代氨基甲酰基基团(例如，苄基硫代氨基甲酰基、苄乙基硫代氨基甲酰基)、5-至14-元芳族杂环基硫代氨基甲酰基基团(例如，吡啶基硫代氨基甲酰基)、亚磺基基团、C₁₋₆烷基亚磺酰基基团(例如，甲基

亚磺酰基、乙基亚磺酰基)、磺基基团、 C_{1-6} 烷基磺酰基基团、 C_{6-14} 芳基磺酰基基团、膦基团和单-或二- C_{1-6} 烷基膦基团(例如,二甲基膦、二乙基膦、二异丙基膦、二丁基膦)。

[0228] 在本说明书中,“任选地取代的氨基基团”的实例包括任选地具有“1或2个选自 C_{1-6} 烷基基团、 C_{2-6} 烯基基团、 C_{3-10} 环烷基基团、 C_{6-14} 芳基基团、 C_{7-16} 芳烷基基团、 C_{1-6} 烷基-羰基基团、 C_{6-14} 芳基-羰基基团、 C_{7-16} 芳烷基-羰基基团、5-至14-元芳族杂环基羰基基团、3-至14-元非芳族杂环基羰基基团、 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团、5-至14-元芳族杂环基团、氨基甲酰基基团、单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基基团、单-或二- C_{7-16} 芳烷基-氨基甲酰基基团、 C_{1-6} 烷基磺酰基基团和 C_{6-14} 芳基磺酰基基团的取代基,其各自任选地具有1至3个选自取代基基团A的取代基”的氨基基团。

[0229] 任选地被取代的氨基基团的优选实例包括氨基基团、单-或二-(任选地卤化的 C_{1-6} 烷基)氨基基团(例如,甲基氨基、三氟甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基、二乙基氨基、丙基氨基、二丁基氨基)、单-或二- C_{2-6} 烯基氨基基团(例如,二烯丙基氨基)、单-或二- C_{3-10} 环烷基氨基基团(例如,环丙基氨基、环己基氨基)、单-或二- C_{6-14} 芳基氨基基团(例如,苯基氨基)、单-或二- C_{7-16} 芳烷基氨基基团(例如,苄基氨基、二苄基氨基)、单-或二-(任选地卤化的 C_{1-6} 烷基)-羰基氨基基团(例如,乙酰基氨基、丙酰基氨基)、单-或二- C_{6-14} 芳基-羰基氨基基团(例如,苯甲酰基氨基)、单-或二- C_{7-16} 芳烷基-羰基氨基基团(例如,苄基羰基氨基)、单-或二-5-至14-元芳族杂环基羰基氨基基团(例如,烟酰基氨基、异烟酰基氨基)、单-或二-3-至14-元非芳族杂环基羰基氨基基团(例如,哌啶基羰基氨基)、单-或二- C_{1-6} 烷氧基-羰基氨基基团(例如,叔丁氧基羰基氨基)、5-至14-元芳族杂环基氨基基团(例如,吡啶基氨基)、氨基甲酰基氨基基团、(单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基)氨基基团(例如,甲基氨基甲酰基氨基)、(单-或二- C_{7-16} 芳烷基-氨基甲酰基)氨基基团(例如,苄基氨基甲酰基氨基)、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基基团(例如,甲基磺酰基氨基、乙基磺酰基氨基)、 C_{6-14} 芳基磺酰基氨基基团(例如,苯基磺酰基氨基)、(C_{1-6} 烷基)(C_{1-6} 烷基-羰基)氨基基团(例如,N-乙酰基-N-甲基氨基)和(C_{1-6} 烷基)(C_{6-14} 芳基-羰基)氨基基团(例如,N-苯甲酰基-N-甲基氨基)。

[0230] 在本说明书中,“任选地被取代的氨基甲酰基基团”的实例包括任选地具有“1或2个选自 C_{1-6} 烷基基团、 C_{2-6} 烯基基团、 C_{3-10} 环烷基基团、 C_{6-14} 芳基基团、 C_{7-16} 芳烷基基团、 C_{1-6} 烷基-羰基基团、 C_{6-14} 芳基-羰基基团、 C_{7-16} 芳烷基-羰基基团、5-至14-元芳族杂环基羰基基团、3-至14-元非芳族杂环基羰基基团、 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团、5-至14-元芳族杂环基团、氨基甲酰基基团、单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基基团和单-或二- C_{7-16} 芳烷基-氨基甲酰基基团的取代基,其各自任选地具有1至3个选自取代基基团A的取代基”的氨基甲酰基基团。

[0231] 任选地被取代的氨基甲酰基基团的优选实例包括氨基甲酰基基团、单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基基团、单-或二- C_{2-6} 烯基-氨基甲酰基基团(例如,二烯丙基氨基甲酰基)、单-或二- C_{3-10} 环烷基-氨基甲酰基基团(例如,环丙基氨基甲酰基、环己基氨基甲酰基)、单-或二- C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基基团(例如,苯基氨基甲酰基)、单-或二- C_{7-16} 芳烷基-氨基甲酰基基团、单-或二- C_{1-6} 烷基-羰基-氨基甲酰基基团(例如,乙酰基氨基甲酰基、丙酰基氨基甲酰基)、单-或二- C_{6-14} 芳基-羰基-氨基甲酰基基团(例如,苯甲酰基氨基甲酰基)和5-至14-元芳族杂环基氨基甲酰基基团(例如,吡啶基氨基甲酰基)。

[0232] 在本说明书中,“任选地被取代的硫代氨基甲酰基基团”的实例包括任选地具有“1或2个选自 C_{1-6} 烷基基团、 C_{2-6} 烯基基团、 C_{3-10} 环烷基基团、 C_{6-14} 芳基基团、 C_{7-16} 芳烷基基团、

C₁₋₆烷基-羰基基团、C₆₋₁₄芳基-羰基基团、C₇₋₁₆芳烷基-羰基基团、5-至14-元芳族杂环基羰基基团、3-至14-元非芳族杂环基羰基基团、C₁₋₆烷氧基-羰基基团、5-至14-元芳族杂环基团、氨基甲酰基基团、单-或二-C₁₋₆烷基-氨基甲酰基基团和单-或二-C₇₋₁₆芳烷基-氨基甲酰基基团的取代基,其各自任选地具有1至3个选自取代基基团A的取代基”的硫代氨基甲酰基基团。

[0233] 任选地被取代的硫代氨基甲酰基基团的优选实例包括硫代氨基甲酰基基团、单-或二-C₁₋₆烷基-硫代氨基甲酰基基团(例如,甲基硫代氨基甲酰基、乙基硫代氨基甲酰基、二甲基硫代氨基甲酰基、二乙基硫代氨基甲酰基、N-乙基-N-甲基硫代氨基甲酰基)、单-或二-C₂₋₆烯基-硫代氨基甲酰基基团(例如,二烯丙基硫代氨基甲酰基)、单-或二-C₃₋₁₀环烷基-硫代氨基甲酰基基团(例如,环丙基硫代氨基甲酰基、环己基硫代氨基甲酰基)、单-或二-C₆₋₁₄芳基-硫代氨基甲酰基基团(例如,苯基硫代氨基甲酰基)、单-或二-C₇₋₁₆芳烷基-硫代氨基甲酰基基团(例如,苄基硫代氨基甲酰基、苄乙基硫代氨基甲酰基)、单-或二-C₁₋₆烷基-羰基-硫代氨基甲酰基基团(例如,乙酰基硫代氨基甲酰基、丙酰基硫代氨基甲酰基)、单-或二-C₆₋₁₄芳基-羰基-硫代氨基甲酰基基团(例如,苯甲酰基硫代氨基甲酰基)和5-至14-元芳族杂环基硫代氨基甲酰基基团(例如,吡啶基硫代氨基甲酰基)。

[0234] 在本说明书中,“任选地被取代的氨磺酰基基团”的实例包括任选地具有“1或2个选自C₁₋₆烷基基团、C₂₋₆烯基基团、C₃₋₁₀环烷基基团、C₆₋₁₄芳基基团、C₇₋₁₆芳烷基基团、C₁₋₆烷基-羰基基团、C₆₋₁₄芳基-羰基基团、C₇₋₁₆芳烷基-羰基基团、5-至14-元芳族杂环基羰基基团、3-至14-元非芳族杂环基羰基基团、C₁₋₆烷氧基-羰基基团、5-至14-元芳族杂环基团、氨基甲酰基基团、单-或二-C₁₋₆烷基-氨基甲酰基基团和单-或二-C₇₋₁₆芳烷基-氨基甲酰基基团的取代基,其各自任选地具有1至3个选自取代基基团A的取代基”的氨磺酰基基团。

[0235] 任选地被取代的氨磺酰基基团的优选实例包括氨磺酰基基团、单-或二-C₁₋₆烷基-氨磺酰基基团(例如,甲基氨磺酰基、乙基氨磺酰基、二甲基氨磺酰基、二乙基氨磺酰基、N-乙基-N-甲基氨磺酰基)、单-或二-C₂₋₆烯基-氨磺酰基基团(例如,二烯丙基氨磺酰基)、单-或二-C₃₋₁₀环烷基-氨磺酰基基团(例如,环丙基氨磺酰基、环己基氨磺酰基)、单-或二-C₆₋₁₄芳基-氨磺酰基基团(例如,苯基氨磺酰基)、单-或二-C₇₋₁₆芳烷基-氨磺酰基基团(例如,苄基氨磺酰基、苄乙基氨磺酰基)、单-或二-C₁₋₆烷基-羰基-氨磺酰基基团(例如,乙酰基氨磺酰基、丙酰基氨磺酰基)、单-或二-C₆₋₁₄芳基-羰基-氨磺酰基基团(例如,苯甲酰基氨磺酰基)和5-至14-元芳族杂环基氨磺酰基基团(例如,吡啶基氨磺酰基)。

[0236] 在本说明书中,“任选地被取代的羟基基团”的实例包括任选地具有“选自C₁₋₆烷基基团、C₂₋₆烯基基团、C₃₋₁₀环烷基基团、C₆₋₁₄芳基基团、C₇₋₁₆芳烷基基团、C₁₋₆烷基-羰基基团、C₆₋₁₄芳基-羰基基团、C₇₋₁₆芳烷基-羰基基团、5-至14-元芳族杂环基羰基基团、3-至14-元非芳族杂环基羰基基团、C₁₋₆烷氧基-羰基基团、5-至14-元芳族杂环基团、氨基甲酰基基团、单-或二-C₁₋₆烷基-氨基甲酰基基团、单-或二-C₇₋₁₆芳烷基-氨基甲酰基基团、C₁₋₆烷基磺酰基基团和C₆₋₁₄芳基磺酰基基团的取代基,其各自任选地具有1至3个选自取代基基团A的取代基”的羟基基团。

[0237] 任选地被取代的羟基基团的优选实例包括羟基基团、C₁₋₆烷氧基基团、C₂₋₆烯氧基基团(例如,丙烯氧基、2-丁烯氧基、2-戊烯氧基、3-己烯氧基)、C₃₋₁₀环烷氧基基团(例如,环己氧基)、C₆₋₁₄芳氧基基团(例如,苯氧基、萘氧基)、C₇₋₁₆芳烷氧基基团(例如,苄氧基、苄乙氧基)

基)、 C_{1-6} 烷基-羰氧基基团(例如,乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、异丁酰氧基、戊酰氧基)、 C_{6-14} 芳基-羰氧基基团(例如,苯甲酰氧基)、 C_{7-16} 芳烷基-羰氧基基团(例如,苄基羰氧基)、5-至14-元芳族杂环基羰氧基基团(例如,烟酰氧基)、3-至14-元非芳族杂环基羰氧基基团(例如,哌啶基羰氧基)、 C_{1-6} 烷氧基-羰氧基基团(例如,叔丁氧基羰氧基)、5-至14-元芳族杂环氧基基团(例如,吡啶氧基)、氨基甲酰氧基基团、 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基基团(例如,甲基氨基甲酰氧基)、 C_{7-16} 芳烷基-氨基甲酰氧基基团(例如,苄基氨基甲酰氧基)、 C_{1-6} 烷基磺酰氧基基团(例如,甲基磺酰氧基、乙基磺酰氧基)和 C_{6-14} 芳基磺酰氧基基团(例如,苯基磺酰氧基)。

[0238] 在本说明书中,“任选地被取代的硫烷基基团”的实例包括任选地具有“选自 C_{1-6} 烷基基团、 C_{2-6} 烯基基团、 C_{3-10} 环烷基基团、 C_{6-14} 芳基基团、 C_{7-16} 芳烷基基团、 C_{1-6} 烷基-羰基基团、 C_{6-14} 芳基-羰基基团和5-至14-元芳族杂环基团的取代基,其各自任选地具有1至3个选自取代基基团A的取代基”的硫烷基基团和卤化硫烷基基团。

[0239] 任选地取代的硫烷基基团的优选实例包括硫烷基(-SH)基团、 C_{1-6} 烷硫基基团、 C_{2-6} 烯硫基基团(例如,烯丙硫基、2-丁烯硫基、2-戊烯硫基、3-己烯硫基)、 C_{3-10} 环烷硫基基团(例如,环己硫基)、 C_{6-14} 芳硫基基团(例如,苯硫基、萘硫基)、 C_{7-16} 芳烷硫基基团(例如,苄硫基、苄乙硫基)、 C_{1-6} 烷基-羰硫基基团(例如,乙酰硫基、丙酰硫基、丁酰硫基、异丁酰硫基、戊酰硫基)、 C_{6-14} 芳基-羰硫基基团(例如,苯甲酰硫基)、5-至14-元芳族杂环硫基基团(例如,吡啶硫基)和卤化硫代基团(例如,五氟硫代)。

[0240] 在本说明书中,“任选地被取代的甲硅烷基基团”的实例包括任选地具有“1至3个选自 C_{1-6} 烷基基团、 C_{2-6} 烯基基团、 C_{3-10} 环烷基基团、 C_{6-14} 芳基基团和 C_{7-16} 芳烷基基团的取代基,其各自任选地具有1至3个选自取代基基团A的取代基”的甲硅烷基基团。

[0241] 任选地被取代的甲硅烷基基团的优选实例包括三- C_{1-6} 烷基甲硅烷基基团(例如,三甲基甲硅烷基、叔丁基(二甲基)甲硅烷基)。

[0242] 在本说明书中,“烃环”的实例包括 C_{6-14} 芳族烃环、 C_{3-10} 环烷烃和 C_{3-10} 环烯烃。

[0243] 在本说明书中,“ C_{6-14} 芳族烃环”的实例包括苯和萘。

[0244] 在本说明书中,“ C_{3-10} 环烷烃”的实例包括环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷和环辛烷。

[0245] 在本说明书中,“ C_{3-10} 环烯烃”的实例包括环丙烯、环丁烯、环戊烯、环己烯、环庚烯和环辛烯。

[0246] 在本说明书中,“杂环”的实例包括芳族杂环和非芳族杂环,其各含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子作为除碳原子外的构成环的原子。

[0247] 在本说明书中,“芳族杂环”的实例包括5-至14-元(优选地5-至10-元)芳族杂环,其含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子作为除碳原子外的构成环的原子。“芳族杂环”的优选实例包括5-或6-元单环芳族杂环如噻吩、呋喃、吡咯、咪唑、吡唑、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑、1,2,4-噻二唑、1,3,4-噻二唑、三唑、四唑、三嗪等;和8-至14-元稠合多环(优选地双或三环)芳族杂环如苯并噻吩、苯并呋喃、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并异噁唑、苯并噻唑、苯并异噻唑、苯并三唑、咪唑并吡啶、噻吩并吡啶、呋喃并吡啶、吡咯并吡啶、吡唑并吡啶、噁唑并吡啶、噻唑并吡啶、咪唑并吡嗪、咪唑并嘧啶、噻吩并嘧啶、呋喃并嘧啶、吡咯并嘧啶、吡唑并嘧啶、噁唑并嘧啶、噻唑并嘧啶。

并嘧啶、吡唑并嘧啶、吡唑并三嗪、萘并[2,3-b]噻吩、吩噻噻、吡啶、异吡啶、1H-吡啶、嘌呤、异喹啉、喹啉、酞嗪、萘啶、喹啉、喹唑啉、邻二氮杂萘、咪唑、 β -咪唑、菲啶、吡啶、吩嗪、吩噻噻、吩噻噻等。

[0248] 在本说明书中,“非芳族杂环”的实例包括3-至14-元(优选地4-至10-元)非芳族杂环,其含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子作为除碳原子外的构成环的原子。“非芳族杂环”的优选实例包括3-至8-元单环非芳族杂环如氮丙啶、环氧乙烷、硫杂丙环、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、四氢噻吩、四氢呋喃、吡咯啉、吡咯烷、咪唑啉、咪唑烷、噁唑啉、噁唑烷、吡唑啉、吡唑烷、噻唑啉、噻唑烷、四氢异噻唑、四氢噁唑、四氢异噁唑、哌啶、哌嗪、四氢吡啶、二氢吡啶、二氢硫代吡喃、四氢嘧啶、四氢哒嗪、二氢吡喃、四氢吡喃、四氢噻喃、吗啉、硫代吗啉、氮杂环庚烷、二氮杂环庚烷、氮杂卓、氮杂环辛烷、二氮杂环辛烷、氧杂环庚烷等;和9-至14-元稠合多环(优选双或三环)非芳族杂环如二氢苯并呋喃、二氢苯并咪唑、二氢苯并噁唑、二氢苯并噻唑、二氢苯并异噻唑、二氢萘并[2,3-b]噻吩、四氢异喹啉、四氢喹啉、4H-喹啉、吡啶啉、异吡啶啉、四氢噻吩并[2,3-c]吡啶、四氢苯并氮杂卓、四氢喹啉、四氢菲啶、六氢吩噻噻、六氢吩噻噻、四氢酞嗪、四氢萘啶、四氢喹唑啉、四氢邻二氮杂萘、四氢咪唑、四氢- β -咪唑、四氢吡啶、四氢噻噻、四氢噻吨、八氢异喹啉等。

[0249] 在本说明书中,“含氮杂环”的实例包括含至少一个氮原子作为构成环的原子的“杂环”。

[0250] 在本说明书中,“任选地被进一步取代的6-元芳环”的“6-元芳环”的实例包括“苯环”和上述具有6个成员的“芳族杂环”,并且作为其取代基,可提及上述“取代基”。

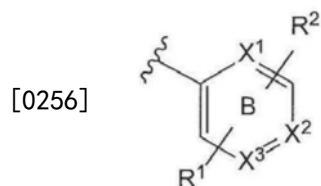
[0251] 在本说明书中,“任选地被进一步取代的5-至7-元环”的“5-元至7-元环”的实例包括上述“烃环”和具有5至7个成员的“杂环”,并且作为其取代基,可提及上述“取代基”。

[0252] 在本说明书中,“任选地被进一步取代的含氮6-元芳环”的“含氮6-元芳环”的实例包括上述含有至少一个氮原子作为构成环的原子并具有6个成员的“芳族杂环”,并且作为其取代基,可提及上述“取代基”。

[0253] 在本说明书中,“任选地取代的环”的“环”的实例包括上述“烃环”和“杂环”,并且作为其取代基,可提及上述“取代基”。

[0254] 式(I)中每个符号的定义将在下文详细描述。

[0255] 环A为(1)式:

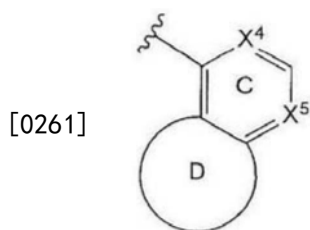


[0257] 其中环B为任选地被进一步取代的6-元芳环;

[0258] X^1 、 X^2 和 X^3 中的两个为碳原子,并且其余一个为碳原子或氮原子;

[0259] R^1 为卤素原子、任选地卤化的甲基或任选地被任选地卤化的甲基所取代的羟基基团;和

[0260] R^2 为取代基,或者为(2)式:



[0262] 其中环C为任选地被进一步取代的6-元芳环；

[0263] 环D为任选地被进一步取代的5-至7-元环；和

[0264] X^4 和 X^5 中的一个为碳原子，另一个为碳原子或氮原子。

[0265] (1) X^1 、 X^2 和 X^3 中的两个为碳原子，其余一个为碳原子或氮原子。也就是说，对于环B，“任选地被进一步取代的6-元芳环”的“6-元芳环”为苯环或吡啶环。

[0266] X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)优选为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子)

[0267] 对于环B，“任选地被进一步取代的6-元芳环”的“6-元芳环”任选地在一个或多个可取代位置处被1-3(优选地1-2,更优选1)个非 R^1 、 R^2 和 $-NH-S(=O)_2$ -基团的取代基进一步取代。此类取代基的实例包括上述“取代基”，优选地，(1)卤素原子(例如，氯原子)，(2)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如，甲基、异丙基)，(3)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如，甲氧基)，(4)羧基基团，(5)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如，乙氧基羰基)或(6)氨基甲酰基基团，更优选地，(1)卤素原子(例如，氯原子)，(2)任选地被1至3个选自羟基基团和 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如，甲氧基羰基)的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如，甲基、异丙基)，(3) C_{1-6} 烷氧基基团(例如，甲氧基)，(4)羧基基团，(5) C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如，乙氧基羰基)或(6)氨基甲酰基基团，进一步优选地，(1)卤素原子(例如，氯原子)，(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如，甲基)或(3) C_{1-6} 烷氧基基团(例如，甲氧基)，特别优选地，(1)卤素原子(例如，氯原子)或(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如，甲基)。当存在多个取代基时，每个取代基可相同或不同。

[0268] R^1 优选为(1)卤素原子(例如，氯原子、溴原子)，(2)任选地卤化的甲基(例如，甲基、三氟甲基)，或(3)任选地被任选地卤化的甲基(例如，甲基、二氟甲基、三氟甲基)所取代的羟基基团，更优选地，(1)氟原子、氯原子、溴原子，(2)甲基、三氟甲基，或(3)被甲基、二氟甲基或三氟甲基所取代的羟基基团，进一步优选地，(1)氯原子、溴原子，(2)甲基、三氟甲基，或(3)被甲基或三氟甲基所取代的羟基基团。

[0269] 对于 R^2 ，“取代基”的实例包括上述“取代基”，优选地，(1)卤素原子(例如，氟原子、氯原子、溴原子)，(2)羟基基团，(3)氰基基团，(4)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如，甲基、异丙基)，(5)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如，甲氧基、乙氧基)，(6)羧基基团，(7)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如，甲氧基羰基、乙氧基羰基)，(8)单-或二- C_{1-6} 烷基氨基基团(例如，甲基氨基)，(9)氨基甲酰基基团或(10)单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基基团(例如，甲基氨基甲酰基)，更优选地，(1)卤素原子(例如，氟原子、氯原子、溴原子)，(2)羟基基团，(3)氰基基团，(4)任选地被1至3个选自卤素原子(例如，氟原子)和羟基基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如，甲基、异丙基)，(5)任选地被1至3个卤素原子(例如，氟原子)所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如，甲氧基、乙氧基)，(6)羧基基团，(7) C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如，甲氧基羰基、乙氧基羰基)，(8)单-或二- C_{1-6} 烷基氨基基团(例如，甲基氨基)，(9)

氨基甲酰基基团或(10)单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基基团(例如,甲基氨基甲酰基),进一步优选地,(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子),(2)氰基基团,(3)任选地被1至3个选自卤素原子(例如,氟原子)和羟基基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),(4)任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)或(5)单-或二- C_{1-6} 烷基氨基基团(例如,甲基氨基),特别优选地,(1)卤素原子(例如,氯原子、溴原子),(2)任选地被1至3个选自卤素原子(例如,氟原子)和羟基基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)或(3)任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)。

[0270] (2)构成环C的 X^4 和 X^5 中的一个为碳原子,另一个为碳原子或氮原子。也就是说,对于环C,“任选地被进一步取代的6-元芳环”的“6-元芳环”为苯环或吡啶环。

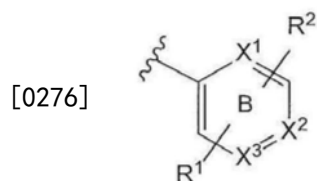
[0271] X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)优选为(碳原子、碳原子)。

[0272] 对于环C,“任选地被进一步取代的6-元芳环”的“6-元芳环”任选地在一个或多个可取代位置处被1-3(优选地1-2,更优选1)个非-NH-S(=O)₂-基团的取代基进一步取代。此类取代基的实例包括上述“取代基”,优选地,卤素原子(例如,氯原子)。当存在多个取代基时,每个取代基可相同或不同。

[0273] 对于环D,“任选地被进一步取代的5-至7-元环”的“5-至7-元环”优选为苯环、5-至7-元芳族杂环(例如,咪唑环、吡唑环、呋喃环、吡啶环)或5-至7-元非芳族杂环(例如,二氢呋喃环),更优选地,苯环、咪唑环、吡唑环、呋喃环、吡啶环或二氢呋喃环,进一步优选地,咪唑环、呋喃环或二氢呋喃环,特别优选地,二氢呋喃环。

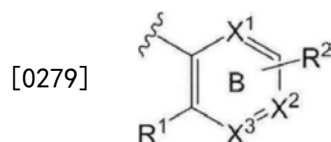
[0274] 对于环D,“任选地被进一步取代的5-至7-元环”的“5-至7-元环”任选地在一个或多个可取代位置处被1-3(优选地1-2、更优选1)个取代基进一步取代。此类取代基的实例包括上述“取代基”,优选地,(1)卤素原子(例如,氯原子),(2)羟基基团或(3) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),更优选地,(1)卤素原子(例如,氯原子)或(2)羟基基团。当存在多个取代基时,每个取代基可相同或不同。

[0275] 在本发明的一个实施方案中,环A优选为式:



[0277] 其中每个符号为如上文所定义。

[0278] 在本发明的一个实施方案中,环A还优选为式:



[0280] 其中每个符号为如上文所定义。

[0281] X^6 为氢原子或卤素原子。

[0282] X^6 优选为氢原子、氟原子或氯原子。

[0283] X^7 为卤素原子。

[0284] X^7 优选为氟原子或氯原子。

[0285] 环E为任选地被进一步取代的含氮6-元芳环, X^8 为碳原子或氮原子, X^9 为碳原子或氮原子, X^{10} 为氢原子或任选地被取代的氨基基团,或者 X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成任选地被取代的环。

[0286] 构成环E的 X^8 和 X^9 各为碳原子或氮原子。也就是说,对于环E,“任选地被进一步取代的含氮6-元芳环”的“含氮6-元芳环”为吡啶环、嘧啶环、吡嗪环或1,2,4-三嗪环。

[0287] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)优选为(碳原子、碳原子)、(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子),更优选地,(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子)。

[0288] 对于环E,“任选地被进一步取代的含氮6-元芳环”的“含氮6-元芳环”任选地在一个或多个可取代位置处被1-3(优选地1-2,更优选1)个非 X^{10} 和 $-C\equiv C-$ 基团的取代基进一步取代。此类取代基的实例包括上述“取代基”,优选地,(1)卤素原子(例如,氟原子、溴原子),(2)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),(3)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)或(4)任选地被取代的氨基基团,更优选地,(1)卤素原子(例如,氟原子、溴原子),(2) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),(3) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)或(4)氨基基团,进一步优选地,(1) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)或(2)氨基基团,特别优选地, C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)。当存在多个取代基时,每个取代基可相同或不同。

[0289] 对于 X^{10} ,“任选地被取代的氨基基团”的取代基的实例包括上述“取代基”,优选地,(1)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、1,1-二甲基丙基、异戊基),(2)任选地被取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环戊基、环己基),(3)任选地被取代的3-至14-元非芳族杂环基团(例如,氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基),(4)任选地被取代的5-至14-元芳族杂环基团(例如,吡啶基),(5)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基-羰基基团(例如,甲基羰基)或(6)任选地被取代的 C_{3-10} 环烷基-羰基基团(例如,环丙基羰基),更优选地,(1)任选地被1-3个选自(i)卤素原子(例如,氟原子)、(ii)羟基基团、(iii)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环丁基、环戊基)、(iv)任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)所取代的3-至14-元非芳族杂环基团(例如,四氢呋喃基、四氢吡喃基)和(v) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、1,1-二甲基丙基、异戊基),(2)任选地被1至3个选自羟基基团和任选地被羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)的取代基所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环戊基、环己基),(3)任选地被1至3个羟基基团所取代的3-至14-元非芳族杂环基团(例如,氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基),(4)任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)所取代的5-至14-元芳族杂环基团(例如,吡啶基),(5) C_{1-6} 烷基-羰基基团(例如,甲基羰基)或(6) C_{3-10} 环烷基-羰基基团(例如,环丙基羰基),进一步优选地,(1)任选地被1至3个选自羟基基团和3-至14-元非芳族杂环基团(例如,四氢呋喃基)的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基),(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环己基),(3)3-至14-元非芳族杂环基团(例如,氧杂环丁烷基、四氢呋喃基)或(4)任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)所取代的5-至14-元芳族杂环基团(例如,吡啶基),特别优选地,(1)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,异丙基),(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环己基)或(3)3-至14-元非

芳族杂环基团(例如,四氢呋喃基)。当存在多个取代基时,每个取代基可相同或不同。

[0290] X^{10} 优选为氢原子或任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团:(1) 任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、1,1-二甲基丙基、异戊基),(2) 任选地被取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环戊基、环己基),(3) 任选地被取代的3-至14-元非芳族杂环基团(例如,氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基),(4) 任选地被取代的5-至14-元芳族杂环基团(例如,吡啶基),(5) 任选地被取代的 C_{1-6} 烷基-羰基基团(例如,甲基羰基)和(6) 任选地被取代的 C_{3-10} 环烷基-羰基基团(例如,环丙基羰基),更优选地,氢原子或任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团:(1) 任选地被1-3个选自(i) 卤素原子(例如,氟原子)、(ii) 羟基基团、(iii) 任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环丁基、环戊基)、(iv) 任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)所取代的3-至14-元非芳族杂环基团(例如,四氢呋喃基、四氢吡喃基)和(v) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、1,1-二甲基丙基、异戊基),(2) 任选地被1至3个选自羟基基团和任选地被羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)的取代基所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环戊基、环己基),(3) 任选地被1至3个羟基基团所取代的3-至14-元非芳族杂环基团(例如,氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基),(4) 任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)所取代的5-至14-元芳族杂环基团(例如,吡啶基),(5) C_{1-6} 烷基-羰基基团(例如,甲基羰基)和(6) C_{3-10} 环烷基-羰基基团(例如,环丙基羰基),进一步优选地,任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团:(1) 任选地被1至3个选自羟基基团和3-至14-元非芳族杂环基团(例如,四氢呋喃基)的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基),(2) 任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环己基),(3) 3-至14-元非芳族杂环基团(例如,氧杂环丁烷基、四氢呋喃基)和(4) 任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)所取代的5-至14-元芳族杂环基团(例如,吡啶基),特别优选地,任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团:(1) 任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,异丙基),(2) 任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环己基)和(3) 3-至14-元非芳族杂环基团(例如,四氢呋喃基)。

[0291] 由彼此键合的 X^9 和 X^{10} 形成的“任选地被取代的环”的“环”的实例包括上述“烃环”和“杂环”,优选地,5-至14-元芳族杂环(例如,吡啶环、吡啶环)或3-至14-元非芳族杂环(例如,二氢吡咯环、四氢吡啶环、二氢噁嗪环),更优选地,5-或6-元单环芳族杂环(例如,吡啶环、吡啶环)或3-至8-元单环非芳族杂环(例如,二氢吡咯环、四氢吡啶环、二氢噁嗪环),进一步优选地,吡啶环、吡啶环、二氢吡咯环、四氢吡啶环(特别地,1,2,3,4-四氢吡啶环)或二氢噁嗪环(特别地,3,4-二氢-2H-1,4-噁嗪环),特别优选地,吡啶环。

[0292] 由彼此键合的 X^9 和 X^{10} 形成的“任选地被取代的环”的“环”任选地在一个或多个可取代位置处被1-3(优选地1-2,更优选1)个取代基所取代。此类取代基的实例包括上述“取代基”,优选地,氧代基团。当存在多个取代基时,每个取代基可相同或不同。

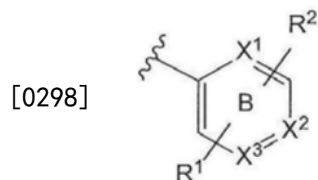
[0293] 在本发明的一个实施方案中,优选地,环E为任选地被进一步取代的含氮6-元芳环, X^8 为碳原子或氮原子, X^9 为碳原子或氮原子, X^{10} 为氢原子或任选地被取代的氨基基团。也就是说,不包括其中 X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成任选地被取代的环的实施方案。

[0294] 在本发明的另一个实施方案中,优选地,环E为任选地被进一步取代的含氮6-元芳环, X^8 为碳原子, X^9 为氮原子, X^{10} 为氢原子或任选地被取代的氨基基团。也就是说,不包括其中 X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成任选地被取代的环的实施方案。这样的化合物具有优异的GCN2抑制活性,并且从药代动力学和毒性方面考虑是特别优选的。

[0295] 化合物(I)的优选实例包括以下化合物。

[0296] [化合物A]

[0297] 化合物(I),其中环A为(1)式:

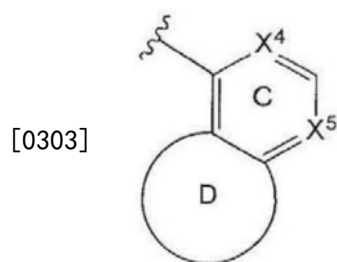


[0299] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子);

[0300] R^1 为(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子),(2)任选地卤化的甲基(例如,甲基、三氟甲基),或(3)被任选地卤化的甲基(例如,甲基、二氟甲基、三氟甲基)所取代的羟基基团;

[0301] R^2 为(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子),(2)氰基基团,(3)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、异丙基),(4)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基、乙氧基),(5)羧基基团,(6)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,甲氧基羰基、乙氧基羰基),(7)氨基甲酰基基团或(8)单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基基团(例如,甲基氨基甲酰基);和

[0302] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氯原子),(2)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),(3)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),(4)羧基基团,(5)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,乙氧基羰基)和(6)氨基甲酰基基团,或者为(2)式:



[0304] 其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子);

[0305] 环C任选地进一步被1-3(优选地1-2、更优选1)个卤素原子(例如,氯原子)所取代;

[0306] 环D为苯环、5-至7-元芳族杂环(例如,吡啶环)或5-至7-元非芳族杂环(例如,二氢呋喃环);

[0307] X^6 为氢原子或卤素原子(例如,氟原子、氯原子);

[0308] X^7 为卤素原子(例如,氟原子、氯原子);

[0309] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、碳原子)、(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子);

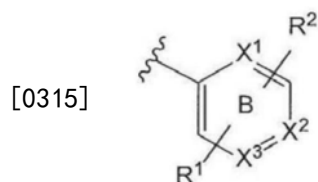
[0310] 环E任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氟原子、溴原子),(2)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),(3)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)和(4)任选地被取代的氨基基团;和

[0311] X^{10} 为氢原子或任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团:(1)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、1,1-二甲基丙基),(2)任选地被取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环戊基、环己基),(3)任选地被取代的3-至14-元非芳族杂环基团(例如,四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基),(4)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基-羰基基团(例如,甲基羰基)和(5)任选地被取代的 C_{3-10} 环烷基-羰基基团(例如,环丙基羰基);或

[0312] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成5-至14-元芳族杂环(例如,吡啶环、吡啶环)或3-至14-元非芳族杂环(例如,四氢吡啶环、二氢噁嗪环),其每一者任选地被取代。

[0313] [化合物B]

[0314] 化合物(I),其中环A为(1)式:

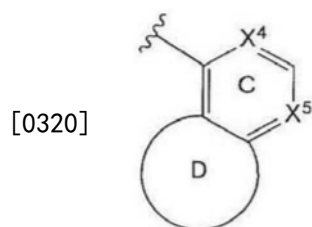


[0316] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子);

[0317] R^1 为(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子),(2)任选地卤化的甲基(例如,甲基、三氟甲基),或(3)被任选地卤化的甲基(例如,甲基、二氟甲基、三氟甲基)所取代的羟基基团;

[0318] R^2 为(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子),(2)氰基基团,(3)任选地被1至3个选自卤素原子(例如,氟原子)和羟基基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、异丙基),(4)任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基、乙氧基),(5)羧基基团,(6) C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,甲氧基羰基、乙氧基羰基),(7)氨基甲酰基基团或(8)单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基基团(例如,甲基氨基甲酰基);

[0319] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氯原子),(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),(3) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),(4)羧基基团,(5) C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,乙氧基羰基)和(6)氨基甲酰基基团,或者为(2)式:



[0321] 其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子);

[0322] 环C任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个卤素原子(例如,氯原子)所取代;

[0323] 环D为苯环、5-至7-元芳族杂环(例如,吡啶环)或5-至7-元非芳族杂环(例如,二氢

呋喃环)；

[0324] X^6 为氢原子或卤素原子(例如,氟原子、氯原子)；

[0325] X^7 为卤素原子(例如,氟原子、氯原子)；

[0326] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、碳原子)、(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子)；

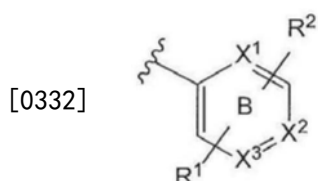
[0327] 环E任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氟原子、溴原子),(2) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),(3) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)和(4)氨基基团;和

[0328] X^{10} 为氢原子或任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团:(1)任选地被1至3个选自羟基基团、任选地被羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环戊基)和 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、1,1二甲基丙基),(2)任选地被1至3个选自羟基基团和任选地被羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环戊基、环己基),(3)任选地被羟基基团所取代的3-至14-元非芳族杂环基团(例如,四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基),(4) C_{1-6} 烷基-羰基基团(例如,甲基羰基)和(5) C_{3-10} 环烷基-羰基基团(例如,环丙基羰基);或

[0329] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成5-至14-元芳族杂环(例如,吡唑环、吡啶环)或3-至14-元非芳族杂环(例如,四氢吡啶环、二氢噁嗪环),其每一者任选地被氧代基团所取代。

[0330] [化合物C]

[0331] 化合物(I),其中环A为(1)式:

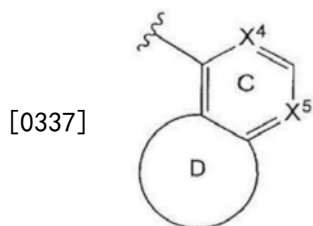


[0333] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子)；

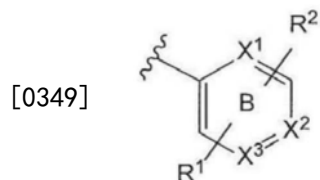
[0334] R^1 为(1)氟原子、氯原子、溴原子,(2)甲基、三氟甲基,或(3)被甲基、二氟甲基或三氟甲基所取代的羟基基团；

[0335] R^2 为(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子),(2)氰基基团,(3)任选地被1至3个选自卤素原子(例如,氟原子)和羟基基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)或(4)任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团；

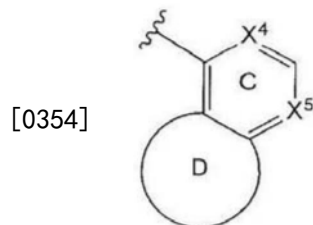
[0336] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氯原子),(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)和(3) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),或者为(2)式:



- [0338] 其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子)；
- [0339] 环C任选地进一步被1-3(优选地1-2、更优选1)个卤素原子(例如,氯原子)所取代；
- [0340] 环D为5-至7-元非芳族杂环(例如,二氢呋喃环)；
- [0341] X^6 为氢原子、氟原子或氯原子；
- [0342] X^7 为氟原子或氯原子；
- [0343] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子)；
- [0344] 环E任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自(1) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)和(2)氨基基团的取代基所取代；和
- [0345] X^{10} 为任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团：(1) 任选地被羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基)，(2) 任选地被羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环己基)和(3) 3-至14-元非芳族杂环基团(例如,四氢呋喃基)；或
- [0346] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成5-至14-元芳族杂环(例如,吡唑环)。
- [0347] [化合物D]
- [0348] 化合物(I),其中环A为(1)式：



- [0350] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子)；
- [0351] R^1 为(1) 氯原子、溴原子，(2) 甲基、三氟甲基，或(3) 被甲基或三氟甲基所取代的羟基基团；
- [0352] R^2 为(1) 卤素原子(例如,氯原子、溴原子)，(2) 任选地被1至3个选自卤素原子(例如,氟原子)和羟基基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)或(3) 任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)；
- [0353] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自(1) 卤素原子(例如,氯原子)和(2) 任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团的取代基所取代,或者为(2)式：



- [0355] 其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子)；
- [0356] 环C任选地进一步被1-3(优选地1-2、更优选1)个卤素原子(例如,氯原子)所取代；
- [0357] 环D为5-至7-元非芳族杂环(例如,二氢呋喃环)；
- [0358] X^6 为氢原子、氟原子或氯原子；
- [0359] X^7 为氟原子或氯原子；
- [0360] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子)；

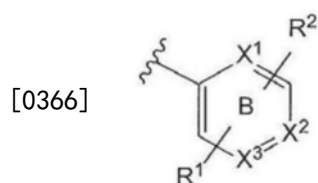
[0361] 环E任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)所取代;和

[0362] X^{10} 为任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团:(1) C_{1-6} 烷基基团(例如,异丙基),(2) C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基)和(3)3-至14-元非芳族杂环基团(例如,四氢呋喃基);或

[0363] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成5-至14-元芳族杂环(例如,吡唑环)。

[0364] [化合物A-1]

[0365] 化合物(I),其中环A为式:



[0367] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子);

[0368] R^1 为(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子),(2)任选地卤化的甲基(例如,甲基、三氟甲基),或(3)被任选地卤化的甲基(例如,甲基、二氟甲基、三氟甲基)所取代的羟基基团;

[0369] R^2 为(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子),(2)氰基基团,(3)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、异丙基),(4)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基、乙氧基),(5)羧基基团,(6)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,甲氧基羰基、乙氧基羰基),(7)氨基甲酰基基团或(8)单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基基团(例如,甲基氨基甲酰基);

[0370] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氯原子),(2)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),(3)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),(4)羧基基团,(5)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,乙氧基羰基)和(6)氨基甲酰基基团;

[0371] X^6 为氢原子或卤素原子(例如,氟原子、氯原子);

[0372] X^7 为卤素原子(例如,氟原子、氯原子);

[0373] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、碳原子)、(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子);

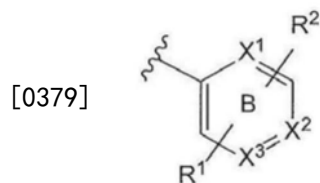
[0374] 环E任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氟原子、溴原子),(2)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),(3)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)和(4)任选地被取代的氨基基团;和

[0375] X^{10} 为氢原子或任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团:(1)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、1,1-二甲基丙基),(2)任选地被取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环戊基、环己基),(3)任选地被取代的3-至14-元非芳族杂环基团(例如,四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基),(4)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基-羰基基团(例如,甲基羰基)和(5)任选地被取代的 C_{3-10} 环烷基-羰基基团(例如,环丙基羰基);或

[0376] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成5-至14-元芳族杂环(例如,吡啶环、吡啶环)或3-至14-元非芳族杂环(例如,四氢吡啶环、二氢噁嗪环),其每一者任选地被取代。

[0377] [化合物B-1]

[0378] 化合物(I),其中环A为式:



[0380] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子);

[0381] R^1 为(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子),(2)任选地卤化的甲基(例如,甲基、三氟甲基),或(3)被任选地卤化的甲基(例如,甲基、二氟甲基、三氟甲基)所取代的羟基基团;

[0382] R^2 为(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子),(2)氰基基团,(3)任选地被1至3个选自卤素原子(例如,氟原子)和羟基基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、异丙基),(4)任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基、乙氧基),(5)羧基基团,(6) C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,甲氧基羰基、乙氧基羰基),(7)氨基甲酰基基团或(8)单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基基团(例如,甲基氨基甲酰基);

[0383] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氯原子),(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),(3) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),(4)羧基基团,(5) C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,乙氧基羰基)和(6)氨基甲酰基基团;

[0384] X^6 为氢原子或卤素原子(例如,氟原子、氯原子);

[0385] X^7 为卤素原子(例如,氟原子、氯原子);

[0386] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、碳原子)、(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子);

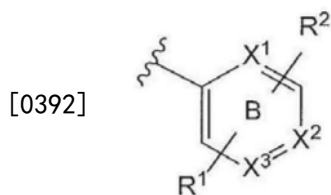
[0387] 环E任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氟原子、溴原子),(2) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),(3) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)和(4)氨基基团;和

[0388] X^{10} 为氢原子或任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团:(1)任选地被1至3个选自羟基基团、任选地被羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环戊基)和 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、1,1二甲基丙基),(2)任选地被1至3个选自羟基基团和任选地被羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环戊基、环己基),(3)任选地被羟基基团所取代的3-至14-元非芳族杂环基团(例如,四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基),(4) C_{1-6} 烷基-羰基基团(例如,甲基羰基)和(5) C_{3-10} 环烷基-羰基基团(例如,环丙基羰基);或

[0389] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成5-至14-元芳族杂环(例如,吡啶环、吡啶环)或3-至14-元非芳族杂环(例如,四氢吡啶环、二氢噁嗪环),其每一者任选地被氧代基团所取代。

[0390] [化合物C-1]

[0391] 化合物(I), 其中环A为式:



[0393] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子);

[0394] R^1 为(1)氟原子、氯原子、溴原子,(2)甲基、三氟甲基,或(3)被甲基、二氟甲基或三氟甲基所取代的羟基基团;

[0395] R^2 为(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子),(2)氰基基团,(3)任选地被1至3个选自卤素原子(例如,氟原子)和羟基基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)或(4)任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团;

[0396] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氯原子),(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)和(3) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基);

[0397] X^6 为氢原子、氟原子或氯原子;

[0398] X^7 为氟原子或氯原子;

[0399] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子);

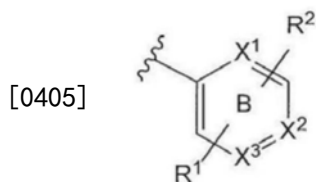
[0400] 环E任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自(1) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)和(2)氨基基团的取代基所取代;和

[0401] X^{10} 为任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团:(1)任选地被羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基),(2)任选地被羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环己基)和(3)3-至14-元非芳族杂环基团(例如,四氢呋喃基);或

[0402] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成5-至14-元芳族杂环(例如,吡唑环)。

[0403] [化合物D-1]

[0404] 化合物(I), 其中环A为式:



[0406] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子);

[0407] R^1 为(1)氯原子、溴原子,(2)甲基、三氟甲基,或(3)被甲基或三氟甲基所取代的羟基基团;

[0408] R^2 为(1)卤素原子(例如,氯原子、溴原子),(2)任选地被1至3个选自卤素原子(例如,氟原子)和羟基基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)或(3)任选地被1至3个

卤素原子(例如,氟原子)所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基);

[0409] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氯原子)和(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团;

[0410] X^6 为氢原子、氟原子或氯原子;

[0411] X^7 为氟原子或氯原子;

[0412] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子);

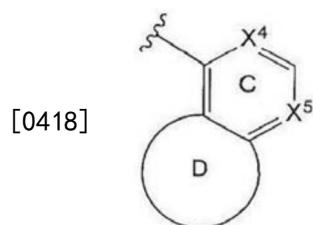
[0413] 环E任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)所取代;和

[0414] X^{10} 为任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团:(1) C_{1-6} 烷基基团(例如,异丙基),(2) C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基)和(3)3-至14-元非芳族杂环基团(例如,四氢呋喃基);或

[0415] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成5-至14-元芳族杂环(例如,吡唑环)。

[0416] [化合物A-2]

[0417] 化合物(I),其中环A为式:



[0419] 其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子);

[0420] 环C任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个卤素原子(例如,氯原子)所取代;

[0421] 环D为苯环、5-至7-元芳族杂环(例如,吡啶环)或5-至7-元非芳族杂环(例如,二氢呋喃环);

[0422] X^6 为卤素原子(例如,氟原子);

[0423] X^7 为卤素原子(例如,氟原子);

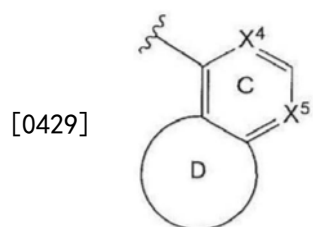
[0424] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、氮原子);和

[0425] X^{10} 为任选地被取代的氨基基团;或

[0426] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成任选地被取代的5-至14-元芳族杂环(例如,吡唑环)。

[0427] [化合物B-2]

[0428] 化合物(I),其中环A为式:



[0430] 其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子);

[0431] 环C任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个卤素原子(例如,氯原子)所取代;

[0432] 环D为苯环、5-至7-元芳族杂环(例如,吡啶环)或5-至7-元非芳族杂环(例如,二氢呋喃环);

[0433] X^6 为卤素原子(例如,氟原子);

[0434] X^7 为卤素原子(例如,氟原子);

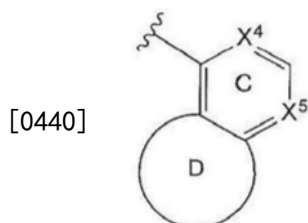
[0435] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、氮原子);和

[0436] X^{10} 为氨基基团;或

[0437] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成5-至14-元芳族杂环(例如,吡唑环)。

[0438] [化合物C-2]

[0439] 化合物(I),其中环A为式:



[0441] 其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子);

[0442] 环C任选地进一步被1-3(优选地1-2、更优选1)个卤素原子(例如,氯原子)所取代;

[0443] 环D为5-至7-元非芳族杂环(例如,二氢呋喃环);

[0444] X^6 为氟原子;

[0445] X^7 为氟原子;

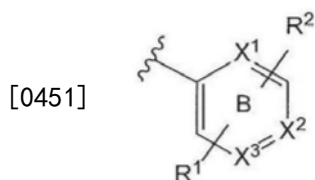
[0446] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、氮原子);和

[0447] X^{10} 为氨基基团;或

[0448] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成5-至14-元芳族杂环(例如,吡唑环)。

[0449] [化合物A-3]

[0450] 化合物(I),其中环A为(1)式:



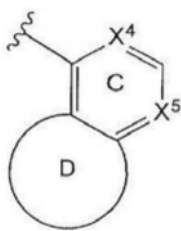
[0452] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子);

[0453] R^1 为(1)卤素原子(例如,氯原子), (2)任选地卤化的甲基(例如,甲基、三氟甲基), 或(3)被任选地卤化的甲基(例如,甲基、二氟甲基、三氟甲基)所取代的羟基基团;

[0454] R^2 为(1)卤素原子(例如,氯原子), (2)氰基基团, (3)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、异丙基), (4)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基、乙氧基), (5)羧基基团, (6)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,甲氧基羰基), (7)氨基甲酰基基团或(8)单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基基团(例如,甲基氨基甲酰基);

[0455] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自(1)卤素原子(例如,氯原子)和(2)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)的取代基所取代,或者为(2)式:

[0456]

[0457] 其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子)；

[0458] 环C任选地进一步被1-3(优选地1-2、更优选1)个卤素原子(例如,氯原子)所取代；

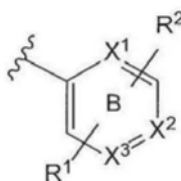
[0459] 环D为5-至7-元非芳族杂环(例如,二氢呋喃环)；

[0460] X^6 为氢原子或卤素原子(例如,氟原子、氯原子)；[0461] X^7 为卤素原子(例如,氟原子、氯原子)；[0462] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、碳原子)、(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子)；[0463] 环E任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氟原子、溴原子),(2)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),(3)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)和(4)任选地被取代的氨基基团；和[0464] X^{10} 为氢原子或任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团:(1)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、1,1-二甲基丙基),(2)任选地被取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环戊基、环己基),(3)任选地被取代的3-至14-元非芳族杂环基团(例如,四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基),(4)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基-羰基基团(例如,甲基羰基)和(5)任选地被取代的 C_{3-10} 环烷基-羰基基团(例如,环丙基羰基)。

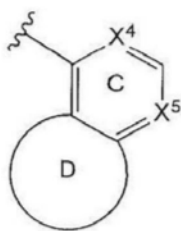
[0465] [化合物B-3]

[0466] 化合物(I),其中环A为(1)式:

[0467]

[0468] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子)；[0469] R^1 为(1)卤素原子(例如,氯原子),(2)任选地卤化的甲基(例如,甲基、三氟甲基),或(3)被任选地卤化的甲基(例如,甲基、二氟甲基、三氟甲基)所取代的羟基基团；[0470] R^2 为(1)卤素原子(例如,氯原子),(2)氰基基团,(3)任选地被1至3个选自卤素原子(例如,氟原子)和羟基基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、异丙基),(4)任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基、乙氧基),(5)羧基基团,(6) C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,甲氧基羰基),(7)氨基甲酰基基团或(8)单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基基团(例如,甲基氨基甲酰基)；[0471] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自(1)卤素原子(例如,氯原子)和(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团的取代基所取代,或者为(2)式:

[0472]

[0473] 其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子)；

[0474] 环C任选地进一步被1-3(优选地1-2、更优选1)个卤素原子(例如,氯原子)所取代；

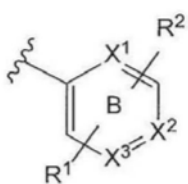
[0475] 环D为5-至7-元非芳族杂环(例如,二氢呋喃环)；

[0476] X^6 为氢原子或卤素原子(例如,氟原子、氯原子)；[0477] X^7 为卤素原子(例如,氟原子、氯原子)；[0478] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、碳原子)、(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子)；[0479] 环E任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氟原子、溴原子),(2) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),(3) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)和(4)氨基基团;和[0480] X^{10} 为氢原子或任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团:(1)任选地被1至3个选自羟基基团、任选地被羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环戊基)和 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、1,1-二甲基丙基),(2)任选地被1至3个选自羟基基团和任选地被羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)的取代基所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环戊基、环己基),(3)任选地被羟基基团所取代的3-至14-元非芳族杂环基团(例如,四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基),(4) C_{1-6} 烷基-羰基基团(例如,甲基羰基)和(5) C_{3-10} 环烷基-羰基基团(例如,环丙基羰基)。

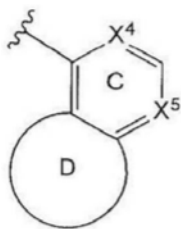
[0481] [化合物C-3]

[0482] 化合物(I),其中环A为(1)式:

[0483]

[0484] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子)；[0485] R^1 为(1)氯原子,(2)甲基、三氟甲基,或(3)被甲基、二氟甲基或三氟甲基所取代的羟基基团；[0486] R^2 为(1)卤素原子(例如,氯原子),(2)氰基基团,(3)任选地被1至3个选自卤素原子(例如,氟原子)和羟基基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)或(4)任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)；[0487] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自(1)卤素原子(例如,氯原子)和(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团的取代基所取代,或者为(2)式:

[0488]

[0489] 其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子)；

[0490] 环C任选地进一步被1-3(优选地1-2、更优选1)个卤素原子(例如,氯原子)所取代；

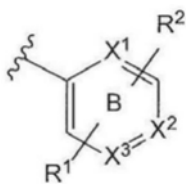
[0491] 环D为5-至7-元非芳族杂环(例如,二氢呋喃环)；

[0492] X^6 为氢原子、氟原子或氯原子；[0493] X^7 为氟原子或氯原子；[0494] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子)；[0495] 环E任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自(1) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)和(2)氨基基团的取代基所取代；和[0496] X^{10} 为任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团：(1)任选地被羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基)，(2)任选地被羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环己基)和(3)3-至14-元非芳族杂环基团(例如,四氢呋喃基)。

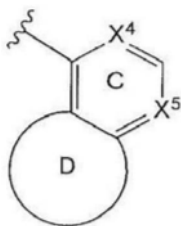
[0497] [化合物D-3]

[0498] 化合物(I),其中环A为(1)式：

[0499]

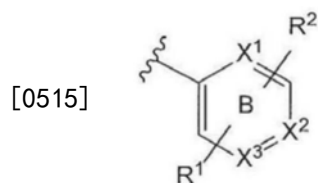
[0500] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子)；[0501] R^1 为(1)氯原子,(2)甲基、三氟甲基,或(3)被甲基或三氟甲基所取代的羟基基团；[0502] R^2 为(1)卤素原子(例如,氯原子),(2)任选地被1至3个选自卤素原子(例如,氟原子)和羟基基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)或(3)任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)；[0503] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自(1)卤素原子(例如,氯原子)和(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团的取代基所取代,或者为(2)式：

[0504]

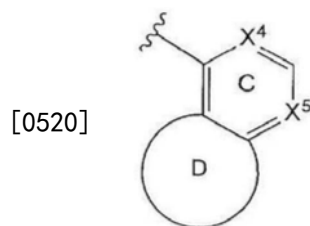
[0505] 其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子)；

[0506] 环C任选地进一步被1-3(优选地1-2、更优选1)个卤素原子(例如,氯原子)所取代；

- [0507] 环D为5-至7-元非芳族杂环(例如,二氢呋喃环);
- [0508] X^6 为氢原子、氟原子或氯原子;
- [0509] X^7 为氟原子或氯原子;
- [0510] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子);
- [0511] 环E任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)所取代;和
- [0512] X^{10} 为任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团:(1) C_{1-6} 烷基基团(例如,异丙基),(2) C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基)和(3)3-至14-元非芳族杂环基团(例如,四氢呋喃基)。
- [0513] [化合物A-4]
- [0514] 化合物(I),其中环A为(1)式:



- [0516] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子);
- [0517] R^1 为(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子),(2)任选地卤化的甲基(例如,甲基、三氟甲基),或(3)被任选地卤化的甲基(例如,甲基)所取代的羟基基团;
- [0518] R^2 为(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子),(2)氰基基团,(3)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),(4)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),(5)羧基基团,(6)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,甲氧基羰基、乙氧基羰基)或(7)氨基甲酰基基团;
- [0519] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氯原子),(2)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),(3)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),(4)羧基基团,(5)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,乙氧基羰基)和(6)氨基甲酰基基团,或者为(2)式:

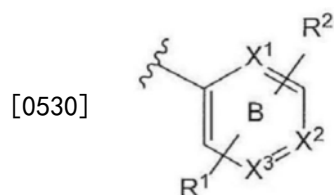


- [0521] 其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子);
- [0522] 环C任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个卤素原子(例如,氯原子)所取代;
- [0523] 环D为苯环、5-至7-元芳族杂环(例如,吡啶环)或5-至7-元非芳族杂环(例如,二氢呋喃环);
- [0524] X^6 为卤素原子(例如,氟原子);
- [0525] X^7 为卤素原子(例如,氟原子);
- [0526] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、碳原子);和

[0527] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成5-至14-元芳族杂环(例如,吡唑环、吡啶环)或3-至14-元非芳族杂环(例如,四氢吡啶环、二氢噁嗪环),其每一者任选地被取代。

[0528] [化合物B-4]

[0529] 化合物(I),其中环A为(1)式:

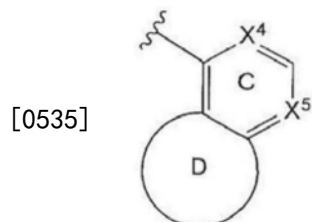


[0531] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子);

[0532] R^1 为(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子), (2) 任选地卤化的甲基(例如,甲基、三氟甲基), 或(3) 被任选地卤化的甲基(例如,甲基)所取代的羟基基团;

[0533] R^2 为(1) 卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子), (2) 氰基基团, (3) 任选地被1至3个选自卤素原子(例如,氟原子)和羟基基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基), (4) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基), (5) 羧基基团, (6) C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,甲氧基羰基、乙氧基羰基)或(7) 氨基甲酰基基团;

[0534] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代: (1) 卤素原子(例如,氯原子), (2) 任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基), (3) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基), (4) 羧基基团, (5) C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,乙氧基羰基)和(6) 氨基甲酰基基团,或者为(2)式:



[0536] 其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子);

[0537] 环C任选地进一步被1-3(优选地1-2、更优选1)个卤素原子(例如,氯原子)所取代;

[0538] 环D为苯环、5-至7-元芳族杂环(例如,吡啶环)或5-至7-元非芳族杂环(例如,二氢呋喃环);

[0539] X^6 为卤素原子(例如,氟原子);

[0540] X^7 为卤素原子(例如,氟原子);

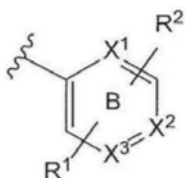
[0541] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、碳原子); 和

[0542] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成5-至14-元芳族杂环(例如,吡唑环、吡啶环)或3-至14-元非芳族杂环(例如,四氢吡啶环、二氢噁嗪环),其每一者任选地被氧代基团所取代。

[0543] [化合物C-4]

[0544] 化合物(I),其中环A为(1)式:

[0545]



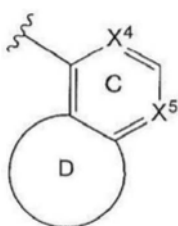
[0546] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子)；

[0547] R^1 为(1) 氟原子、氯原子、溴原子, (2) 甲基, 或(3) 被甲基所取代的羟基基团；

[0548] R^2 为(1) 卤素原子(例如, 氟原子、氯原子、溴原子), (2) 任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如, 甲基)或(3) C_{1-6} 烷氧基基团(例如, 甲氧基)；

[0549] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2, 更优选1)个选自以下的取代基所取代: (1) 卤素原子(例如, 氯原子), (2) 任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如, 甲基)和(3) C_{1-6} 烷氧基基团(例如, 甲氧基), 或者为(2)式:

[0550]



[0551] 其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子)；

[0552] 环C任选地进一步被1-3(优选地1-2、更优选1)个卤素原子(例如, 氯原子)所取代；

[0553] 环D为5-至7-元非芳族杂环(例如, 二氢呋喃环)；

[0554] X^6 为氟原子；

[0555] X^7 为氟原子；

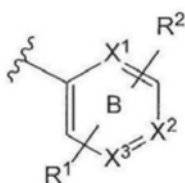
[0556] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、碳原子)；和

[0557] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成5-至14-元芳族杂环(例如, 吡唑环)。

[0558] [化合物D-4]

[0559] 化合物(I), 其中环A为(1)式:

[0560]



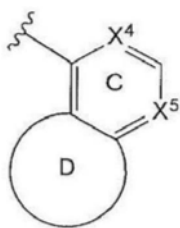
[0561] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子)；

[0562] R^1 为(1) 氯原子、溴原子, (2) 甲基, 或(3) 被甲基所取代的羟基基团；

[0563] R^2 为(1) 卤素原子(例如, 氯原子、溴原子), (2) 任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如, 甲基)或(3) C_{1-6} 烷氧基基团(例如, 甲氧基)；

[0564] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2, 更优选1)个选自(1) 卤素原子(例如, 氯原子)和(2) 任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团的取代基所取代, 或者为(2)式:

[0565]

[0566] 其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子)；

[0567] 环C任选地进一步被1-3(优选地1-2、更优选1)个卤素原子(例如,氯原子)所取代；

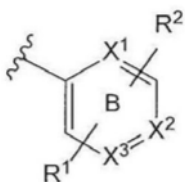
[0568] 环D为5-至7-元非芳族杂环(例如,二氢呋喃环)；

[0569] X^6 为氟原子；[0570] X^7 为氟原子；[0571] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、碳原子)；和[0572] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成5-至14-元芳族杂环(例如,吡啶环)。

[0573] [化合物A-5]

[0574] 化合物(I),其中环A为式:

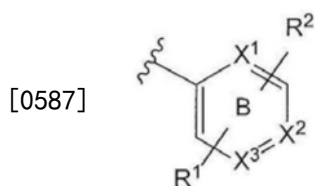
[0575]

[0576] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子)；[0577] R^1 为(1)卤素原子(例如,氯原子), (2)任选地卤化的甲基(例如,甲基、三氟甲基), 或(3)被任选地卤化的甲基(例如,甲基、二氟甲基、三氟甲基)所取代的羟基基团；[0578] R^2 为(1)卤素原子(例如,氯原子), (2)氰基基团, (3)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、异丙基), (4)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基、乙氧基), (5)羧基基团, (6)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,甲氧基羰基), (7)氨基甲酰基基团或(8)单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基基团(例如,甲基氨基甲酰基)；[0579] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自(1)卤素原子(例如,氯原子)和(2)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)的取代基所取代；[0580] X^6 为氢原子或卤素原子(例如,氟原子、氯原子)；[0581] X^7 为卤素原子(例如,氟原子、氯原子)；[0582] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、碳原子)、(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子)；[0583] 环E任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代: (1)卤素原子(例如,氟原子、溴原子), (2)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基), (3)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)和(4)任选地被取代的氨基基团；和[0584] X^{10} 为氢原子或任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团: (1)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、1,1-二甲基丙基), (2)任选地被取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环戊基、环己基), (3)任选地被取代的3-至14-元非芳族杂环基团(例如,四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基), (4)任选地被取代

的 C_{1-6} 烷基-羰基基团(例如,甲基羰基)和(5)任选地被取代的 C_{3-10} 环烷基-羰基基团(例如,环丙基羰基)。

[0585] [化合物B-5]

[0586] 化合物(I),其中环A为式:



[0588] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子);

[0589] R^1 为(1)卤素原子(例如,氯原子), (2)任选地卤化的甲基(例如,甲基、三氟甲基), 或(3)被任选地卤化的甲基(例如,甲基、二氟甲基、三氟甲基)所取代的羟基基团;

[0590] R^2 为(1)卤素原子(例如,氯原子), (2)氰基基团, (3)任选地被1至3个选自卤素原子(例如,氟原子)和羟基基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、异丙基), (4)任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基、乙氧基), (5)羧基基团, (6) C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,甲氧基羰基), (7)氨基甲酰基基团或(8)单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基基团(例如,甲基氨基甲酰基);

[0591] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代: (1)卤素原子(例如,氯原子)和(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团;

[0592] X^6 为氢原子或卤素原子(例如,氟原子、氯原子);

[0593] X^7 为卤素原子(例如,氟原子、氯原子);

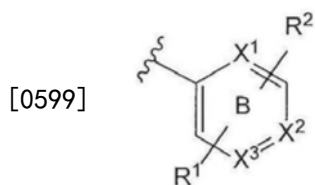
[0594] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、碳原子)、(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子);

[0595] 环E任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代: (1)卤素原子(例如,氟原子、溴原子), (2) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基), (3) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)和(4)氨基基团;和

[0596] X^{10} 为氢原子或任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团: (1)任选地被1至3个选自羟基基团、任选地被羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环戊基)和 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、1,1-二甲基丙基), (2)任选地被1至3个选自羟基基团和任选地被羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)的取代基所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环戊基、环己基), (3)任选地被羟基基团所取代的3-至14-元非芳族杂环基团(例如,四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基), (4) C_{1-6} 烷基-羰基基团(例如,甲基羰基)和(5) C_{3-10} 环烷基-羰基基团(例如,环丙基羰基)。

[0597] [化合物C-5]

[0598] 化合物(I),其中环A为式:



[0600] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子)；

[0601] R^1 为(1)氯原子,(2)甲基、三氟甲基,或(3)被甲基、二氟甲基或三氟甲基所取代的羟基基团；

[0602] R^2 为(1)卤素原子(例如,氯原子),(2)氰基基团,(3)任选地被1至3个选自卤素原子(例如,氟原子)和羟基基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)或(4)任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)；

[0603] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氯原子)和(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团；

[0604] X^6 为氢原子、氟原子或氯原子；

[0605] X^7 为氟原子或氯原子；

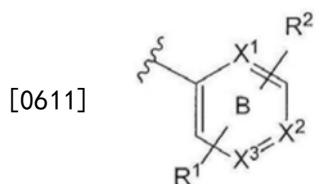
[0606] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子)；

[0607] 环E任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自(1) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)和(2)氨基基团的取代基所取代；和

[0608] X^{10} 为任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团:(1)任选地被羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基),(2)任选地被羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环己基)和(3)3-至14-元非芳族杂环基团(例如,四氢呋喃基)。

[0609] [化合物D-5]

[0610] 化合物(I),其中环A为式:



[0612] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子)；

[0613] R^1 为(1)氯原子,(2)甲基、三氟甲基,或(3)被甲基或三氟甲基所取代的羟基基团；

[0614] R^2 为(1)卤素原子(例如,氯原子),(2)任选地被1至3个选自卤素原子(例如,氟原子)和羟基基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)或(3)任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)；

[0615] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氯原子)和(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团；

[0616] X^6 为氢原子、氟原子或氯原子；

[0617] X^7 为氟原子或氯原子；

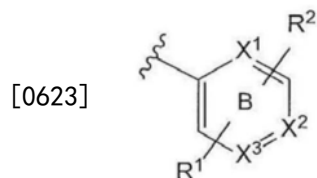
[0618] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子)；

[0619] 环E任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)所取代;和

[0620] X^{10} 为任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团:(1) C_{1-6} 烷基基团(例如,异丙基),(2) C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基)和(3)3-至14-元非芳族杂环基团(例如,四氢呋喃基)。

[0621] [化合物A-I]

[0622] 化合物(I),其中环A为(1)式:

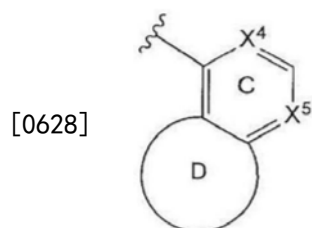


[0624] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子);

[0625] R^1 为(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子),(2)任选地卤化的甲基(例如,甲基、三氟甲基),或(3)任选地被任选地卤化的甲基(例如,甲基、二氟甲基、三氟甲基)所取代的羟基基团;

[0626] R^2 为(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子),(2)羟基基团,(3)氰基基团,(4)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、异丙基),(5)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基、乙氧基),(6)羧基基团,(7)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,甲氧基羰基、乙氧基羰基),(8)单-或二- C_{1-6} 烷基氨基基团(例如,甲基氨基),(9)氨基甲酰基基团或(10)单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基基团(例如,甲基氨基甲酰基);

[0627] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氯原子),(2)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、异丙基),(3)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),(4)羧基基团,(5)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,乙氧基羰基)和(6)氨基甲酰基基团,或者为(2)式:



[0629] 其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子);

[0630] 环C任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个卤素原子(例如,氯原子)所取代;

[0631] 环D为苯环、5-至7-元芳族杂环(例如,咪唑环、吡唑环、呋喃环、吡啶环)或5-至7-元非芳族杂环(例如,二氢呋喃环);

[0632] 环D任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氯原子),(2)羟基基团和(3) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基);

[0633] X^6 为氢原子或卤素原子(例如,氟原子、氯原子);

[0634] X^7 为卤素原子(例如,氟原子、氯原子);

[0635] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、碳原子)、(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或

(氮原子、氮原子)；

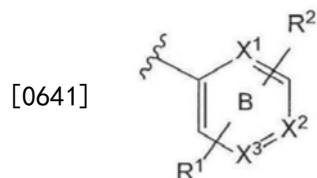
[0636] 环E任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氟原子、溴原子),(2)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),(3)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)和(4)任选地被取代的氨基基团;和

[0637] X^{10} 为氢原子或任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团:(1)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、1,1-二甲基丙基、异戊基),(2)任选地被取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环戊基、环己基),(3)任选地被取代的3-至14-元非芳族杂环基团(例如,氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基),(4)任选地被取代的5-至14-元芳族杂环基团(例如,吡啶基),(5)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基-羰基基团(例如,甲基羰基)和(6)任选地被取代的 C_{3-10} 环烷基-羰基基团(例如,环丙基羰基);或

[0638] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成5-至14-元芳族杂环(例如,吡啶环、吡啶环)或3-至14-元非芳族杂环(例如,二氢吡咯环、四氢吡啶环、二氢噁嗪环),其每一者任选地被取代。

[0639] [化合物B-I]

[0640] 化合物(I),其中环A为(1)式:



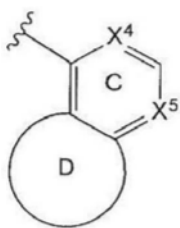
[0642] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子);

[0643] R^1 为(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子),(2)任选地卤化的甲基(例如,甲基、三氟甲基),或(3)任选地被任选地卤化的甲基(例如,甲基、二氟甲基、三氟甲基)所取代的羟基基团;

[0644] R^2 为(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子),(2)羟基基团,(3)氰基基团,(4)任选地被1至3个选自卤素原子(例如,氟原子)、羟基基团和 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,甲氧基羰基)基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、异丙基),(5)任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基、乙氧基),(6)羧基基团,(7) C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,甲氧基羰基、乙氧基羰基),(8)单-或二- C_{1-6} 烷基氨基基团(例如,甲基氨基),(9)氨基甲酰基基团或(10)单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基基团(例如,甲基氨基甲酰基);

[0645] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氯原子),(2)任选地被1至3个选自羟基基团和 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,甲氧基羰基)的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、异丙基),(3) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),(4)羧基基团,(5) C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,乙氧基羰基)和(6)氨基甲酰基基团,或者为(2)式:

[0646]

[0647] 其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子)；

[0648] 环C任选地进一步被1-3(优选地1-2、更优选1)个卤素原子(例如,氯原子)所取代；

[0649] 环D为苯环、5-至7-元芳族杂环(例如,咪唑环、吡唑环、呋喃环、吡啶环)或5-至7-元非芳族杂环(例如,二氢呋喃环)；

[0650] 环D任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氯原子), (2)羟基基团和(3) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)；[0651] X^6 为氢原子或卤素原子(例如,氟原子、氯原子)；[0652] X^7 为卤素原子(例如,氟原子、氯原子)；[0653] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、碳原子)、(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子)；[0654] 环E任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氟原子、溴原子), (2) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基), (3) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)和(4)氨基基团；和

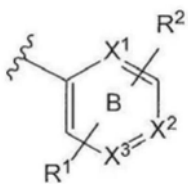
[0655] X^{10} 为氢原子或任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团:(1)任选地被1至3个选自(i)卤素原子(例如,氟原子)、(ii)羟基基团、(iii)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环丁基、环戊基)、(iv)任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)所取代的3-至14-元非芳族杂环基团(例如,四氢呋喃基、四氢吡喃基)和(v) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、1,1-二甲基丙基、异戊基), (2)任选地被1至3个选自羟基基团和任选地被羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)的取代基所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环戊基、环己基), (3)任选地被1至3个羟基基团所取代的3-至14-元非芳族杂环基团(例如,氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基), (4)任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)所取代的5-至14-元芳族杂环基团(例如,吡唑基), (5) C_{1-6} 烷基-羰基基团(例如,甲基羰基)和(6) C_{3-10} 环烷基-羰基基团(例如,环丙基羰基)；或

[0656] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成5-至14-元芳族杂环(例如,吡唑环、吡啶环)或3-至14-元非芳族杂环(例如,二氢吡咯环、四氢吡啶环、二氢噁嗪环),其每一者任选地被氧代基团所取代。

[0657] [化合物C-I]

[0658] 化合物(I),其中环A为(1)式:

[0659]

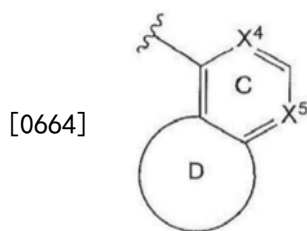
[0660] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、

氮原子)；

[0661] R^1 为(1)氟原子、氯原子、溴原子，(2)甲基、三氟甲基，或(3)任选地被甲基、二氟甲基或三氟甲基取代的羟基基团；

[0662] R^2 为(1)卤素原子(例如，氟原子、氯原子、溴原子)，(2)氰基基团，(3)任选地被1至3个选自卤素原子(例如，氟原子)和羟基基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如，甲基)，(4)任选地被1至3个卤素原子(例如，氟原子)所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团或(5)单-或二- C_{1-6} 烷基氨基基团(例如，甲基氨基)；

[0663] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2，更优选1)个选自以下的取代基所取代：(1)卤素原子(例如，氯原子)，(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如，甲基)和(3) C_{1-6} 烷氧基基团(例如，甲氧基)，或者为(2)式：



[0665] 其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子)；

[0666] 环C任选地进一步被1-3(优选地1-2、更优选1)个卤素原子(例如，氯原子)所取代；

[0667] 环D为苯环、5-至7-元芳族杂环(例如，咪唑环、呋喃环)或5-至7-元非芳族杂环(例如，二氢呋喃环)；

[0668] 环D任选地进一步被1-3(优选地1-2，更优选1)个选自(1)卤素原子(例如，氯原子)和(2)羟基基团的取代基所取代；

[0669] X^6 为氢原子、氟原子或氯原子；

[0670] X^7 为氟原子或氯原子；

[0671] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子)；

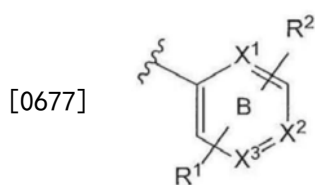
[0672] 环E任选地进一步被1-3(优选地1-2，更优选1)个选自(1) C_{1-6} 烷基基团(例如，甲基)和(2)氨基基团的取代基所取代；和

[0673] X^{10} 为任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团：(1)任选地被1至3个选自羟基基团和3-至14-元非芳族杂环基团(例如，四氢呋喃基)的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基)，(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如，环丙基、环己基)，(3)3-至14-元非芳族杂环基团(例如，氧杂环丁烷基、四氢呋喃基)和(4)任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团(例如，甲基)所取代的5-至14-元芳族杂环基团(例如，吡唑基)；或

[0674] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成5-至14-元芳族杂环(例如，吡唑环)。

[0675] [化合物D-I]

[0676] 化合物(I)，其中环A为(1)式：

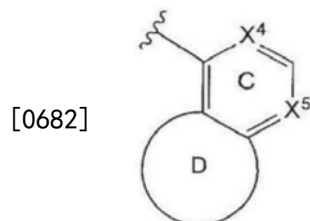


[0678] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子)；

[0679] R^1 为(1)氯原子、溴原子，(2)甲基、三氟甲基，或(3)被甲基或三氟甲基所取代的羟基基团；

[0680] R^2 为(1)卤素原子(例如，氯原子、溴原子)，(2)任选地被1至3个选自卤素原子(例如，氟原子)和羟基基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如，甲基)或(3)任选地被1至3个卤素原子(例如，氟原子)所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如，甲氧基)；

[0681] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2，更优选1)个选自(1)卤素原子(例如，氯原子)和(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团的取代基所取代，或者为(2)式：



[0683] 其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子)；

[0684] 环C任选地进一步被1-3(优选地1-2、更优选1)个卤素原子(例如，氯原子)所取代；

[0685] 环D为5-至7-元非芳族杂环(例如，二氢呋喃环)；

[0686] X^6 为氢原子、氟原子或氯原子；

[0687] X^7 为氟原子或氯原子；

[0688] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子)；

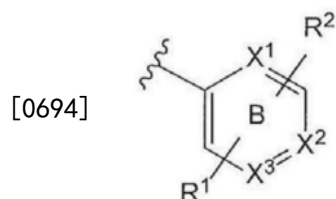
[0689] 环E任选地进一步被1-3(优选地1-2，更优选1)个 C_{1-6} 烷基基团(例如，甲基)所取代；和

[0690] X^{10} 为任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团：(1)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如，异丙基)，(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如，环丙基、环己基)和(3)3-至14-元非芳族杂环基团(例如，四氢呋喃基)；或

[0691] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成5-至14-元芳族杂环(例如，吡啶环)。

[0692] [化合物A-1-I]

[0693] 化合物(I)，其中环A为式：



[0695] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子)；

[0696] R^1 为(1)卤素原子(例如，氟原子、氯原子、溴原子)，(2)任选地卤化的甲基(例如，甲基、三氟甲基)，或(3)任选地被任选地卤化的甲基(例如，甲基、二氟甲基、三氟甲基)所取代的羟基基团；

[0697] R^2 为(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子), (2)羟基基团, (3)氰基基团, (4)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、异丙基), (5)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基、乙氧基), (6)羧基基团, (7)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,甲氧基羰基、乙氧基羰基), (8)单-或二- C_{1-6} 烷基氨基基团(例如,甲基氨基), (9)氨基甲酰基基团或(10)单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基基团(例如,甲基氨基甲酰基);

[0698] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代: (1)卤素原子(例如,氯原子), (2)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基), (3)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基), (4)羧基基团, (5)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,乙氧基羰基)和(6)氨基甲酰基基团;

[0699] X^6 为氢原子或卤素原子(例如,氟原子、氯原子);

[0700] X^7 为卤素原子(例如,氟原子、氯原子);

[0701] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、碳原子)、(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子);

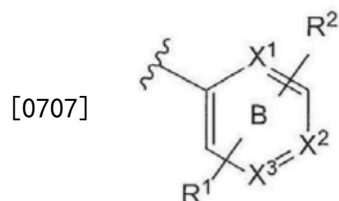
[0702] 环E任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代: (1)卤素原子(例如,氟原子、溴原子), (2)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基), (3)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)和(4)任选地被取代的氨基基团;和

[0703] X^{10} 为氢原子或任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团: (1)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、1,1-二甲基丙基、异戊基), (2)任选地被取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环戊基、环己基), (3)任选地被取代的3-至14-元非芳族杂环基团(例如,氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基), (4)任选地被取代的5-至14-元芳族杂环基团(例如,吡啶基), (5)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基-羰基基团(例如,甲基羰基)和(6)任选地被取代的 C_{3-10} 环烷基-羰基基团(例如,环丙基羰基);或

[0704] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成5-至14-元芳族杂环(例如,吡啶环、吡啶环)或3-至14-元非芳族杂环(例如,二氢吡咯环、四氢吡啶环、二氢噁嗪环),其每一者任选地被取代。

[0705] [化合物B-1-I]

[0706] 化合物(I),其中环A为式:



[0708] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子);

[0709] R^1 为(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子), (2)任选地卤化的甲基(例如,甲基、三氟甲基),或(3)任选地被任选地卤化的甲基(例如,甲基、二氟甲基、三氟甲基)所取代的羟基基团;

[0710] R^2 为(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子), (2)羟基基团, (3)氰基基团, (4)任选地被1至3个选自卤素原子(例如,氟原子)、羟基基团和 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,

甲氧基羰基)基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、异丙基), (5) 任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基、乙氧基), (6) 羧基基团, (7) C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,甲氧基羰基、乙氧基羰基), (8) 单-或二- C_{1-6} 烷基氨基基团(例如,甲基氨基), (9) 氨基甲酰基基团或(10) 单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基基团(例如,甲基氨基甲酰基);

[0711] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代: (1) 卤素原子(例如,氯原子), (2) 任选地被1至3个选自羟基基团和 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,甲氧基羰基)的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、异丙基), (3) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基), (4) 羧基基团, (5) C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,乙氧基羰基)和(6) 氨基甲酰基基团;

[0712] X^6 为氢原子或卤素原子(例如,氟原子、氯原子);

[0713] X^7 为卤素原子(例如,氟原子、氯原子);

[0714] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、碳原子)、(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子);

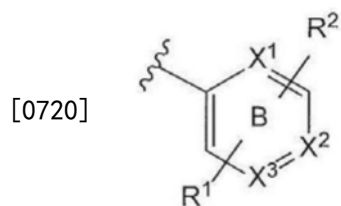
[0715] 环E任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代: (1) 卤素原子(例如,氟原子、溴原子), (2) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基), (3) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)和(4) 氨基基团;和

[0716] X^{10} 为氢原子或任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团: (1) 任选地被1至3个选自(i) 卤素原子(例如,氟原子)、(ii) 羟基基团、(iii) 任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环丁基、环戊基)、(iv) 任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)所取代的3-至14-元非芳族杂环基团(例如,四氢呋喃基、四氢吡喃基)和(v) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、1,1-二甲基丙基、异戊基), (2) 任选地被1至3个选自羟基基团和任选地被羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)的取代基所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环戊基、环己基), (3) 任选地被1至3个羟基基团所取代的3-至14-元非芳族杂环基团(例如,氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基), (4) 任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)所取代的5-至14-元芳族杂环基团(例如,吡啶基), (5) C_{1-6} 烷基-羰基基团(例如,甲基羰基)和(6) C_{3-10} 环烷基-羰基基团(例如,环丙基羰基);或

[0717] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成5-至14-元芳族杂环(例如,吡啶环、吡啶环)或3-至14-元非芳族杂环(例如,二氢吡咯环、四氢吡啶环、二氢噁嗪环),其每一者任选地被氧代基团所取代。

[0718] [化合物C-1-I]

[0719] 化合物(I), 其中环A为式:



[0721] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、

氮原子)；

[0722] R^1 为(1)氟原子、氯原子、溴原子，(2)甲基、三氟甲基，或(3)任选地被甲基、二氟甲基或三氟甲基取代的羟基基团；

[0723] R^2 为(1)卤素原子(例如，氟原子、氯原子、溴原子)，(2)氰基基团，(3)任选地被1至3个选自卤素原子(例如，氟原子)和羟基基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如，甲基)，(4)任选地被1至3个卤素原子(例如，氟原子)所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团或(5)单-或二- C_{1-6} 烷基氨基基团(例如，甲基氨基)；

[0724] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2，更优选1)个选自以下的取代基所取代：(1)卤素原子(例如，氯原子)，(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如，甲基)和(3) C_{1-6} 烷氧基基团(例如，甲氧基)；

[0725] X^6 为氢原子、氟原子或氯原子；

[0726] X^7 为氟原子或氯原子；

[0727] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子)；

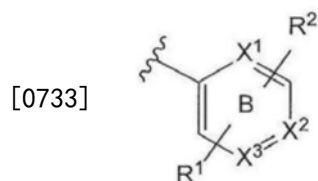
[0728] 环E任选地进一步被1-3(优选地1-2，更优选1)个选自(1) C_{1-6} 烷基基团(例如，甲基)和(2)氨基基团的取代基所取代；和

[0729] X^{10} 为(1)任选地被1至3个选自羟基基团和3-至14-元非芳族杂环基团(例如，四氢呋喃基)的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基)，(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如，环丙基、环己基)，(3)3-至14-元非芳族杂环基团(例如，氧杂环丁烷基、四氢呋喃基)或(4)任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团(例如，甲基)所取代的5-至14-元芳族杂环基团(例如，吡啶基)；或

[0730] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成5-至14-元芳族杂环(例如，吡啶环)。

[0731] [化合物D-1-I]

[0732] 化合物(I)，其中环A为式：



[0734] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子)；

[0735] R^1 为(1)氯原子、溴原子，(2)甲基、三氟甲基，或(3)被甲基或三氟甲基所取代的羟基基团；

[0736] R^2 为(1)卤素原子(例如，氯原子、溴原子)，(2)任选地被1至3个选自卤素原子(例如，氟原子)和羟基基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如，甲基)或(3)任选地被1至3个卤素原子(例如，氟原子)所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如，甲氧基)；

[0737] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2，更优选1)个选自以下的取代基所取代：(1)卤素原子(例如，氯原子)和(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团；

[0738] X^6 为氢原子、氟原子或氯原子；

[0739] X^7 为氟原子或氯原子；

[0740] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子)；

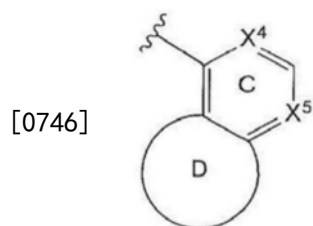
[0741] 环E任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)所取代;和

[0742] X^{10} 为任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团:(1)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,异丙基),(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环己基)和(3)3-至14-元非芳族杂环基团(例如,四氢呋喃基);或

[0743] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成5-至14-元芳族杂环(例如,吡唑环)。

[0744] [化合物A-2-I]

[0745] 化合物(I),其中环A为式:



[0747] 其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子);

[0748] 环C任选地进一步被1-3(优选地1-2、更优选1)个卤素原子(例如,氯原子)所取代;

[0749] 环D为苯环、5-至7-元芳族杂环(例如,咪唑环、吡唑环、呋喃环、吡啶环)或5-至7-元非芳族杂环(例如,二氢呋喃环);

[0750] 环D任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氯原子),(2)羟基基团和(3) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基);

[0751] X^6 为卤素原子(例如,氟原子);

[0752] X^7 为卤素原子(例如,氟原子);

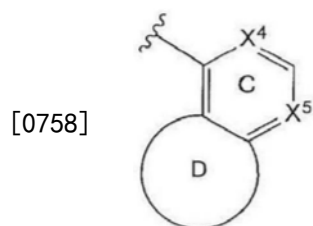
[0753] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、氮原子);和

[0754] X^{10} 为任选地被取代的氨基基团;或

[0755] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成任选地被取代的5-至14-元芳族杂环(例如,吡唑环)。

[0756] [化合物B-2-I]

[0757] 化合物(I),其中环A为式:



[0759] 其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子);

[0760] 环C任选地进一步被1-3(优选地1-2、更优选1)个卤素原子(例如,氯原子)所取代;

[0761] 环D为苯环、5-至7-元芳族杂环(例如,咪唑环、吡唑环、呋喃环、吡啶环)或5-至7-元非芳族杂环(例如,二氢呋喃环);

[0762] 环D任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氯原子),(2)羟基基团和(3) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基);

[0763] X^6 为卤素原子(例如,氟原子);

[0764] X^7 为卤素原子(例如,氟原子);

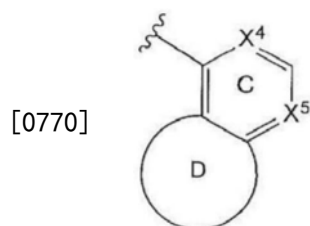
[0765] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、氮原子);和

[0766] X^{10} 为任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团:(1)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,异丙基)和(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环己基);或

[0767] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成5-至14-元芳族杂环(例如,吡唑环)。

[0768] [化合物C-2-I]

[0769] 化合物(I),其中环A为式:



[0771] 其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子);

[0772] 环C任选地进一步被1-3(优选地1-2、更优选1)个卤素原子(例如,氯原子)所取代;

[0773] 环D为苯环、5-至7-元芳族杂环(例如,咪唑环、呋喃环)或5-至7-元非芳族杂环(例如,二氢呋喃环);

[0774] 环D任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自(1)卤素原子(例如,氯原子)和(2)羟基基团的取代基所取代;

[0775] X^6 为氟原子;

[0776] X^7 为氟原子;

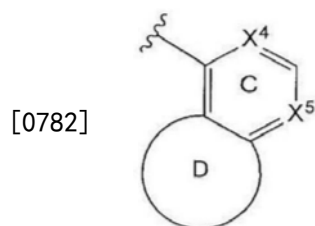
[0777] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、氮原子);和

[0778] X^{10} 为任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团:(1)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,异丙基)和(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环己基);或

[0779] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成5-至14-元芳族杂环(例如,吡唑环)。

[0780] [化合物D-2-I]

[0781] 化合物(I),其中环A为式:



[0783] 其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子);

[0784] 环C任选地进一步被1-3(优选地1-2、更优选1)个卤素原子(例如,氯原子)所取代;

[0785] 环D为5-至7-元非芳族杂环(例如,二氢呋喃环);

[0786] X^6 为氟原子;

[0787] X^7 为氟原子;

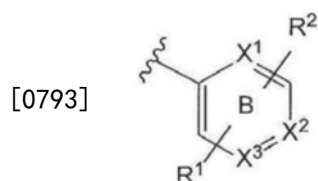
[0788] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、氮原子);和

[0789] X^{10} 为氨基基团;或

[0790] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成5-至14-元芳族杂环(例如,吡唑环)。

[0791] [化合物A-3-I]

[0792] 化合物(I),其中环A为(1)式:

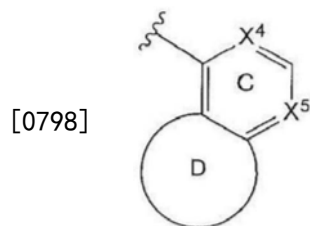


[0794] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子);

[0795] R^1 为(1)卤素原子(例如,氯原子), (2)任选地卤化的甲基(例如,甲基、三氟甲基), 或(3)任选地被任选地卤化的甲基(例如,甲基、二氟甲基、三氟甲基)所取代的羟基基团;

[0796] R^2 为(1)卤素原子(例如,氯原子), (2)羟基基团, (3)氰基基团, (4)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、异丙基), (5)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基、乙氧基), (6)羧基基团, (7)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,甲氧基羰基), (8)单-或二- C_{1-6} 烷基氨基基团(例如,甲基氨基), (8)氨基甲酰基基团或(10)单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基基团(例如,甲基氨基甲酰基);

[0797] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自(1)卤素原子(例如,氯原子)、(2)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、异丙基)和任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)的取代基所取代,或者为(2)式:



[0799] 其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子);

[0800] 环C任选地进一步被1-3(优选地1-2、更优选1)个卤素原子(例如,氯原子)所取代;

[0801] 环D为5-至7-元芳族杂环(例如,咪唑环、吡唑环、呋喃环)或5-至7-元非芳族杂环(例如,二氢呋喃环);

[0802] 环D任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氯原子), (2)羟基基团和(3) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基);

[0803] X^6 为氢原子或卤素原子(例如,氟原子、氯原子);

[0804] X^7 为卤素原子(例如,氟原子、氯原子);

[0805] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、碳原子)、(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子);

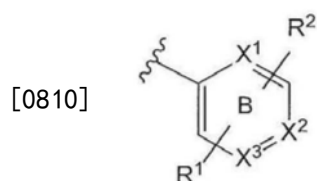
[0806] 环E任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氟原子、溴原子), (2)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基), (3)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)和(4)任选地被取代的氨基基团;和

[0807] X^{10} 为氢原子或任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团:(1)任选地被

取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、1,1-二甲基丙基、异戊基), (2) 任选地被取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环戊基、环己基), (3) 任选地被取代的3-至14-元非芳族杂环基团(例如,氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基), (4) 任选地被取代的5-至14-元芳族杂环基团(例如,吡啶基), (5) 任选地被取代的 C_{1-6} 烷基-羰基基团(例如,甲基羰基)和(6) 任选地被取代的 C_{3-10} 环烷基-羰基基团(例如,环丙基羰基)。

[0808] [化合物B-3-I]

[0809] 化合物(I), 其中环A为(1)式:

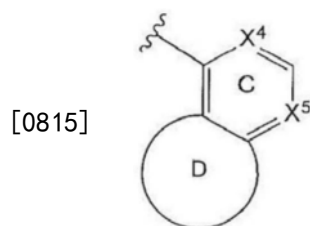


[0811] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子);

[0812] R^1 为(1) 卤素原子(例如,氯原子), (2) 任选地卤化的甲基(例如,甲基、三氟甲基), 或(3) 任选地被任选地卤化的甲基(例如,甲基、二氟甲基、三氟甲基)所取代的羟基基团;

[0813] R^2 为(1) 卤素原子(例如,氯原子), (2) 羟基基团, (3) 氰基基团, (4) 任选地被1至3个选自卤素原子(例如,氟原子)、羟基基团和 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,甲氧基羰基)基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、异丙基), (5) 任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基、乙氧基), (6) 羧基基团, (7) C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,甲氧基羰基), (8) 单-或二- C_{1-6} 烷基氨基基团(例如,甲基氨基), (9) 氨基甲酰基基团或(10) 单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基基团(例如,甲基氨基甲酰基);

[0814] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自(1) 卤素原子(例如,氯原子)、(2) 任选地被1至3个选自羟基和 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,甲氧基羰基)基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)和(3) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)的取代基所取代,或者为(2)式:



[0816] 其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子);

[0817] 环C任选地进一步被1-3(优选地1-2、更优选1)个卤素原子(例如,氯原子)所取代;

[0818] 环D为5-至7-元芳族杂环(例如,咪唑环、吡唑环、呋喃环)或5-至7-元非芳族杂环(例如,二氢呋喃环);

[0819] 环D任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代: (1) 卤素原子(例如,氯原子), (2) 羟基基团和(3) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基);

[0820] X^6 为氢原子或卤素原子(例如,氟原子、氯原子);

[0821] X^7 为卤素原子(例如,氟原子、氯原子);

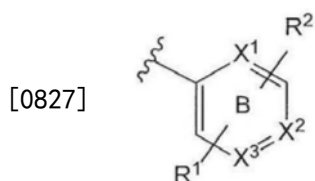
[0822] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、碳原子)、(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子)；

[0823] 环E任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氟原子、溴原子),(2) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),(3) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)和(4)氨基基团;和

[0824] X^{10} 为氢原子或任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团:(1)任选地被1至3个选自(i)卤素原子(例如,氟原子)、(ii)羟基基团、(iii)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环丁基、环戊基)、(iv)任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)所取代的3-至14-元非芳族杂环基团(例如,四氢呋喃基、四氢吡喃基)和(v) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、1,1-二甲基丙基、异戊基),(2)任选地被1至3个选自羟基基团和任选地被羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)的取代基所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环戊基、环己基),(3)任选地被1至3个羟基基团所取代的3-至14-元非芳族杂环基团(例如,氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基),(4)任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)所取代的5-至14-元芳族杂环基团(例如,吡啶基),(5) C_{1-6} 烷基-羰基基团(例如,甲基羰基)和(6) C_{3-10} 环烷基-羰基基团(例如,环丙基羰基)。

[0825] [化合物C-3-I]

[0826] 化合物(I),其中环A为(1)式:

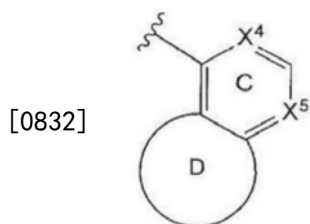


[0828] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子)；

[0829] R^1 为(1)氯原子,(2)甲基、三氟甲基,或(3)被甲基、二氟甲基、二氟甲基或三氟甲基所取代的羟基基团；

[0830] R^2 为(1)卤素原子(例如,氯原子),(2)氰基基团,(3)任选地被1至3个选自卤素原子(例如,氟原子)和羟基基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),(4)任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)或(5)单-或二- C_{1-6} 烷基氨基基团(例如,甲基氨基)；

[0831] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氯原子),(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)和(3) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),或者为(2)式:



[0833] 其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子)；

[0834] 环C任选地进一步被1-3(优选地1-2、更优选1)个卤素原子(例如,氯原子)所取代;

[0835] 环D为苯环、5-至7-元芳族杂环(例如,咪唑环、呋喃环)或5-至7-元非芳族杂环(例如,二氢呋喃环);

[0836] 环D任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氯原子), (2)羟基基团和(3)C₁₋₆烷基基团(例如,甲基);

[0837] X⁶为氢原子、氟原子或氯原子;

[0838] X⁷为氟原子或氯原子;

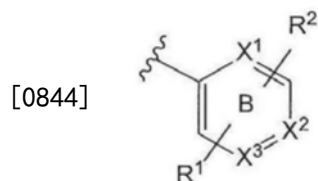
[0839] X⁸和X⁹的组合(X⁸、X⁹)为(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子);

[0840] 环E任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自(1)C₁₋₆烷基基团(例如,甲基)和(2)氨基基团的取代基所取代;和

[0841] X¹⁰为(1)任选地被1至3个选自羟基基团和3-至14-元非芳族杂环基团(例如,四氢呋喃基)的取代基所取代的C₁₋₆烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基), (2)任选地被1至3个羟基基团所取代的C₃₋₁₀环烷基基团(例如,环丙基、环己基), (3)3-至14-元非芳族杂环基团(例如,氧杂环丁烷基、四氢呋喃基)或(4)任选地被1至3个C₁₋₆烷基基团(例如,甲基)所取代的5-至14-元芳族杂环基团(例如,吡唑基)。

[0842] [化合物D-3-I]

[0843] 化合物(I),其中环A为(1)式:

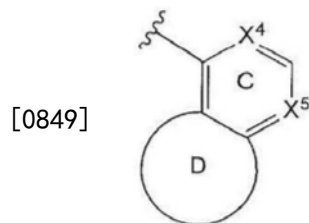


[0845] 其中X¹、X²和X³的组合(X¹、X²、X³)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子);

[0846] R¹为(1)氯原子, (2)甲基、三氟甲基,或(3)被甲基或三氟甲基所取代的羟基基团;

[0847] R²为(1)卤素原子(例如,氯原子), (2)任选地被1至3个选自卤素原子(例如,氟原子)和羟基基团的取代基所取代的C₁₋₆烷基基团(例如,甲基)或(3)任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)所取代的C₁₋₆烷氧基基团(例如,甲氧基);

[0848] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自(1)卤素原子(例如,氯原子)和(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的C₁₋₆烷基基团的取代基所取代,或者为(2)式:



[0850] 其中X⁴和X⁵的组合(X⁴、X⁵)为(碳原子、碳原子);

[0851] 环C任选地进一步被1-3(优选地1-2、更优选1)个卤素原子(例如,氯原子)所取代;

[0852] 环D为5-至7-元非芳族杂环(例如,二氢呋喃环);

[0853] X⁶为氢原子、氟原子或氯原子;

[0854] X⁷为氟原子或氯原子;

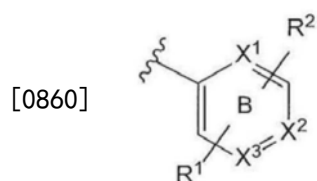
[0855] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子)；

[0856] 环E任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)所取代;和

[0857] X^{10} 为任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团:(1)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,异丙基),(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环己基)和(3)3-至14-元非芳族杂环基团(例如,四氢呋喃基)。

[0858] [化合物A-4-I]

[0859] 化合物(I),其中环A为(1)式:

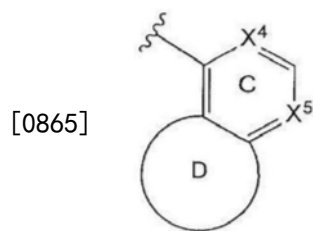


[0861] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子)；

[0862] R^1 为(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子),(2)任选地卤化的甲基(例如,甲基、三氟甲基),或(3)被任选地卤化的甲基(例如,甲基)所取代的羟基基团；

[0863] R^2 为(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子),(2)氰基基团,(3)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),(4)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),(5)羧基基团,(6)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,甲氧基羰基、乙氧基羰基)或(7)氨基甲酰基基团；

[0864] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氯原子),(2)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),(3)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),(4)羧基基团,(5)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,乙氧基羰基)和(6)氨基甲酰基基团,或者为(2)式:



[0866] 其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子)；

[0867] 环C任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个卤素原子(例如,氯原子)所取代；

[0868] 环D为苯环、5-至7-元芳族杂环(例如,吡啶环)或5-至7-元非芳族杂环(例如,二氢呋喃环)；

[0869] X^6 为卤素原子(例如,氟原子)；

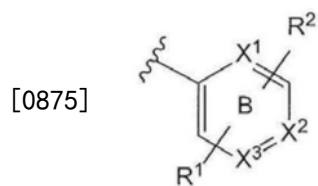
[0870] X^7 为卤素原子(例如,氟原子)；

[0871] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、碳原子)；和

[0872] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成5-至14-元芳族杂环(例如,吡啶环、吡啶环)或3-至14-元非芳族杂环(例如,二氢吡咯环、四氢吡啶环、二氢噁嗪环),其每一者任选地被取代。

[0873] [化合物B-4-I]

[0874] 化合物(I), 其中环A为(1)式:

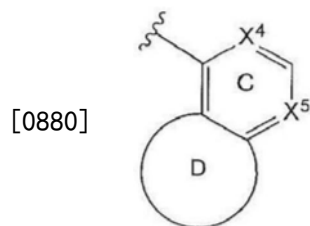


[0876] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子);

[0877] R^1 为(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子), (2)任选地卤化的甲基(例如,甲基、三氟甲基), 或(3)被任选地卤化的甲基(例如,甲基)所取代的羟基基团;

[0878] R^2 为(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子), (2)氰基基团, (3)任选地被1至3个选自卤素原子(例如,氟原子)和羟基基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基), (4) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基), (5)羧基基团, (6) C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,甲氧基羰基、乙氧基羰基)或(7)氨基甲酰基基团;

[0879] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2, 更优选1)个选自以下的取代基所取代: (1)卤素原子(例如,氯原子), (2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基), (3) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基), (4)羧基基团, (5) C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,乙氧基羰基)和(6)氨基甲酰基基团, 或者为(2)式:



[0881] 其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子);

[0882] 环C任选地进一步被1-3(优选地1-2、更优选1)个卤素原子(例如,氯原子)所取代;

[0883] 环D为苯环、5-至7-元芳族杂环(例如,吡啶环)或5-至7-元非芳族杂环(例如,二氢呋喃环);

[0884] X^6 为卤素原子(例如,氟原子);

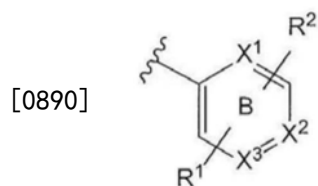
[0885] X^7 为卤素原子(例如,氟原子);

[0886] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、碳原子); 和

[0887] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成5-至14-元芳族杂环(例如,吡啶环、吡啶环)或3-至14-元非芳族杂环(例如,二氢吡咯环、四氢吡啶环、二氢噁嗪环), 其每一者任选地被氧代基团所取代。

[0888] [化合物C-4-I]

[0889] 化合物(I), 其中环A为(1)式:

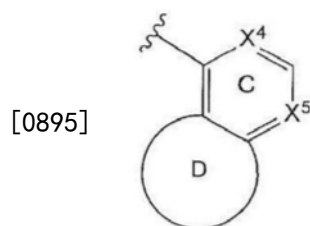


[0891] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子)；

[0892] R^1 为(1) 氟原子、氯原子、溴原子，(2) 甲基，或(3) 被甲基所取代的羟基基团；

[0893] R^2 为(1) 卤素原子(例如，氟原子、氯原子、溴原子)，(2) 任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如，甲基)或(3) C_{1-6} 烷氧基基团(例如，甲氧基)；

[0894] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2，更优选1)个选自以下的取代基所取代：(1) 卤素原子(例如，氯原子)，(2) 任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如，甲基)和(3) C_{1-6} 烷氧基基团(例如，甲氧基)，或者为(2)式：



[0896] 其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子)；

[0897] 环C任选地进一步被1-3(优选地1-2、更优选1)个卤素原子(例如，氯原子)所取代；

[0898] 环D为5-至7-元非芳族杂环(例如，二氢呋喃环)；

[0899] X^6 为氟原子；

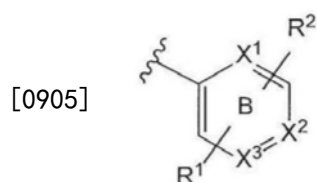
[0900] X^7 为氟原子；

[0901] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、碳原子)；和

[0902] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成5-至14-元芳族杂环(例如，吡啶环)。

[0903] [化合物D-4-I]

[0904] 化合物(I)，其中环A为(1)式：

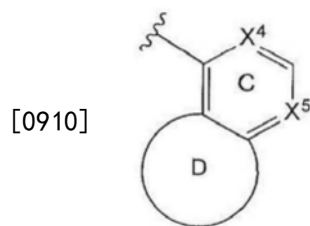


[0906] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子)；

[0907] R^1 为(1) 氯原子、溴原子，(2) 甲基，或(3) 被甲基所取代的羟基基团；

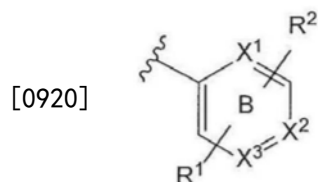
[0908] R^2 为(1) 卤素原子(例如，氯原子、溴原子)，(2) 任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如，甲基)或(3) C_{1-6} 烷氧基基团(例如，甲氧基)；

[0909] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2，更优选1)个选自(1) 卤素原子(例如，氯原子)和(2) 任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团的取代基所取代，或者为(2)式：



[0911] 其中 X^4 和 X^5 的组合(X^4 、 X^5)为(碳原子、碳原子)；

- [0912] 环C任选地进一步被1-3(优选地1-2、更优选1)个卤素原子(例如,氯原子)所取代;
- [0913] 环D为5-至7-元非芳族杂环(例如,二氢呋喃环);
- [0914] X^6 为氟原子;
- [0915] X^7 为氟原子;
- [0916] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、碳原子);和
- [0917] X^9 和 X^{10} 彼此键合以形成5-至14-元芳族杂环(例如,吡唑环)。
- [0918] [化合物A-5-I]
- [0919] 化合物(I),其中环A为式:

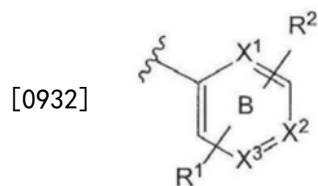


- [0921] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子);
- [0922] R^1 为(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子),(2)任选地卤化的甲基(例如,甲基、三氟甲基),或(3)任选地被任选地卤化的甲基(例如,甲基、二氟甲基、三氟甲基)所取代的羟基基团;
- [0923] R^2 为(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子),(2)羟基基团,(3)氰基基团,(4)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、异丙基),(5)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基、乙氧基),(6)羧基基团,(7)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,甲氧基羰基、乙氧基羰基),(8)单-或二- C_{1-6} 烷基氨基基团(例如,甲基氨基),(9)氨基甲酰基基团或(10)单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基基团(例如,甲基氨基甲酰基);
- [0924] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氯原子),(2)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、异丙基),(3)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),(4)羧基基团,(5)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,乙氧基羰基)和(6)氨基甲酰基基团;
- [0925] X^6 为氢原子或卤素原子(例如,氟原子、氯原子);
- [0926] X^7 为卤素原子(例如,氟原子、氯原子);
- [0927] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、碳原子)、(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子);
- [0928] 环E任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氟原子、溴原子),(2)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),(3)任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)和(4)任选地被取代的氨基基团;和
- [0929] X^{10} 为氢原子或任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团:(1)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、1,1-二甲基丙基、异戊基),(2)任选地被取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环戊基、环己基),(3)任选地被取代的3-至14-元非芳族杂环基团(例如,氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基),(4)任选地被取代的5-至14-元芳族杂环基团(例如,吡唑基),(5)任选地被取代的 C_{1-6} 烷基-羰基基团(例如,甲基羰基)和(6)任选地被取代的 C_{3-10} 环烷基-羰基基团(例如,环丙

基羰基)。

[0930] [化合物B-5-I]

[0931] 化合物(I), 其中环A为式:



[0933] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子);

[0934] R^1 为(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子), (2)任选地卤化的甲基(例如,甲基、三氟甲基), 或(3)任选地被任选地卤化的甲基(例如,甲基、二氟甲基、三氟甲基)所取代的羟基基团;

[0935] R^2 为(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子), (2)羟基基团, (3)氰基基团, (4)任选地被1至3个选自卤素原子(例如,氟原子)、羟基基团和 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,甲氧基羰基)基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、异丙基), (5)任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基、乙氧基), (6)羧基基团, (7) C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,甲氧基羰基、乙氧基羰基), (8)单-或二- C_{1-6} 烷基氨基基团(例如,甲基氨基), (9)氨基甲酰基基团或(10)单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基基团(例如,甲基氨基甲酰基);

[0936] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2, 更优选1)个选自以下的取代基所取代: (1)卤素原子(例如,氯原子), (2)任选地被1至3个选自羟基基团和 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,甲氧基羰基)的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、异丙基), (3) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基), (4)羧基基团, (5) C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,乙氧基羰基)和(6)氨基甲酰基基团;

[0937] X^6 为氢原子或卤素原子(例如,氟原子、氯原子);

[0938] X^7 为卤素原子(例如,氟原子、氯原子);

[0939] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、碳原子)、(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子);

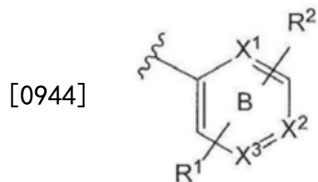
[0940] 环E任选地进一步被1-3(优选地1-2, 更优选1)个选自以下的取代基所取代: (1)卤素原子(例如,氟原子、溴原子), (2) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基), (3) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)和(4)氨基基团;和

[0941] X^{10} 为氢原子或任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团: (1)任选地被1至3个选自(i)卤素原子(例如,氟原子)、(ii)羟基基团、(iii)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环丁基、环戊基)、(iv)任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)所取代的3-至14-元非芳族杂环基团(例如,四氢呋喃基、四氢吡喃基)和(v) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、1,1-二甲基丙基、异戊基), (2)任选地被1至3个选自羟基基团和任选地被羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)的取代基所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环戊基、环己基), (3)任选地被1至3个羟基基团所取代的3-至14-元非芳族杂环

基团(例如,氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基), (4) 任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)所取代的5-至14-元芳族杂环基团(例如,吡啶基), (5) C_{1-6} 烷基-羰基基团(例如,甲基羰基)和(6) C_{3-10} 环烷基-羰基基团(例如,环丙基羰基)。

[0942] [化合物C-5-I]

[0943] 化合物(I), 其中环A为式:



[0945] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子);

[0946] R^1 为(1) 氟原子、氯原子、溴原子, (2) 甲基、三氟甲基, 或(3) 任选地被甲基、二氟甲基或三氟甲基取代的羟基基团;

[0947] R^2 为(1) 卤素原子(例如, 氟原子、氯原子、溴原子), (2) 氰基基团, (3) 任选地被1至3个选自卤素原子(例如, 氟原子)和羟基基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如, 甲基), (4) 任选地被1至3个卤素原子(例如, 氟原子)所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团或(5) 单-或二- C_{1-6} 烷基氨基基团(例如, 甲基氨基);

[0948] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2, 更优选1)个选自以下的取代基所取代: (1) 卤素原子(例如, 氯原子), (2) 任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如, 甲基)和(3) C_{1-6} 烷氧基基团(例如, 甲氧基);

[0949] X^6 为氢原子、氟原子或氯原子;

[0950] X^7 为氟原子或氯原子;

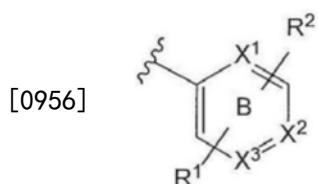
[0951] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子);

[0952] 环E任选地进一步被1-3(优选地1-2, 更优选1)个选自(1) C_{1-6} 烷基基团(例如, 甲基)和(2)氨基基团的取代基所取代;和

[0953] X^{10} 为任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团: (1) 任选地被1至3个选自羟基基团和3-至14-元非芳族杂环基团(例如, 四氢呋喃基)的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基), (2) 任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如, 环丙基、环己基), (3) 3-至14-元非芳族杂环基团(例如, 氧杂环丁烷基、四氢呋喃基)和(4) 任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团(例如, 甲基)所取代的5-至14-元芳族杂环基团(例如, 吡啶基)。

[0954] [化合物D-5-I]

[0955] 化合物(I), 其中环A为式:



[0957] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子);

[0958] R^1 为(1)氯原子、溴原子,(2)甲基、三氟甲基,或(3)被甲基或三氟甲基所取代的羟基基团;

[0959] R^2 为(1)卤素原子(例如,氯原子、溴原子),(2)任选地被1至3个选自卤素原子(例如,氟原子)和羟基基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)或(3)任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基);

[0960] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氯原子)和(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团;

[0961] X^6 为氢原子、氟原子或氯原子;

[0962] X^7 为氟原子或氯原子;

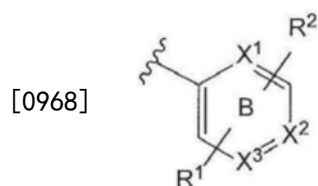
[0963] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、氮原子)、(氮原子、碳原子)或(氮原子、氮原子);

[0964] 环E任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)所取代;和

[0965] X^{10} 为任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团:(1)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,异丙基),(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环己基)和(3)3-至14-元非芳族杂环基团(例如,四氢呋喃基)。

[0966] [化合物D-6-I]

[0967] 化合物(I),其中环A为(1)式:



[0969] 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 的组合(X^1 、 X^2 、 X^3)为(碳原子、碳原子、碳原子)或(碳原子、碳原子、氮原子);

[0970] R^1 为(1)氯原子、溴原子,(2)甲基、三氟甲基,或(3)被甲基或三氟甲基所取代的羟基基团;

[0971] R^2 为(1)卤素原子(例如,氯原子、溴原子),(2)任选地被1至3个选自卤素原子(例如,氟原子)和羟基基团的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)或(3)任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)所取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基);

[0972] 环B任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个选自以下的取代基所取代:(1)卤素原子(例如,氯原子)和(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团;

[0973] X^6 为氢原子、氟原子或氯原子;

[0974] X^7 为氟原子或氯原子;

[0975] X^8 和 X^9 的组合(X^8 、 X^9)为(碳原子、氮原子);

[0976] 环E任选地进一步被1-3(优选地1-2,更优选1)个 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)所取代;和

[0977] X^{10} 为任选地被1-2个选自以下的取代基所取代的氨基基团:(1)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,异丙基),(2)任选地被1至3个羟基基团所取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环己基)和(3)3-至14-元非芳族杂环基团(例如,四氢呋喃基)。

[0978] 化合物(I)的具体实例包括下述实施例1-196的化合物,特别地,优选

[0979] N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例7),

[0980] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((反式-4-羟基环己基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例174),或

[0981] 2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(((2R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)苯磺酰胺(实施例180)。

[0982] 作为式(I)所表示的化合物的盐,优选药理学上可接受的盐。此类盐的实例包括与无机碱形成的盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、以及与碱性或酸性氨基酸形成的盐。

[0983] 与无机碱形成的盐的优选实例包括碱金属盐如钠盐、钾盐等;碱土金属盐如钙盐、镁盐等;铝盐;和铵盐。

[0984] 与有机碱形成的盐的优选实例包括与三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇[三(羟甲基)甲胺]、叔丁胺、环己胺、苄胺、二环己胺、N,N-二苄基乙二胺的盐。

[0985] 与无机酸形成的盐的优选实例包括与氯化氢、溴化氢、硝酸、硫酸、磷酸的盐。

[0986] 与有机酸形成的盐的优选实例包括与甲酸、乙酸、三氟乙酸、邻苯二甲酸、富马酸、草酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸、苹果酸、丙二酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸的盐。

[0987] 与碱性氨基酸形成的盐的优选实例包括与精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸的盐。

[0988] 与酸性氨基酸形成的盐的优选实例包括与天冬氨酸、谷氨酸的盐。

[0989] 当化合物(I)为盐时,优选与乙酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、丙二酸或三氟乙酸的盐。

[0990] 下面说明本发明化合物的制备方法。

[0991] 在以下制备方法的每个步骤中使用的原料和试剂以及所得到的化合物各自可形成盐。盐的实例包括与上述本发明化合物的盐类似的那些盐等。

[0992] 在每个步骤中,当获得的化合物为游离化合物时,可通过本身已知的方法将其转化为所需的盐。相反,在每个步骤中,当获得的化合物为盐时,可通过本身已知的方法将其转化为游离形式或所需的其他种类的盐。

[0993] 每个步骤中获得的化合物也可以其反应混合物或在获得其粗产物后用于下一反应。或者,可按常规方法通过分离措施如浓缩、结晶、重结晶、蒸馏、溶剂萃取、分馏、色谱等从反应混合物分离和/或纯化每个步骤中获得的化合物。

[0994] 当每个步骤的原料和试剂化合物有市售时,市售产品可原样使用。

[0995] 在每个步骤的反应中,虽然反应时间随所使用的试剂和溶剂而异,但除非另有说明,否则通常为1分钟至48小时,优选10分钟至8小时。

[0996] 在每个步骤的反应中,虽然反应温度随所使用的试剂和溶剂而异,但除非另有说明,否则通常为-78℃至300℃,优选-78℃至150℃。

[0997] 在每个步骤的反应中,虽然压力随所使用的试剂和溶剂而异,但除非另有说明,否则通常为1atm至20atm,优选1atm至3atm。

[0998] 在每个步骤的反应中,例如,有时使用微波合成器如Biotage制造的Initiator等。虽然反应温度随所使用的试剂和溶剂而异,但除非另有说明,否则通常为室温至300℃,优

选50℃至250℃。虽然反应时间随所使用的试剂和溶剂而异,但除非另有说明,否则通常为1分钟至48小时,优选1分钟至8小时。

[0999] 在每个步骤的反应中,除非另有说明,否则试剂相对于底物以0.5当量至20当量、优选0.8当量至5当量使用。当试剂用作催化剂时,试剂相对于底物以0.001当量至1当量、优选0.01当量至0.2当量使用。当试剂也是反应溶剂时,试剂以溶剂的量使用。

[1000] 在每个步骤的反应中,除非另有说明,否则在没有溶剂的情况下或通过溶解或悬浮在合适的溶剂中进行。溶剂的具体实例包括实施例和下文中描述的那些。

[1001] 醇类:甲醇、乙醇、叔丁醇、2-甲氧基乙醇等;

[1002] 醚类:二乙醚、二苯醚、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷等;

[1003] 芳族烃类:氯苯、甲苯、二甲苯等;

[1004] 饱和烃类:环己烷、己烷等;

[1005] 酰胺类:N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮等;

[1006] 卤代烃类:二氯甲烷、四氯化碳等;

[1007] 腈类:乙腈等;

[1008] 亚砷类:二甲亚砷等;

[1009] 芳族有机碱类:吡啶等;

[1010] 酸酐类:乙酸酐等;

[1011] 有机酸类:甲酸、乙酸、三氟乙酸等;

[1012] 无机酸类:盐酸、硫酸等;

[1013] 酯类:乙酸乙酯等;

[1014] 酮类:丙酮、甲基乙基酮等;和

[1015] 水。

[1016] 可通过以适当的比例混合而使用两种或更多种上述溶剂。

[1017] 当在每个步骤的反应中使用碱时,例如,使用下文所示的碱或实施例中描述的那些。

[1018] 无机碱:氢氧化钠、氢氧化镁、碳酸钠、碳酸钙、碳酸氢钠等;

[1019] 有机碱:三乙胺、二乙胺、吡啶、4-二甲基氨基吡啶、N,N-二甲基苯胺、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯、咪唑、哌啶等;

[1020] 金属醇盐:乙醇钠、叔丁醇钾等;

[1021] 碱金属氢化物:氢化钠等;

[1022] 金属酰胺:氨基钠、二异丙基氨基锂、六甲基二硅基氨基锂等;和

[1023] 有机锂:正丁基锂等。

[1024] 当在每个步骤的反应中使用酸或酸性催化剂时,例如,使用下文所示的酸和酸性催化剂或实施例中描述的那些。

[1025] 无机酸:盐酸、硫酸、硝酸、氢溴酸、磷酸等;

[1026] 有机酸:乙酸、三氟乙酸、柠檬酸、对-甲苯磺酸、10-樟脑磺酸等;和

[1027] 路易斯酸:三氟化硼二乙醚络合物、碘化锌、无水氯化铝、无水氯化锌、无水氯化铁等。

[1028] 除非另有说明,否则每个步骤的反应按本身已知的方法例如Jikken Kagaku

Kouza第5版,第13-19卷(The Chemical Society of Japan ed.);Shinjikken Kagaku Kouza(Courses in Experimental Chemistry),第14-15卷(The Chemical Society of Japan ed.);Fine Organic Chemistry rev.第2版(L.F.Tietze,Th.Eicher,NANKODO);rev.Organic Name Reactions,Their Mechanism and Essence(Hideo Togo,Kodansha);ORGANIC SYNTHESSES Collective第I-VII卷(John Wiley&Sons Inc);Modern Organic Synthesis in the Laboratory,A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li,OXFORD UNIVERSITY);Comprehensive Heterocyclic Chemistry III,第1-14卷(Elsevier Japan KK);Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis(translation supervisor Kiyoshi Tomioka,KAGAKUD0JIN);Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc.),1989等中描述的方法或实施例中描述的方法进行。

[1029] 在每个步骤中,官能团的保护或去保护反应通过本身已知的方法例如“Protective Groups in Organic Synthesis,第4版”(Theodora W.Greene,Peter G.M.Wuts)Wiley-Interscience,2007;“Protecting Groups第3版”(P.J.Kocienski)Thieme,2004等中描述的方法或实施例中描述的方法进行。

[1030] 醇等的羟基基团和酚羟基基团的保护基的实例包括醚保护基如甲氧基甲基醚、苄基醚、叔丁基二甲基甲硅烷基醚、四氢吡喃基醚等;羧酸酯保护基如乙酸酯等;磺酸酯保护基如甲磺酸酯等;碳酸酯保护基如碳酸叔丁酯等;等。

[1031] 醛的羰基基团的保护基的实例包括缩醛保护基如二甲缩醛等;环状缩醛保护基如1,3-二噁烷等;等。

[1032] 酮的羰基基团的保护基的实例包括缩酮保护基如二甲基缩酮等;环状缩酮保护基如1,3-二噁烷等;肟保护基如O-甲基肟等;脎保护基如N,N-二甲基脎等;等。

[1033] 羧基保护基的实例包括酯保护基如甲酯等;酰胺保护基如N,N-二甲基酰胺等;等。

[1034] 硫醇保护基的实例包括醚保护基如苄基硫醚等;酯保护基如硫代乙酸酯、硫代碳酸酯、硫代氨基甲酸酯等;等。

[1035] 氨基基团和芳族杂环如咪唑、吡咯、吡啶等的保护基的实例包括氨基甲酸酯保护基如氨基甲酸苄酯等;酰胺保护基如乙酰胺等;烷基胺保护基如N-三苯基甲基胺、4-甲氧基苄胺等;磺酰胺保护基如甲磺酰胺等;等。

[1036] 保护基可通过本身已知的方法除去,例如,使用酸、碱、紫外光、肼、苯肼、N-甲基二硫代氨基甲酸钠、氟化四丁基铵、乙酸钡、三烷基甲硅烷基卤化物(例如,三甲基甲硅烷基碘化物、三甲基甲硅烷基溴化物)的方法、还原方法等。

[1037] 在每个步骤中,当进行还原反应时,所使用的还原剂的实例包括金属氢化物如氢化铝锂、三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠、氢化二异丁基铝(DIBAL-H)、硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化四甲基铵等;硼烷如硼烷四氢呋喃络合物等;雷尼镍(Raney nickel);雷尼钴(Raney cobalt);氢;甲酸;三乙基硅烷等。在还原碳-碳双键或三键时,采用使用催化剂如钯-碳、Lindlar催化剂等的方法。此外,可利用同时使用硼烷和盐如氯化钙等的方法。

[1038] 在每个步骤中,当进行氧化反应时,所使用的氧化剂的实例包括过酸如间氯过氧苯甲酸(mCPBA)、过氧化氢、叔丁基过氧化氢等;高氯酸盐,如高氯酸四丁基铵等;氯酸盐如氯酸钠等;亚氯酸盐如亚氯酸钠等;高碘酸如高碘酸钠等;高价碘试剂如亚碘酰苯等;含锰

的试剂如二氧化锰、高锰酸钾等；铅如四乙酸铅等；含铬的试剂如氯铬酸吡啶鎓 (PCC)、重铬酸吡啶鎓 (PDC)、琼斯 (Jones) 试剂等；卤素化合物如N-溴代琥珀酰亚胺 (NBS) 等；氧；臭氧；三氧化硫吡啶络合物；四氧化锇；二氧化硒；2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌 (DDQ) 等。

[1039] 在每个步骤中，当进行自由基环化反应时，所使用的自由基引发剂的实例包括偶氮化合物如偶氮二异丁腈 (AIBN) 等；水溶性自由基引发剂如4,4'-偶氮二-4-氰基戊酸 (ACPA) 等；在空气或氧气存在下的三乙基硼；过氧化苯甲酰等。另外，所使用的自由基反应剂的实例包括三丁基锡烷、三(三甲基甲硅烷基)硅烷、1,1,2,2-四苯基二硅烷、二苯基硅烷、碘化钐等。

[1040] 在每个步骤中，当进行Wittig反应时，所使用的Wittig试剂的实例包括亚烷基磷烷等。亚烷基磷烷可通过本身已知的方法制备，例如，通过使磷盐与强碱反应。

[1041] 在每个步骤中，当进行Horner-Emmons反应时，所使用的试剂的实例包括膦酰乙酸酯如二甲基膦酰乙酸甲酯、二乙基膦酰乙酸乙酯等；和碱如碱金属氢化物、有机锂等。

[1042] 在每个步骤中，当进行Friedel-Crafts反应时，所使用的试剂的实例包括路易斯酸和酰氯的组合或路易斯酸和烷基化剂(例如，烷基卤化物、醇、烯烃等)的组合。或者，也可使用有机酸和无机酸代替路易斯酸，并也可使用酸酐如乙酸酐等代替酰氯。

[1043] 在每个步骤中，当进行芳族亲核取代反应时，使用亲核试剂(例如，胺、咪唑等)和碱(例如，有机碱等)作为试剂。

[1044] 当与碳负离子进行亲核加成反应时，在每个步骤中进行与碳负离子的亲核1,4-加成反应(Michael加成反应)或与碳负离子的亲核取代反应，用来产生碳负离子的碱的实例包括有机锂、金属醇盐、无机碱、有机碱等。

[1045] 在每个步骤中，当进行格氏反应时，格氏试剂的实例包括芳基镁卤化物，如苯基溴化镁等；和烷基镁卤化物如甲基溴化镁等。格氏试剂可通过本身已知的方法制备，例如，通过使烷基卤化物或芳基卤化物与金属镁在作为溶剂的醚或四氢呋喃中反应。

[1046] 在每个步骤中，当进行Knoevenagel缩合反应时，使用夹在两个吸电子基团之间的活性亚甲基化合物(例如，丙二酸、丙二酸二乙酯、丙二腈等)和碱(例如，有机碱、金属醇盐、无机碱)作为试剂。

[1047] 在每个步骤中，当进行Vilsmeier-Haack反应时，使用磷酰氯和酰胺衍生物(例如，N,N-二甲基甲酰胺等)作为试剂。

[1048] 在每个步骤中，当进行醇、烷基卤化物或磺酸酯的叠氮化反应时，所使用的叠氮化剂的实例包括叠氮磷酸二苯酯 (DPPA)、三甲基甲硅烷基叠氮化物、叠氮化钠等。例如，当醇被叠氮化时，可采用使用叠氮磷酸二苯酯和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU) 的方法、使用三甲基甲硅烷基叠氮化物和路易斯酸的方法等。

[1049] 在每个步骤中，当进行还原胺化反应时，所使用的还原剂的实例包括三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠、氢、甲酸等。当底物为胺化合物时，除了对甲醛外，所使用的羰基化合物的实例还包括醛如乙醛等、酮如环己酮等。当底物为羰基化合物时，所使用的胺的实例包括氨、伯胺如甲胺等；仲胺如二甲胺等；等。

[1050] 在每个步骤中，当进行Mitsunobu反应时，使用偶氮二羧酸酯(例如，偶氮二羧酸二乙酯 (DEAD)、偶氮二羧酸二异丙酯 (DIAD) 等)和三苯基膦作为试剂。

[1051] 在每个步骤中，当进行酯化反应、酰胺化反应或尿素化反应时，所使用的试剂的实

例包括卤化酰基形式如酰氯、酰溴等；和活化的羧酸如酸酐、活性酯形式、硫酸酯形式等。羧酸活化剂的实例包括碳二亚胺缩合剂如1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(WSCD)等；三嗪缩合剂如4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉氯化物-n-水合物(DMT-MM)等；碳酸酯缩合剂如1,1-羰基二咪唑(CDI)等；叠氮磷酸二苯酯(DPPA)；苯并三唑-1-基氧基-三二甲基氨基磷盐(BOP试剂)；2-氯-1-甲基-吡啶碘化物(Mukaiyama试剂)；亚硫酸氯；低级烷基卤代甲酸酯如氯甲酸乙酯等；0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)；硫酸；它们的组合等。当使用碳二亚胺缩合剂时，可还向反应中加入添加剂如1-羟基苯并三唑(HOBt)、N-羟基琥珀酰亚胺(HOSt)、二甲基氨基吡啶(DMAP)等。

[1052] 在每个步骤中，当进行偶联反应时，所使用的金属催化剂的实例包括钯化合物如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、二氯双(三乙基膦)钯(II)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁氯化钯(II)、二氯双(三环己基膦)钯(II)、双(二-叔丁基)(4-二甲基氨基苯基)膦二氯化钯(II)等；镍化合物如四(三苯基膦)镍(0)等；铑化合物如三(三苯基膦)氯化铑(III)等；钴化合物；铜化合物如氧化铜、碘化铜(I)等；铂化合物等。可还向反应中加入碱，这种碱的实例包括无机碱、有机盐等。

[1053] 在每个步骤中，当进行硫代羰基化反应时，代表性地使用五硫化二磷作为硫代羰基化剂。除了五硫化二磷外，也可使用具有1,3,2,4-二硫杂二磷杂环丁烷-2,4-二硫化物结构的试剂如2,4-双(4-甲氧基苯基-1,3,2,4-二硫杂二磷杂环丁烷-2,4-二硫化物(Lawesson试剂)等。

[1054] 在每个步骤中，当进行Wohl-Ziegler反应时，所使用的卤化剂的实例包括N-碘代琥珀酰亚胺、N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)、N-氯代琥珀酰亚胺(NCS)、溴、硫酸氯等。此外，通过向反应中加入热、光、自由基引发剂如过氧化苯甲酰、偶氮二异丁腈等可加速反应。

[1055] 在每个步骤中，当进行羟基基团的卤化反应时，所使用的卤化剂的实例包括氢卤酸和无机酸的酰卤；具体而言，对于氯化，使用盐酸、亚硫酸氯、三氯化磷等，而对于溴化，使用48%的氢溴酸等。另外，可使用通过与三苯基膦和四氯化碳或四溴化碳等反应从醇获得烷基卤化物形式的方法。或者，也可使用经由包括将醇转化为磺酸酯和使其与溴化锂、氯化锂或碘化钠反应的两步反应合成烷基卤化物形式的方法。

[1056] 在每个步骤中，当进行Arbuzov反应时，所使用的试剂的实例包括烷基卤化物如溴乙酸乙酯等；和亚磷酸酯如亚磷酸三乙酯、亚磷酸三异丙酯等。

[1057] 在每个步骤中，当进行磺酸酯酯化反应时，所使用的磺酰化剂的实例包括甲磺酰氯、对甲苯磺酰氯、甲磺酸酐、对甲苯磺酸酐等。

[1058] 在每个步骤中，当进行水解反应时，使用酸或碱作为试剂。另外，当进行叔丁酯的酸水解反应时，有时加入甲酸、三乙基硅烷等以还原捕获副产的叔丁基阳离子。

[1059] 在每个步骤中，当进行脱水反应时，所使用的脱水剂的实例包括硫酸、五氧化二磷、三氯化磷、N,N'-二环己基碳二亚胺、氧化铝、多磷酸等。

[1060] 在每个步骤中，当进行去三甲基甲硅烷基化反应时，所使用的试剂的实例包括氟化物如TBAF等、酸如盐酸等和碱如氢氧化钾等。

[1061] 在每个步骤中，当进行磺酰胺化反应时，所使用的试剂的实例包括磺酰卤如磺酰氯等。

[1062] 在每个步骤中,当自苯胺通过Sandmeyer反应进行磺酰氯合成反应时,用于重氮化步骤的试剂的实例包括亚硝酸盐如亚硝酸钠等。此外,使用酸如盐酸等。作为将重氮基基团转化为磺酰氯基团的步骤中使用的试剂,可提及含二氧化硫的溶液、氯化铜(I)等。含二氧化硫的溶液通过使用亚磺酰氯和水等的反应获得。该反应优选在0℃或更低温度下进行。

[1063] 在每个步骤中,当自苯胺或具有氨基基团的杂环化合物进行苄基硫醚化合物的合成反应时,所使用的试剂的实例包括亚硝酸烷基酯如亚硝酸戊酯等、1,2-二苄基二硫化物等。

[1064] 在每个步骤中,当进行从具有卤素的芳环和杂环化合物到苄基硫醚化合物的亲核取代反应时,所使用的试剂的实例包括硫醇如苄硫醇等,过渡金属催化剂如三(二苄基丙酮)二钯(0)等,配体如4,5-双(二苄基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽、1,1'-双(二苄基膦基)二茂铁等,碱如DIPEA等。

[1065] 在每个步骤中,当自具有氨基基团的杂环化合物通过Sandmeyer反应进行具有卤素的杂环化合物的合成反应时,用于重氮化步骤的试剂的实例包括亚硝酸烷基酯如亚硝酸戊酯等、氯化铜(II)等。

[1066] 在每个步骤中,当自苄基硫醚化合物进行磺酰氯化合物的合成反应时,所使用的溶剂和试剂的实例包括溶剂如乙酸、水等,卤素如N-氯代琥珀酰亚胺等,等。

[1067] 在每个步骤中,当进行芳族化合物的氯磺酰化反应时,所使用的试剂的实例包括氯磺酸。

[1068] 在每个步骤中,当进行磺酰氯的羟基基团的甲基化反应时,所使用的试剂的实例包括三氟硼烷氢氟酸盐、(重氮基甲基)三甲基硅烷等。

[1069] 在每个步骤中,当进行Curtius转移反应时,所使用的试剂的实例包括碱如二异丙基乙胺(DIPEA)等、叠氮磷酸二苯酯、叔丁醇等。

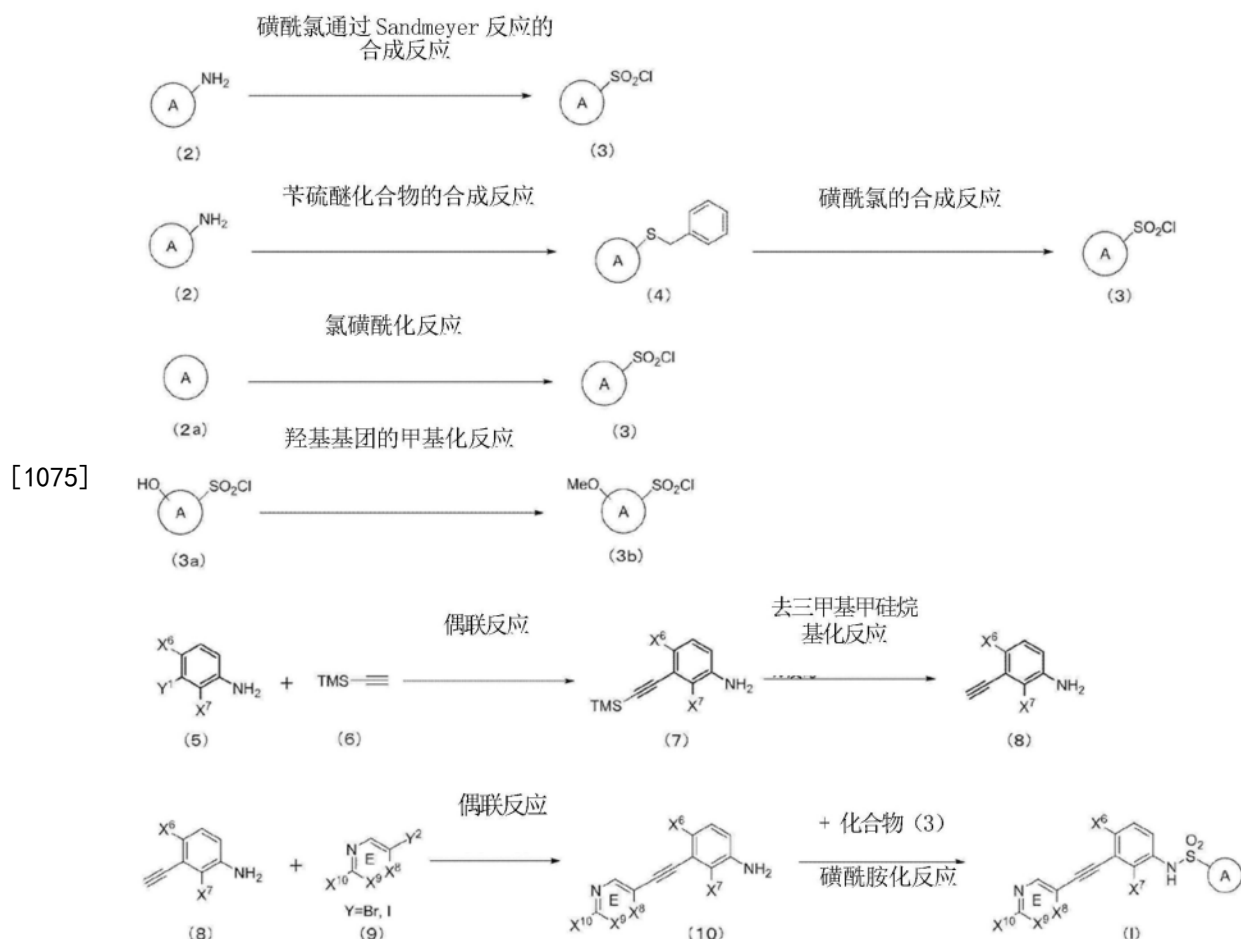
[1070] 在每个步骤中,当进行从磺酸到磺酰氯的合成反应时,所使用的试剂的实例包括亚磺酰氯、催化量的DMF等。

[1071] 下文将更具体地说明化合物(I)的制备方法,包括反应方案。

[1072] 除非另有说明,否则以下反应方案中的每个符号为如上文所定义。

[1073] [制备方法A-1]

[1074] 化合物(I)可通过以下方法制备。



[1076] 其中Y¹和Y²各自独立地为溴原子或碘原子,其他符号为如上文所定义。

[1077] 用于磺酰胺化反应的化合物(3)(具体地,为磺酰氯的化合物)可通过使化合物(2)进行磺酰氯通过Sandmeyer反应的合成反应来制备。另外,化合物(3)可通过使化合物(2)进行苯硫醚化合物的合成反应并使所得化合物(4)进行磺酰氯的合成反应来制备。此外,化合物(3)还可通过使化合物(2a)进行氯磺酰化反应来制备。

[1078] 通过应用本身已知的措施(即,取代基的引入和官能团的转化)转化由此获得的化合物(3)的取代基,还可制备含在化合物(3)中的另一化合物或其盐。

[1079] 例如,含在化合物(3)中的化合物(3b)可通过使含在化合物(3)中的化合物(3a)进行羟基基团的甲基化反应来制备。

[1080] 化合物(7)可通过使化合物(5)和化合物(6)进行偶联反应来制备。

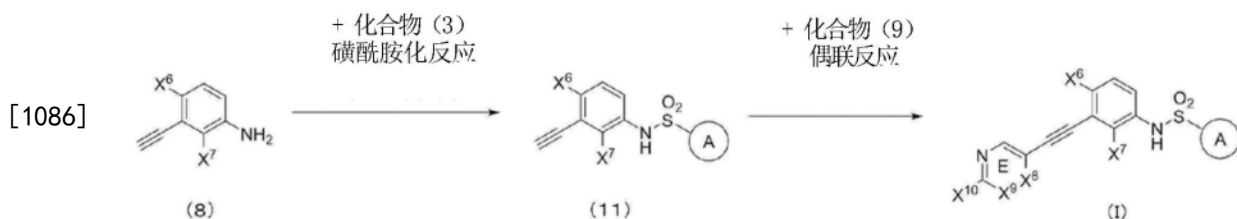
[1081] 化合物(8)可通过使化合物(7)进行去三甲基甲硅烷基化反应来制备。

[1082] 化合物(10)可通过使化合物(8)和化合物(9)进行偶联反应来制备。

[1083] 化合物(I)可通过使化合物(10)进行磺酰胺化反应来制备。

[1084] [制备方法A-2]

[1085] 化合物(I)也可通过以下方法由化合物(8)制备。

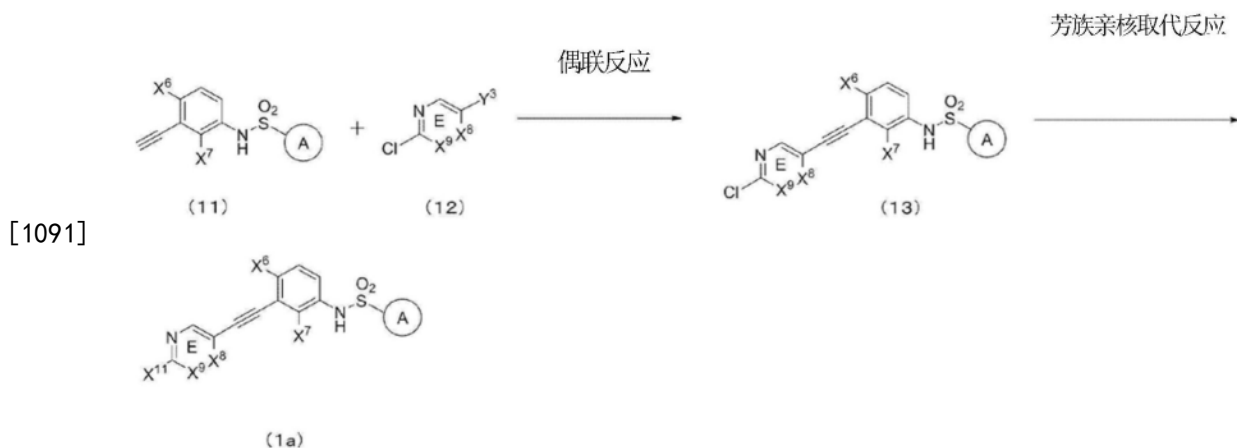


[1087] 化合物(11)可通过使化合物(8)进行磺酰胺化反应来制备。

[1088] 化合物(I)可通过使化合物(11)和化合物(9)进行偶联反应来制备。

[1089] [制备方法A-3]

[1090] 含在化合物(I)中的化合物(1a)也可通过以下方法制备。



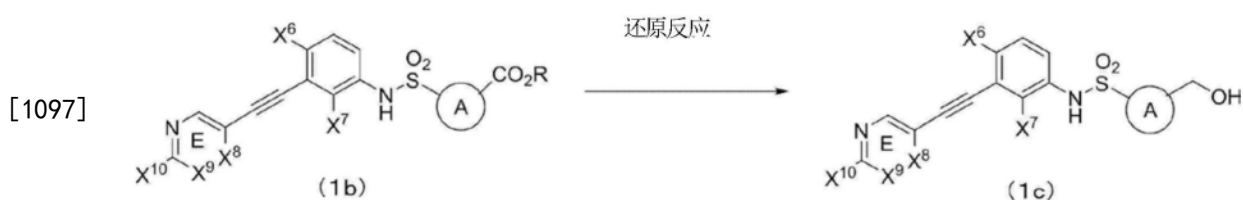
[1092] 其中X¹¹为任选地被取代的氨基基团, Y³为溴原子或碘原子, 其他符号为如上文所定义。

[1093] 化合物(13)可通过使化合物(11)和化合物(12)进行偶联反应来制备。

[1094] 化合物(1a)可通过使化合物(13)进行芳族亲核取代反应来制备。

[1095] [制备方法A-4]

[1096] 含在化合物(I)中的化合物(1c)可通过以下方法由含在化合物(I)中的化合物(1b)制备。化合物(1b)可通过上文所示制备方法A-1至A-3制备。

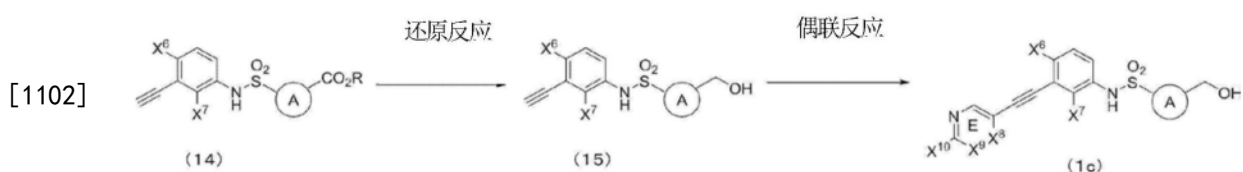


[1098] 其中R为烷基基团, 其他符号为如上文所定义。

[1099] 化合物(1c)可通过使化合物(1b)进行还原反应来制备。

[1100] [制备方法A-5]

[1101] 化合物(1c)也可通过以下方法由含在化合物(11)中的化合物(14)制备。



[1103] 化合物(15)可通过使化合物(14)进行还原反应来制备。化合物(1c)可通过使化合

物(15)进行偶联反应来制备。

[1104] [制备方法A-6]

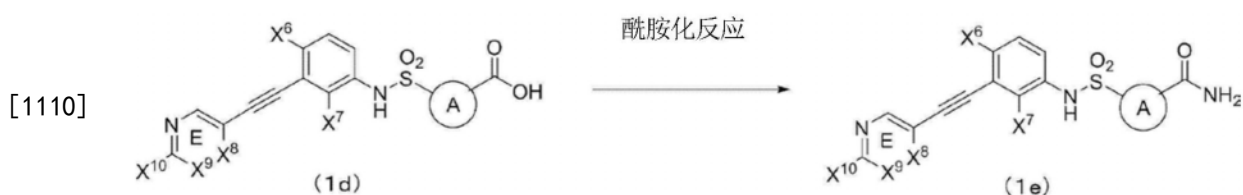
[1105] 含在化合物(I)中的化合物(1d)可通过以下方法由含在化合物(I)中的化合物(1b)制备。



[1107] 化合物(1d)可通过使化合物(1b)进行水解反应来合成。

[1108] [制备方法A-7]

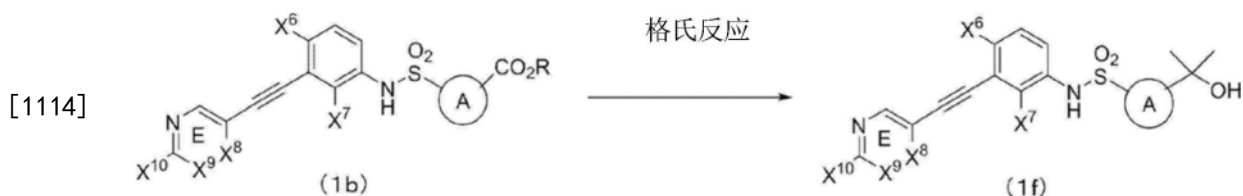
[1109] 含在化合物(I)中的化合物(1e)可通过以下方法由含在化合物(I)中的化合物(1d)制备。



[1111] 化合物(1e)可通过使化合物(1d)进行酰胺化反应来合成。

[1112] [制备方法A-8]

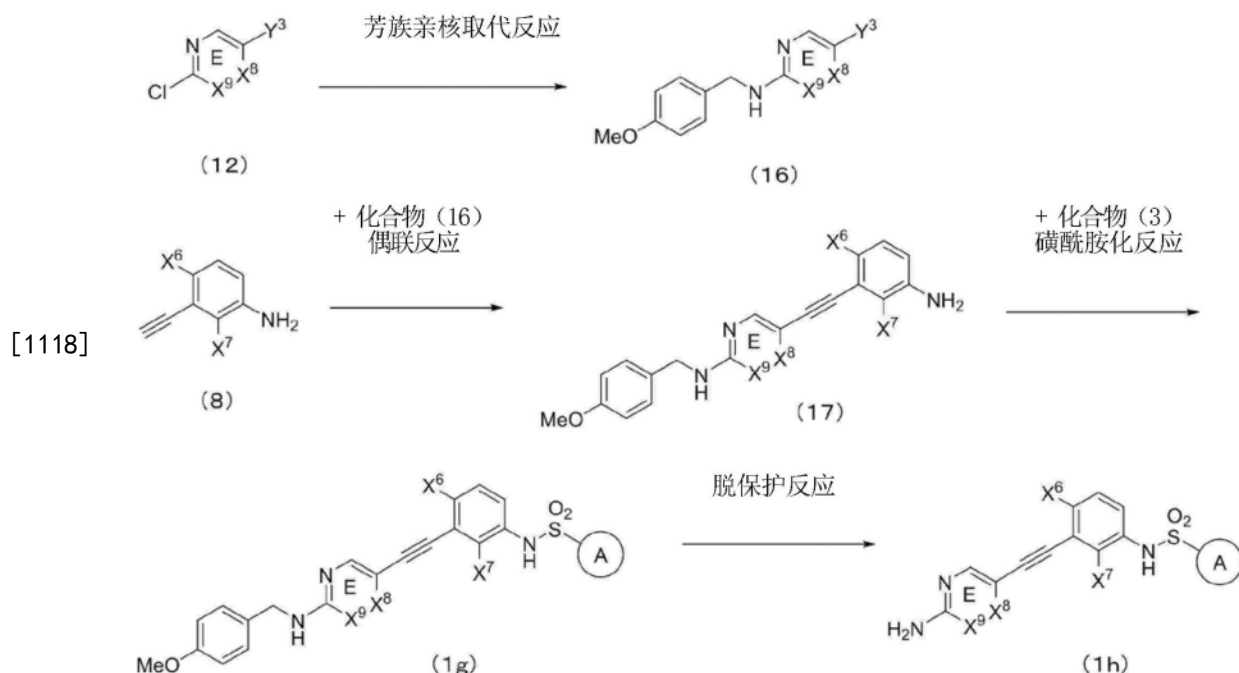
[1113] 含在化合物(I)中的化合物(1f)可通过以下方法由含在化合物(I)中的化合物(1b)制备。



[1115] 化合物(1f)可通过使化合物(1b)进行格氏反应来制备。

[1116] [制备方法A-9]

[1117] 含在化合物(I)中的化合物(1g)和化合物(1h)可通过以下方法制备。



[1119] 化合物 (16) 可通过使用 4-甲氧基苄胺使化合物 (12) 进行芳族亲核取代反应来制备。

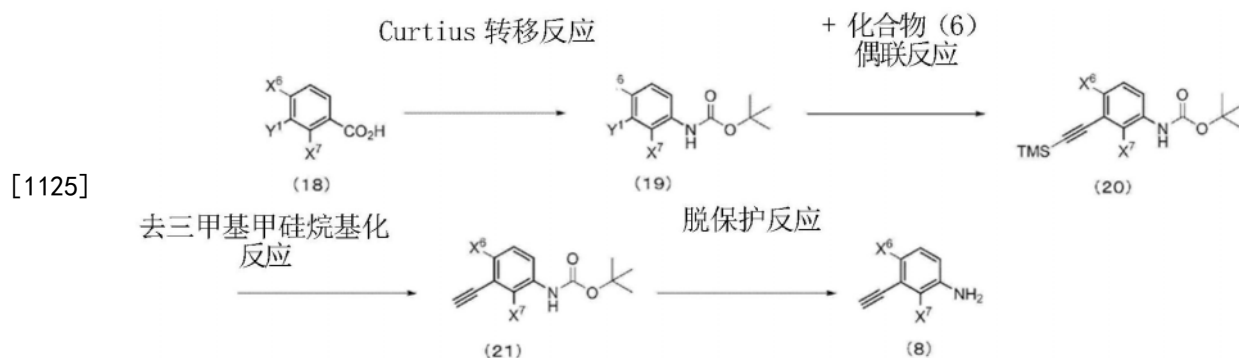
[1120] 化合物 (17) 可通过使化合物 (8) 和化合物 (16) 进行偶联反应来制备。

[1121] 化合物 (1g) 可通过使化合物 (17) 和化合物 (3) 进行磺酰胺化反应来制备。

[1122] 化合物 (1h) 可通过使用酸如三氟乙酸等使化合物 (1g) 进行 4-甲氧基苄基基团的脱保护反应来制备。

[1123] [制备方法 A-10]

[1124] 化合物 (8) 也可通过以下方法制备。



[1126] 化合物 (19) 可通过使化合物 (18) 进行 Curtius 转移反应来制备。

[1127] 化合物 (20) 可通过使化合物 (19) 和化合物 (6) 进行偶联反应来制备。

[1128] 化合物 (21) 可通过使化合物 (20) 进行去三甲基甲硅烷基化反应来制备。

[1129] 化合物 (8) 可通过使用酸如盐酸/二氧六环等使化合物 (21) 进行叔丁氧基羰基基团的脱保护反应来制备。

[1130] 化合物 (2)、化合物 (2a)、化合物 (5)、化合物 (6)、化合物 (9)、化合物 (12) 和化合物 (18) 可以市售产品获得或通过本身已知的方法制备。

[1131] 通过应用本身已知的措施(即,取代基的引入和官能团的转化)转化由此获得的化合物 (I) 的取代基,还可制备含在化合物 (I) 中的另一化合物或其盐。

[1132] 作为引入取代基和官能团转化的方法,使用已知的通用方法。例如,可提及:卤素原子(例如,氟、氯、溴、碘)和任选地卤化的 C_{1-6} 烷基磺酰氧基基团[例如,甲磺酰氧基、乙磺酰氧基、三氯甲磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基(三氟甲磺酸酯)]向甲基基团、环丙基基团、乙烯基基团、氰基基团、甲酰基基团、羰基基团、羧基基团、羟基基团、氨基基团、硼烷基基团等的转化,甲酰基基团通过Seyferth-Gilbert同系反应向乙炔基基团的转化,酯通过水解向羧基基团的转化,羧基基团通过酰胺化向氨基甲酰基基团的转化,羧基基团通过还原向羟甲基基团的转化,羰基基团通过还原和烷基化向醇形式的转化,羰基基团的还原胺化,羰基基团的脞化,氨基基团的酰化,氨基基团的脞化,氨基基团的磺酰化,氨基基团的烷基化,活性卤素由胺的取代或胺化,羟基基团的烷基化,和羟基基团的取代或胺化。

[1133] 在进行取代基的引入和官能团的转化时,当存在其中发生非预期反应的反应的反应性位点时,可根据需要通过本身已知的方法预先向反应性位点中引入保护基并在进行预期的反应后也可通过本身已知的方法除去保护基以产生本发明范围内的化合物。

[1134] 例如,当起始化合物和中间体具有氨基基团、羧基基团或羟基基团作为取代基时,这些基团可通过肽化学等中通常使用的保护基保护。在这种情况下,可通过在反应后根据需要除去保护基来获得目标化合物。

[1135] 通过上述制备方法获得的化合物(I)可通过已知的措施如溶剂萃取、溶液的pH变化、相转移、结晶、重结晶、色谱法等来分离和纯化。

[1136] 当化合物(I)具有光学异构体、立体异构体、区域异构体或旋转异构体时,它们也涵盖在化合物(I)中,并可根据本身已知的合成方法和分离方法以单一产物获得。例如,当化合物(I)具有光学异构体时,从化合物拆分的光学异构体也涵盖在化合物(I)中。

[1137] 光学异构体可根据本身已知的方法制备。

[1138] 化合物(I)可以是晶体。

[1139] 化合物(I)的晶体(下文有时缩写为本发明的晶体)可通过应用本身已知的结晶方法通过结晶来制备。

[1140] 本发明的晶体在物理化学性质(例如,熔点、溶解度、稳定性)和生物学性质(例如,药代动力学(吸收性、分布、代谢、排泄)、功效)方面是优异的,并且预期可用作药物。

[1141] 另外,化合物(I)可以是药学上可接受的共晶或共晶盐。这里,共晶或共晶盐指由两种或更多种在室温下为固体的特定物质组成的结晶物质,每种物质具有不同的物理性质(例如,结构、熔点、熔化热、吸湿性和稳定性)。共晶和共晶盐可通过本身已知的共结晶方法制备。

[1142] 化合物(I)可以是水合物或非水合物、或溶剂化物、或非溶剂化物,其每一者均涵盖在化合物(I)中。

[1143] 用同位素(例如, ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{125}I)等标记的化合物也涵盖在化合物(I)中。用同位素标记或被同位素取代的化合物(I)可用作例如用于正电子发射断层扫描(PET)的示踪剂(PET示踪剂),并可用于医学诊断等领域。

[1144] 化合物(I)可以是前药。

[1145] 化合物(I)的前药是指在体内生理条件下因与酶、胃酸等反应而转化为化合物(I)的化合物,因此,发生酶促氧化、还原、水解等而转化为化合物(I)的化合物和在胃酸等的作用下发生水解等而转化为化合物(I)的化合物。

[1146] 化合物(I)的前药的实例包括

[1147] (1)通过使化合物(I)中的氨基进行酰化、烷基化或磷酸化而获得的化合物(例如,通过使化合物(I)中的氨基进行二十烷酰化、丙氨酰化、戊基氨基羰基化、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基羰基化、四氢呋喃化、吡咯烷基甲基化、新戊酰氧基甲基化、叔丁基化、乙氧基羰基化、叔丁氧基羰基化、乙酰化、环丙基羰基化等所获得的化合物);

[1148] (2)通过使化合物(I)中的羟基进行酰化、烷基化、磷酸化或硼酸化而获得的化合物(例如,通过使化合物(I)中的羟基进行乙酰化、棕榈酰化、丙酰化、新戊酰化、琥珀酰化、富马酰化、丙氨酰化或二甲基氨基甲基羰基化等所获得的化合物);

[1149] (3)通过使化合物(I)中的羧基进行酯化或酰胺化而获得的化合物(例如,通过使化合物(I)中的羧基进行乙基酯化、苯基酯化、羧甲基酯化、二甲基氨基甲基酯化、新戊酰氧基甲基酯化、乙氧基羰氧基乙基酯化、邻苯二甲酰基酯化、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基酯化、环己氧基羰基乙基酯化或甲基酰胺化等所获得的化合物)等。这些化合物可由化合物(I)根据本身已知的方法制备。

[1150] 化合物(I)的前药也可以是在生理条件下转化为化合物(I)的那些,例如由HIROKAWA SHOTEN出版的IYAKUHIIN no KAIHATSU, Development of Pharmaceuticals, 第7卷, Design of Molecules, p.163-198, 1990中描述的那些。

[1151] 在本说明书中,前药可呈盐的形式。盐的实例包括以由前述式(I)表示的化合物的盐示例的那些。

[1152] 化合物(I)或其前药(下文有时简称为本发明的化合物)具有GCN2抑制活性并可用作癌症的预防或治疗剂、癌症生长抑制剂或癌症转移抑制剂。

[1153] 本发明的化合物对GCN2具有选择性抑制活性并且在功效表达、药代动力学(例如,吸收性、分布、代谢、排泄)、溶解度(例如,水溶性)、与其他药物产品的相互作用(例如,药物代谢酶抑制作用)、安全性(例如,急性毒性、慢性毒性、遗传毒性、生殖毒性、心脏毒性、致癌性、中枢神经系统毒性)和稳定性(例如,化学稳定性、对酶的稳定性)方面也是优异的。因此,本发明的化合物可用作药物。

[1154] 因此,本发明的化合物可用于抑制过量(异常)GCN2对哺乳动物(例如,小鼠、大鼠、仓鼠、兔、猫、狗、牛、绵羊、猴、人)的作用。

[1155] 预期本发明的化合物可用作可能受GCN2影响的疾病(在本说明书中有时缩写为“GCN2相关疾病”)例如癌症[例如,结肠直肠癌(例如,结肠直肠癌、直肠癌、肛门癌、家族性结肠直肠癌、遗传性非息肉病性结直肠癌、胃肠道间质瘤)、肺癌(例如,非小细胞肺癌、小细胞肺癌、恶性间皮瘤)、间皮瘤、胰腺癌(例如,胰腺导管癌、胰腺内分泌肿瘤)、咽癌、喉癌、食道癌、胃癌(例如,乳头状腺癌、粘液腺癌、腺鳞癌)、十二指肠癌、小肠癌、乳腺癌(例如,浸润性导管癌、原位导管癌、炎性乳腺癌)、卵巢癌(例如,卵巢上皮癌、性腺外生殖细胞肿瘤、卵巢生殖细胞肿瘤、卵巢低度恶性潜能肿瘤)、睾丸肿瘤、前列腺癌(例如,激素依赖性前列腺癌、非激素依赖性前列腺癌、去势抵抗性前列腺癌)、肝癌(例如,肝癌、原发性肝癌、肝外胆管癌)、甲状腺癌(例如,甲状腺髓样癌)、肾癌(例如,肾细胞癌(例如,肾透明细胞癌)、肾盂和输尿管移行细胞癌)、子宫癌(例如,子宫颈癌、子宫体癌、子宫肉瘤)、妊娠性绒毛膜癌、脑肿瘤(例如,成神经管细胞瘤、胶质瘤、松果体星形细胞瘤、毛细胞星形细胞瘤、弥漫性星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤、垂体腺瘤)、视网膜母细胞瘤、皮肤癌(例如,基底细胞癌、恶性

黑色素瘤(黑色素瘤)、肉瘤(例如,横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、软组织肉瘤、梭形细胞肉瘤、骨肉瘤)、恶性骨肿瘤、膀胱癌、血液癌(例如,多发性骨髓瘤、白血病(例如,急性髓性白血病、急性淋巴细胞白血病(包括慢性白血病的爆发危象))、恶性淋巴瘤、霍奇金病、慢性骨髓增生性疾病)、未知原核癌]的预防或治疗剂、癌症生长抑制剂、癌症转移抑制剂、凋亡促进剂以及用于癌前病变(例如,骨髓增生异常综合征)的预防或治疗。

[1156] 特别地,本发明的化合物可用作骨肉瘤、急性髓性白血病、急性淋巴细胞白血病、胰腺癌、结肠直肠癌、黑色素瘤和恶性淋巴瘤的药物。

[1157] 本发明的化合物可以原样经口或胃肠外施用或者通过添加药理学上可接受的载体作为药物向哺乳动物(优选地,人)施用。

[1158] 下文将详细描述含有本发明的化合物的药物(有时缩写为“本发明的药物”)。本发明的药物的剂型的实例包括口服制剂如片剂(例如,糖衣片、薄膜包衣片、舌下片、口含片、口腔快速崩解片)、丸剂、颗粒剂、粉剂、胶囊剂(例如,软胶囊、微胶囊)、糖浆剂、乳剂、混悬剂、薄膜剂(例如,可口腔崩解的薄膜、口腔粘膜贴片薄膜)等。另外,本发明的药物的剂型的实例包括肠胃外剂如注射剂、滴注剂、透皮剂(例如,离子电渗疗法透皮剂)、栓剂、软膏剂、鼻用制剂、肺部制剂、滴眼剂等。本发明的药物还可以是控释制剂如速释制剂、缓释制剂(例如,缓释微胶囊)等。

[1159] 本发明的药物可通过制剂技术领域通常使用的已知制备方法(例如,日本药典中描述的方法)制备。另外,本发明的药物可根据需要适当地含有适量药学领域中通常使用的添加剂如赋形剂、粘结剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂、表面活性剂、悬浮剂、乳化剂、着色剂、防腐剂、芳香剂、矫味剂、稳定剂、增稠剂等。

[1160] 作为前述药理学上可接受的载体,可提及这些添加剂。

[1161] 例如,可使用赋形剂、粘结剂、崩解剂、润滑剂等来制备片剂,并可使用赋形剂、粘结剂和崩解剂来制备丸剂和颗粒剂。另外,可使用赋形剂等来制备粉末剂和胶囊剂,可使用甜味剂等来制备糖浆剂,并可使用悬浮剂、表面活性剂、乳化剂等来制备乳剂和混悬剂。

[1162] 赋形剂的实例包括乳糖、蔗糖、葡萄糖、淀粉、甘蔗糖、微晶纤维素、甘草、甘露醇、碳酸氢钠、磷酸钙、硫酸钙。

[1163] 粘结剂的实例包括5至10重量%的淀粉溶液、10至20重量%的阿拉伯树胶溶液或明胶溶液、1至5重量%的黄蓍胶溶液、羧甲基纤维素溶液、藻酸钠溶液、甘油。

[1164] 崩解剂的实例包括淀粉、碳酸钙。

[1165] 润滑剂的实例包括硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酸钙、精制滑石。

[1166] 甜味剂的实例包括葡萄糖、果糖、转化糖、山梨糖醇、木糖醇、甘油、单糖浆。

[1167] 表面活性剂的实例包括十二烷基硫酸钠、聚山梨醇酯80、失水山梨糖醇单脂肪酸酯、聚氧乙烯40硬脂酸酯。

[1168] 悬浮剂的实例包括阿拉伯树胶、海藻酸钠、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、膨润土。

[1169] 乳化剂的实例包括阿拉伯树胶、黄蓍胶、明胶、聚山梨醇酯80。

[1170] 例如,当本发明的药物为片剂时,可根据本身已知的方法通过向本发明的化合物中添加例如赋形剂(例如,乳糖、蔗糖、淀粉)、崩解剂(例如,淀粉、碳酸钙)、粘结剂(例如,淀粉、阿拉伯树胶、羧甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素)或润滑剂(例如,滑石、硬脂酸镁、聚乙二醇6000)、压缩模塑该混合物、并在必要时通过本身已知的方法包衣以掩盖

味道、实现肠溶或缓释来制备片剂。用于包衣的包衣剂的实例包括羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚氧乙烯乙二醇、吐温80、pluronic F68、醋酸邻苯二甲酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸琥珀酸羟甲基纤维素、Eudragit (德国 Rohm 制造, 甲基丙烯酸-丙烯酸共聚物) 和染料 (例如, 红色氧化铁、二氧化钛)。

[1171] 前述注射剂包括静脉内注射剂以及皮下注射剂、皮内注射剂、肌肉注射剂、腹膜内注射剂、滴注剂等。

[1172] 此类注射剂可通过本身已知的方法制备, 即通过将本发明的化合物溶解、悬浮或乳化在无菌水溶液或油性溶液中。水溶液的实例包括含有盐水、葡萄糖和其他助剂等的等渗溶液 (例如, D-山梨糖醇、D-甘露醇、氯化钠)。水溶液可含有合适的增溶剂, 例如, 醇 (例如, 乙醇)、多元醇 (例如, 丙二醇、聚乙二醇)、非离子表面活性剂 (例如, 聚山梨醇酯80、HCO-50)。油性溶液的实例包括芝麻油、大豆油等。油性溶液可含有合适的增溶剂。增溶剂的实例包括苯甲酸苄酯、苯甲醇等。注射剂可含有缓冲剂 (例如, 磷酸盐缓冲剂、乙酸钠缓冲剂)、安抚剂 (例如, 苯扎氯铵、盐酸普鲁卡因)、稳定剂 (例如, 人血清白蛋白、聚乙二醇)、防腐剂 (例如, 苯甲醇、苯酚) 等。制备的注射剂通常可装在安瓿瓶中。

[1173] 本发明的药物中本发明的化合物的含量随制剂形式而异。相对于整个制剂而言, 其通常为约0.01至约100重量%、优选地约2至约85重量%、进一步优选地约5至约70重量%。

[1174] 本发明的药物中添加剂的含量随制剂形式而异。通常, 相对于整个制剂而言, 其为约1至约99.9重量%、优选地约10至约90重量%。

[1175] 本发明的化合物稳定且毒性低, 可安全使用。本发明的化合物的日剂量随患者的情况和体重、化合物的种类、施用途径等而异。例如, 对于出于癌症治疗目的的口服施用患者, 成人 (体重约60kg) 的日剂量为约1至约1000mg、优选地约3至约300mg、进一步优选地约10至约200mg本发明的化合物, 并且这可一次施用或分2或3份施用。

[1176] 当胃肠外施用本发明的化合物时, 其通常以液体的形式 (例如, 注射剂) 施用。本发明的化合物的剂量随施用对象、靶器官、症状、施用方法等而异。例如, 通过静脉内注射, 优选每1kg体重施用通常约0.01至约100mg、优选地约0.01至约50mg、更优选地约0.01至约20mg本发明的化合物。

[1177] 本发明的化合物可与其他药物组合使用。具体而言, 本发明的化合物可与药物如激素治疗剂、化学治疗剂、免疫治疗剂或抑制细胞生长因子及其受体的作用的药物等组合使用。在下文中, 可与本发明的化合物组合使用的药物被缩写为“伴随药物”。

[1178] 作为“激素治疗剂”, 可使用例如磷雌酚、己烯雌酚、氯烯雌醚、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、醋酸氯地孕酮、醋酸环丙孕酮、达那唑、烯丙炔醇、孕三烯酮、美帕曲星、雷洛昔芬、奥美昔芬、左美洛昔芬、抗雌激素 (例如, 他莫昔芬柠檬酸盐、托瑞米芬柠檬酸盐)、丸剂、美雄烷、睾内酯、氨鲁米特、LH-RH激动剂 (例如, 醋酸戈舍瑞林、布舍瑞林、醋酸亮丙瑞林)、屈洛昔芬、环硫雄醇、磺酸炔雌醇、芳香酶抑制剂 (例如, 盐酸法倔唑、阿那曲唑、来曲唑、依西美坦、伏罗唑、福美坦)、抗雄激素 (例如, 氟他胺、比卡鲁胺、尼鲁米特、恩杂鲁胺)、5 α -还原酶抑制剂 (例如, 非那雄胺、依立雄胺、度他雄胺)、肾上腺皮质激素药物 (例如, 地塞米松、泼尼松龙、倍他米松、曲安奈德)、雄激素合成抑制剂 (例如, 阿比特龙)、类视黄醇和延迟类视黄醇代谢的药物 (例如, 利阿唑)、甲状腺激素及它们的DDS (药物递送系统) 制剂。

[1179] 作为“化学治疗剂”，可使用例如烷化剂、代谢拮抗剂、抗肿瘤抗生素和植物来源的抗肿瘤药物。

[1180] 作为“烷化剂”，可使用例如氮芥、氮芥-N-氧化物盐酸盐、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、噻替派、卡波醌、甲苯磺酸英丙舒凡、白消安、盐酸尼莫司汀、二溴甘露醇、美法仑、达卡巴嗪、雷莫司汀、雌莫司汀磷酸钠、癌宁、卡莫司汀、洛莫司汀、链佐星、哌血生、依托格鲁、卡铂、顺铂、米帕、奈达铂、奥沙利铂、六甲蜜胺、氨莫司汀、二溴螺氯铵、福莫司汀、泼尼莫司汀、噻嘧替派、盐酸苯达莫司汀、替莫唑胺、曲奥舒凡、氯乙环磷酰胺、净司他丁斯酯、阿多来新、半胱胺亚硝脲、比折来新及它们的DDS制剂。

[1181] 作为“代谢拮抗剂”，可使用例如巯基嘌呤、6-巯基嘌呤核苷、硫代肌苷、甲氨蝶呤、培美曲塞、依诺他滨、阿糖胞苷、阿糖胞苷十八烷基磷酸盐、盐酸安西他滨、5-FU药物（例如，氟尿嘧啶、替加氟、UFT、去氧氟尿苷、卡莫氟、扎西他滨、乙嘧替氟、卡培他滨）、氨喋呤、奈拉滨、甲酰四氢叶酸钙、tabloid、甘氨酸嘌呤、叶酸钙、左旋叶酸钙、克拉屈滨、乙嘧替氟、氟达拉滨、吉西他滨、羟基尿素、喷司他丁、吡曲克辛、疱疹净、米托胍脲、噻唑呋林、氨莫司汀、苯达莫司汀及它们的DDS制剂。

[1182] 作为“抗肿瘤抗生素”，可使用例如放线菌素D、放线菌素C、丝裂霉素C、色霉素A3、盐酸博来霉素、硫酸博来霉素、硫酸培来霉素、盐酸柔红霉素、盐酸多柔比星、盐酸阿曲柔比星、盐酸吡柔比星、盐酸表柔比星、新制癌菌素、光神霉素、萨曲霉素、嗜癌素、米托坦、盐酸佐红霉素、盐酸米托蒽醌、盐酸伊达比星及它们的DDS制剂（例如，包封有多柔比星的PEG核糖体）。

[1183] 作为“植物来源的抗肿瘤剂”，可使用例如依托泊苷、磷酸依托泊苷、硫酸长春碱、硫酸长春新碱、硫酸长春地辛、替尼泊苷、紫杉醇、多西紫杉醇、长春瑞滨及它们的DDS制剂。

[1184] 作为“免疫治疗剂”，可使用溶链菌、云芝多糖、裂褶菌素、香菇多糖、乌苯美司、干扰素、白细胞介素、氯喹、羟氯喹、巨噬细胞集落刺激因子、粒细胞集落刺激因子、促红细胞生成素、淋巴毒素、BCG疫苗、短小棒状杆菌、左旋咪唑、多糖K、丙考达唑、抗-CTLA4抗体（例如，易普利单抗、曲美目单抗）、抗-PD-1抗体（例如，纳武单抗、帕博利珠单抗）、抗-PD-L1抗体。

[1185] “抑制细胞生长因子及其受体的作用的药物”中的“细胞生长因子”可以是促进细胞增殖的任何物质，其通常为分子量不超过20,000并能够通过受体结合而在低浓度下表现出活性的肽，具体而言可使用（1）EGF（表皮生长因子）或与EGF具有基本相同活性的物质[例如，TGF α]，（2）胰岛素或与胰岛素具有基本相同活性的物质[例如，胰岛素、IGF（胰岛素样生长因子）-1、IGF-2]，（3）FGF（成纤维细胞生长因子）或与FGF具有基本相同活性的物质[例如，酸性FGF、碱性FGF、KGF（角质形成细胞生长因子）、FGF-10]，和（4）其他细胞生长因子[例如，CSF（集落刺激因子）、EPO（促红细胞生成素）、IL-2（白细胞介素-2）、NGF（神经生长因子）、PDGF（血小板衍生生长因子）、TGF β （转化生长因子 β ）、HGF（肝细胞生长因子）、VEGF（血管内皮生长因子）、调蛋白、血管生成素]，等。

[1186] “细胞生长因子受体”可以是能够与上述细胞生长因子结合的任何受体，具体而言可使用EGF受体、调蛋白受体（例如，HER3）、胰岛素受体、IGF受体-1、IGF受体-2、FGF受体-1或FGF受体-2、VEGF受体、血管生成素受体（例如，Tie2）、PDGF受体等。

[1187] 作为“抑制细胞生长因子及其受体的作用的药物”，可使用EGF抑制剂、TGF α 抑制

剂、调蛋白抑制剂、胰岛素抑制剂、IGF抑制剂、FGF抑制剂、KGF抑制剂、CSF抑制剂、EPO抑制剂、IL-2抑制剂、NGF抑制剂、PDGF抑制剂、TGFβ抑制剂、HGF抑制剂、VEGF抑制剂、血管生成素抑制剂、EGF受体抑制剂、HER2抑制剂、HER4抑制剂、胰岛素受体抑制剂、IGF-1受体抑制剂、IGF-2受体抑制剂、FGF受体-1抑制剂、FGF受体-2抑制剂、FGF受体-3抑制剂、FGF受体-4抑制剂、VEGF受体抑制剂、Tie-2抑制剂、PDGF受体抑制剂、Abl抑制剂、Raf抑制剂、FLT3抑制剂、c-Kit抑制剂、Src抑制剂、PKC抑制剂、Smo抑制剂、ALK抑制剂、ROR1抑制剂、Trk抑制剂、Ret抑制剂、mTOR抑制剂、Aurora抑制剂、PLK抑制剂、MEK (MEK1/2) 抑制剂、MET抑制剂、CDK抑制剂、Akt抑制剂、ERK抑制剂、PI3K抑制剂等。更具体而言,可使用抗-VEGF抗体(例如,贝伐单抗、雷莫卢单抗)、抗-HER2抗体(例如,曲妥珠单抗、帕妥珠单抗)、抗-EGFR抗体(例如,西妥昔单抗、帕尼单抗、马妥珠单抗、尼妥珠单抗)、抗-HGF抗体、伊马替尼、厄洛替尼、吉非替尼、索拉非尼、舒尼替尼、达沙替尼、拉帕替尼、瓦他拉尼、依鲁替尼、伯舒替尼、卡博替尼、克唑替尼、阿来替尼、维莫德吉、阿西替尼、莫替沙尼、尼罗替尼、6-[4-(4-乙基哌嗪-1-基甲基)苯基]-N-[1(R)-苯基乙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(AEE-788)、凡德他尼、特姆莫司、依维莫司、恩扎妥林、陶扎色替、磷酸2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-氟苯基)氨甲酰基甲基]-1H-吡唑-3-基氨基]喹唑啉-7-基氧基]丙基]-N-乙基氨基]乙酯(AZD-1152)、4-[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮杂卓-2-基氨基]苯甲酸、N-[2-甲氧基-5-[(E)-2-(2,4,6-三甲氧基苯基)乙烯基磺酰甲基]苯基]甘氨酸钠盐(ON-1910Na)、伏拉塞替、司美替尼、曲美替尼、N-[2(R),3-二羟基丙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基氨基)苯甲酰胺(PD-0325901)、伯舒替尼、瑞格非尼、阿法替尼、艾代拉里斯、赛立替尼、达拉非尼等。

[1188] 除上述药物外,可添加天冬酰胺酶(无论来源如何,如大肠杆菌来源的天冬酰胺酶、欧文氏菌来源的天冬酰胺酶等,可加以修饰如聚乙二醇修饰,或可使用红细胞等包封),并还可使用精氨酸酶(例如,人源精氨酸酶)、精氨酸脱亚胺酶(例如,源自支原体)、半胱氨酸酶、蛋氨酸酶、谷氨酰胺酶抑制剂(例如,CB839)、氨基酸转运蛋白抑制剂(例如,LAT1抑制剂)醋葡醛内酯、盐酸丙卡巴肼、原卟啉-钴络合物盐、血卟啉钠汞剂、拓扑异构酶I抑制剂(例如,伊立替康、拓扑替康、Indotecan、Indimitecan)、拓扑异构酶II抑制剂(例如,索布佐生)、分化诱导因子(例如,维甲酸、维生素D)、其他血管生成抑制剂(例如,烟曲霉素、鲨鱼提取物、COX-2抑制剂)、α-阻滞剂(例如,盐酸坦索罗辛)、双膦酸(例如,帕米膦酸盐、唑来膦酸盐)、沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、5氮杂胞苷、地西他滨、蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米、卡非佐米、伊克佐米)、NEDD8抑制剂(例如,Pevonedistat)、UAE抑制剂、PARP抑制剂(例如,奥拉帕尼、尼拉帕尼、维利帕尼)、抗肿瘤抗体如抗-CD20抗体(例如,利妥昔单抗、奥滨尤妥珠单抗)、抗-CCR4抗体(例如,莫加利珠单抗)等、抗体药物复合物(例如,曲妥珠单抗-美坦新、本妥昔单抗-维汀)等作为伴随药物。

[1189] 作为伴随药物,优选天冬酰胺酶、精氨酸脱亚胺酶、LAT1抑制剂,特别优选天冬酰胺酶。

[1190] 通过组合本发明的化合物与伴随药物,可获得优异的效果,例如,

[1191] (1) 与单独施用本发明的化合物或伴随药物相比,可减少剂量、施用频率或其二者,(2) 可根据患者的情况(轻症、重症等)选择与本发明的化合物组合的药物,(3) 治疗期可设定得更长,(4) 可设计延续治疗效果,(5) 可提供协同效应,(6) 可减少伴随药物的副作用等不良作用,等。

[1192] 特别地,对于对天冬酰胺酶具有抗性或耐受性的肿瘤,通过组合使用本发明的化合物与天冬酰胺酶(例如,L-天冬酰胺酶),可获得高的抗肿瘤效果。

[1193] 以下将本发明的化合物和伴随药物的组合使用称为“本发明的组合剂”。

[1194] 对于本发明的组合剂的使用,本发明的化合物和伴随药物的施用时间不受限制,本发明的化合物和伴随药物可同时施用,或可以交错的方式施用。当以一定的时间间隔施用时,间隔随施用的有效成分、剂型和施用方法而异,例如当首先施用伴随药物时,本发明的化合物可在施用伴随药物后1分钟至3天、优选10分钟至1天、更优选15分钟至1小时的时间范围内施用。当首先施用本发明的化合物时,伴随药物可在施用本发明的化合物后1分钟至1天、优选10分钟至6小时、更优选15分钟至1小时的时间范围内施用。伴随药物的剂量可根据临床使用的剂量来确定,并可根据施用对象、施用途、疾病、组合等适当选择。

[1195] 作为本发明的化合物与伴随药物的组合使用的施用模式,可提及以下方法:(1)同时配制本发明的化合物与伴随药物以给出单一制剂。(2)分开配制本发明的化合物与伴随药物以给出两种制剂,它们通过相同的施用途同时施用。(3)分开配制本发明的化合物与伴随药物以给出两种制剂,它们通过相同的施用途以交错的时间施用。(4)分开配制本发明的化合物与伴随药物以给出两种制剂,它们通过不同的施用途同时施用。(5)分开配制本发明的化合物与伴随药物以给出两种制剂,它们通过不同的施用途以交错的时间施用(例如,按本发明的化合物→伴随药物这一顺序或按相反的顺序施用)。

[1196] 伴随药物的剂量可基于临床情况中采用的剂量适当地确定。本发明的化合物与伴随药物的混合比可根据施用对象、施用途、目标疾病、症状、组合等适当确定。例如,当施用对象是人时,相对于1重量份本发明的化合物,可使用0.01至100重量份伴随药物。

[1197] 此外,本发明的化合物或本发明的组合剂可与非药物治疗法组合使用。具体而言,本发明的化合物或本发明的组合剂可与例如非药物治疗法如(1)手术、(2)使用血管紧张素II等的高血压化学疗法、(3)基因疗法、(4)热疗、(5)冷冻疗法、(6)激光烧蚀方法、(7)放射疗法、(8)饮食疗法(例如,氨基酸限制饮食)等组合使用。

[1198] 例如,在上述外科手术等之前或之后或者在组合地用这些中的两种或三种治疗之前或之后使用本发明的化合物或本发明的组合剂,可取得效果如抗性表达的抑制、无病生存期的延长、癌症转移或复发的抑制、寿命的延长等。

[1199] 另外,用本发明的化合物或本发明的组合剂的治疗可与支持疗法[(i)针对各种传染病的并发症施用抗生素(例如, β -内酰胺系统如头孢替安等、大环内酯系统如克拉霉素等),(ii)施用静脉高价营养、氨基酸制剂、多种维生素制剂以改善营养不良,(iii)为缓解疼痛而施用吗啡,(iv)为改善副作用如恶心、呕吐、厌食、腹泻、白细胞减少、血小板减少、血红蛋白浓度降低、脱发、肝病、肾病、DIC、发热等而施用药物,和(v)为抑制癌症的多重耐药性而施用药物等]联用。

[1200] [实施例]

[1201] 下面结合实施例、制备实施例和实验实施例详细说明本发明,但不应将其解释为限制性的,并且本发明可在本发明的范围内改变。

[1202] 在以下实施例中,“室温”通常指约10℃至约35℃。除非另有说明,否则对混合溶剂指出的比率为体积比。除非另有说明,否则%指重量%。

[1203] 在硅胶柱色谱中,当指示NH时,使用氨基丙基硅烷键合硅胶,而当在HPLC(高效液

相色谱法) 中指示C18时, 使用十八烷基键合硅胶。除非另有说明, 否则洗脱溶剂的比率为体积比。

[1204] 在实施例中, 使用以下缩写。

[1205] MS: 质谱

[1206] $[M+H]^+$ 、 $[M-H]^-$: 分子离子峰

[1207] M: 摩尔浓度

[1208] N: 标准

[1209] $CDCl_3$: 氘代氯仿

[1210] $DMSO-d_6$: 氘代二甲亚砜

[1211] ^1H NMR: 质子核磁共振

[1212] LC/MS: 液相色谱质谱仪

[1213] ESI: 电喷雾电离

[1214] APCI: 大气压化学电离

[1215] THF: 四氢呋喃

[1216] DCM: 二氯甲烷

[1217] DMAP: 4-二甲基氨基吡啶

[1218] DMF: N,N-二甲基甲酰胺

[1219] DMSO: 二甲亚砜

[1220] IPE: 二异丙基醚

[1221] DIPEA: N,N'-二异丙基乙胺

[1222] NBS: N-溴代琥珀酰亚胺

[1223] NIS: N-碘代琥珀酰亚胺

[1224] TBAF: 四丁基氟化铵

[1225] TFA: 三氟乙酸

[1226] TLC: 薄层色谱法

[1227] ^1H NMR通过傅里叶变换NMR测量。使用ACD/SpecManager (商品名) 等进行分析。未描述羟基基团、氨基基团等的质子的非常温和的峰。

[1228] 通过LC/MS测量MS。作为电离, 使用ESI方法或APCI方法。数据指示实测值。通常观察到分子离子峰。在具有叔丁氧基羰基基团的化合物的情况下, 在消除叔丁氧基羰基基团或叔丁基基团后, 可作为碎片离子观察到峰。在具有羟基基团的化合物的情况下, 在消除 H_2O 后, 可作为碎片离子观察到峰。在盐的情况下, 通常观察到游离形式的分子离子峰或碎片离子峰。

[1229] 实施例1

[1230] 2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)苯磺酰胺

[1231] a) 1,3-二氟-2-碘-6-硝基苯

[1232] 在0℃下向硫酸(500mL)中一点一点地加入1,3-二氟-2-碘苯(125g)。在0℃下一一点一点地加入硝酸钾(79g), 并将混合物于0℃下搅拌30分钟、于15℃下搅拌3.5小时。使用相同量的相同反应总共进行4次。合并反应混合物并在0℃下加入冰水(1L)中。加入饱和氢氧

化钠水溶液以调节pH至9。过滤混合物,滤液用DCM(3L)萃取两次。所得有机层用饱和食盐水(5L)洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩,得到标题化合物(410g)。

[1233] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.37-7.41 (1H, m), 8.28-8.32 (1H, m)。

[1234] b) 2,4-二氟-3-碘苯胺

[1235] 在15℃下向1,3-二氟-2-碘-6-硝基苯(300g)的乙醇(1L)溶液中加入浓盐酸(321mL)。在15℃下一点一点地加入氯化锡二水合物(948g),并将混合物于100℃下搅拌2小时。在0℃下将反应混合物加到冰水(1L)中,并加入饱和氢氧化钠水溶液调节pH至9。过滤混合物,滤液用乙酸乙酯(600mL)萃取两次。用硫酸钠干燥所得有机层并浓缩,得到标题化合物(165g)。

[1236] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 5.17 (2H, s), 6.76-6.81 (2H, m)。

[1237] c) 2,4-二氟-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯胺

[1238] 在15℃下向2,4-二氟-3-碘苯胺(50g)的DMF(150mL)/THF(350mL)溶液中加入乙炔基(三甲基)硅烷(39g)、三乙胺(110g)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(6.9g)和氯化铜(I)(3.7g)。混合物在氮气氛下于50℃下搅拌5小时。使用相同量的相同反应总共进行4次。在15℃下合并反应混合物,加到水(1L)中,并用乙酸乙酯(500mL)萃取混合物3次。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩,得到为粗纯化产物的标题化合物(170g)。其被用于下一反应。

[1239] d) 3-乙炔基-2,4-二氟苯胺

[1240] 在15℃下向2,4-二氟-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯胺(56g)的THF(500mL)溶液中加入TBAF(130g)。混合物于15℃下搅拌30分钟。使用相同量的相同反应总共进行3次。合并反应混合物并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到标题化合物(47g)。

[1241] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 4.64 (1H, s), 5.17 (2H, s), 6.78-6.89 (2H, m)。

[1242] e) 3-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯胺

[1243] 将3-乙炔基-2,4-二氟苯胺(1.00g)、5-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(1.29g)、三乙胺(2.74mL)、双(二-叔丁基)(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)(0.088g)、碘化铜(I)(0.044g)和DMSO(15mL)的混合物在微波辐照下于120℃搅拌1小时。使用相同量的相同反应总共进行2次。合并反应混合物,加入饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)和乙酸乙酯(50mL)。过滤不溶物,并用乙酸乙酯/THF(3/1)洗涤不溶物。从滤液收集有机层,并用乙酸乙酯/THF(5/1, 30mL)萃取水层3次。合并有机层,用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。残余物通过硅胶柱色谱法(NH, 乙酸乙酯/己烷)纯化,并用乙酸乙酯/IPE/己烷处理,过滤收集沉淀,得到标题化合物(2.15g)。

[1244] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 5.22 (2H, s), 6.77-7.00 (2H, m), 8.21 (1H, s), 8.51 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.67 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 13.97 (1H, brs)。

[1245] f) 3-氨基-2,5-二氯苯甲酸乙酯

[1246] 在室温下向3-氨基-2,5-二氯苯甲酸(10g)的乙醇(100mL)溶液中加入硫酸(5.17mL)。混合物在70℃下搅拌2小时并在80℃下搅拌过夜。用8N氢氧化钠水溶液于0℃下中和反应混合物,并浓缩至约一半的量。加入水(50mL),过滤收集沉淀并用水洗涤,得到标题化合物(9.75g)。

[1247] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.28 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.97 (2H, s), 6.85 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$)。

[1248] g) 2,5-二氯-3-(氯磺酰)苯甲酸乙酯

[1249] 在0℃下向水(108mL)中滴加亚硫酸氯(18.7mL),30分钟加完。混合物搅拌16小时,同时让温热至室温。加入氯化铜(I)(0.211g)并将混合物冷却至0℃,得到溶液A。在0℃下向3-氨基-2,5-二氯苯甲酸乙酯(5.00g)和浓盐酸(21.4mL)的混合物中滴加亚硝酸钠(1.62g)的水(6.54mL)溶液,30分钟加完。混合物于0℃下搅拌10分钟,得到混合物B。在0℃下向溶液A中加入混合物B的上清液,30分钟加完。混合物在0℃下搅拌30分钟,过滤收集沉淀,用水洗涤并减压干燥,得到标题化合物(6.01g)。

[1250] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.31 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.33 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$)。

[1251] h) 3-(N-(3-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)氨磺酰基)-2,5-二氯苯甲酸乙酯

[1252] 在0℃下向2,5-二氯-3-(氯磺酰)苯甲酸乙酯(530mg)的吡啶(2mL)溶液中加入3-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯胺(161mg)。混合物于0℃下搅拌2小时。向反应混合物中加入甲醇,并浓缩混合物。残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化,并用乙醇/水处理,过滤收集沉淀,得到标题化合物(87mg)。

[1253] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.33 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.37 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.14-7.30 (1H, m), 7.36 (1H, td, $J=8.9, 5.8\text{Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.14 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 8.54 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.67 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 10.93 (1H, s), 13.98 (1H, s)。

[1254] i) 2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)苯磺酰胺

[1255] 在0℃下向3-(N-(3-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)氨磺酰基)-2,5-二氯苯甲酸乙酯(77mg)的THF(2mL)溶液中加入氢化铝锂(15.9mg)。混合物于室温下搅拌16小时。用饱和氯化铵水溶液于0℃下中和反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,并通过HPLC(C18,流动相:水/乙腈(含0.1%TFA的体系))进一步纯化。收集含有目标产物的级分,用饱和碳酸氢钠水溶液中和,并用乙酸乙酯萃取。用硫酸镁干燥所得有机层并浓缩,得到标题化合物(34mg)。

[1256] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 4.63 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 5.74 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 7.02-7.24 (1H, m), 7.24-7.47 (1H, m), 7.80 (2H, s), 8.22 (1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 8.53 (1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 8.67 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 10.78 (1H, brs), 13.98 (1H, brs)。

[1257] 实施例2

[1258] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1259] a) 3-(苄硫基)-5-氯-2-甲基吡啶

[1260] 在80℃下向5-氯-2-甲基吡啶-3-胺(2.56g)和1,2-二苄基二硫化物(5.32g)的乙腈(37.8mL)溶液中滴加亚硝酸异戊酯(5.32mL),5分钟加完。混合物于80℃下搅拌2小时。减

压浓缩反应混合物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(744mg)。

[1261] MS: $[M+H]^+$ 250.0。

[1262] b) 5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰氯

[1263] 在室温下向3-(苄硫基)-5-氯-2-甲基吡啶(744mg)在乙酸(8.53mL)和水(2.69mL)中的混合溶液中加入NCS(2.38g)。混合物于室温下搅拌45分钟。用水(40mL)稀释该混合物并用乙酸乙酯(60mL)萃取2次。有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到为粗纯化产物的标题化合物(396mg)。产物不经进一步纯化即用于下一反应。

[1264] c) 5-氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1265] 将5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(147mg)、3-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯胺(176mg)和吡啶(2.62mL)的混合物于室温下搅拌过夜。以2.70倍的和2.37倍量进行相同的反应。合并反应混合物,并加入甲醇(5mL)。减压浓缩混合物并通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到为粗纯化产物的标题化合物(1g)。将所得标题化合物的粗纯化产物溶解在DMF/甲苯中并进行硅胶柱色谱法(NH, 甲醇/乙酸乙酯)处理以洗脱副产物。将负载标题化合物的硅胶加到乙酸乙酯(50mL)、乙酸(10mL)和水(50mL)中,并将混合物于室温下搅拌10分钟。过滤混合物,过滤器上的硅胶用乙酸乙酯/乙酸/水(50mL/10mL/20mL)处理4次并用乙酸乙酯/乙酸(50mL/10mL)处理2次以洗脱目标产物。从滤液收集有机层,用水和饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过在50℃下加热使残余物溶解在DMSO(3mL)中。过滤除去溶液中的痕量固体并加入乙醇(4mL)。将所得溶液加热至50℃并滴加水(8mL),10分钟加完。混合物于室温下搅拌30分钟,过滤收集沉淀,用乙醇/水(1mL/10mL)洗涤,并减压干燥,得到标题化合物(653mg)。

[1266] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.78 (3H, s), 7.18-7.28 (1H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 8.07 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 8.53 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 8.66 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.78 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 10.75-10.94 (1H, m), 13.98 (1H, brs)。

[1267] 实施例3

[1268] N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1269] a) 5-碘-N-(4-甲氧基苄基)嘧啶-2-胺

[1270] 在室温下向2-氯-5-碘嘧啶(2.0g)和三乙胺(1.75mL)的乙醇(20mL)溶液中加入4-甲氧基苄胺(1.40mL)。混合物在微波辐照下于120℃搅拌10分钟。用水处理反应混合物并过滤收集沉淀,得到标题化合物(2.20g)。

[1271] MS: $[M+H]^+$ 341.9。

[1272] b) 5-((3-氨基-2,6-二氟苯基)乙炔基)-N-(4-甲氧基苄基)嘧啶-2-胺

[1273] 在室温下向3-乙炔基-2,4-二氟苯胺(0.45g)、5-碘-N-(4-甲氧基苄基)嘧啶-2-胺(1.0g)、三乙胺(1.2mL)和碘化铜(I)(0.022g)的DMSO(18mL)溶液中加入双(二-叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)(0.039g)。混合物在微波辐照下于120℃搅拌1小时。使用相同量的相同反应总共进行2次。通过硅藻土过滤反应混合物,滤液用水稀释,并用乙酸乙酯/THF萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。用甲醇洗

涤残余物,得到标题化合物(1.58g)。

[1274] MS: $[M+H]^+$ 367.1。

[1275] c) N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1276] 将5-((3-氨基-2,6-二氟苯基)乙炔基)-N-(4-甲氧基苄基)嘧啶-2-胺(0.15g)、5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(0.16g)和吡啶(1.58g)的混合物于室温下搅拌2小时。向该反应混合物中加入甲醇(1.62mL)和2M氢氧化钠水溶液(2mL),并将混合物于室温下搅拌30分钟。用饱和碳酸氢钠水溶液稀释反应混合物,并用乙酸乙酯萃取混合物。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。向残余物中加入TFA(2.28g),并将混合物于50℃下搅拌过夜。用饱和碳酸氢钠水溶液稀释反应混合物,并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到为粗纯化产物的标题化合物。用硅胶柱色谱法(NH,甲醇/乙酸乙酯)处理所得标题化合物的粗纯化产物以洗脱副产物。将负载标题化合物的硅胶加到乙酸乙酯(20mL)、乙酸(5mL)和水(20mL)中,并将混合物于室温下搅拌10分钟。过滤混合物,过滤器上的硅胶用乙酸乙酯/乙酸(5mL/1mL)处理4次以洗脱目标产物。从滤液收集有机层,用水和饱和碳酸氢钠水溶液及饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。用乙酸乙酯/己烷处理残余物,并过滤收集沉淀,得到标题化合物(88mg)。

[1277] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 2.76(3H, s), 7.17-7.24(1H, m), 7.27-7.36(3H, m), 8.05(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.43(2H, s), 8.78(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 10.81(1H, s)。

[1278] 实施例4

[1279] N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2,5-二氯-3-(羟甲基)苯磺酰胺

[1280] a) 2,5-二氯-3-(N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)氨磺酰基)苯甲酸乙酯

[1281] 在0℃下向3-乙炔基-2,4-二氟苯胺(2.41g)的吡啶(31.8mL)溶液中加入2,5-二氯-3-(氯磺酰)苯甲酸乙酯(6.00g)。混合物搅拌过夜,同时让温热至室温。浓缩反应混合物,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物并用乙酸乙酯/己烷洗涤,得到标题化合物(3.97g)。

[1282] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 1.33(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.37(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.87(1H, s), 7.15-7.23(1H, m), 7.34(1H, td, $J=8.9, 6.0\text{Hz}$), 8.00(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 10.87(1H, s)。

[1283] b) 2,5-二氯-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)-3-(羟甲基)苯磺酰胺

[1284] 在0℃下向氢化铝锂(190mg)的THF(15.2mL)悬浮液中滴加2,5-二氯-3-(N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)氨磺酰基)苯甲酸乙酯(1.09g)的THF(24mL)溶液,20分钟加完。混合物于0℃下搅拌10分钟并滴加水(5mL)。混合物于0℃下搅拌10分钟,加入饱和氯化铵水溶液(5mL),并将混合物于室温下搅拌10分钟。过滤反应混合物,滤纸上的不溶物用乙酸乙酯和饱和氯化铵水溶液洗涤。自滤液得到有机层,用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(858mg)。

[1285] MS: $[M-H]^-$ 390.1。

[1286] c) N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2,5-二氯-3-(羟甲基)苯

磺酰胺

[1287] 将2,5-二氯-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)-3-(羟甲基)苯磺酰胺(900mg)、5-碘嘧啶-2-胺(761mg)、二氯双(三环己基膦)钯(II)(113mg)、碳酸铯(2.99g)和DMSO(14.5mL)的混合物在微波辐照下于120℃搅拌1.5小时。以1.3倍的量进行相同的反应两次。冷却至室温后,合并反应混合物,用水/饱和氯化铵水溶液稀释,并用乙酸乙酯萃取3次。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化并用乙酸乙酯/己烷处理,过滤收集沉淀,得到为粗纯化产物的标题化合物。浓缩滤液,得到残余物。合并标题化合物的粗纯化产物和所得残余物,并通过HPLC(C18,流动相:水/乙腈(含0.1%TFA的体系))进一步纯化。收集含有目标产物的级分,用饱和碳酸氢钠水溶液中和,并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。在60℃下溶解残余物于乙醇/水(90mL/9mL)中,过滤混合物,并用乙醇(10mL)洗涤痕量的不溶物。将滤液加热至60℃,并滴加水(191mL),15分钟加完。使混合物冷却至室温,用时2小时。过滤收集沉淀,用乙醇/水(1/1,5mL)洗涤3次并在50℃下减压干燥,得到标题化合物(1.25g)。

[1288] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 4.63(2H,d,J=5.7Hz),5.75(1H,t,J=5.7Hz),7.12-7.36(4H,m),7.76-7.86(2H,m),8.43(2H,s),10.73(1H,s)。

[1289] 实施例5

[1290] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1291] a) 3-(苄硫基)-5-氯-2-甲氧基吡啶

[1292] 在80℃下向5-氯-2-甲氧基吡啶-3-胺(9.52g)和1,2-二苄基二硫化物(17.7g)的乙腈(126mL)溶液中滴加亚硝酸戊酯(17.6mL),20分钟加完。混合物于80℃下搅拌30分钟。减压浓缩反应混合物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(9.22g)。

[1293] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266.0。

[1294] b) 5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯

[1295] 在室温下向3-(苄硫基)-5-氯-2-甲氧基吡啶(5.40g)在乙酸(34.9mL)和水(11.0mL)的混合溶液中加入NCS(16.3g)。混合物于室温下搅拌过夜。用水稀释混合物并用乙酸乙酯萃取2次。有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(4.40g)。

[1296] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 3.86(3H,s),7.91(1H,d,J=2.6Hz),8.17(1H,d,J=2.6Hz)。

[1297] c) 5-氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1298] 在室温下向3-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯胺(54mg)的吡啶(0.81mL)溶液中加入5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(90mg)。混合物于室温下搅拌1小时。加入甲醇(1mL)并将混合物于室温下搅拌10分钟。减压浓缩反应混合物,并通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到为粗纯化产物的标题化合物。用硅胶(NH,6g)处理所得标题化合物的粗纯化产物并使甲醇/乙酸乙酯(2/8,体积/体积)流动直至完成副产

物的洗脱。将负载标题化合物的硅胶加到乙酸乙酯 (50mL)、乙酸 (10mL) 和水 (50mL) 中, 并将混合物于室温下搅拌10分钟。过滤混合物, 自滤液收集有机层, 用水和饱和食盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 并浓缩, 得到标题化合物 (45mg)。

[1299] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 3.94 (3H, s), 7.15-7.41 (2H, m), 8.07 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 8.48-8.55 (2H, m), 8.67 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 10.50 (1H, s), 13.98 (1H, s)。

[1300] 实施例6

[1301] N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1302] a) 5-氯-2-(三氟甲基)苯-1-磺酰氯

[1303] 向冰冷却的水 (12mL) 中滴加亚硫酸氯 (2mL), 并将混合物于0℃下搅拌3小时。向该溶液中加入氯化铜(I) (28mg), 得到溶液A。向冰冷却的浓盐酸 (3mL) 中加入5-氯-2-(三氟甲基)苯胺 (500mg), 并将混合物于0℃下搅拌10分钟。在0℃下向所得混合物中滴加亚硝酸钠 (210mg) 的水 (0.8mL) 溶液, 并将混合物于0℃下搅拌10分钟。在0℃下将所得混合物逐滴加到溶液A中, 并将混合物于0℃下搅拌1小时。向反应混合物中加入水, 并用乙酸乙酯萃取该混合物。所得有机层用水和饱和食盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 并浓缩, 得到标题化合物 (663mg)。

[1304] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.56-7.64 (1H, m), 7.68-7.76 (1H, m), 8.04 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$)。

[1305] b) 5-氯-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)-2-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1306] 在0℃下向3-乙炔基-2,4-二氟苯胺 (247mg) 的吡啶 (5mL) 溶液中加入5-氯-2-(三氟甲基)苯-1-磺酰氯 (660mg)。混合物于室温下搅拌1小时。浓缩反应混合物, 残余物通过硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯/己烷) 纯化, 得到标题化合物 (378mg)。

[1307] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 4.85 (1H, s), 7.15-7.27 (1H, m), 7.35 (1H, td, $J=8.9, 5.9\text{Hz}$), 7.95-8.09 (3H, m), 10.69 (1H, brs)。

[1308] c) N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1309] 将2-氨基-5-碘嘧啶 (172mg)、5-氯-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)-2-(三氟甲基)苯磺酰胺 (212mg)、二氯双(三环己基膦)钯(II) (30mg)、碳酸铯 (656mg) 和DMSO (4mL) 的混合物在微波辐照下于120℃搅拌1.5小时。反应混合物通过硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯/己烷) 纯化并通过HPLC (C18, 流动相: 水/乙腈 (含0.1% TFA的体系)) 进一步分离。向所得级分中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 并用乙酸乙酯萃取该混合物。用硫酸镁干燥所得有机层并浓缩。用乙酸乙酯/IPE洗涤残余物, 得到标题化合物 (142mg)。

[1310] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.05-7.36 (4H, m), 7.87-7.95 (1H, m), 7.95-8.02 (1H, m), 8.03 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.43 (2H, s), 10.72 (1H, brs)。

[1311] 实施例7

[1312] N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺乙酸盐

[1313] a) 5-氯-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1314] 将3-乙炔基-2,4-二氟苯胺(2.78g)、5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(4.40g)和吡啶(43.1g)的混合物于室温下搅拌过夜。向该反应混合物中加入甲醇(10mL),并将混合物于室温下搅拌10分钟。减压浓缩反应混合物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(5.02g)。

[1315] MS: $[M+H]^+$ 359.0。

[1316] b) N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺乙酸盐

[1317] 将5-氯-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(1.24g)、5-碘嘧啶-2-胺(1.15g)、二氯双(三环己基膦)钯(II)(170mg)、碳酸铯(4.51g)和DMSO(16.5mL)的混合物在氮气氛下于120℃搅拌3小时。冷却至室温后,用水/饱和食盐水稀释混合物并用乙酸乙酯萃取三次。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到游离形式的为粗纯化产物的标题化合物。将所得游离形式的为粗纯化产物的标题化合物溶解在DMF/甲苯中并进行硅胶柱色谱法(NH, 甲醇/乙酸乙酯)处理以洗脱副产物。将负载游离形式的标题化合物的硅胶加到乙酸乙酯(100mL)、乙酸(18mL)和水(100mL)中,并将混合物于室温下搅拌10分钟。过滤混合物,过滤器上的硅胶用乙酸乙酯/乙酸(30mL/6mL)处理4次以洗脱目标产物。从滤液收集有机层,用水和饱和食盐水洗涤有机层,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。将残余物溶解在乙酸乙酯/THF/饱和碳酸氢钠水溶液中,用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤所得有机层,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物并用乙酸乙酯洗涤,得到游离形式的为粗纯化产物的标题化合物。以4.05倍的量和4.12倍的量进行相同的反应。收集所得游离形式的为粗纯化产物的标题化合物,加入乙酸(24.8mL)并将混合物加热至50℃。在50℃下向混合物中加入DMSO(66mL)并溶解于其中。过滤混合物,并用乙酸(24.8mL)洗涤过滤器上的痕量不溶物。将滤液加热至50℃并滴加水(50mL)。将混合物冷却至室温,用时30分钟。过滤收集沉淀,用乙醇/水(1/10, 33mL)洗涤三次并在50℃下减压干燥,得到标题化合物(5.53g)。

[1318] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 1.91(3H, s), 3.94(3H, s), 7.14-7.37(4H, m), 8.07(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.43(2H, s), 8.52(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 10.46(1H, s), 11.94(1H, s)。

[1319] 实施例7a

[1320] N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1321] 将实施例7的化合物(500mg)溶解在1:1的乙酸乙酯和THF的混合溶剂(约50mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)中。收集有机层,用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩。将残余物溶解在DMSO(2mL)中并将混合物加热至50℃。向所得溶液中滴加水(5mL)并将混合物冷却至室温。过滤收集沉淀的固体,用水洗涤并在80℃下减压干燥,得到固体。通过加热将所得固体溶解在丙酮(20mL)中,向所得溶液中滴加水(20mL)并将混合物冷却至室温。过滤收集沉淀的固体,用水洗涤,并在80℃下减压干燥,得到标题化合物(338mg)。

[1322] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 3.83-4.04(3H, m), 7.15-7.23(1H, m), 7.27-7.36(3H, m), 8.07(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 8.43(2H, s), 8.52(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 10.46(1H, s)。

[1323] 实施例8

[1324] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-磺酰胺

[1325] 在0℃下向3-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯胺(50mg)的吡啶(2mL)溶液中加入5-氯-2,3-二氢苯并呋喃-7-磺酰氯(47mg)。混合物于0℃下搅拌2小时。向反应混合物中加入甲醇并减压浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到为粗纯化产物的标题化合物。用甲醇使所得标题化合物的粗纯化产物固化并过滤收集,得到标题化合物(3mg)。减压浓缩滤液,并通过HPLC(C18,流动相:水/乙腈(含0.1%TFA的体系))分离残余物。向所得级分中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并用乙酸乙酯萃取该混合物。用无水硫酸镁干燥萃取物并减压浓缩,得到标题化合物(36mg)。

[1326] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 3.27 (2H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 4.65 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.16-7.37 (3H, m), 7.60 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 8.54 (1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 8.68 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 10.35 (1H, s), 13.99 (1H, s)。

[1327] 实施例9

[1328] N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-磺酰胺

[1329] 在0℃下向5-((3-氨基-2,6-二氟苯基)乙炔基)-N-(4-甲氧基苄基)嘧啶-2-胺(50mg)的吡啶(1mL)溶液中加入5-氯-2,3-二氢苯并呋喃-7-磺酰氯(70mg)。混合物于室温下搅拌过夜。用甲苯稀释反应混合物并浓缩。在室温下将残余物溶解在TFA(2mL)中,并将混合物于70℃下搅拌2小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并用乙酸乙酯萃取该混合物。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩。通过HPLC(C18,流动相:水/乙腈(含0.1%TFA的体系))分离残余物。向所得级分中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并用乙酸乙酯萃取该混合物。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩。用乙酸乙酯/IPE洗涤所得残余物,得到标题化合物(39mg)。

[1330] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 3.26 (2H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 4.64 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.11-7.36 (5H, m), 7.55-7.62 (1H, m), 8.44 (2H, s), 10.30 (1H, s)。

[1331] 实施例10

[1332] 2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)苯磺酰胺 TFA盐

[1333] 在-15℃下向2,5-二氯苯磺酰氯(22mg)的THF(0.2mL)溶液中加入3-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯胺(22mg)的吡啶(0.6mL)溶液。混合物于-15℃至0℃下搅拌1小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物,加入水,并将混合物搅拌2分钟。收集有机层,并用乙酸乙酯从水层中进一步萃取。合并有机层,通过在60℃下鼓风进行浓缩,得到残余物。通过HPLC(C18,流动相:水/乙腈(含0.1%TFA的体系))纯化残余物。收集含有目标产物的级分并通过在60℃下鼓风进行浓缩,得到标题化合物(11.4mg)。

[1334] 实施例11

[1335] 2,5-二氯-N-(3-((2-(环丙基氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)苯磺酰胺 TFA盐

[1336] a) 2,5-二氯-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)苯磺酰胺

[1337] 在0℃下向3-乙炔基-2,4-二氟苯胺(1.0g)的吡啶(15mL)溶液中加入2,5-二氯苯磺酰氯(1.6g)。混合物于0℃下搅拌10分钟并于室温下搅拌2小时。浓缩反应混合物,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物。用IPE/己烷洗涤所得标题化合物的粗纯化产物,得到标题化合物(1.67g)。

[1338] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 4.85 (1H, s), 7.12-7.23 (1H, m), 7.32 (1H, td, $J=9.0$, 5.9Hz), 7.73-7.78 (2H, m), 7.84 (1H, dd, $J=2.0$, 0.9Hz), 10.73 (1H, s)。

[1339] b) 2,5-二氯-N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)苯磺酰胺

[1340] 在室温下向2,5-二氯-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)苯磺酰胺(3.0g)、2-氯-5-碘嘧啶(2.6g)、DIPEA(3.0mL)和碘化铜(I)(79mg)的THF(50mL)溶液中加入双(二-叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯钯(II)(0.56g)。混合物在氮气氛下于室温下搅拌16小时。通过硅藻土过滤反应混合物,滤液用水稀释并用乙酸乙酯萃取该混合物。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(761mg)。

[1341] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.22-7.32 (1H, m), 7.42 (1H, td, $J=8.9$, 5.9Hz), 7.71-7.81 (2H, m), 7.87 (1H, dd, $J=2.0$, 0.8Hz), 9.03 (2H, s), 10.83 (1H, s)。

[1342] c) 2,5-二氯-N-(3-((2-(环丙基氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)苯磺酰胺TFA盐

[1343] 将2,5-二氯-N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)苯磺酰胺(28mg)、氨基环丙烷(6.7mg)、DIPEA(0.031mL)和DMSO(0.5mL)的混合物于室温下搅拌过夜。反应混合物通过HPLC(C18,流动相:水/乙腈(含0.1%TFA的体系))纯化。收集含有目标产物的级分并通过在60℃下鼓风进行浓缩,得到标题化合物(14.7mg)。

[1344] 实施例12

[1345] N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺

[1346] a) 5-氯-2-(三氟甲氧基)苯-1-磺酰氯

[1347] 在0℃下向水(2.2mL)中滴加亚硫酸氯(2.2mL)。混合物于室温下搅拌16小时。加入氯化铜(I)(23mg)并将混合物冷却至0℃,得到溶液A。在0℃下向5-氯-2-(三氟甲氧基)苯胺(500mg)和浓盐酸(2.2mL)的混合物中滴加亚硝酸钠(179mg)的水(2.2mL)溶液。混合物于0℃下搅拌30分钟,得到混合物B。在0℃下将混合物B加到溶液A中。混合物于0℃下搅拌15分钟,用水稀释,并用乙酸乙酯萃取该混合物。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物的粗纯化产物(233mg)。

[1348] MS,实测值:[M-H] $^-$ 275.0。

[1349] b) N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺

[1350] 在0℃下向5-((3-氨基-2,6-二氟苯基)乙炔基)-N-(4-甲氧基苄基)嘧啶-2-胺(120mg)的吡啶(5mL)溶液中加入5-氯-2-(三氟甲氧基)苯-1-磺酰氯(233mg)。混合物于室温下搅拌5小时。浓缩反应混合物,得到残余物。在0℃下向残余物中加入TFA(2mL)并将混合物于50℃下搅拌16小时。减压蒸发反应混合物中的一部分TFA,在0℃下向残余物中加入饱

和碳酸氢钠水溶液,并用乙酸乙酯萃取该混合物。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到为粗纯化产物的标题化合物。用DMSO/水使标题化合物的粗纯化产物固化,得到标题化合物(34mg)。

[1351] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.17-7.37 (4H, m), 7.60-7.69 (1H, m), 7.82-7.94 (2H, m), 8.43 (2H, s), 10.71 (1H, s)。

[1352] 实施例13

[1353] N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2,5-二氯苯磺酰胺TFA盐

[1354] 将2,5-二氯-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)苯磺酰胺(29mg)、5-碘嘧啶-2-胺(35mg)、碳酸铯(104mg)、双(三环己基膦)钯(II)二氯化物(5.6mg)和DMSO(0.5mL)的混合物在微波辐照下于120℃搅拌2小时。冷却至室温后,过滤除去沉淀,滤液通过HPLC(C18,流动相:水/乙腈(含0.1%TFA的体系))纯化。收集含有目标产物的级分并通过在60℃下鼓风进行浓缩,得到标题化合物(10.5mg)。

[1355] 实施例14

[1356] 2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)苯基)苯磺酰胺

[1357] 在0℃下向3-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯胺(4.47g)的吡啶(60mL)溶液中加入2,5-二氯苯-1-磺酰氯(4.47g),15分钟加完。混合物于0℃下搅拌2小时。向反应混合物中加入甲醇并减压浓缩混合物。向残余物中加入甲醇,并过滤收集沉淀的固体。将所得固体溶解在乙醇中并通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷和甲醇/乙酸乙酯)纯化,得到为粗纯化产物的标题化合物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷和甲醇/乙酸乙酯)纯化滤液,得到为粗纯化产物的标题化合物。合并通过上述操作获得的标题化合物的粗纯化产物,并在50℃下从乙醇(300mL)和水(200mL)中结晶,得到为粗纯化产物的标题化合物。将所得标题化合物的粗纯化产物溶解在乙醇(300mL)中,并加入4N氢氧化锂水溶液(20mL)。反应混合物于50℃下搅拌30分钟。在室温下向反应混合物中加入6N盐酸以调节至pH6并加入水(200mL)。反应混合物于室温下搅拌2天并过滤收集沉淀的固体,得到标题化合物(4.34g)。

[1358] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.18-7.28 (1H, m), 7.35 (1H, td, J=8.9, 5.9Hz), 7.76-7.80 (2H, m), 7.88 (1H, dd, J=1.9, 1.0Hz), 8.22 (1H, d, J=1.3Hz), 8.54 (1H, d, J=1.4Hz), 8.68 (1H, d, J=2.0Hz), 10.80 (1H, s), 13.99 (1H, brs)。

[1359] 实施例15

[1360] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-甲基苯磺酰胺

[1361] 在0℃下向3-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯胺(65mg)的吡啶(2mL)溶液中加入5-氯-2-甲基苯-1-磺酰氯(55mg)。混合物于0℃下搅拌2小时。在室温下向反应混合物中加入甲醇并减压浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到为粗纯化产物的标题化合物。通过HPLC(C18,流动相:水/乙腈(含0.1%TFA的体系))分离所得标题化合物的粗纯化产物。向所得级分中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并用乙酸乙酯萃取该混合物。萃取物用无水硫酸镁干燥,减压浓缩,残余物用乙酸乙酯/己烷/二异丙醚固化,并过滤收集,得到标题化合物(30mg)。

[1362] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.58 (3H, s), 7.18-7.37 (2H, m), 7.48 (1H, d, J=8.3Hz),

7.60-7.66 (1H,m) , 7.68 (1H,d,J=2.4Hz) , 8.22 (1H,d,J=1.3Hz) , 8.53 (1H,d,J=1.3Hz) , 8.66 (1H,d,J=2.0Hz) , 10.58 (1H,s) , 13.97 (1H,brs) 。

[1363] 实施例16

[1364] 2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(四氢呋喃-3-基氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)苯磺酰胺TFA盐

[1365] 将2,5-二氯-N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)苯磺酰胺(28mg)、3-氨基四氢呋喃(10mg)、DIPEA(0.031mL)和DMSO(0.5mL)的混合物于室温下搅拌过夜。反应混合物通过HPLC(C18,流动相:水/乙腈(含0.1%TFA的体系))纯化。收集含有目标产物的级分并通过在60℃下鼓风进行浓缩,得到标题化合物(21.2mg)。

[1366] 实施例17

[1367] N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2,5-二氯苯磺酰胺

[1368] 将2,5-二氯-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)苯磺酰胺(0.65g)、5-碘嘧啶-2-胺(0.60g)、碳酸铯(2.34g)、双(三环己基膦)钯(II)二氯化物(0.088g)和DMSO(20mL)的混合物在微波辐照下于120℃搅拌2小时。使用相同量的相同反应总共进行2次。合并反应混合物,滤出不溶物,加入水并用乙酸乙酯萃取该混合物。有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物。将所得标题化合物的粗纯化产物用乙醇/水在60℃下进行重结晶操作,得到标题化合物(0.52g)。

[1369] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 7.10-7.23 (1H,m) , 7.24-7.41 (3H,m) , 7.76 (2H,s) , 7.83-7.94 (1H,m) , 8.43 (2H,s) , 10.76 (1H,s) 。

[1370] 实施例18

[1371] 3-溴-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-5-甲基苯磺酰胺

[1372] 在室温下向3-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯胺(83mg)的吡啶(2mL)溶液中加入3-溴-5-甲基苯-1-磺酰氯(83mg)。混合物于0℃下搅拌30分钟。在0℃下向反应混合物中加入甲醇并减压浓缩该混合物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到为粗纯化产物的标题化合物。用乙酸乙酯使所得标题化合物的粗纯化产物固化并过滤收集,得到标题化合物(36mg)。

[1373] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 2.37 (3H,s) , 7.13-7.37 (2H,m) , 7.53 (1H,s) , 7.67 (1H,s) , 7.76 (1H,s) , 8.22 (1H,d,J=1.3Hz) , 8.53 (1H,d,J=1.3Hz) , 8.67 (1H,d,J=1.9Hz) , 10.44 (1H,s) , 13.98 (1H,s) 。

[1374] 实施例19

[1375] N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲基苯磺酰胺

[1376] a) 5-氯-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)-2-甲基苯磺酰胺

[1377] 在0℃下向3-乙炔基-2,4-二氟苯胺(596mg)的吡啶(12mL)溶液中加入5-氯-2-甲基苯磺酰氯(920mg)。混合物于0℃下搅拌3小时。浓缩反应混合物,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物并用IPE/己烷洗涤,得到标题化合物(340mg)。过滤收集由母液产生的沉淀,进一步得到标题化合物(178mg)。

[1378] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 2.55 (3H,s) , 4.84 (1H,s) , 7.12-7.23 (1H,m) , 7.31 (1H,td,J=8.9,6.0Hz) , 7.43-7.52 (1H,m) , 7.62-7.71 (2H,m) , 10.08-10.82 (1H,m) 。

[1379] b) N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲基苯磺酰胺

[1380] 将5-氯-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)-2-甲基苯磺酰胺(100mg)、5-碘嘧啶-2-胺(78mg)、二氯双(三环己基膦)钯(II)(14mg)、碳酸铯(381mg)和DMSO(2mL)的混合物在微波辐照下于120℃搅拌2小时。冷却至室温后,通过硅藻土过滤反应混合物,滤液用水稀释并用乙酸乙酯萃取该混合物。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物并用乙酸乙酯/己烷洗涤,得到标题化合物(40mg)。

[1381] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 2.57(3H, s), 7.15-7.23(1H, m), 7.23-7.34(3H, m), 7.48(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.60-7.70(2H, m), 8.43(2H, s), 10.55(1H, s)。

[1382] 实施例20

[1383] 2,3,5-三氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)苯磺酰胺

[1384] a) 2,3,5-三氯苯-1-磺酰氯

[1385] 在0℃下向水(5mL)中滴加亚硫酸氯(1mL)。混合物搅拌过夜,同时让温热至室温。加入氯化铜(I)(9.9mg)并将混合物冷却至0℃,得到溶液A。在0℃下向2,3,5-三氯苯胺(196mg)和浓盐酸(2mL)的混合物中滴加亚硝酸钠(76mg)的水(1mL)溶液。混合物于0℃下搅拌30分钟,得到混合物B。在0℃下向溶液A中加入混合物B的上清液。混合物于0℃下搅拌1小时,过滤收集沉淀,用水洗涤,并减压干燥,得到标题化合物的粗纯化产物(141mg)。产物不经进一步纯化即用于下一步的反应。

[1386] b) 2,3,5-三氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)苯磺酰胺

[1387] 在室温下向3-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯胺(108mg)的吡啶(1.62mL)溶液中加入2,3,5-三氯苯-1-磺酰氯(140mg)。混合物于室温下搅拌1小时。向该反应混合物中加入甲醇(1mL),将混合物于室温下搅拌10分钟,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物并用乙酸乙酯/己烷洗涤,得到标题化合物(102mg)。

[1388] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 7.17-7.40(2H, m), 7.87(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.21-8.26(2H, m), 8.54(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.68(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 10.96(1H, brs), 13.98(1H, s)。

[1389] 实施例21

[1390] N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-(二氟甲氧基)苯磺酰胺

[1391] 在0℃下向5-((3-氨基-2,6-二氟苯基)乙炔基)-N-(4-甲氧基苄基)嘧啶-2-胺(70mg)的吡啶(2mL)溶液中加入5-氯-2-(二氟甲氧基)苯-1-磺酰氯(52.9mg)。混合物于室温下搅拌2小时。浓缩反应混合物,得到残余物。向残余物中加入TFA(2mL)并将混合物于70℃下搅拌2小时。用饱和碳酸氢钠水溶液于0℃下中和反应混合物,并用乙酸乙酯萃取该混合物。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物并用乙醇洗涤,得到标题化合物(22mg)。

[1392] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 7.00-7.53(6H, m), 7.72-7.86(2H, m), 8.43(2H, s), 10.51(1H, s)。

[1393] 实施例22

[1394] 2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((2R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)苯磺酰胺TFA盐

[1395] 将2,5-二氯-N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)苯磺酰胺(28mg)、D-丙氨醇(9mg)、DIPEA(0.031mL)和DMSO(0.5mL)的混合物于室温下搅拌过夜。反应混合物通过HPLC(C18,流动相:水/乙腈(含0.1%TFA的体系))纯化。收集含有目标产物的级分并通过在60℃下鼓风进行浓缩,得到标题化合物(21.4mg)。

[1396] 实施例23

[1397] 2,3,5,6-四氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)苯磺酰胺

[1398] a) 2,3,5,6-四氯苯-1-磺酰氯

[1399] 在0℃下向水(5mL)中滴加亚磺酰氯(1mL)。混合物搅拌过夜,同时让温热至室温。加入氯化铜(I)(9.9mg)并将混合物冷却至0℃,得到溶液A。在0℃下向2,3,5,6-四氯苯胺(231mg)和浓盐酸(2mL)的混合物中滴加亚硝酸钠(76mg)的水(1mL)溶液。混合物于0℃下搅拌10分钟,得到混合物B。在0℃下向溶液A中加入混合物B的上清液。混合物于0℃下搅拌1小时,过滤收集沉淀并用水洗涤,得到标题化合物的粗纯化产物(196mg)。产物不经进一步纯化即用于下一步的反应。

[1400] b) 2,3,5,6-四氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)苯磺酰胺

[1401] 在室温下向3-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯胺(20mg)的吡啶(0.30mL)溶液中加入2,3,5,6-四氯苯-1-磺酰氯(46.5mg)。混合物于室温下搅拌1小时。向反应混合物中加入2,3,5,6-四氯苯-1-磺酰氯(46.5mg)。混合物于室温下搅拌1小时。加入甲醇(1mL),将混合物于室温下搅拌10分钟,并浓缩,得到残余物。使用相同量的相同反应总共进行2次。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物并用乙酸乙酯/己烷洗涤,得到标题化合物(21.1mg)。

[1402] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 7.16-7.41(2H,m),8.22(1H,d,J=1.3Hz),8.43(1H,s),8.54(1H,d,J=1.9Hz),8.67(1H,d,J=1.9Hz),11.10(1H,brs),13.97(1H,s)。

[1403] 实施例24

[1404] 5-溴-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-2-氟苯磺酰胺TFA盐

[1405] 在-15℃下向5-溴-2-氟苯-1-磺酰氯(24mg)的THF(0.2mL)溶液中加入3-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯胺(22mg)的吡啶(0.6mL)溶液。混合物于-15℃至0℃下搅拌1小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物,加入水,并将混合物搅拌2分钟。收集有机层,并用乙酸乙酯从水层中进一步萃取。通过在60℃下鼓风浓缩合并的有机层,得到残余物。通过HPLC(C18,流动相:水/乙腈(含0.1%TFA的体系))纯化残余物。收集含有目标产物的级分并通过在60℃下鼓风进行浓缩,得到标题化合物(11.2mg)。

[1406] 实施例25

[1407] 3,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)苯磺酰胺

[1408] 在0℃下向3-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯胺(80mg)的吡

啉(2mL)溶液中加入3,5-二氯苯-1-磺酰氯(72mg)。混合物于0℃下搅拌30分钟。向反应混合物中加入甲醇,并减压浓缩该混合物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物并用乙酸乙酯洗涤,得到标题化合物(73mg)。

[1409] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.01-7.42 (2H, m), 7.71 (2H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.03 (1H, t, $J=1.9\text{Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 8.54 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.67 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 10.64 (1H, s), 13.98 (1H, brs)。

[1410] 实施例26

[1411] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-氟苯磺酰胺TFA盐

[1412] 在-15℃下向5-氯-2-氟苯-1-磺酰氯(20mg)的THF(0.2mL)溶液中加入3-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯胺(22mg)的吡啶(0.6mL)溶液。混合物于-15℃至0℃下搅拌1小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物,加入水,并将混合物搅拌2分钟。收集有机层,并用乙酸乙酯从水层中进一步萃取。通过在60℃下鼓风浓缩合并的有机层,得到残余物。通过HPLC(C18,流动相:水/乙腈(含0.1%TFA的体系))纯化残余物。收集含有目标产物的级分并通过在60℃下鼓风进行浓缩,得到标题化合物(11.4mg)。

[1413] 实施例27

[1414] N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-3,5-二氯苯磺酰胺

[1415] 在0℃下向5-((3-氨基-2,6-二氟苯基)乙炔基)-N-(4-甲氧基苄基)嘧啶-2-胺(50mg)的吡啶(1mL)溶液中加入3,5-二氯苯磺酰氯(68mg)。混合物于室温下搅拌1小时。用甲苯稀释反应混合物并浓缩,得到残余物。在室温下向残余物中加入TFA(2mL),并将混合物于70℃下搅拌2小时。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中并用乙酸乙酯萃取2次。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过HPLC(C18,流动相:水/乙腈(含0.1%TFA的体系))纯化残余物。收集含有目标产物的级分,用饱和碳酸氢钠水溶液中和,并用乙酸乙酯萃取2次。收集有机层,用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。用乙酸乙酯/IPE洗涤残余物,得到标题化合物(39mg)。

[1416] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.06-7.16 (1H, m), 7.17-7.34 (3H, m), 7.66 (2H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.93 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.43 (2H, s), 10.60 (1H, brs)。

[1417] 实施例28

[1418] 2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((3-羟丙基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)苯磺酰胺TFA盐

[1419] 将2,5-二氯-N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)苯磺酰胺(28mg)、3-氨基-1-丙醇(9mg)、DIPEA(0.031mL)和DMSO(0.5mL)的混合物于室温下搅拌过夜。反应混合物通过HPLC(C18,流动相:水/乙腈(含0.1%TFA的体系))纯化。收集含有目标产物的级分并通过在60℃下鼓风进行浓缩,得到标题化合物(20.7mg)。

[1420] 实施例29

[1421] N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-氰基苯磺酰胺

[1422] a) 5-氯-2-氰基苯-1-磺酰氯

[1423] 向冰冷却的水(60mL)中滴加亚硫酸氯(10mL),1.5小时加完,并将混合物于0℃下搅拌30分钟。向该溶液中加入氯化铜(I)(0.13g),得到溶液A。向冰冷却的浓盐酸(12mL)中

加入2-氨基-4-氯苄腈 (2.0g) 并将混合物于0℃下搅拌10分钟。在0℃下向所得混合物中滴加亚硝酸钠 (1.10g) 的水 (4.4mL) 溶液并将混合物于0℃下搅拌10分钟。在0℃下将所得混合物逐滴加到溶液A中并将混合物于0℃下搅拌1小时。过滤收集沉淀并用水洗涤,得到为粗纯化产物的标题化合物。通过硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯/己烷) 纯化所得粗纯化产物,得到标题化合物 (2.24g)。

[1424] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.61 (1H, dd, $J=8.2, 2.3\text{Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$)。

[1425] b) N- (3- ((2-氨基嘧啶-5-基) 乙炔基) -2,4-二氟苯基) -5-氯-2-氰基苯磺酰胺

[1426] 在0℃下向5- ((3-氨基-2,6-二氟苯基) 乙炔基) -N- (4-甲氧基苄基) 嘧啶-2-胺 (50mg) 的吡啶 (1mL) 溶液中加入5-氯-2-氰基苯-1-磺酰氯 (65mg)。混合物于室温下搅拌1小时。加入5-氯-2-氰基苯-1-磺酰氯 (35mg) 并将混合物于室温下搅拌过夜。用甲苯稀释反应混合物并浓缩,得到残余物。在室温下向残余物中加入TFA (2mL) 并将混合物于70℃下搅拌2小时。用饱和碳酸氢钠水溶液稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取2次。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过HPLC (C18,流动相:水/乙腈 (含0.1% TFA的体系)) 分离残余物。向所得级分中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并用乙酸乙酯萃取该混合物。用硫酸镁干燥所得有机层并浓缩。通过硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯/己烷) 纯化残余物并用乙酸乙酯/IPE洗涤,得到标题化合物 (10mg)。

[1427] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.12-7.39 (4H, m), 7.93-8.05 (2H, m), 8.15 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.43 (2H, s), 10.87 (1H, brs)。

[1428] 实施例30

[1429] 2,5-二氯-N- (3- ((2- (乙基氨基) 嘧啶-5-基) 乙炔基) -2,4-二氟苯基) 苯磺酰胺 TFA盐

[1430] 将2,5-二氯-N- (3- ((2-氯嘧啶-5-基) 乙炔基) -2,4-二氟苯基) 苯磺酰胺 (28mg)、乙胺 (5mg)、DIPEA (0.031mL) 和DMSO (0.5mL) 的混合物于室温下搅拌过夜。反应混合物通过HPLC (C18,流动相:水/乙腈 (含0.1% TFA的体系)) 纯化。收集含有目标产物的级分并通过在60℃下鼓风进行浓缩,得到标题化合物 (19.6mg)。

[1431] 实施例31

[1432] N- (3- ((5-氨基-6-甲基吡嗪-2-基) 乙炔基) -2,4-二氟苯基) -5-氯-2-甲基苯磺酰胺

[1433] 将5-氯-N- (3-乙炔基-2,4-二氟苯基) -2-甲基苯磺酰胺 (100mg)、5-溴-3-甲基吡嗪-2-胺 (55mg)、二氯双 (三环己基膦) 钯 (II) (14mg)、碳酸铯 (381mg) 和DMSO (2mL) 的混合物在微波辐照下于120℃搅拌2小时。冷却至室温后,通过硅藻土过滤反应混合物,滤液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯/己烷) 纯化残余物,并通过HPLC (C18,流动相:水/乙腈 (含0.1% TFA的体系)) 进一步纯化。收集含有目标产物的级分,用饱和碳酸氢钠水溶液中和,并用乙酸乙酯萃取。用硫酸镁干燥所得有机层并浓缩,得到残余物。用乙酸乙酯/IPE/己烷洗涤残余物,得到标题化合物 (32mg)。

[1434] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (3H, s), 2.57 (3H, s), 6.87 (2H, s), 7.13-7.33 (2H, m), 7.47 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.58-7.68 (2H, m), 8.04 (1H, s), 10.56 (1H, s)。

[1435] 实施例32

[1436] 2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((反式-4-羟基环己基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)苯磺酰胺TFA盐

[1437] 将2,5-二氯-N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)苯磺酰胺(28mg)、反式-4-氨基环己醇(14mg)、DIPEA(0.031mL)和DMSO(0.5mL)的混合物于室温下搅拌过夜。反应混合物通过HPLC(C18,流动相:水/乙腈(含0.1%TFA的体系))纯化。收集含有目标产物的级分并通过在60℃下鼓风进行浓缩,得到标题化合物(5.5mg)。

[1438] 实施例33

[1439] 3,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-2-甲氧基苯磺酰胺

[1440] a) 3,5-二氯-2-甲氧基苯-1-磺酰氯

[1441] 在0℃下向3,5-二氯-2-羟基苯-1-磺酰氯(300mg)、42%三氟硼烷氢氟酸盐水溶液(0.183mL)和二乙醚(2mL)的混合物中加入0.6M(重氮基甲基)三甲基硅烷/己烷溶液(2mL)。混合物于0℃下搅拌1小时并进一步加入0.6M(重氮基甲基)三甲基硅烷/己烷溶液(1mL)。混合物于0℃下搅拌1.5小时并进一步加入0.6M(重氮基甲基)三甲基硅烷/己烷溶液(1mL)。混合物于0℃下搅拌2小时,用水稀释并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到标题化合物的粗纯化产物(390mg)。产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1442] b) 3,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-2-甲氧基苯磺酰胺

[1443] 在0℃下向3-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯胺(355mg)的吡啶(5mL)溶液中加入3,5-二氯-2-甲氧基苯-1-磺酰氯(317mg)。混合物于室温下搅拌16小时。向反应混合物中加入甲醇,并浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,并通过HPLC(C18,流动相:水/乙腈(含0.1%TFA的体系))进一步纯化。收集含有目标产物的级分,用饱和碳酸氢钠水溶液中和,并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩。用乙酸乙酯/IPE/己烷洗涤残余物,得到标题化合物(17mg)。

[1444] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 3.89(3H,s),7.13-7.26(1H,m),7.26-7.42(1H,m),7.66(1H,d,J=2.5Hz),8.06(1H,d,J=2.5Hz),8.22(1H,d,J=1.3Hz),8.54(1H,d,J=1.3Hz),8.68(1H,d,J=2.0Hz),10.52(1H,s),13.98(1H,s)。

[1445] 实施例34

[1446] 2,5-二氯-N-(3-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)苯磺酰胺

[1447] a) 5-碘嘧啶-2,4-二胺

[1448] 在0℃下向嘧啶-2,4-二胺(1.12g)、乙酸(20mL)和甲醇(20mL)的混合物中加入NIS(2.30g)。混合物于室温下搅拌2小时。在0℃下用饱和硫代硫酸钠水溶液淬灭反应混合物,并用8N氢氧化钠水溶液中和。过滤收集沉淀并用水洗涤,得到标题化合物(1.85g)。

[1449] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 6.07(2H,s),6.35(2H,brs),7.92(1H,s)。

[1450] b) 2,5-二氯-N-(3-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)苯磺酰胺

[1451] 将2,5-二氯-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)苯磺酰胺(100mg)、5-碘嘧啶-2,4-二胺(98mg)、三乙胺(1mL)、双(三苯基膦)钯(II)二氯化物(14mg)、碘化铜(I)(3.7mg)和DMF

(1mL)的混合物在微波辐照下于100℃搅拌2小时。通过硅藻土过滤反应混合物,加入水并用乙酸乙酯萃取该混合物。有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷和甲醇/乙酸乙酯)纯化残余物。用乙酸乙酯/庚烷洗涤所得标题化合物的粗纯化产物,得到标题化合物(64mg)。

[1452] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 6.38-6.62 (4H, m), 7.05-7.32 (2H, m), 7.70-7.77 (2H, m), 7.85 (1H, dd, $J=1.8, 1.1\text{Hz}$), 7.92-7.96 (1H, m), 10.83 (1H, brs)。

[1453] 实施例35

[1454] N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2-氯-5-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1455] a) 2-氯-5-(三氟甲基)苯-1-磺酰氯

[1456] 在0℃下向水(25.8mL)中滴加亚硫酸氯(4.48mL),30分钟加完。混合物搅拌16小时,同时让温热至室温。加入氯化铜(I)(51mg)并将混合物冷却至0℃,得到溶液A。在0℃下向2-氯-5-(三氟甲基)苯胺(1g)和浓盐酸(5.11mL)的混合物中滴加亚硝酸钠(388mg)的水(1.57mL)溶液,30分钟加完。混合物于0℃下搅拌30分钟,得到混合物B。在0℃下将混合物B的上清液加到溶液A中,10分钟加完。混合物于0℃下搅拌30分钟并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(944mg)。

[1457] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.61-7.73 (2H, m), 8.13 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$)。

[1458] b) 2-氯-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)-5-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1459] 在室温下向3-乙炔基-2,4-二氟苯胺(77mg)的吡啶(1.01mL)溶液中加入2-氯-5-(三氟甲基)苯-1-磺酰氯(167mg)。混合物于室温下搅拌3天。浓缩反应混合物并通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到为粗纯化产物的标题化合物。向所得标题化合物的粗纯化产物中加入甲醇(2.02mL)、THF(3.6g)和2M氢氧化钠水溶液(1.25mL)。混合物于室温下搅拌30分钟。用饱和碳酸氢钠水溶液稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到标题化合物(229mg)。

[1460] MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 394.0。

[1461] c) N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2-氯-5-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1462] 将2-氯-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)-5-(三氟甲基)苯磺酰胺(198mg)、5-碘嘧啶-2-胺(166mg)、二氯双(三环己基膦)钯(II)(24.6mg)、DMSO(3.16mL)和碳酸铯(652mg)的混合物在微波辐照下于120℃搅拌1.5小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物,并过滤除去不溶物。浓缩滤液,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物并用乙酸乙酯处理。过滤收集沉淀并用乙酸乙酯洗涤,得到标题化合物(60mg)。

[1463] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.13-7.23 (1H, m), 7.25-7.36 (3H, m), 7.96-8.01 (1H, m), 8.06-8.11 (2H, m), 8.42 (2H, s), 10.86 (1H, s)。

[1464] 实施例36

[1465] 2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((2-羟乙基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)苯磺酰胺TFA盐

[1466] 将2,5-二氯-N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)苯磺酰胺(28mg)、

乙醇胺 (7mg)、DIPEA (0.031mL) 和 DMSO (0.5mL) 的混合物于室温下搅拌过夜。反应混合物通过 HPLC (C18, 流动相: 水/乙腈 (含 0.1% TFA 的体系)) 纯化。收集含有目标产物的级分并通过在 60°C 下鼓风进行浓缩, 得到标题化合物 (20.5mg)。

[1467] 实施例 37

[1468] 2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(甲基氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)苯磺酰胺 TFA 盐

[1469] 将 2,5-二氯-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)苯磺酰胺 (29mg)、5-碘-N-甲基嘧啶-2-胺 (38mg)、碳酸铯 (104mg)、双(三环己基膦)钯(II)二氯化物 (5.6mg) 和 DMSO (0.5mL) 的混合物在微波辐照下于 120°C 搅拌 2 小时。冷却至室温后, 过滤除去沉淀, 滤液通过 HPLC (C18, 流动相: 水/乙腈 (含 0.1% TFA 的体系)) 纯化。收集含有目标产物的级分并通过在 60°C 下鼓风进行浓缩, 得到标题化合物 (11.5mg)。

[1470] 实施例 38

[1471] 2,3-二氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)苯基)苯磺酰胺 TFA 盐

[1472] 在 -15°C 下向 2,3-二氯苯磺酰氯 (22mg) 的 THF (0.2mL) 溶液中加入 3-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯胺 (22mg) 的吡啶 (0.6mL) 溶液。混合物于 -15°C 至 0°C 下搅拌 1 小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物, 加入水, 并将混合物搅拌 2 分钟。收集有机层并用乙酸乙酯从水层中进一步萃取。通过在 60°C 下鼓风浓缩合并的有机层, 得到残余物。通过 HPLC (C18, 流动相: 水/乙腈 (含 0.1% TFA 的体系)) 纯化残余物。收集含有目标产物的级分并通过在 60°C 下鼓风进行浓缩, 得到标题化合物 (11.7mg)。

[1473] 实施例 105

[1474] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(异丙基氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1475] a) 5-碘-N-异丙基嘧啶-2-胺

[1476] 在室温下向 2-氯-5-碘嘧啶 (1.0g)、DIPEA (1.49mL) 的 DMSO (10mL) 溶液中加入丙-2-胺 (0.713mL)。混合物于 70°C 下搅拌 2 小时。在室温下用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 并浓缩, 得到残余物。通过硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯/己烷) 纯化残余物, 得到标题化合物 (815mg)。

[1477] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.12 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.94 (1H, dt, $J=7.9, 6.6\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.39 (2H, s)。

[1478] b) 5-氯-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1479] 将 3-乙炔基-2,4-二氟苯胺 (289mg)、5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰氯 (427mg) 和吡啶 (4.48g) 的混合物于室温下搅拌过夜。向该反应混合物中加入甲醇 (5mL), 并将混合物于室温下搅拌 10 分钟。减压浓缩反应混合物。通过硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯/己烷) 纯化残余物, 得到标题化合物 (420mg)。

[1480] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.72-2.77 (3H, m), 4.85 (1H, s), 7.19 (1H, td, $J=8.9, 1.6\text{Hz}$), 7.35 (1H, dt, $J=9.0, 5.9\text{Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.78 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 10.79 (1H, s)。

[1481] c) 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(异丙基氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-甲基吡

啉-3-磺酰胺

[1482] 将5-氯-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)-2-甲基吡啉-3-磺酰胺(86mg)、5-碘-N-异丙基嘧啶-2-胺(99mg)、二氯双(三环己基膦)钯(II)(12mg)、碳酸铯(326mg)和DMSO(2.13mL)的混合物在氮气氛下于120℃搅拌1.5小时。冷却至室温后,用水/饱和食盐水稀释混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到为粗纯化产物的标题化合物。将所得标题化合物的粗纯化产物溶解在DMF/甲苯中并进行硅胶柱色谱法(NH, 甲醇/乙酸乙酯)处理以洗脱副产物。将负载标题化合物的硅胶加到乙酸乙酯(10mL)、乙酸(2mL)和水(10mL)中,并将混合物于室温下搅拌10分钟。过滤混合物,过滤器上的硅胶用乙酸乙酯/乙酸(3mL/0.6mL)处理4次以洗脱目标产物。从滤液收集有机层,用水和饱和食盐水洗涤有机层,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到标题化合物(44.9mg)。

[1483] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.15 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 2.76 (3H, s), 3.94-4.15 (1H, m), 7.14-7.36 (2H, m), 7.75 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.46 (2H, brs), 8.78 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 10.82 (1H, s)。

[1484] 实施例106

[1485] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(异丙基氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-甲氧基吡啉-3-磺酰胺

[1486] 将5-氯-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)-2-甲氧基吡啉-3-磺酰胺(100mg)、5-碘-N-异丙基嘧啶-2-胺(95mg)、二氯双(三环己基膦)钯(II)(14mg)、碳酸铯(363mg)和DMSO(2mL)的混合物在微波辐照下于120℃搅拌2小时。冷却至室温后,通过硅藻土过滤反应混合物。用水稀释滤液,并用乙酸乙酯萃取该混合物。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物并用乙醇洗涤,得到标题化合物(40mg)。

[1487] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.16 (6H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 3.94 (3H, s), 4.00-4.15 (1H, m), 7.09-7.24 (1H, m), 7.31 (1H, td, $J=8.9, 6.0\text{Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.47 (2H, brs), 8.52 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 10.45 (1H, s)。

[1488] 实施例107

[1489] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-甲氧基吡啉-3-磺酰胺

[1490] a) 1-((5-碘嘧啶-2-基)氨基)-2-甲基丙-2-醇

[1491] 在室温下向2-氯-5-碘嘧啶(1.0g)、DIPEA(1.49mL)的DMSO(10mL)溶液中加入1-氨基-2-甲基丙-2-醇(0.39mL)。混合物于70℃下搅拌16小时。在室温下用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取该混合物。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(1.13g)。

[1492] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.08 (6H, s), 3.25 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 4.48 (1H, s), 7.03 (1H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 8.39 (2H, s)。

[1493] b) 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-甲氧基吡啉-3-磺酰胺

[1494] 将5-氯-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)-2-甲氧基吡啉-3-磺酰胺(100mg)、1-((5-

碘嘧啶-2-基)氨基)-2-甲基丙-2-醇(106mg)、二氯双(三环己基膦)钯(II)(14mg)、碳酸铯(363mg)和DMSO(2mL)的混合物在微波辐照下于120℃搅拌2小时。冷却至室温后,通过硅藻土过滤反应混合物。用水稀释滤液,并用乙酸乙酯萃取该混合物。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物并用乙醇/乙酸乙酯洗涤,得到标题化合物(9.3mg)。

[1495] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 1.10(6H,s),3.34(2H,d,J=6.2Hz),3.93(3H,s),4.51(1H,s),7.11-7.24(1H,m),7.31(1H,td,J=8.9,6.0Hz),7.52(1H,t,J=6.2Hz),8.06(1H,d,J=2.6Hz),8.40-8.63(3H,m),10.45(1H,s)。

[1496] 实施例108

[1497] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1498] a) 2-((5-碘嘧啶-2-基)氨基)-2-甲基丙-1-醇

[1499] 在室温下向2-氨基-2-甲基丙-1-醇(0.80mL)和2-氯-5-碘嘧啶(1.0g)的DMSO(10mL)溶液中加入DIPEA(1.49mL)。混合物于70℃下搅拌16小时。在室温下用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取该混合物。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(215mg)。

[1500] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 1.27(6H,s),3.46(2H,d,J=5.9Hz),4.84(1H,t,J=5.9Hz),6.63(1H,s),8.40(2H,s)。

[1501] b) 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1502] 将5-氯-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(100mg)、2-((5-碘嘧啶-2-基)氨基)-2-甲基丙-1-醇(106mg)、二氯双(三环己基膦)钯(II)(14mg)、碳酸铯(363mg)和DMSO(2mL)的混合物在微波辐照下于120℃搅拌2小时。冷却至室温后,通过硅藻土过滤反应混合物。用水稀释滤液,并用乙酸乙酯萃取该混合物。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,并通过HPLC(C18,流动相:水/乙腈(含0.1%TFA的体系))进一步纯化。收集含有目标产物的级分,用饱和碳酸氢钠水溶液中和,并用乙酸乙酯萃取该混合物。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到标题化合物(15mg)。

[1503] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 1.31(6H,s),3.51(2H,s),3.94(3H,s),4.87(1H,brs),7.12(1H,s),7.14-7.25(1H,m),7.32(1H,td,J=8.8,6.0Hz),8.07(1H,d,J=2.5Hz),8.47(2H,s),8.52(1H,d,J=2.5Hz),10.45(1H,s)。

[1504] 实施例109

[1505] N-(3-((3-氨基-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1506] a) 6-溴-1,2,4-三嗪-3-胺

[1507] 在室温下向3-氨基-1,2,4-三嗪(1.0g)的乙腈(10mL)悬浮液中加入水(15mL)并搅拌混合物直至其变为溶液。在0℃下向所得溶液中加入NBS(2.0g),并将混合物搅拌1小时。让混合物温热至室温并进一步搅拌1小时。将反应混合物倒入10%碳酸钠水溶液中并用乙酸乙酯萃取2次。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩。用乙醇/IPE洗涤所

得残余物,得到标题化合物(816mg)。

[1508] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.47 (2H, brs), 8.40 (1H, s)。

[1509] b) N-(3-((3-氨基-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1510] 将5-氯-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(100mg)、6-溴-1,2,4-三嗪-3-胺(50mg)、双(二-叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)(10mg)、碘化铜(I)(5mg)、三乙胺(0.12mL)和乙腈(2mL)的混合物在微波辐照下于100℃搅拌1小时。冷却至室温后,将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中并用乙酸乙酯萃取该混合物2次。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到为粗纯化产物的标题化合物。用硅胶柱色谱法(NH, 甲醇/乙酸乙酯)处理所得标题化合物的粗纯化产物以洗脱副产物。将负载标题化合物的硅胶加到乙酸乙酯(10mL)、乙酸(2mL)和水(10mL)中,并将混合物于室温下搅拌10分钟。过滤混合物,过滤器上的硅胶用乙酸乙酯/乙酸(4mL/1mL)处理4次以洗脱目标产物。用水稀释滤液并用乙酸乙酯萃取2次。用水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤所得有机层,用硫酸镁干燥,并浓缩。用乙酸乙酯/IPE洗涤所得残余物,得到标题化合物(53mg)。

[1511] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 3.93 (3H, s), 7.24 (1H, td, $J=8.9, 1.4\text{Hz}$), 7.40 (1H, td, $J=8.9, 6.0\text{Hz}$), 7.86 (2H, brs), 8.08 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 8.45 (1H, s), 8.51 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 10.52 (1H, s)。

[1512] 实施例110

[1513] N-(3-((5-氨基-6-甲基吡嗪-2-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲基苯吡啶-3-磺酰胺

[1514] 将5-氯-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(108mg)、2-氨基-5-溴-3-甲基吡嗪(54mg)、二氯双(三环己基膦)钯(II)(11mg)、碳酸铯(290mg)和DMSO(2mL)的混合物在微波辐照下于120℃搅拌2小时。冷却至室温后,反应混合物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化并通过HPLC(C18, 流动相:水/乙腈(含0.1%TFA的体系))进一步纯化。收集含有目标产物的级分,用饱和碳酸氢钠水溶液中和,并用乙酸乙酯萃取2次。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。用乙酸乙酯/IPE洗涤该残余物并减压干燥,得到标题化合物(63mg)。

[1515] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.30 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.86 (2H, s), 7.10-7.23 (1H, m), 7.32 (1H, td, $J=8.9, 6.0\text{Hz}$), 8.04 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 8.49 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 10.46 (1H, s)。

[1516] 实施例111

[1517] N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)苯基)-3,5-二甲基苯磺酰胺TFA盐

[1518] 在-15℃下向3,5-二甲基苯磺酰氯(18mg)的THF(0.2mL)溶液中加入3-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯胺(22mg)的吡啶(0.6mL)溶液。混合物于-15℃至0℃下搅拌1小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物,加入水,并将混合物搅拌2分钟。收集有机层并用乙酸乙酯从水层中进一步萃取。通过在60℃下鼓风浓缩合并的有机层,得到残余物。通过HPLC(C18, 流动相:水/乙腈(含0.1%TFA的体系))纯化残余物。收集含有目标产物的级

分并通过在60℃下鼓风进行浓缩,得到标题化合物(15.2mg)。

[1519] 实施例112

[1520] N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)苯基)-2,5-二甲基苯磺酰胺TFA盐

[1521] 在-15℃下向2,5-二甲基苯磺酰氯(18mg)的THF(0.2mL)溶液中加入3-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯胺(22mg)的吡啶(0.6mL)溶液。混合物于-15℃至0℃下搅拌1小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物,加入水,并将混合物搅拌2分钟。收集有机层并用乙酸乙酯从水层中进一步萃取。通过在60℃下鼓风浓缩合并的有机层,得到残余物。通过HPLC(C18,流动相:水/乙腈(含0.1%TFA的体系))纯化残余物。收集含有目标产物的级分并通过在60℃下鼓风进行浓缩,得到标题化合物(12.3mg)。

[1522] 实施例123

[1523] N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2-氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1524] a) 2-氟-3-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]苯胺

[1525] 在室温下向3-溴-2-氟苯胺(60.0g)的甲苯(300mL)溶液中加入碘化铜(I)(3.0g)、三苯基膦(8.3g)和二异丙基乙胺(111mL)。在氩气氛下向该混合物中加入三甲基甲硅烷基乙炔(65.5mL)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)(11.5g)。混合物在密封管中于80℃下加热5小时。冷却后,用乙酸乙酯(600mL)稀释反应混合物并通过硅藻土过滤。用水和饱和食盐水洗涤滤液,用硫酸镁干燥所得有机层,并浓缩。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(55.0g)。

[1526] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 0.22(9H,s),5.27(2H,brs),6.57-6.61(1H,m),6.76-8.86(2H,m)。

[1527] b) 3-乙炔基-2-氟苯胺

[1528] 在0-5℃下向2-氟-3-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]苯胺(55.0g)的甲醇(300mL)溶液中加入1%氢氧化钾水溶液(29.8g)。混合物搅拌4小时,同时让温热至室温。减压浓缩反应混合物并用水(400mL)稀释。有机物质用乙酸乙酯(400mL)萃取两次。合并有机层,用水(300mL)洗涤两次并用饱和食盐水(300mL)洗涤一次。用硫酸钠干燥所得有机层并浓缩,得到标题化合物(35.0g)。

[1529] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 4.32(1H,s),5.29(2H,brs),6.61-6.64(1H,m),6.77-8.87(2H,m)。

[1530] c) 5-氯-N-(3-乙炔基-2-氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1531] 将3-乙炔基-2-氟苯胺(135mg)、5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(290mg)和吡啶(2.41mL)的混合物于室温下搅拌过夜。向该反应混合物中加入甲醇(5mL),将混合物于室温下搅拌10分钟,并浓缩。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(225mg)。

[1532] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 3.91(3H,s),4.52(1H,s),7.11-7.19(1H,m),7.28-7.42(2H,m),8.06(1H,d,J=2.6Hz),8.51(1H,d,J=2.4Hz),10.46(1H,s)。

[1533] d) N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2-氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1534] 将5-氯-N-(3-乙炔基-2-氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(225mg)、5-碘嘧啶-2-胺(190mg)、双(二-叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)(22.2mg)、碘化铜(I)

(12.6mg)、三乙胺(0.92mL)和DMSO(2.34mL)的混合物在微波辐照下于100℃搅拌1小时。冷却至室温后,用水/饱和食盐水稀释混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物并用乙酸乙酯处理。过滤收集沉淀并减压干燥,得到标题化合物(121mg)。

[1535] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 3.93 (3H, s), 7.12-7.32 (4H, m), 7.39 (1H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.42 (2H, s), 8.51 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 10.48 (1H, s)。

[1536] 实施例124

[1537] N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-4-氯-2-氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1538] a) N-(4-氯-2-氟苯基)乙酰胺

[1539] 将4-氯-2-氟苯胺(50.0g)、乙酸酐(52.6g)和乙酸(500mL)的混合物于室温下搅拌2小时。在通过TLC确认反应完成后,将反应混合物倒入冰水中。过滤收集沉淀,用水洗涤并减压干燥,得到为粗纯化产物的标题化合物。将所得标题化合物的粗纯化产物溶解在乙酸乙酯中,用饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和食盐水洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩,得到标题化合物(62.5g)。

[1540] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 2.22 (3H, s), 7.11-7.13 (2H, m), 7.35 (1H, brs), 8.27 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$)。

[1541] b) N-(4-氯-2-氟-3-碘苯基)乙酰胺

[1542] 在-70℃下向N-(4-氯-2-氟苯基)乙酰胺(20.0g)的THF(100mL)溶液中加入2.5M正-丁基锂/己烷溶液(85.2mL),并将混合物于相同温度下搅拌2小时。在相同温度下向反应混合物中加入2-碘-1,1,1-三氟乙烷(21.0mL),并将混合物于室温下搅拌3小时。在通过TLC确认反应完成后,用3N盐酸淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取2次。合并有机层,用饱和食盐水洗涤,用硫酸钠干燥,并减压浓缩,得到标题化合物的粗纯化产物(20.0g)。产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1543] c) 4-氯-2-氟-3-碘苯胺

[1544] 在室温下向N-(4-氯-2-氟-3-碘苯基)乙酰胺(20.0g)的甲醇(200mL)溶液中加入浓盐酸(25mL),并将混合物加热回流2小时。在通过TLC确认反应完成后,减压浓缩反应混合物。将残余物倒入冷水中,用3N氢氧化钠水溶液将混合物调节至pH~9-10并用乙酸乙酯萃取。用硫酸钠干燥所得有机层并减压干燥。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到标题化合物(12.0g)。

[1545] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.80 (2H, brs), 6.70 (1H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.05 (1H, dd, $J=8.4, 1.6\text{Hz}$)。

[1546] d) 4-氯-3-乙炔基-2-氟苯胺

[1547] 在室温下向4-氯-2-氟-3-碘苯胺(5.0g)的DMF(7.6mL)溶液中加入双(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.258g)、碘化铜(I)(0.140g)、三乙胺(12.9mL)和三甲基甲硅烷基乙炔(3.9mL),并将混合物在微波辐照下于120℃搅拌20分钟。在通过TLC确认反应完成后,将反应混合物通过硅藻土过滤。浓缩滤液,得到为粗纯化产物的标题化合物。在室温下向所得标题化合物的粗纯化产物的THF(75mL)溶液中加入1M TBAF/THF溶液(25mL),并将混合物于相同温度下搅拌30分钟。在通过TLC确认反应完成后,减压浓缩反应混合物。通过硅胶柱色谱

法(乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到为粗纯化产物的标题化合物。相同的反应总共进行6次,合并标题化合物的粗纯化产物并用正-戊烷洗涤,得到标题化合物(10.0g)。

[1548] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.57 (1H, s), 3.76 (2H, brs), 6.70 (1H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 6.99 (1H, dd, $J=8.8, 1.5\text{Hz}$)。

[1549] e) 5-氯-N-(4-氯-3-乙炔基-2-氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1550] 在0℃下向4-氯-3-乙炔基-2-氟苯胺(100mg)的吡啶(1mL)溶液中加入5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(185mg)的THF(0.1mL)溶液。混合物于室温下搅拌1小时。浓缩反应混合物并通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物的粗纯化产物(164mg)。

[1551] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.90 (3H, s), 4.93 (1H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 7.29-7.44 (2H, m), 8.09 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.52 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 10.59 (1H, s)。

[1552] f) N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-4-氯-2-氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1553] 将5-氯-N-(4-氯-3-乙炔基-2-氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(88mg)、5-碘嘧啶-2-胺(67mg)、二氯双(三环己基膦)钯(II)(12mg)、碳酸铯(233mg)和DMSO(2mL)的混合物在微波辐照下于130℃搅拌30分钟。冷却至室温后,通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化反应混合物,得到为粗纯化产物的标题化合物。用硅胶柱色谱法(NH, 甲醇/乙酸乙酯)处理所得标题化合物的粗纯化产物以洗脱副产物。将负载标题化合物的硅胶加到乙酸乙酯(10mL)、乙酸(2mL)和水(10mL)中,并将混合物于室温下搅拌10分钟。过滤混合物,过滤器上的硅胶用乙酸乙酯/乙酸(4mL/1mL)处理4次以洗脱目标产物。用水稀释滤液并用乙酸乙酯萃取2次。向所得残余物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并用乙酸乙酯萃取该混合物2次。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩。用乙酸乙酯洗涤所得残余物,得到标题化合物(55mg)。

[1554] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.92 (3H, s), 7.26-7.36 (3H, m), 7.37-7.44 (1H, m), 8.10 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.44 (2H, s), 8.52 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 10.61 (1H, s)。

[1555] 实施例125

[1556] N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2-氯-4-氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1557] a) 1-氯-3-氟-2-碘苯

[1558] 在-78℃下向1-氯-3-氟苯(20.0g)的THF(100mL)溶液中加入2.5M正丁基锂/己烷溶液(79.7mL),并将混合物于相同温度下搅拌1小时。在相同温度下向反应混合物中加入碘(46.6g)的THF(100mL)溶液,并将混合物于室温下搅拌2小时。在通过TLC确认反应完成后,用水淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取2次。合并有机层,用水和饱和食盐水洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩,得到标题化合物的粗纯化产物(20.0g)。产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1559] b) 2-氯-4-氟-3-碘-1-硝基苯

[1560] 在0℃下向1-氯-3-氟-2-碘苯(15.0g)的浓硫酸(75mL)溶液中加入浓硝酸(5.1mL),并将混合物于室温下搅拌2小时。在通过TLC确认反应完成后,将反应混合物倒入冰冷却的水中并用乙酸乙酯萃取3次。合并有机层,用饱和食盐水洗涤,用硫酸钠干燥,并浓

缩,得到标题化合物的粗纯化产物(15.0g)。产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1561] c) 2-氯-4-氟-3-碘苯胺

[1562] 在50℃下向2-氯-4-氟-3-碘-1-硝基苯(15.0g)在浓盐酸/乙醇(120mL,1:7)中的搅拌溶液中加入铁(8.33g),并使混合物回流2小时。在通过TLC确认反应完成后,减压浓缩反应混合物。将残余物溶解在水中,用1N氢氧化钠水溶液调节至pH~8-9并用乙酸乙酯萃取2次。合并有机层,用硫酸钠干燥,并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到标题化合物(5.0g)。

[1563] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.07 (2H, brs), 6.73 (1H, dd, $J=9.0, 5.0\text{Hz}$), 6.84 (1H, dd, $J=9.0, 7.0\text{Hz}$)。

[1564] d) 2-氯-3-乙炔基-4-氟苯胺

[1565] 在室温下向2-氯-4-氟-3-碘苯胺(5.0g)的DMF(7.6mL)溶液中加入双(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.258g)、碘化铜(I)(0.140g)、三乙胺(12.8mL)和三甲基甲硅烷基乙炔(3.9mL),并将混合物在微波辐照下于120℃搅拌20分钟。在通过TLC确认反应完成后,将反应混合物通过硅藻土过滤。浓缩滤液,得到为粗纯化产物的标题化合物。在室温下向所得标题化合物的粗纯化产物的THF(75mL)溶液中加入1M TBAF/THF溶液(25mL)并将混合物于相同温度下搅拌30分钟。在通过TLC确认反应完成后,减压浓缩反应混合物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到标题化合物(0.690g)。

[1566] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.58 (1H, s), 3.98 (2H, brs), 6.72 (1H, dd, $J=9.1, 5.1\text{Hz}$), 6.86 (1H, t, $J=8.8\text{Hz}$)。

[1567] e) 5-氯-N-(2-氯-3-乙炔基-4-氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1568] 在0℃下向2-氯-3-乙炔基-4-氟苯胺(50mg)的吡啶(1mL)溶液中加入5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(98mg)的THF(0.1mL)溶液。混合物于室温下搅拌1小时。浓缩反应混合物。在室温下向2-氯-3-乙炔基-4-氟苯胺(50mg)的吡啶(1mL)溶液中加入5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(98mg)的THF(0.1mL)溶液。混合物于室温下搅拌1小时。浓缩反应混合物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化这些残余物,得到标题化合物的粗纯化产物(150mg)。

[1569] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.86 (3H, s), 4.92 (1H, d, $J=0.6\text{Hz}$), 7.28-7.46 (2H, m), 8.02 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.51 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 10.44 (1H, brs)。

[1570] f) N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2-氯-4-氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1571] 将5-氯-N-(2-氯-3-乙炔基-4-氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(146mg)、5-碘嘧啶-2-胺(140mg)、二氯双(三环己基膦)钯(II)(21mg)、碳酸铯(546mg)和DMSO(4mL)的混合物在微波辐照下于130℃搅拌30分钟。冷却至室温后,通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化反应混合物,得到为粗纯化产物的标题化合物。用硅胶柱色谱法(NH, 甲醇/乙酸乙酯)处理所得标题化合物的粗纯化产物以洗脱副产物。将负载标题化合物的硅胶加到乙酸乙酯(10mL)、乙酸(2mL)和水(10mL)中,并将混合物于室温下搅拌10分钟。过滤混合物,过滤器上的硅胶用乙酸乙酯/乙酸(4mL/1mL)处理4次以洗脱目标产物。用水稀释滤液并用乙酸乙酯萃取2次。向所得残余物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并用乙酸乙酯萃取该混合物2次。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩。用乙酸乙酯洗涤所得残余物,得到标题化合物(60mg)。

[1572] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 3.90 (3H, s), 7.25-7.44 (4H, m), 8.03 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.43 (2H, s), 8.52 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 10.44 (1H, brs)。

[1573] 实施例126

[1574] N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2-氯苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1575] a) 2-氯-3-碘苯甲酸

[1576] 将3-氨基-2-氯-苯甲酸 (20.0g) 在20%硫酸水溶液 (130mL) 中的溶液冷却至0℃, 并在0℃下滴加亚硝酸钠 (10.4g) 的水 (20mL) 溶液。混合物于0℃下搅拌1小时并滴加碘化钾 (25.6g) 的水 (20mL) 溶液, 同时保持在0-5℃。反应混合物搅拌过夜, 并过滤收集沉淀。所得固体用水 (60mL) 洗涤5次并干燥。通过硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯/己烷) 纯化所得粗纯化产物, 得到标题化合物 (20.0g)。

[1577] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.17 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 13.60 (1H, brs)。

[1578] b) N-(2-氯-3-碘苯基)氨基甲酸叔丁酯

[1579] 在室温下向2-氯-3-碘苯甲酸 (60.0g) 的叔丁醇 (1.2L) 溶液中加入DIPEA (76.3mL) 和叠氮磷酸二苄酯 (66.3mL)。混合物于室温下搅拌1小时, 加热至110℃并搅拌18小时。向反应混合物中加入水 (50mL) 并减压浓缩该混合物。残余物用水 (400mL) 稀释并用乙酸乙酯 (500mL) 萃取有机物质2次。所得有机层用水 (500mL) 洗涤两次并用饱和食盐水洗涤一次, 用硫酸钠干燥, 并浓缩。通过硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯/己烷) 纯化残余物, 得到标题化合物 (55.0g)。

[1580] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.45 (9H, s), 7.06 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.78 (1H, brs)。

[1581] c) N-{2-氯-3-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]苯基}氨基甲酸叔丁酯

[1582] 在室温下向N-(2-氯-3-碘苯基)氨基甲酸叔丁酯 (112g) 的甲苯 (338mL) 溶液中加入碘化铜(I) (3.0g)、三苯基膦 (8.3g) 和二异丙基乙胺 (113g)。在氩气氛下向该混合物中加入双(三苯基膦)二氯化钯(II) (11.6g)。加入三甲基甲硅烷基乙炔 (77.8mL) 并将混合物在密封管中于80℃加热20小时。冷却后, 用乙酸乙酯 (1L) 稀释反应混合物并通过硅藻土过滤。用水和饱和食盐水洗涤滤液, 用硫酸镁干燥所得有机层, 并浓缩。通过硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯/己烷) 纯化残余物, 得到标题化合物 (72.4g)。

[1583] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 0.25 (9H, s), 1.46 (9H, s), 7.28 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.33-7.35 (1H, dd, $J=1.6, 7.7\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.75 (1H, s)。

[1584] d) N-(2-氯-3-乙炔基苯基)氨基甲酸叔丁酯

[1585] 在冰冷却下向氢氧化钾 (39.5g) 和N-{2-氯-3-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]苯基}氨基甲酸叔丁酯 (76.0g) 的甲醇 (750mL) 溶液中一点一点地加入。混合物于室温下搅拌3小时并减压浓缩。残余物用水 (400mL) 稀释。有机物质用乙酸乙酯 (500mL) 萃取两次, 合并有机层, 用水 (500mL) 洗涤3次并用饱和食盐水 (400mL) 洗涤一次。用硫酸钠干燥所得有机层并浓缩, 得到标题化合物 (55.0g)。

[1586] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.46 (9H, s), 4.57 (1H, s), 7.30 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.76 (1H, brs)。

[1587] e) 2-氯-3-乙炔基苯胺盐酸盐

[1588] 将N-(2-氯-3-乙炔基苯基)氨基甲酸叔丁酯(56.5g)和4N盐酸/1,4-二氧六环溶液(1L)的混合物于室温下搅拌过夜。减压浓缩反应混合物并向残余物中加入二乙醚(500mL)。混合物搅拌20分钟,过滤收集沉淀并在氩气氛下干燥,得到标题化合物(40.5g)。

[1589] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 4.41 (1H, s), 6.81 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.04 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$)。

[1590] f) 5-氯-N-(2-氯-3-乙炔基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1591] 将2-氯-3-乙炔基苯胺盐酸盐(188mg)、5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(242mg)和吡啶(2.41mL)的混合物于室温下搅拌过夜。向该反应混合物中加入甲醇(5mL),将混合物于室温下搅拌10分钟,并浓缩。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物的粗纯化产物(185mg)。产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1592] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 357.0。

[1593] g) N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2-氯苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1594] 将5-氯-N-(2-氯-3-乙炔基苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(185mg)、5-碘嘧啶-2-胺(149mg)、双(二-叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钡(II)(17.4mg)、碘化铜(I)(9.9mg)、三乙胺(0.72mL)和DMSO(1.83mL)的混合物在微波辐照下于100℃搅拌1小时。冷却至室温后,用水/饱和食盐水稀释混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到为粗纯化产物的标题化合物。用硅胶柱色谱法(NH, 甲醇/乙酸乙酯)处理所得标题化合物的粗纯化产物以洗脱副产物。将负载标题化合物的硅胶加到乙酸乙酯(20mL)、乙酸(4mL)和水(20mL)中,并将混合物于室温下搅拌10分钟。过滤混合物,过滤器上的硅胶用乙酸乙酯/乙酸(6mL/1.2mL)处理4次以洗脱目标产物。从滤液收集有机层,用水和饱和碳酸氢钠水溶液及饱和食盐水洗涤有机层,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化并用乙酸乙酯/己烷处理,过滤收集沉淀,得到标题化合物(31mg)。

[1595] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 3.88 (3H, s), 7.24 (2H, brs), 7.31-7.38 (2H, m), 7.44-7.52 (1H, m), 8.03 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.42 (2H, s), 8.48-8.52 (1H, m), 10.37 (1H, s)。

[1596] 实施例127

[1597] 3-((3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)氨磺酰基)-5-氯-2-甲氧基苄基乙酸酯

[1598] a) 3-溴-5-氯-2-甲氧基苯甲酸甲酯

[1599] 将5-氯-2-甲氧基苯甲酸甲酯(30.0g)、NBS(32.0g)和乙酸(160mL)的混合物于80℃下搅拌4小时。减压浓缩反应混合物,残余物在室温下用饱和碳酸氢钠水溶液中和并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(NH, 乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(27.5g)。

[1600] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 3.81 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.76 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$)。

[1601] b) 3-(苄硫基)-5-氯-2-甲氧基苯甲酸甲酯

[1602] 将3-溴-5-氯-2-甲氧基苯甲酸甲酯(26.4g)、苄硫醇(12.2mL)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(4.32g)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽(5.47g)、DIPEA(41.2mL)和甲苯

(220mL)的混合物在氮气氛下于100℃搅拌4小时。冷却至室温后,用水稀释反应混合物并过滤除去不溶物。滤液用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(NH,乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(29.1g)。

[1603] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 3.75 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.31 (2H, s), 7.23-7.38 (3H, m), 7.39-7.45 (2H, m), 7.48 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)。

[1604] c) (3-(苄硫基)-5-氯-2-甲氧基苄基) 甲醇

[1605] 在室温下将氯化钙(14.2g)溶解在乙醇(170mL)中。在0℃下向所得溶液中加入硼氢化钠(9.70g),并将混合物于相同温度下搅拌20分钟。向反应混合物中加入3-(苄硫基)-5-氯-2-甲氧基苄基甲酸甲酯(23.0g)的THF(170mL)溶液,并将混合物在水浴中搅拌2小时,同时注意防止内部温度超过30℃。在0℃下用饱和氯化铵水溶液淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到标题化合物的粗纯化产物(20.3g)。产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1606] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 3.67 (3H, s), 4.26 (2H, s), 4.50 (2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 5.29 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 7.20-7.28 (3H, m), 7.29-7.36 (2H, m), 7.38-7.42 (2H, m)。

[1607] d) 3-(苄硫基)-5-氯-2-甲氧基苄基乙酸酯

[1608] 在室温下向(3-(苄硫基)-5-氯-2-甲氧基苄基) 甲醇(20.3g)、DMAP(1.68g)和三乙胺(19.2mL)的THF(160mL)溶液中滴加乙酸酐(7.8mL)。混合物于50℃下搅拌2小时。在室温下用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(23.0g)。

[1609] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.07 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.29 (2H, s), 5.04 (2H, s), 7.19-7.44 (7H, m)。

[1610] e) 5-氯-3-(氯磺酰)-2-甲氧基苄基乙酸酯

[1611] 在0℃下向3-(苄硫基)-5-氯-2-甲氧基苄基乙酸酯(8.18g)的乙酸(45mL)-水(15mL)溶液中加入NCS(13.0g)。混合物于室温下搅拌1小时并减压浓缩。用水稀释残余物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(5.18g)。

[1612] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.09 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.06 (2H, s), 7.39 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$)。

[1613] f) 5-氯-3-(N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)氨磺酰基)-2-甲氧基苄基乙酸酯

[1614] 在70℃下向3-乙炔基-2,4-二氟苯胺(2.20g)的吡啶(20mL)溶液中加入5-氯-3-(氯磺酰基)-2-甲氧基苄基乙酸酯(4.95g)的THF(10mL)溶液。混合物于相同温度下搅拌1小时并减压浓缩。在室温下用1N盐酸稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到残余物。用IPE洗涤所得残余物,得到标题化合物(5.38g)。

[1615] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.11 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.84 (1H, s), 5.14 (2H, s), 7.11-7.20 (1H, m), 7.29 (1H, td, $J=8.9, 6.0\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 10.34 (1H, s)。

[1616] 3-((3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)氨基磺酰基)-5-氯-2-甲氧基苄基乙酸酯

[1617] 将5-氯-3-(N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)氨基磺酰基)-2-甲氧基苄基乙酸酯(300mg)、二氯双(三环己基膦)钯(II)(51.5mg)、DIPEA(2mL)、碘化铜(I)(26.6mg)、5-碘嘧啶-2-胺(201mg)和DMSO(3mL)的混合物在微波辐照下于100℃搅拌1小时。冷却至室温后,用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到残余物。用乙酸乙酯/IPE洗涤所得残余物,得到标题化合物(258mg)。

[1618] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 2.09(3H, s), 3.83(3H, s), 5.15(2H, s), 7.12-7.28(2H, m), 7.30(2H, s), 7.66(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.78(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 8.43(2H, s), 10.34(1H, s)。

[1619] 实施例128

[1620] 3-((3-((3-氨基-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)氨基磺酰基)-5-氯-2-甲氧基苄基乙酸酯

[1621] 将5-氯-3-(N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)氨基磺酰基)-2-甲氧基苄基乙酸酯(300mg)、二氯双(三环己基膦)钯(II)(51.5mg)、DIPEA(2mL)、碘化铜(I)(26.6mg)、6-溴-1,2,4-三嗪-3-胺(159mg)和DMSO(3mL)的混合物在微波辐照下于100℃搅拌1小时。冷却至室温后,用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到残余物。用乙酸乙酯/IPE洗涤所得残余物,得到标题化合物(227mg)。

[1622] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 2.09(3H, s), 3.83(3H, s), 5.15(2H, s), 7.18-7.27(1H, m), 7.34(1H, td, $J=8.9, 5.9\text{Hz}$), 7.67(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.71-8.03(3H, m), 8.45(1H, s), 10.41(1H, s)。

[1623] 实施例129

[1624] N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-3-(羟甲基)-2-甲氧基苄基磺酰胺

[1625] 在室温下向3-((3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)氨基磺酰基)-5-氯-2-甲氧基苄基乙酸酯(230mg)的甲醇(3mL)溶液中加入2N氢氧化钠水溶液(1.5mL)。混合物于相同温度下搅拌1小时,用1N盐酸中和反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。用乙酸乙酯洗涤所得残余物,得到标题化合物(150mg)。

[1626] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 3.79(3H, s), 4.60(2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 5.53(1H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 7.13-7.27(2H, m), 7.30(2H, s), 7.56(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.74(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 8.44(2H, s), 10.27(1H, s)。

[1627] 实施例130

[1628] N-(3-((3-氨基-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-3-(羟甲基)-2-甲氧基苄基磺酰胺

[1629] 在室温下向3-((3-((3-氨基-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)氨基磺酰基)-5-氯-2-甲氧基苄基乙酸酯(205mg)的甲醇(3mL)溶液中加入2N氢氧化钠水溶液(1.5mL)。混合物于相同温度下搅拌1小时,用1N盐酸中和反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所

得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。用乙酸乙酯洗涤所得残余物,得到标题化合物(93mg)。

[1630] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 3.79 (3H, s), 4.60 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 5.53 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 7.18-7.27 (1H, m), 7.34 (1H, td, $J=8.9, 6.0\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.66-8.09 (3H, m), 8.45 (1H, s), 10.34 (1H, s)。

[1631] 实施例131

[1632] N-(3-((5-氨基-6-甲基吡嗪-2-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺

[1633] a) 3-(N-(3-((5-氨基-6-甲基吡嗪-2-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)氨磺酰基)-5-氯-2-甲氧基苄基乙酸酯

[1634] 将5-氯-3-(N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)氨磺酰基)-2-甲氧基苄基乙酸酯(200mg)、二氯双(三环己基膦)钯(II)(34.3mg)、DIPEA(2mL)、碘化铜(I)(17.7mg)、5-溴-3-甲基吡嗪-2-胺(114mg)和DMSO(2mL)的混合物在微波辐照下于100℃搅拌1小时。冷却至室温后,用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(216mg)。

[1635] MS: $[M+H]^+$ 537.0。

[1636] b) N-(3-((5-氨基-6-甲基吡嗪-2-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺

[1637] 在室温下向3-(N-(3-((5-氨基-6-甲基吡嗪-2-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)氨磺酰基)-5-氯-2-甲氧基苄基乙酸酯(215mg)的甲醇(3mL)溶液中加入2N氢氧化钠水溶液(1.5mL)。混合物于相同温度下搅拌1小时,用1N盐酸中和反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。用乙酸乙酯洗涤所得残余物,得到标题化合物(45.6mg)。

[1638] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.30 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.60 (2H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 5.53 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 6.87 (2H, brs), 7.11-7.35 (2H, m), 7.57 (1H, brs), 7.73 (1H, brs), 8.05 (1H, s), 10.28 (1H, s)。

[1639] 实施例136

[1640] N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰胺

[1641] a) 3-(苄硫基)-5-氯-2-(三氟甲基)吡啶

[1642] 将3-溴-5-氯-2-(三氟甲基)吡啶(804mg)、苄硫醇(0.40mL)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(142mg)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(172mg)、DIPEA(1.10mL)和甲苯(10mL)的混合物在氮气氛下于100℃搅拌2小时。过滤反应混合物以除去不溶物,并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物并通过硅胶柱色谱法(NH, 己烷)进一步纯化,得到标题化合物(810mg)。

[1643] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 4.50 (2H, s), 7.21-7.46 (5H, m), 8.29 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 8.55 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$)。

[1644] b) 5-氯-2-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰氯

[1645] 在0℃下向3-(苄硫基)-5-氯-2-(三氟甲基)吡啶(802mg)的乙酸(10mL)-水(2mL)溶液中一点一点地加入NCS(1.41g)。混合物于室温下搅拌1小时,用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用水和饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(893mg)。

[1646] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 8.39(1H, dd, $J=2.4, 0.6\text{Hz}$), 8.76(1H, dd, $J=2.4, 0.6\text{Hz}$)。

[1647] c) N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰胺

[1648] 在室温下向5-((3-氨基-2,6-二氟苯基)乙炔基)-N-(4-甲氧基苄基)嘧啶-2-胺(80mg)的吡啶(1mL)溶液中加入5-氯-2-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰氯(128mg)。混合物于室温下搅拌1小时并进一步加入5-氯-2-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰氯(90mg)。混合物于室温下搅拌1小时,用甲苯稀释反应混合物并减压浓缩。在室温下向残余物中加入TFA(2mL),并将混合物于70℃下搅拌2小时。减压浓缩反应混合物,倒入饱和碳酸氢钠水溶液中,并用乙酸乙酯萃取该混合物。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到为粗纯化产物的标题化合物。向所得标题化合物的粗纯化产物的甲醇(3mL)-THF(3mL)溶液中加入2N氢氧化钠水溶液(0.1mL),并将混合物于室温下搅拌30分钟。将反应混合物倒入水中,并用乙酸乙酯萃取该混合物。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到残余物。用乙酸乙酯/IPE洗涤所得残余物,得到标题化合物(52mg)。

[1649] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 7.16-7.26(1H, m), 7.27-7.41(3H, m), 8.43(2H, s), 8.49(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 9.10(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 10.92(1H, brs)。

[1650] 实施例137

[1651] 5-氯-N-(3-((2-(乙基氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苄磺酰胺

[1652] a) 5-氯-3-(N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)氨磺酰基)-2-甲氧基苄基乙酸酯

[1653] 将5-氯-3-(N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)氨磺酰基)-2-甲氧基苄基乙酸酯(3.00g)、二氯双(三环己基膦)钯(II)(515mg)、DIPEA(20mL)、碘化铜(I)(266mg)、2-氯-5-碘嘧啶(2.18g)和DMSO(18mL)的混合物在微波辐照下于60℃搅拌1小时。冷却至室温后,用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到残余物。用乙酸乙酯/IPE洗涤所得残余物,得到标题化合物(3.37g)。

[1654] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 2.09(3H, s), 3.82(3H, s), 5.15(2H, s), 7.19-7.30(1H, m), 7.37(1H, td, $J=8.9, 6.0\text{Hz}$), 7.67(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.78(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 9.03(2H, s), 10.43(1H, s)。

[1655] b) 5-氯-N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苄磺酰胺

[1656] 在室温下向5-氯-3-(N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)氨磺酰

基)-2-甲氧基苄基乙酸酯(100mg)的THF(3mL)溶液中加入2N氢氧化钠水溶液(0.8mL)。混合物于相同温度下搅拌1小时,用1N盐酸中和反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到标题化合物(89mg)。

[1657] MS: [M-H]⁻ 498.1。

[1658] c) 5-氯-N-(3-((2-(乙基氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺

[1659] 将5-氯-N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺(15mg)、乙胺(4mg)、DIEPA(0.016mL)和乙腈(0.5mL)的混合物于70℃下搅拌4小时。用DMSO(0.5mL)稀释反应混合物,通过HPLC(C18,流动相:10mM碳酸氢铵水溶液/乙腈)分离,并浓缩所得级分,得到标题化合物(5.2mg)。

[1660] 实施例138

[1661] 5-氯-N-(3-((2-(环丙基氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺

[1662] 将5-氯-N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺(15mg)、环丙胺(5mg)、DIEPA(0.016mL)和乙腈(0.5mL)的混合物于70℃下搅拌4小时。用DMSO(0.5mL)稀释反应混合物,通过HPLC(C18,流动相:10mM碳酸氢铵水溶液/乙腈)分离,并浓缩所得级分,得到标题化合物(10.3mg)。

[1663] 实施例140

[1664] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺

[1665] 将5-氯-N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺(15mg)、3-氧杂环丁胺(7mg)、DIEPA(0.016mL)和乙腈(0.5mL)的混合物于70℃下搅拌4小时。用DMSO(0.5mL)稀释反应混合物,通过HPLC(C18,流动相:10mM碳酸氢铵水溶液/乙腈)分离,并浓缩所得级分,得到标题化合物(10.2mg)。

[1666] 实施例141

[1667] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(四氢呋喃-3-基氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺

[1668] 将5-氯-N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺(15mg)、3-氨基四氢呋喃(8mg)、DIEPA(0.016mL)和乙腈(0.5mL)的混合物于70℃下搅拌4小时。用DMSO(0.5mL)稀释反应混合物,通过HPLC(C18,流动相:10mM碳酸氢铵水溶液/乙腈)分离,并浓缩所得级分,得到标题化合物(9.9mg)。

[1669] 实施例145

[1670] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((四氢呋喃-3-基甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺

[1671] 将5-氯-N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺(15mg)、(四氢呋喃-3-基)甲胺(9mg)、DIEPA(0.016mL)和乙腈(0.5mL)的混合物于70℃下搅拌4小时。用DMSO(0.5mL)稀释反应混合物,通过HPLC(C18,流动相:10mM碳酸氢铵水溶液/乙腈)分离,并浓缩所得级分,得到标题化合物(12.3mg)。

[1672] 实施例149

[1673] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((2-羟乙基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺

[1674] 将5-氯-N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺(15mg)、乙醇胺(5mg)、DIEPA(0.016mL)和乙腈(0.5mL)的混合物于70℃下搅拌4小时。用DMSO(0.5mL)稀释反应混合物,通过HPLC(C18,流动相:10mM碳酸氢铵水溶液/乙腈)分离,并浓缩所得级分,得到标题化合物(6.6mg)。

[1675] 实施例150

[1676] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(((2R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺

[1677] 将5-氯-N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺(15mg)、D-丙氨醇(7mg)、DIEPA(0.016mL)和乙腈(0.5mL)的混合物于70℃下搅拌4小时。用DMSO(0.5mL)稀释反应混合物,通过HPLC(C18,流动相:10mM碳酸氢铵水溶液/乙腈)分离,并浓缩所得级分,得到标题化合物(10.6mg)。

[1678] 实施例153

[1679] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((反式-4-羟基环己基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺

[1680] 将5-氯-N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺(15mg)、反式-4-氨基环己醇(10mg)、DIEPA(0.016mL)和乙腈(0.5mL)的混合物于70℃下搅拌4小时。用DMSO(0.5mL)稀释反应混合物,通过HPLC(C18,流动相:10mM碳酸氢铵水溶液/乙腈)分离,并浓缩所得级分,得到标题化合物(1.2mg)。

[1681] 实施例158

[1682] N-(3-((3-氨基-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1683] 将5-氯-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(103mg)、二氯双(三环己基膦)钯(II)(22mg)、DIPEA(0.84mL)、碘化铜(I)(11mg)、6-溴-1,2,4-三嗪-3-胺(68mg)和DMSO(1.3mL)的混合物在微波辐照下于100℃搅拌1小时。冷却至室温后,用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到为粗纯化产物的标题化合物。用硅胶柱色谱法(NH,甲醇/乙酸乙酯)处理所得标题化合物的粗纯化产物以洗脱副产物。将负载标题化合物的硅胶加到乙酸乙酯(20mL)、乙酸(4mL)和水(20mL)中,并将混合物于室温下搅拌10分钟。过滤混合物,过滤器上的硅胶用乙酸乙酯/乙酸(6mL/1.2mL)处理4次以洗脱目标产物。用乙酸乙酯稀释滤液并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩。用乙酸乙酯/己烷洗涤所得残余物,得到标题化合物(39.9mg)。

[1684] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 2.77(3H,s),7.20-7.46(2H,m),7.87(2H,brs),8.07(1H,d,J=2.4Hz),8.44(1H,s),8.77(1H,d,J=2.4Hz),10.88(1H,s)。

[1685] 实施例159

[1686] N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-3-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-磺酰胺

[1687] a) 2-溴-1-(3-溴-5-氯-2-羟基苯基)乙酮

[1688] 在室温下向1-(3-溴-5-氯-2-羟基苯基)乙酮(7.93g)的乙酸(50mL)溶液中加入溴(2mL)。混合物于70℃下搅拌3小时。减压浓缩反应混合物并用IPE洗涤所得残余物,得到标题化合物(6.90g)。

[1689] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 5.03 (2H, s), 8.03-8.07 (2H, m), 11.89 (1H, brs)。

[1690] b) 7-溴-5-氯苯并呋喃-3(2H)-酮

[1691] 在0℃下向2-溴-1-(3-溴-5-氯-2-羟基苯基)乙酮(6.70g)的乙腈(130mL)溶液中加入碳酸钾(4.23g)。混合物在氮气氛下于室温下搅拌40分钟。用1N盐酸于0℃下酸化反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。用IPE洗涤该残余物,得到标题化合物(3.41g)。

[1692] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 4.99 (2H, s), 7.74 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.14 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$)。

[1693] c) 7-溴-5-氯-2,3-二氢苯并呋喃-3-醇

[1694] 在0℃下向7-溴-5-氯苯并呋喃-3(2H)-酮(3.40g)的THF(50mL)-甲醇(5mL)溶液中加入硼氢化钠(0.78g)。混合物于相同温度下搅拌1小时,在相同温度下用饱和氯化铵水溶液淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(3.30g)。

[1695] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 4.35 (1H, dd, $J=10.3, 3.2\text{Hz}$), 4.65 (1H, dd, $J=10.3, 7.0\text{Hz}$), 5.36 (1H, td, $J=6.3, 3.2\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.40 (1H, dd, $J=2.1, 0.7\text{Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$)。

[1696] d) 7-溴-5-氯-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

[1697] 在室温下向7-溴-5-氯-2,3-二氢苯并呋喃-3-醇(3.29g)、DMAP(322mg)和三乙胺(4.6mL)的THF(35mL)溶液中滴加乙酸酐(1.5mL)。混合物于60℃下搅拌1小时。在0℃下用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(3.18g)。

[1698] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.04 (3H, s), 4.64 (1H, dd, $J=11.4, 2.5\text{Hz}$), 4.74-4.83 (1H, m), 6.28 (1H, dd, $J=6.7, 2.4\text{Hz}$), 7.48-7.51 (1H, m), 7.70 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$)。

[1699] e) 7-(苄硫基)-5-氯-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

[1700] 将7-溴-5-氯-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯(3.17g)、苄硫醇(1.7mL)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(498mg)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽(629mg)、DIPEA(4.7mL)和甲苯(30mL)的混合物在氮气氛下于90℃搅拌3小时。冷却至室温后,用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(NH, 乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(2.95g)。

[1701] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.03 (3H, s), 4.28 (2H, s), 4.55-4.63 (1H, m), 4.68-4.77 (1H, m), 6.19 (1H, dd, $J=6.6, 2.3\text{Hz}$), 7.23-7.37 (7H, m)。

[1702] f) 5-氯-7-(氯磺酰基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

[1703] 在0℃下向7-(苄硫基)-5-氯-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯(2.94g)的乙酸

(27mL) - 水 (9mL) 溶液中加入NCS (4.69g)。混合物于室温下搅拌1小时并减压浓缩反应混合物。用水稀释残余物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(2.53g)。

[1704] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.03 (3H, s), 4.50-4.59 (1H, m), 4.62-4.71 (1H, m), 6.17 (1H, dd, $J=6.6, 2.1\text{Hz}$), 7.41-7.43 (1H, m), 7.50 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)。

[1705] g) 5-氯-7-(N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)氨磺酰基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

[1706] 在70℃下向3-乙炔基-2,4-二氟苯胺(1.13g)的吡啶(15mL)溶液中加入5-氯-7-(氨磺酰基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯(2.52g)的THF(5mL)溶液。混合物于相同温度下搅拌1小时并减压浓缩。在室温下用1N盐酸稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到残余物。用IPE洗涤所得残余物,得到标题化合物(2.46g)。

[1707] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.05 (3H, s), 4.62 (1H, dd, $J=11.4, 2.4\text{Hz}$), 4.70-4.79 (1H, m), 4.86 (1H, s), 6.24 (1H, dd, $J=6.5, 2.3\text{Hz}$), 7.13-7.21 (1H, m), 7.30 (1H, td, $J=8.9, 6.0\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.77-7.80 (1H, m), 10.46 (1H, s)。

[1708] h) 7-(N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)氨磺酰基)-5-氯-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

[1709] 将5-氯-7-(N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)氨磺酰基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯(290mg)、二氯双(三环己基膦)钯(II)(50.0mg)、DIPEA(2mL)、碘化铜(I)(25.8mg)、5-碘嘧啶-2-胺(195mg)和DMSO(3mL)的混合物在微波辐照下于100℃搅拌1小时。冷却至室温后,用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(254mg)。

[1710] MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 519.1。

[1711] i) N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-3-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-磺酰胺

[1712] 在室温下向7-(N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)氨磺酰基)-5-氯-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯(253mg)的甲醇(3mL)溶液中加入2N氢氧化钠水溶液(1.5mL)。混合物于相同温度下搅拌1小时,用1N盐酸中和反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。用乙酸乙酯/IPE洗涤所得残余物,得到标题化合物(137mg)。

[1713] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 4.36 (1H, dd, $J=10.3, 3.1\text{Hz}$), 4.62 (1H, dd, $J=10.3, 6.9\text{Hz}$), 5.28-5.38 (1H, m), 5.94 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.13-7.27 (2H, m), 7.30 (2H, s), 7.47 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 8.44 (2H, s), 10.37 (1H, s)。

[1714] 实施例162

[1715] N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-(二氟甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[1716] a) 3-氨基-5-氯吡啶-2-醇

[1717] 将5-氯-3-硝基吡啶-2-醇(30.0g)、铁(14.5g)、氯化铵(46.5g)和乙醇/水(300mL, 3/1, 体积/体积)的混合物于90℃下搅拌2小时。过滤反应混合物,并减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到标题化合物(20.0g)。

[1718] MS: $[M+H]^+$ 145.3。

[1719] b) 5-氯-2-羟基吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯

[1720] 将3-氨基-5-氯吡啶-2-醇(20.0g)、二碳酸二叔丁酯(33.4g)、DMAP(848mg)、三乙胺(14.0g)和DCM(200mL)的混合物于室温下搅拌4小时。减压浓缩反应混合物,并通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,得到标题化合物(9.50g)。

[1721] MS: $[M+Na]^+$ 267.1。

[1722] c) 5-氯-2-(二氟甲氧基)吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯

[1723] 将5-氯-2-羟基吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(22.0g)、2-氯-2,2-二氟乙酸(16.4g)、碳酸钾(37.3g)和DMF(200mL)的混合物于50℃下搅拌过夜。用水淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩,得到标题化合物的粗纯化产物(18.0g)。产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1724] MS: $[M+H]^+$ 295.2。

[1725] d) 5-氯-2-(二氟甲氧基)吡啶-3-胺

[1726] 将5-氯-2-(二氟甲氧基)吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(18.0g)、TFA(20mL)和DCM(200mL)的混合物于室温下搅拌过夜。减压浓缩反应混合物,通过HPLC(C18,流动相:水/乙腈)分离残余物并减压浓缩,得到标题化合物(2.61g)。

[1727] MS: $[M+H]^+$ 194.6。

[1728] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 5.66(2H, brs), 7.09(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.39(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.60(1H, t, $J=51.2\text{Hz}$)。

[1729] ^{13}C NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 114.90(t, $J=253.0\text{Hz}$), 120.27, 127.15, 129.18, 134.09, 144.70。

[1730] e) 3-(苄硫基)-5-氯-2-(二氟甲氧基)吡啶

[1731] 在80℃下向5-氯-2-(二氟甲氧基)吡啶-3-胺(195mg)和1,2-二苄基二硫化物(296mg)的乙腈(2.1mL)溶液中滴加亚硝酸戊酯(0.293mL)。减压浓缩混合物并通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物的粗纯化产物(109mg)。产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1732] MS: $[M+H]^+$ 302.0。

[1733] f) 5-氯-2-(二氟甲氧基)吡啶-3-磺酰氯

[1734] 在室温下向3-(苄硫基)-5-氯-2-(二氟甲氧基)吡啶(109mg)的乙酸(0.62mL)-水(0.20mL)溶液中加入NCS(289mg)。混合物于室温下搅拌过夜,用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物的粗纯化产物(58mg)。产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1735] g) 5-氯-2-(二氟甲氧基)-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)吡啶-3-磺酰胺

[1736] 在室温下向3-乙炔基-2,4-二氟苯胺(32mg)的吡啶(0.50mL)溶液中加入5-氯-2-(二氟甲氧基)吡啶-3-磺酰氯(58mg)。混合物于室温下搅拌过周末。向反应混合物中加入甲

醇(2mL)并减压浓缩该混合物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物的粗纯化产物(52mg)。产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1737] MS: $[M-H]^-$ 393.1。

[1738] h) N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-(二氟甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[1739] 将双(二-叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钡(II)(4.5mg)、5-氯-2-(二氟甲氧基)-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)吡啶-3-磺酰胺(53mg)、5-碘嘧啶-2-胺(39mg)、三乙胺(0.19mL)和碘化铜(I)(2.6mg)在DMSO(0.48mL)中的混合物在微波辐照下于100℃搅拌1小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物并用水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤。用硫酸镁干燥所得有机层并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到为粗纯化产物的标题化合物。用硅胶柱色谱法(NH, 甲醇/乙酸乙酯)处理所得标题化合物的粗纯化产物以洗脱副产物。将负载标题化合物的硅胶加到乙酸乙酯(20mL)、乙酸(4mL)和水(20mL)中,并将混合物于室温下搅拌10分钟。过滤混合物,过滤器上的硅胶用乙酸乙酯/乙酸(6mL/1.2mL)处理4次以洗脱目标产物。用乙酸乙酯稀释滤液并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩。通过HPLC(C18, 流动相:水/乙腈(含0.1%TFA的体系))分离所得标题化合物的粗纯化产物。向所得级分中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并用乙酸乙酯萃取该混合物。用无水硫酸镁干燥萃取物并减压浓缩,得到标题化合物(26.8mg)。

[1740] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 7.13-7.22(1H, m), 7.26-7.40(3H, m), 7.49-8.00(1H, m), 8.29(1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.43(2H, s), 8.62(1H, d, $J=2.1$ Hz), 10.75(1H, s)。

[1741] 实施例163

[1742] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1743] a) 5-碘-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺

[1744] 在室温下向2-氯-5-碘嘧啶(100mg)的2-甲氧基乙醇(3mL)溶液中加入1-甲基-1H-吡唑-4-胺(53mg)和TFA(0.064mL)。混合物于100℃下搅拌16小时。在室温下用饱和碳酸氢钠水溶液中和反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(74mg)。

[1745] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 3.79(3H, s), 7.44(1H, s), 7.83(1H, s), 8.55(2H, s), 9.61(1H, s)。

[1746] b) 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1747] 将5-氯-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(77mg)、5-碘-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(74mg)、双(三环己基膦)二氯化钡(II)(11mg)、碳酸铯(291mg)和DMSO(2mL)的混合物于120℃下搅拌16小时。冷却至室温后,通过硅藻土过滤反应混合物,滤液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到残余物。用乙酸乙酯/庚烷洗涤所得残余物,得到标题化合物(28mg)。

[1748] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.77 (3H, s), 3.82 (3H, s), 7.15-7.27 (1H, m), 7.33 (1H, td, $J=8.9, 5.9\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 7.91 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.60 (2H, s), 8.78 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 10.02 (1H, s), 10.84 (1H, brs)。

[1749] 实施例165

[1750] N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-3,6-二氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-磺酰胺

[1751] a) 8-溴-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶

[1752] 将3-溴-5-氯-2-吡啶胺 (5.0g)、溴乙醛缩二乙醇 (7.3mL)、对-甲苯磺酸一水合物 (498mg) 和乙醇 (20mL) 的混合物于80℃下搅拌过夜。减压浓缩反应混合物, 残余物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 并浓缩, 得到残余物。通过硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯/己烷) 纯化残余物, 得到残余物。用乙酸乙酯/IPE洗涤所得残余物, 得到标题化合物 (4.71g)。

[1753] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.68 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.91 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$)。

[1754] b) 8-(苄硫基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶

[1755] 将8-溴-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶 (2.50g)、苄硫醇 (1.40mL)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (248mg)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁 (298mg)、DIPEA (3.8mL) 和甲苯 (20mL) 的混合物在氮气氛下于100℃搅拌2小时。过滤反应混合物以除去不溶物并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯/己烷) 纯化残余物, 得到标题化合物 (3.01g)。

[1756] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 4.47 (2H, s), 7.13 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.22-7.39 (3H, m), 7.39-7.47 (2H, m), 7.59 (1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 7.93 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.64 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$)。

[1757] c) 3,6-二氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-磺酸

[1758] 在室温下向8-(苄硫基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶 (1.50g)、乙酸 (15mL) 和水 (5mL) 的混合物中一点一点地加入NCS (3.0g)。混合物于室温下搅拌过夜。减压浓缩反应混合物并用水/乙酸乙酯稀释残余物。过滤收集沉淀, 用水和乙酸乙酯洗涤, 并减压干燥, 得到标题化合物 (438mg)。

[1759] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266.9。

[1760] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.40 (1H, s), 9.08 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$)。

[1761] d) 3,6-二氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-磺酰氯

[1762] 将3,6-二氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-磺酸 (250mg)、DMF (0.3mL) 和亚硫酸氯 (3mL) 的混合物加热回流4小时。减压浓缩反应混合物, 将残余物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中, 并用乙酸乙酯萃取该混合物。所得有机层用饱和食盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 并浓缩, 得到残余物。通过硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯/己烷) 纯化残余物, 得到标题化合物 (135mg)。

[1763] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 284.9。

[1764] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 8.47 (1H, s), 9.13 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$)。

[1765] e) N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-3,6-二氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-磺酰胺

[1766] 在室温下向5-((3-氨基-2,6-二氟苯基)乙炔基)-N-(4-甲氧基苄基)嘧啶-2-胺(98mg)的吡啶(3mL)溶液中加入3,6-二氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-磺酰氯(124mg)的THF(0.5mL)溶液,并将混合物于室温下搅拌3天。用甲苯稀释反应混合物并减压浓缩。在室温下向残余物中加入TFA(2mL)并将混合物于70℃下搅拌2小时。减压浓缩反应混合物,残余物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释。过滤收集沉淀并用水洗涤,得到为粗纯化产物的标题化合物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化所得标题化合物的粗纯化产物,得到残余物。用乙酸乙酯/IPE洗涤所得残余物并减压干燥,得到标题化合物(64mg)。

[1767] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 7.06-7.16(1H,m),7.22(1H,td,J=8.8,6.0Hz),7.29(2H,s),7.74(1H,d,J=1.9Hz),7.93(1H,s),8.42(2H,s),8.95(1H,d,J=1.9Hz),10.66(1H,brs)。

[1768] 实施例168

[1769] 5-氯-N-(3-((3-(环丙基氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苄磺酰胺

[1770] a) 5-氯-3-(N-(3-((3-氯-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)氨磺酰基)-2-甲氧基苄基乙酸酯

[1771] 在室温下向3-((3-((3-氨基-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)氨磺酰基)-5-氯-2-甲氧基苄基乙酸酯(1.80g)和氯化铜(II)(0.92g)的DMF(5mL)-乙腈(20mL)溶液中滴加亚硝酸戊酯(1.5mL)。混合物于50℃下搅拌3小时。减压浓缩反应混合物,残余物在室温下用饱和碳酸氢钠水溶液稀释,并用乙酸乙酯萃取该混合物。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到残余物。用乙酸乙酯/IPE洗涤所得残余物,得到标题化合物(1.01g)。

[1772] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 2.10(3H,s),3.82(3H,s),5.15(2H,s),7.25-7.35(1H,m),7.45(1H,td,J=8.9,6.0Hz),7.69(1H,d,J=2.7Hz),7.79(1H,d,J=2.7Hz),9.11(1H,s),10.50(1H,s)。

[1773] b) 5-氯-N-(3-((3-(环丙基氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苄磺酰胺

[1774] 将5-氯-3-(N-(3-((3-氯-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)氨磺酰基)-2-甲氧基苄基乙酸酯(250mg)、环丙胺(53mg)、DIEPA(0.16mL)和乙腈(3mL)的混合物于室温下搅拌1小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物。将残余物溶解在甲醇(3mL)中并在室温下向所得溶液中加入2N氢氧化钠水溶液(1mL)。混合物于相同温度下搅拌30分钟,用1N盐酸中和反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。用乙酸乙酯/IPE洗涤所得残余物,得到标题化合物(207mg)。

[1775] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 0.52-0.63(2H,m),0.77(2H,d,J=5.1Hz),2.69-3.00(1H,m),3.79(3H,s),4.60(2H,d,J=5.7Hz),5.54(1H,t,J=5.7Hz),7.18-7.27(1H,m),7.34(1H,td,J=8.9,6.0Hz),7.58(1H,d,J=2.8Hz),7.74(1H,d,J=2.8Hz),8.22-9.03(2H,m),10.35(1H,s)。

[1776] 实施例171

[1777] N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-(甲基氨基)吡啶-3-磺酰胺

[1778] a) 2,5-二氯吡啶-3-磺酰氯

[1779] 在0℃下向水(50.4mL)中滴加亚硫酸氯(8.75mL),30分钟加完。混合物于室温下搅拌5小时。在室温下向反应混合物中加入氯化铜(I)(99mg),并将混合物冷却至0℃,得到反应混合物A。在0℃下向2,5-二氯吡啶-3-胺(1.63g)和浓盐酸(10mL)的混合物中滴加亚硝酸钠(759mg)的水(3.06mL)溶液,30分钟加完。混合物于相同温度下搅拌10分钟,得到混合物B。在0℃下将混合物B滴加到上述反应混合物A中,30分钟加完。所得混合物于相同温度下进一步搅拌30分钟,过滤收集沉淀,用水洗涤并减压干燥,得到标题化合物(1.85g)。

[1780] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (1H, d, J=2.6Hz), 8.46 (1H, d, J=2.6Hz)。

[1781] b) 2,5-二氯-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)吡啶-3-磺酰胺

[1782] 将2,5-二氯吡啶-3-磺酰氯(271mg)、3-乙炔基-2,4-二氟苯胺(153mg)和吡啶(2.42mL)的混合物于室温下搅拌30分钟。向反应混合物中加入甲苯(3mL)并减压浓缩该混合物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(292mg)。

[1783] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 4.85 (1H, s), 7.17 (1H, td, J=9.0, 1.2Hz), 7.36 (1H, td, J=9.0, 6.0Hz), 8.31 (1H, d, J=2.6Hz), 8.79 (1H, d, J=2.4Hz), 10.98 (1H, brs)。

[1784] c) 5-氯-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)-2-(甲基氨基)吡啶-3-磺酰胺

[1785] 将2,5-二氯-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)吡啶-3-磺酰胺(116mg)、40%甲胺水溶液(0.276mL)和THF(2.59mL)的混合物在微波辐照下于100℃搅拌3小时。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中,并用乙酸乙酯萃取该混合物。所得有机层用硫酸镁干燥,并浓缩,得到标题化合物的粗纯化产物(116mg)。产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1786] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 358.0。

[1787] d) N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-(甲基氨基)吡啶-3-磺酰胺

[1788] 将5-氯-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)-2-(甲基氨基)吡啶-3-磺酰胺(114mg)、5-碘嘧啶-2-胺(92mg)、双(二-叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)(11mg)、碘化铜(I)(6.0mg)、三乙胺(0.45mL)和DMSO(1.14mL)的混合物于100℃下搅拌1小时。冷却至室温后,用乙酸乙酯稀释混合物,用水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物并用DMSO/甲醇处理。过滤收集沉淀并用甲醇洗涤,得到标题化合物(46.9mg)。

[1789] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.91 (3H, d, J=4.7Hz), 6.61-6.69 (1H, m), 7.16-7.35 (4H, m), 7.70 (1H, d, J=2.6Hz), 8.34 (1H, d, J=2.4Hz), 8.44 (2H, s), 10.54 (1H, s)。

[1790] 实施例173

[1791] N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-1-苯并呋喃-7-磺酰胺

[1792] a) 5-氯-2,3-二氢苯并呋喃

[1793] 将2,3-二氢苯并呋喃(2.00g)、NCS(2.70g)、乙酸(2.0mL)和乙腈(20mL)的混合物于室温下搅拌2天。用饱和碳酸氢钠水溶液稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(2.28g)。

[1794] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 3.18 (2H, t, J=8.8Hz), 4.54 (2H, t, J=8.7Hz), 6.76 (1H, dd, J=8.5, 0.3Hz), 7.10 (1H, ddt, J=8.4, 2.3, 0.8Hz), 7.27 (1H, dt, J=2.1, 1.1Hz)。

[1795] b) 5-氯-2,3-二氢苯并呋喃-7-磺酰氯

[1796] 在0℃下向氯磺酸(4mL)中加入5-氯-2,3-二氢苯并呋喃(2.22g),并将混合物于相同温度下搅拌1小时。将反应混合物倒入冰水中,并用乙酸乙酯萃取该混合物。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(2.17g)。

[1797] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 3.15 (2H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 4.55 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.23 (1H, dt, $J=2.3, 1.1\text{Hz}$), 7.27-7.32 (1H, m)。

[1798] c) 5-氯苯并呋喃-7-磺酰氯

[1799] 将5-氯-2,3-二氢苯并呋喃-7-磺酰氯(1.00g)、NBS(842mg)、过氧化苯甲酰(96mg)和氯苯(15mL)的混合物于100℃下搅拌1小时。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化反应混合物,得到标题化合物(656mg)。

[1800] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 6.95 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=2.2, 0.4\text{Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$)。

[1801] d) N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-1-苯并呋喃-7-磺酰胺

[1802] 在室温下向5-((3-氨基-2,6-二氟苯基)乙炔基)-N-(4-甲氧基苄基)嘧啶-2-胺(102mg)的吡啶(3mL)溶液中加入5-氯苯并呋喃-7-磺酰氯(100mg)的THF(0.5mL)溶液,并将混合物于室温下搅拌1小时。用甲苯稀释反应混合物并减压浓缩。在室温下向残余物中加入TFA(2mL),并将混合物于70℃下搅拌2小时。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到残余物。通过HPLC(C18,流动相:水/乙腈(含0.1%TFA的体系))分离残余物。向所得级分中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并用乙酸乙酯萃取该混合物。用无水硫酸镁干燥萃取物并减压浓缩,得到残余物。用乙酸乙酯/IPE洗涤该残余物并减压干燥,得到标题化合物(39mg)。

[1803] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.11 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.13-7.26 (2H, m), 7.30 (2H, s), 7.56 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.19 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.41 (2H, s), 10.72 (1H, s)。

[1804] 实施例174

[1805] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((反式-4-羟基环己基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1806] a) 5-氯-N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1807] 将5-氯-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(359mg)、二氯双(三环己基膦)钯(II)(74mg)、DIPEA(2.62mL)、碘化铜(I)(38mg)、2-氯-5-碘嘧啶(313mg)和DMSO(2.84mL)的混合物于60℃下搅拌1小时。冷却至室温后,用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤所得有机层,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物的粗纯化产物(393mg)。产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1808] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 471.0。

[1809] b) 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((反式-4-羟基环己基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1810] 将5-氯-N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(100mg)、反式-4-氨基环己醇(48.9mg)、DIPEA(0.074mL)和乙腈(1.12mL)的混合物于60℃下搅拌5小时。减压浓缩反应混合物,并通过HPLC(C18,流动相:水/乙腈(含0.1%TFA的体系))分离残余物。向所得级分中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并用乙酸乙酯萃取该混合物。用无水硫酸镁干燥萃取物并减压浓缩,得到残余物。用乙酸乙酯/己烷洗涤该残余物,得到标题化合物(64.6mg)。

[1811] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 1.18-1.38(4H,m),1.77-1.92(4H,m),3.34-3.45(1H,m),3.62-3.75(1H,m),3.92(3H,s),4.55(1H,d,J=4.3Hz),7.10-7.20(1H,m),7.24-7.36(1H,m),7.73(1H,d,J=8.1Hz),8.05(1H,d,J=2.4Hz),8.40-8.53(3H,m),10.45(1H,s)。

[1812] 实施例175

[1813] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((2R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1814] 将5-氯-N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(100mg)、(R)-2-氨基丙-1-醇(31.9mg)、DIPEA(0.074mL)和乙腈(1.11mL)的混合物于60℃下搅拌3小时。减压浓缩反应混合物,并通过HPLC(C18,流动相:水/乙腈(含0.1%TFA的体系))分离残余物。向所得级分中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并用乙酸乙酯萃取该混合物。用无水硫酸镁干燥萃取物并减压浓缩,得到残余物。用乙酸乙酯/己烷洗涤该残余物,得到标题化合物(64.6mg)。

[1815] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 1.12(3H,d,J=6.6Hz),3.46(1H,dt,J=10.7,5.6Hz),3.89-4.08(5H,m),4.71(1H,t,J=5.7Hz),7.12-7.21(1H,m),7.31(1H,td,J=8.9,6.0Hz),7.55(1H,d,J=8.1Hz),8.06(1H,d,J=2.6Hz),8.44-8.52(3H,m),10.45(1H,s)。

[1816] 实施例176

[1817] 2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((反式-4-羟基环己基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)苯磺酰胺

[1818] a) 3-(苄硫基)-2,5-二氯苯甲酸乙酯

[1819] 在70℃下向3-氨基-2,5-二氯苯甲酸乙酯(5.0g)和1,2-二苄基二硫化物(6.32g)的乙腈(60mL)溶液中滴加亚硝酸戊酯(8mL)。混合物于70℃下搅拌1小时。相同的反应总共重复4次,合并反应混合物并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(NH,乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到残余物。用己烷洗涤所得残余物,得到标题化合物(9.81g)。

[1820] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 1.31(3H,t,J=7.1Hz),4.32(2H,q,J=7.1Hz),4.42(2H,s),7.25-7.39(3H,m),7.42-7.48(2H,m),7.57(1H,d,J=2.4Hz),7.63(1H,d,J=2.4Hz)。

[1821] b) (3-(苄硫基)-2,5-二氯苯基)甲醇

[1822] 在0℃下向氯化钙(6.37g)的乙醇(70mL)溶液中加入硼氢化钠(4.35g),并将混合物于相同温度下搅拌20分钟。向反应混合物中加入3-(苄硫基)-2,5-二氯苯甲酸乙酯(9.80g)的THF(70mL)溶液,将混合物于0℃下搅拌10分钟并于室温下搅拌2小时。在0℃下用饱和氯化铵水溶液淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用

硫酸镁干燥,并浓缩,得到标题化合物的粗纯化产物(8.42g)。产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1823] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 4.37 (2H, s), 4.52 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 7.26-7.38 (5H, m), 7.41-7.46 (2H, m)。

[1824] c) 3-(苄硫基)-2,5-二氯苄基乙酸酯

[1825] 在室温下向(3-(苄硫基)-2,5-二氯苄基)甲醇(8.41g)、DMAP(0.687g)和三乙胺(8mL)的THF(70mL)溶液中滴加乙酸酐(3.2mL)。反应混合物于50℃下搅拌2小时。在室温下用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(8.15g)。

[1826] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.10 (3H, s), 4.39 (2H, s), 5.11 (2H, s), 7.24-7.40 (4H, m), 7.41-7.49 (3H, m)。

[1827] d) 2,5-二氯-3-(氯磺酰基)苄基乙酸酯

[1828] 在0℃下向3-(苄硫基)-2,5-二氯苄基乙酸酯(8.13g)的乙酸(40mL)-THF(10mL)-水(10mL)溶液中加入NCS(12.7g)。混合物于室温下搅拌1小时,并减压浓缩反应混合物。用水稀释残余物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(7.50g)。

[1829] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.12 (3H, s), 5.14 (2H, s), 7.52 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$)。

[1830] e) 2,5-二氯-3-(N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)氨磺酰基)苄基乙酸酯

[1831] 在70℃下向3-乙炔基-2,4-二氟苯胺(3.30g)的吡啶(30mL)溶液中加入2,5-二氯-3-(氯磺酰基)苄基乙酸酯(7.50g)的THF(10mL)溶液。混合物于相同温度下搅拌1小时并减压浓缩。在室温下用1N盐酸稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到残余物。用IPE洗涤所得残余物,得到标题化合物(7.46g)。

[1832] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.13 (3H, s), 4.86 (1H, s), 5.22 (2H, s), 7.13-7.22 (1H, m), 7.32 (1H, td, $J=8.9, 5.9\text{Hz}$), 7.84-7.87 (1H, m), 7.88-7.91 (1H, m), 10.78 (1H, s)。

[1833] f) 2,5-二氯-3-(N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)氨磺酰基)苄基乙酸酯

[1834] 将2,5-二氯-3-(N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)氨磺酰基)苄基乙酸酯(1.45g)、二氯双(三环己基膦)钯(II)(246mg)、DIPEA(9mL)、碘化铜(I)(127mg)、2-氯-5-碘嘧啶-2-胺(1.04g)和DMSO(10mL)的混合物在微波辐照下于60℃搅拌1小时。相同的反应总共重复两次,合并反应混合物,冷却至室温,用水和乙酸乙酯稀释,并过滤除去不溶物。滤液用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到残余物。用乙酸乙酯/IPE洗涤所得残余物,得到标题化合物(2.60g)。

[1835] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.12 (3H, s), 5.23 (2H, s), 7.21-7.31 (1H, m), 7.41 (1H, td, $J=8.9, 5.9\text{Hz}$), 7.86-7.93 (2H, m), 9.03 (2H, s), 10.89 (1H, s)。

[1836] g) 2,5-二氯-3-(N-(2,4-二氟-3-((2-(反式-4-羟基环己基)氨基)嘧啶-5-基)乙

炔基) 苄基) 氨磺酰基) 苄基乙酸酯

[1837] 将2,5-二氯-3-(N-(3-((2-氯嘧啶-5-基) 乙炔基)-2,4-二氟苄基) 氨磺酰基) 苄基乙酸酯(300mg)、反式-4-氨基环己醇盐酸盐(125mg)、DIPEA(0.20mL)和THF(4mL)的混合物于70℃下搅拌2小时。在室温下用饱和碳酸氢钠水溶液稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并减压浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(243mg)。

[1838] MS: $[M+H]^+$ 625.1。

[1839] h) 2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((反式-4-羟基环己基) 氨基) 嘧啶-5-基) 乙炔基) 苄基)-3-(羟甲基) 苯磺酰胺

[1840] 在室温下向2,5-二氯-3-(N-(2,4-二氟-3-((2-((反式-4-羟基环己基) 氨基) 嘧啶-5-基) 乙炔基) 苄基) 氨磺酰基) 苄基乙酸酯(243mg)的甲醇(4mL)溶液中加入2N氢氧化钠水溶液(1mL)。混合物于相同温度下搅拌1小时,用1N盐酸中和反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。用乙酸乙酯/IPE洗涤所得残余物,得到标题化合物(103mg)。

[1841] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 1.14-1.40(4H, m), 1.78-1.92(4H, m), 3.35-3.47(1H, m), 3.61-3.78(1H, m), 4.51-4.59(1H, m), 4.63(2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 5.75(1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 7.13-7.22(1H, m), 7.22-7.32(1H, m), 7.73(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.77-7.83(2H, m), 8.40-8.54(2H, m), 10.72(1H, s)。

[1842] 实施例177

[1843] 2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((3-((反式-4-羟基环己基) 氨基)-1,2,4-三嗪-6-基) 乙炔基) 苄基)-3-(羟甲基) 苯磺酰胺

[1844] a) 3-(N-(3-((3-氨基-1,2,4-三嗪-6-基) 乙炔基)-2,4-二氟苄基) 氨磺酰基)-2,5-二氯苄基乙酸酯

[1845] 将2,5-二氯-3-(N-(3-乙炔基-2,4-二氟苄基) 氨磺酰基) 苄基乙酸酯(4.50g)、二氯双(三环己基膦) 钯(II)(765mg)、DIPEA(27mL)、碘化铜(I)(395mg)、6-溴-1,2,4-三嗪-3-胺(2.36g)和DMSO(30mL)的混合物在微波辐照下于100℃搅拌1小时。冷却至室温后,用水和乙酸乙酯稀释反应混合物,并过滤除去不溶物。滤液用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到残余物。用乙酸乙酯/IPE洗涤所得残余物,得到标题化合物(2.78g)。

[1846] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 2.12(3H, s), 5.22(2H, s), 7.18-7.30(1H, m), 7.37(1H, td, $J=8.9, 5.9\text{Hz}$), 7.69-8.04(4H, m), 8.44(1H, s), 10.86(1H, s)。

[1847] b) 2,5-二氯-3-(N-(3-((3-氯-1,2,4-三嗪-6-基) 乙炔基)-2,4-二氟苄基) 氨磺酰基) 苄基乙酸酯

[1848] 在室温下向3-(N-(3-((3-氨基-1,2,4-三嗪-6-基) 乙炔基)-2,4-二氟苄基) 氨磺酰基)-2,5-二氯苄基乙酸酯(2.45g)和氯化铜(II)(1.25g)的DMF(5mL)-乙腈(20mL)溶液中滴加亚硝酸戊酯(1.9mL)。混合物于50℃下搅拌3小时。减压浓缩反应混合物,残余物在室温下用饱和碳酸氢钠水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到残余物。用乙酸乙酯/IPE洗涤所得残余物,得到标题化合物(1.28g)。

[1849] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.13 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.31 (1H, td, $J=8.9, 1.5\text{Hz}$), 7.48 (1H, td, $J=9.0, 5.9\text{Hz}$), 7.88-7.93 (2H, m), 9.11 (1H, s), 10.95 (1H, brs)。

[1850] c) 2,5-二氯-3-(N-(2,4-二氟-3-((3-(反式-4-羟基环己基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)苯基)氨磺酰基)苄基乙酸酯

[1851] 将2,5-二氯-3-(N-(3-((3-氯-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)氨磺酰基)苄基乙酸酯 (300mg)、DIPEA (0.2mL)、反式-4-氨基环己醇盐酸盐 (125mg) 和 THF (4mL) 的混合物于 60℃ 下搅拌 1 小时。在室温下用饱和碳酸氢钠水溶液稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并减压浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物 (207mg)。

[1852] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 626.0$ 。

[1853] d) 2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((3-((反式-4-羟基环己基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)苯磺酰胺

[1854] 在室温下向2,5-二氯-3-(N-(2,4-二氟-3-((3-反式-4-羟基环己基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)苯基)氨磺酰基)苄基乙酸酯 (275mg) 的甲醇 (4mL) 溶液中加入 2N 氢氧化钠水溶液 (1.5mL)。混合物于相同温度下搅拌 1 小时,用 1N 盐酸中和反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。用乙酸乙酯/IPE 洗涤所得残余物,得到标题化合物 (172mg)。

[1855] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.25-1.44 (4H, m), 1.79-1.96 (4H, m), 3.37-3.48 (1H, m), 3.63-3.96 (1H, m), 4.57 (1H, brs), 4.63 (2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 5.75 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 7.20-7.28 (1H, m), 7.36 (1H, td, $J=8.9, 6.0\text{Hz}$), 7.78-7.84 (2H, m), 8.04-8.67 (2H, m), 10.79 (1H, s)。

[1856] 实施例 178

[1857] 2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((3-(((2R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)苯磺酰胺

[1858] a) (R)-2,5-二氯-3-(N-(2,4-二氟-3-((3-((1-羟基丙烷-2-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)苯基)氨磺酰基)苄基乙酸酯

[1859] 将2,5-二氯-3-(N-(3-((3-氯-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)氨磺酰基)苄基乙酸酯 (300mg)、(R)-2-氨基丙-1-醇 (62mg)、DIPEA (0.2mL) 和 THF (4mL) 的混合物于室温下搅拌 2 小时。在室温下用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并减压浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物 (279mg)。

[1860] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 586.1$ 。

[1861] b) 2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((3-(((2R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)苯磺酰胺

[1862] 在室温下向(R)-2,5-二氯-3-(N-(2,4-二氟-3-((3-((1-羟基丙烷-2-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)苯基)氨磺酰基)苄基乙酸酯 (279mg) 的甲醇 (4mL) 溶液中加入 2N 氢氧化钠水溶液 (1.5mL)。混合物于相同温度下搅拌 1 小时,用 1N 盐酸中和反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。用乙酸乙酯/IPE 洗涤所得残余物,得到标题化合物 (139mg)。

[1863] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.15-1.19 (3H, m), 3.35-3.43 (1H, m), 3.44-3.55 (1H, m), 3.87-4.31 (1H, m), 4.63 (2H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 4.77 (1H, brs), 5.75 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 7.19-7.28 (1H, m), 7.36 (1H, td, $J=8.9, 5.9\text{Hz}$), 7.78-7.83 (2H, m), 7.83-8.45 (1H, m), 8.47 (1H, s), 10.79 (1H, s)。

[1864] 实施例179

[1865] 2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((3-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)苯磺酰胺

[1866] a) 2,5-二氯-3-(N-(2,4-二氟-3-((3-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)苯基)氨磺酰基)苄基乙酸酯

[1867] 将2,5-二氯-3-(N-(3-((3-氯-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)氨磺酰基)苄基乙酸酯(300mg)、氧杂环丁烷-3-胺(60mg)、DIPEA(0.2mL)和THF(4mL)的混合物于室温下搅拌2小时。在室温下用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并减压浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(277mg)。

[1868] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 584.0$ 。

[1869] b) 2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((3-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)苯磺酰胺

[1870] 在室温下向2,5-二氯-3-(N-(2,4-二氟-3-((3-氧杂环丁烷-3-基氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)苯基)氨磺酰基)苄基乙酸酯(277mg)的甲醇(4mL)溶液中加入2N氢氧化钠水溶液(1.5mL)中。混合物于相同温度下搅拌1小时,用1N盐酸中和反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。用乙酸乙酯/IPE洗涤所得残余物,得到标题化合物(175mg)。

[1871] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 4.58 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.63 (2H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 4.81 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.89-5.17 (1H, m), 5.75 (1H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 7.18-7.30 (1H, m), 7.38 (1H, td, $J=8.9, 6.0\text{Hz}$), 7.75-7.87 (2H, m), 8.53 (1H, s), 8.80-9.52 (1H, m), 10.80 (1H, s)。

[1872] 实施例180

[1873] 2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(((2R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)苯磺酰胺

[1874] 将2,5-二氯-3-(N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)氨磺酰基)苄基乙酸酯(300mg)、(R)-2-氨基丙-1-醇(62mg)、DIPEA(0.2mL)和THF(4mL)的混合物于60℃下搅拌过夜。在室温下用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并减压浓缩,得到残余物。将残余物溶解在甲醇(4mL)中并在室温下向所得溶液中加入2N氢氧化钠水溶液(1.5mL)。混合物于相同温度下搅拌1小时,用1N盐酸中和反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。用乙酸乙酯/IPE洗涤所得残余物,得到标题化合物(209mg)。

[1875] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.13 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.26-3.37 (1H, m), 3.46 (1H, dt, $J=10.6, 5.3\text{Hz}$), 3.95-4.08 (1H, m), 4.63 (2H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 4.72 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 5.76 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 7.13-7.22 (1H, m), 7.27 (1H, td, $J=8.8, 5.9\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.77-7.83 (2H, m), 8.47 (2H, brs), 10.73 (1H, brs)。

[1876] 通过在60℃下搅拌2,5-二氯-3-(N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)氨磺酰基)苄基乙酸酯(300mg)、(S)-2-氨基丙-1-醇(82mg)、DIPEA(0.2mL)和THF(3mL)的混合物6小时并以与上述相同的方式处理所得反应混合物,得到实施例180的异构体:2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((2S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)苯磺酰胺(实施例180a;235mg)。

[1877] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 1.13(3H,d,J=6.6Hz),3.26-3.38(1H,m),3.41-3.51(1H,m),3.96-4.05(1H,m),4.63(2H,d,J=5.2Hz),4.72(1H,brs),5.76(1H,t,J=5.7Hz),7.13-7.33(2H,m),7.57(1H,d,J=8.2Hz),7.76-7.85(2H,m),8.47(2H,brs),10.74(1H,brs)。

[1878] 实施例181

[1879] 2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)苯磺酰胺

[1880] 将2,5-二氯-3-(N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)氨磺酰基)苄基乙酸酯(300mg)、氧杂环丁烷-3-胺(60mg)、DIPEA(0.2mL)和THF(4mL)的混合物于60℃下搅拌过夜。在室温下用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并减压浓缩,得到残余物。将残余物溶解在甲醇(4mL)中并在室温下向所得溶液中加入2N氢氧化钠水溶液(1.5mL)。混合物于相同温度下搅拌1小时,用1N盐酸中和反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。用乙酸乙酯/IPE洗涤所得残余物,得到标题化合物(243mg)。

[1881] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 4.53(2H,t,J=6.4Hz),4.63(2H,d,J=5.0Hz),4.77(2H,t,J=6.8Hz),4.88-5.03(1H,m),5.75(1H,t,J=5.6Hz),7.14-7.23(1H,m),7.29(1H,td,J=8.8,5.9Hz),7.77-7.80(1H,m),7.80-7.83(1H,m),8.51(2H,s),8.58(1H,d,J=6.0Hz),10.73(1H,s)。

[1882] 实施例182

[1883] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((反式-4-羟基环己基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-(甲基氨基)吡啶-3-磺酰胺

[1884] a) 5-氯-N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2-(甲基氨基)吡啶-3-磺酰胺

[1885] 将5-氯-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)-2-(甲基氨基)吡啶-3-磺酰胺(321mg)、二氯双(三环己基膦)钯(II)(66mg)、DIPEA(2.35mL)、碘化铜(I)(34mg)、2-氯-5-碘嘧啶(280mg)和DMSO(2.55mL)的混合物于60℃下搅拌1小时。冷却至室温后,用乙酸乙酯稀释反应混合物,用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到残余物。用乙酸乙酯/IPE洗涤所得残余物,得到标题化合物(256mg)。

[1886] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 2.91(3H,d,J=4.5Hz),6.62-6.70(1H,m),7.23-7.31(1H,m),7.41(1H,td,J=8.9,6.0Hz),7.72(1H,d,J=2.6Hz),8.34(1H,d,J=2.4Hz),9.03(2H,s),10.62(1H,brs)。

[1887] b) 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((反式-4-羟基环己基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-(甲基氨基)吡啶-3-磺酰胺

[1888] 将5-氯-N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2-(甲基氨基)吡啶-3-磺酰胺(128mg)、反式-4-氨基环己醇(62.7mg)、DIPEA(0.095mL)和乙腈(1.4mL)的混合物于60℃下搅拌8小时。减压浓缩反应混合物,并通过HPLC(C18,流动相:水/乙腈(含0.1%TFA的体系))分离残余物。向所得级分中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并用乙酸乙酯萃取该混合物。用无水硫酸镁干燥萃取物并减压浓缩,得到残余物。用乙酸乙酯/己烷洗涤该残余物,得到标题化合物(49.5mg)。

[1889] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 1.14-1.39(4H, m), 1.75-1.93(4H, m), 2.87(3H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 3.28-3.46(2H, m), 3.60-3.76(1H, m), 4.56(1H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 6.85(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.10-7.23(2H, m, $J=6.2\text{Hz}$), 7.63-7.68(2H, m), 8.07(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.43(2H, brs)。

[1890] 实施例183

[1891] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((2R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-(甲基氨基)吡啶-3-磺酰胺

[1892] 将5-氯-N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2-(甲基氨基)吡啶-3-磺酰胺(128mg)、(R)-2-氨基丙-1-醇(40.9mg)、DIPEA(0.095mL)和乙腈(1.4mL)的混合物于60℃下搅拌6小时。减压浓缩反应混合物,并通过HPLC(C18,流动相:水/乙腈(含0.1%TFA的体系))分离残余物。向所得级分中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并用乙酸乙酯萃取该混合物。用无水硫酸镁干燥萃取物并减压浓缩,得到残余物。用乙酸乙酯/己烷洗涤该残余物,得到标题化合物(86.7mg)。

[1893] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 1.12(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.90(3H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 3.25-3.35(1H, m), 3.46(1H, dt, $J=10.6, 5.5\text{Hz}$), 3.94-4.07(1H, m), 4.72(1H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 6.82-6.91(1H, m), 7.00-7.11(1H, m), 7.24(1H, td, $J=9.0, 6.0\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.69(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.23(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.46(2H, brs), 10.55(1H, brs)。

[1894] 实施例184

[1895] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((2R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-磺酰胺

[1896] a) 5-氯-7-(N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)氨磺酰基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

[1897] 将5-氯-7-(N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)氨磺酰基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯(2.44g)、二氯双(三环己基膦)钯(II)(421mg)、DIPEA(16mL)、碘化铜(I)(217mg)、2-氯-5-碘嘧啶(1.65g)和DMSO(16mL)的混合物在微波辐照下于60℃搅拌1小时。冷却至室温后,用水和乙酸乙酯稀释反应混合物并过滤除去不溶物。滤液用乙酸乙酯萃取,所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到残余物。用乙酸乙酯/IPE洗涤所得残余物,得到标题化合物(2.33g)。

[1898] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 2.03(3H, s), 4.60-4.69(1H, m), 4.71-4.81(1H, m), 6.25(1H, dd, $J=6.4, 2.3\text{Hz}$), 7.21-7.31(1H, m), 7.37(1H, td, $J=8.9, 6.0\text{Hz}$), 7.58(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.80(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 9.04(2H, s), 10.56(1H, s)。

[1899] b) 5-氯-7-(N-(2,4-二氟-3-((2-((R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)氨磺酰基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

[1900] 将5-氯-7-(N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)氨磺酰基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯(600mg)、(R)-2-氨基丙-1-醇(125mg)、DIPEA(0.4mL)和THF(6mL)的混合物于70℃下搅拌2小时。在室温下用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并减压浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(628mg)。

[1901] MS: $[M+H]^+$ 579.1。

[1902] c) 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((2R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-磺酰胺

[1903] 在室温下向5-氯-7-(N-(2,4-二氟-3-((2-((R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)氨磺酰基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯(628mg)的甲醇(5mL)溶液中加入2N氢氧化钠水溶液(2.5mL)。混合物于相同温度下搅拌1小时,用1N盐酸中和反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。用乙酸乙酯/IPE洗涤所得残余物,得到标题化合物(417mg)。

[1904] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.13 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 3.26-3.38 (1H, m), 3.46 (1H, dt, $J=10.7, 5.5\text{Hz}$), 3.94-4.09 (1H, m), 4.36 (1H, dd, $J=10.3, 3.1\text{Hz}$), 4.61 (1H, dd, $J=10.3, 6.8\text{Hz}$), 4.72 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 5.28-5.39 (1H, m), 5.94 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.11-7.29 (2H, m), 7.47 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.47 (2H, brs), 10.37 (1H, s)。

[1905] 实施例185

[1906] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((反式-4-羟基环己基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-磺酰胺

[1907] a) 5-氯-7-(N-(2,4-二氟-3-((2-((反式-4-羟基环己基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)氨磺酰基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

[1908] 将5-氯-7-(N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)氨磺酰基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯(600mg)、反式-4-氨基环己醇(192mg)、DIPEA(0.4mL)和THF(6mL)的混合物于60℃下搅拌1小时。在室温下用饱和碳酸氢钠水溶液稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并减压浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(538mg)。

[1909] MS: $[M+H]^+$ 619.1。

[1910] b) 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((反式-4-羟基环己基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-磺酰胺

[1911] 在室温下向5-氯-7-(N-(2,4-二氟-3-((2-((反式-4-羟基环己基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)氨磺酰基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯(538mg)的甲醇(5mL)溶液中加入2N氢氧化钠水溶液(2mL)。混合物于相同温度下搅拌1小时,用1N盐酸中和反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。用乙酸乙酯/IPE洗涤所得残余物,得到标题化合物(363mg)。

[1912] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.17-1.37 (4H, m), 1.77-1.94 (4H, m), 3.34-3.46 (1H, m), 3.64-3.77 (1H, m), 4.36 (1H, dd, $J=10.2, 3.2\text{Hz}$), 4.56 (1H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 4.61 (1H, dd, $J=10.3, 6.9\text{Hz}$), 5.28-5.37 (1H, m), 5.94 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.12-7.29 (2H, m), 7.47 (1H, d, J

=2.3Hz), 7.68 (1H, d, J=2.0Hz), 7.74 (1H, d, J=8.0Hz), 8.46 (2H, d, J=12.2Hz), 10.37 (1H, s)。

[1913] 实施例186

[1914] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((2R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-磺酰胺(不具有二氢苯并呋喃环部分的绝对构型的光学异构体)

[1915] 将5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((2R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-磺酰胺(150mg)通过HPLC(CHIRALPAC AD,流动相:己烷/2-丙醇(450/550,体积/体积))光学拆分,减压浓缩较早洗脱的峰的级分,得到残余物。用乙酸乙酯/IPE洗涤该残余物并减压干燥,得到标题化合物(43.5mg)。

[1916] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.13 (3H, d, J=6.7Hz), 3.26-3.37 (1H, m), 3.42-3.52 (1H, m), 3.94-4.09 (1H, m), 4.36 (1H, dd, J=10.3, 3.1Hz), 4.62 (1H, dd, J=10.3, 6.9Hz), 4.72 (1H, t, J=5.7Hz), 5.28-5.37 (1H, m), 5.94 (1H, d, J=5.5Hz), 7.11-7.31 (2H, m), 7.47 (1H, d, J=2.3Hz), 7.56 (1H, d, J=8.1Hz), 7.68 (1H, d, J=2.1Hz), 8.47 (2H, brs), 10.37 (1H, s)。

[1917] 实施例187

[1918] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((2R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-磺酰胺(不具有二氢苯并呋喃环部分的绝对构型的光学异构体)

[1919] 在实施例186中所示的光学拆分步骤中,减压浓缩稍后洗脱的峰的级分,得到残余物。用乙酸乙酯/IPE洗涤该残余物并减压干燥,得到标题化合物(60.3mg)。

[1920] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.13 (3H, d, J=6.6Hz), 3.26-3.37 (1H, m), 3.42-3.52 (1H, m), 3.97-4.06 (1H, m), 4.36 (1H, dd, J=10.3, 3.1Hz), 4.62 (1H, dd, J=10.3, 6.9Hz), 4.72 (1H, t, J=5.7Hz), 5.28-5.37 (1H, m), 5.94 (1H, d, J=5.5Hz), 7.12-7.29 (2H, m), 7.47 (1H, d, J=2.3Hz), 7.56 (1H, d, J=8.1Hz), 7.68 (1H, d, J=2.2Hz), 8.47 (2H, brs), 10.37 (1H, s)。

[1921] 实施例188

[1922] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((反式-4-羟基环己基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1923] a) 5-氯-N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1924] 将2-氯-5-碘嘧啶(225mg)、5-氯-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(265mg)、二氯双(三环己基膦)钯(II)(58mg)、碘化铜(I)(30mg)、DIPEA(2.1mL)和DMSO(2.1mL)的混合物在微波辐照下于60℃搅拌1小时。用乙酸乙酯和水稀释反应混合物,并过滤除去不溶物。滤液用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(307mg)。

[1925] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.77 (3H, s), 7.23 (1H, td, J=8.9, 1.4Hz), 7.41 (1H, td, J=9.0, 6.0Hz), 8.06 (1H, d, J=2.2Hz), 8.75 (1H, d, J=2.4Hz), 9.02 (2H, s), 10.91 (1H, brs)。

[1926] b) 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((反式-4-羟基环己基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1927] 将5-氯-N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(70mg)、反式-4-氨基环己醇(32mg)、DIPEA(0.08mL)、乙腈(3mL)和THF(3mL)的混合物于80℃下搅拌过夜。用饱和碳酸氢钠水溶液稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并减压浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物并用乙酸乙酯/IPE洗涤,得到标题化合物(63mg)。

[1928] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 1.11-1.41(4H, m), 1.73-1.95(4H, m), 2.76(3H, s), 3.31-3.47(1H, m), 3.58-3.79(1H, m), 4.56(1H, brs), 7.15-7.26(1H, m), 7.31(1H, td, $J=8.9, 6.0\text{Hz}$), 7.75(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.35-8.56(2H, m), 8.78(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 10.82(1H, s)。

[1929] 实施例189

[1930] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((2R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1931] 将5-氯-N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(70mg)、(R)-2-氨基丙-1-醇(24mg)、DIPEA(0.08mL)、乙腈(3mL)和THF(3mL)的混合物于80℃下搅拌过夜。用饱和碳酸氢钠水溶液稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并减压浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物并用乙酸乙酯/IPE洗涤,得到标题化合物(60mg)。

[1932] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 1.12(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.76(3H, s), 3.23-3.54(2H, m), 3.91-4.10(1H, m), 4.72(1H, brs), 7.15-7.26(1H, m), 7.31(1H, td, $J=8.9, 6.0\text{Hz}$), 7.57(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.46(2H, brs), 8.78(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 10.82(1H, s)。

[1933] 实施例190

[1934] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((反式-4-羟基环己基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-磺酰胺(光学异构体)

[1935] 将5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((反式-4-羟基环己基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-磺酰胺(150mg)通过SFC(CHIRALCEL AD-H, 流动相: CO_2 /甲醇(600/400, 体积/体积))光学拆分,并减压浓缩较早洗脱的峰的级分,得到残余物。用乙酸乙酯/IPE洗涤该残余物并减压干燥,得到标题化合物(44.5mg)。

[1936] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 1.13-1.39(4H, m), 1.77-1.92(4H, m), 3.34-3.46(1H, m), 3.63-3.78(1H, m), 4.36(1H, dd, $J=10.3, 3.1\text{Hz}$), 4.56(1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 4.61(1H, dd, $J=10.3, 6.9\text{Hz}$), 5.27-5.38(1H, m), 5.94(1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.10-7.30(2H, m), 7.47(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.67(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.74(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.46(2H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 10.37(1H, s)。

[1937] 实施例191

[1938] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((反式-4-羟基环己基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-磺酰胺(光学异构体)

[1939] 在实施例190中所示的光学拆分步骤中,减压浓缩稍后洗脱的峰的级分,得到残余

物。用乙酸乙酯/IPE洗涤该残余物并减压干燥,得到标题化合物(50.8mg)。

[1940] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.13-1.40 (4H, m), 1.78-1.92 (4H, m), 3.35-3.46 (1H, m), 3.64-3.78 (1H, m), 4.36 (1H, dd, $J=10.3, 3.1\text{Hz}$), 4.56 (1H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 4.61 (1H, dd, $J=10.3, 6.9\text{Hz}$), 5.27-5.38 (1H, m), 5.94 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.10-7.30 (2H, m), 7.47 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.47 (2H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 10.37 (1H, s)。

[1941] 实施例192

[1942] N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-6-氯-1-甲基-1H-吡啶-4-磺酰胺

[1943] a) 4-(苄硫基)-6-氯-1-甲基-1H-吡啶

[1944] 将4-溴-6-氯-1H-吡啶(740mg)、碘甲烷(0.23mL)、碳酸铯(1.34g)、THF(12mL)和DMF(3mL)的混合物于室温下搅拌1小时。过滤反应混合物以除去不溶物并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化,得到4-溴-6-氯-1-甲基-1H-吡啶和4-溴-6-氯-2-甲基-2H-吡啶的混合物(735mg)。将此混合物(730mg)、苄硫醇(0.40mL)、三(二苄基丙酮)二钨(0)(68mg)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(83mg)、DIPEA(1.10mL)和甲苯(10mL)的混合物在氮气氛下于100℃下搅拌1小时。过滤反应混合物以除去不溶物并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(592mg)。

[1945] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 4.01 (3H, s), 4.44 (2H, s), 7.08 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.21-7.37 (3H, m), 7.37-7.46 (2H, m), 7.63-7.68 (1H, m), 8.03 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$)。

[1946] b) 6-氯-1-甲基-1H-吡啶-4-磺酰氯

[1947] 在室温下向4-(苄硫基)-6-氯-1-甲基-1H-吡啶(205mg)、乙酸(6mL)和水(1.5mL)的悬浮液中加入NCS(410mg)。混合物于室温下搅拌1小时,用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用水和饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到标题化合物(176mg)。

[1948] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 4.03 (3H, s), 7.27 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.81 (1H, dd, $J=1.7, 0.9\text{Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=0.9\text{Hz}$)。

[1949] c) N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-6-氯-1-甲基-1H-吡啶-4-磺酰胺

[1950] 在室温下向5-((3-氨基-2,6-二氟苯基)乙炔基)-N-(4-甲氧基苄基)嘧啶-2-胺(90mg)的吡啶(3mL)溶液中加入6-氯-1-甲基-1H-吡啶-4-磺酰氯(78mg)。混合物于室温下搅拌1小时。用甲苯稀释反应混合物并浓缩,得到残余物。在室温下向残余物中加入TFA(2mL)并将混合物于70℃下搅拌2小时。用饱和碳酸氢钠水溶液稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物并用乙酸乙酯/IPE洗涤,得到标题化合物(91mg)。

[1951] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 4.10 (3H, s), 7.11-7.28 (2H, m), 7.30 (2H, s), 7.45 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=0.9\text{Hz}$), 8.27 (1H, dd, $J=1.6, 1.0\text{Hz}$), 8.40 (2H, s), 10.70 (1H, s)。

[1952] 实施例193

[1953] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((2S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)

苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1954] 将5-氯-N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(70mg)、(S)-2-氨基丙-1-醇(26mg)、DIPEA(0.08mL)、乙腈(3mL)和THF(3mL)的混合物于80℃下搅拌过夜。用饱和碳酸氢钠水溶液稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。所得有机层用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并减压浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化残余物并用乙酸乙酯/IPE洗涤,得到标题化合物(56mg)。

[1955] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.12 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.77 (3H, s), 3.24-3.54 (2H, m), 3.91-4.11 (1H, m), 4.72 (1H, brs), 7.15-7.26 (1H, m), 7.32 (1H, td, $J=8.9, 5.9\text{Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.46 (2H, brs), 8.78 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 10.82 (1H, s)。

[1956] 下表中实施例39-104、113-122、132-135、139、142-144、146-148、151-152、154-157、160-161、164、166-167、169-170、172、194-196的化合物按上述实施例中所示的方法或与其类似的方法制备。实施例化合物示于下表中。在下表中,MS示出测量值。

[1957] [表1-1]

[1958]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
1	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)苯-磺酰胺		游离碱/酸	509.1
2	5-氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺		游离碱/酸	457.9 460.0
3	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺		游离碱/酸	433.8
4	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2,5-二氯-3-(羟甲基)苯-磺酰胺		游离碱/酸	485.0 485.0 485.1
5	5-氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺		游离碱/酸	476.1
6	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-(三氟甲基)苯-磺酰胺		游离碱/酸	489.0

[1959] [表1-2]

[1960]	实施 例 编 号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
	7	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺		AcOH	452.0 449.9 452.1 452.0
	8	5-氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-磺酰胺		游离碱/ 酸	487.1
	9	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-磺酰胺		游离碱/ 酸	463.1
	10	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		CF ₃ COO H	479.1
	11	2,5-二氯-N-(3-((2-(环丙基氨基)-嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-苯磺酰胺		CF ₃ COO H	495.1
	12	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-(三氟甲氧基)-苯磺酰胺		游离碱/ 酸	505.0

[1961] [表1-3]

[1962]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
13	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2,5-二氯苯-磺酰胺		CF ₃ COO H	455.0
14	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		游离碱/ 酸	479.0 477.0 477.0
15	5-氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-2-甲基苯-磺酰胺		游离碱/ 酸	456.8
16	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(四氢呋喃-3-基氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		CF ₃ COO H	525.2
17	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2,5-二氯苯-磺酰胺		游离碱/ 酸	455.0 452.9
18	3-溴-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-5-甲基苯-磺酰胺		游离碱/ 酸	503.0 501.1

[1963]

[1964] [表1-4]

[1965]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
19	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲基苯-磺酰胺		游离碱/酸	435.0
20	2,3,5-三氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		游离碱/酸	510.9
21	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-(二氟甲氧基)-苯磺酰胺		游离碱/酸	487.0
22	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-(((2R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		CF ₃ COOH H	513.1
23	2,3,5,6-四氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		游离碱/酸	547.0
24	5-溴-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-2-氟苯-磺酰胺		CF ₃ COOH H	505.0

[1966] [表1-5]

[1967]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
25	3,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		2CF ₃ COO H	351.2
26	5-氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-2-氟苯-磺酰胺		游离碱/ 酸	477.1 477.1
27	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-3,5-二氯苯-磺酰胺		CF ₃ COO H	463.0
28	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((3-羟丙基)氨基)-嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		游离碱/ 酸	452.9
29	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-氰基苯-磺酰胺		CF ₃ COO H	513.1
30	2,5-二氯-N-(3-((2-(乙基氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-苯磺酰胺		游离碱/ 酸	444.0

[1968] [表1-6]

[1969]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
31	N-(3-((5-氨基-6-甲基吡嗪-2-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲基苯-磺酰胺		游离碱/酸	449.1
32	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((反式-4-羟基环己基)-氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		CF ₃ COOH H	553.1
33	3,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-2-甲氧基苯-磺酰胺		游离碱/酸	507.0
34	2,5-二氯-N-(3-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-苯磺酰胺		游离碱/酸	470.0
35	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2-氯-5-(三氟甲基)-苯磺酰胺		游离碱/酸	489.1
36	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((2-羟乙基)氨基)-嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		CF ₃ COOH H	499.1

[1970] [表1-7]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
37	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(甲基氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		CF ₃ COO H	469.0
38	2,3-二氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		CF ₃ COO H	479.1
[1971] 39	N-(3-((5-氨基-6-甲基吡嗪-2-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2,5-二氯苯-磺酰胺		CF ₃ COO H	469.0
40	2-氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-5-甲基苯磺酰胺		游离碱/ 酸	459.1
41	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-(((3S,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		CF ₃ COO H	541.2
42	3-溴-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-5-(三氟甲基)-苯磺酰胺		CF ₃ COO H	557.1

[1972] [表1-8]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
43	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(异丙基氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)苯磺酰胺		CF ₃ COO H	497.1
44	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((3-甲氧基丙基)氨基)-嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		CF ₃ COO H	527.2
[1973] 45	2,6-二氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)-苯基)-苯磺酰胺		CF ₃ COO H	479.0
46	5-氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-2-甲氧基苯-磺酰胺		游离碱/ 酸	472.9
47	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		CF ₃ COO H	539.2
48	5-氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-2-(羟甲基)-苯磺酰胺		游离碱/ 酸	475.0

[1974] [表1-9]

[1975]	实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
	49	5-溴-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-2-甲氧基苯磺酰胺		游离碱/ 酸	519.1 519.0
	50	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(((2R)-2-羟丙基)氨基)-嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		CF ₃ COO H	513.1
	51	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(((2S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		CF ₃ COO H	513.1
	52	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(丙基氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)苯磺酰胺		CF ₃ COO H	497.1
	53	3-溴-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-5-氟苯磺酰胺		CF ₃ COO H	505.1
	54	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((1-甲基环丙基)-氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		CF ₃ COO H	509.1

[1976] [表1-10]

[1977]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
55	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-2-氟-5-甲基苯-磺酰胺		CF ₃ COO H	443.2
56	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(((2S)-2-羟丙基)-氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		CF ₃ COO H	513.1
57	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(反式-4-羟基吡咯烷-3-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		2CF ₃ COO H	540.2
58	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		CF ₃ COO H	527.2
59	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-2,5-二氟苯-磺酰胺		CF ₃ COO H	447.1
60	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((1-羟甲基)-环丙基)氨基)-嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		CF ₃ COO H	525.1

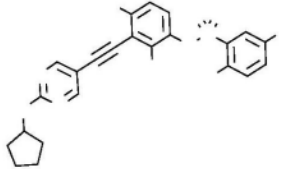
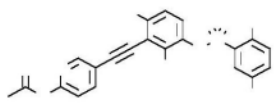
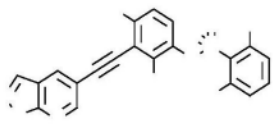
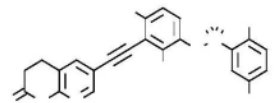
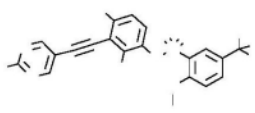
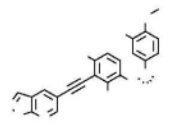
[1978] [表1-11]

[1979]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
61	N-(3-((5-氨基吡嗪-2-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2,5-二氯苯-磺酰胺		CF ₃ COO H	455.0
62	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲氧基苯-磺酰胺		游离碱/ 酸	448.8
63	2,5-二氯-N-(3-((2-((环丙基甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)苯磺酰胺		游离碱/ 酸	509.1
64	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((顺式-4-羟基吡咯烷-3-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		2CF ₃ COO H	540.2
65	2-氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)苯基)-6-甲基苯-磺酰胺		CF ₃ COO H	459.2
66	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)-嘧啶-5-基)乙炔基)-苯基)苯-磺酰胺		CF ₃ COO H	527.2

[1980] [表1-12]

[1981]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
67	2,5-二氯-N-(3-((2-(环戊基氨基)-嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-苯磺酰胺		游离碱/酸	523.2
68	N-(5-(((3-(((2,5-二氯苯基)磺酰)氨基)-2,6-二氟苯基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺		CF ₃ COOH H	495.9
69	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-2,6-二氟苯-磺酰胺		CF ₃ COOH H	447.1
70	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-3-基)乙炔基)苯基)苯磺酰胺		CF ₃ COOH H	506.0
71	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)-苯磺酰胺		CF ₃ COOH H	485.2
72	3-溴-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-4-甲氧基苯-磺酰胺		游离碱/酸	519.0

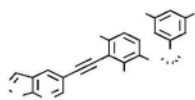
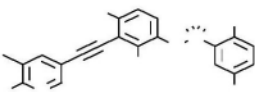
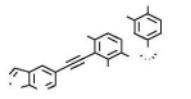
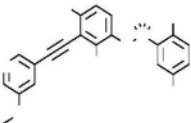
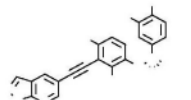
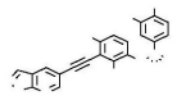
[1982] [表1-13]

[1983]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
73	N-(3-((6-氨基-5-氟吡啶-3-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2,5-二氯苯-磺酰胺		CF ₃ COO H	472.0
74	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(异丁基氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)苯磺酰胺		CF ₃ COO H	511.1
75	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((3-氧代-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)乙炔基)苯基)苯磺酰胺		CF ₃ COO H	510.0
76	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((4-甲氧基吡啶-3-基)乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		CF ₃ COO H	469.0
77	5-溴-6-氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-吡啶-3-磺酰胺		游离碱/ 酸	522.0
78	2,5-二氯-3-((2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)氨基磺酰基)苯甲酸乙酯		游离碱/ 酸	551.0

[1984] [表1-14]

[1985]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
79	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-3,5-二氟苯磺酰胺		游离碱/酸	447.1
80	N-(3-((6-氨基-5-甲基吡啶-3-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2,5-二氯苯磺酰胺		CF ₃ COOH	468.0
81	4-溴-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-3-氟苯磺酰胺		游离碱/酸	505.1
82	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((5-甲氧基吡啶-3-基)乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		CF ₃ COOH H	469.1
83	3-氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-4-氟苯磺酰胺		游离碱/酸	463.0
84	3-溴-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-4-氟苯磺酰胺		CF ₃ COOH H	505.0

[1986] [表1-15]

[1987]	实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
	85	N-(5-(((3-(((2,5-二氯苯基)磺酰)-氨基)-2,6-二氟苯基)乙炔基)-吡啶-2-基)-环丙烷甲酰胺		CF ₃ COOH H	520.0
	86	3,4-二氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		游离碱/ 酸	477.1
	87	5-氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)-苯基)萘-1-磺酰胺		游离碱/ 酸	495.1
	88	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((2-甲氧基-2-甲基丙基)-氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		CF ₃ COOH H	541.2
	89	4-溴-3-氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		游离碱/ 酸	523.0
	90	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-乙氧基苯-磺酰胺		游离碱/ 酸	465.2

[1988] [表1-16]

[1989]

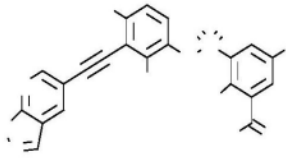
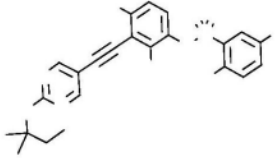
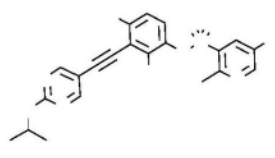
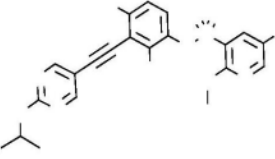
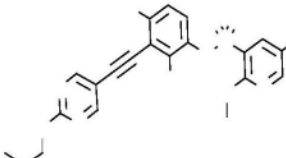
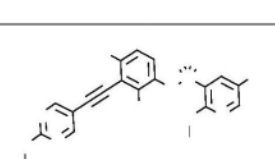
实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
91	N-(3-((6-氨基吡啶-3-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2,5-二氯苯磺酰胺		CF ₃ COO H	454.0
92	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-3,4-二氟苯磺酰胺		游离碱/ 酸	447.1
93	3-氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-4-甲基苯磺酰胺		游离碱/ 酸	459.2
94	2,5-二氯-N-(3-((2-(环己基氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-苯磺酰胺		CF ₃ COO H	537.1
95	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((1-羟基环戊基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)-苯基)-苯磺酰胺		CF ₃ COO H	553.1
96	4-氯-2-((2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)氨基磺酰基)苯甲酸甲酯		游离碱/ 酸	503.1

[1990] [表1-17]

[1991]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
97	N-(3-((6-氨基-4-甲基吡啶-3-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2,5-二氯苯-磺酰胺		CF ₃ COO H	468.0
98	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-喹啉-8-磺酰胺		游离碱/ 酸	462.2
99	2,5-二氯-3-((2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)氨基磺酰基)苯甲酰胺		游离碱/ 酸	522.0
100	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((1-甲基环戊基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)-苯基)-苯磺酰胺		CF ₃ COO H	537.2
101	3-氯-4-氰基-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		游离碱/ 酸	470.1
102	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-(1,8-萘啶-3-基乙炔基)苯基)苯磺酰胺		CF ₃ COO H	490.0

[1992] [表1-18]

[1993]	实施 例 编 号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
	103	2,5-二氯-3-((2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)-苯基)氨基磺酰基)苯甲酸		游离碱/ 酸	523.0
	104	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((2-甲基丁烷-2-基)-氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		CF ₃ COO H	522.9
	105	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(异丙基氨基)-嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺		游离碱/ 酸	478.2
	106	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(异丙基氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺		游离碱/ 酸	494.2
	107	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)-嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺		游离碱/ 酸	524.2
	108	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺		游离碱/ 酸	524.2

[1994] [表1-19]

[1995]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
109	N-(3-((3-氨基-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺		游离碱/酸	453.1
110	N-(3-((5-氨基-6-甲基吡嗪-2-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲基苯吡啶-3-磺酰胺		游离碱/酸	466.0
111	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-3,5-二甲基苯-磺酰胺		CF ₃ COOH H	439.1
112	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-2,5-二甲基苯-磺酰胺		CF ₃ COOH H	439.1
113	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-3,4-二甲基苯-磺酰胺		游离碱/酸	439.2
114	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-3,4-二甲氧基苯-磺酰胺		游离碱/酸	471.1

[1996] [表1-20]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
115	3-((3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)氮磺酰基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯		游离碱/酸	473.0
116	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-(2-羟基丙烷-2-基)-2-甲氧基苯-磺酰胺		游离碱/酸	473.0
[1997] 117	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-(羟甲基)-2-甲氧基苯-磺酰胺		游离碱/酸	444.9
118	3-((3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)氮磺酰基)-4-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺		游离碱/酸	474.2
119	3-((3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)氮磺酰基)-4-甲氧基苯甲酰胺		游离碱/酸	457.9
120	N-(3-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2,5-二氯苯-磺酰胺		CF ₃ COO H	468.0

[1998] [表1-21]

[1999]

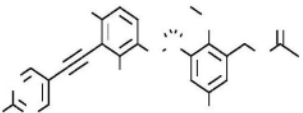
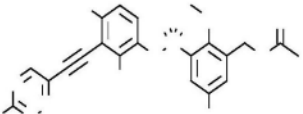
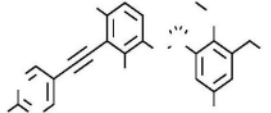
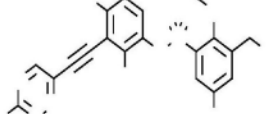
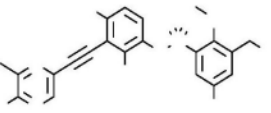
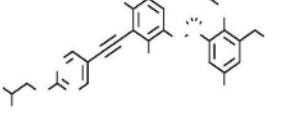
实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
121	N-(3-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2,5-二氯苯-磺酰胺		CF ₃ COO H	482.0
122	3-((3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)氮磺酰基)-4-甲氧基苯甲酸		游离碱/ 酸	459.0
123	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2-氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺		游离碱/ 酸	434.0
124	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-4-氯-2-氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺		游离碱/ 酸	467.9
125	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2-氯-4-氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺		游离碱/ 酸	465.9

[2000]

126	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2-氯苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺		游离碱/ 酸	450.1
-----	---	--	-----------	-------

[2001] [表1-22]

[2002]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
127	3-((3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-氨磺酰基)-5-氯-2-甲氧基苄基乙酸酯		游离碱/酸	523.1
128	3-((3-((3-氨基-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-氨磺酰基)-5-氯-2-甲氧基苄基乙酸酯		游离碱/酸	524.2
129	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-3-(羟甲基)-2-甲氧基苄-磺酰胺		游离碱/酸	478.9
130	N-(3-((3-氨基-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-3-(羟甲基)-2-甲氧基苄-磺酰胺		游离碱/酸	482.0
131	N-(3-((5-氨基-6-甲基吡嗪-2-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-3-(羟甲基)-2-甲氧基苄-磺酰胺		游离碱/酸	495.1
132	5-氯-N-(3-((2-((2,2-二氟乙基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苄-磺酰胺		游离碱/酸	545.1

[2003] [表1-23]

[2004]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
133	5-氯-N-(3-(2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基)-2,4-二氟苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯-磺酰胺		游离 碱/酸	506.1
134	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-(羟甲基)-吡啶-3-磺酰胺		游离 碱/酸	449.9
135	N-(5-((3-(((2,5-二氯苯基)磺酰)-氨基)-2,6-二氟苯基)乙炔基)-嘧啶-2-基)乙酰胺		游离 碱/酸	497.0
136	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-(三氟甲基)-吡啶-3-磺酰胺		游离 碱/酸	487.9
137	5-氯-N-(3-((2-(乙基氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯-磺酰胺		游离 碱/酸	509.2
138	5-氯-N-(3-((2-(环丙基氨基)-嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯-磺酰胺		游离 碱/酸	521.1 521.1

[2005] [表1-24]

[2006]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
139	5-氯-N-(3-((2-((环丙基甲基)-氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺		游离 碱/酸	535.2
140	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺		游离 碱/酸	537.1 537.2
141	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(四氢呋喃-3-基氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺		游离 碱/酸	551.1
142	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(四氢-2H-吡喃-3-基氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺		游离 碱/酸	565.1
143	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺		游离 碱/酸	565.1
144	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((四氢呋喃-2-基甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺		游离 碱/酸	565.1

[2007] [表1-25]

[2008]

实施 例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
145	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((四氢呋喃-3-基甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺		游离 碱/ 酸	565.1
146	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((四氢-2H-吡喃-2-基甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺		游离 碱/ 酸	579.1
147	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((四氢-2H-吡喃-3-基甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺		游离 碱/ 酸	579.1
148	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺		游离 碱/ 酸	579.1
149	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((2-羟乙基)-氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺		游离 碱/ 酸	525.1 525.2
150	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(((2R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺		游离 碱/ 酸	539.1 539.0

[2009] [表1-26]

[2010]

实施 例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
151	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基)-嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺		游离 碱/ 酸	567.1
152	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((顺式-4-羟基环己基)氨基)-嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺		游离 碱/ 酸	579.1
153	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((反式-4-羟基环己基)氨基)-嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺		游离 碱/ 酸	579.1 579.1
154	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(((1-羟基环丙基)-甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺		游离 碱/ 酸	551.1 551.1
155	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(((1-羟基环丁基)-甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺		游离 碱/ 酸	565.1
156	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(((1-羟基环戊基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺		游离 碱/ 酸	579.1

[2011] [表1-27]

[2012]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
157	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((2-甲基四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)-嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯-磺酰胺		游离碱/酸	579.1
158	N-(3-((3-氨基-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺		游离碱/酸	437.0
159	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-3-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-磺酰胺		游离碱/酸	479.0
160	N-(3-((3-氨基-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-3-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-磺酰胺		游离碱/酸	480.0
161	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺		游离碱/酸	508.1
162	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-(二氟甲氧基)-吡啶-3-磺酰胺		游离碱/酸	485.9

[2013] [表1-28]

[2014]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
163	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺		游离碱/酸	514.0
164	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-3-(2-羟基丙烷-2-基)-2-甲氧基苯磺酰胺		游离碱/酸	507.1
165	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-3,6-二氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-磺酰胺		游离碱/酸	494.9
166	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氰基-2-甲基吡啶-3-磺酰胺		游离碱/酸	425.0
167	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺		游离碱/酸	443.1
168	5-氯-N-(3-((3-(环丙基氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺		游离碱/酸	522.1

[2015] [表1-29]

[2016]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
169	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((3-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺		游离碱/酸	538.2
170	5-氯-N-(2,4-二氟-3-(((2R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯磺酰胺		游离碱/酸	540.2
171	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-(甲基氨基)吡啶-3-磺酰胺		游离碱/酸	448.9
172	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-羟基吡啶-3-磺酰胺		游离碱/酸	438.0
173	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-1-苯并呋喃-7-磺酰胺		游离碱/酸	461.0
174	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((反式-4-羟基环己基)氨基)-嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺		游离碱/酸	550.1

[2017] [表1-30]

[2018]

实施 例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
175	5-氯-N-(2,4-二氟-3-(((2R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺		游离 碱/ 酸	510.1
176	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-(((反式-4-羟基环己基)-氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-苯磺酰胺		游离 碱/ 酸	583.1
177	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-(((反式-4-羟基环己基)-氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-苯磺酰胺		游离 碱/ 酸	584.1
178	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-(((2R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-苯磺酰胺		游离 碱/ 酸	544.0
179	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((氧杂环丁烷-3-基氨基)-1,2,4-三嗪-6-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-苯磺酰胺		游离 碱/ 酸	542.0
180	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-(((2R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-苯磺酰胺		游离 碱/ 酸	543.0

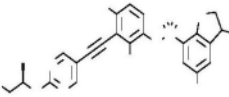
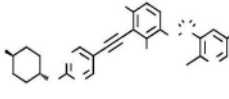
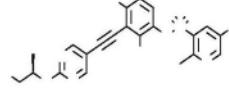
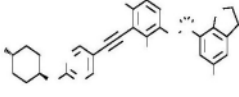
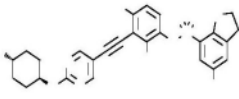
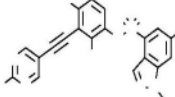
[2019] [表1-31]

[2020]

实施 例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
181	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-苯磺酰胺		游离 碱/ 酸	541.1
182	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((反式-4-羟基环己基)-氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-(甲基氨基)吡啶-3-磺酰胺		游离 碱/ 酸	549.1
183	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(((2R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-(甲基氨基)吡啶-3-磺酰胺		游离 碱/ 酸	509.2
184	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(((2R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-磺酰胺		游离 碱/ 酸	537.1
185	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-((反式-4-羟基环己基)-氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-磺酰胺		游离 碱/ 酸	577.1
186	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(((2R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-磺酰胺 (不具有苯并呋喃环部分的绝对构型的光学异构体)		游离 碱/ 酸	537.1

[2021] [表1-32]

[2022]

实施 例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
187	5-氯-N-(2,4-二氟-3-(((2R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-磺酰胺 (不具有苯并呋喃环部分的绝对构型的光学异构体)		游离 碱/ 酸	537.1
188	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((反式-4-羟基环己基)-氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺		游离 碱/ 酸	534.1
189	5-氯-N-(2,4-二氟-3-(((2R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺		游离 碱/ 酸	494.1
190	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((反式-4-羟基环己基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-磺酰胺 (光学异构体)		游离 碱/ 酸	577.1
191	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((反式-4-羟基环己基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-磺酰胺 (光学异构体)		游离 碱/ 酸	577.1
192	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-6-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰胺		游离 碱/ 酸	472.9

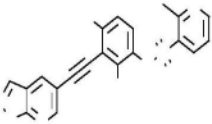
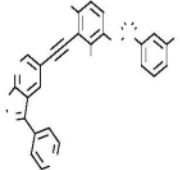
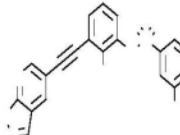
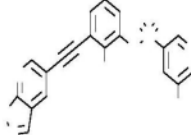
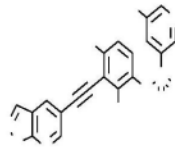
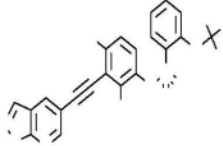
[2023] [表1-33]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
193	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(((2S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺		游离碱/酸	494.1
194	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-(嘧啶-5-基乙炔基)苯基)苯磺酰胺		游离碱/酸	437.9
195	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-(吡嗪-2-基乙炔基)苯基)苯磺酰胺		游离碱/酸	437.9
196	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-(吡啶-3-基乙炔基)苯基)苯磺酰胺		游离碱/酸	439.0
7a	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺		游离碱/酸	452.0
180a	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(((2S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-苯磺酰胺		游离碱/酸	543.0

[2025] 下表参考例1-105、107-108、110、112-121的化合物按上述实施例中所示的方法或与其类似的方法制备。参考例化合物示于下表中。在下表中，MS示出测量值。

[2026] [表2-1]

[2027]

参考 实施 例编 号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
1	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺		游离 碱/ 酸	426.1
2	N-(2,4-二氟-3-((3-(吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-氟苯磺酰胺		游离 碱/ 酸	506.2
3	5-溴-N-(2-氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)-苯基)吡啶-3-磺酰胺		游离 碱/ 酸	472.2
4	5-溴-N-(2-氯-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)-苯基)吡啶-3-磺酰胺		游离 碱/ 酸	488.0
5	5-氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)-苯基)吡啶-3-磺酰胺		CF ₃ C OOH	446.1
6	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-2-(三氟甲氧基)-苯磺酰胺		CF ₃ C OOH	495.1

[2028] [表2-2]

[2029]

参考 实施 例 编 号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
7	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-2-(三氟甲基)-苯磺酰胺		CF ₃ COO H	479.2
8	5-溴-N-(4-氯-2-氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-吡啶-3-磺酰胺		游离碱/ 酸	503.9
9	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-2-甲基苯磺酰胺		CF ₃ COO H	425.1
10	2-氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		CF ₃ COO H	445.1
11	5-溴-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)-苯基)吡啶-3-磺酰胺		游离碱/ 酸	490.0
12	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2-(三氟甲氧基)-苯磺酰胺		游离碱/ 酸	468.9

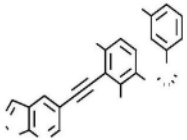
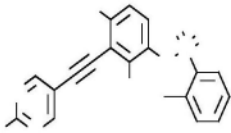
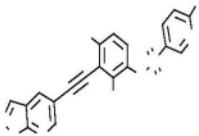
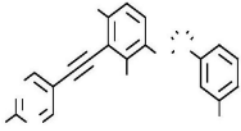
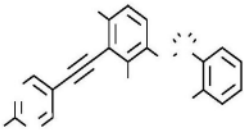
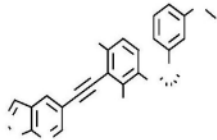
[2030] [表2-3]

[2031]

参 考 实 施 例 编 号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
13	2-氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-吡啶-3-磺酰胺		游离碱/ 酸	446.1
14	2-氟基-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)-苯基)苯-磺酰胺		CF ₃ COO H	436.1
15	3-溴-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		游离碱/ 酸	487.0
16	4-氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)-苯基)吡啶-3-磺酰胺		CF ₃ COO H	446.1
17	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-3-甲基苯磺酰胺		游离碱/ 酸	425.1
18	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-2-氟苯磺酰胺		CF ₃ COO H	429.1

[2032] [表2-4]

[2033]

参考 实施 例 编 号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
19	3-氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)-苯基)-苯磺酰胺		游 离 碱/ 酸	445.1
20	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2-甲基苯磺酰胺		游 离 碱/ 酸	401.1
21	6-氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-吡啶-3-磺酰胺		游 离 碱/ 酸	446.0
22	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-3-氯苯磺酰胺		游 离 碱/ 酸	421.1
23	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2-氯苯磺酰胺		游 离 碱/ 酸	421.1
24	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-3-甲氧基苯-磺酰胺		游 离 碱/ 酸	441.1

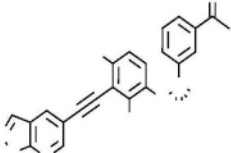
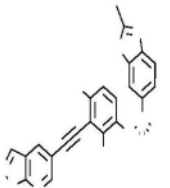
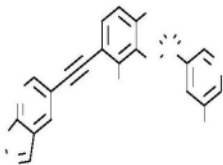
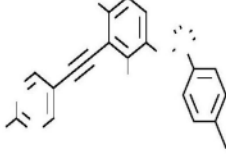
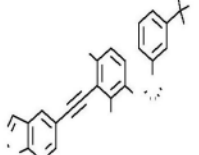
[2034] [表2-5]

[2035]

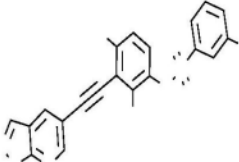
参 考 实 施 例 编 号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
25	3-((2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)-苯基)-氨基磺酰基)-苯甲酸甲酯		游 离 碱/ 酸	469.2
26	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-3-甲基苯-磺酰胺		游 离 碱/ 酸	
27	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-磺酰胺		游 离 碱/ 酸	453.1
28	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-3-甲氧基苯-磺酰胺		游 离 碱/ 酸	417.1
29	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-4-氯苯-磺酰胺		游 离 碱/ 酸	421.1
30	3-氰基-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)-苯基)-苯磺酰胺		游 离 碱/ 酸	436.0

[2036] [表2-6]

[2037]

参考 实施 例 编 号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
31	3-乙酰基-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		游 离 碱/ 酸	453.1
32	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-磺酰胺		游 离 碱/ 酸	480.1
33	5-溴-N-(2,6-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-吡啶-3-磺酰胺		游 离 碱/ 酸	488.0
34	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-4-甲基苯-磺酰胺		游 离 碱/ 酸	401.1
35	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-3-(三氟甲基)-苯磺酰胺		游 离 碱/ 酸	479.2

[2038]

36	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-3-氟苯-磺酰胺		游 离 碱/ 酸	429.1
----	--	--	----------------	-------

[2039] [表2-7]

[2040]

参考 实施 例编 号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
37	3-(二氟甲氧基)-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		游离碱/ 酸	477.2
38	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-3-(三氟甲氧基)-苯磺酰胺		游离碱/ 酸	495.1
39	N-(2,4-二氟-3-((3-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-氟苯-磺酰胺		游离碱/ 酸	526.2
40	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-6-甲氧基吡啶-3-磺酰胺		游离碱/ 酸	442.1
41	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		CF ₃ COO H	411.2

[2041]

42	N-(2,4-二氟-3-((3-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)苯基)-吡啶-3-磺酰胺		游离碱/ 酸	506.1
----	--	--	-----------	-------

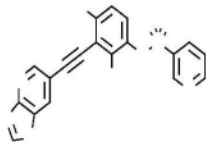
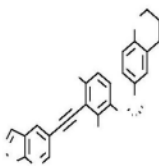
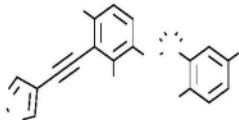
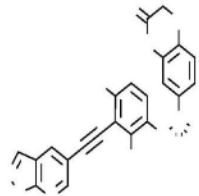
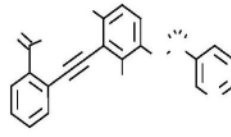
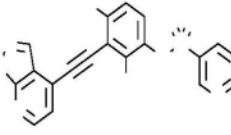
[2042] [表2-8]

[2043]

参考 实施 例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
43	5-溴-N-((5-溴吡啶-3-基)磺酰)-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)吡啶-3-磺酰胺		游离碱/ 酸	
44	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2-甲氧基苯-磺酰胺		游离碱/ 酸	417.1
45	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-吡啶-3-磺酰胺		CF ₃ COO H	412.1
46	N-(5-((2,6-二氟-3-((3-氟苯基)磺酰)氨基)苯基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺		游离碱/ 酸	446.1
47	5-溴-N-(2,4-二氟-5-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)-苯基)吡啶-3-磺酰胺		游离碱/ 酸	490.0
48	4-溴-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		游离碱/ 酸	487.1

[2044] [表2-9]

[2045]

参 考 实 施 例 编 号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
49	N-(2,4-二氟-3-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基乙炔基)-苯基)吡啶-3-磺酰胺		CF ₃ COO H	412.1
50	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)-苯基)-色满-6-磺酰胺		游离碱/ 酸	467.2
51	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑-4-基乙炔基)-苯基)苯-磺酰胺		游离碱/ 酸	425.9
52	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-磺酰胺		游离碱/ 酸	482.1
53	2-((2,6-二氟-3-((吡啶-3-基磺酰)氨基)苯基)乙炔基)苯甲酰胺		CF ₃ COO H	414.1
54	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基乙炔基)苯基)-吡啶-3-磺酰胺		CF ₃ COO H	412.1

[2046] [表2-10]

[2047]

参考 实施 例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
55	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-吡啶-3-磺酰胺		CF ₃ COO H	388.1
56	N-(2,4-二氟-3-((3-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		游离碱/ 酸	505.1
57	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-4-甲氧基苯-磺酰胺		游离碱/ 酸	417.1
58	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-磺酰胺		游离碱/ 酸	469.2
59	N-(2,4-二氟-3-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基乙炔基)苯基)-吡啶-3-磺酰胺		CF ₃ COO H	412.1
60	N-(3-((6-氨基吡啶-3-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-吡啶-3-磺酰胺		CF ₃ COO H	387.1

[2048] [表2-11]

[2049]

参考 实施 例 编 号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
61	5-((2,6-二氟-3-((吡啶-3-基磺酰)氨基)苯基)乙炔基)噻吩-2-甲酰胺		CF ₃ COO H	420.0
62	4-((2,6-二氟-3-((吡啶-3-基磺酰)氨基)苯基)乙炔基)苯甲酰胺		CF ₃ COO H	414.1
63	N-(2,4-二氟-3-((6-甲基吡啶-3-基)乙炔基)苯基)-吡啶-3-磺酰胺		CF ₃ COO H	386.1
64	N-(2,4-二氟-3-(吡啶-3-基乙炔基)-苯基)吡啶-3-磺酰胺		CF ₃ COO H	372.1
65	N-(2,4-二氟-3-(1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基乙炔基)苯基)-吡啶-3-磺酰胺		CF ₃ COO H	413.1
66	3-((2,6-二氟-3-((吡啶-3-基磺酰)氨基)苯基)乙炔基)苯甲酰胺		CF ₃ COO H	414.1

[2050] [表2-12]

[2051]

参 考 实 施 例 编 号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
67	N-(3-((2-氨基吡啶-3-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-吡啶-3-磺酰胺		CF ₃ COO H	387.1
68	N-(3-((3-环丙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-3-氟苯磺酰胺		游离碱/ 酸	469.1
69	N-(3-((6-氨基吡啶-2-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-吡啶-3-磺酰胺		CF ₃ COO H	387.1
70	2,5-二氯-N-(3-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)苯磺酰胺		CF ₃ COO H	456.0
71	N-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-吡啶-3-磺酰胺		CF ₃ COO H	387.1
72	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-2-乙氧基苯-磺酰胺		CF ₃ COO H	455.2

[2052] [表2-13]

[2053]

参 考 实 施 例 编 号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
73	N-(2,4-二氟-3-((2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-氟苯-磺酰胺		游 离 碱/ 酸	504.3
74	1-(2,4-二氟苯基)-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-甲烷磺酰胺		游 离 碱/ 酸	490.9
75	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-5-苯基吡啶-3-磺酰胺		游 离 碱/ 酸	488.1
76	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-3-苯氧基苯-磺酰胺		游 离 碱/ 酸	503.1
77	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-6-(三氟甲基)-吡啶-3-磺酰胺		游 离 碱/ 酸	478.0

[2054]

78	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-吡啶-2-磺酰胺		游 离 碱/ 酸	412.1
----	--	--	----------------	-------

[2055] [表2-14]

[2056]

参 考 实 施 例 编 号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
79	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-4'-甲基联苯-4-磺酰胺		游 离 碱/ 酸	501.2
80	N-(4-氟-3-((3-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)苯基)-吡啶-3-磺酰胺		游 离 碱/ 酸	486.1
81	N-(4-((3-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)苯基)-吡啶-3-磺酰胺		游 离 碱/ 酸	470.1
82	5-溴-N-(2-氟-5-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)-苯基)吡啶-3-磺酰胺		游 离 碱/ 酸	469.9
83	N-(2-((3-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)乙炔基)苯基)-吡啶-3-磺酰胺		游 离 碱/ 酸	470.1
84	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-1H-吡唑-5-磺酰胺		游 离 碱/ 酸	451.1

[2057] [表2-15]

[2058]

参 考 实 施 例 编 号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
85	3-叔丁基-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		游 离 碱/ 酸	467.2
86	4'-氯-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-联苯-4-磺酰胺		游 离 碱/ 酸	521.1
87	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-联苯-3-磺酰胺		游 离 碱/ 酸	487.1
88	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-4'-甲基联苯-3-磺酰胺		游 离 碱/ 酸	501.2
89	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-6-苯基吡啶-3-磺酰胺		游 离 碱/ 酸	487.9

[2059]

90	4-乙酰基-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-磺酰胺		游 离 碱/ 酸	510.1
----	--	--	----------------	-------

[2060] [表2-16]

参 考 实 施 例 编 号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
[2061]	91 N-(3-((3-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-乙炔基)苯基)-吡啶-3-磺酰胺		游 离 碱/ 酸	470.1
	92 N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-磺酰胺		游 离 碱/ 酸	482.1
	93 5-((3-氨基-2,6-二氟苯基)-乙炔基)-N-(4-甲氧基苄基)-嘧啶-2-胺		游 离 碱/ 酸	367.1
	94 5-溴-N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-N-甲基吡啶-3-磺酰胺		游 离 碱/ 酸	504.0
	95 3,5-二氯-N-(3-乙炔基-2,4-二氟苯基)-苯磺酰胺		游 离 碱/ 酸	359.9
[2062]	96 N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-5,6,7,8-四氢萘-2-苯磺酰胺		游 离 碱/ 酸	465.2

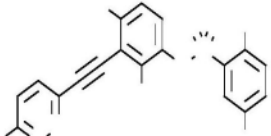
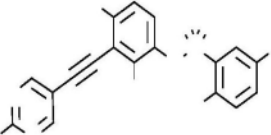
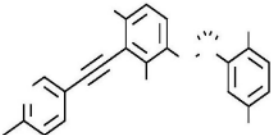
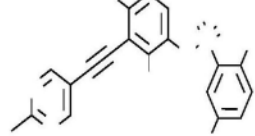
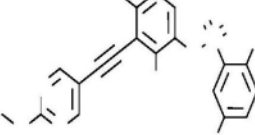
[2063] [表2-17]

[2064]

参考 实施 例 编 号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
97	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-3-氟苯-磺酰胺		游离碱/ 酸	428.0
98	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-3-(1,3-噁唑-5-基)苯-磺酰胺		游离碱/ 酸	478.1
99	N-(2,4-二氟-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基乙炔基)苯基)-5-氟吡啶-3-磺酰胺		CF ₃ COO H	430.1
100	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-5-基乙炔基)苯基)苯磺酰胺		CF ₃ COO H	479.0
101	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基乙炔基)苯基)苯磺酰胺		CF ₃ COO H	478.0
102	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		CF ₃ COO H	476.0

[2065] [表2-18]

[2066]

参考 实施 例 编 号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
103	N-(3-((6-氨基哒嗪-3-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-2,5-二氯苯-磺酰胺		CF ₃ COO H	455.0
104	2,5-二氯-N-(3-((2-氯嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-苯磺酰胺		游离碱/ 酸	471.8
105	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((6-甲基吡啶-3-基)乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		CF ₃ COO H	453.0
107	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-甲基嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		游离碱/ 酸	451.9
108	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-甲氧基嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		游离碱/ 酸	467.8

[2067] [表2-19]

[2068]

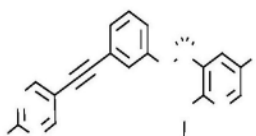
参考 实施 例 编 号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
110	5-((3-(((2,5-二氯苯基)-磺酰)氨基)-2,6-二氟苯基)-乙炔基)嘧啶-2-甲酰胺		游 离 碱/ 酸	480.9
112	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-(吡嗪-4-基乙炔基)苯基)苯磺酰胺		游 离 碱/ 酸	440.0
113	5-((3-(((2,5-二氯苯基)-磺酰)氨基)-2,6-二氟苯基)-乙炔基)嘧啶-2-羧酸甲酯		游 离 碱/ 酸	495.9
114	2,5-二氯-N-(3-((2-氟基嘧啶-5-基)乙炔基)-2,4-二氟苯基)-苯磺酰胺		游 离 碱/ 酸	462.9

[2069] [表2-20]

[2070]

参考 实施 例编 号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
115	5-氯-N-(2,4-二氟-3-((2-(1H-吡唑-5-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-3-(羟甲基)-2-甲氧基苯-磺酰胺		游 离 碱/ 酸	532.1
116	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-氟嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		游 离 碱/ 酸	455.9
117	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((6-甲氧基吡啶-3-基)乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		游 离 碱/ 酸	469.0
118	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		游 离 碱/ 酸	452.9
119	2,5-二氯-N-(2,4-二氟-3-((2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)乙炔基)苯基)-苯磺酰胺		游 离 碱/ 酸	454.9
120	N-(2-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)-3-氟吡啶-4-基)-2,5-二氯苯-磺酰胺		游 离 碱/ 酸	438.0

[2071] [表2-21]

参考 实 施例 编 号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
[2072] 121	N-(3-((2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺		游离 碱/ 酸	416.1

[2073] 实验实施例1

[2074] GCN2酶抑制试验

[2075] 测量实施例1-38、105-112、123-126、129-131、136-138、140、141、145、149、150、153、158、159、162、163、165、168、171、173-186、188-191、193的化合物的GCN2酶抑制活性。

[2076] 使用购自Carna Biosciences, Inc.的人GCN2全长蛋白(登录号Q9P2K8.3)来评价本发明的化合物的GCN2酶抑制活性。将GCN2酶保存并于-70℃使用。

[2077] 通过LanthaScreenTR-FRET(时间分辨荧光共振能量转移)方法(由ThermoFisher制造)测量试验化合物的GCN2酶抑制活性。向384孔板的每个孔中加入2μL用检测缓冲液(20mM HEPES(pH 7.5)、10mM MgCl₂、2mM DTT、0.01% Tween-20、1mM EGTA)稀释的试验化合物(6μM)(最终浓度3μM)。然后,向每个孔中加入2μL用检测缓冲液稀释的GCN2酶溶液。一部分孔中不加酶溶液,以得到对照组。在室温下孵育1小时后,加入2μL含有390nM GFP-eIF2α生理学蛋白质底物(ThermoFisher)的570μM ATP溶液。在室温下反应1小时后,向每个孔中加入2μL含有溶于其中的4nM铕标记抗eIF2α[pSer52]抗体(ThermoFisher)的TR-FRET稀释缓冲液(ThermoFisher)。在室温下静置1小时后,在平板读数器Envision(PerkinElmer制造)上进行时间分辨荧光测量。将未添加酶溶液的对照组的荧光强度作为100%抑制,以相对活性值计算每种化合物在3μM化合物浓度下的抑制活性。其结果示于表3-1、3-2中。

[2078] [表3-1]

实施例编号	抑制率	实施例编号	抑制率
[2079] 1	100%	26	99%

[2080]

2	100%	27	95%
3	99%	28	99%
4	100%	29	99%
5	99%	30	98%
6	99%	31	99%
7	100%	32	99%
8	100%	33	98%
9	99%	34	98%
10	99%	35	95%
11	99%	36	99%
12	99%	37	98%
13	99%	38	99%
14	98%	105	100%
15	100%	106	99%
16	100%	107	99%
17	99%	108	99%
18	100%	109	99%
19	98%	110	100%
20	100%	111	97%
21	99%	112	99%
22	99%	123	100%
23	100%	124	100%
24	99%	125	100%
25	99%	126	100%

[2081] [表3-2]

[2082]

实施例编号	抑制率	实施例编号	抑制率
129	99%	173	99%
130	99%	174	99%
131	99%	175	99%
136	99%	176	100%
137	99%	177	100%
138	99%	178	100%
140	99%	179	102%
141	99%	180	103%
145	99%	181	102%

149	99%	182	102%
150	99%	183	103%
153	99%	184	99%
158	99%	185	100%
159	99%	186	100%
162	99%	188	100%
163	100%	189	99%
165	96%	190	99%
168	99%	191	99%
171	100%	193	98%

[2083] 从结果可以看出,本发明的化合物具有GCN2抑制活性。

[2084] 实验实施例2

[2085] 体外细胞增殖抑制试验

[2086] 体外评价实施例1、2、4、5、7、8、10、13-15、17-20、23-26、31、33、37、38、129、130、137、138、140、141、145、149、150、153、154、158、159、162、163、165、168、171、173-193的化合物的癌细胞增殖抑制活性。

[2087] 使用McCoy的5A低氨基酸培养基(氨基酸含量25%)将获自ATCC(美国典型培养物保藏中心)的骨肉瘤细胞系U-2-OS的细胞悬浮液(40μL)接种在384板上(1000细胞/孔)。将接种的细胞孵育(37℃,5%CO₂)过夜至最长24小时。将每种实施例化合物溶解(10mM)在DMSO中,通过使用TECAN HP D300(TECAN)递送至孔,并将板孵育72小时(37℃,5%CO₂)。将未添加化合物的孔类似地作为对照组处理。在化合物处理之前(未处理组)和化合物处理后72小时向每个孔中的细胞加入(40μL/孔)经室温下平衡的Celltiter-Glo(注册商标)发光法细胞活力检测试剂(Promega KK)。孵育10分钟后,通过为细胞活力标记物的ATP的量测量细胞增殖抑制率。使用ARVO MX(PerkinElmer)测量显示ATP量的细胞的发光。基于未处理组、未添加实施例化合物溶液的对照组和添加实施例化合物的处理组的发光值,通过下式计算试验化合物在100nM的化合物浓度下的细胞增殖抑制率(%),其结果示于表4-1、4-2中。

[2088] 抑制率(%) = (1 - (处理组的发光值 - 未处理组的发光值) ÷ (对照组的发光值 - 未处理组的发光值)) × 100

[2089] [表4-1]

[2090]

实施例编号	抑制率
1	66%
2	92%
4	90%
5	91%
7	96%
8	78%
10	63%
13	70%

14	42%
15	75%
17	73%
18	63%
19	87%
20	63%
23	72%
24	37%
25	44%
26	41%
31	53%
33	40%
37	45%
38	22%

[2091] [表4-2]

[2092]

实施例编号	抑制率
129	70%
130	68%
137	75%
138	87%
140	76%
141	75%
145	69%
149	70%
150	77%
153	78%
154	70%
158	43%
159	60%
162	35%
163	88%
165	27%
168	57%
171	82%
173	76%
174	83%
175	75%
176	77%
177	72%
178	74%
179	75%
180	76%
181	80%
182	71%
183	77%
184	59%

[2093]	185	56%
	186	43%
	187	64%
	188	77%
	189	79%
	190	65%
	191	74%
	192	43%
	193	64%

[2094] 从结果可以看出,本发明的化合物具有抑制骨肉瘤细胞系U-2-OS的增殖的活性。

[2095] 实验实施例3

[2096] 体外ATF4表达抑制试验

[2097] 使用RPMI1640培养基将获自ATCC (美国典型培养物保藏中心) 的人急性淋巴细胞白血病细胞系CCRF-CEM的细胞悬浮液(40μL) (500000细胞/孔) 接种在12孔板上。将接种的细胞孵育(37℃, 5%CO₂) 过夜至最长24小时。将L-天冬酰胺酶(Sigma-Aldrich Co.LLC.) 溶解在PBS中并在各孔中处理至0.1U/mL的最终浓度。此外,将每种试验化合物溶解(10mM) 在DMSO中,通过使用TECAN HP D300 (TECAN) 递送至孔,并将板孵育4小时(37℃, 5%CO₂)。将未添加化合物的孔类似地作为对照组处理。使用蛋白质提取物(10%甘油、1%十二烷基硫酸钠、62.5mM Tris-HCl[pH7.5]、蛋白酶和磷酸酶抑制剂[Complete mini和PhosSTOP, Sigma-Aldrich Co.LLC.]) 提取蛋白质并进行蛋白质免疫印迹试验。

[2098] 用BCA蛋白质测定试剂盒(Thermo Scientific)对蛋白质提取物溶液进行蛋白质定量,在7.5-15%SDS-PAGE凝胶(DRC) 上电泳,并将凝胶中的蛋白质转移到PVDF膜上。用Starting Block T20 (PBS) 封闭缓冲液(Thermo Scientific) 封闭该膜。用Can Get Signal (注册商标) 免疫增强剂溶液I (Toyobo) 将ATF4抗体(细胞信号传导) 稀释1000倍并在4℃下反应过夜。第二天,用Can Get Signal (注册商标) 免疫增强剂溶液II (Toyobo) 将缀合HRP的抗兔免疫球蛋白(细胞信号传导) 稀释5000倍并在室温下反应1小时。其后,使用ImmunoStar LD(Wako Pure Chemical Industries,Ltd.) 进行化学发光并通过LAS-3000图像分析仪(Fuji Film Co.,Ltd.) 测量发光强度。此外,通过使用Multi Gauge Ver.3.1(Fuji Film Co.,Ltd.) 定量发光强度来数字化ATF4的表达水平。

[2099] 基于未添加实施例化合物溶液的对照组和添加实施例化合物的处理组的ATF4表达水平,通过下式计算试验化合物在400nM的化合物浓度下的ATF4表达抑制率(%),其结果示于表5中。

[2100]
$$\text{ATF4表达抑制率}(\%) = (1 - (\text{处理组的ATF4表达水平}) \div (\text{对照组的ATF4表达水平})) \times 100$$

[2101] [表5]

[2102]	化合物名称	体外ATF4表达抑制率(%)
	实施例7	97

实施例4

97

[2103] 从结果可以看出,本发明的化合物具有在体外L-天冬酰胺酶存在下抑制ATF4表达的活性。

[2104] 实验实施例4

[2105] 体内ATF4表达抑制试验

[2106] 将获自ATCC(美国典型培养物保藏中心)的100万人急性淋巴细胞白血病细胞系CCRF-CEM悬浮于Matrigel溶液(Corning)中并通过注射皮下植入6周龄雌性SCID小鼠(CLEA Japan, Inc.)中。选择植入后其中移植肿瘤尺寸达到约200-1000mm³肿瘤体积的小鼠,每组3只小鼠用于实验。在肿瘤去除前32小时和8小时以1000U/kg的剂量皮下施用L-天冬酰胺酶(Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.)。在肿瘤去除前8小时以10mg/kg的剂量经口施用化合物的0.5%甲基纤维素悬浮液。肿瘤去除后,使用含蛋白质提取物(10%甘油、1%十二烷基硫酸钠、62.5mM Tris-HCl[pH 7.5]、蛋白酶和磷酸酶抑制剂[Complete mini和PhosSTOP, Sigma-Aldrich Co. LLC.]的Lysing Matrix I管(安倍生物医疗(MP Biomedicals))提取蛋白质并进行蛋白质免疫印迹试验。

[2107] 用BCA蛋白质测定试剂盒(Thermo Scientific)对蛋白质提取物溶液进行蛋白质定量,在7.5-15%SDS-PAGE凝胶(DRC)上电泳,并将凝胶中的蛋白质转移到PVDF膜上。用Starting Block T20(PBS)封闭缓冲液(Thermo Scientific)封闭该膜。用Can Get Signal(注册商标)免疫增强剂溶液I(Toyobo)将ATF4抗体(细胞信号传导)稀释1000倍并在4℃下反应过夜。第二天,用Can Get Signal(注册商标)免疫增强剂溶液II(Toyobo)将缀合HRP的抗兔免疫球蛋白(细胞信号传导)稀释5000倍并在室温下反应1小时。其后,使用ImmunoStar LD(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)进行化学发光并通过LAS-3000图像分析仪(Fuji Film Co., Ltd.)测量发光强度。此外,通过使用Multi Gauge Ver.3.1(Fuji Film Co., Ltd.)定量发光强度来数字化ATF4的表达水平。

[2108] 基于经口施用不含实施例化合物的0.5%甲基纤维素悬浮液的对照组和经口施用实施例化合物悬浮液的处理组的ATF4表达水平,通过下式计算试验化合物在化合物剂量10mg/kg下的ATF4表达抑制率(%),其结果示于表6中。

[2109] $\text{ATF4表达抑制率}(\%) = (1 - (\text{处理组的ATF4表达水平}) \div (\text{对照组的ATF4表达水平})) \times 100$

[2110] [表6]

化合物名称	体内ATF4表达抑制率(%)
实施例14	63
实施例7	74
实施例4	76

[2112] 从上面的结果可以看出,本发明的化合物具有在体内L-天冬酰胺酶存在下抑制ATF4表达的活性。

[2113] 实验实施例5

[2114] 组合使用天冬酰胺酶的体外肿瘤增殖抑制试验

[2115] 使用RPMI1640培养基将获自ATCC(美国典型培养物保藏中心)的人急性淋巴细胞白血病细胞系CCRF-CEM的细胞悬浮液(40μL)(5000细胞/孔)接种在384孔板上。将接种的细

胞孵育 (37℃, 5%CO₂) 过夜至最长24小时。将L-天冬酰胺酶 (Sigma-Aldrich Co.LLC.) 溶解在PBS中并在各孔中处理至0.1U/mL的最终浓度。此外,将每种试验化合物溶解 (10mM) 在DMSO中,通过使用TECAN HP D300 (TECAN) 递送至孔,并将板孵育72小时 (37℃, 5%CO₂)。将未添加化合物的孔类似地作为对照组处理。在化合物处理后72小时向每个孔中的细胞加入经室温下平衡的Celltiter-Glo (注册商标) 发光法细胞活力检测试剂 (Promega KK) (40μL/孔)。孵育10分钟后,通过为细胞活力标记物的ATP的量测量细胞增殖抑制率。

[2116] 使用ARVO MX (PerkinElmer) 测量显示ATP量的细胞的发光。基于未添加试验化合物溶液的对照组和添加试验化合物的处理组的发光值,通过下式计算试验化合物在100nM的化合物浓度下的细胞增殖抑制率(%),其结果示于表7中。

[2117] 抑制率(%) = (1 - (处理组的发光值) ÷ (对照组的发光值)) × 100

[2118] [表7]

[2119]	化合物名称	体外细胞增殖抑制率(%)
	实施例7	90
	实施例4	89

[2120] 从上面的结果可以看出,本发明的化合物和L-天冬酰胺酶的组合使用具有抑制人急性淋巴细胞白血病细胞系CCRF-CEM的增殖的活性。

[2121] 实验实施例6

[2122] 组合使用天冬酰胺酶的体内肿瘤增殖抑制试验

[2123] 将获自ATCC (美国典型培养物保藏中心) 的100万人急性淋巴细胞白血病细胞CCRF-CEM悬浮于Matrigel溶液 (Corning) 中并通过注射皮下植入6周龄雌性SCID小鼠 (CLEA Japan, Inc.) 中。选择植入后其中移植肿瘤尺寸达到约200mm³肿瘤体积的小鼠,每组5只小鼠用于实验。经口施用化合物的0.5%甲基纤维素悬浮液,每天两次,持续9天。每种化合物每天施用两次,实施例14和实施例7的剂量为10mg/kg,实施例4的剂量为6mg/kg。每天一次以1000U/kg的剂量皮下施用L-天冬酰胺酶 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.)。在施用开始前一天和施用第9天测量肿瘤直径,并通过式1计算肿瘤体积。

[2124] 式1: 肿瘤体积 = 长轴 × 短轴 × 短轴 × (1/2)

[2125] 通过式2计算肿瘤增殖抑制率(%)。

[2126] 式2: 肿瘤增殖抑制率(%) = (1 - (T9-T0) / (C9-C0)) × 100

[2127] T9: 施用第9天试验药物施用组的平均肿瘤体积, T0: 施用开始前一天试验药物施用组的平均肿瘤体积, C9: 施用第9天对照组的平均肿瘤体积, C0: 施用开始前一天对照组的平均肿瘤体积

[2128] 各试验化合物的肿瘤增殖抑制率结果示于表8中。

[2129] [表8]

	化合物名称	体内肿瘤增殖抑制率(%) GCN2 抑制剂, L-天冬酰胺酶, 组合使用
[2130]	实施例 14	1, 5, 64
	实施例 7	7, 5, 65
	实施例 4	2, 5, 60

[2131] 从上面的结果可以看出,本发明的化合物和L-天冬酰胺酶的组合使用在显示天冬酰胺酶抗性的急性淋巴细胞白血病细胞的小鼠异种移植模型中具有优异的抗肿瘤效果。

[2132] 制剂实施例1(制备胶囊)

[2133] 1) 实施例1的化合物30mg

[2134] 2) 细粉纤维素10mg

[2135] 3) 乳糖19mg

[2136] 4) 硬脂酸镁1mg

[2137] 总计60mg

[2138] 混合1)、2)、3)和4)并填充在明胶胶囊中。

[2139] 制剂实施例2(制备片剂)

[2140]	1) 实施例1的化合物	30g
	2) 乳糖	50g
	3) 玉米淀粉	15g
	4) 羧甲基纤维素钙	44g
	5) 硬脂酸镁	1g
	1000片总计	140g

[2141] 将如上的量的1)、2)、3)和30g的4)与水捏合,真空干燥并过筛。将过筛的粉末与14g的4)和1g的5)混合,并用压片机冲压混合物。这样,获得每片含30mg实施例1化合物的1000个片剂。

[2142] [工业实用性]

[2143] 本发明的化合物可具有GCN2抑制作用并预期可用于预防或治疗包括癌症等在内的GCN2相关疾病。

[2144] 本申请基于在日本提交的专利申请号2016-158038和2017-016275,其内容全部包含在本文中。