(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116635028 A
(43)申请公布日 2023.08.22

(21)申请号 202280009131.9
(22)申请日 2022.01.05
(30)优先权数据
279972 2021.01.05 IL
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.07.05
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/011203 2022.01.05
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/150316 EN 2022.07.14
(71)申请人 艾尼莫生物科技公司
地址 美国新泽西州
(72)发明人 大卫·威廉·谢泼德
詹森·保罗·蒂尔尼
阿维亚德·曼达比
艾里斯·阿尔罗伊
里纳·瓦色尔曼 王尧德 李海唐
尤尼·谢因伯格
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 王玮玮 郑霞
(51)Int.Cl.
A61K 31/4196(2006.01)

权利要求书50页 说明书296页 附图3页

(54)发明名称

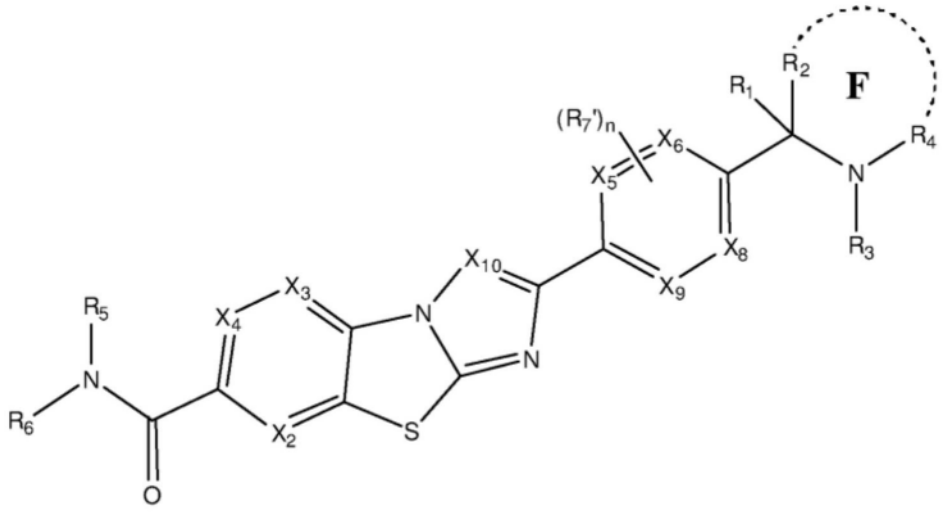
c-MYC mRNA翻译调节剂及其在治疗癌症中的用途

(57)摘要

本发明涉及新颖的c-MYC mRNA翻译调节剂、其组合物和制备方法以及其在治疗癌症中的用途。

CN 116635028 A

1.一种化合物,由式I(h)的结构表示:



I(h)

其中

环F不存在或者是被取代的或未被取代的、饱和的或不饱和的4元-8元杂环(例如,吡咯烷、吡啶、咪唑、嘧啶、三唑、噁二唑、吡唑);

R_1和R_2各自独立地是H、F、Cl、Br、I、OH、SH或CF_3、被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基、被取代的或未被取代的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基;

或者R_1和R_2被连接以形成C_3-C_8碳环或杂环(例如,环丙基);

或者R_2和R_4被连接以形成按照上文所定义的环F(例如,吡咯烷、吡啶、嘧啶、三唑、噁二唑、吡唑),

其中如果环F是芳香族的,则R_1和/或R_3不存在;

R_3和R_4各自独立地是H、Me、被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基(例如,甲氧基亚乙基、甲基氨基乙基、氨基乙基)、-R_8-O-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-CH_3)、R_8-N(R_{10})(R_{11})(例如,$(CH_2)_2$-NH(CH_3))、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丙基)、被取代的或未被取代的5元-7元杂环(例如,吡咯烷、甲基吡咯烷、哌啶)、或R_{20};或者

R_3和R_4被连接以形成3元-8元杂环(例如,吡咯烷、吡咯烷酮、2-氧代吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪、咪唑);

X_2、X_3和X_4各自独立地是氮或CH;

X_5、X_6、X_7、X_8和X_9各自独立地是氮原子或碳原子;

X_{10}是N、CH或C(R);

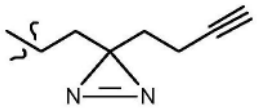
R_5是H或C_1-C_5直链或支链的烷基(例如,甲基);

R_6是R_8-(被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的单个3元-10元杂环、稠合的3元-10元杂环或螺3元-10元杂环)(例如,$(CH_2)_3$-哌啶、$(CH_2)_3$-4-氟-哌啶)、R_8-N(R_{10})(R_{11})(例如,$(CH_2)_3$-N(CH_2CH_3)$_2$);

R_7'各自独立地是H、F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}、R_8-(C_3-C_8环烷基)、R_8-(3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_8-N(R_{10})(R_{11})、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B(OH)$_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、

NHCO-N(R_{10})(R_{11})、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR、C(O)N(R_{10})(R_{11})、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,异丙基、甲基、乙基)、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基(例如,CHF_2)、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基(例如,甲氧基)、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丙基)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,吗啉、吡喃、氧杂环丁烷、吡咯烷、咪唑、哌嗪、哌啶、二噁唑、2-氧代吡咯烷)、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基;

R_{20}由以下结构表示:



R是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,甲基、乙基、CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3、CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3)、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基(例如,CHF_2、CF_3、CF_2CH_3、CH_2CF_3、$CF_2CH_2CH_3$、$CH_2CH_2CF_3$、$CF_2CH(CH_3)_2$、$CF(CH_3)$-$CH(CH_3)_2$)、R_8-芳基(例如,CH_2-Ph)、-R_8-O-R_8-O-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-CH_3)、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-CH_3)、被取代的或未被取代的芳基(例如,苯基)、被取代的或未被取代的杂芳基(例如,吡啶(2-吡啶、3-吡啶和4-吡啶));

R_{30}是H、R_{20}、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,甲基、乙基、CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3、CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3)、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基(例如,CHF_2、CF_3、CF_2CH_3、CH_2CF_3、$CF_2CH_2CH_3$、$CH_2CH_2CF_3$、$CF_2CH(CH_3)_2$、$CF(CH_3)$-$CH(CH_3)_2$)、R_8-芳基(例如,CH_2-Ph)、-R_8-O-R_8-O-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-CH_3)、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-CH_3)、被取代的或未被取代的芳基(例如,苯基)、被取代的或未被取代的杂芳基(例如,吡啶(2-吡啶、3-吡啶和4-吡啶));

每个R_8独立地是$[CH_2]_p$,

其中p介于1和10之间;

R_9是$[CH]_q$、$[C]_q$,

其中q介于2和10之间;

R_{10}和R_{11}各自独立地是H、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的烷基(例如,甲基、乙基、CH_2-CH_2-O-CH_3、CH_2CF_3、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的卤代烷基、CH_2CF_3、C_1-C_5直链或支链的烷氧基(例如,O-CH_3)、R_{20}、C(O)R或S(O)$_2$R;

或者R_{10}和R_{11}被连接以形成被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,哌嗪、哌啶),

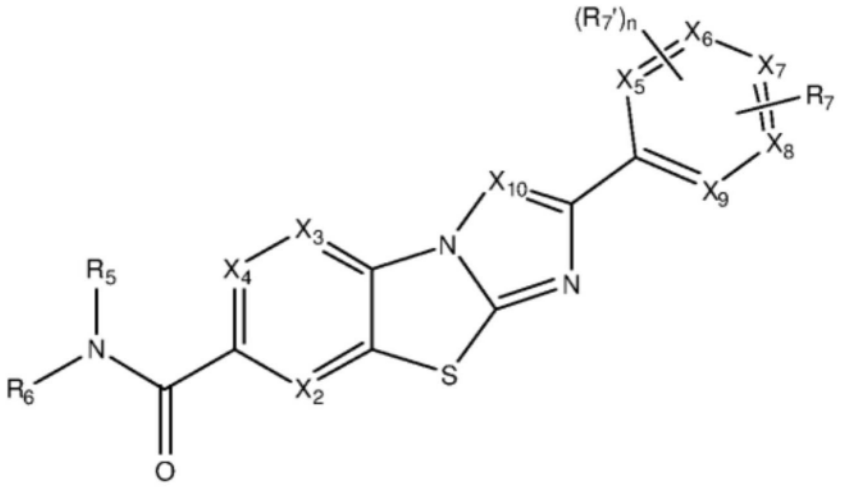
n是介于0和4之间的整数(例如,1、2);

或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、水合物、N-氧化物、反向酰胺类似物、同位素变体(例如,氘化类似物)、药物产品或其任何组合。

2.根据权利要求1所述的化合物，其中R_1是H；R_3是H；R_2是H，R_4是H或环丙基，或者R_2和R_4被连接以形成吡咯烷；R_7’是H、F、Cl或CHF_2；R_6是$(CH_2)_3$-哌啶、$(CH_2)_3$-4-氟-哌啶或$(CH_2)_3$-N$(CH_2CH_3)_2$；或其任何组合。

3.根据权利要求1所述的化合物，其中所述化合物是大体上纯的单一立体异构体。

4.一种化合物，由式(I)的结构表示：



(I)

其中

X_2、X_3和X_4各自独立地是氮或CH；

X_5、X_6、X_7、X_8和X_9各自独立地是氮原子或碳原子；

X_{10}是N、CH或C(R)；

R_5是H或C_1-C_5直链或支链的烷基；

R是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基、R_8-芳基、-R_8-O-R_8-O-R_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基；

每个R_8独立地是$[CH_2]_p$，

其中p介于1和10之间；

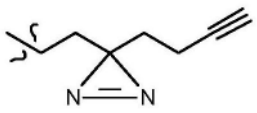
R_9是$[CH]_q$、$[C]_q$，

其中q介于2和10之间；

R_{10}和R_{11}各自独立地是H、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的烷基、甲基、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的卤代烷基、CH_2CF_3、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、R_{20}、C(O)R或$S(O)_2R$；

或者R_{10}和R_{11}被连接以形成被取代的或未被取代的3元-8元杂环；

R_{20}由以下结构表示：



n是介于0和4之间的整数(例如，1、2)；

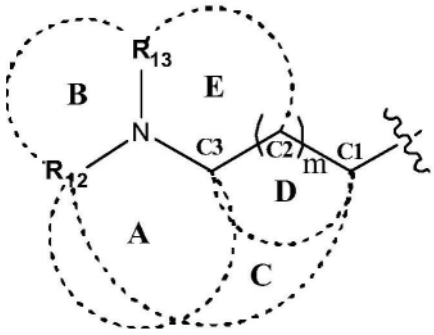
和

备选方案1-5中的任一种发生：

1.

R_6是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}、R_8-S-R_{10}、$(CH_2)_3$-S-$(CH_2)_2CH_3$、R_8-NHC(O)-R_{10}、-O-R_8-R_{10}、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)、R_8-(被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的单个3元-10元杂环、稠合的3元-10元杂环或螺3元-10元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、R_8-$N(R_{10})(R_{11})$、$(CH_2)_3$-$N(CH_2CH_3)_2$、$(CH_2)_3$-NH_2、$(CH_2)_3$-$N(CH_2CH_3)(CH_2CF_3)$、R_9-R_8-$N(R_{10})(R_{11})$、$B(OH)_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-$N(R_{10})(R_{11})$、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR、C(O)N$(R_{10})(R_{11})$、SO_2R、$SO_2N(R_{10})(R_{11})$、$CH(CF_3)(NH\text{-}R_{10})$、$C_1$-$C_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、$C_1$-$C_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、$C_1$-$C_5$直链或支链的卤代烷基或$C_3$-$C_8$环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的被取代的或未被取代的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的R_8-芳基或被取代的或未被取代的苄基；

或者R_6由式Bi的结构表示：



Bi

其中

m是0或1；并且

R_{12}是R_{20}或C_1-C_5 C(O)-烷基，并且R_{13}是R_{30}；或者

R_{12}和R_{13}两者都是H；或者

R_{12}和R_{13}各自独立地是H或被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基；或者

R_{12}和C3被连接以形成环A，并且R_{13}是R_{30}；或者

R_{12}和R_{13}被连接以形成环B；或者

R_{12}和C1被连接以形成环C，并且R_{13}是R_{30}；或者

C1和C3被连接以形成环D，并且R_{12}和R_{13}各自独立地是R_{30}；或者

R_{13}和C2被连接以形成环E，m是1，并且R_{12}是R_{30}；或者

R_{12}和R_{13}被连接以形成环B，并且C1和C3被连接以形成环D；

其中

环A、环C和环E各自独立地是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环；

环B是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环；以及

环D是被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基；

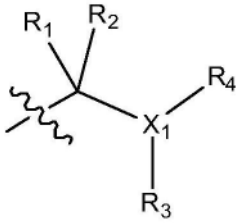
或者R_6和R_5被连接以形成被取代的或未被取代的5元-8元杂环；

R_{30}是H、R_{20}、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基、R_8-芳基、-R_8-O-R_8-O-R_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基；

和

R_7是O-R_{20}、被取代的或未被取代的4元-7元杂环(吡咯烷、吡咯烷酮、吗啉、氧杂环丁烷、咪唑、四氢吡喃、三唑、噁二唑、吡唑)、被取代的或未被取代的芳基、R_8-(被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的单个3元-8元杂环、稠合的3元-8元杂环或螺3元-8元杂环)；

或者R_7由式A的结构表示：



A

其中

X_1是N或O；

R_1和R_2各自独立地是H、F或CF_3；或者R_1和R_2被连接以形成C_3-C_8碳环(例如，环丙基)或杂环；并且

R_3和R_4各自独立地是H、Me、被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、环丙基、被取代的或未被取代的5元-7元杂环、或R_{20}；

或者R_3和R_4被连接以形成3元-8元杂环；

其中如果X_1是O，则R_4不存在；

和

R_7'是H、F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}、R_8-(C_3-C_8环烷基)、R_8-(3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、R_8-$N(R_{10})(R_{11})$、R_9-R_8-$N(R_{10})(R_{11})$、$B(OH)_2$、-OCH_2Ph、COOH、C(O)H、-C(O)NH_2、SO_2R、$SO_2N(R_{10})(R_{11})$、$CH(CF_3)(NH\text{-}R_{10})$、$C_1$-$C_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、甲基、$C_1$-$C_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、$C_1$-$C_5$直链或支链的卤代烷基或$C_3$-$C_8$环状卤代烷基、$CHF_2$、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团($CH_2$)被氧原子替换的$C_1$-$C_5$直链或支链的烷氧基或$C_3$-$C_8$环状烷氧基、$C_1$-$C_5$直链或支链的硫代烷氧基、$C_1$-$C_5$直链或支链的卤代烷氧

基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、环丙基、被取代的或未被取代的3元-8元杂环、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基；

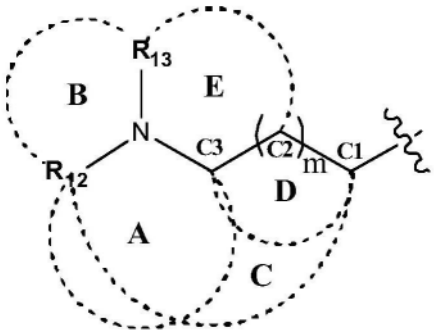
或者R_7和R_7'被连接以形成5元或6元被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的碳环或杂环；

或

2.

R_6是-R_8-O-R_{10}、R_8-S-R_{10}、R_8-NH_2、R_8-NHC(O)-R_{10}、R_8-C(O)N(R_{10})(R_{11})、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)、$(CH_2)_3$-吡喃、CH_2-四氢呋喃、CH_2-二氧杂环己烷、CH_2-甲基-THF、CH_2-四氢呋喃、CH_2-氧杂-氮杂螺癸烷、CH_2-氮杂螺庚烷、$(CH_2)_3$-二甲基吡唑、CH_2-甲基-氮杂环丁烷、CH_2-氮杂螺庚烷、CH_2-吡咯烷、$(CH_2)_3$-吡咯烷，其全部能够是被取代的或未被取代的苄基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基；

或者R_6由式Bi的结构表示：



Bi

其中

m是0或1；并且

R_{12}是R_{20}或C_1-C_5 C(O)-烷基，并且R_{13}是R_{30}；或者

R_{12}和R_{13}两者都是H；或者

R_{12}和C3被连接以形成环A，并且R_{13}是R_{30}；或者

R_{12}和R_{13}被连接以形成被取代的或未被取代的吡咯烷环、哌嗪、硫代吗啉1,1-二氧化物、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、吡唑、咪唑、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷或二氮杂双环[2.2.1]庚烷；或者

R_{12}和C1被连接以形成环C，并且R_{13}是R_{30}；或者

C1和C3被连接以形成环D，并且R_{12}和R_{13}各自独立地是R_{30}；或者

R_{13}和C2被连接以形成环E，m是1，并且R_{12}是R_{30}；或者

R_{12}和R_{13}被连接以形成环B，并且C1和C3被连接以形成环D；其中

环A、环C和环E各自独立地是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环；

环B是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环；以及

环D是被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基；

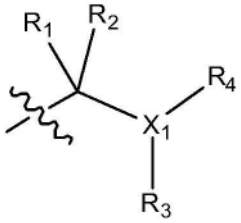
R_{30}是H、R_{20}、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、CF_3、CN、NO_2、C_1-

C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基、R_8-芳基、-R_8-O-R_8-O-R_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基；

和

R_7是F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、SR_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-S-R_{10}、R_8-(C_3-C_8环烷基)、R_8-(被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的单个3元-8元杂环、稠合的3元-8元杂环或螺3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_8-N(R_{10})(R_{11})、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B(OH)$_2$、-OCH_2Ph、COOH、C(O)H、-C(O)NH_2、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、被取代的或未被取代的4元-7元杂环、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基；

或者R_7由式A的结构表示：



A

其中

X_1是N或O；

R_1和R_2各自独立地是H、F或CF_3；或者R_1和R_2被连接以形成C_3-C_8碳环或杂环；

R_3和R_4各自独立地是H、Me、被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、被取代的或未被取代的5元-6元杂环、或R_{20}；或者R_3和R_4被连接以形成3元-8元杂环；

其中如果X_1是O，则R_4不存在；

和

R_7'是H、F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}、R_8-(C_3-C_8环烷基)、R_8-(3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_8-N(R_{10})(R_{11})、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B(OH)$_2$、-OCH_2Ph、COOH、C(O)H、-C(O)NH_2、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、被取代的或未被取代的3元-8

元杂环、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基；

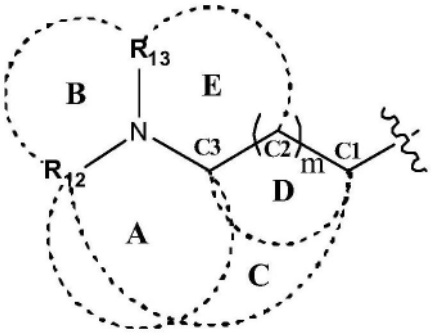
或者R_7和R_7'被连接以形成5元或6元被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的碳环或杂环；

或

3.

R_6是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}、R_8-S-R_{10}、$(CH_2)_3$-S-$(CH_2)_2CH_3$、R_8-NHC(O)-R_{10}、-O-R_8-R_{10}、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)、R_8-(被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的单个3元-10元杂环、稠合的3元-10元杂环或螺3元-10元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_8-N(R_{10})(R_{11})、$(CH_2)_3$-N$(CH_2CH_3)_2$、$(CH_2)_3$-NH_2、$(CH_2)_3$-N(CH_2CH_3)(CH_2CF_3)、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B$(OH)_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-N(R_{10})(R_{11})、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR、C(O)N(R_{10})(R_{11})、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的被取代的或未被取代的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的R_8-芳基或被取代的或未被取代的苄基；

或者R_6由式Bi的结构表示：



Bi

其中

m是0或1；并且

R_{12}是R_{20}或C_1-C_5 C(O)-烷基，并且R_{13}是R_{30}；或者

R_{12}和R_{13}两者都是H；或者

R_{12}和R_{13}各自独立地是H或被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基；或者

R_{12}和C3被连接以形成环A，并且R_{13}是R_{30}；或者

R_{12}和R_{13}被连接以形成环B；或者

R_{12}和C1被连接以形成环C，并且R_{13}是R_{30}；或者

C1和C3被连接以形成环D，并且R_{12}和R_{13}各自独立地是R_{30}；或者

R_{13}和C2被连接以形成环E，m是1，并且R_{12}是R_{30}；或者

R_{12}和R_{13}被连接以形成环B，并且C1和C3被连接以形成环D；

其中

环A、环C和环E各自独立地是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环；

环B是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环；以及

环D是被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基；

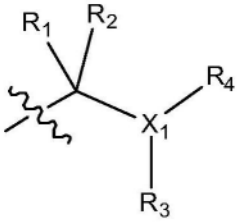
或者R_6和R_5被连接以形成被取代的或未被取代的5元-8元杂环；

R_{30}是H、R_{20}、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基、R_8-芳基、-R_8-O-R_8-O-R_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基；

和

R_7是Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、SR_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-S-R_{10}、R_8-(C_3-C_8环烷基)、R_8-(被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、稠合的3元-8元杂环或螺3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、R_8-$N(R_{10})(R_{11})$、R_9-R_8-$N(R_{10})(R_{11})$、$B(OH)_2$、-OCH_2Ph、COOH、C(O)H、-C(O)NH_2、SO_2R、$SO_2N(R_{10})(R_{11})$、$CH(CF_3)(NH-R_{10})$、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、被取代的或未被取代的4元-7元杂环、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基；

或者R_7由式A的结构表示：



A

其中

X_1是N或O；

R_1和R_2各自独立地是H、F或CF_3；或者R_1和R_2被连接以形成C_3-C_8碳环或杂环；

R_3和R_4各自独立地是H、Me、被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、被取代的或未被取代的5元-7元杂环、或R_{20}；或者R_3和R_4被连接以形成3元-8元杂环；

其中如果X_1是O，则R_4不存在；

和

R_7'是F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}、R_8-(C_3-C_8环烷基)、R_8-(3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_8-N(R_{10})(R_{11})、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B(OH)$_2$、-OCH_2Ph、COOH、C(O)H、-C(O)NH_2、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、被取代的或未被取代的3元-8元杂环、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基；

或者R_7和R_7'被连接以形成5元或6元被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的碳环或杂环；

其中R_7'不同于R_7;并且

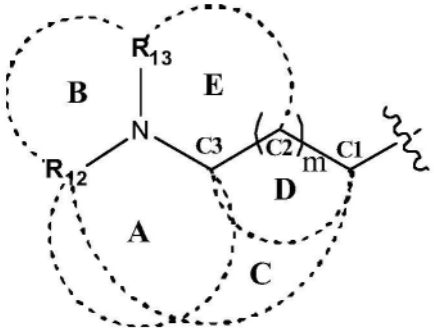
其中n不是0；

或

4.

R_6是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}、R_8-S-R_{10}、(CH_2)$_3$-S-(CH_2)$_2CH_3$、R_8-NHC(O)-R_{10}、-O-R_8-R_{10}、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)、R_8-(被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的单个3元-10元杂环、稠合的3元-10元杂环或螺3元-10元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_8-N(R_{10})(R_{11})、(CH_2)$_3$-N(CH_2CH_3)$_2$、(CH_2)$_3$-NH_2、(CH_2)$_3$-N(CH_2CH_3)(CH_2CF_3)、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B(OH)$_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-N(R_{10})(R_{11})、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR、C(O)N(R_{10})(R_{11})、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的被取代的或未被取代的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的R_8-芳基或被取代的或未被取代的苄基；

或者R_6由式Bi的结构表示：



Bi

其中

m是0或1;并且

R_{12}是R_{20}或C_1-C_5 C(O)-烷基,并且R_{13}是R_{30};或者

R_{12}和R_{13}两者都是H;或者

R_{12}和R_{13}各自独立地是H或被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基;或者

R_{12}和C3被连接以形成环A,并且R_{13}是R_{30};或者

R_{12}和R_{13}被连接以形成环B;或者

R_{12}和C1被连接以形成环C,并且R_{13}是R_{30};或者

C1和C3被连接以形成环D,并且R_{12}和R_{13}各自独立地是R_{30};或者

R_{13}和C2被连接以形成环E,m是1,并且R_{12}是R_{30};或者

R_{12}和R_{13}被连接以形成环B,并且C1和C3被连接以形成环D;其中

环A、环C和环E各自独立地是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环;

环B是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环;以及

环D是被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基;

或者R_6和R_5被连接以形成被取代的或未被取代的5元-8元杂环;

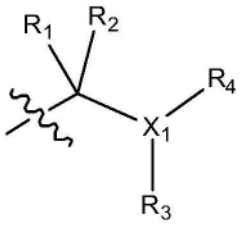
R_{30}是H、R_{20}、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基、R_8-芳基、-R_8-O-R_8-O-R_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基;

和

R_7是H、F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、SR_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-S-R_{10}、R_8-(C_3-C_8环烷基)、R_8-(被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、稠合的3元-8元杂环或螺3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、R_8-$N(R_{10})(R_{11})$、R_9-R_8-$N(R_{10})(R_{11})$、$B(OH)_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-$N(R_{10})(R_{11})$、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR、C(O)$N(R_{10})(R_{11})$、SO_2R、$SO_2N(R_{10})(R_{11})$、$CH(CF_3)$(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)

被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、被取代的或未被取代的4元-7元杂环、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基；

或者R_7由式A的结构表示：



A

其中

X_1是N或O；

R_1和R_2各自独立地是H、F或CF_3；或者R_1和R_2被连接以形成C_3-C_8碳环或杂环；

R_3和R_4各自独立地是H、Me、被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、环丙基、被取代的或未被取代的5元-7元杂环、或R_{20}；或者R_3和R_4被连接以形成3元-8元杂环；

其中如果X_1是O，则R_4不存在；

和

R_7'是H、F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}、R_8-(C_3-C_8环烷基)、R_8-(3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_8-N(R_{10})(R_{11})、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B(OH)$_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-N(R_{10})(R_{11})、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR、C(O)N(R_{10})(R_{11})、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、甲基、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、被取代的或未被取代的3元-8元杂环、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基；

或者R_7和R_7'被连接以形成5元或6元被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的碳环或杂环；

其中X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、X_9或X_{10}中的至少一个是N；

或

5.

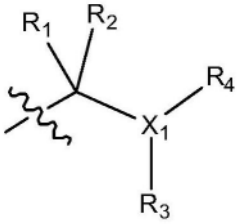
R_5和R_6被连接以形成被取代的或未被取代的5元-7元杂环(例如，氮杂环庚烷、哌嗪)；

和

R_7是H、F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、SR_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-S-R_{10}、R_8-(C_3-C_8环烷

基)、R_8-(被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、稠合的3元-8元杂环或螺3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、$-CH_2CN$、$-R_8CN$、$R_8-N(R_{10})(R_{11})$、$R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})$、$B(OH)_2$、$-OCH_2Ph$、COOH、C(O)H、$-C(O)NH_2$、$SO_2R$、$SO_2N(R_{10})(R_{11})$、$CH(CF_3)(NH-R_{10})$、$C_1$-$C_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、$C_1$-$C_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、$C_1$-$C_5$直链或支链的卤代烷基或$C_3$-$C_8$环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、被取代的或未被取代的4元-7元杂环、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基;

或者R_7由式A的结构表示:



A

其中

X_1是N或O;

R_1和R_2各自独立地是H、F或CF_3;或者R_1和R_2被连接以形成C_3-C_8碳环或杂环;

R_3和R_4各自独立地是H、Me、被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、被取代的或未被取代的5元-7元杂环、或R_{20};或者R_3和R_4被连接以形成3元-8元杂环;

其中如果X_1是O,则R_4不存在;

和

R_7'是H、F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、$-R_8-O-R_{10}$、R_8-(C_3-C_8环烷基)、R_8-(3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、$-CH_2CN$、$-R_8CN$、$R_8-N(R_{10})(R_{11})$、$R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})$、$B(OH)_2$、$-OCH_2Ph$、COOH、C(O)H、$-C(O)NH_2$、$SO_2R$、$SO_2N(R_{10})(R_{11})$、$CH(CF_3)(NH-R_{10})$、$C_1$-$C_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、$C_1$-$C_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、$C_1$-$C_5$直链或支链的卤代烷基或$C_3$-$C_8$环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、被取代的或未被取代的3元-8元杂环、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基;

或者R_7和R_7'被连接以形成5元或6元被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的碳环或杂环;

或其药学上可接受的盐、光学异构体、互变异构体、水合物、N-氧化物、反向酰胺类似物、同位素变体(诸如氘化类似物)、药物产品或其任何组合。

5.根据权利要求4所述的化合物,选自以下:

化合物编号	化合物名称
102	氮杂环庚烷-1-基(2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)甲酮
104	氮杂环庚烷-1-基(2-(4-氟苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)甲酮
105	2-(4-氟苯基)-N-(3-(丙基硫基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
106	氮杂环庚烷-1-基(2-(4-乙氧基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)甲酮
110	N-(3-乙酰胺基丙基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
114	(S)-N-(吡咯烷-3-基甲基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐
115	N-(3-氨基丙基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
116	(R)-N-(吡咯烷-3-基甲基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐
117	N-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
119	(S)-N-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-2-(3-甲氧基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
122	N-(2-氨基乙基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
127	(R)-N-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-2-(3-甲氧基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
135	N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
138	N-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
139	N-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
140	N-(哌啶-4-基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
141	哌嗪-1-基(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)甲酮
149	N-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
151	N-((1r,3r)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
153	2-([1,1'-联苯基]-3-基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
156	N-(2-(吡咯烷-2-基)乙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
157	N-((1s,3s)-3-(甲基氨基)环丁基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐
158	N-((1r,3r)-3-(甲基氨基)环丁基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐
159	N-(3-氧代-3-(吡咯烷-1-基)丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
161	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(吡啶-4-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
163	2-(4-(氨基甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
165	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(5-甲基吡啶-3-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
168	N-(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)哌啶-4-甲酰胺
170	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(3-吗啉基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺

171	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
173	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
179	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
194	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-甲基吡啶-2-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
218	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(2,2,2-三氟-1-(甲基氨基)乙基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
248	*N-(3-(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
265	*N-(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)哌嗪-1-甲酰胺*
266	*4-(二乙基氨基)-N-(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)丁酰胺*
267	*1-(2-(二乙基氨基)乙基)-3-(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)脲*
268	*2-(4-(1H-咪唑-2-基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
276	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
277	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(羟甲基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
288	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
289	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
290	*2-(4-(氨基甲基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
292	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(((2-甲氧基乙基)氨基)甲基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
293	*(R)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(2,2,2-三氟-1-(甲基氨基)乙基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
294	*(S)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(2,2,2-三氟-1-(甲基氨基)乙基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
298	*2-(4-(氨基甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
299	*2-(3-(氨基甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
300	*2-(4-((环丙基氨基)甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
304	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-7-甲酰胺*
305	*2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-7-甲酰胺*

306	*N-(3-(哌啶-1-基)丙基)-2-(吡啶-4-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
307	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-吗啉基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
308	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(3-(氧杂环丁烷-3-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
313	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(哒嗪-4-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
314	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
315	*2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
316	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-7-甲酰胺*
317	*2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-7-甲酰胺*
318	*2-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
319	*2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺*
324	*(R)-N-((1-(2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-双吖丙啶-3-基)乙基)吡咯烷-3-基)甲基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
325	*(S)-N-((1-(2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-双吖丙啶-3-基)乙基)吡咯烷-3-基)甲基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
326	*2-(2-(2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-双吖丙啶-3-基)乙氧基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
327	*2-(3-(2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-双吖丙啶-3-基)乙氧基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
328	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺*
330	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(嘧啶-4-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
331	*2-(4-((环丙基氨基)甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
332	*2-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
334	*2-(4-((环丙基氨基)甲基)-2,5-二氟苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
338	*2-(4-(氨基氟甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
339	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
340	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
341	*2-(4-(1H-吡唑-5-基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*

342	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
343	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(((2-(甲基氨基)乙基)氨基)甲基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
344	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
345	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(吗啉基甲基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
346	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(哌嗪-1-基甲基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
347	*2-(4-((1H-咪唑-2-基)甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
348	*2-(4-(氨基甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺*
349	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺*
351	*2-(4-(氨基甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
354	*2-(4-(氨基甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-7-甲酰胺*
355	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-7-甲酰胺*
356	*2-(4-(氨基甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-7-甲酰胺*
357	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-7-甲酰胺*
358	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-7-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-甲酰胺*
359	*7-(4-(氨基甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-甲酰胺*
360	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-7-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-甲酰胺*
361	*7-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-甲酰胺*
366	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(3-氟吡啶-4-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
367	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(2-氟-4-(氧杂环丁烷-3-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
368	*2-(4-((环丙基氨基)甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
369	*2-(4-(氨基甲基)-2-氯苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
370	*2-(4-(氨基甲基)-2-环丙基苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并*

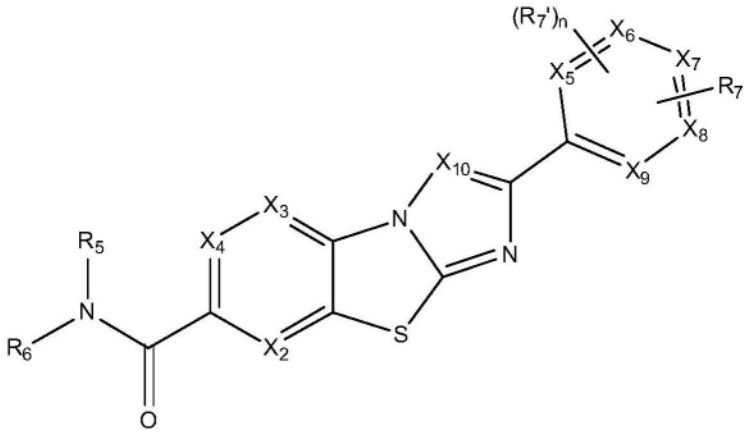
	[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
371	2-(4-(氨基甲基)-2-(二氟甲基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
372	2-(4-(氨基甲基)-2-(三氟甲基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
373	N-(3-(哌啶-1-基)丙基)-2-(4-(吡咯烷-2-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
374	2-(4-(氨基甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
375	2-(4-(氨基甲基)-3-氟苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
376	2-(4-(氨基甲基)-3-氯苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
377	2-(4-(氨基甲基)-3-环丙基苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
378	2-(4-(氨基甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
379	2-(4-(氨基甲基)-3-(二氟甲基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
380	2-(4-(氨基甲基)-3-异丙基苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
381	2-(4-(氨基甲基)-3-甲基苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
382	2-(4-(氨基甲基)-3,5-二甲基苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
383	2-(4-(氨基甲基)-3,5-二氟苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
385	2-(4-(氨基甲基)-3,5-二异丙基苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
386	2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺
387	2-(4-(氨基甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺
388	2-(4-(氨基甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺
389	2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺
390	2-(4-(氨基甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺
391	2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺
392	2-(4-(氨基甲基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺

393	*2-(4-((环丙基氨基)甲基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺*
394	*2-(4-((环丙基氨基)甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺*
395	*2-(4-((环丙基氨基)甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺*
396	*2-(4-((环丙基氨基)甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺*
397	*2-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺*
398	*2-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺*
399	*2-(4-(1-氨基环丙基)-2-氟苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺*
400	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺*
401	*2-(4-(氨基甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺*
402	*2-(4-((环丙基氨基)甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺*
403	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺*
404	*2-(4-(氨基甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺*
405	*2-(4-((环丙基氨基)甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺*
406	*2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺*
407	*2-(4-(氨基甲基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺*
408	*2-(4-((环丙基氨基)甲基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺*
409	*2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺*
410	*2-(4-(氨基甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺*
411	*2-(4-((环丙基氨基)甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺*
412	*(R)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)-2-(4-(吡咯烷-2-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
413	*(S)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)-2-(4-(吡咯烷-2-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
414	*(R)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(吡咯烷-2-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]*

	噻唑-7-甲酰胺
415	(S)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(吡咯烷-2-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
416	2-(2-氟-4-(吡咯烷-2-基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
417	(R)-2-(2-氟-4-(吡咯烷-2-基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
418	(S)-2-(2-氟-4-(吡咯烷-2-基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
419	(R)-2-(2-氟-4-(吡咯烷-2-基)苯基)-N-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
420	(S)-2-(2-氟-4-(吡咯烷-2-基)苯基)-N-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
421	(R)-2-(2-氟-4-(吡咯烷-2-基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺
422	(S)-2-(2-氟-4-(吡咯烷-2-基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺

。

6.根据权利要求4所述的化合物，由式I(a)的结构表示：



I(a)

其中

X_2、X_3和X_4各自独立地是氮或CH；

X_5、X_6、X_7、X_8和X_9各自独立地是氮原子或碳原子；

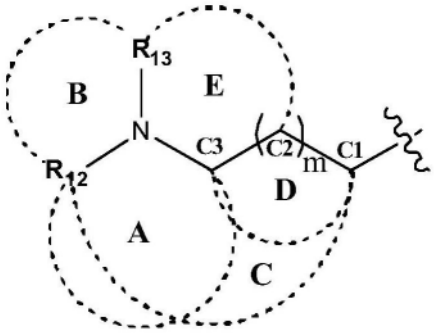
X_{10}是N、CH或C(R)；

R_5是H或C_1-C_5直链或支链的烷基；

R_6是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}、R_8-S-R_{10}、$(CH_2)_3$-S-$(CH_2)_2CH_3$、R_8-NHC(O)-R_{10}、-O-R_8-R_{10}、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)、R_8-(被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的单个3元-10元杂环、稠合的3元-10元杂环或螺3元-10元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、R_8-$N(R_{10})(R_{11})$、$(CH_2)_3$-$N(CH_2CH_3)_2$、$(CH_2)_3$-NH_2、$(CH_2)_3$-$N(CH_2CH_3)(CH_2CF_3)$、R_9-R_8-$N(R_{10})(R_{11})$、$B(OH)_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-$N(R_{10})(R_{11})$、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR、C(O)N

(R_{10})(R_{11})、SO_2R、$SO_2N(R_{10})(R_{11})$、$CH(CF_3)(NH\text{-}R_{10})$、$C_1$-$C_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、$C_1$-$C_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、$C_1$-$C_5$直链或支链的卤代烷基或$C_3$-$C_8$环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的被取代的或未被取代的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的R_8-芳基或被取代的或未被取代的苄基;

或者R_6由式Bi的结构表示:



Bi

其中

m是0或1;并且

R_{12}是R_{20}或C_1-C_5 C(O)-烷基,并且R_{13}是R_{30};或者

R_{12}和R_{13}两者都是H;或者

R_{12}和R_{13}各自独立地是H或被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基;或者

R_{12}和C3被连接以形成环A,并且R_{13}是R_{30};或者

R_{12}和R_{13}被连接以形成环B;或者

R_{12}和C1被连接以形成环C,并且R_{13}是R_{30};或者

C1和C3被连接以形成环D,并且R_{12}和R_{13}各自独立地是R_{30};或者

R_{13}和C2被连接以形成环E,m是1,并且R_{12}是R_{30};或者

R_{12}和R_{13}被连接以形成环B,并且C1和C3被连接以形成环D;

其中

环A、环C和环E各自独立地是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环;

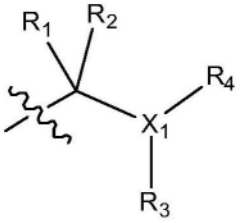
环B是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环;以及

环D是被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基;

或者R_6和R_5被连接以形成被取代的或未被取代的5元-8元杂环;

R_7是O-R_{20}、被取代的或未被取代的4元-7元杂环(吡咯烷)、被取代的或未被取代的芳基、R_8-(被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、稠合的3元-8元杂环或螺3元-8元杂环);

或者R_7由式A的结构表示:



A

其中

X_1是N或O；

R_1和R_2各自独立地是H、F或CF_3；或者R_1和R_2被连接以形成C_3-C_8碳环或杂环；并且

R_3和R_4各自独立地是H、Me、被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、环丙基、被取代的或未被取代的5元-7元杂环、或R_{20}；或者R_3和R_4被连接以形成3元-8元杂环；

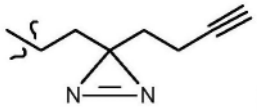
其中如果X_1是O，则R_4不存在；

和

R_7'是H、F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}、R_8-(C_3-C_8环烷基)、R_8-(3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_8-N(R_{10})(R_{11})、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B(OH)$_2$、-OCH_2Ph、COOH、C(O)H、-C(O)NH_2、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、甲基、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基、CHF_2、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、环丙基、被取代的或未被取代的3元-8元杂环、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基；

或者R_7和R_7'被连接以形成5元或6元被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的碳环或杂环；

R_{20}由以下结构表示：



；

R是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基、R_8-芳基、-R_8-O-R_8-O-R_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基；

R_{30}是H、R_{20}、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基、R_8-芳基、-R_8-O-R_8-O-R_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基；

每个R_8独立地是$[CH_2]_p$，

其中p介于1和10之间；

R_9是$[CH]_q$、$[C]_q$，

其中q介于2和10之间；

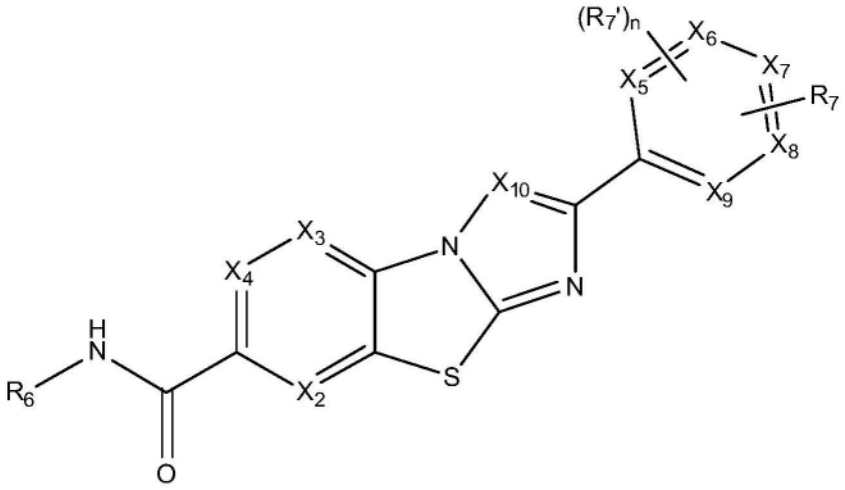
R_{10}和R_{11}各自独立地是H、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的烷基、甲基、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的卤代烷基、CH_2CF_3、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、R_{20}、C(O)R或$S(O)_2R$；

或者R_{10}和R_{11}被连接以形成被取代的或未被取代的3元-8元杂环；

n是介于0和4之间的整数(例如,1、2)；

或其药学上可接受的盐、光学异构体、互变异构体、水合物、N-氧化物、反向酰胺类似物、同位素变体(诸如氘化类似物)、药物产品或其任何组合。

7.根据权利要求4所述的化合物,由式I(b)的结构表示：



I(b)

其中

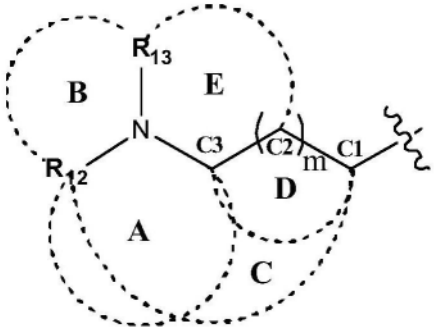
X_2、X_3和X_4各自独立地是氮或CH；

X_5、X_6、X_7、X_8和X_9各自独立地是氮原子或碳原子；

X_{10}是N、CH或C(R)；

R_6是-R_8-O-R_{10}、R_8-S-R_{10}、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)、$(CH_2)_3$-吡喃、CH_2-四氢呋喃、CH_2-二氧杂环己烷、CH_2-甲基-THF、CH_2-四氢呋喃、CH_2-氧杂-氮杂螺癸烷、CH_2-氮杂螺庚烷、$(CH_2)_3$-二甲基吡唑、CH_2-甲基-氮杂环丁烷、CH_2-氮杂螺庚烷、苄基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基；

或者R_6由式Bi的结构表示：



Bi

其中

m是0或1;并且

R_{12}是R_{20}或C_1-C_5 C(O)-烷基,并且R_{13}是R_{30};或者

R_{12}和R_{13}两者都是H;或者

R_{12}和C3被连接以形成环A,并且R_{13}是R_{30};或者

R_{12}和R_{13}被连接以形成被取代的或未被取代的吡咯烷环、哌嗪、硫代吗啉1,1-二氧化物、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、吡唑、咪唑、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷或二氮杂双环[2.2.1]庚烷;或者

R_{12}和C1被连接以形成环C,并且R_{13}是R_{30};或者

C1和C3被连接以形成环D,并且R_{12}和R_{13}各自独立地是R_{30};或者

R_{13}和C2被连接以形成环E,m是1,并且R_{12}是R_{30};或者

R_{12}和R_{13}被连接以形成环B,并且C1和C3被连接以形成环D;

其中

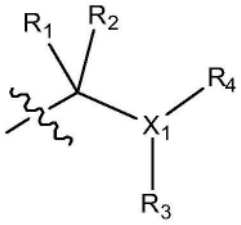
环A、环C和环E各自独立地是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环;

环B是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环;以及

环D是被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基;

R_7是F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、SR_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-S-R_{10}、R_8-(C_3-C_8环烷基)、R_8-(被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、稠合的3元-8元杂环或螺3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、R_8-$N(R_{10})(R_{11})$、R_9-R_8-$N(R_{10})(R_{11})$、$B(OH)_2$、-OCH_2Ph、COOH、C(O)H、-$C(O)NH_2$、SO_2R、$SO_2N(R_{10})(R_{11})$、$CH(CF_3)(NH\text{-}R_{10})$、$C_1$-$C_5$直链或支链的被取代的烷基、$C_1$-$C_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、$C_1$-$C_5$直链或支链的卤代烷基或$C_3$-$C_8$环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、被取代的或未被取代的4元-7元杂环、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基;

或者R_7由式A的结构表示:



A

其中

X_1是N或O；

R_1和R_2各自独立地是H、F或CF_3；或者R_1和R_2被连接以形成C_3-C_8碳环或杂环；

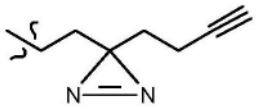
R_3和R_4各自独立地是H、Me、被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、被取代的或未被取代的5元-7元杂环、或R_{20}；或者R_3和R_4被连接以形成3元-8元杂环；

其中如果X_1是O，则R_4不存在；

R_7'是H、F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}、R_8-(C_3-C_8环烷基)、R_8-(3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_8-N(R_{10})(R_{11})、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B(OH)$_2$、-OCH_2Ph、COOH、C(O)H、-C(O)NH_2、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、被取代的或未被取代的3元-8元杂环、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基；

或者R_7和R_7'被连接以形成5元或6元被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的碳环或杂环；

R_{20}由以下结构表示：



R_{30}是H、R_{20}、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基、R_8-芳基、-R_8-O-R_8-O-R_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基；

R是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基、R_8-芳基、-R_8-O-R_8-O-R_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基；

每个R_8独立地是[CH_2]$_p$，

其中p介于1和10之间；

R_9是[CH]$_q$、[C]$_q$，

其中q介于2和10之间；

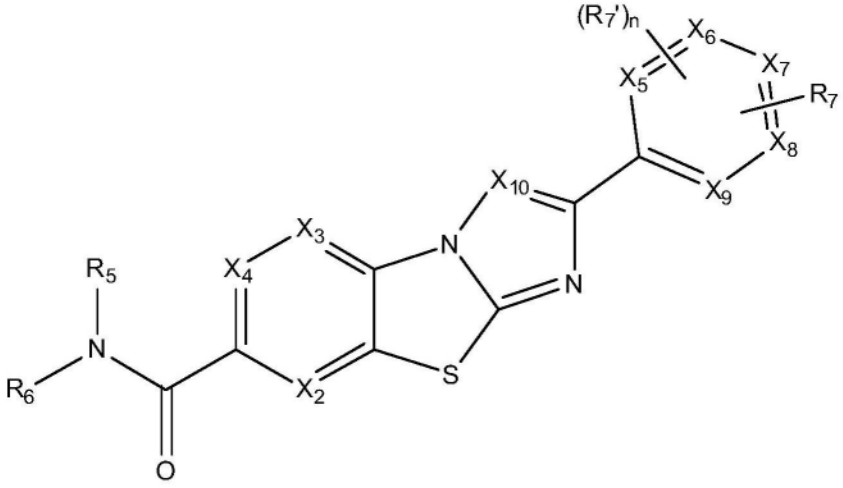
R_{10}和R_{11}各自独立地是H、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的烷基、甲基、CH_2CF_3、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C(O)R或$S(O)_2R$；

或者R_{10}和R_{11}被连接以形成被取代的或未被取代的3元-8元杂环；

n是介于0和4之间的整数(例如,1、2)；

或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、水合物、N-氧化物、反向酰胺类似物、同位素变体(诸如氘化类似物)、药物产品或其任何组合。

8.根据权利要求4所述的化合物,由式I(c)的结构表示：



I(c)

其中

X_2、X_3和X_4各自独立地是氮或CH；

X_5、X_6、X_7、X_8和X_9各自独立地是氮原子或碳原子；

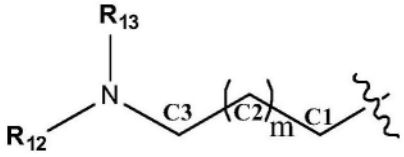
X_{10}是N、CH或C(R)；

R_5是H或C_1-C_5直链或支链的烷基(例如,甲基)；

R_6是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}、R_8-S-R_{10}、$(CH_2)_3$-S-$(CH_2)_2CH_3$、R_8-NHC(O)-R_{10}、-O-R_8-R_{10}、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)、R_8-(被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的单个3元-10元杂环、稠合的3元-10元杂环或螺3元-10元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、R_8-$N(R_{10})(R_{11})$、$(CH_2)_3$-$N(CH_2CH_3)_2$、$(CH_2)_3$-NH_2、$(CH_2)_3$-$N(CH_2CH_3)(CH_2CF_3)$、R_9-R_8-$N(R_{10})(R_{11})$、$B(OH)_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-$N(R_{10})(R_{11})$、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR、C(O)N$(R_{10})(R_{11})$、SO_2R、$SO_2N(R_{10})(R_{11})$、$CH(CF_3)(NH\text{-}R_{10})$、$C_1$-$C_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、$C_1$-$C_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、$C_1$-$C_5$直链或支链的卤代烷基或$C_3$-$C_8$环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的被取代的或未被取代的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的R_8-芳基或被取代的或未被取

代的苄基；

或者R_6由式B的结构表示：



B

其中

m是0或1；并且

R_{12}是R_{20}或C_1-C_5 C(O)-烷基，并且R_{13}是R_{30}；或者

R_{12}和R_{13}两者都是H；或者

R_{12}和R_{13}各自独立地是H或被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基；或者

R_{12}和C3被连接以形成环A，并且R_{13}是R_{30}；或者

R_{12}和R_{13}被连接以形成环B；或者

R_{12}和C1被连接以形成环C，并且R_{13}是R_{30}；或者

C1和C3被连接以形成环D，并且R_{12}和R_{13}各自独立地是R_{30}；或者

R_{13}和C2被连接以形成环E，m是1，并且R_{12}是R_{30}；或者

R_{12}和R_{13}被连接以形成环B，并且C1和C3被连接以形成环D；其中

环A、环C和环E各自独立地是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环；

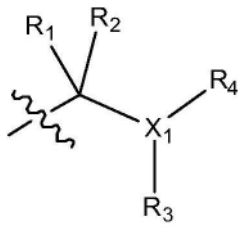
环B是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环；以及

环D是被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基；

或者R_6和R_5被连接以形成被取代的或未被取代的5元-8元杂环；

R_7是Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、SR_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-S-R_{10}、R_8-(C_3-C_8环烷基)、R_8-(被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、稠合的3元-8元杂环或螺3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、-CH_2CN、-R_8CN、NHR、N(R)$_2$、R_8-N(R_{10})(R_{11})、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B(OH)$_2$、-OCH_2Ph、COOH、C(O)H、-C(O)NH_2、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、被取代的或未被取代的4元-7元杂环、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基；

或者R_7由式A的结构表示：



A

其中

X_1是N或O；

R_1和R_2各自独立地是H、F或CF_3；或者R_1和R_2被连接以形成C_3-C_8碳环或杂环；

R_3和R_4各自独立地是H、Me、被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、被取代的或未被取代的5元-7元杂环、或R_{20}；或者R_3和R_4被连接以形成3元-8元杂环；

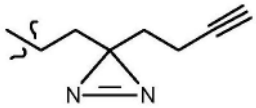
其中如果X_1是O，则R_4不存在；

R_7'是F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}、R_8-(C_3-C_8环烷基)、R_8-(3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、R_8-$N(R_{10})(R_{11})$、R_9-R_8-$N(R_{10})(R_{11})$、$B(OH)_2$、-OCH_2Ph、COOH、C(O)H、-C(O)NH_2、SO_2R、$SO_2N(R_{10})(R_{11})$、$CH(CF_3)$(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、被取代的或未被取代的3元-8元杂环、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基；

或者R_7和R_7'被连接以形成5元或6元被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的碳环或杂环；

其中R_7'不同于R_7；并且

R_{20}由以下结构表示：



R_{30}是H、R_{20}、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基、R_8-芳基、-R_8-O-R_8-O-R_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基；

R是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基、R_8-芳基、-R_8-O-R_8-O-R_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基；

每个R_8独立地是$[CH_2]_p$，

其中p介于1和10之间；

R_9是$[CH]_q$、$[C]_q$，

其中q介于2和10之间；

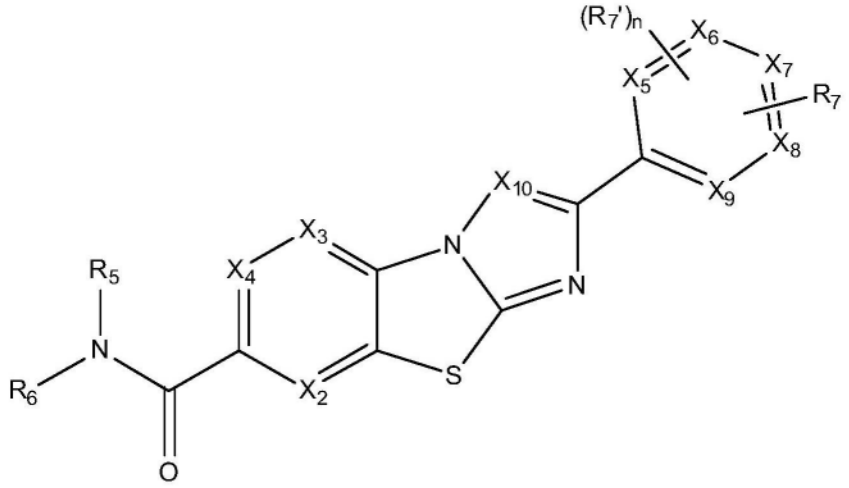
R_{10}和R_{11}各自独立地是H、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的烷基、甲基、CH_2CF_3、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C(O)R或$S(O)_2R$；

或者R_{10}和R_{11}被连接以形成被取代的或未被取代的3元-8元杂环；

n是介于1和4之间的整数(例如，1、2)；

或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、水合物、N-氧化物、反向酰胺类似物、同位素变体(诸如氘化类似物)、药物产品或其任何组合。

9.根据权利要求4所述的化合物,由式I(d)的结构表示:



I(d)

其中

X_2、X_3和X_4各自独立地是氮或CH;

X_5、X_6、X_7、X_8和X_9各自独立地是氮原子或碳原子;

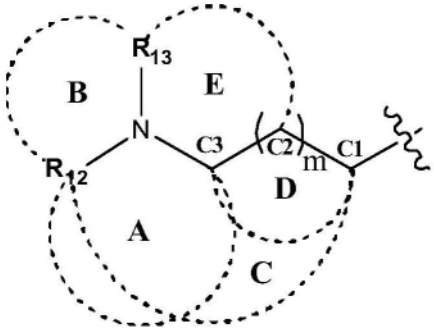
X_{10}是N、CH或C(R);

其中X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、X_9或X_{10}中的至少一个是N;

R_5是H或C_1-C_5直链或支链的烷基(例如,甲基);

R_6是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}、R_8-S-R_{10}、$(CH_2)_3$-S-$(CH_2)_2CH_3$、R_8-NHC(O)-R_{10}、-O-R_8-R_{10}、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)、R_8-(被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的单个3元-10元杂环、稠合的3元-10元杂环或螺3元-10元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_8-N(R_{10})(R_{11})、$(CH_2)_3$-N(CH_2CH_3)$_2$、$(CH_2)_3$-NH_2、$(CH_2)_3$-N(CH_2CH_3)(CH_2CF_3)、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B(OH)$_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-N(R_{10})(R_{11})、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR、C(O)N(R_{10})(R_{11})、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的被取代的或未被取代的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的R_8-芳基或被取代的或未被取代的苄基;

或者R_6由式Bi的结构表示:



Bi

其中

m是0或1;并且

R_{12}是R_{20}或C_1-C_5 C(O)-烷基,并且R_{13}是R_{30};或者

R_{12}和R_{13}两者都是H;或者

R_{12}和R_{13}各自独立地是H或被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基;或者

R_{12}和C3被连接以形成环A,并且R_{13}是R_{30};或者

R_{12}和R_{13}被连接以形成环B;或者

R_{12}和C1被连接以形成环C,并且R_{13}是R_{30};或者

C1和C3被连接以形成环D,并且R_{12}和R_{13}各自独立地是R_{30};或者

R_{13}和C2被连接以形成环E,m是1,并且R_{12}是R_{30};或者

R_{12}和R_{13}被连接以形成环B,并且C1和C3被连接以形成环D;其中

环A、环C和环E各自独立地是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环;

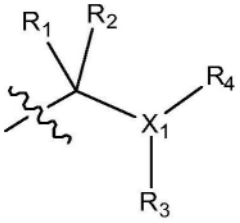
环B是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环;以及

环D是被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基;

或者R_6和R_5被连接以形成被取代的或未被取代的5元-8元杂环;

R_7是H、F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、SR_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-S-R_{10}、R_8-(C_3-C_8环烷基)、R_8-(被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、稠合的3元-8元杂环或螺3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、R_8-N(R_{10})(R_{11})、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B(OH)$_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-N(R_{10})(R_{11})、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR、C(O)N(R_{10})(R_{11})、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、被取代的或未被取代的4元-7元杂环、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基;

或者R_7由式A的结构表示:



A

其中

X_1是N或O；

R_1和R_2各自独立地是H、F或CF_3；或者R_1和R_2被连接以形成=O或C_3-C_8碳环或杂环；

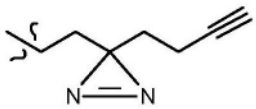
R_3和R_4各自独立地是H、Me、被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、被取代的或未被取代的5元-7元杂环、或R_{20}；或者R_3和R_4被连接以形成3元-8元杂环；

其中如果X_1是O，则R_4不存在；

R_7'是H、F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}、R_8-(3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_8-N(R_{10})(R_{11})、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B(OH)$_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-N(R_{10})(R_{11})、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR、C(O)N(R_{10})(R_{11})、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、被取代的或未被取代的3元-8元杂环、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基；

或者R_7和R_7'被连接以形成5元或6元被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的碳环或杂环；

R_{20}由以下结构表示：



R_{30}是H、R_{20}、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基、R_8-芳基、-R_8-O-R_8-O-R_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基；

R是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基、R_8-芳基、-R_8-O-R_8-O-R_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基；

每个R_8独立地是[CH_2]$_p$，

其中p介于1和10之间；

R_9是$[CH]_q$、$[C]_q$，

其中q介于2和10之间；

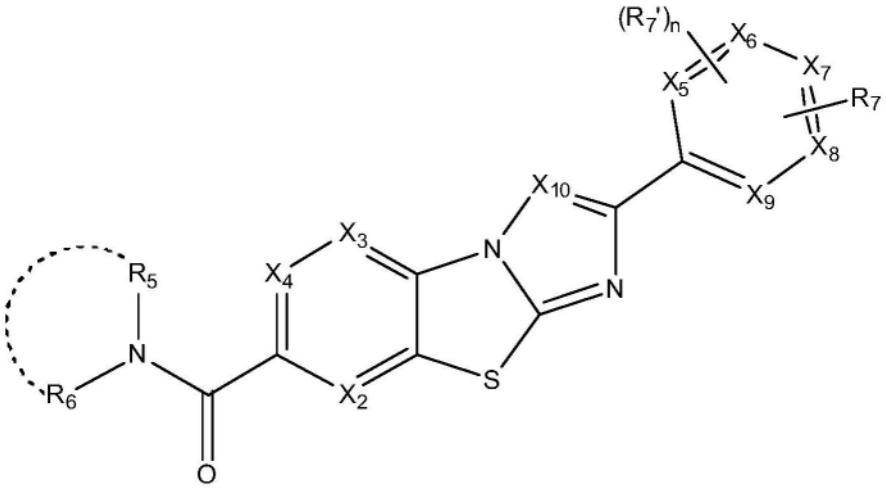
R_{10}和R_{11}各自独立地是H、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的烷基、甲基、CH_2CF_3、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C(O)R或$S(O)_2R$；

或者R_{10}和R_{11}被连接以形成被取代的或未被取代的3元-8元杂环(诸如哌嗪、哌啶)，

n是介于0和4之间的整数(例如,1、2)；

或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、水合物、N-氧化物、反向酰胺类似物、同位素变体(诸如氘化类似物)、药物产品或其任何组合。

10.根据权利要求4所述的化合物,由式I(e)的结构表示：



I(e)

其中

X_2、X_3和X_4各自独立地是氮或CH；

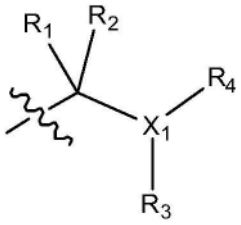
X_5、X_6、X_7、X_8和X_9各自独立地是氮原子或碳原子；

X_{10}是N、CH或C(R)；

R_5和R_6被连接以形成被取代的或未被取代的5元-8元杂环；

R_7是H、F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、SR_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-S-R_{10}、R_8-(C_3-C_8环烷基)、R_8-(被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、稠合的3元-8元杂环或螺3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、-CH_2CN、-R_8CN、R_8-N(R_{10})(R_{11})、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、$B(OH)_2$、-OCH_2Ph、COOH、C(O)H、-C(O)NH_2、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、被取代的或未被取代的4元-7元杂环、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基；

或者R_7由式A的结构表示：



A

其中

X_1是N或O；

R_1和R_2各自独立地是H、F或CF_3；或者R_1和R_2被连接以形成C_3-C_8碳环或杂环；

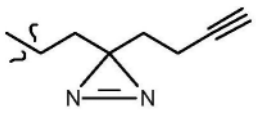
R_3和R_4各自独立地是H、Me、被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、被取代的或未被取代的5元-7元杂环、或R_{20}；或者R_3和R_4被连接以形成3元-8元杂环；

其中如果X_1是O，则R_4不存在；

R_7'是H、F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}、R_8-(环烷基)、R_8-(3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、-CH_2CN、-R_8CN、R_8-N(R_{10})(R_{11})、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B(OH)$_2$、-OCH_2Ph、COOH、C(O)H、-C(O)NH_2、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、被取代的或未被取代的3元-8元杂环、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基；

或者R_7和R_7'被连接以形成5元或6元被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的碳环或杂环；

R_{20}由以下结构表示：



R_{30}是H、R_{20}、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基、R_8-芳基、-R_8-O-R_8-O-R_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基；

R是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基、R_8-芳基、-R_8-O-R_8-O-R_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基；

每个R_8独立地是[CH_2]$_p$，

其中p介于1和10之间；

R_9是[CH]$_q$、[C]$_q$，

其中q介于2和10之间；

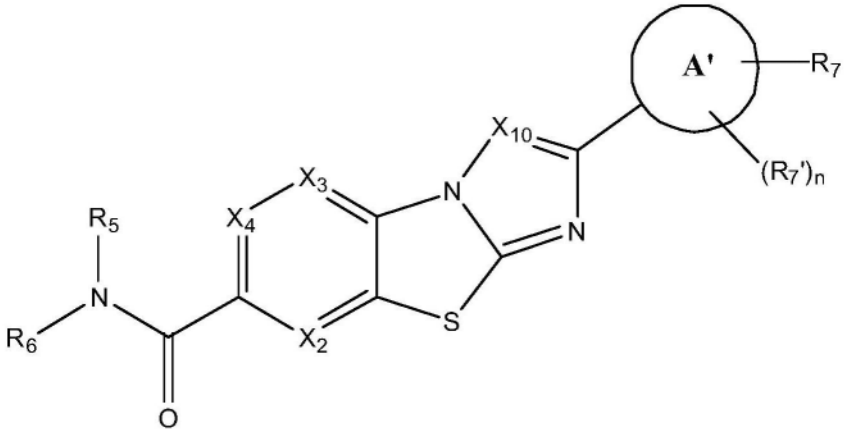
R_{10}和R_{11}各自独立地是H、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的烷基、甲基、CH_2CF_3、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C(O)R或$S(O)_2R$；

或者R_{10}和R_{11}被连接以形成被取代的或未被取代的3元-8元杂环(诸如哌嗪、哌啶)，

n是介于0和4之间的整数(例如，1、2)；

或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、水合物、N-氧化物、反向酰胺类似物、同位素变体(诸如氘化类似物)、药物产品或其任何组合。

11.一种化合物，由式I(f)的结构表示：



I(f)

其中

A'是3元-8元单个或稠合的饱和的、不饱和的或芳香族的杂环；

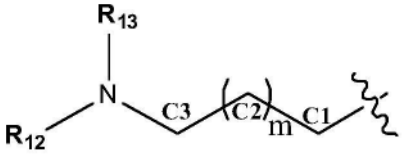
X_2、X_3和X_4各自独立地是氮或CH；

X_{10}是N、CH或C(R)；

R_5是H或C_1-C_5直链或支链的烷基；

R_6是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}、R_8-S-R_{10}、$(CH_2)_3$-S-$(CH_2)_2CH_3$、R_8-NHC(O)-R_{10}、-O-R_8-R_{10}、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)、R_8-(被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的单个3元-10元杂环、稠合的3元-10元杂环或螺3元-10元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、R_8-$N(R_{10})(R_{11})$、$(CH_2)_3$-$N(CH_2CH_3)_2$、$(CH_2)_3$-NH_2、$(CH_2)_3$-$N(CH_2CH_3)(CH_2CF_3)$、R_9-R_8-$N(R_{10})(R_{11})$、$B(OH)_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-$N(R_{10})(R_{11})$、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR、C(O)N$(R_{10})(R_{11})$、SO_2R、$SO_2N(R_{10})(R_{11})$、$CH(CF_3)(NH\text{-}R_{10})$、$C_1$-$C_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、$C_1$-$C_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、$C_1$-$C_5$直链或支链的卤代烷基或$C_3$-$C_8$环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的被取代的或未被取代的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的R_8-芳基或被取代的或未被取代的苄基；

或者R_6由式B的结构表示：



B

其中

m是0或1；并且

R_{12}是R_{20}或C_1-C_5 C(O)-烷基，并且R_{13}是R_{30}；或者

R_{12}和R_{13}两者都是H；或者

R_{12}和R_{13}各自独立地是H或被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基；或者

R_{12}和C3被连接以形成环A，并且R_{13}是R_{30}；或者

R_{12}和R_{13}被连接以形成环B；或者

R_{12}和C1被连接以形成环C，并且R_{13}是R_{30}；或者

C1和C3被连接以形成环D，并且R_{12}和R_{13}各自独立地是R_{30}；或者

R_{13}和C2被连接以形成环E，m是1，并且R_{12}是R_{30}；或者

R_{12}和R_{13}被连接以形成环B，并且C1和C3被连接以形成环D；其中

环A、环C和环E各自独立地是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环；

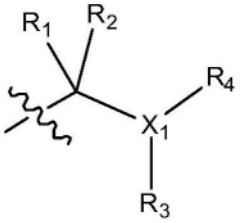
环B是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环；以及

环D是被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基；

或者R_6和R_5被连接以形成被取代的或未被取代的5元-8元杂环；

R_7是H、F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、SR_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-S-R_{10}、R_8-(C_3-C_8环烷基)、R_8-(被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、稠合的3元-8元杂环或螺3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、-CH_2CN、-R_8CN、R_8-N(R_{10})(R_{11})、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B$(OH)_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-N(R_{10})(R_{11})、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR、C(O)N(R_{10})(R_{11})、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、被取代的或未被取代的4元-7元杂环、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基；

或者R_7由式A的结构表示：



A

其中

X_1是N或O；

R_1和R_2各自独立地是H、F或CF_3；或者R_1和R_2被连接以形成=O或C_3-C_8碳环或杂环；

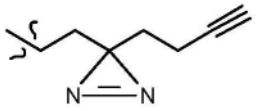
R_3和R_4各自独立地是H、Me、被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、被取代的或未被取代的5元-7元杂环、或R_{20}；或者R_3和R_4被连接以形成3元-8元杂环；

其中如果X_1是O，则R_4不存在；

R_7'是H、F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}、R_8-(环烷基)、R_8-(3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、-CH_2CN、-R_8CN、R_8-N(R_{10})(R_{11})、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B(OH)$_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-N(R_{10})(R_{11})、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR、C(O)N(R_{10})(R_{11})、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、被取代的或未被取代的3元-8元杂环、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基；

或者R_7和R_7'被连接以形成5元或6元被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的碳环或杂环；

R_{20}由以下结构表示：



R_{30}是H、R_{20}、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基、R_8-芳基、-R_8-O-R_8-O-R_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基；

R是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基、R_8-芳基、-R_8-O-R_8-O-R_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基；

每个R_8独立地是[CH_2]$_p$，

其中p介于1和10之间；

R_9是$[CH]_q$、$[C]_q$，

其中q介于2和10之间；

R_{10}和R_{11}各自独立地是H、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的烷基、甲基、CH_2CF_3、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C(O)R或$S(O)_2R$；

或者R_{10}和R_{11}被连接以形成被取代的或未被取代的3元-8元杂环(诸如哌嗪、哌啶)，

n是介于0和4之间的整数(例如，1、2)；

或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、水合物、N-氧化物、反向酰胺类似物、同位素变体(例如，氘化类似物)、药物产品或其任何组合。

12.根据权利要求1-11中任一项所述的化合物，其中R_6由式Bi的结构表示。

13.根据权利要求12所述的化合物，其中

R_{12}和R_{13}被连接以形成吡咯烷环或被取代的或未被取代的哌啶环；

C3和R_{12}被连接以形成吡咯烷(环A)；或者

C2和R_{13}被连接以形成哌啶(环E)。

14.根据权利要求1-13中任一项所述的化合物，其中R_7由式A的结构表示。

15.根据权利要求14所述的化合物，其中R_1是H；R_2是H或CF_3，或者R_1和R_2被连接以形成环丙基；X_1是N；R_3是H；并且R_4是H或环烷基。

16.根据权利要求4、9或11-13中任一项所述的化合物，其中R_7是$C(O)N(R_{10})(R_{11})$，优选地$C(O)N(H)(CH_3)$。

17.根据权利要求4-15中任一项所述的化合物，其中R_7是CH_2-NH_2。

18.根据前述权利要求中任一项所述的化合物，其中R_7'是H或F。

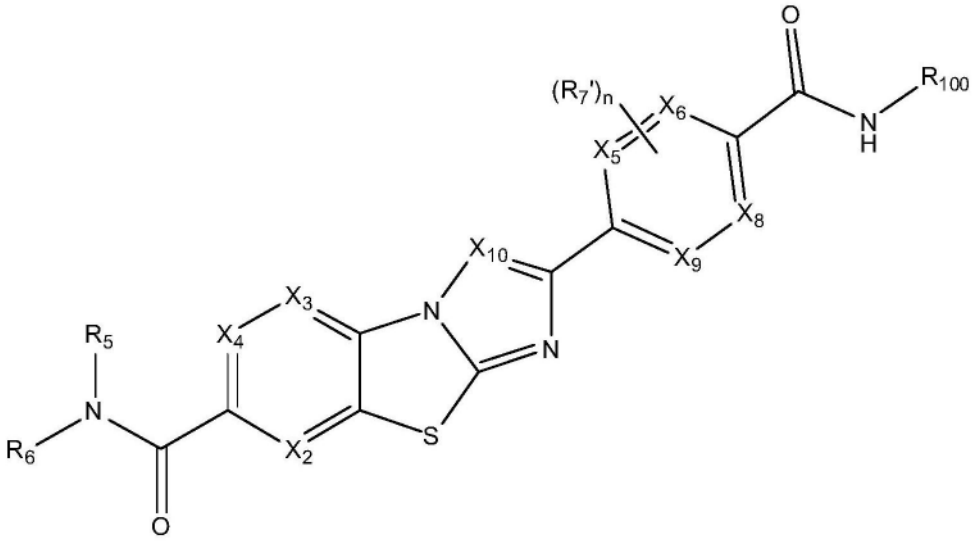
19.根据权利要求1-11或16-18所述的化合物，其中R_5是H，并且R_6是R_8-$N(R_{10})(R_{11})$；优选地其中R_8是$(CH_2CH_2CH_2)$，并且R_{10}和R_{11}被连接以形成被取代的或未被取代的3元-8元杂环，优选地哌啶，或者是C_1-C_5未被取代的直链烷基，优选地乙基。

20.根据权利要求11所述的化合物，由以下结构表示：

化合物编号	化合物名称
162	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-吗啉基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
335	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(哌嗪-1-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
336	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(哌啶-1-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
337	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*

。

21.一种化合物，由式I(g)的结构表示：



I(g)

其中

X_2、X_3和X_4各自独立地是氮或CH；

X_5、X_6、X_7、X_8和X_9各自独立地是氮原子或碳原子；

X_{10}是N、CH或C(R)；

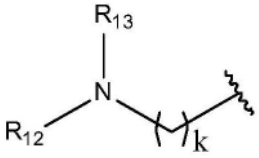
R_{100}是C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、R_8-OH、-R_8-O-R_{10}、R_8-N(R_{10})(R_{11})、R_{20}或被取代的或未被取代的3元-8元杂环；

R_5是H或C_1-C_5直链或支链的烷基；

R_6是F、Cl、Br、I、OH、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}、R_8-S-R_{10}、R_8-NHC(O)-R_{10}、-O-R_8-R_{10}、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)、R_8-(被取代的或未被取代的3元至8元单个杂环、稠合的杂环或螺杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_8-N(R_{10})(R_{11})、R_8-C(O)N(R_{10})(R_{11})、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B(OH)$_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-N(R_{10})(R_{11})、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR、C(O)N(R_{10})(R_{11})、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的被取代的或未被取代的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的R_8-芳基或被取代的或未被取代的苄基；

或者R_6和R_5被连接以形成被取代的或未被取代的5元-8元杂环；

或者R_6由式C的结构表示：



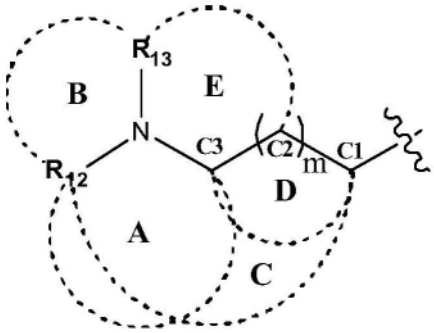
其中

k介于1和4之间；

R_{12}和R_{13}各自独立地是H、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、R_{20}，或者

R_{12}和R_{13}被连接以形成被取代的或未被取代的4元-7元杂环；

或者R_6由式Bi的结构表示：



Bi

其中

m是0或1；并且

R_{12}是R_{20}或C_1-C_5 C(O)-烷基，并且R_{13}是R_{30}；或者

R_{12}和R_{13}两者都是H；

R_{12}和R_{13}各自独立地是H或被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基；

R_{12}和C3被连接以形成环A，并且R_{13}是R_{30}；或者

R_{12}和R_{13}被连接以形成环B；或者

R_{12}和C1被连接以形成环C，并且R_{13}是R_{30}；或者

C1和C3被连接以形成环D，并且R_{12}和R_{13}各自独立地是R_{30}；或者

R_{13}和C2被连接以形成环E，m是1，并且R_{12}是R_{30}；或者

R_{12}和R_{13}被连接以形成环B，并且C1和C3被连接以形成环D；其中

环A、环C和环E各自独立地是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环；

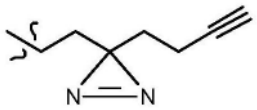
环B是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环；以及

环D是被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基；

R_7'是H、F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}、R_8-(3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_8-N(R_{10})(R_{11})、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B(OH)$_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-N(R_{10})(R_{11})、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR、C(O)N(R_{10})(R_{11})、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或

未被取代的C_3-C_8环烷基、被取代的或未被取代的3元-8元杂环、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基；

R_{20}由以下结构表示：



R_{30}是H、R_{20}、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基、R_8-芳基、-R_8-O-R_8-O-R_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基；

R是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基、R_8-芳基、-R_8-O-R_8-O-R_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基；

每个R_8独立地是$[CH_2]_p$，

其中p介于1和10之间；

R_9是$[CH]_q$、$[C]_q$，

其中q介于2和10之间；

R_{10}和R_{11}各自独立地是H、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的烷基、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的卤代烷基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、R_{20}、C(O)R或$S(O)_2R$；

或者R_{10}和R_{11}被连接以形成被取代的或未被取代的3元-8元杂环；

n是介于0和4之间的整数；

或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、水合物、N-氧化物、反向酰胺类似物、前药、同位素变体、PROTAC、药物产品或其任何组合。

22.根据权利要求21所述的化合物，其中R_{100}是甲基；R_5是H；R_6是被取代的或未被取代的3元-8元单个杂环、稠合的杂环或螺杂环，R_8-(被取代的或未被取代的3元-8元单个杂环、稠合的杂环或螺杂环)，被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基，R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)或R_8-$N(R_{10})(R_{11})$；R_7'是H或F；或其任何组合。

23.根据权利要求21或22所述的化合物，由以下化合物中任一种的结构表示：

化合物编号	化合物名称
125	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
166	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
174	2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
175	2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌嗪-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
176	2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
180	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-N-甲基-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
182	(S)-N-((1,4-二氧杂环己烷-2-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺

183	*N-(2-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
184	*2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
185	*2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(哌啶-4-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
186	*(S)-N-(1-甲氧基丙-2-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
187	*N-(4-羟基丁-2-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
188	*(S)-N-(1-羟基丁-2-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
189	*N-(3-甲氧基丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
190	*N-(1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
191	*2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-氧代-3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
192	*(R)-N-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
195	*N-((3-羟基氧杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
196	*N-(((3R,4R)-3-羟基哌啶-4-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
197	*N-(1-(二甲基氨基)-1-氧代丙-2-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
198	*N-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
199	*N-(1-(氨基甲基)环丁基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
200	*(S)-N-(3-氨基丁基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
201	*N-(2-甲氧基乙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
202	*N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
203	*N-(2-甲氧基丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
204	*2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
205	*N-(2-氨基环己基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
206	*2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(三氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)苯并[d]咪唑*

	并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
207	(S)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
208	N-(2-(二甲基氨基)丁基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
209	(S)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
210	2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
211	N-(2-异丙氧基乙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
212	(R)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-((1-甲基哌啶-3-基)甲基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
213	(R)-N-(2-羟基-1-苯基乙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
214	(R)-N-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
215	N-((1-乙基哌啶-4-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
216	N-((1-(二甲基氨基)环己基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
217	N-(2-(二异丙基氨基)乙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
219	N-((3S,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
220	(S)-N-(1-氨基丙-2-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
221	N-(1-(1H-吡唑-1-基)丙-2-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
222	(S)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(吡咯烷-3-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
223	N-((4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
224	(R)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(吡咯烷-2-基甲基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
225	(S)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
226	N-((3-羟基环丁基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
227	(S)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(哌啶-3-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
228	(S)-N-(1-甲基-2-氧代氮杂环庚烷-3-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺

229	*N-(4-(甲基氨基)丁基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
230	*N-((1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
231	*(R)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(奎宁环-3-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
232	*N-(3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
233	*N-((1-乙基吡咯烷-3-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
234	*2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
235	*N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
236	*N-(1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
237	*N-(4-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
238	*N-((1R,4R,5S)-2-氮杂双环[2.1.1]己-5-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
239	*N-(2-(二甲基氨基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
240	*N-(2-甲氧基环丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
241	*2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
242	*(S)-N-(1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
243	*N-(2-(2-乙基-1H-咪唑-1-基)乙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
244	*N-(2-甲基-2-吗啉基丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
245	*N-((1s,3s)-3-甲氧基环丁基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
246	*N-((1s,3s)-3-(甲基氨基)环丁基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
247	*N-((1r,3r)-3-(甲基氨基)环丁基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
249	*N-(3-(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
250	*4-(7-(4-(2-氨基-2-氧代乙基)哌嗪-1-羰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-N-甲基苯甲酰胺*
251	*N-((1-氨基环丙基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]*

	噻唑-7-甲酰胺
252	N-((1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
253	N-((1R,5S,6s)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
254	N-((1-甲基-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
255	2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(2-氧代-2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
256	(R)-N-(2-羟基-2-苯基乙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
257	2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
258	N-(3-羟基-2,2-二甲基环丁基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
259	N-((2,2-二氟环丙基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
260	N-(2-(1-羟基环戊基)乙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
261	2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-((1-甲基环丙基)甲基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
262	2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(2-(2-甲基哌啶-1-基)乙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
263	N-((1S,2R)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
264	2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(1-丙基哌啶-4-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
269	N-(3-(二甲基氨基)环丁基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
270	N-(3-氨基环己基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
271	N-(3-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
272	N-((2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
273	N-(((1r,4r)-4-羟基环己基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
274	(R)-N-(1-环丙基乙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
275	N-苄基-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
278	N-((3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
279	N-((5-氮杂螺[2.4]庚-6-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并

	[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
280	2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-甲基环丁基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
281	2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
282	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(乙基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
283	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(异丙基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
284	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-((2-甲氧基乙基)氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
285	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-((2-羟乙基)氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
286	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
287	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(哌啶-4-基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
291	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(3-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
295	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-((2-(甲基氨基)乙基)氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
296	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(吡咯烷-3-基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
297	2-(4-((2-氨基乙基)氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
301	(R)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
302	(R)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
303	(S)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
309	N-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
310	2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
311	N-(2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)哌啶-4-甲酰胺
312	N-甲基-4-(7-(4-(哌啶-1-基)丁酰胺基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯甲酰胺
320	2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
321	2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺

322	2-(4-((2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-双吖丙啶-3-基)乙基)氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
323	N-(3-((2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-双吖丙啶-3-基)乙基)(乙基)氨基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
329	N-甲基-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
333	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-甲基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
350	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
352	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
353	2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
362	N-(3-(乙基氨基)丙基)-2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
363	2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(哌啶-4-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
364	N-(2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)哌啶-4-甲酰胺
365	4-(7-(4-(二乙基氨基)丁酰胺基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-氟-N-甲基苯甲酰胺
386	2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺
389	2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺
391	2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺
400	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺
403	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺
406	2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺
409	2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺

。

24.一种化合物，由以下化合物中任一种的结构表示：

化合物编号	化合物名称
101	2-苯基-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
103	N-(3-(氮杂环庚烷-1-基)丙基)-2-苯基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺

107	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-苯基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
108	*N-丙基-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
109	*N-乙基-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
111	*2-(4-氯苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
118	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
123	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(邻甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
124	*2-(2-氯苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
126	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-乙基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
129	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(2-氟苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
130	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(3-氟苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
131	*2-(3-氯苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
132	*2-(4-氯苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
133	*N-(3-(4,4-二氟哌啶-1-基)丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
134	*N-(3-吗啉基丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
136	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-异丙基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐*
137	*N-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
142	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-甲氧基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
143	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(2-氟-3-甲基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
144	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(2-氟-5-甲基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
145	*2-(3-氰基苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
150	*N-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
152	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(3-甲氧基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
154	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐*
155	*N-(3-(乙基氨基)丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
160	*2-(4-氰基苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
164	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(甲基氨基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
167	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(3-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
169	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(3-异丙基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*

172	*4-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯甲酸*
177	*N-(3-(乙基(2,2,2-三氟乙基)氨基)丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
178	*2-(间甲苯基)-N-(3-((2,2,2-三氟乙基)氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
181	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-N-甲基-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
193	*N-(3-(乙基(2,2,2-三氟乙基)氨基)丙基)-N-甲基-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
276	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
277	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(羟甲基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
384	*2-(4-(氨基甲基)-3-氯-5-氟苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*

。

25.根据权利要求1-24中任一项所述的化合物，其中所述化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂、c-MYC mRNA转录调控剂、c-MYC抑制剂或其任何组合。

26.一种药物组合物，包含根据前述权利要求中任一项所述的化合物以及药学上可接受的载体。

27.一种治疗受试者的癌症、遏制受试者的癌症、降低受试者的癌症的严重程度、降低受试者患上癌症的风险或抑制受试者的癌症的方法，包括在有效治疗所述受试者的癌症、遏制所述受试者的癌症、降低所述受试者的癌症的严重程度、降低所述受试者患上癌症的风险或抑制所述受试者的癌症的条件下，向患有癌症的受试者施用根据权利要求1至25中任一项所述的化合物或根据权利要求26所述的药物组合物。

28.根据权利要求27所述的方法，其中所述癌症选自以下列表：乳腺癌、卵巢癌、急性髓性白血病、慢性髓细胞性白血病、霍奇金氏淋巴瘤和伯基特氏淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、前列腺癌、结肠癌、胃癌、原发性中枢神经系统淋巴瘤、胶质母细胞瘤、成神经管细胞瘤、黑素瘤、非小细胞肺癌、生发中心衍生淋巴瘤、食管鳞状细胞癌、骨肉瘤、膀胱癌、胰腺癌、肺腺癌、BRAF V600E甲状腺癌、脉络丛癌、结肠炎相关癌症、上皮性卵巢癌、结肠直肠癌、胰腺癌和子宫癌。

29.根据权利要求27或28所述的方法，其中所述癌症是早期癌症、晚期癌症、侵袭性癌症、转移性癌症、抗药性癌症或其任何组合。

30.根据权利要求27至29中任一项所述的方法，其中所述受试者先前已经用化学疗法、免疫疗法、放射疗法、生物疗法、外科手术干预或其任何组合治疗。

31.根据权利要求27至30中任一项所述的方法，其中所述化合物与抗癌疗法组合施用。

32.根据权利要求31所述的方法，其中所述抗癌疗法是化学疗法、免疫疗法、放射疗法、生物疗法、外科手术干预或其任何组合。

33.一种用于遏制、减少或抑制受试者中的肿瘤生长的方法，包括在有效遏制、减少或抑制所述受试者中的肿瘤生长的条件下，向受试者施用根据权利要求1至25中任一项所述的化合物或根据权利要求26所述的药物组合物。

34.一种调节细胞中c-MYC mRNA翻译的方法,包括使根据权利要求1-25中任一项所述的化合物与细胞接触,从而调节所述细胞中c-MYC mRNA翻译。

35.一种调控细胞中c-MYC mRNA转录的方法,包括使根据权利要求1-25中任一项所述的化合物与细胞接触,从而调控所述细胞中c-MYC mRNA转录。

36.根据权利要求34或35所述的方法,其中所述方法通过以下来进行:

(a)调控c-MYC mRNA剪接(包括或不包括非翻译区或者外显子的替代用法);

(b)调控c-MYC mRNA修饰;

(c)调控RNA结合蛋白与c-MYC mRNA的相互作用,从而改变mRNA的定位;

(d)调控c-MYC mRNA在细胞质中的定位;

(e)调控核糖体或核糖体辅助因子到c-MYC mRNA;

(f)减少所述细胞中c-MYC蛋白的量;

或其任何组合。

c-MYC mRNA翻译调节剂及其在治疗癌症中的用途

发明领域

[0001] 本发明涉及新颖的c-MYC mRNA翻译调节剂、其组合物和制备方法以及其在治疗癌症中的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 癌症是美国第二大最常见的死亡原因，仅次于心脏病。在美国，癌症占死亡人数的四分之一。在1996年-2003年诊断出的所有癌症患者的5年相对存活率为66％，高于在1975年-1977年的50％(Cancer Facts&Figures American Cancer Society:Atlanta,GA(2008))。新癌症病例率在2000年和2009年之间在男性中平均每年下降0.6％，并且女性保持不变。从2000年到2009年，来自所有癌症的总计的死亡率在男性中平均每年下降1.8％并且在女性中平均每年下降1.4％。存活率的这种改善反映了在较早阶段诊断的进步和治疗的改善。发现具有低毒性的高度有效的抗癌剂是癌症研究的主要目标。

[0004] Myc家族包括三个主要成员，即原癌基因c-Myc(细胞骨髓细胞瘤病，短Myc)以及L-myc和N-myc。这三种Myc同源物参与了大多数人类癌症的癌发生和转移扩散的早期阶段。在大多数类型的肿瘤中，Myc基因没有突变或复制，但其mRNA和/或蛋白质水平增加，这指示在癌症中，Myc过表达在转录水平、mRNA稳态水平和翻译上被诱导。事实上，myc基因表达通常依赖于生长因子信号传导，并且myc mRNA和myc蛋白两者均具有非常短的半衰期(分别为30min和20min)[Dang,C.V.(2012).MYC on the path to cancer.Cell 149,22-35]。然而，在肿瘤细胞中，Myc的细胞水平变得独立于这样的信号传导和调控(regulation)，并且由此产生的加剧的Myc功能驱动细胞内转录程序和细胞外转录程序，这允许肿瘤生长和茁壮成长。然而，为了使癌症高度依赖其活性，Myc不一定需要过表达。来自Soucek等人的研究(Nature(2008)455(7213):679-83)示出，在内源性水平上表达c-Myc的肿瘤在经由基因工程系统抑制Myc后呈现出肿瘤消退。因此，用Myc抑制剂的治疗不一定局限于过表达Myc的癌症。根据本发明的化合物也可以用于调控Myc mRNA的翻译，其中化合物的直接靶是调控Myc mRNA翻译的蛋白质或RNA，并且因此任何Myc依赖性的肿瘤将受益于这些化合物的治疗效用。

[0005] 由于其广泛的致病意义，MYC是重要的抗癌靶。失调的Myc基因存在于多种人类血液恶性肿瘤和实体瘤中，尤其是存在于乳腺癌、卵巢癌(ovarian carcinoma)、急性髓性白血病、慢性髓细胞性白血病、霍奇金氏淋巴瘤和伯基特氏淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、前列腺癌、结肠癌、胃癌、原发性中枢神经系统淋巴瘤、胶质母细胞瘤、成神经管细胞瘤、黑素瘤、非小细胞肺癌、生发中心衍生淋巴瘤、食管鳞状细胞癌、骨肉瘤、膀胱癌、胰腺癌和肺腺癌中。最近的研究还指示，c-MYC的失调与BRAF V600E甲状腺癌、脉络丛癌和结肠炎相关癌症的发生有关。此外，MYC基因的扩增存在于大量上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer)病例中。在TCGA数据集中，Myc的扩增发生在若干种癌症类型中，所述癌症类型包括乳腺癌、结肠直肠癌、胰腺癌、胃癌和子宫癌。

[0006] 尽管Myc基因是非常重要的癌基因并被认为是癌发生的驱动因素，并且Myc蛋白是广泛靶向多种基因的关键转录因子，但是合理设计直接的Myc抑制剂仍然具有挑战性。这主

要是因为MYC蛋白缺乏适于被小分子进行治疗抑制的结构区域,并且被认为是无成药性靶(undruggable target)[BioDrugs(2019)33:539-553]。

[0007] 设计和开发MYC调节剂具有挑战性,这主要是因为MYC蛋白具有无序的结构,该无序的结构缺乏可以充当调节剂的结合位点的袋或凹槽。干扰MYC转录、阻断MYC及其辅因子的蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)以及影响与MYC相关的信号传导途径在过去被用作潜在的调节靶(modulatory target),但未能作为候选药物被开发。Myc PPI抑制剂在基于细胞的测定和动物模型中未能示出足够的效力,因为需要高靶占用率来驱动效力。在myc的上游的信号传导途径的调节剂,例如mTOR调节剂,由于缺乏靶特异性而失效。

[0008] 然而,靶向c-Myc的治疗方法仍然是难以实现的。缺乏明确的配体结合结构域针对直接抑制建立了巨大的障碍,这是癌症中许多引人注目的转录靶所共有的挑战性特征。因此,如本文概括的,需要靶向Myc的替代模式,即调控Myc mRNA翻译的化合物。

[0009] 发明概述

[0010] 本发明提供了如下文所定义的由式I、式II和式I(a)-式I(h)的结构和由表1中列出的结构表示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、水合物、N-氧化物、反向酰胺类似物(reverse amide analog)、前药、同位素变体(例如,氘化类似物)、PROTAC、药物产品或其任何组合。在多种实施方案中,化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂。在多种实施方案中,化合物是c-MYC mRNA转录调控剂(regulator)。在多种实施方案中,化合物是c-MYC抑制剂。在多种实施方案中,化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂、c-MYC mRNA转录调控剂和c-MYC抑制剂的任何组合。

[0011] 本发明还提供了一种药物组合物,该药物组合物包含如下文所定义的由式I、式II和式I(a)-式I(h)的结构和由表1中列出的结构表示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、水合物、N-氧化物、前药、同位素变体(例如,氘化类似物)、PROTAC、药物产品或其任何组合,以及药学上可接受的载体。

[0012] 本发明还提供了治疗受试者的癌症、遏制受试者的癌症、降低受试者的癌症的严重程度、降低受试者患上癌症的风险或抑制受试者的癌症的方法,该方法包括在有效治疗所述受试者的癌症、遏制所述受试者的癌症、降低所述受试者的癌症的严重程度、降低所述受试者患上癌症的风险或抑制所述受试者的癌症的条件下,向患有癌症的受试者施用如下文所定义的由式I、式II和式I(a)-式I(h)的结构和由表1中列出的结构表示的化合物。

[0013] 本发明还提供了用于遏制、减少或抑制受试者中的肿瘤生长的方法,该方法包括在有效遏制、减少或抑制所述受试者中的肿瘤生长的条件下,向受试者施用如下文所定义的由式I、式II和式I(a)-式I(h)的结构和由表1中列出的结构表示的化合物。在一些实施方案中,肿瘤是癌性的。在一些实施方案中,受试者患有癌症。

[0014] 本发明还提供了调节细胞中c-MYC mRNA翻译的方法,该方法包括使如下文所定义的由式I、式II和式I(a)-式I(h)的结构和由表1中列出的结构表示的化合物与细胞接触,从而调节所述细胞中c-MYC mRNA翻译。

[0015] 本发明还提供了调控细胞中c-MYC mRNA转录的方法,该方法包括使如下文所定义的由式I、式II和式I(a)-式I(h)的结构和由表1中列出的结构表示的化合物与细胞接触,从而调控所述细胞中c-MYC mRNA转录。

[0016] 附图简述

[0017] 本专利或申请文件包含至少一幅以彩色制作的附图。具有彩色附图的本专利或专利申请公布的副本将在要求并支付必要费用后由主管局提供。

[0018] 图1展示了蛋白质合成监测(PSM)如何特异性地监测c-Myc合成。该测定系统包括表达高水平的c-Myc的人类非小细胞肺癌细胞系A549。解码一个特定谷氨酰胺密码子和一个特定丝氨酸密码子的两个tRNA(二-tRNA)用对照RNAi或针对c-Myc的RNAi进行转染。FRET信号特异性地监测c-Myc翻译,因为经c-Myc siRNA处理的细胞中的FRET信号被抑制。蓝色,用DAPI染色的细胞核;黄色,来自解码谷氨酰胺-丝氨酸二密码子的tRNA对的FRET信号。

[0019] 图2描绘了c-Myc翻译的选择性调控。该图展示了用媒介物、一般翻译抑制剂环己酰亚胺或抗c-Myc化合物处理的A549细胞中的代谢标记。用环己酰亚胺的处理导致整体蛋白质合成的完全抑制,而用测试化合物的处理没有示出显著效果。灰色,用DAPI染色的细胞核;黄色,L-叠氮高丙氨酸(AHA)代谢标记。

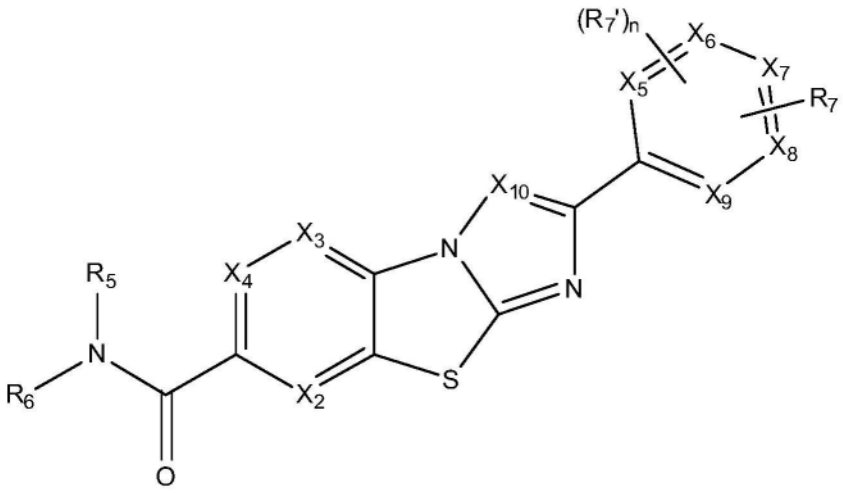
[0020] 图3展示了化合物在mRNA加工/稳定性的水平上起作用。将A549细胞暴露于媒介物、一般转录抑制剂放线菌素D或抗c-Myc化合物。在上图中,在用放线菌素D或测试化合物处理之后,观察到c-Myc蛋白水平的显著降低。下图示出了在用放线菌素D处理之后c-Myc mRNA水平以及转录位点的完全减少。用测试化合物的处理尽管c-Myc mRNA水平降低了30%,但不影响转录位点。灰色,用DAPI染色的细胞核;红色,c-Myc蛋白;紫色,c-Myc mRNA;黄色,c-Myc转录位点。

[0021] 图4展示了根据本发明的化合物在A549细胞中的效力。

[0022] 图5展示了对于化合物332所测量的体内数据。化合物332在体内抑制c-Myc依赖性肿瘤生长。在用化合物3mg/kg每周两次治疗持续49天之后,NMRI雌性裸鼠中A549异种移植物的相对肿瘤体积。误差条代表在每个时间点的中值±SEM,n=10只小鼠,并且通过Prism中的单尾T检验分析,以得到*p<0.05。

[0023] 发明详述

[0024] 在多种实施方案中,本发明涉及由式(I)的结构表示的化合物:

[0025] 

(I)

[0026] 其中

[0027] X_2、X_3和X_4各自独立地是氮或CH;

[0028] X_5、X_6、X_7、X_8和X_9各自独立地是氮原子或碳原子;

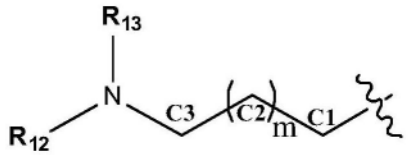
[0029] X_{10}是N、CH或C(R)；

[0030] R_5是H或C_1-C_5直链或支链的烷基(例如,甲基)；

[0031] R_6是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}(例如,CH_2-O-CH_3、$(CH_2)_2$-O-CH_3、$(CH_2)_3$-O-CH_3、$(CH_2)_2$-O-$CH(CH_3)_2$)、R_8-S-R_{10}(例如,$(CH_2)_3$-S-$(CH_2)_2CH_3$、R_8-NHC(O)-R_{10}、-O-R_8-R_{10}、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)(例如,CH_2-环丙基、CH_2-环丁醇、CH_2-二氟环丙基、CH_2-甲基环丙基、CH_2-二甲基氨基-环己基、$(CH_2)_2$-环戊醇、CH_2-环己醇)、R_8-(被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的单个3元-10元杂环、稠合的3元-10元杂环或螺3元-10元杂环)(例如,$(CH_2)_3$-吡喃、$(CH_2)_2$-吡唑、$(CH_2)_2$-咪唑、CH_2-四氢呋喃、CH_2-二氧杂环己烷、CH_2-氧杂环丁烷、CH_2-哌啶、CH_2-三唑、CH_2-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷、$(CH_2)_3$-二氮杂双环[2.2.1]庚烷、CH_2-甲基-THF、CH_2-乙基-哌啶、CH_2-四氢呋喃、CH_2-氧杂-氮杂螺癸烷、CH_2-氮杂螺庚烷、$(CH_2)_3$-二甲基吡唑、CH_2-2-氧代-甲基吡咯烷、CH_2-甲基-氮杂环丁烷、CH_2-氮杂螺庚烷)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、R_8-$N(R_{10})(R_{11})$(例如,$(CH_2)_3$-$N(CH_2CH_3)_2$、$(CH_2)_3$-$N(CH(CH_3)_2)_2$、$(CH_2)_3$-哌啶、$(CH_2)_4$-$NH(CH_3)$、$(CH_2)_3$-NH-CH_3、$(CH_2)_3$-NH-CH_2CH_3、$(CH_2)_3$-$N(CH_2CH_3)_2$、$(CH_2)_3$-NH_2、$(CH_2)_3$-$N(CH_2CH_3)(CH_2CF_3)$)、R_9-R_8-$N(R_{10})(R_{11})$(例如,$(CH_2)_2$-C(O)-哌啶)、$B(OH)_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-$N(R_{10})(R_{11})$、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR、C(O)$N(R_{10})(R_{11})$、SO_2R、$SO_2N(R_{10})(R_{11})$、$CH(CF_3)(NH\text{-}R_{10})$、$C_1$-$C_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,$CH(CH_3)CH_2OCH_3$、$CH(CH_3)CH_2NH_2$、$CH(CH_3)C(O)N(CH_3)_2$、$CH_2$-CH(OH)Ph、$(CH_2)_3N(H)CH_2CH_3$、$CH(CH_3)(CH_2)_2OH$、$CH(CH_2OH)(CH_2CH_3)$、$(CH_2)_3$-$OCH_3$、$(CH_2)_2$-$OCH_3$、$(CH_2)_2$-$OCH(CH_3)_2$、$CH(CH_2OH)(CH_2CH(CH_3)_2)$、$CH_2CH(CH_3)(OCH_3)$、$CH_2CH(N(CH_3)_2)(CH_2CH_3)$、苄基、甲基、乙基、$CH_2$-$OCH_2$-$CH_2$-O-$CH_3$、$CH(CH_3)C(O)N(CH_3)_2$)、$C_1$-$C_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、$C_1$-$C_5$直链或支链的卤代烷基或$C_3$-$C_8$环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的被取代的或未被取代的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基(例如,甲氧基、O-$(CH_2)_2$-O-CH_3)、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丙基、环丁基、环己基、甲氧基环丙基、甲基环丁基、环丙基、氨基甲基-环丁基、甲氧基环丁基、2,3-二氢-1H-茚醇)、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,哌啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、吡咯烷酮、奎宁环、四氢吡喃、氮杂螺[3.3]庚烷、咪唑、三氟甲基-氧杂环丁烷、羟基-四氢呋喃、氮杂环庚烷-2-酮、氮杂双环己烷)、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的R_8-芳基(例如,苄基)、被取代的或未被取代的苄基；

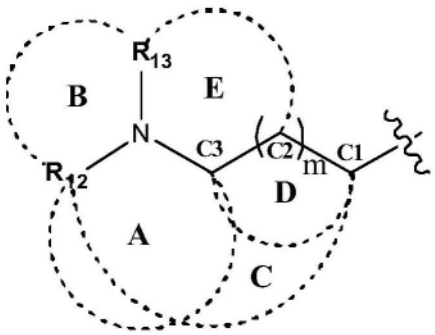
[0032] 或者R_6和R_5被连接以形成被取代的或未被取代的5元-8元杂环(例如,氮杂环庚烷、哌嗪、2-(哌嗪-1-基)乙酰胺)；

[0033] 或者R_6由式B或式Bi的结构表示：



B

[0034]



Bi

[0035] 其中

[0036] m是0或1;并且

[0037] R_{12}是R_{20}或C_1-C_5 C(O)-烷基,并且R_{13}是R_{30};或者

[0038] R_{12}和R_{13}两者都是H;

[0039] R_{12}和R_{13}各自独立地是H或被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基(例如,乙基、三氟乙基);

[0040] R_{12}和C3被连接以形成环A,并且R_{13}是R_{30};或者

[0041] R_{12}和R_{13}被连接以形成环B;或者

[0042] R_{12}和C1被连接以形成环C,并且R_{13}是R_{30};或者

[0043] C1和C3被连接以形成环D,并且R_{12}和R_{13}各自独立地是R_{30};或者

[0044] R_{13}和C2被连接以形成环E,m是1,并且R_{12}是R_{30};或者

[0045] R_{12}和R_{13}被连接以形成环B,并且C1和C3被连接以形成环D;

[0046] 其中

[0047] 环A、环C和环E各自独立地是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环(例如,A:吡咯烷、甲基吡咯烷、乙基吡咯烷;C:哌啶、吡咯烷、甲基-2-氧代吡咯烷、吡喃-吡咯烷、甲基-氮杂环丁烷、氮杂双环辛烷、2-氮杂双环[2.1.1]己烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷;E:吡咯烷、氮杂环丁烷、乙基吡咯烷、氧代吡咯烷、甲基哌啶);

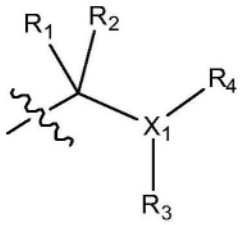
[0048] 环B是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环(B:哌啶、甲基-哌啶、氟哌啶、二氟哌啶、吡咯烷、哌嗪、甲基吡咯烷、硫代吗啉1,1-二氧化物、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、甲基-哌嗪、二甲基-吡唑、咪唑、2-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷、羟甲基-吡咯烷、二氮杂双环[2.2.1]庚烷);以及

[0049] 环D是被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丁烷、环己烷);

[0050] R_7是H、F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、SR_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-S-R_{10}、R_8-(C_3-C_8

环烷基)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、$-CH_2CN$、$-R_8CN$、NH_2、NHR、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、$R_8-N(R_{10})(R_{11})$、$R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})$、$B(OH)_2$、$-OC(O)CF_3$、$-OCH_2Ph$、$NHC(O)-R_{10}$、$NHCO-N(R_{10})(R_{11})$、COOH、$-C(O)Ph$、$C(O)O-R_{10}$、$R_8-C(O)-R_{10}$、C(O)H、$C(O)-R_{10}$、$C_1-C_5$直链或支链的C(O)-卤代烷基、$-C(O)NH_2$、$C(O)NHR$(例如,$C(O)NH(CH_3)$)、$C(O)N(R_{10})(R_{11})$(例如,$C(O)NH(CH_3)$、$C(O)NH(CH_2CH_2OCH_3)$、$C(O)NH(CH_2CH_2OH)$)、$SO_2R$、$SO_2N(R_{10})(R_{11})$、$CH(CF_3)(NH-R_{10})$、$C_1-C_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,甲基咪唑、甲基、乙基)、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基(例如,CHF_2)、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基)、C_1-C_5直链或支链的硫代烷基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丙基)、被取代的或未被取代的4元-7元杂环(例如,吗啉、四氢吡喃、氧杂环丁烷、吡咯烷、吡咯烷酮、咪唑、吡唑、哌嗪、哌啶、噁二唑、三唑、2-氧代吡咯烷)、R_8-(被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、稠合的3元-8元杂环或螺3元-8元杂环)、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基;

[0051] 或者R_7由式A的结构表示:

[0052] 

A

[0053] 其中

[0054] X_1是N或O;

[0055] R_1和R_2各自独立地是H、F或CF_3;或者

[0056] R_1和R_2被连接以形成=O或C_3-C_8碳环或杂环(例如,环丙基);

[0057] R_3和R_4各自独立地是H、Me、被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基(例如,甲氧基亚乙基、甲基氨基亚乙基、氨基亚乙基)、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丙基)、被取代的或未被取代的5元-7元杂环(例如,吡咯烷、甲基吡咯烷、哌啶)、或R_{20};

[0058] R_3和R_4被连接以形成3元-8元杂环(例如,吡咯烷、2-氧代吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪、咪唑);

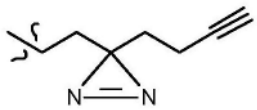
[0059] 其中如果X_1是O,则R_4不存在;

[0060] R_7'是H、F、Cl、Br、I、OH、$O-R_{20}$、SH、R_8-OH、R_8-SH、$-R_8-O-R_{10}$、R_8-(C_3-C_8环烷基)、R_8-(3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、$-CH_2CN$、$-R_8CN$、NH_2、NHR、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、$R_8-N(R_{10})(R_{11})$、$R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})$、$B(OH)_2$、$-OC(O)CF_3$、$-OCH_2Ph$、$NHC(O)-R_{10}$、$NHCO-N(R_{10})(R_{11})$、COOH、$-C(O)Ph$、$C(O)O-R_{10}$、$R_8-C(O)-R_{10}$、C(O)H、$C(O)-R_{10}$、$C_1-C_5$直链或支链的C(O)-卤代烷基、$-C(O)NH_2$、$C(O)NHR$、$C(O)N(R_{10})(R_{11})$、$SO_2R$、$SO_2N(R_{10})(R_{11})$、$CH(CF_3)(NH-R_{10})$、$C_1-C_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,异丙基、甲基、乙基)、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基(例如,CHF_2)、任

选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基(例如,甲氧基)、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丙基)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,吗啉、吡喃、氧杂环丁烷、吡咯烷、咪唑、哌嗪、哌啶、二噁唑、2-氧代吡咯烷)、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基;

[0061] 或者R_7和R_7'被连接以形成5元或6元被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的碳环或杂环;

[0062] R_{20}由以下结构表示:

[0063] 

[0064] R_{30}是H、R_{20}、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,甲基、乙基、CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3、CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3)、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基(例如,CHF_2、CF_3、CF_2CH_3、CH_2CF_3、$CF_2CH_2CH_3$、$CH_2CH_2CF_3$、$CF_2CH(CH_3)_2$、$CF(CH_3)$-$CH(CH_3)_2$)、R_8-芳基(例如,CH_2-Ph)、-R_8-O-R_8-O-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-CH_3)、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-CH_3)、被取代的或未被取代的芳基(例如,苯基)、被取代的或未被取代的杂芳基(例如,吡啶(2-吡啶、3-吡啶和4-吡啶));

[0065] R是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,甲基、乙基、CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3、CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3)、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基(例如,CHF_2、CF_3、CF_2CH_3、CH_2CF_3、$CF_2CH_2CH_3$、$CH_2CH_2CF_3$、$CF_2CH(CH_3)_2$、$CF(CH_3)$-$CH(CH_3)_2$)、R_8-芳基(例如,CH_2-Ph)、-R_8-O-R_8-O-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-CH_3)、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-CH_3)、被取代的或未被取代的芳基(例如,苯基)、被取代的或未被取代的杂芳基例如,吡啶(2-吡啶、3-吡啶和4-吡啶));

[0066] 每个R_8独立地是$[CH_2]_p$,

[0067] 其中p介于1和10之间;

[0068] R_9是$[CH]_q$、$[C]_q$,

[0069] 其中q介于2和10之间;

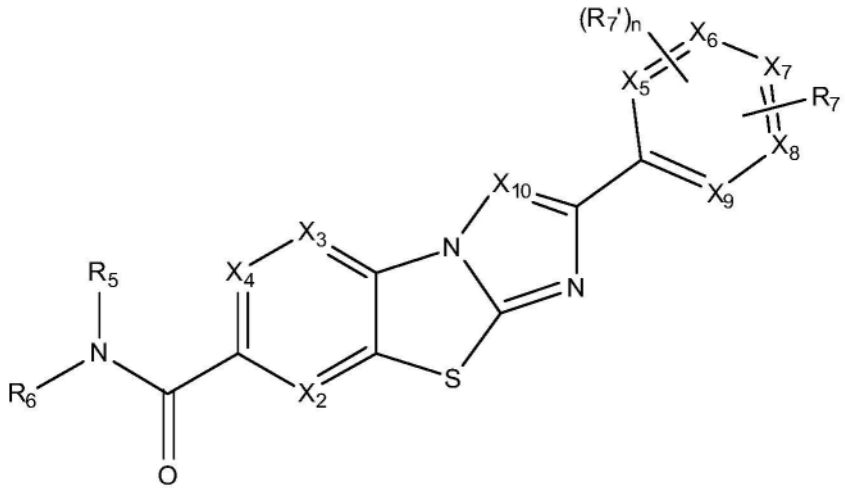
[0070] R_{10}和R_{11}各自独立地是H、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的烷基(例如,甲基、乙基、CH_2-CH_2-O-CH_3)、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的卤代烷基(例如,CH_2CF_3)、C_1-C_5直链或支链的烷氧基(例如,O-CH_3)、R_{20}、C(O)R或$S(O)_2R$;

[0071] 或者R_{10}和R_{11}被连接以形成被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,哌嗪、哌啶),

[0072] n是介于0和4之间的整数(例如,1、2);

[0073] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、水合物、N-氧化物、反向酰胺类似物、前药、同位素变体(例如,氘化类似物)、PROTAC、药物产品或其任何组合。

[0074] 在多种实施方案中,本发明涉及由式(Ia)的结构表示的化合物:

[0075] 

I(a)

[0076] 其中

[0077] X_2、X_3和X_4各自独立地是氮或CH；

[0078] X_5、X_6、X_7、X_8和X_9各自独立地是氮原子或碳原子；

[0079] X_{10}是N、CH或C(R)；

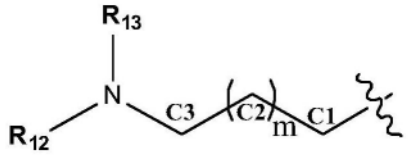
[0080] R_5是H或C_1-C_5直链或支链的烷基(例如,甲基)；

[0081] R_6是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}(例如,CH_2-O-CH_3、$(CH_2)_2$-O-CH_3、$(CH_2)_3$-O-CH_3、$(CH_2)_2$-O-$CH(CH_3)_2$)、R_8-S-R_{10}(例如,$(CH_2)_3$-S-$(CH_2)_2CH_3$、R_8-NHC(O)-R_{10}、-O-R_8-R_{10}、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)(例如,CH_2-环丙基、CH_2-环丁醇、CH_2-二氟环丙基、CH_2-甲基环丙基、CH_2-二甲基氨基-环己基、$(CH_2)_2$-环戊醇、CH_2-环己醇)、R_8-(被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的单个3元-10元杂环、稠合的3元-10元杂环或螺3元-10元杂环)(例如,$(CH_2)_3$-吡喃、$(CH_2)_2$-吡唑、$(CH_2)_2$-咪唑、CH_2-四氢呋喃、CH_2-二氧杂环己烷、CH_2-氧杂环丁烷、CH_2-哌啶、CH_2-三唑、CH_2-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷、$(CH_2)_3$-二氮杂双环[2.2.1]庚烷、CH_2-甲基-THF、CH_2-乙基-哌啶、CH_2-四氢呋喃、CH_2-氧杂-氮杂螺癸烷、CH_2-氮杂螺庚烷、$(CH_2)_3$-二甲基吡唑、CH_2-2-氧代-甲基吡咯烷、CH_2-甲基-氮杂环丁烷、CH_2-氮杂螺庚烷)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_8-N(R_{10})(R_{11})(例如,$(CH_2)_3$-N$(CH_2CH_3)_2$、$(CH_2)_3$-N$(CH(CH_3)_2)_2$、$(CH_2)_3$-哌啶、$(CH_2)_4$-NH(CH_3)、$(CH_2)_3$-NH-CH_3、$(CH_2)_3$-NH-CH_2CH_3、$(CH_2)_3$-N$(CH_2CH_3)_2$、$(CH_2)_3$-NH_2、$(CH_2)_3$-N$(CH_2CH_3)$$(CH_2CF_3)$)、$R_9$-$R_8$-N($R_{10}$)($R_{11}$)(例如,$(CH_2)_2$-C(O)-哌啶)、B$(OH)_2$、-OC(O)$CF_3$、-$OCH_2$Ph、NHC(O)-$R_{10}$、NHCO-N($R_{10}$)($R_{11}$)、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-$R_{10}$、$R_8$-C(O)-$R_{10}$、C(O)H、C(O)-$R_{10}$、$C_1$-$C_5$直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)$NH_2$、C(O)NHR、C(O)N($R_{10}$)($R_{11}$)、$SO_2$R、$SO_2$N($R_{10}$)($R_{11}$)、CH($CF_3$)(NH-$R_{10}$)、$C_1$-$C_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,$CH(CH_3)CH_2OCH_3$、$CH(CH_3)CH_2NH_2$、$CH(CH_3)C(O)N(CH_3)_2$、$CH_2$-CH(OH)Ph、$(CH_2)_3$N(H)$CH_2CH_3$、$CH(CH_3)(CH_2)_2OH$、$CH(CH_2OH)(CH_2CH_3)$、$(CH_2)_3$-$OCH_3$、$(CH_2)_2$-$OCH_3$、$(CH_2)_2$-$OCH(CH_3)_2$、$CH(CH_2OH)(CH_2CH(CH_3)_2)$、$CH_2CH(CH_3)(OCH_3)$、$CH_2CH(N(CH_3)_2)(CH_2CH_3)$、苄基、甲基、乙基、$CH_2$-$OCH_2$-$CH_2$-O-$CH_3$、$CH(CH_3)C(O)N(CH_3)_2$)、$C_1$-$C_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、$C_1$-$C_5$直链或支链的卤代烷基或$C_3$-$C_8$环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的被取代的或未被取代的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基(例如,甲氧基、O-

$(CH_2)_2$-O-CH_3)、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丙基、环丁基、环己基、甲氧基环丙基、甲基环丁基、环丙基、氨基甲基-环丁基、甲氧基环丁基、2,3-二氢-1H-茚醇)、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,哌啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、吡咯烷酮、奎宁环、四氢吡喃、氮杂螺[3.3]庚烷、咪唑、三氟甲基-氧杂环丁烷、羟基-四氢呋喃、氮杂环庚烷-2-酮、氮杂双环己烷)、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的R_8-芳基(例如,苄基)、被取代的或未被取代的苄基;

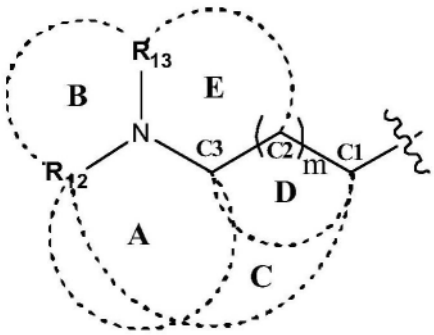
[0082] 或者R_6和R_5被连接以形成被取代的或未被取代的5元-8元杂环(例如,氮杂环庚烷、哌嗪、2-(哌嗪-1-基)乙酰胺);

[0083] 或者R_6由式B或式Bi的结构表示:



B

[0084]



Bi

[0085] 其中

[0086] m是0或1;并且

[0087] R_{12}是R_{20}或C_1-C_5 C(O)-烷基,并且R_{13}是R_{30};或者

[0088] R_{12}和R_{13}两者都是H;

[0089] R_{12}和R_{13}各自独立地是H或被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基(例如,乙基、三氟乙基);

[0090] R_{12}和C3被连接以形成环A,并且R_{13}是R_{30};或者

[0091] R_{12}和R_{13}被连接以形成环B;或者

[0092] R_{12}和C1被连接以形成环C,并且R_{13}是R_{30};或者

[0093] C1和C3被连接以形成环D,并且R_{12}和R_{13}各自独立地是R_{30};或者

[0094] R_{13}和C2被连接以形成环E,m是1,并且R_{12}是R_{30};或者

[0095] R_{12}和R_{13}被连接以形成环B,并且C1和C3被连接以形成环D;

[0096] 其中

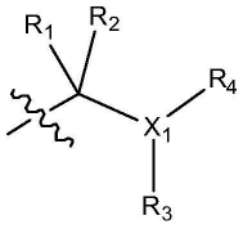
[0097] 环A、环C和环E各自独立地是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环(例如,A:吡咯烷、甲基吡咯烷、乙基吡咯烷;C:哌啶、吡咯烷、甲基-2-氧代吡咯烷、吡喃-吡咯烷、甲基-氮杂环丁烷、氮杂双环辛烷、2-氮杂双环[2.1.1]己烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷;E:吡咯烷、氮杂环丁烷、乙基吡咯烷、氧代吡咯烷、甲基哌啶);

[0098] 环B是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环(B:哌啶、甲基-哌啶、氟哌啶、二氟哌啶、吡咯烷、哌嗪、甲基吡咯烷、硫代吗啉1,1-二氧化物、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、甲基-哌嗪、二甲基-吡唑、咪唑、2-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷、羟甲基-吡咯烷);以及

[0099] 环D是被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丁烷、环己烷);

[0100] R_7是O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、SR_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-S-R_{10}、R_8-(C_3-C_8环烷基)、CD_3、OCD_3、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、R_8-N(R_{10})(R_{11})、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B$(OH)_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHCO-N(R_{10})(R_{11})、R_8-C(O)-R_{10}、$SO_2N(R_{10})(R_{11})$、$CH(CF_3)$(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的4元-7元杂环(例如,吗啉、四氢吡喃、氧杂环丁烷、吡咯烷、吡咯烷酮、咪唑、哌嗪、哌啶、噁二唑、三唑、吡唑、2-氧代吡咯烷)、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基、R_8-(被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、稠合的3元-8元杂环或螺3元-8元杂环);

[0101] 或者R_7由式A的结构表示:

[0102] 

A

[0103] 其中

[0104] X_1是N或O;R_1和R_2各自独立地是H、F或CF_3;或者R_1和R_2被连接以形成C_3-C_8碳环或杂环(例如,环丙基);

[0105] R_3和R_4各自独立地是H、Me、被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基(例如,甲氧基亚乙基、甲基氨基乙基、氨基乙基)、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丙基)、被取代的或未被取代的5元-7元杂环(例如,吡咯烷、甲基吡咯烷、哌啶)、或R_{20};或者

[0106] R_3和R_4被连接以形成3元-8元杂环(例如,吡咯烷、2-氧代吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪、咪唑);

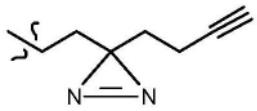
[0107] 其中如果X_1是O,则R_4不存在;

[0108] R_7'是H、F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}、R_8-(C_3-C_8环烷基)、R_8-(3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_8-N(R_{10})(R_{11})、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B$(OH)_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-N(R_{10})(R_{11})、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR、C(O)N(R_{10})(R_{11})、SO_2R、$SO_2N(R_{10})(R_{11})$、$CH(CF_3)$(NH-R_{10})、C_1-C_5直链

或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,异丙基、甲基、乙基)、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基(例如,CHF_2)、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基(例如,甲氧基)、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丙基)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,吗啉、吡喃、氧杂环丁烷、吡咯烷、咪唑、哌嗪、哌啶、二噁唑、2-氧代吡咯烷)、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基;

[0109] 或者R_7和R_7'被连接以形成5元或6元被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的碳环或杂环;

[0110] R_{20}由以下结构表示:

[0111] 

[0112] R是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,甲基、乙基、CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3、CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3)、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基(例如,CHF_2、CF_3、CF_2CH_3、CH_2CF_3、$CF_2CH_2CH_3$、$CH_2CH_2CF_3$、$CF_2CH(CH_3)_2$,$CF(CH_3)$-$CH(CH_3)_2$)、R_8-芳基(例如,CH_2-Ph)、-R_8-O-R_8-O-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-CH_3)、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-CH_3)、被取代的或未被取代的芳基(例如,苯基)、被取代的或未被取代的杂芳基(例如,吡啶(2-吡啶、3-吡啶和4-吡啶));

[0113] R_{30}是H、R_{20}、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,甲基、乙基、CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3、CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3)、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基(例如,CHF_2、CF_3、CF_2CH_3、CH_2CF_3、$CF_2CH_2CH_3$、$CH_2CH_2CF_3$、$CF_2CH(CH_3)_2$、$CF(CH_3)$-$CH(CH_3)_2$)、R_8-芳基(例如,CH_2-Ph)、-R_8-O-R_8-O-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-CH_3)、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-CH_3)、被取代的或未被取代的芳基(例如,苯基)、被取代的或未被取代的杂芳基(例如,吡啶(2-吡啶、3-吡啶和4-吡啶));

[0114] 每个R_8独立地是$[CH_2]_p$,

[0115] 其中p介于1和10之间;

[0116] R_9是$[CH]_q$、$[C]_q$,

[0117] 其中q介于2和10之间;

[0118] R_{10}和R_{11}各自独立地是H、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的烷基(例如,甲基、乙基、CH_2-CH_2-O-CH_3、CH_2CF_3、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的卤代烷基、CH_2CF_3、C_1-C_5直链或支链的烷氧基(例如,O-CH_3)、R_{20}、C(O)R或$S(O)_2R$;

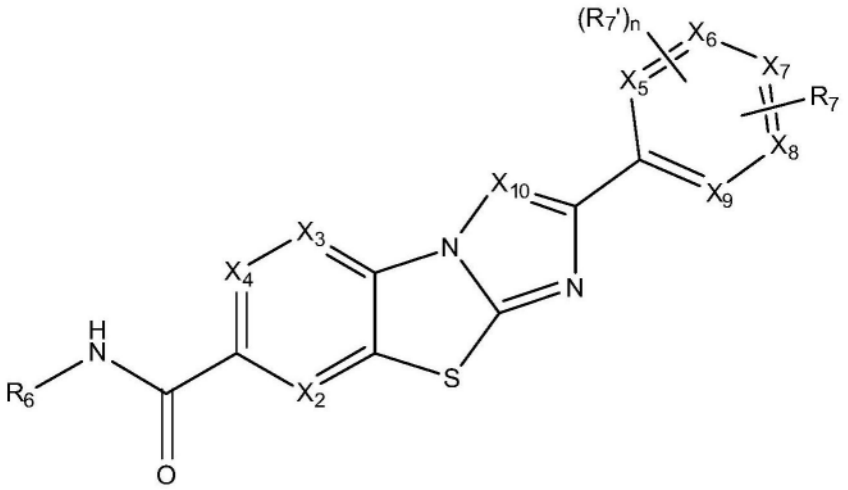
[0119] 或者R_{10}和R_{11}被连接以形成被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,哌嗪、哌啶),

[0120] n是介于0和4之间的整数(例如,1、2);

[0121] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、水合物、N-氧化物、反向酰胺类

似物、前药、同位素变体(例如,氘化类似物)、PROTAC、药物产品或其任何组合。

[0122] 在多种实施方案中,本发明涉及由式I(b)的结构表示的化合物:

[0123] 

I(b)

[0124] 其中

[0125] X_2、X_3和X_4各自独立地是氮或CH;

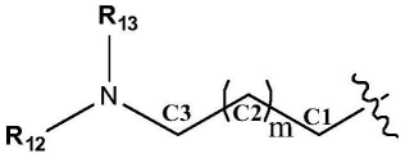
[0126] X_5、X_6、X_7、X_8和X_9各自独立地是氮原子或碳原子;

[0127] X_{10}是N、CH或C(R);

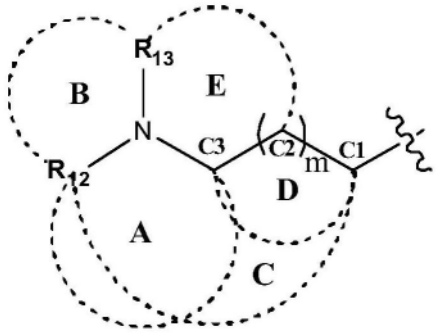
[0128] R_6是F、Cl、Br、I、OH、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}(例如,CH_2-O-CH_3)、R_8-S-R_{10}(例如,$(CH_2)_3$-S-$(CH_2)_2CH_3$、R_8-NHC(O)-R_{10}、-O-R_8-R_{10}、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)(例如,CH_2-环丁醇、CH_2-二氟环丙基、CH_2-甲基环丙基、CH_2-二甲基氨基-环己基、$(CH_2)_2$-环戊醇、CH_2-环己醇)、$(CH_2)_3$-吡喃、CH_2-四氢呋喃、CH_2-二氧杂环己烷、CH_2-甲基-THF、CH_2-四氢呋喃、CH_2-氧杂-氮杂螺癸烷、CH_2-氮杂螺庚烷、$(CH_2)_3$-二甲基吡唑、CH_2-甲基-氮杂环丁烷、CH_2-氮杂螺庚烷、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B(OH)$_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-N(R_{10})(R_{11})、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR、C(O)N(R_{10})(R_{11})、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,CH(CH_3)CH_2OCH_3、CH(CH_3)CH_2NH_2、CH(CH_3)C(O)N(CH_3)$_2$、CH_2-CH(OH)Ph、$(CH_2)_3$N(H)CH_2CH_3、CH(CH_3)$(CH_2)_2$OH、CH(CH_2OH)(CH_2CH_3)、$(CH_2)_3$-OCH_3、$(CH_2)_2$-OCH_3、$(CH_2)_2$-OCH(CH_3)$_2$、CH(CH_2OH)(CH_2CH(CH_3)$_2$)、CH_2CH(CH_3)(OCH_3)、CH_2CH(N(CH_3)$_2$)(CH_2CH_3)、苄基、甲基、乙基、CH_2-OCH_2-CH_2-O-CH_3)、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的被取代的或未被取代的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基(例如,甲氧基、O-$(CH_2)_2$-O-CH_3)、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,甲氧基环丙基、甲基环丁基、环丙基、氨基甲基-环丁基、甲氧基环丁基、2,3-二氢-1H-茚醇)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,三氟甲基-氧杂环丁烷、羟基-四氢呋喃、1-甲基氮杂环庚烷-2-酮、3-氮杂双环[3.1.0]己烷)、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基;

[0129] 或者R_6和R_5被连接以形成被取代的或未被取代的5元-8元杂环(例如,氮杂环庚烷、哌嗪、2-(哌嗪-1-基)乙酰胺);

[0130] 或者R_6由式B或式Bi的结构表示:

[0131] 

B

[0132] 

Bi

[0133] 其中

[0134] m是0或1;并且

[0135] R_{12}是R_{20}或C_1-C_5 C(O)-烷基,并且R_{13}是R_{30};或者

[0136] R_{12}和R_{13}两者都是H;或者

[0137] R_{12}和C3被连接以形成环A,并且R_{13}是R_{30};或者

[0138] R_{12}和R_{13}被连接以形成被取代的或未被取代的吡咯烷环、哌嗪、硫代吗啉1,1-二氧化物、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、吡唑、咪唑、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷或二氮杂双环[2.2.1]庚烷;或者

[0139] R_{12}和C1被连接以形成环C,并且R_{13}是R_{30};或者

[0140] C1和C3被连接以形成环D,并且R_{12}和R_{13}各自独立地是R_{30};或者

[0141] R_{13}和C2被连接以形成环E,m是1,并且R_{12}是R_{30};或者

[0142] R_{12}和R_{13}被连接以形成环B,并且C1和C3被连接以形成环D;

[0143] 其中

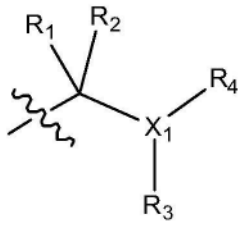
[0144] 环A、环C和环E各自独立地是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环(例如,A:吡咯烷、甲基吡咯烷、乙基吡咯烷;C:哌啶、吡咯烷、甲基-2-氧代吡咯烷、吡喃-吡咯烷、甲基-氮杂环丁烷、氮杂双环辛烷、2-氮杂双环[2.1.1]己烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷;E:吡咯烷、氮杂环丁烷、乙基吡咯烷、氧代吡咯烷、甲基哌啶);

[0145] 环B是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环(B:哌啶、甲基-哌啶、氟哌啶、二氟哌啶、吡咯烷、哌嗪、甲基吡咯烷、硫代吗啉1,1-二氧化物、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、甲基-哌嗪、二甲基-吡唑、咪唑、2-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷、羟甲基-吡咯烷);以及

[0146] 环D是被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丁烷、环己烷);

[0147] R_7是H、F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、SR_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-S-R_{10}、R_8-(C_3-C_8环烷基)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_8-N(R_{10})(R_{11})、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B(OH)$_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-N(R_{10})(R_{11})、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR(例如,C(O)NH(CH_3))、C(O)N(R_{10})(R_{11})(例如,C(O)NH(CH_3)、C(O)NH($CH_2CH_2OCH_3$)、C(O)NH(CH_2CH_2OH))、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,甲基咪唑、甲基、乙基)、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基(例如,CHF_2)、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基(例如,甲氧基)、C_1-C_5直链或支链的硫代烷基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丙基)、被取代的或未被取代的4元-7元杂环(例如,吗啉、吡喃、氧杂环丁烷、吡咯烷、吡咯烷酮、咪唑、吡唑、哌嗪、哌啶、二噁唑、三唑、2-氧代吡咯烷)、R_8-(被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、稠合的3元-8元杂环或螺3元-8元杂环)、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基;

[0148] 或者R_7由式A的结构表示:

[0149] 

A

[0150] 其中

[0151] X_1是N或O;

[0152] R_1和R_2各自独立地是H、F或CF_3;或者

[0153] R_1和R_2被连接以形成=O或C_3-C_8碳环或杂环(例如,环丙基);

[0154] R_3和R_4各自独立地是H、Me、被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基(例如,甲氧基亚乙基、甲基氨基乙基、氨基乙基)、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丙基)、被取代的或未被取代的5元-7元杂环(例如,吡咯烷、甲基吡咯烷、哌啶)、或R_{20};

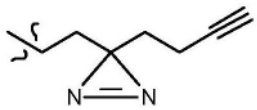
[0155] R_3和R_4被连接以形成3元-8元杂环(例如,吡咯烷、2-氧代吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪、咪唑);

[0156] 其中如果X_1是O,则R_4不存在;R_7'是H、F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}、R_8-(C_3-C_8环烷基)、R_8-(3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_8-N(R_{10})(R_{11})、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B(OH)$_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-N(R_{10})(R_{11})、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR、C(O)N(R_{10})(R_{11})、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,异丙基、甲基、乙基)、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8

环状卤代烷基(例如,CHF_2)、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基(例如,甲氧基)、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丙基)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,吗啉、吡喃、氧杂环丁烷、吡咯烷、咪唑、哌嗪、哌啶、二噁唑、2-氧代吡咯烷)、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基;

[0157] 或者R_7和R_7'被连接以形成5元或6元被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的碳环或杂环;

[0158] R_{20}由以下结构表示:

[0159] 

[0160] R_{30}是H、R_{20}、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,甲基、乙基、CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3、CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3)、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基(例如,CHF_2、CF_3、CF_2CH_3、CH_2CF_3、$CF_2CH_2CH_3$、$CH_2CH_2CF_3$、$CF_2CH(CH_3)_2$、$CF(CH_3)$-$CH(CH_3)_2$)、R_8-芳基(例如,CH_2-Ph)、-R_8-O-R_8-O-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-CH_3)、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-CH_3)、被取代的或未被取代的芳基(例如,苯基)、被取代的或未被取代的杂芳基(例如,吡啶(2-吡啶、3-吡啶和4-吡啶));

[0161] R是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,甲基、乙基、CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3、CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3)、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基(例如,CHF_2、CF_3、CF_2CH_3、CH_2CF_3、$CF_2CH_2CH_3$、$CH_2CH_2CF_3$、$CF_2CH(CH_3)_2$、$CF(CH_3)$-$CH(CH_3)_2$)、R_8-芳基(例如,CH_2-Ph)、-R_8-O-R_8-O-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-CH_3)、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-CH_3)、被取代的或未被取代的芳基(例如,苯基)、被取代的或未被取代的杂芳基(例如,吡啶(2-吡啶、3-吡啶和4-吡啶));

[0162] 每个R_8独立地是$[CH_2]_p$,

[0163] 其中p介于1和10之间;

[0164] R_9是$[CH]_q$、$[C]_q$,

[0165] 其中q介于2和10之间;

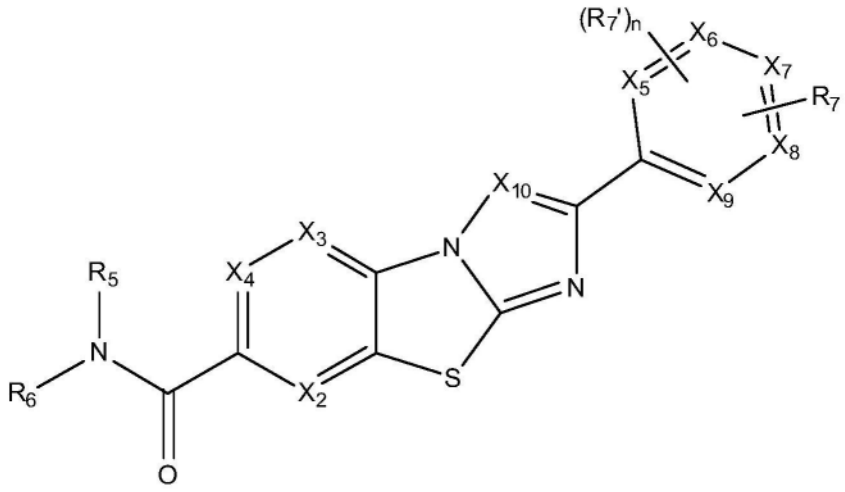
[0166] R_{10}和R_{11}各自独立地是H、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的烷基(例如,甲基、乙基、CH_2-CH_2-O-CH_3)、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的卤代烷基(例如,CH_2CF_3)、C_1-C_5直链或支链的烷氧基(例如,O-CH_3)、R_{20}、C(O)R或$S(O)_2R$;

[0167] 或者R_{10}和R_{11}被连接以形成被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,哌嗪、哌啶),

[0168] n是介于0和4之间的整数(例如,1、2);

[0169] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、水合物、N-氧化物、反向酰胺类似物、前药、同位素变体(例如,氘化类似物)、PROTAC、药物产品或其任何组合。

[0170] 在多种实施方案中,本发明涉及由式I(c)的结构表示的化合物:

[0171] 

I(c)

[0172] 其中

[0173] X_2、X_3和X_4各自独立地是氮或CH；

[0174] X_5、X_6、X_7、X_8和X_9各自独立地是氮原子或碳原子；

[0175] X_{10}是N、CH或C(R)；

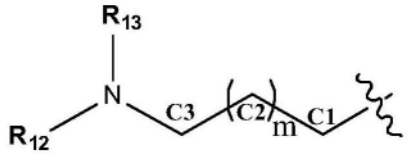
[0176] R_5是H或C_1-C_5直链或支链的烷基(例如,甲基)；

[0177] R_6是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}(例如,CH_2-O-CH_3、$(CH_2)_2$-O-CH_3、$(CH_2)_3$-O-CH_3、$(CH_2)_2$-O-$CH(CH_3)_2$)、R_8-S-R_{10}(例如,$(CH_2)_3$-S-$(CH_2)_2CH_3$、R_8-NHC(O)-R_{10}、-O-R_8-R_{10}、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)(例如,CH_2-环丙基、CH_2-环丁醇、CH_2-二氟环丙基、CH_2-甲基环丙基、CH_2-二甲基氨基-环己基、$(CH_2)_2$-环戊醇、CH_2-环己醇)、R_8-(被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的单个3元-10元杂环、稠合的3元-10元杂环或螺3元-10元杂环)(例如,$(CH_2)_3$-吡喃、$(CH_2)_2$-吡唑、$(CH_2)_2$-咪唑、CH_2-四氢呋喃、CH_2-二氧杂环己烷、CH_2-氧杂环丁烷、CH_2-哌啶、CH_2-三唑、CH_2-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷、$(CH_2)_3$-二氮杂双环[2.2.1]庚烷、CH_2-甲基-THF、CH_2-乙基-哌啶、CH_2-四氢呋喃、CH_2-氧杂-氮杂螺癸烷、CH_2-氮杂螺庚烷、$(CH_2)_3$-二甲基吡唑、CH_2-2-氧代-甲基吡咯烷、CH_2-甲基-氮杂环丁烷、CH_2-氮杂螺庚烷)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_8-N(R_{10})(R_{11})(例如,$(CH_2)_3$-N$(CH_2CH_3)_2$、$(CH_2)_3$-N$(CH(CH_3)_2)_2$、$(CH_2)_3$-哌啶、$(CH_2)_4$-NH(CH_3)、$(CH_2)_3$-NH-CH_3、$(CH_2)_3$-NH-CH_2CH_3、$(CH_2)_3$-N$(CH_2CH_3)_2$、$(CH_2)_3$-NH_2、$(CH_2)_3$-N$(CH_2CH_3)$$(CH_2CF_3)$)、$R_9$-$R_8$-N($R_{10}$)($R_{11}$)(例如,$(CH_2)_2$-C(O)-哌啶)、B$(OH)_2$、-OC(O)$CF_3$、-$OCH_2$Ph、NHC(O)-$R_{10}$、NHCO-N($R_{10}$)($R_{11}$)、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-$R_{10}$、$R_8$-C(O)-$R_{10}$、C(O)H、C(O)-$R_{10}$、$C_1$-$C_5$直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)$NH_2$、C(O)NHR、C(O)N($R_{10}$)($R_{11}$)、$SO_2$R、$SO_2$N($R_{10}$)($R_{11}$)、CH($CF_3$)(NH-$R_{10}$)、$C_1$-$C_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,$CH(CH_3)CH_2OCH_3$、$CH(CH_3)CH_2NH_2$、$CH(CH_3)C(O)N(CH_3)_2$、$CH_2$-CH(OH)Ph、$(CH_2)_3N(H)CH_2CH_3$、$CH(CH_3)(CH_2)_2OH$、$CH(CH_2OH)(CH_2CH_3)$、$(CH_2)_3$-$OCH_3$、$(CH_2)_2$-$OCH_3$、$(CH_2)_2$-$OCH(CH_3)_2$、$CH(CH_2OH)(CH_2CH(CH_3)_2)$、$CH_2CH(CH_3)(OCH_3)$、$CH_2CH(N(CH_3)_2)(CH_2CH_3)$、苄基、甲基、乙基、$CH_2$-$OCH_2$-$CH_2$-O-$CH_3$、$CH(CH_3)C(O)N(CH_3)_2$)、$C_1$-$C_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、$C_1$-$C_5$直链或支链的卤代烷基或$C_3$-$C_8$环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的被取代的或未被取代的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基(例如,甲氧基、O-

$(CH_2)_2$-O-CH_3)、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丙基、环丁基、环己基、甲氧基环丙基、甲基环丁基、环丙基、氨基甲基-环丁基、甲氧基环丁基、2,3-二氢-1H-茚醇)、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,哌啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、吡咯烷酮、奎宁环、四氢吡喃、氮杂螺[3.3]庚烷、咪唑、三氟甲基-氧杂环丁烷、羟基-四氢呋喃、氮杂环庚烷-2-酮、氮杂双环己烷)、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的R_8-芳基(例如,苄基)、被取代的或未被取代的苄基;

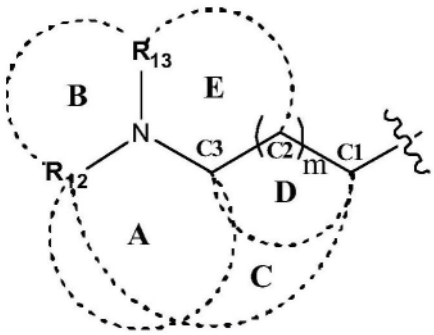
[0178] 或者R_6和R_5被连接以形成被取代的或未被取代的5元-8元杂环(例如,氮杂环庚烷、哌嗪、2-(哌嗪-1-基)乙酰胺);

[0179] 或者R_6由式B或式Bi的结构表示:



B

[0180]



Bi

[0181] 其中

[0182] m是0或1;并且

[0183] R_{12}是R_{20}或C_1-C_5 C(O)-烷基,并且R_{13}是R_{30};或者

[0184] R_{12}和R_{13}两者都是H;

[0185] R_{12}和R_{13}各自独立地是H或被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基(例如,乙基、三氟乙基);

[0186] R_{12}和C3被连接以形成环A,并且R_{13}是R_{30};或者

[0187] R_{12}和R_{13}被连接以形成环B;或者

[0188] R_{12}和C1被连接以形成环C,并且R_{13}是R_{30};或者

[0189] C1和C3被连接以形成环D,并且R_{12}和R_{13}各自独立地是R_{30};或者

[0190] R_{13}和C2被连接以形成环E,m是1,并且R_{12}是R_{30};或者

[0191] R_{12}和R_{13}被连接以形成环B,并且C1和C3被连接以形成环D;

[0192] 其中

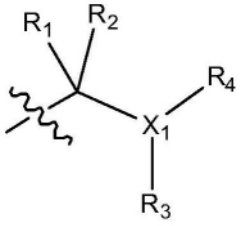
[0193] 环A、环C和环E各自独立地是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环(例如,A:吡咯烷、甲基吡咯烷、乙基吡咯烷;C:哌啶、吡咯烷、甲基-2-氧代吡咯烷、吡喃-吡咯烷、甲基-氮杂环丁烷、氮杂双环辛烷、2-氮杂双环[2.1.1]己烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷;E:吡咯烷、氮杂环丁烷、乙基吡咯烷、氧代吡咯烷、甲基哌啶);

[0194] 环B是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环(B:哌啶、甲基-哌啶、氟哌啶、二氟哌啶、吡咯烷、哌嗪、甲基吡咯烷、硫代吗啉1,1-二氧化物、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、甲基-哌嗪、二甲基-吡唑、咪唑、2-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷、羟甲基-吡咯烷);以及

[0195] 环D是被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丁烷、环己烷);

[0196] R_7是Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、SR_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-S-R_{10}、R_8-(C_3-C_8环烷基)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、R_8-$N(R_{10})(R_{11})$、R_9-R_8-$N(R_{10})(R_{11})$、$B(OH)_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-$N(R_{10})(R_{11})$、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR(例如,C(O)NH(CH_3))、C(O)$N(R_{10})(R_{11})$(例如,C(O)NH(CH_3)、C(O)NH($CH_2CH_2OCH_3$)、C(O)NH(CH_2CH_2OH))、SO_2R、$SO_2N(R_{10})(R_{11})$、$CH(CF_3)$(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,甲基咪唑、甲基、乙基)、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基(例如,CHF_2)、C_1-C_5直链或支链的硫代烷基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丙基)、被取代的或未被取代的4元-7元杂环(例如,吗啉、四氢吡喃、氧杂环丁烷、吡咯烷、吡咯烷酮、咪唑、吡唑、哌嗪、哌啶、噁二唑、三唑、2-氧代吡咯烷)、R_8-(被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、稠合的3元-8元杂环或螺3元-8元杂环)、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基;

[0197] 或者R_7由式A的结构表示:

[0198] 

A

[0199] 其中

[0200] X_1是N或O;

[0201] R_1和R_2各自独立地是H、F或CF_3;或者

[0202] R_1和R_2被连接以形成=O或C_3-C_8碳环或杂环(例如,环丙基);

[0203] R_3和R_4各自独立地是H、Me、被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基(例如,甲氧基亚乙基、甲基氨基乙基、氨基乙基)、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丙基)、被取代的或未被取代的5元-7元杂环(例如,吡咯烷、甲基吡咯烷、哌啶)、或R_{20};

[0204] R_3和R_4被连接以形成3元-8元杂环(例如,吡咯烷、2-氧代吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪、咪唑);

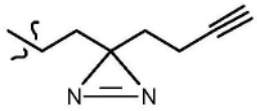
[0205] 其中如果X_1是O,则R_4不存在;

[0206] R_7'是F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}、R_8-(C$_3$-C$_8$环烷基)、R_8-(3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_8-N(R_{10})(R_{11})、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B(OH)$_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-N(R_{10})(R_{11})、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C$_1$-C$_5$直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR、C(O)N(R_{10})(R_{11})、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C$_1$-C$_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,异丙基、甲基、乙基)、C$_1$-C$_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C$_1$-C$_5$直链或支链的卤代烷基或C$_3$-C$_8$环状卤代烷基(例如,CHF_2)、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C$_1$-C$_5$直链或支链的烷氧基或C$_3$-C$_8$环状烷氧基(例如,甲氧基)、C$_1$-C$_5$直链或支链的硫代烷氧基、C$_1$-C$_5$直链或支链的卤代烷氧基、C$_1$-C$_5$直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C$_3$-C$_8$环烷基(例如,环丙基)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,吗啉、吡喃、氧杂环丁烷、吡咯烷、咪唑、哌嗪、哌啶、二噁唑、2-氧代吡咯烷)、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基;

[0207] 其中R_7'不同于R_7;

[0208] 或者R_7和R_7'被连接以形成5元或6元被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的碳环或杂环;

[0209] R_{20}由以下结构表示:

[0210] 

[0211] R_{30}是H、R_{20}、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、CF_3、CN、NO_2、C$_1$-C$_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,甲基、乙基、CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3、CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3)、C$_1$-C$_5$直链或支链的烷氧基、C$_1$-C$_5$直链或支链的卤代烷基(例如,CHF_2、CF_3、CF_2CH_3、CH_2CF_3、$CF_2CH_2CH_3$、$CH_2CH_2CF_3$、$CF_2CH(CH_3)_2$、CF(CH_3)-CH(CH_3)$_2$)、R_8-芳基(例如,CH_2-Ph)、-R_8-O-R_8-O-R_{10}(例如,(CH_2)$_2$-O-(CH_2)$_2$-O-CH_3)、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}(例如,(CH_2)$_2$-O-CH_3),被取代的或未被取代的芳基(例如,苯基)、被取代的或未被取代的杂芳基(例如,吡啶(2-吡啶、3-吡啶和4-吡啶));

[0212] R是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、CF_3、CN、NO_2、C$_1$-C$_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,甲基、乙基、CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3、CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3)、C$_1$-C$_5$直链或支链的烷氧基、C$_1$-C$_5$直链或支链的卤代烷基(例如,CHF_2、CF_3、CF_2CH_3、CH_2CF_3、$CF_2CH_2CH_3$、$CH_2CH_2CF_3$、$CF_2CH(CH_3)_2$、CF(CH_3)-CH(CH_3)$_2$)、R_8-芳基(例如,CH_2-Ph)、-R_8-O-R_8-O-R_{10}(例如,(CH_2)$_2$-O-(CH_2)$_2$-O-CH_3)、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}(例如,(CH_2)$_2$-O-CH_3)、被取代的或未被取代的芳基(例如,苯基)、被取代的或未被取代的杂芳基(例如,吡啶(2-吡啶、3-吡啶和4-吡啶));

[0213] 每个R_8独立地是[CH_2]$_p$,

[0214] 其中p介于1和10之间;

[0215] R_9是[CH]$_q$、[C]$_q$,

[0216] 其中q介于2和10之间;

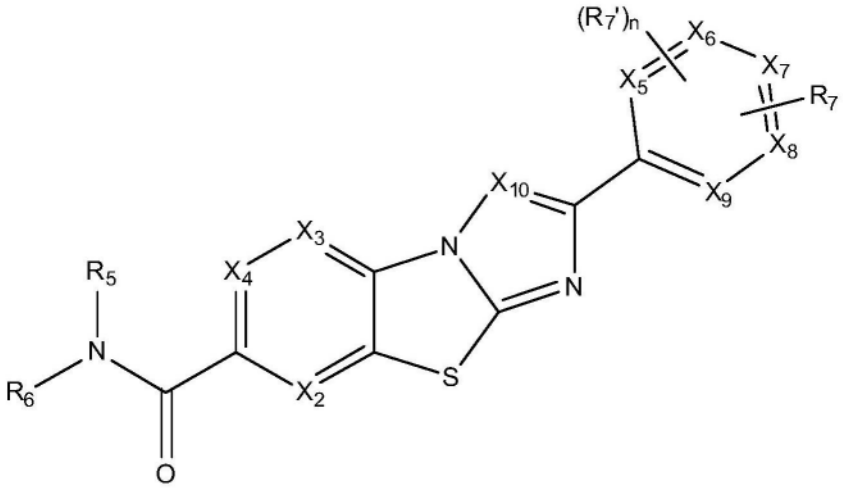
[0217] R_{10}和R_{11}各自独立地是H、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的烷基(例如,甲基、乙基、CH_2-CH_2-O-CH_3)、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的卤代烷基(例如,CH_2CF_3)、C_1-C_5直链或支链的烷氧基(例如,O-CH_3)、R_{20}、C(O)R或S(O)$_2$R;

[0218] 或者R_{10}和R_{11}被连接以形成被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,哌嗪、哌啶),

[0219] n是介于1和4之间的整数(例如,1、2);

[0220] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、水合物、N-氧化物、反向酰胺类似物、前药、同位素变体(例如,氘化类似物)、PROTAC、药物产品或其任何组合。

[0221] 在多种实施方案中,本发明涉及由式I(d)的结构表示的化合物:

[0222] 

I(d)

[0223] 其中

[0224] X_2、X_3和X_4各自独立地是氮或CH;

[0225] X_5、X_6、X_7、X_8和X_9各自独立地是氮原子或碳原子;

[0226] X_{10}是N、CH或C(R);

[0227] 其中X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、X_9或X_{10}中的至少一个是N;

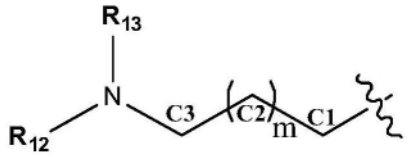
[0228] R_5是H或C_1-C_5直链或支链的烷基(例如,甲基);

[0229] R_6是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}(例如,CH_2-O-CH_3、$(CH_2)_2$-O-CH_3、$(CH_2)_3$-O-CH_3、$(CH_2)_2$-O-CH$(CH_3)_2$)、R_8-S-R_{10}(例如,$(CH_2)_3$-S-$(CH_2)_2CH_3$、R_8-NHC(O)-R_{10}、-O-R_8-R_{10}、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)(例如,CH_2-环丙基、CH_2-环丁醇、CH_2-二氟环丙基、CH_2-甲基环丙基、CH_2-二甲基氨基-环己基、$(CH_2)_2$-环戊醇、CH_2-环己醇)、R_8-(被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的单个3元-10元杂环、稠合的3元-10元杂环或螺3元-10元杂环)(例如,$(CH_2)_3$-吡喃、$(CH_2)_2$-吡唑、$(CH_2)_2$-咪唑、CH_2-四氢呋喃、CH_2-二氧杂环己烷、CH_2-氧杂环丁烷、CH_2-哌啶、CH_2-三唑、CH_2-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷、$(CH_2)_3$-二氮杂双环[2.2.1]庚烷、CH_2-甲基-THF、CH_2-乙基-哌啶、CH_2-四氢呋喃、CH_2-氧杂-氮杂螺癸烷、CH_2-氮杂螺庚烷、$(CH_2)_3$-二甲基吡唑、CH_2-2-氧代-甲基吡咯烷、CH_2-甲基-氮杂环丁烷、CH_2-氮杂螺庚烷)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_8-N(R_{10})(R_{11})(例如,$(CH_2)_3$-N$(CH_2CH_3)_2$、$(CH_2)_3$-N$(CH(CH_3)_2)_2$、$(CH_2)_3$-哌啶、$(CH_2)_4$-NH(CH_3)、$(CH_2)_3$-NH-CH_3、$(CH_2)_3$-NH-CH_2CH_3、$(CH_2)_3$-N$(CH_2CH_3)_2$、$(CH_2)_3$-NH_2、$(CH_2)_3$-N(CH_2CH_3)

(CH_2CF_3))、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})(例如,$(CH_2)_2$-C(O)-哌啶)、B$(OH)_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-N(R_{10})(R_{11})、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR、C(O)N(R_{10})(R_{11})、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,CH(CH_3)CH_2OCH_3、CH(CH_3)CH_2NH_2、CH(CH_3)C(O)N$(CH_3)_2$、CH_2-CH(OH)Ph、$(CH_2)_3$N(H)CH_2CH_3、CH(CH_3)$(CH_2)_2$OH、CH(CH_2OH)(CH_2CH_3)、$(CH_2)_3$-OCH_3、$(CH_2)_2$-OCH_3、$(CH_2)_2$-OCH$(CH_3)_2$、CH(CH_2OH)($CH_2CH(CH_3)_2$)、$CH_2CH(CH_3)$(OCH_3)、$CH_2CH(N(CH_3)_2)$(CH_2CH_3)、苄基、甲基、乙基、CH_2-OCH_2-CH_2-O-CH_3、CH(CH_3)C(O)N$(CH_3)_2$)、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的被取代的或未被取代的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基(例如,甲氧基、O-$(CH_2)_2$-O-CH_3)、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丙基、环丁基、环己基、甲氧基环丙基、甲基环丁基、环丙基、氨基甲基-环丁基、甲氧基环丁基、2,3-二氢-1H-茚醇)、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,哌啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、吡咯烷酮、奎宁环、四氢吡喃、氮杂螺[3.3]庚烷、咪唑、三氟甲基-氧杂环丁烷、羟基-四氢呋喃、氮杂环庚烷-2-酮、氮杂双环己烷)、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的R_8-芳基(例如,苄基)、被取代的或未被取代的苄基;

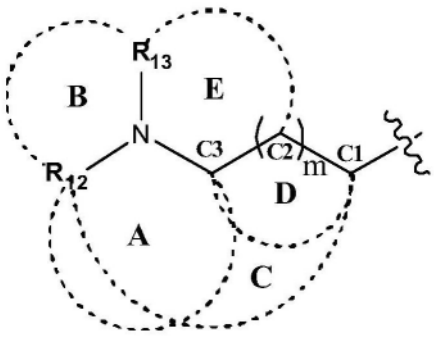
[0230] 或者R_6和R_5被连接以形成被取代的或未被取代的5元-8元杂环(例如,氮杂环庚烷、哌嗪、2-(哌嗪-1-基)乙酰胺);

[0231] 或者R_6由式B或式Bi的结构表示:



B

[0232]



Bi

[0233] 其中

[0234] m是0或1;并且

[0235] R_{12}是R_{20}或C_1-C_5 C(O)-烷基,并且R_{13}是R_{30};或者

[0236] R_{12}和R_{13}两者都是H;

[0237] R_{12}和R_{13}各自独立地是H或被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基(例如,乙基、三氟乙基);

[0238] R_{12}和C3被连接以形成环A,并且R_{13}是R_{30};或者

[0239] R_{12}和R_{13}被连接以形成环B;或者

[0240] R_{12}和C1被连接以形成环C,并且R_{13}是R_{30};或者

[0241] C1和C3被连接以形成环D,并且R_{12}和R_{13}各自独立地是R_{30};或者

[0242] R_{13}和C2被连接以形成环E,m是1,并且R_{12}是R_{30};或者

[0243] R_{12}和R_{13}被连接以形成环B,并且C1和C3被连接以形成环D;

[0244] 其中

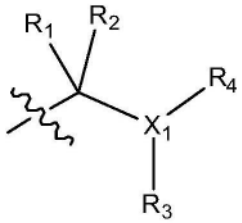
[0245] 环A、环C和环E各自独立地是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环(例如,A:吡咯烷、甲基吡咯烷、乙基吡咯烷;C:哌啶、吡咯烷、甲基-2-氧代吡咯烷、吡喃-吡咯烷、甲基-氮杂环丁烷、氮杂双环辛烷、2-氮杂双环[2.1.1]己烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷;E:吡咯烷、氮杂环丁烷、乙基吡咯烷、氧代吡咯烷、甲基哌啶);

[0246] 环B是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环(B:哌啶、甲基-哌啶、氟哌啶、二氟哌啶、吡咯烷、哌嗪、甲基吡咯烷、硫代吗啉1,1-二氧化物、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、甲基-哌嗪、二甲基-吡唑、咪唑、2-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷、羟甲基-吡咯烷);以及

[0247] 环D是被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丁烷、环己烷);

[0248] R_7是H、F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、SR_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-S-R_{10}、R_8-(C_3-C_8环烷基)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_8-N(R_{10})(R_{11})、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B(OH)$_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-N(R_{10})(R_{11})、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR(例如,C(O)NH(CH_3))、C(O)N(R_{10})(R_{11})(例如,C(O)NH(CH_3)、C(O)NH($CH_2CH_2OCH_3$)、C(O)NH(CH_2CH_2OH))、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,甲基咪唑、甲基、乙基)、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基(例如,CHF_2)、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基)、C_1-C_5直链或支链的硫代烷基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丙基)、被取代的或未被取代的4元-7元杂环(例如,吗啉、四氢吡喃、氧杂环丁烷、吡咯烷、吡咯烷酮、咪唑、吡唑、哌嗪、哌啶、噁二唑、三唑、2-氧代吡咯烷)、R_8-(被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、稠合的3元-8元杂环或螺3元-8元杂环)、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基;

[0249] 或者R_7由式A的结构表示:

[0250] 

A

[0251] 其中

[0252] X_1是N或O；

[0253] R_1和R_2各自独立地是H、F或CF_3；或者

[0254] R_1和R_2被连接以形成=O或C_3-C_8碳环或杂环(例如,环丙基)；

[0255] R_3和R_4各自独立地是H、Me、被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基(例如,甲氧基亚乙基、甲基氨基乙基、氨基乙基)、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丙基)、被取代的或未被取代的5元-7元杂环(例如,吡咯烷、甲基吡咯烷、哌啶)、或R_{20}；

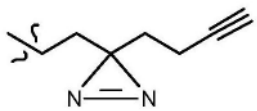
[0256] R_3和R_4被连接以形成3元-8元杂环(例如,吡咯烷、2-氧代吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪、咪唑)；

[0257] 其中如果X_1是O,则R_4不存在；

[0258] R_7'是H、F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}、R_8-(C_3-C_8环烷基)、R_8-(3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_8-N(R_{10})(R_{11})、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B(OH)$_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-N(R_{10})(R_{11})、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR、C(O)N(R_{10})(R_{11})、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,异丙基、甲基、乙基)、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基(例如,CHF_2)、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基(例如,甲氧基)、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丙基)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,吗啉、吡喃、氧杂环丁烷、吡咯烷、咪唑、哌嗪、哌啶、二噁唑、2-氧代吡咯烷)、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基；

[0259] 或者R_7和R_7'被连接以形成5元或6元被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的碳环或杂环；

[0260] R_{20}由以下结构表示：

[0261] 

[0262] R_{30}是H、R_{20}、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,甲基、乙基、CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3、CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3)、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基(例如,CHF_2、CF_3、CF_2CH_3、CH_2CF_3、$CF_2CH_2CH_3$、$CH_2CH_2CF_3$、CF_2CH(CH_3)$_2$、CF(CH_3)-CH(CH_3)$_2$)、R_8-芳基

(例如,CH_2-Ph)、-R_8-O-R_8-O-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-CH_3)、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-CH_3)、被取代的或未被取代的芳基(例如,苯基)、被取代的或未被取代的杂芳基(例如,吡啶(2-吡啶、3-吡啶和4-吡啶));

[0263] R是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,甲基、乙基、CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3、CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3)、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基(例如,CHF_2、CF_3、CF_2CH_3、CH_2CF_3、$CF_2CH_2CH_3$、$CH_2CH_2CF_3$、$CF_2CH(CH_3)_2$、$CF(CH_3)$-$CH(CH_3)_2$)、R_8-芳基(例如,CH_2-Ph)、-R_8-O-R_8-O-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-CH_3)、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-CH_3)、被取代的或未被取代的芳基(例如,苯基)、被取代的或未被取代的杂芳基(例如,吡啶(2-吡啶、3-吡啶和4-吡啶));

[0264] 每个R_8独立地是$[CH_2]_p$,

[0265] 其中p介于1和10之间;

[0266] R_9是$[CH]_q$、$[C]_q$,

[0267] 其中q介于2和10之间;

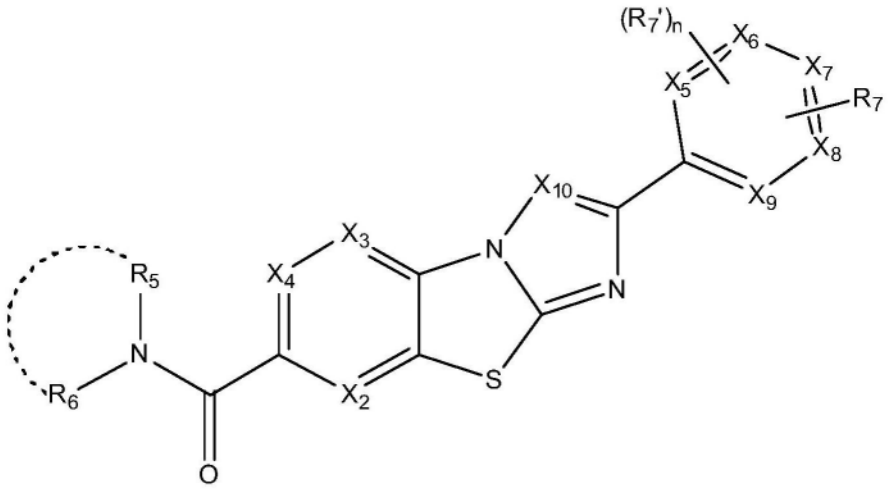
[0268] R_{10}和R_{11}各自独立地是H、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的烷基(例如,甲基、乙基、CH_2-CH_2-O-CH_3)、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的卤代烷基(例如,CH_2CF_3)、C_1-C_5直链或支链的烷氧基(例如,O-CH_3)、R_{20}、C(O)R或$S(O)_2R$;

[0269] 或者R_{10}和R_{11}被连接以形成被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,哌嗪、哌啶),

[0270] n是介于0和4之间的整数(例如,1、2);

[0271] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、水合物、N-氧化物、反向酰胺类似物、前药、同位素变体(例如,氘化类似物)、PROTAC、药物产品或其任何组合。

[0272] 在多种实施方案中,本发明涉及由式I(e)的结构表示的化合物:

[0273] 

I(e)

[0274] 其中

[0275] X_2、X_3和X_4各自独立地是氮或CH;

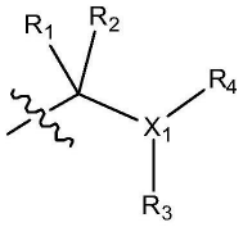
[0276] X_5、X_6、X_7、X_8和X_9各自独立地是氮原子或碳原子;

[0277] X_{10}是N、CH或C(R);

[0278] R_5和R_6被连接以形成被取代的或未被取代的5元-8元杂环(例如,氮杂环庚烷、哌嗪);

[0279] R_7是H、F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、SR_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-S-R_{10}、R_8-(C_3-C_8环烷基)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_8-N(R_{10})(R_{11})、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B(OH)$_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-N(R_{10})(R_{11})、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR(例如,C(O)NH(CH_3))、C(O)N(R_{10})(R_{11})(例如,C(O)NH(CH_3)、C(O)NH($CH_2CH_2OCH_3$)、C(O)NH(CH_2CH_2OH))、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,甲基咪唑、甲基、乙基)、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基(例如,CHF_2)、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基)、C_1-C_5直链或支链的硫代烷基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丙基)、被取代的或未被取代的4元-7元杂环(例如,吗啉、四氢吡喃、氧杂环丁烷、吡咯烷、吡咯烷酮、咪唑、吡唑、哌嗪、哌啶、噁二唑、三唑、2-氧代吡咯烷)、R_8-(被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、稠合的3元-8元杂环或螺3元-8元杂环)、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基;

[0280] 或者R_7由式A的结构表示:

[0281] 

[0282] **A**

[0283] 其中

[0284] X_1是N或O;

[0285] R_1和R_2各自独立地是H、F或CF_3;或者

[0286] R_1和R_2被连接以形成=O或C_3-C_8碳环或杂环(例如,环丙基);

[0287] R_3和R_4各自独立地是H、Me、被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基(例如,甲氧基亚乙基、甲基氨基乙基、氨基乙基)、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丙基)、被取代的或未被取代的5元-7元杂环(例如,吡咯烷、甲基吡咯烷、哌啶)、或R_{20};

[0288] R_3和R_4被连接以形成3元-8元杂环(例如,吡咯烷、2-氧代吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪、咪唑);

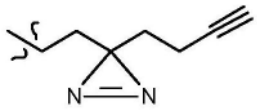
[0289] 其中如果X_1是O,则R_4不存在;

[0290] R_7'是H、F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}、R_8-(C_3-C_8环烷基)、R_8-(3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_8-N(R_{10})(R_{11})、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B(OH)$_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-N(R_{10})(R_{11})、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR、C(O)N(R_{10})(R_{11})、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C_1-C_5直链

或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,异丙基、甲基、乙基)、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基(例如,CHF_2)、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基(例如,甲氧基)、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丙基)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,吗啉、吡喃、氧杂环丁烷、吡咯烷、咪唑、哌嗪、哌啶、二噁唑、2-氧代吡咯烷)、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基;

[0291] 或者R_7和R_7'被连接以形成5元或6元被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的碳环或杂环;

[0292] R_{20}由以下结构表示:

[0293] 

[0294] R_{30}是H、R_{20}、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,甲基、乙基、CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3、CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3)、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基(例如,CHF_2、CF_3、CF_2CH_3、CH_2CF_3、$CF_2CH_2CH_3$、$CH_2CH_2CF_3$、$CF_2CH(CH_3)_2$、$CF(CH_3)$-$CH(CH_3)_2$)、R_8-芳基(例如,CH_2-Ph)、-R_8-O-R_8-O-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-CH_3)、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-CH_3)、被取代的或未被取代的芳基(例如,苯基)、被取代的或未被取代的杂芳基(例如,吡啶(2-吡啶、3-吡啶和4-吡啶));

[0295] R是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,甲基、乙基、CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3、CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3)、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基(例如,CHF_2、CF_3、CF_2CH_3、CH_2CF_3、$CF_2CH_2CH_3$、$CH_2CH_2CF_3$、$CF_2CH(CH_3)_2$、$CF(CH_3)$-$CH(CH_3)_2$)、R_8-芳基(例如,CH_2-Ph)、-R_8-O-R_8-O-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-CH_3)、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-CH_3)、被取代的或未被取代的芳基(例如,苯基)、被取代的或未被取代的杂芳基(例如,吡啶(2-吡啶、3-吡啶和4-吡啶));

[0296] 每个R_8独立地是$[CH_2]_p$,

[0297] 其中p介于1和10之间;

[0298] R_9是$[CH]_q$、$[C]_q$,

[0299] 其中q介于2和10之间;

[0300] R_{10}和R_{11}各自独立地是H、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的烷基(例如,甲基、乙基、CH_2-CH_2-O-CH_3)、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的卤代烷基(例如,CH_2CF_3)、C_1-C_5直链或支链的烷氧基(例如,O-CH_3)、R_{20}、C(O)R或$S(O)_2R$;

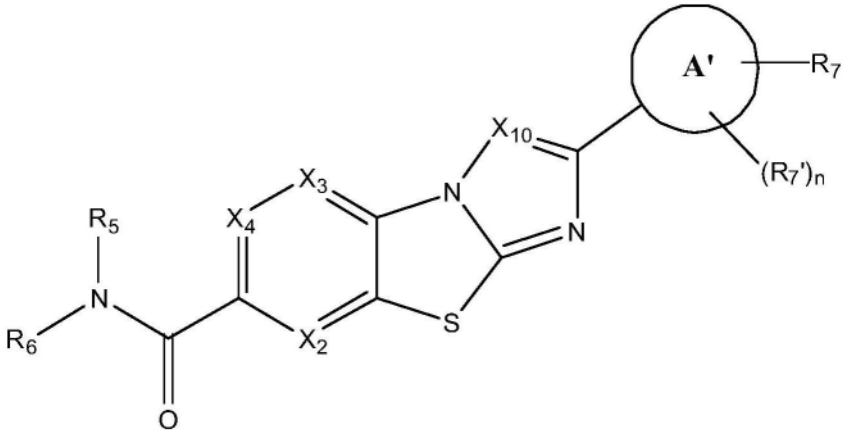
[0301] 或者R_{10}和R_{11}被连接以形成被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,哌嗪、哌啶),

[0302] n是介于0和4之间的整数(例如,1、2);

[0303] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、水合物、N-氧化物、反向酰胺类

似物、前药、同位素变体(例如,氘化类似物)、PROTAC、药物产品或其任何组合。

[0304] 在多种实施方案中,本发明涉及由式I(f)的结构表示的化合物:

[0305] 

I(f)

[0306] 其中

[0307] A'是3元-8元单个或稠合的、饱和的、不饱和的或芳香族的杂环(例如,哌啶、哌嗪);

[0308] X_2、X_3、X_4各自独立地是氮或CH;

[0309] X_{10}是N、CH或C(R);

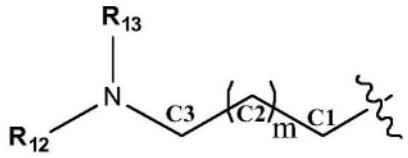
[0310] R_5是H或C_1-C_5直链或支链的烷基(例如,甲基);

[0311] R_6是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}(例如,CH_2-O-CH_3、$(CH_2)_2$-O-CH_3、$(CH_2)_3$-O-CH_3、$(CH_2)_2$-O-$CH(CH_3)_2$)、R_8-S-R_{10}(例如,$(CH_2)_3$-S-$(CH_2)_2CH_3$、R_8-NHC(O)-R_{10}、-O-R_8-R_{10}、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)(例如,CH_2-环丙基、CH_2-环丁醇、CH_2-二氟环丙基、CH_2-甲基环丙基、CH_2-二甲基氨基-环己基、$(CH_2)_2$-环戊醇、CH_2-环己醇)、R_8-(被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的单个3元-10元杂环、稠合的3元-10元杂环或螺3元-10元杂环)(例如,$(CH_2)_3$-吡喃、$(CH_2)_2$-吡唑、$(CH_2)_2$-咪唑、CH_2-四氢呋喃、CH_2-二氧杂环己烷、CH_2-氧杂环丁烷、CH_2-哌啶、CH_2-三唑、CH_2-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷、$(CH_2)_3$-二氮杂双环[2.2.1]庚烷、CH_2-甲基-THF、CH_2-乙基-哌啶、CH_2-四氢呋喃、CH_2-氧杂-氮杂螺癸烷、CH_2-氮杂螺庚烷、$(CH_2)_3$-二甲基吡唑、CH_2-2-氧代-甲基吡咯烷、CH_2-甲基-氮杂环丁烷、CH_2-氮杂螺庚烷)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_8-N(R_{10})(R_{11})(例如,$(CH_2)_3$-N$(CH_2CH_3)_2$、$(CH_2)_3$-N$(CH(CH_3)_2)_2$、$(CH_2)_3$-哌啶、$(CH_2)_4$-NH(CH_3)、$(CH_2)_3$-NH-CH_3、$(CH_2)_3$-NH-CH_2CH_3、$(CH_2)_3$-N$(CH_2CH_3)_2$、$(CH_2)_3$-NH_2、$(CH_2)_3$-N$(CH_2CH_3)$$(CH_2CF_3)$)、$R_9$-$R_8$-N($R_{10}$)($R_{11}$)(例如,$(CH_2)_2$-C(O)-哌啶)、B$(OH)_2$、-OC(O)$CF_3$、-O$CH_2$Ph、NHC(O)-$R_{10}$、NHCO-N($R_{10}$)($R_{11}$)、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-$R_{10}$、$R_8$-C(O)-$R_{10}$、C(O)H、C(O)-$R_{10}$、$C_1$-$C_5$直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)$NH_2$、C(O)NHR、C(O)N($R_{10}$)($R_{11}$)、$SO_2$R、$SO_2$N($R_{10}$)($R_{11}$)、CH($CF_3$)(NH-$R_{10}$)、$C_1$-$C_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,CH$(CH_3)CH_2OCH_3$、CH$(CH_3)CH_2NH_2$、CH$(CH_3)$C(O)N$(CH_3)_2$、$CH_2$-CH(OH)Ph、$(CH_2)_3$N(H)$CH_2CH_3$、CH$(CH_3)$ $(CH_2)_2$OH、CH(CH_2OH) (CH_2CH_3)、$(CH_2)_3$-OCH_3、$(CH_2)_2$-OCH_3、$(CH_2)_2$-OCH$(CH_3)_2$、CH(CH_2OH) $(CH_2CH(CH_3)_2)$、$CH_2CH(CH_3)$ (OCH_3)、$CH_2CH(N(CH_3)_2)$ (CH_2CH_3)、苄基、甲基、乙基、CH_2-OCH_2-CH_2-O-CH_3、CH(CH_3)C(O)N$(CH_3)_2$)、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷

基或C_3-C_8环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的被取代的或未被取代的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基(例如,甲氧基、O-(CH_2)$_2$-O-CH_3)、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丙基、环丁基、环己基、甲氧基环丙基、甲基环丁基、环丙基、氨基甲基-环丁基、甲氧基环丁基、2,3-二氢-1H-茚醇)、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,哌啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、吡咯烷酮、奎宁环、四氢吡喃、氮杂螺[3.3]庚烷、咪唑、三氟甲基-氧杂环丁烷、羟基-四氢呋喃、氮杂环庚烷-2-酮、氮杂双环己烷)、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的R_8-芳基(例如,苄基)、被取代的或未被取代的苄基;

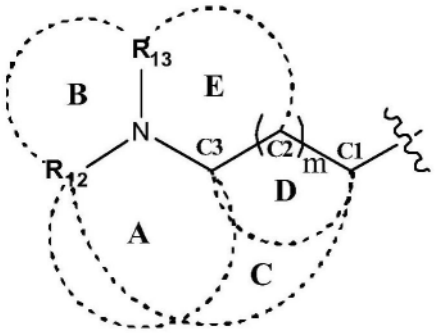
[0312] 或者R_6和R_5被连接以形成被取代的或未被取代的5元-8元杂环(例如,氮杂环庚烷、哌嗪、2-(哌嗪-1-基)乙酰胺);

[0313] 或者R_6由式B或式Bi的结构表示:



B

[0314]



Bi

[0315] 其中

[0316] m是0或1;并且

[0317] R_{12}是R_{20}或C_1-C_5 C(O)-烷基,并且R_{13}是R_{30};或者

[0318] R_{12}和R_{13}两者都是H;

[0319] R_{12}和R_{13}各自独立地是H或被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基(例如,乙基、三氟乙基);

[0320] R_{12}和C3被连接以形成环A,并且R_{13}是R_{30};或者

[0321] R_{12}和R_{13}被连接以形成环B;或者

[0322] R_{12}和C1被连接以形成环C,并且R_{13}是R_{30};或者

[0323] C1和C3被连接以形成环D,并且R_{12}和R_{13}各自独立地是R_{30};或者

[0324] R_{13}和C2被连接以形成环E,m是1,并且R_{12}是R_{30};或者

[0325] R_{12}和R_{13}被连接以形成环B，并且C1和C3被连接以形成环D；

[0326] 其中

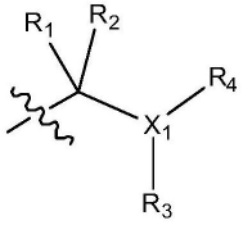
[0327] 环A、环C和环E各自独立地是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环(例如，A：吡咯烷、甲基吡咯烷、乙基吡咯烷；C：哌啶、吡咯烷、甲基-2-氧代吡咯烷、吡喃-吡咯烷、甲基-氮杂环丁烷、氮杂双环辛烷、2-氮杂双环[2.1.1]己烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷；E：吡咯烷、氮杂环丁烷、乙基吡咯烷、氧代吡咯烷、甲基哌啶)；

[0328] 环B是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环(B：哌啶、甲基-哌啶、氟哌啶、二氟哌啶、吡咯烷、哌嗪、甲基吡咯烷、硫代吗啉1,1-二氧化物、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、甲基-哌嗪、二甲基-吡唑、咪唑、2-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷、羟甲基-吡咯烷)；以及

[0329] 环D是被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如，环丁烷、环己烷)；

[0330] R_7是H、F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、SR_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-S-R_{10}、R_8-(C_3-C_8环烷基)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_8-N(R_{10})(R_{11})、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B(OH)$_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-N(R_{10})(R_{11})、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR(例如，C(O)NH(CH_3))、C(O)N(R_{10})(R_{11})(例如，C(O)NH(CH_3)、C(O)NH($CH_2CH_2OCH_3$)、C(O)NH(CH_2CH_2OH))、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如，甲基咪唑、甲基、乙基)、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基(例如，CHF_2)、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基)、C_1-C_5直链或支链的硫代烷基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如，环丙基)、被取代的或未被取代的4元-7元杂环(例如，吗啉、四氢吡喃、氧杂环丁烷、吡咯烷、吡咯烷酮、咪唑、吡唑、哌嗪、哌啶、噁二唑、三唑、2-氧代吡咯烷)、R_8-(被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、稠合的3元-8元杂环或螺3元-8元杂环)、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基；

[0331] 或者R_7由式A的结构表示：

[0332] 

[0333] 其中

[0334] X_1是N或O；

[0335] R_1和R_2各自独立地是H、F或CF_3；或者

[0336] R_1和R_2被连接以形成=O或C_3-C_8碳环或杂环(例如，环丙基)；

[0337] R_3和R_4各自独立地是H、Me、被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基(例如，甲氧基亚乙基、甲基氨基乙基、氨基乙基)、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如，环丙基)、被取代的或未被取代的5元-7元杂环(例如，吡咯烷、甲基吡咯烷、哌啶)、或R_{20}；

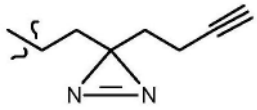
[0338] R_3和R_4被连接以形成3元-8元杂环(例如,吡咯烷、2-氧代吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪、咪唑);

[0339] 其中如果X_1是O,则R_4不存在;

[0340] R_7'是H、F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}、R_8-(C_3-C_8环烷基)、R_8-(3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_8-N(R_{10})(R_{11})、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B(OH)$_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-N(R_{10})(R_{11})、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR、C(O)N(R_{10})(R_{11})、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,异丙基、甲基、乙基)、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基(例如,CHF_2)、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基(例如,甲氧基)、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丙基)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,吗啉、吡喃、氧杂环丁烷、吡咯烷、咪唑、哌嗪、哌啶、二噁唑、2-氧代吡咯烷)、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基;

[0341] 或者R_7和R_7'被连接以形成5元或6元被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的碳环或杂环;

[0342] R_{20}由以下结构表示:

[0343] 

[0344] R_{30}是H、R_{20}、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,甲基、乙基、CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3、CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3)、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基(例如,CHF_2、CF_3、CF_2CH_3、CH_2CF_3、$CF_2CH_2CH_3$、$CH_2CH_2CF_3$、$CF_2CH(CH_3)_2$、$CF(CH_3)$-$CH(CH_3)_2$)、R_8-芳基(例如,CH_2-Ph)、-R_8-O-R_8-O-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-CH_3)、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-CH_3)、被取代的或未被取代的芳基(例如,苯基)、被取代的或未被取代的杂芳基(例如,吡啶(2-吡啶、3-吡啶和4-吡啶));

[0345] R是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,甲基、乙基、CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3、CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3)、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基(例如,CHF_2、CF_3、CF_2CH_3、CH_2CF_3、$CF_2CH_2CH_3$、$CH_2CH_2CF_3$、$CF_2CH(CH_3)_2$、$CF(CH_3)$-$CH(CH_3)_2$)、R_8-芳基(例如,CH_2-Ph)、-R_8-O-R_8-O-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-CH_3)、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-CH_3)、被取代的或未被取代的芳基(例如,苯基)、被取代的或未被取代的杂芳基(例如,吡啶(2-吡啶、3-吡啶和4-吡啶));

[0346] 每个R_8独立地是$[CH_2]_p$,

[0347] 其中p介于1和10之间;

[0348] R_9是$[CH]_q$、$[C]_q$,

[0349] 其中q介于2和10之间；

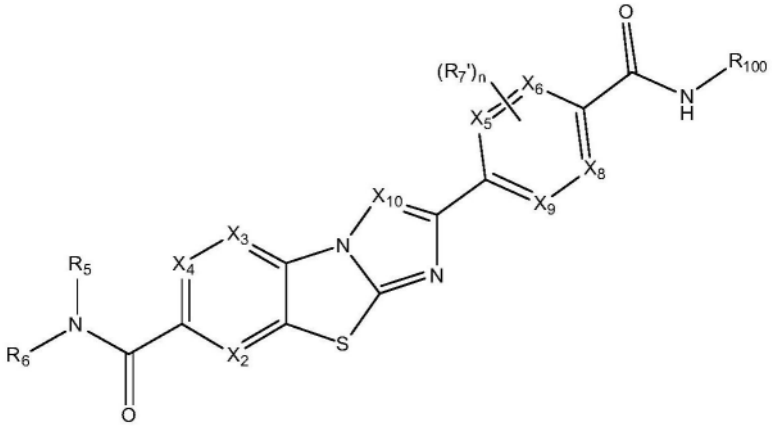
[0350] R_{10}和R_{11}各自独立地是H、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的烷基(例如,甲基、乙基、CH_2-CH_2-O-CH_3)、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的卤代烷基(例如,CH_2CF_3)、C_1-C_5直链或支链的烷氧基(例如,O-CH_3)、R_{20}、C(O)R或S(O)$_2$R；

[0351] 或者R_{10}和R_{11}被连接以形成被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,哌嗪、哌啶)，

[0352] n是介于0和4之间的整数(例如,1、2)；

[0353] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、水合物、N-氧化物、反向酰胺类似物、前药、同位素变体(例如,氘化类似物)、PROTAC、药物产品或其任何组合。

[0354] 在多种实施方案中,本发明涉及由式I(g)的结构表示的化合物：

[0355] 

I(g)

[0356] 其中

[0357] X_2、X_3和X_4各自独立地是氮或CH；

[0358] X_5、X_6、X_7、X_8和X_9各自独立地是氮原子或碳原子；

[0359] X_{10}是N、CH或C(R)；

[0360] R_{100}是C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,甲基)、R_8-OH(例如,$(CH_2)_2$-OH)、-R_8-O-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-CH_3)、R_8-N(R_{10})(R_{11})(例如,$(CH_2)_2$-NH(CH_3)、$(CH_2)_2$-NH_2)、R_{20}、或被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,吡咯烷、哌啶)；

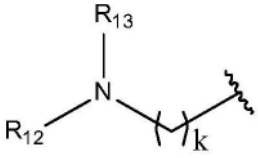
[0361] R_5是H或C_1-C_5直链或支链的烷基(例如,甲基)；

[0362] R_6是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}(例如,CH_2-O-CH_3、$(CH_2)_2$-O-CH_3、$(CH_2)_3$-O-CH_3、$(CH_2)_2$-O-CH(CH_3)$_2$)、R_8-S-R_{10}(例如,$(CH_2)_3$-S-$(CH_2)_2CH_3$、R_8-NHC(O)-R_{10}、-O-R_8-R_{10}、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)(例如,CH_2-环丙基、CH_2-环丁醇、CH_2-二氟环丙基、CH_2-甲基环丙基、CH_2-二甲基氨基-环己基、$(CH_2)_2$-环戊醇、CH_2-环己醇)、R_8-(被取代的或未被取代的3元至10元单个杂环、稠合的杂环或螺杂环)(例如,$(CH_2)_3$-吡喃、$(CH_2)_2$-吡唑、$(CH_2)_2$-咪唑、CH_2-四氢呋喃、CH_2-二氧杂环己烷、CH_2-氧杂环丁烷、CH_2-哌啶、CH_2-三唑、CH_2-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷、$(CH_2)_3$-二氮杂双环[2.2.1]庚烷、CH_2-甲基-THF、CH_2-乙基-哌啶、CH_2-四氢呋喃、CH_2-氧杂-氮杂螺癸烷、CH_2-氮杂螺庚烷、$(CH_2)_3$-二甲基吡唑、CH_2-2-氧代-甲基吡咯烷、CH_2-甲基-氮杂环丁烷、CH_2-氮杂螺庚烷)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_8-N(R_{10})(R_{11})(例如,$(CH_2)_3$-N(CH_2CH_3)$_2$、

$(CH_2)_3$-N(CH$(CH_3)_2)_2$、$(CH_2)_3$-哌啶、$(CH_2)_4$-NH(CH_3)、$(CH_2)_3$-NH-CH_3、$(CH_2)_3$-NH-CH_2CH_3、$(CH_2)_3$-N$(CH_2CH_3)_2$、$(CH_2)_3$-NH_2、$(CH_2)_3$-N(CH_2CH_3) (CH_2CF_3))、R_8-C(O)N(R_{10}) (R_{11})(例如,$(CH_2)_2$-C(O)-哌啶)、R_9-R_8-N(R_{10}) (R_{11})、B$(OH)_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-N(R_{10}) (R_{11})、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR、C(O)N(R_{10}) (R_{11})、SO_2R、SO_2N(R_{10}) (R_{11})、CH(CF_3) (NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,CH(CH_3) CH_2OCH_3、CH(CH_3) CH_2NH_2、CH(CH_3)C(O)N$(CH_3)_2$、CH_2-CH(OH)Ph、$(CH_2)_3$N(H)CH_2CH_3、CH(CH_3) $(CH_2)_2$OH、CH(CH_2OH) (CH_2CH_3)、$(CH_2)_3$-OCH_3、$(CH_2)_2$-OCH_3、$(CH_2)_2$-OCH$(CH_3)_2$、CH(CH_2OH) $(CH_2CH(CH_3)_2)$、$CH_2CH(CH_3)$ (OCH_3)、$CH_2CH(N(CH_3)_2)$ (CH_2CH_3)、苄基、甲基、乙基、CH_2-OCH_2-CH_2-O-CH_3、CH(CH_3)C(O)N$(CH_3)_2$)、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的被取代的或未被取代的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基(例如,甲氧基、O-$(CH_2)_2$-O-CH_3)、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丙基、环丁基、环己基、甲氧基环丙基、甲基环丁基、环丙基、氨基甲基-环丁基、甲氧基环丁基、2,3-二氢-1H-茚醇)、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,哌啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、吡咯烷酮、奎宁环、四氢吡喃、氮杂螺[3.3]庚烷、咪唑、三氟甲基-氧杂环丁烷、羟基-四氢呋喃、氮杂环庚烷-2-酮、氮杂双环己烷)、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的R_8-芳基(例如,苄基)、被取代的或未被取代的苄基;

[0363] 或者R_6和R_5被连接以形成被取代的或未被取代的5元-8元杂环(例如,氮杂环庚烷、哌嗪、2-(哌嗪-1-基)乙酰胺);

[0364] 或者R_6由式C的结构表示:

[0365] 

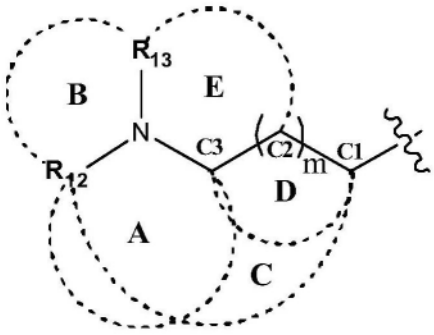
[0366] 其中

[0367] k介于1和4之间;

[0368] R_{12}和R_{13}各自独立地是H、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,乙基、异丙基)、R_{20},或者

[0369] R_{12}和R_{13}被连接以形成被取代的或未被取代的4元-7元杂环(例如,哌啶、哌嗪、吡咯烷、氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷);

[0370] 或者R_6由式Bi的结构表示:

[0371] 

Bi

[0372] 其中

[0373] m是0或1;并且

[0374] R_{12}是R_{20}或C_1-C_5 C(O)-烷基,并且R_{13}是R_{30};或者

[0375] R_{12}和R_{13}两者都是H;

[0376] R_{12}和R_{13}各自独立地是H或被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基(例如,乙基、三氟乙基);

[0377] R_{12}和C3被连接以形成环A,并且R_{13}是R_{30};或者

[0378] R_{12}和R_{13}被连接以形成环B;或者

[0379] R_{12}和C1被连接以形成环C,并且R_{13}是R_{30};或者

[0380] C1和C3被连接以形成环D,并且R_{12}和R_{13}各自独立地是R_{30};或者

[0381] R_{13}和C2被连接以形成环E,m是1,并且R_{12}是R_{30};或者

[0382] R_{12}和R_{13}被连接以形成环B,并且C1和C3被连接以形成环D;

[0383] 其中

[0384] 环A、环C和环E各自独立地是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环(例如,A:吡咯烷、甲基吡咯烷、乙基吡咯烷;C:哌啶、吡咯烷、甲基-2-氧代吡咯烷、吡喃-吡咯烷、甲基-氮杂环丁烷、氮杂双环辛烷、2-氮杂双环[2.1.1]己烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷;E:吡咯烷、氮杂环丁烷、乙基吡咯烷、氧代吡咯烷、甲基哌啶);

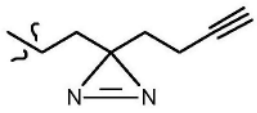
[0385] 环B是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环(B:哌啶、甲基-哌啶、氟哌啶、二氟哌啶、吡咯烷、哌嗪、甲基吡咯烷、硫代吗啉1,1-二氧化物、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、甲基-哌嗪、二甲基-吡唑、咪唑、2-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷、羟甲基-吡咯烷);以及

[0386] 环D是被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丁烷、环己烷);

[0387] R_7'是H、F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}、R_8-(C_3-C_8环烷基)、R_8-(3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、R_8-$N(R_{10})(R_{11})$、R_9-R_8-$N(R_{10})(R_{11})$、$B(OH)_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-$N(R_{10})(R_{11})$、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR、C(O)$N(R_{10})(R_{11})$、SO_2R、$SO_2N(R_{10})(R_{11})$、$CH(CF_3)(NH\text{-}R_{10})$、$C_1$-$C_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,异丙基、甲基、乙基)、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基(例如,CHF_2)、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基

或C_3-C_8环状烷氧基(例如,甲氧基)、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丙基)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,吗啉、吡喃、氧杂环丁烷、吡咯烷、咪唑、哌嗪、哌啶、二噁唑、2-氧代吡咯烷)、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基;

[0388] R_{20}由以下结构表示:

[0389] 

[0390] R_{30}是H、R_{20}、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,甲基、乙基、CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3、CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3)、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基(例如,CHF_2、CF_3、CF_2CH_3、CH_2CF_3、$CF_2CH_2CH_3$、$CH_2CH_2CF_3$、$CF_2CH(CH_3)_2$、$CF(CH_3)$-$CH(CH_3)_2$)、R_8-芳基(例如,CH_2-Ph)、-R_8-O-R_8-O-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-CH_3)、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-CH_3)、被取代的或未被取代的芳基(例如,苯基)、被取代的或未被取代的杂芳基(例如,吡啶(2-吡啶、3-吡啶和4-吡啶));

[0391] R是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,甲基、乙基、CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3、CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3)、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基(例如,CHF_2、CF_3、CF_2CH_3、CH_2CF_3、$CF_2CH_2CH_3$、$CH_2CH_2CF_3$、$CF_2CH(CH_3)_2$、$CF(CH_3)$-$CH(CH_3)_2$)、R_8-芳基(例如,CH_2-Ph)、-R_8-O-R_8-O-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-CH_3)、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-CH_3)、被取代的或未被取代的芳基(例如,苯基)、被取代的或未被取代的杂芳基(例如,吡啶(2-吡啶、3-吡啶和4-吡啶));

[0392] 每个R_8独立地是$[CH_2]_p$,

[0393] 其中p介于1和10之间;

[0394] R_9是$[CH]_q$、$[C]_q$,

[0395] 其中q介于2和10之间;

[0396] R_{10}和R_{11}各自独立地是H、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的烷基(例如,甲基、乙基、CH_2-CH_2-O-CH_3)、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的卤代烷基(例如,CH_2CF_3)、C_1-C_5直链或支链的烷氧基(例如,O-CH_3)、R_{20}、C(O)R或$S(O)_2R$;

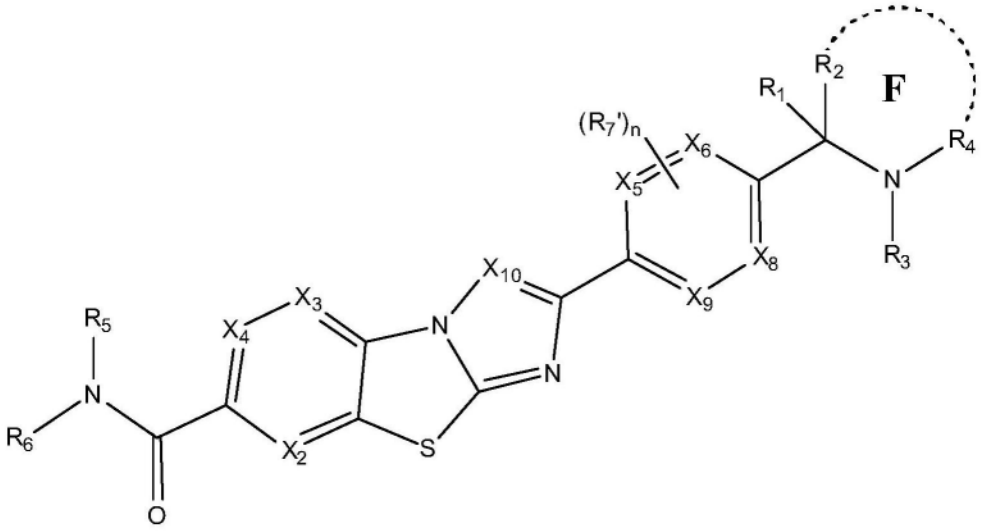
[0397] 或者R_{10}和R_{11}被连接以形成被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,哌嗪、哌啶),

[0398] n是介于0和4之间的整数(例如,1、2);

[0399] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、水合物、N-氧化物、反向酰胺类似物、前药、同位素变体(例如,氘化类似物)、PROTAC、药物产品或其任何组合。

[0400] 在一些实施方案中,如果R_{100}是甲基并且R_5是H,则R_{12}和R_{13}不都是烷基。在一些实施方案中,如果R_{100}是甲基并且R_5是H,则R_{12}和R_{13}不能被连接以形成哌啶。

[0401] 在多种实施方案中,本发明涉及由式I(h)的结构表示的化合物:

[0402] 

I(h)

[0403] 其中

[0404] 环F不存在或者是被取代的或未被取代的、饱和的或不饱和的4元-8元杂环(例如，吡咯烷、吡啶、咪唑、嘧啶、三唑、噁二唑、吡唑)；

[0405] R_1和R_2各自独立地是H、F、Cl、Br、I、OH、SH或CF_3、被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基、被取代的或未被取代的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基；

[0406] 或者R_1和R_2被连接以形成3元-8元碳环或杂环(例如，环丙基)；

[0407] 或者R_2和R_4被连接以形成如上文所定义的环F(例如，吡咯烷、吡啶、嘧啶、三唑、噁二唑、吡唑)，其中如果环F是芳香族的，则R_1和/或R_3不存在；

[0408] R_3和R_4各自独立地是H、Me、被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基(例如，甲氧基亚乙基、甲基氨基乙基、氨基乙基)、-R_8-O-R_{10}(例如，$(CH_2)_2$-O-CH_3)、R_8-N(R_{10})(R_{11})(例如，$(CH_2)_2$-NH(CH_3))、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如，环丙基)、被取代的或未被取代的5元-7元杂环(例如，吡咯烷、甲基吡咯烷、哌啶)、或R_{20}；或者

[0409] R_3和R_4被连接以形成3元-8元杂环(例如，吡咯烷、吡咯烷酮、2-氧代吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪、咪唑)；

[0410] X_2、X_3和X_4各自独立地是氮或CH；

[0411] X_5、X_6、X_7、X_8和X_9各自独立地是氮原子或碳原子；

[0412] X_{10}是N、CH或C(R)；

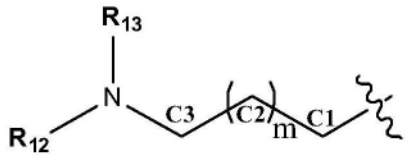
[0413] R_5是H或C_1-C_5直链或支链的烷基(例如，甲基)；

[0414] R_6是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}(例如，CH_2-O-CH_3、$(CH_2)_2$-O-CH_3、$(CH_2)_3$-O-CH_3、$(CH_2)_2$-O-CH(CH_3)$_2$)、R_8-S-R_{10}(例如，$(CH_2)_3$-S-$(CH_2)_2CH_3$、R_8-NHC(O)-R_{10}、-O-R_8-R_{10}、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)(例如，CH_2-环丙基、CH_2-环丁醇、CH_2-二氟环丙基、CH_2-甲基环丙基、CH_2-二甲基氨基-环己基、$(CH_2)_2$-环戊醇、CH_2-环己醇)、R_8-(被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的单个3元-10元杂环、稠合的3元-10元杂环或螺3元-10元杂环)(例如，$(CH_2)_3$-吡喃、$(CH_2)_2$-吡唑、$(CH_2)_2$-咪唑、CH_2-四氢呋喃、CH_2-二氧杂环己烷、CH_2-氧杂环丁烷、$(CH_2)_3$-哌啶、CH_2-三唑、CH_2-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷、

$(CH_2)_3$-二氮杂双环[2.2.1]庚烷、CH_2-甲基-THF、CH_2-乙基-哌啶、CH_2-四氢呋喃、CH_2-氧杂-氮杂螺癸烷、CH_2-氮杂螺庚烷、$(CH_2)_3$-二甲基吡唑、CH_2-2-氧代-甲基吡咯烷、CH_2-甲基-氮杂环丁烷、CH_2-氮杂螺庚烷)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、$-CH_2CN$、$-R_8CN$、NH_2、NHR、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、$R_8-N(R_{10})(R_{11})$(例如,$(CH_2)_3-N(CH_2CH_3)_2$、$(CH_2)_3-N(CH(CH_3)_2)_2$、$(CH_2)_3$-哌啶、$(CH_2)_3$-4-氟-哌啶、$(CH_2)_4-NH(CH_3)$、$(CH_2)_3-NH-CH_3$、$(CH_2)_3-NH-CH_2CH_3$、$(CH_2)_3-N(CH_2CH_3)_2$、$(CH_2)_3-NH_2$、$(CH_2)_3-N(CH_2CH_3)(CH_2CF_3)$)、$R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})$(例如,$(CH_2)_2$-C(O)-哌啶)、$B(OH)_2$、$-OC(O)CF_3$、$-OCH_2Ph$、$NHC(O)-R_{10}$、$NHCO-N(R_{10})(R_{11})$、COOH、$-C(O)Ph$、$C(O)O-R_{10}$、$R_8-C(O)-R_{10}$、C(O)H、$C(O)-R_{10}$、$C_1-C_5$直链或支链的C(O)-卤代烷基、$-C(O)NH_2$、C(O)NHR、$C(O)N(R_{10})(R_{11})$、$SO_2R$、$SO_2N(R_{10})(R_{11})$、$CH(CF_3)(NH-R_{10})$、$C_1-C_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,$CH(CH_3)CH_2OCH_3$、$CH(CH_3)CH_2NH_2$、$CH(CH_3)C(O)N(CH_3)_2$、$CH_2-CH(OH)Ph$、$(CH_2)_3N(H)CH_2CH_3$、$CH(CH_3)(CH_2)_2OH$、$CH(CH_2OH)(CH_2CH_3)$、$(CH_2)_3-OCH_3$、$(CH_2)_2-OCH_3$、$(CH_2)_2-OCH(CH_3)_2$、$CH(CH_2OH)(CH_2CH(CH_3)_2)$、$CH_2CH(CH_3)(OCH_3)$、$CH_2CH(N(CH_3)_2)(CH_2CH_3)$、苄基、甲基、乙基、$CH_2-OCH_2-CH_2-O-CH_3$、$CH(CH_3)C(O)N(CH_3)_2$)、$C_1-C_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、$C_1-C_5$直链或支链的卤代烷基或$C_3-C_8$环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的被取代的或未被取代的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基(例如,甲氧基、$O-(CH_2)_2-O-CH_3$)、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丙基、环丁基、环己基、甲氧基环丙基、甲基环丁基、环丙基、氨基甲基-环丁基、甲氧基环丁基、2,3-二氢-1H-茚醇)、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,哌啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、吡咯烷酮、奎宁环、四氢吡喃、氮杂螺[3.3]庚烷、咪唑、三氟甲基-氧杂环丁烷、羟基-四氢呋喃、氮杂环庚烷-2-酮、氮杂双环己烷)、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的R_8-芳基(例如,苄基)、被取代的或未被取代的苄基;

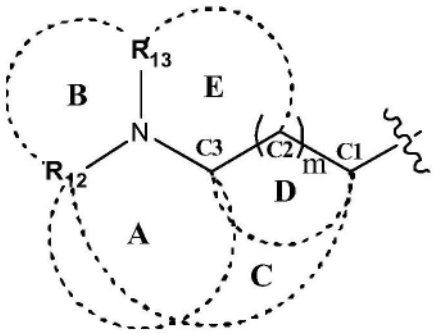
[0415] 或者R_6和R_5被连接以形成被取代的或未被取代的5元-8元杂环(例如,氮杂环庚烷、哌嗪、2-(哌嗪-1-基)乙酰胺);

[0416] 或者R_6由式B或式Bi的结构表示:



B

[0417]



Bi

[0418] 其中

[0419] m是0或1;并且

[0420] R_{12}是R_{20}或C_1-C_5 C(O)-烷基,并且R_{13}是R_{30};或者

[0421] R_{12}和R_{13}两者都是H;

[0422] R_{12}和R_{13}各自独立地是H或被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基(例如,乙基、三氟乙基);

[0423] R_{12}和C3被连接以形成环A,并且R_{13}是R_{30};或者

[0424] R_{12}和R_{13}被连接以形成环B;或者

[0425] R_{12}和C1被连接以形成环C,并且R_{13}是R_{30};或者

[0426] C1和C3被连接以形成环D,并且R_{12}和R_{13}各自独立地是R_{30};或者

[0427] R_{13}和C2被连接以形成环E,m是1,并且R_{12}是R_{30};或者

[0428] R_{12}和R_{13}被连接以形成环B,并且C1和C3被连接以形成环D;

[0429] 其中

[0430] 环A、环C和环E各自独立地是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环(例如,A:吡咯烷、甲基吡咯烷、乙基吡咯烷;C:哌啶、吡咯烷、甲基-2-氧代吡咯烷、吡喃-吡咯烷、甲基-氮杂环丁烷、氮杂双环辛烷、2-氮杂双环[2.1.1]己烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷;E:吡咯烷、氮杂环丁烷、乙基吡咯烷、氧代吡咯烷、甲基哌啶);

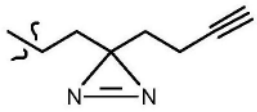
[0431] 环B是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环(B:哌啶、甲基-哌啶、氟哌啶、二氟哌啶、吡咯烷、哌嗪、甲基吡咯烷、硫代吗啉1,1-二氧化物、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、甲基-哌嗪、二甲基-吡唑、咪唑、2-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷、羟甲基-吡咯烷);以及

[0432] 环D是被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丁烷、环己烷);

[0433] R7'各自独立地是H、F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}、R_8-(C_3-C_8环

烷基)、R_8-(3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、$-CH_2CN$、$-R_8CN$、NH_2、NHR、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、$R_8-N(R_{10})(R_{11})$、$R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})$、$B(OH)_2$、$-OC(O)CF_3$、$-OCH_2Ph$、$NHC(O)-R_{10}$、$NHCO-N(R_{10})(R_{11})$、COOH、-C(O)Ph、$C(O)O-R_{10}$、$R_8-C(O)-R_{10}$、C(O)H、$C(O)-R_{10}$、$C_1-C_5$直链或支链的C(O)-卤代烷基、$-C(O)NH_2$、C(O)NHR、$C(O)N(R_{10})(R_{11})$、$SO_2R$,$SO_2N(R_{10})(R_{11})$、$CH(CF_3)(NH-R_{10})$、$C_1-C_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,异丙基、甲基、乙基)、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基(例如,CHF_2)、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基(例如,甲氧基)、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丙基)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,吗啉、吡喃、氧杂环丁烷、吡咯烷、咪唑、哌嗪、哌啶、二噁唑、2-氧代吡咯烷)、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基;

[0434] R_{20}由以下结构表示:

[0435] 

[0436] R是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,甲基、乙基、$CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$、$CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$)、$C_1-C_5$直链或支链的烷氧基、$C_1-C_5$直链或支链的卤代烷基(例如,$CHF_2$、$CF_3$、$CF_2CH_3$、$CH_2CF_3$、$CF_2CH_2CH_3$、$CH_2CH_2CF_3$、$CF_2CH(CH_3)_2$、$CF(CH_3)-CH(CH_3)_2$)、$R_8$-芳基(例如,$CH_2-Ph$)、$-R_8-O-R_8-O-R_{10}$(例如,$(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-CH_3$)、$-R_8-O-R_{10}$、$-R_8-R_{10}$(例如,$(CH_2)_2-O-CH_3$)、被取代的或未被取代的芳基(例如,苯基)、被取代的或未被取代的杂芳基(例如,吡啶(2-吡啶、3-吡啶和4-吡啶));

[0437] R_{30}是H、R_{20}、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,甲基、乙基、$CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$、$CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$)、$C_1-C_5$直链或支链的烷氧基、$C_1-C_5$直链或支链的卤代烷基(例如,$CHF_2$、$CF_3$、$CF_2CH_3$、$CH_2CF_3$、$CF_2CH_2CH_3$、$CH_2CH_2CF_3$、$CF_2CH(CH_3)_2$、$CF(CH_3)-CH(CH_3)_2$)、$R_8$-芳基(例如,$CH_2-Ph$)、$-R_8-O-R_8-O-R_{10}$(例如,$(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-CH_3$)、$-R_8-O-R_{10}$、$-R_8-R_{10}$(例如,$(CH_2)_2-O-CH_3$)、被取代的或未被取代的芳基(例如,苯基)、被取代的或未被取代的杂芳基(例如,吡啶(2-吡啶、3-吡啶和4-吡啶));

[0438] 每个R_8独立地是$[CH_2]_p$,

[0439] 其中p介于1和10之间;

[0440] R_9是$[CH]_q$、$[C]_q$,

[0441] 其中q介于2和10之间;

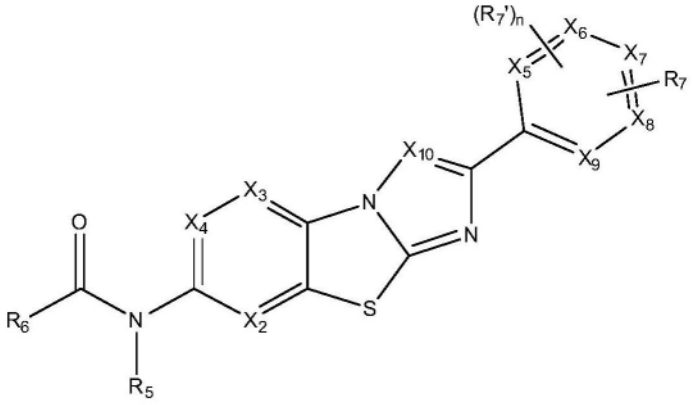
[0442] R_{10}和R_{11}各自独立地是H、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的烷基(例如,甲基、乙基、$CH_2-CH_2-O-CH_3$、CH_2CF_3、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的卤代烷基、CH_2CF_3、C_1-C_5直链或支链的烷氧基(例如,$O-CH_3$)、R_{20}、C(O)R或$S(O)_2R$;

[0443] 或者R_{10}和R_{11}被连接以形成被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,哌嗪、哌啶),

[0444] n是介于0和4之间的整数(例如,1、2);

[0445] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、水合物、N-氧化物、反向酰胺类似物、前药、同位素变体(例如,氘化类似物)、PROTAC、药物产品或其任何组合。

[0446] 在多种实施方案中,本发明涉及由式(II)的结构表示的化合物:

[0447] 

(II)

[0448] 其中

[0449] X_2、X_3和X_4各自独立地是氮或CH;

[0450] X_5、X_6、X_7、X_8和X_9各自独立地是氮原子或碳原子;

[0451] X_{10}是N、CH或C(R);

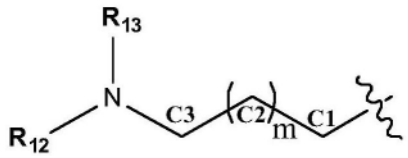
[0452] R_5是H或C_1-C_5直链或支链的烷基(例如,甲基);

[0453] R_6是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}(例如,CH_2-O-CH_3、$(CH_2)_2$-O-CH_3、$(CH_2)_3$-O-CH_3、$(CH_2)_2$-O-$CH(CH_3)_2$)、R_8-S-R_{10}(例如,$(CH_2)_3$-S-$(CH_2)_2CH_3$、R_8-NHC(O)-R_{10}、-O-R_8-R_{10}、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)(例如,CH_2-环丙基、CH_2-环丁醇、CH_2-二氟环丙基、CH_2-甲基环丙基、CH_2-二甲基氨基-环己基、$(CH_2)_2$-环戊醇、CH_2-环己醇)、R_8-(被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的单个3元-10元杂环、稠合的3元-10元杂环或螺3元-10元杂环)(例如,$(CH_2)_3$-吡喃、$(CH_2)_2$-吡唑、$(CH_2)_2$-咪唑、CH_2-四氢呋喃、CH_2-二氧杂环己烷、CH_2-氧杂环丁烷、CH_2-哌啶、CH_2-三唑、CH_2-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷、$(CH_2)_3$-二氮杂双环[2.2.1]庚烷、CH_2-甲基-THF、CH_2-乙基-哌啶、CH_2-四氢呋喃、CH_2-氧杂-氮杂螺癸烷、CH_2-氮杂螺庚烷、$(CH_2)_3$-二甲基吡唑、CH_2-2-氧代-甲基吡咯烷、CH_2-甲基-氮杂环丁烷、CH_2-氮杂螺庚烷)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_8-N(R_{10})(R_{11})(例如,$(CH_2)_3$-N$(CH_2CH_3)_2$、$(CH_2)_3$-N$(CH(CH_3)_2)_2$、$(CH_2)_3$-哌啶、$(CH_2)_4$-NH(CH_3)、$(CH_2)_3$-NH-CH_3、$(CH_2)_3$-NH-CH_2CH_3、$(CH_2)_3$-N$(CH_2CH_3)_2$、$(CH_2)_3$-NH_2、$(CH_2)_3$-N$(CH_2CH_3)$$(CH_2CF_3)$)、$R_9$-$R_8$-N($R_{10}$)($R_{11}$)(例如,$(CH_2)_2$-C(O)-哌啶)、B$(OH)_2$、-OC(O)$CF_3$、-$OCH_2$Ph、NHC(O)-$R_{10}$、NHCO-N($R_{10}$)($R_{11}$)、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-$R_{10}$、$R_8$-C(O)-$R_{10}$、C(O)H、C(O)-$R_{10}$、$C_1$-$C_5$直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)$NH_2$、C(O)NHR、C(O)N($R_{10}$)($R_{11}$)、$SO_2$R、$SO_2$N($R_{10}$)($R_{11}$)、CH($CF_3$)(NH-$R_{10}$)、$C_1$-$C_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,CH$(CH_3)CH_2OCH_3$、CH$(CH_3)CH_2NH_2$、CH$(CH_3)$C(O)N$(CH_3)_2$、$CH_2$-CH(OH)Ph、$(CH_2)_3$N(H)$CH_2CH_3$、CH$(CH_3)$$(CH_2)_2$OH、CH$(CH_2OH)$$(CH_2CH_3)$、$(CH_2)_3$-$OCH_3$、$(CH_2)_2$-$OCH_3$、$(CH_2)_2$-OCH$(CH_3)_2$、CH$(CH_2OH)$$(CH_2CH(CH_3)_2)$、$CH_2CH(CH_3)(OCH_3)$、$CH_2CH(N(CH_3)_2)(CH_2CH_3)$、苄基、甲基、乙基、$CH_2$-$OCH_2$-$CH_2$-O-$CH_3$、CH$(CH_3)$

C(O)N(CH_3)$_2$)、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的被取代的或未被取代的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基(例如,甲氧基、O-(CH_2)$_2$-O-CH_3)、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丙基、环丁基、环己基、甲氧基环丙基、甲基环丁基、环丙基、氨基甲基-环丁基、甲氧基环丁基、2,3-二氢-1H-茚醇)、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,哌啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、吡咯烷酮、奎宁环、四氢吡喃、氮杂螺[3.3]庚烷、咪唑、三氟甲基-氧杂环丁烷、羟基-四氢呋喃、氮杂环庚烷-2-酮、氮杂双环己烷)、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的R_8-芳基(例如,苄基)、被取代的或未被取代的苄基;

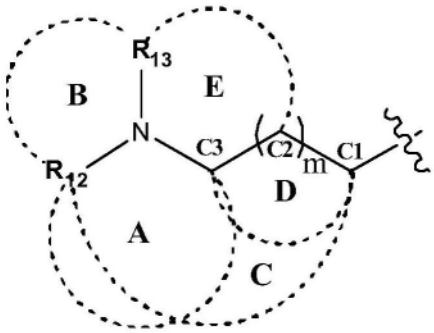
[0454] 或者R_6和R_5被连接以形成被取代的或未被取代的5元-8元杂环(例如,氮杂环庚烷、哌嗪、2-(哌嗪-1-基)乙酰胺);

[0455] 或者R_6由式B或式Bi的结构表示:



B

[0456]



Bi

[0457] 其中

[0458] m是0或1;并且

[0459] R_{12}是R_{20}或C_1-C_5 C(O)-烷基,并且R_{13}是R_{30};或者

[0460] R_{12}和R_{13}两者都是H;

[0461] R_{12}和R_{13}各自独立地是H或被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基(例如,乙基、三氟乙基);

[0462] R_{12}和C3被连接以形成环A,并且R_{13}是R_{30};或者

[0463] R_{12}和R_{13}被连接以形成环B;或者

[0464] R_{12}和C1被连接以形成环C,并且R_{13}是R_{30};或者

[0465] C1和C3被连接以形成环D,并且R_{12}和R_{13}各自独立地是R_{30};或者

[0466] R_{13}和C2被连接以形成环E，m是1，并且R_{12}是R_{30}；或者

[0467] R_{12}和R_{13}被连接以形成环B，并且C1和C3被连接以形成环D；

[0468] 其中

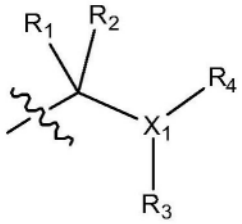
[0469] 环A、环C和环E各自独立地是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环(例如，A：吡咯烷、甲基吡咯烷、乙基吡咯烷；C：哌啶、吡咯烷、甲基-2-氧代吡咯烷、吡喃-吡咯烷、甲基-氮杂环丁烷、氮杂双环辛烷、2-氮杂双环[2.1.1]己烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷；E：吡咯烷、氮杂环丁烷、乙基吡咯烷、氧代吡咯烷、甲基哌啶)；

[0470] 环B是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环(B：哌啶、甲基-哌啶、氟哌啶、二氟哌啶、吡咯烷、哌嗪、甲基吡咯烷、硫代吗啉1,1-二氧化物、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、甲基-哌嗪、二甲基-吡唑、咪唑、2-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷、羟甲基-吡咯烷)；以及

[0471] 环D是被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如，环丁烷、环己烷)；

[0472] R_7是H、F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、SR_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-S-R_{10}、R_8-(C_3-C_8环烷基)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_8-N(R_{10})(R_{11})、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B(OH)$_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-N(R_{10})(R_{11})、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR(例如，C(O)NH(CH_3))、C(O)N(R_{10})(R_{11})(例如，C(O)NH(CH_3)、C(O)NH($CH_2CH_2OCH_3$)、C(O)NH(CH_2CH_2OH))、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如，甲基咪唑、甲基、乙基)、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基(例如，CHF_2)、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基)、C_1-C_5直链或支链的硫代烷基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如，环丙基)、被取代的或未被取代的4元-7元杂环(例如，吗啉、四氢吡喃、氧杂环丁烷、吡咯烷、吡咯烷酮、咪唑、吡唑、哌嗪、哌啶、噁二唑、三唑、2-氧代吡咯烷)、R_8-(被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、稠合的3元-8元杂环或螺3元-8元杂环)、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基；

[0473] 或者R_7由式A的结构表示：

[0474] 

A

[0475] 其中

[0476] X_1是N或O；

[0477] R_1和R_2各自独立地是H、F或CF_3；或者

[0478] R_1和R_2被连接以形成=O或C_3-C_8碳环或杂环(例如，环丙基)；

[0479] R_3和R_4各自独立地是H、Me、被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基(例如,甲氧基亚乙基、甲基氨基乙基、氨基乙基)、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丙基)、被取代的或未被取代的5元-7元杂环(例如,吡咯烷、甲基吡咯烷、哌啶)、或R_{20};

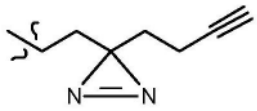
[0480] R_3和R_4被连接以形成3元-8元杂环(例如,吡咯烷、2-氧代吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪、咪唑);

[0481] 其中如果X_1是O,则R_4不存在;

[0482] R_7'是H、F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}、R_8-(C_3-C_8环烷基)、R_8-(3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_8-N(R_{10})(R_{11})、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B(OH)$_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-N(R_{10})(R_{11})、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR、C(O)N(R_{10})(R_{11})、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,异丙基、甲基、乙基)、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基(例如,CHF_2)、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基(例如,甲氧基)、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丙基)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,吗啉、吡喃、氧杂环丁烷、吡咯烷、咪唑、哌嗪、哌啶、二噁唑、2-氧代吡咯烷)、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的苄基;

[0483] 或者R_7和R_7'被连接以形成5元或6元被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的碳环或杂环;

[0484] R_{20}由以下结构表示:

[0485] 

[0486] R_{30}是H、R_{20}、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,甲基、乙基、CH2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3、CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3)、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基(例如,CHF_2、CF_3、CF_2CH_3、CH_2CF_3、$CF_2CH_2CH_3$、$CH_2CH_2CF_3$、$CF_2CH(CH_3)_2$、$CF(CH_3)$-$CH(CH_3)_2$)、R_8-芳基(例如,CH_2-Ph)、-R_8-O-R_8-O-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-CH_3)、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-CH_3)、被取代的或未被取代的芳基(例如,苯基)、被取代的或未被取代的杂芳基(例如,吡啶(2-吡啶、3-吡啶和4-吡啶));

[0487] R是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,甲基、乙基、CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3、CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3)、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基(例如,CHF_2、CF_3、CF_2CH_3、CH_2CF_3、$CF_2CH_2CH_3$、$CH_2CH_2CF_3$、$CF_2CH(CH_3)_2$、$CF(CH_3)$-$CH(CH_3)_2$)、R_8-芳基(例如,CH_2-Ph)、-R_8-O-R_8-O-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-CH_3)、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-CH_3)、被取代的或未被取代的芳基(例如,苯基)、被取代的或未被取代的杂芳基(例如,吡啶(2-吡啶、3-吡啶和4-吡啶));

[0488] 每个R_8独立地是$[CH_2]_p$，

[0489] 其中p介于1和10之间；

[0490] R_9是$[CH]_q$、$[C]_q$，

[0491] 其中q介于2和10之间；

[0492] R_{10}和R_{11}各自独立地是H、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的烷基(例如，甲基、乙基、CH_2-CH_2-O-CH_3)、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的卤代烷基(例如，CH_2CF_3)、C_1-C_5直链或支链的烷氧基(例如，O-CH_3)、R_{20}、C(O)R或$S(O)_2R$；

[0493] 或者R_{10}和R_{11}被连接以形成被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如，哌嗪、哌啶)，

[0494] n是介于0和4之间的整数(例如，1、2)；

[0495] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、水合物、N-氧化物、反向酰胺类似物、前药、同位素变体(例如，氘化类似物)、PROTAC、药物产品或其任何组合。

[0496] 在一些实施方案中，式I的X_2是氮原子。在其他实施方案中，X_2是CH。

[0497] 在一些实施方案中，式I的X_3是氮原子。在其他实施方案中，X_3是CH。

[0498] 在一些实施方案中，式I的X_4是氮原子。在其他实施方案中，X_4是CH。

[0499] 在一些实施方案中，式I的X_5是氮原子。在其他实施方案中，X_5是碳原子。

[0500] 在一些实施方案中，式I的X_6是氮原子。在其他实施方案中，X_6是碳原子。

[0501] 在一些实施方案中，式I的X_7是氮原子。在其他实施方案中，X_7是碳原子。

[0502] 在一些实施方案中，式I的X_8是氮原子。在其他实施方案中，X_8是碳原子。

[0503] 在一些实施方案中，式I的X_9是氮原子。在其他实施方案中，X_9是碳原子。

[0504] 在一些实施方案中，式I的X_{10}是氮原子。在其他实施方案中，X_{10}是N。在其他实施方案中，X_{10}是CH。在其他实施方案中，X_{10}是C(R)，其中R是如下文所定义的。

[0505] 在一些实施方案中，式I、式II和/或式I(a)-式I(h)的X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8和X_9中的至少一个是氮原子。在一些实施方案中，式I(d)的X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8和X_9中的至少一个是氮原子。在一些实施方案中，式I(d)的X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、X_9和X_{10}中的至少一个是氮原子。

[0506] 在一些实施方案中，式I、式II和/或式I(a)-式I(h)的R_5是H。在其他实施方案中，R_5是C_1-C_5直链或支链的烷基。在其他实施方案中，R_5是甲基。在其他实施方案中，R_5是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、戊基、新戊基；每个代表根据本发明的单独的实施方案。

[0507] 在一些实施方案中，式I、式II和/或式I(a)-式I(h)的R_5和R_6被连接以形成被取代的或未被取代的5元-8元杂环。在一些实施方案中，R_5和R_6被连接以形成被取代的5元-8元杂环。在一些实施方案中，R_5和R_6被连接以形成未被取代的5元-8元杂环。在一些实施方案中，杂环是氮杂环庚烷、哌嗪或2-(哌嗪-1-基)乙酰胺；每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中，杂环被至少一个选自以下的取代基取代：F、Cl、Br、I、CF_3、R_{20}、C_1-C_5直链或支链的烷基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基、OH、烷氧基、R_8-OH(例如，CH_2-OH)、OMe、酰胺、C(O)N$(R)_2$、C(O)N(R_{10}) (R_{11})、R_8-C(O)N(R_{10}) (R_{11})、C(O)-吡咯烷、C(O)-哌啶、N$(R)_2$、NH(R_{10})、N(R_{10}) (R_{11})、N$(CH_3)_2$、NH_2、CF_3、芳基、苯基、杂芳基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、环丁醇、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(其可以是饱和的、不饱和的、芳香族的单

个3元-8元杂环、稠合的3元-8元杂环或螺3元-8元杂环)、吡喃、氧杂环丁烷、哌啶、吡唑、甲基-吡唑、三唑、咪唑、卤代苯基、(苄氧基)苯基、CN和NO_2;每个是根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中,式I(e)的杂环不被CO_2-R取代。

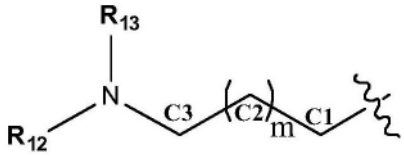
[0508] 在一些实施方案中,式I、式II和/或式I(a)-式I(h)的R_6是H。在其他实施方案中,R_6是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}、CH_2-O-CH_3、$(CH_2)_2$-O-CH_3、$(CH_2)_3$-O-CH_3、$(CH_2)_2$-O-$CH(CH_3)_2$、R_8-S-R_{10}、$(CH_2)_3$-S-$(CH_2)_2CH_3$、R_8-NHC(O)-R_{10}、-O-R_8-R_{10}、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)、CH_2-环丙基、CH_2-环丁醇、CH_2-二氟环丙基、CH_2-甲基环丙基、CH_2-二甲基氨基-环己基、$(CH_2)_2$-环戊醇、CH_2-环己醇、R_8-(被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、稠合的3元-8元杂环或螺3元-8元杂环)、$(CH_2)_3$-吡喃、$(CH_2)_2$-吡唑、$(CH_2)_2$-咪唑、CH_2-四氢呋喃、CH_2-二氧杂环己烷、CH_2-氧杂环丁烷、CH_2-哌啶、CH_2-三唑、CH_2-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷、$(CH_2)_3$-二氮杂双环[2.2.1]庚烷、CH_2-甲基-THF、CH_2-乙基-哌啶、CH_2-四氢呋喃、CH_2-氧杂-氮杂螺癸烷、CH_2-氮杂螺庚烷、$(CH_2)_3$-二甲基吡唑、CH_2-2-氧代-甲基吡咯烷、CH_2-甲基-氮杂环丁烷、CH_2-氮杂螺庚烷、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_8-N(R_{10})(R_{11})、$(CH_2)_3$-N(CH_2CH_3)$_2$、$(CH_2)_3$-N(CH(CH_3)$_2$)$_2$、$(CH_2)_3$-哌啶、$(CH_2)_4$-NH(CH_3)、$(CH_2)_3$-NH-CH_3、$(CH_2)_3$-NH-CH_2CH_3、$(CH_2)_3$-N(CH_2CH_3)$_2$、$(CH_2)_3$-NH_2、$(CH_2)_3$-N(CH_2CH_3)(CH_2CF_3)、R_8-C(O)N(R_{10})(R_{11})、$(CH_2)_2$-C(O)-哌啶、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B(OH)$_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-N(R_{10})(R_{11})、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR、C(O)N(R_{10})(R_{11})、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、CH(CH_3)CH_2OCH_3、CH(CH_3)CH_2NH_2、CH(CH_3)C(O)N(CH_3)$_2$、CH_2-CH(OH)Ph、$(CH_2)_3$N(H)CH_2CH_3、CH(CH_3)(CH_2)$_2$OH、CH(CH_2OH)(CH_2CH_3)、$(CH_2)_3$-OCH_3、$(CH_2)_2$-OCH_3、$(CH_2)_2$-OCH(CH_3)$_2$、CH(CH_2OH)(CH_2CH(CH_3)$_2$)、CH_2CH(CH_3)(OCH_3)、CH_2CH(N(CH_3)$_2$)(CH_2CH_3)、苄基、甲基、乙基、CH_2-OCH_2-CH_2-O-CH_3、CH(CH_3)C(O)N(CH_3)$_2$、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的被取代的或未被取代的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基(例如甲氧基)、O-$(CH_2)_2$-O-CH_3、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如环丙基、环丁基、环己基、甲氧基环丙基、甲基环丁基、环丙基、氨基甲基-环丁基、甲氧基环丁基、2,3-二氢-1H-茚醇)、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,哌啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、吡咯烷酮、奎宁环、四氢吡喃、氮杂螺[3.3]庚烷、咪唑、三氟甲基-氧杂环丁烷、羟基-四氢呋喃、氮杂环庚烷-2-酮、氮杂双环己烷)、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的R_8-芳基(例如,苄基)、或者被取代的或未被取代的苄基;每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中,R_6还可以被至少一个选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、I、C_1-C_5直链或支链的烷基、OH、烷氧基、OMe、酰胺、C(O)N(R)$_2$、C(O)-烷基、C(O)-吡咯烷、C(O)-哌啶、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、N(CH_3)$_2$、NH_2、CF_3、芳基、苯基、杂芳基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、环丁醇、被取代的或未被取代的3元-8元杂环吡喃、氧杂环丁烷、哌啶、吡唑、甲基-吡唑、三唑、咪唑、卤代苯基、(苄氧基)苯基、CN和NO_2;每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中,R_6是H。在一些实施方案中,R是-R_8-O-R_{10}。在一些实施方案中,R_6是CH_2-O-CH_3。在一些实施方案中,R_6是

R_8-S-R_{10}。在一些实施方案中，R_6是$(CH_2)_3$-S-$(CH_2)_2CH_3$。在一些实施方案中，R_6是R_8-NHC(O)-R_{10}。在一些实施方案中，R_6是$(CH_2)_3$-NHC(O)-R_{10}。在一些实施方案中，R_6是(CH_2)-NHC(O)-R_{10}。在一些实施方案中，R_6是R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)。R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)的实例包括但不限于：CH_2-环丁醇、CH_2-二氟环丙基、CH_2-甲基环丙基、CH_2-二甲基氨基-环己基、$(CH_2)_2$-环戊醇和CH_2-环己醇；每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中，R_6是R_8-(被取代的或未被取代的饱和的、不饱和的或芳香族的单个3元-8元杂环、稠合的3元-8元杂环或螺3元-8元杂环)。在一些实施方案中，R_6是R_8-(被取代的或未被取代的饱和的单个3元-8元杂环)。在一些实施方案中，R_6是R_8-(被取代的或未被取代的不饱和的单个3元-8元杂环)。在一些实施方案中，R_6是R_8-(被取代的或未被取代的芳香族的单个3元-8元杂环)。在一些实施方案中，R_6是R_8-(被取代的或未被取代的饱和的稠合的3元-8元杂环)。在一些实施方案中，R_6是R_8-(被取代的或未被取代的不饱和的稠合的3元-8元杂环)。在一些实施方案中，R_6是R_8-(被取代的或未被取代的芳香族的稠合的3元-8元杂环)。在一些实施方案中，R_6是R_8-(被取代的或未被取代的螺3元-8元杂环)。R_8-(被取代的或未被取代的饱和的、不饱和的或芳香族的单个3元-8元杂环、稠合的3元-8元杂环或螺3元-8元杂环)的实例包括但不限于：$(CH_2)_3$-吡喃、$(CH_2)_2$-吡唑、$(CH_2)_2$-咪唑、CH_2-四氢呋喃、CH_2-二氧杂环己烷、CH_2-氧杂环丁烷、CH_2-哌啶、CH_2-三唑、CH_2-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷、$(CH_2)_3$-二氮杂双环[2.2.1]庚烷、CH_2-甲基-THF、CH_2-乙基-哌啶、CH_2-四氢呋喃、CH_2-氧杂-氮杂螺癸烷、CH_2-氮杂螺庚烷、$(CH_2)_3$-二甲基吡唑、CH_2-2-氧代-甲基吡咯烷、CH_2-甲基-氮杂环丁烷和CH_2-氮杂螺庚烷。在一些实施方案中，R_6是NH_2。在一些实施方案中，R_6是NHR。在一些实施方案中，R_6是$N(R)_2$。在一些实施方案中，R_6是$NH(R_{10})$。在一些实施方案中，R_6是$N(R_{10})(R_{11})$。在一些实施方案中，R_6是R_8-$N(R_{10})(R_{11})$。在一些实施方案中，R_8-$N(R_{10})(R_{11})$包括但不限于：$(CH_2)_3$-$N(CH_2CH_3)_2$、$(CH_2)_3$-$N(CH(CH_3)_2)_2$、$(CH_2)_3$-哌啶、$(CH_2)_4$-$NH(CH_3)$、$(CH_2)_3$-NH-CH_3、$(CH_2)_3$-NH-CH_2CH_3、$(CH_2)_3$-$N(CH_2CH_3)_2$、$(CH_2)_3$-NH_2和$(CH_2)_3$-$N(CH_2CH_3)(CH_2CF_3)$。在一些实施方案中，R_6是R_8-C(O)$N(R_{10})(R_{11})$，诸如$(CH_2)_2$-C(O)-哌啶。在一些实施方案中，R_6是C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基。C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基的实例包括但不限于：$CH(CH_3)CH_2OCH_3$、$CH(CH_3)CH_2NH_2$、$CH(CH_3)C(O)N(CH_3)_2$、CH_2-CH(OH)Ph、$(CH_2)_3N(H)CH_2CH_3$、$CH(CH_3)(CH_2)_2OH$、$CH(CH_2OH)(CH_2CH_3)$、$(CH_2)_3$-OCH_3、$(CH_2)_2$-OCH_3、$(CH_2)_2$-$OCH(CH_3)_2$、$CH(CH_2OH)(CH_2CH(CH_3)_2)$、$CH_2CH(CH_3)(OCH_3)$、$CH_2CH(N(CH_3)_2)(CH_2CH_3)$、$CH(CH_3)C(O)N(CH_3)_2$、苄基、甲基、乙基和$CH_2$-$OCH_2$-$CH_2$-O-$CH_3$。在一些实施方案中，$R_6$是被取代的或未被取代的$C_3$-$C_8$环烷基。在一些实施方案中，被取代的或未被取代的$C_3$-$C_8$环烷基包括：环丙基、环丁基、环己基、甲氧基环丙基、甲基环丁基、环丙基、氨基甲基-环丁基、甲氧基环丁基和2,3-二氢-1H-茚醇。在一些实施方案中，R_6是R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)。在一些实施方案中，R_6是被取代的或未被取代的饱和的、不饱和的或芳香族的单个3元-10元杂环、稠合的3元-10元杂环或螺3元-10元杂环。在一些实施方案中，被取代的或未被取代的饱和的、不饱和的或芳香族的单个3元-10元杂环、稠合的3元-10元杂环或螺3元-10元杂环是哌啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、吡咯烷酮、奎宁环、四氢吡喃、氮杂螺[3.3]庚烷、咪唑、三氟甲基-氧杂环丁烷、羟基-四氢呋喃、氮杂环庚烷-2-酮、氮杂双环己烷；每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中，R_6是被取代的或未被取代的R_8-芳基，诸如苄基。在一些实施方案中，R_6还可以被至少一个选自以下的取代基取代：F、Cl、Br、I、CF_3、R_{20}、C_1-C_5直

链或支链的烷基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基、OH、烷氧基、R_8-OH(例如,CH_2-OH)、OMe、酰胺、C(O)N(R)$_2$、C(O)N(R_{10})(R_{11})、R_8-C(O)N(R_{10})(R_{11})、C(O)-吡咯烷、C(O)-哌啶、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、N(CH_3)$_2$、NH_2、CF_3、芳基、苯基、杂芳基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、环丁醇、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(其可以是饱和的、不饱和的、芳香族的单个3元-8元杂环、稠合的3元-8元杂环或螺3元-8元杂环)、吡喃、氧杂环丁烷、哌啶、吡唑、甲基-吡唑、三唑、咪唑、卤代苯基、(苄氧基)苯基、CN和NO_2;每个是根据本发明的单独的实施方案。

[0509] 在一些实施方案中,式I、式II和/或式I(a)-式I(h)的R_6和R_5被连接以形成被取代的或未被取代的饱和的、不饱和的或芳香族的单个5元-8元杂环、稠合的5元-8元杂环或螺5元-8元杂环。在一些实施方案中,被取代的或未被取代的饱和的、不饱和的或芳香族的单个5元-8元杂环、稠合的5元-8元杂环或螺5元-8元杂环是氮杂环庚烷、哌嗪或2-(哌嗪-1-基)乙酰胺;每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中,环还可以被至少一个选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、I、C_1-C_5直链或支链的烷基、OH、烷氧基(例如,OMe)、酰胺(例如,C(O)N(R)$_2$)、C(O)-吡咯烷、C(O)-哌啶、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})(例如,N(CH_3)$_2$、NH_2)、CF_3、芳基、苯基、杂芳基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丁醇)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,吡喃、氧杂环丁烷、哌啶、吡唑、甲基-吡唑、三唑、咪唑)、卤代苯基、(苄氧基)苯基、CN和NO_2;每个代表根据本发明的单独的实施方案。

[0510] 在一些实施方案中,式I、式II和/或式I(a)-式I(h)的R_6由式B的结构表示:

[0511] 

B

[0512] 其中

[0513] m是0或1;并且

[0514] R_{12}是R_{20}或C_1-C_5 C(O)-烷基,并且R_{13}是R_{30};或者

[0515] R_{12}和R_{13}两者都是H;或者

[0516] R_{12}和R_{13}各自独立地是H或被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基(例如,乙基、三氟乙基);或者

[0517] R_{12}和C3被连接以形成环A,并且R_{13}是R_{30};或者

[0518] R_{12}和R_{13}被连接以形成环B;或者

[0519] R_{12}和C1被连接以形成环C,并且R_{13}是R_{30};或者

[0520] C1和C3被连接以形成环D,并且R_{12}和R_{13}各自独立地是R_{30};或者

[0521] R_{13}和C2被连接以形成环E,m是1,并且R_{12}是R_{30};或者

[0522] R_{12}和R_{13}被连接以形成环B,并且C1和C3被连接以形成环D;

[0523] 其中

[0524] 环A、环C和环E各自独立地是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环;

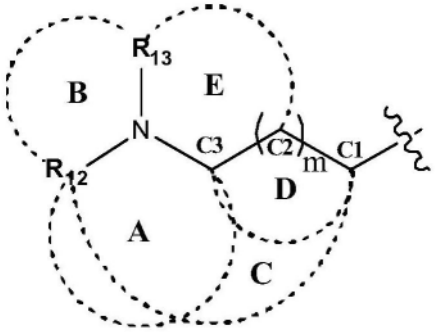
[0525] 环B是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元

杂环;以及

[0526] 环D是被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基。

[0527] 在一些实施方案中,式B由式Bi表示。

[0528] 在一些实施方案中,式I、式II和/或式I(a)-式I(h)的R_6由式Bi的结构表示:

[0529] 

Bi

[0530] 其中

[0531] m是0或1;并且

[0532] R_{12}是R_{20}或C_1-C_5 C(O)-烷基,并且R_{13}是R_{30};或者

[0533] R_{12}和R_{13}两者都是H;或者

[0534] R_{12}和R_{13}各自独立地是H或被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基(例如,乙基、三氟乙基);或者

[0535] R_{12}和C3被连接以形成环A,并且R_{13}是R_{30};或者

[0536] R_{12}和R_{13}被连接以形成环B;或者

[0537] R_{12}和C1被连接以形成环C,并且R_{13}是R_{30};或者

[0538] C1和C3被连接以形成环D,并且R_{12}和R_{13}各自独立地是R_{30};或者

[0539] R_{13}和C2被连接以形成环E,m是1,并且R_{12}是R_{30};或者

[0540] R_{12}和R_{13}被连接以形成环B,并且C1和C3被连接以形成环D;

[0541] 其中

[0542] 环A、环C和环E各自独立地是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环;

[0543] 环B是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环;以及

[0544] 环D是被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基。

[0545] 在一些实施方案中,式B和/或式Bi的R_{12}是H。在一些实施方案中,R_{12}是R_{20}。在其他实施方案中,R_{12}是R_{30}。在一些实施方案中,R_{12}是C_1-C_5C(O)-烷基。在一些实施方案中,R_{12}是被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基。在一些实施方案中,R_{12}是未被取代的C_1-C_5烷基。在一些实施方案中,烷基是乙基。在一些实施方案中,R_{12}是被取代的C_1-C_5烷基。在一些实施方案中,烷基是三氟乙基。

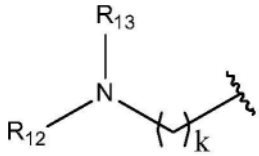
[0546] 在一些实施方案中,式B和/或式Bi的R_{13}是H。在其他实施方案中,R_{13}是R_{30}。在一些实施方案中,R_{13}是被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基。在一些实施方案中,R_{13}是未被取代的C_1-C_5烷基。在一些实施方案中,烷基是乙基。在一些实施方案中,R_{13}是被取代的C_1-C_5烷基。

在一些实施方案中，烷基是三氟乙基。

[0547] 在一些实施方案中，式I、式II和/或式I(a)-式I(h)的R_6由式B表示。在一些实施方案中，式B的R_{12}是R_{20}或C_1-C_5 C(O)-烷基，并且R_{13}是R_{30}。在一些实施方案中，式B的R_{12}和R_{13}两者都是H。在一些实施方案中，式B的R_{12}和R_{13}各自独立地是H或被取代或未被取代的C_1-C_5烷基(例如，乙基、三氟乙基)。在一些实施方案中，式B的R_{12}和R_{13}各自独立地是H或三氟乙基。在一些实施方案中，式B的R_{12}和C3被连接以形成环A，并且R_{13}是R_{30}。在一些实施方案中，式B的R_{12}和R_{13}被连接以形成环B。在一些实施方案中，式B的R_{12}和C1被连接以形成环C，并且R_{13}是R_{30}。在一些实施方案中，式B的C1和C3被连接以形成环D，并且式B的R_{12}和R_{13}各自独立地是R_{30}。在一些实施方案中，式B的R_{13}和C2被连接以形成环E，m是1，并且式B的R_{12}是R_{30}。在一些实施方案中，式B的R_{12}和R_{13}被连接以形成环B，并且式B的C1和C3被连接以形成环D。

[0548] 在一些实施方案中，式I、式II和/或式I(a)-式I(h)的R_6由式Bi表示。在一些实施方案中，式Bi的R_{12}是R_{20}或C_1-C_5 C(O)-烷基，并且R_{13}是R_{30}。在一些实施方案中，式Bi的R_{12}和R_{13}两者都是H。在一些实施方案中，式Bi的R_{12}和R_{13}各自独立地是H或被取代或未被取代的C_1-C_5烷基(例如，乙基、三氟乙基)。在一些实施方案中，式Bi的R_{12}和R_{13}各自独立地是H或三氟乙基。在一些实施方案中，式Bi的R_{12}和C3被连接以形成环A，并且R_{13}是R_{30}。在一些实施方案中，式Bi的R_{12}和R_{13}被连接以形成环B。在一些实施方案中，式Bi的R_{12}和C1被连接以形成环C，并且R_{13}是R_{30}。在一些实施方案中，式Bi的C1和C3被连接以形成环D，并且式Bi的R_{12}和R_{13}各自独立地是R_{30}。在一些实施方案中，式Bi的R_{13}和C2被连接以形成环E，m是1，并且式Bi的R_{12}是R_{30}。在一些实施方案中，式Bi的R_{12}和R_{13}被连接以形成环B，并且式Bi的C1和C3被连接以形成环D。

[0549] 在一些实施方案中，式I(g)的R_6由式C的结构表示：

[0550] 

C

[0551] 其中

[0552] k是介于1和4之间的整数；

[0553] R_{12}和R_{13}各自独立地是H、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如，乙基、异丙基)、R_{20}，或者

[0554] R_{12}和R_{13}被连接以形成被取代的或未被取代的4元-7元杂环(例如，哌啶、哌嗪、吡咯烷、氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷)。

[0555] 在一些实施方案中，式C的k是1。在一些实施方案中，k是2。在一些实施方案中，k是3。在一些实施方案中，k是4。

[0556] 在一些实施方案中，式C的R_{12}和R_{13}各自独立地式H、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如，乙基、异丙基)、或R_{20}；每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中，式C的R_{12}和R_{13}两者都是乙基。在一些实施方案中，式C的R_{12}和R_{13}两者都是异丙基。在一些实施方案中，式C的R_{12}和R_{13}两者都是烷基。

[0557] 在一些实施方案中，式C的R_{12}和R_{13}被连接以形成被取代的或未被取代的4元-7元

杂环。在一些实施方案中，式C的R_{12}和R_{13}被连接以形成哌啶、哌嗪、吡咯烷、氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷；每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中，杂环还可以被至少一个如本文关于杂环所定义的取代基取代。

[0558] 在一些实施方案中，式I(b)的R_6由式Bi和/或式B表示，并且

[0559] 式Bi和/或式B的R_{12}是R_{20}或C_1-C_5 C(O)-烷基，并且式Bi和/或式B的R_{13}是R_{30}；或者

[0560] R_{12}和R_{13}两者都是H；或者

[0561] R_{12}和R_{13}各自独立地是H或三氟乙基；或者

[0562] R_{12}和C3被连接以形成环A，并且R_{13}是R_{30}；或者

[0563] R_{12}和R_{13}被连接以形成被取代的或未被取代的吡咯烷环、哌嗪、硫代吗啉1,1-二氧化物、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、吡唑、咪唑、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷或二氮杂双环[2.2.1]庚烷；或者

[0564] R_{12}和C1被连接以形成环C，并且R_{13}是R_{30}；或者

[0565] C1和C3被连接以形成环D，并且R_{12}和R_{13}各自独立地是R_{30}；或者

[0566] R_{13}和C2被连接以形成环E，m是1，并且R_{12}是R_{30}；或者

[0567] R_{12}和R_{13}被连接以形成环B，并且C1和C3被连接以形成环D。

[0568] 在一些实施方案中，式I(b)的R_6由式Bi和/或式B表示，并且

[0569] 式Bi和/或式B的R_{12}是R_{20}或C_1-C_5 C(O)-烷基，并且式Bi和/或式B的R_{13}是R_{30}；或者

[0570] R_{12}和C3被连接以形成环A，并且R_{13}是R_{30}；或者

[0571] R_{12}和R_{13}被连接以形成被取代的或未被取代的吡咯烷环、哌嗪、硫代吗啉1,1-二氧化物、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、吡唑、咪唑、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷或二氮杂双环[2.2.1]庚烷；或者

[0572] R_{12}和C1被连接以形成环C，并且R_{13}是R_{30}；或者

[0573] C1和C3被连接以形成环D，并且R_{12}和R_{13}各自独立地是R_{30}；或者

[0574] R_{13}和C2被连接以形成环E，m是1，并且R_{12}是R_{30}；或者

[0575] R_{12}和R_{13}被连接以形成环B，并且C1和C3被连接以形成环D。

[0576] 在一些实施方案中，式Bi的环A是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环。在一些实施方案中，环A是未被取代的单个3元-8元杂环。在一些实施方案中，环A是未被取代的螺3元-8元杂环。在一些实施方案中，环A是未被取代的稠合的3元-8元杂环。在一些实施方案中，环A是被取代的单个3元-8元杂环。在一些实施方案中，环A是被取代的螺3元-8元杂环。在一些实施方案中，环A是被取代的稠合的3元-8元杂环。在一些实施方案中，环A是：吡咯烷、甲基吡咯烷、乙基吡咯烷、2-氧代吡咯烷、哌啶、甲基哌啶、甲基-2-氧代吡咯烷、吡喃-氮杂环丁烷、甲基-氮杂环丁烷、氮杂双环辛烷、2-氮杂双环[2.1.1]己烷或2-氮杂螺[3.3]庚烷；每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中，环A是：吡咯烷、甲基吡咯烷或乙基吡咯烷；每个代表根据本发明的单独的实施方案。

[0577] 在一些实施方案中，式Bi的环B是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环。在一些实施方案中，环B是未被取代的单个3元-8元杂环。在一些实施方案中，环B是未被取代的螺3元-8元杂环。在一些实施方案中，环B是未被取代的稠合的3元-8元杂环。在一些实施方案中，环B是被取代的单个3元-8元杂环。在一些实

施方案中，环B是被取代的螺3元-8元杂环。在一些实施方案中，环B是被取代的稠合的3元-8元杂环。在一些实施方案中，环B是：吡咯烷、甲基吡咯烷、乙基吡咯烷、2-氧代吡咯烷、羟甲基-吡咯烷、哌啶、甲基哌啶、氟哌啶、二氟哌啶、哌嗪、甲基-哌嗪、二甲基-吡唑、甲基-2-氧代吡咯烷、吡喃-氮杂环丁烷、甲基-氮杂环丁烷、咪唑、氮杂双环辛烷、2-氮杂双环[2.1.1]己烷、或2-氮杂螺[3.3]庚烷、二氮杂双环[2.2.1]庚烷、2-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷、硫代吗啉或1,1-二氧化物-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷；每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中，环B是：哌啶、甲基-哌啶、氟哌啶、二氟哌啶、吡咯烷、哌嗪、甲基吡咯烷、硫代吗啉、甲基-哌嗪、二甲基-吡唑、咪唑、2-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷、1,1-二氧化物-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、羟甲基-吡咯烷或二氮杂双环[2.2.1]庚烷；每个代表根据本发明的单独的实施方案。

[0578] 在一些实施方案中，式Bi的环C是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环。在一些实施方案中，环C是未被取代的单个3元-8元杂环。在一些实施方案中，环C是未被取代的螺3元-8元杂环。在一些实施方案中，环C是未被取代的稠合的3元-8元杂环。在一些实施方案中，环C是被取代的单个3元-8元杂环。在一些实施方案中，环C是被取代的螺3元-8元杂环。在一些实施方案中，环C是被取代的稠合的3元-8元杂环。在一些实施方案中，环C是：吡咯烷、甲基吡咯烷、乙基吡咯烷、2-氧代吡咯烷、哌啶、甲基哌啶、甲基-2-氧代吡咯烷、吡喃-氮杂环丁烷、甲基-氮杂环丁烷、氮杂双环辛烷、2-氮杂双环[2.1.1]己烷或2-氮杂螺[3.3]庚烷；每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中，环C是：哌啶、吡咯烷、甲基-2-氧代吡咯烷、吡喃-吡咯烷、甲基-氮杂环丁烷、氮杂双环辛烷、2-氮杂双环[2.1.1]己烷或2-氮杂螺[3.3]庚烷；每个代表根据本发明的单独的实施方案。

[0579] 在一些实施方案中，式Bi的环D是被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基。在一些实施方案中，环D是被取代的C_3-C_8环烷基。在一些实施方案中，环D是未被取代的C_3-C_8环烷基。在一些实施方案中，环D是环丙烷、环丁烯、环戊烷、环己烷或环庚烷；每个代表根据本发明的单独的实施方案。

[0580] 在一些实施方案中，式Bi的环E是被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、螺3元-8元杂环或稠合的3元-8元杂环。在一些实施方案中，环E是未被取代的单个3元-8元杂环。在一些实施方案中，环E是未被取代的螺3元-8元杂环。在一些实施方案中，环E是未被取代的稠合的3元-8元杂环。在一些实施方案中，环E是被取代的单个3元-8元杂环。在一些实施方案中，环E是被取代的螺3元-8元杂环。在一些实施方案中，环E是被取代的稠合的3元-8元杂环。在一些实施方案中，环E是：吡咯烷、甲基吡咯烷、乙基吡咯烷、2-氧代吡咯烷、哌啶、甲基哌啶、甲基-2-氧代吡咯烷、吡喃-氮杂环丁烷、甲基-氮杂环丁烷、氮杂双环辛烷、2-氮杂双环[2.1.1]己烷或2-氮杂螺[3.3]庚烷；每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中，环E是：吡咯烷、氮杂环丁烷、乙基吡咯烷、氧代吡咯烷或甲基哌啶；每个代表根据本发明的单独的实施方案。

[0581] 在一些实施方案中，式I(b)的R_6是F、Cl、Br、I、OH、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}(例如，CH_2-O-CH_3)、R_8-S-R_{10}(例如，$(CH_2)_3$-S-$(CH_2)_2CH_3$、R_8-NHC(O)-R_{10}、-O-R_8-R_{10}、R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)(例如，CH_2-环丁醇、CH_2-二氟环丙基、CH_2-甲基环丙基、CH_2-二甲基氨基-环己基、$(CH_2)_2$-环戊醇、CH_2-环己醇)、$(CH_2)_3$-吡喃、CH_2-四氢呋喃、CH_2-二氧杂环己

烷、CH_2-甲基-THF、CH_2-四氢呋喃、CH_2-氧杂-氮杂螺癸烷、CH_2-氮杂螺庚烷、$(CH_2)_3$-二甲基吡唑、CH_2-甲基-氮杂环丁烷、CH_2-氮杂螺庚烷、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、$-CH_2CN$、$-R_8CN$、NH_2、NHR、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、$R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})$、$B(OH)_2$、-OC(O)$CF_3$、$-OCH_2Ph$、$NHC(O)-R_{10}$、$NHCO-N(R_{10})(R_{11})$、COOH、-C(O)Ph、$C(O)O-R_{10}$、$R_8-C(O)-R_{10}$、C(O)H、$C(O)-R_{10}$、$C_1$-$C_5$直链或支链的C(O)-卤代烷基、$-C(O)NH_2$、C(O)NHR、$C(O)N(R_{10})(R_{11})$、$SO_2R$、$SO_2N(R_{10})(R_{11})$、$CH(CF_3)(NH-R_{10})$、$C_1$-$C_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烷基(例如,$CH(CH_3)CH_2OCH_3$、$CH(CH_3)CH_2NH_2$、$CH(CH_3)C(O)N(CH_3)_2$、$CH_2-CH(OH)Ph$、$(CH_2)_3N(H)CH_2CH_3$、$CH(CH_3)(CH_2)_2OH$、$CH(CH_2OH)(CH_2CH_3)$、$(CH_2)_3-OCH_3$、$(CH_2)_2-OCH_3$、$(CH_2)_2-OCH(CH_3)_2$、$CH(CH_2OH)(CH_2CH(CH_3)_2)$、$CH_2CH(CH_3)(OCH_3)$、$CH_2CH(N(CH_3)_2)(CH_2CH_3)$、苄基、甲基、乙基、$CH_2-OCH_2-CH_2-O-CH_3$)、$C_1$-$C_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、$C_1$-$C_5$直链或支链的卤代烷基或$C_3$-$C_8$环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的被取代的或未被取代的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基(例如,甲氧基、$O-(CH_2)_2-O-CH_3$)、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,甲氧基环丙基、甲基环丁基、环丙基、氨基甲基-环丁基、甲氧基环丁基、2,3-二氢-1H-茚醇)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,三氟甲基-氧杂环丁烷、羟基-四氢呋喃、1-甲基氮杂环庚烷-2-酮、3-氮杂双环[3.1.0]己烷)、被取代的或未被取代的芳基或被取代的或未被取代的苄基;每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中,R_6还可以被至少一个选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、I、C_1-C_5直链或支链的烷基、OH、烷氧基(例如,OMe)、酰胺(例如,$C(O)N(R)_2$)、C(O)-烷基、C(O)-吡咯烷、C(O)-哌啶、$N(R)_2$(例如,$N(CH_3)_2$、NH_2)、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、CF_3、芳基、苯基、杂芳基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丁醇)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,吡喃、氧杂环丁烷、哌啶、吡唑、甲基-吡唑、三唑、咪唑)、卤代苯基、(苄氧基)苯基、CN和NO_2;每个代表根据本发明的单独的实施方案。

[0582] 在一些实施方案中,式I(b)的R_6是$-R_8-O-R_{10}$。在一些实施方案中,$-R_8-O-R_{10}$是CH_2-O-CH_3。在一些实施方案中,R_6是R_8-S-R_{10}。在一些实施方案中,R_8-S-R_{10}是$(CH_2)_3-S-(CH_2)_2CH_3$。在一些实施方案中,R_6是$R_8-NHC(O)-R_{10}$。在一些实施方案中,R_6是R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)。在一些实施方案中,R_8-(被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基)是CH_2-环丁醇、CH_2-二氟环丙基、CH_2-甲基环丙基、CH_2-二甲基氨基-环己基、$(CH_2)_2$-环戊醇、CH_2-环己醇)、$(CH_2)_3$-吡喃、CH_2-四氢呋喃、CH_2-二氧杂环己烷、CH_2-甲基-THF、CH_2-四氢呋喃、CH_2-氧杂-氮杂螺癸烷、CH_2-氮杂螺庚烷、$(CH_2)_3$-二甲基吡唑、CH_2-甲基-氮杂环丁烷或CH_2-氮杂螺庚烷;每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中,R_6是C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基。在一些实施方案中,R_6是C_1-C_5直链或支链的被取代的烷基。在一些实施方案中,被取代的烷基是$CH(CH_3)CH_2OCH_3$、$CH(CH_3)CH_2NH_2$、$CH(CH_3)C(O)N(CH_3)_2$、$CH_2-CH(OH)Ph$、$(CH_2)_3N(H)CH_2CH_3$、$CH(CH_3)(CH_2)_2OH$、$CH(CH_2OH)(CH_2CH_3)$、$(CH_2)_3-OCH_3$、$(CH_2)_2-OCH_3$、$(CH_2)_2-OCH(CH_3)_2$、$CH(CH_2OH)(CH_2CH(CH_3)_2)$、$CH_2CH(CH_3)(OCH_3)$、$CH_2CH(N(CH_3)_2)(CH_2CH_3)$、$CH_2-OCH_2-CH_2-O-CH_3$或苄基;每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中,R_6是C_1-C_5直链或支链的未被取代的烷基。在一些实施方案中,未被取代的烷基是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基或新戊基;每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中,R_6是被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基。在一些实施方案

中，R_6是被取代的C_3-C_8环烷基。在一些实施方案中，被取代的环烷基是甲氧基环丙基、甲基环丁基、氨基甲基-环丁基或甲氧基环丁基、2,3-二氢-1H-茚醇；每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中，R_6是未被取代的C_3-C_8环烷基。在一些实施方案中，未被取代的环烷基是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基；每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中，R_6是被取代的或未被取代的3元-8元杂环。在一些实施方案中，被取代的杂环是三氟甲基-氧杂环丁烷、羟基-四氢呋喃、1-甲基氮杂环庚烷-2-酮或3-氮杂双环[3.1.0]己烷；每个代表根据本发明的单独的实施方案。

[0583] 在一些实施方案中，式I、式II和/或式I(a)-式I(f)的R_7是H、F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、SR_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-S-R_{10}、R_8-(C3-C8环烷基)、R_8-(3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、R_8-$N(R_{10})(R_{11})$、R_9-R_8-$N(R_{10})(R_{11})$、$B(OH)_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-$N(R_{10})(R_{11})$、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-$C(O)NH_2$、C(O)NHR、$C(O)N(R_{10})(R_{11})$、SO_2R、$SO_2N(R_{10})(R_{11})$、$CH(CF_3)(NH\text{-}R_{10})$、$C_1$-$C_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、$C_1$-$C_5$直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、$C_1$-$C_5$直链或支链的卤代烷基或$C_3$-$C_8$环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、被取代的或未被取代的4元-6元杂环、被取代的或未被取代的芳基或被取代的或未被取代的苄基；每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中，R_7还被至少一个选自以下的取代基取代：F、Cl、Br、I、C_1-C_5直链或支链的烷基、OH、烷氧基(例如，OMe)、酰胺(例如，C(O)$N(R)_2$)、C(O)-烷基、C(O)-吡咯烷、C(O)-哌啶、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$(例如，$N(CH_3)_2$、NH_2)、CF_3、芳基、苯基、杂芳基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如，环丁醇)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如，吡喃、氧杂环丁烷、哌啶、吡唑、甲基-吡唑、三唑、咪唑)、卤代苯基、(苄氧基)苯基、CN和NO_2；每个代表根据本发明的单独的实施方案。

[0584] 在一些实施方案中，式I、式II、式I(b)和/或式I(d)-式I(f)的R_7是H。在一些实施方案中，R_7是F。在一些实施方案中，R_7是Cl。在一些实施方案中，R_7是Br。在一些实施方案中，R_7是I。在一些实施方案中，R_7是OH。在一些实施方案中，R_7是O-R_{20}。在一些实施方案中，R_7是CF_3。在一些实施方案中，R_7是CN。在一些实施方案中，R_7是NH_2。在一些实施方案中，R_7是NHR。在一些实施方案中，R_7是$N(R)_2$。在一些实施方案中，R_7是$NH(R_{10})$。在一些实施方案中，R_7是$N(R_{10})(R_{11})$。在一些实施方案中，R_7是NHC(O)-R_{10}。在一些实施方案中，R_7是COOH。在一些实施方案中，R_7是-C(O)Ph。在一些实施方案中，R_7是C(O)O-R_{10}。在一些实施方案中，R_7是C(O)H。在一些实施方案中，R_7是C(O)-R_{10}。在一些实施方案中，R_7是C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基。在一些实施方案中，R_7是-C(O)NH_2。在一些实施方案中，R_7是C(O)NHR。在一些实施方案中，C(O)NHR是C(O)$NH(CH_3)$。在一些实施方案中，R_7是$C(O)N(R_{10})(R_{11})$。在一些实施方案中，$C(O)N(R_{10})(R_{11})$是C(O)$NH(CH_3)$、C(O)$NH(CH_2CH_2OCH_3)$或C(O)$NH(CH_2CH_2OH)$；每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中，R_7是SO_2R。在一些实施方案中，R_7是C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基。在一些实施方案中，烷基是甲基咪唑、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、新戊基或己基；每个代表根据本发明的单独的实施

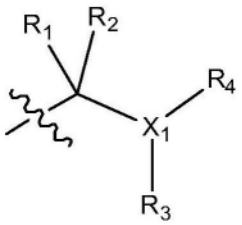
方案。在一些实施方案中，R_7是C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基。在一些实施方案中，R_7是C_1-C_5直链的卤代烷基。在一些实施方案中，卤代烷基是CHF_2。在一些实施方案中，R_7是C_1-C_5支链的卤代烷基。在一些实施方案中，R_7是C_3-C_8环状卤代烷基。在一些实施方案中，R_7是任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基。在一些实施方案中，R_7是C_1-C_5直链的烷氧基。在一些实施方案中，烷氧基是甲氧基。在一些实施方案中，烷氧基是乙氧基。在一些实施方案中，R_7是C_1-C_5支链的烷氧基。在一些实施方案中，R_7是C_3-C_8环状烷氧基。在一些实施方案中，R_7是C_1-C_5直链或支链的硫代烷基。在一些实施方案中，R_7是C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基。在一些实施方案中，R_7是C_1-C_5直链的卤代烷氧基。在一些实施方案中，R_7是C_1-C_5支链的卤代烷氧基。在一些实施方案中，R_7是C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基。在一些实施方案中，R_7是被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基。在一些实施方案中，环烷基是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基；每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中，R_7是被取代的或未被取代的4元-7元杂环。在一些实施方案中，R_7是未被取代的4元-7元杂环。在一些实施方案中，R_7是被取代的4元-7元杂环。在一些实施方案中，杂环是吗啉、四氢吡喃、氧杂环丁烷、吡咯烷、吡咯烷酮、咪唑、吡唑、哌嗪、哌啶、噁二唑、三唑或2-氧代吡咯烷；每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中，R_7是R_8-(被取代的或未被取代的单个3元-8元杂环、稠合的3元-8元杂环或螺3元-8元杂环)。在一些实施方案中，R_7是R_8-(未被取代的单个3元-8元杂环)。在一些实施方案中，R_7是R_8-(未被取代的稠合的3元-8元杂环)。在一些实施方案中，R_7是R_8-(未被取代的螺3元-8元杂环)。在一些实施方案中，R_7是R_8-(被取代的单个3元-8元杂环)。在一些实施方案中，R_7是R_8-(被取代的稠合的3元-8元杂环)。在一些实施方案中，R_7是R_8-(被取代的螺3元-8元杂环)。在一些实施方案中，杂环可以是饱和的。在一些实施方案中，杂环可以是不饱和的。在一些实施方案中，杂环可以是芳香族的。在一些实施方案中，R_7是被取代的或未被取代的芳基。在一些实施方案中，R_7是苯基。在一些实施方案中，R_7还可以被至少一个选自以下的取代基取代：F、Cl、Br、I、C_1-C_5直链或支链的烷基、OH、烷氧基(例如，OMe)、酰胺(例如，$C(O)N(R)_2$)、C(O)-吡咯烷、C(O)-哌啶、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$(例如，$N(CH_3)_2$、NH_2)、CF_3、芳基、苯基、杂芳基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如，环丁醇)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如，吡喃、氧杂环丁烷、哌啶、吡唑、甲基-吡唑、三唑、咪唑)、卤代苯基、(苄氧基)苯基、CN和NO_2；每个代表根据本发明的单独的实施方案。

[0585] 在一些实施方案中，式I(a)的R_7是O-R_{20}。在一些实施方案中，R_7是被取代的或未被取代的4元-7元杂环。在一些实施方案中，R_7是未被取代的4元-7元杂环。在一些实施方案中，R_7是被取代的4元-7元杂环。在一些实施方案中，杂环是吗啉、吡喃、氧杂环丁烷、吡咯烷、咪唑、哌嗪、哌啶、二噁唑、三唑或2-氧代吡咯烷；每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中，R_7是被取代的或未被取代的芳基。在一些实施方案中，R_7是苯基。在一些实施方案中，R_7还可以被至少一个选自以下的取代基取代：F、Cl、Br、I、C_1-C_5直链或支链的烷基、OH、烷氧基(例如，OMe)、酰胺(例如，$C(O)N(R)_2$)、C(O)-吡咯烷、C(O)-哌啶、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$(例如，$N(CH_3)_2$、NH_2)、CF_3、芳基、苯基、杂芳基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如，环丁醇)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如，吡喃、氧杂环丁烷、哌啶、吡唑、甲基-吡唑、三唑、咪唑)、卤代苯基、(苄氧基)苯基、CN和NO_2；每个代表根据本发

明的单独的实施方案。

[0586] 在一些实施方案中，式I(c)的R_7不是H、F、Cl、C_1-C_5直链的或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基或C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基。

[0587] 在一些实施方案中，式I、式II和/或式I(a)-式I(f)的R_7由式A的结构表示：

[0588] 

A

[0589] 其中

[0590] X_1是N或O；

[0591] R_1和R_2各自独立地是H、F或CF_3；或者R_1和R_2被连接以形成=O或C_3-C_8碳环或杂环(例如，环丙基)；

[0592] R_3和R_4各自独立地是H、Me、被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基(例如，甲氧基乙基、甲基氨基乙基、氨基乙基)、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如，环丙基)、被取代的或未被取代的5元-6元杂环(例如，吡咯烷、甲基吡咯烷、哌啶)、或R_{20}；或者R_3和R_4被连接以形成3元-8元杂环(例如，吡咯烷、2-氧代吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪)；

[0593] 其中如果X_1是O，则R_4不存在。

[0594] 在一些实施方案中，式A的X_1是N。在其他实施方案中，X_1是O。

[0595] 在一些实施方案中，式A的R_1是H。在其他实施方案中，R_1是F。在其他实施方案中，R_1是CF_3。

[0596] 在一些实施方案中，式A的R_2是H。在其他实施方案中，R_2是F。在其他实施方案中，R_2是CF_3。

[0597] 在一些实施方案中，式A的R_1和R_2被连接以形式=O。在其他实施方案中，R_1和R_2被连接以形成C_3-C_8碳环或杂环。在其他实施方案中，R_1和R_2被连接以形成C_3-C_8碳环。在一些实施方案中，碳环是环丙基。在其他实施方案中，R_1和R_2被连接以形成3元-8元杂环。

[0598] 在一些实施方案中，式A或式I(a)的R_1和R_2不被连接形成=O。

[0599] 在一些实施方案中，式A的R_3是H。在一些实施方案中，R_3是甲基。在一些实施方案中，R_3是被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基。在一些实施方案中，烷基是甲氧基亚乙基、甲基氨基亚乙基、氨基亚乙基；每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中，R_3是被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基。在一些实施方案中，环烷基是环丙基。在一些实施方案中，R_3是被取代的或未被取代的5元-7元杂环。在一些实施方案中，杂环是吡咯烷、甲基吡咯烷或哌啶；每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中，R_3是如下文所定义的R_{20}。

[0600] 在一些实施方案中，式A的R_4是H。在一些实施方案中，R_4是甲基。在一些实施方案中，R_4是被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基。在一些实施方案中，烷基是甲氧基亚乙基、甲基

氨基亚乙基、氨基亚乙基;每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中,R_4是被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基。在一些实施方案中,环烷基是环丙基。在一些实施方案中,R_4是被取代的或未被取代的5元-7元杂环。在一些实施方案中,杂环是吡咯烷、甲基吡咯烷或哌啶;每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中,R_4是如下文所定义的R_{20}。

[0601] 在一些实施方案中,式A的R_3和R_4被连接以形成3元-8元杂环。在一些实施方案中,杂环是咪唑、吡咯烷、2-氧代吡咯烷、哌啶、吗啉或哌嗪;每个代表根据本发明的单独的实施方案。

[0602] 在一些实施方案中,如果式A的X_1是O,则R_4不存在。

[0603] 在一些实施方案中,式I(a)的R_7是O-R_{20}、被取代的或未被取代的4元-7元杂环(例如,吗啉、吡喃、氧杂环丁烷、吡咯烷、咪唑、哌嗪、哌啶、二噁唑、三唑、2-氧代吡咯烷)或被取代的或未被取代的芳基。在一些实施方案中,式I(a)的R_7由式A表示,其中X_1、R_1、R_2、R_3和R_4是如上文所定义的,除了R_1和R_2不能被连接形成=O之外。

[0604] 在一些实施方案中,式I(c)的R_7'不是H。

[0605] 在一些实施方案中,式I、式II、式I(a)-式I(b)和/或式I(d)-式I(h)的R_7'是H。在一些实施方案中,式I、式II和/或式I(a)-式I(h)的R_7'是F、Cl、Br、I、OH、O-R_{20}、SH、R_8-OH、R_8-SH、-R_8-O-R_{10}、R_8-(C_3-C_8环烷基)、R_8-(3元-8元杂环)、CF_3、CD_3、OCD_3、CN、NO_2、-CH_2CN、-R_8CN、NH_2、NHR、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、R_8-N(R_{10})(R_{11})、R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})、B(OH)$_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、NHC(O)-R_{10}、NHCO-N(R_{10})(R_{11})、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-R_{10}、R_8-C(O)-R_{10}、C(O)H、C(O)-R_{10}、C_1-C_5直链或支链的C(O)-卤代烷基、-C(O)NH_2、C(O)NHR、C(O)N(R_{10})(R_{11})、SO_2R、SO_2N(R_{10})(R_{11})、CH(CF_3)(NH-R_{10})、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烯基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基、任选地其中烷氧基中的至少一个亚甲基基团(CH_2)被氧原子替换的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基、C_1-C_5直链或支链的硫代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基烷基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、被取代的或未被取代的3元-8元杂环、被取代的或未被取代的芳基或被取代的或未被取代的苄基;每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中,R_7'还被至少一个选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、I、C_1-C_5直链或支链的烷基、OH、烷氧基(例如,OMe)、酰胺(例如,C(O)N(R)$_2$)、C(O)-吡咯烷、C(O)-哌啶、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})(例如,N(CH_3)$_2$、NH_2)、CF_3、芳基、苯基、杂芳基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丁醇)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,吡喃、氧杂环丁烷、哌啶、吡唑、甲基-吡唑、三唑、咪唑)、卤代苯基、(苄氧基)苯基、CN和NO_2;每个代表根据本发明的单独的实施方案。

[0606] 在一些实施方案中,式I、式II和/或式I(a)-式I(h)的R_7'是H。在一些实施方案中,R_7'是F。在一些实施方案中,R_7'是Cl。在一些实施方案中,R_7'是Br。在一些实施方案中,R_7'是I。在一些实施方案中,R_7'是CF_3。在一些实施方案中,R_7'是C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基。在一些实施方案中,R_7'是C_1-C_5直链或支链的未被取代的烷基。在一些实施方案中,烷基是异丙基、甲基、乙基;每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中,R_7'是C_1-C_5直链或支链的被取代的烷基。在一些实施方案中,R_7'是C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基。在一些实施方案中,R_7'是C_1-C_5直链或支链的卤代烷基。

在一些实施方案中，卤代烷基是CHF_2。在一些实施方案中，R_7'是C_3-C_8环状卤代烷基。在一些实施方案中，R_7'是被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基。在一些实施方案中，环烷基是环丙基。

[0607] 在一些实施方案中，式I、式II和/或式I(a)-式I(f)的R_7和R_7'被连接以形成5元或6元被取代的或未被取代的、饱和的、不饱和的或芳香族的碳环或杂环。在一些实施方案中，R_7和R_7'被连接以形成5元未被取代的饱和的或不饱和的碳环。在一些实施方案中，R_7和R_7'被连接以形成6元未被取代的饱和的或不饱和的碳环。在一些实施方案中，R_7和R_7'被连接以形成5元被取代的饱和的或不饱和的碳环。在一些实施方案中，R_7和R_7'被连接以形成6元被取代的饱和的或不饱和的碳环。在一些实施方案中，R_7和R_7'被连接以形成6元被取代的或未被取代的芳香族碳环。在一些实施方案中，R_7和R_7'被连接以形成5元或6元被取代的或未被取代的芳香族杂环。在一些实施方案中，R_7和R_7'被连接以形成5元或6元被取代的或未被取代的杂环。

[0608] 在一些实施方案中，式I(c)的R_7和R_7'是不同的。在一些实施方案中，式I(c)的R_7和R_7'不是H、F、Cl、C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基或C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基；每个代表根据本发明的单独的实施方案。

[0609] 在一些实施方案中，式I、式II和/或式I(a)-式I(h)的R_{30}是H、R_{20}、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基、R_8-芳基、-R_8-O-R_8-O-R_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}、被取代的或未被取代的芳基或被取代的或未被取代的杂芳基；每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中，R_{30}还被至少一个选自以下的取代基取代：F、Cl、Br、I、C_1-C_5直链或支链的烷基、OH、烷氧基(例如，OMe)、酰胺(例如，C(O)N(R)$_2$)、C(O)-吡咯烷、C(O)-哌啶、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$(例如，$N(CH_3)_2$、NH_2)、CF_3、芳基、苯基、杂芳基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如，环丁醇)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如，吡喃、氧杂环丁烷、哌啶、吡唑、甲基-吡唑、三唑、咪唑)、卤代苯基、(苄氧基)苯基、CN和NO_2；每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中，R_{30}是H。在一些实施方案中，R_{30}是R_{20}。

[0610] 在一些实施方案中，式I、式II和/或式I(a)-式I(h)的R是H、F、Cl、Br、I、OH、SH、OH、烷氧基、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$、CF_3、CN、NO_2、C_1-C_5直链或支链的被取代的或未被取代的烷基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基、R_8-芳基、-R_8-O-R_8-O-R_{10}、-R_8-O-R_{10}、-R_8-R_{10}、被取代的或未被取代的芳基或被取代的或未被取代的杂芳基；每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中，R还被至少一个选自以下的取代基取代：F、Cl、Br、I、C_1-C_5直链或支链的烷基、OH、烷氧基(例如，OMe)、酰胺(例如，C(O)N(R)$_2$)、C(O)-吡咯烷、C(O)-哌啶、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$(例如，$N(CH_3)_2$、NH_2)、CF_3、芳基、苯基、杂芳基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如，环丁醇)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如，吡喃、氧杂环丁烷、哌啶、吡唑、甲基-吡唑、三唑、咪唑)、卤代苯基、(苄氧基)苯基、CN和NO_2；每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中，R是H。

[0611] 在多种实施方案中，式I、式II和/或式I(a)-式I(h)的化合物的每个R_8独立地是CH_2。在一些实施方案中，R_8是CH_2CH_2。在一些实施方案中，R_8是$CH_2CH_2CH_2$。在一些实施方案中，

R_8是$CH_2CH_2CH_2CH_2$。

[0612] 在一些实施方案中，式I、式II和/或式I(a)-式I(h)的p是1。在其他实施方案中，p是2。在其他实施方案中，p是3。在一些实施方案中，p是4。在一些实施方案中，p是5。在一些实施方案中，p介于1和3之间。在一些实施方案中，p介于1和5之间。在一些实施方案中，p介于1和10之间。

[0613] 在一些实施方案中，式I、式II和/或式I(a)-式I(h)的R_9是C≡C。在一些实施方案中，R_9是C≡C-C≡C。在一些实施方案中，R_9是CH=CH。在一些实施方案中，R_9是CH=CH-CH=CH。

[0614] 在一些实施方案中，式I、式II和/或式I(a)-式I(h)的q是2。在一些实施方案中，q是4。在一些实施方案中，q是6。在一些实施方案中，q是8。在一些实施方案中，q介于2和6之间。

[0615] 在一些实施方案中，式I、式II和/或式I(a)-式I(h)的R_{10}是H、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的烷基(例如，甲基、乙基、CH_2-CH_2-O-CH_3)、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的卤代烷基、CH_2CF_3、C_1-C_5直链或支链的烷氧基(例如，O-CH_3)、R_{20}、C(O)R或S(O)$_2$R；每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中，R_{10}是H。在一些实施方案中，R_{10}是C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的烷基。在一些实施方案中，R_{10}是C_1-C_5未被取代的直链或支链的烷基。在其他实施方案中，R_{10}是CH_3。在其他实施方案中，R_{10}是CH_2CH_3。在其他实施方案中，R_{10}是$CH_2CH_2CH_3$。在一些实施方案中，R_{10}是异丙基。在一些实施方案中，R_{10}是丁基。在一些实施方案中，R_{10}是异丁基。在一些实施方案中，R_{10}是叔丁基。在一些实施方案中，R_{10}是戊基。在一些实施方案中，R_{10}是异戊基。在一些实施方案中，R_{10}是新戊基。在一些实施方案中，R_{10}是苄基。在一些实施方案中，R_{10}是C_1-C_5被取代的直链或支链的烷基。在其他实施方案中，R_{10}是CH_2-CH_2-O-CH_3。在其他实施方案中，R_{10}是CH_2CF_3。在其他实施方案中，R_{10}是C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的卤代烷基。在其他实施方案中，R_{10}是C_1-C_5直链或支链的烷氧基。在其他实施方案中，R_{10}是O-CH_3。在其他实施方案中，R_{10}是R_{20}。在其他实施方案中，R_{10}是C(O)R。在其他实施方案中，R_{10}是S(O)$_2$R。在一些实施方案中，R_{10}还被至少一个选自以下的取代基取代：F、Cl、Br、I、C_1-C_5直链或支链的烷基、OH、烷氧基(例如，OMe)、酰胺(例如，C(O)N(R)$_2$)、C(O)-吡咯烷、C(O)-哌啶、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})(例如，N(CH_3)$_2$、NH_2)、CF_3、芳基、苯基、杂芳基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如，环丁醇)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如，吡喃、氧杂环丁烷、哌啶、吡唑、甲基-吡唑、三唑、咪唑)、卤代苯基、(苄氧基)苯基、CN和NO_2；每个代表根据本发明的单独的实施方案。

[0616] 在一些实施方案中，式I、式II和/或式I(a)-式I(h)的R_{11}是H、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的烷基(例如，甲基、乙基、CH_2-CH_2-O-CH_3、CH_2CF_3、C_1-C_5直链或支链的烷氧基(例如，O-CH_3)、C(O)R或S(O)$_2$R；每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中，R_{11}是H。在一些实施方案中，R_{11}是C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的烷基。在一些实施方案中，R_{11}是C_1-C_5未被取代的直链或支链的烷基。在其他实施方案中，R_{11}是CH_3。在其他实施方案中，R_{11}是CH_2CH_3。在其他实施方案中，R_{11}是$CH_2CH_2CH_3$。在一些实施方案中，R_{11}是异丙基。在一些实施方案中，R_{11}是丁基。在一些实施方案中，R_{11}是异丁基。在一些实施方案中，R_{11}是叔丁基。在一些实施方案中，R_{11}是戊基。在一些实施方案中，R_{11}是异戊基。在一些实施方案中，R_{11}是新戊基。在一些实施方案中，R_{11}是苄基。在一些实施方案中，R_{11}是C_1-

C_5被取代的直链或支链的烷基。在其他实施方案中，R_{11}是CH_2-CH_2-O-CH_3。在其他实施方案中，R_{11}是CH_2CF_3。在其他实施方案中，R_{11}是C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的卤代烷基。在其他实施方案中，R_{11}是C_1-C_5直链或支链的烷氧基。在其他实施方案中，R_{11}是O-CH_3。在其他实施方案中，R_{11}是R_{20}。在其他实施方案中，R_{11}是C(O)R。在其他实施方案中，R_{11}是S(O)$_2$R。在一些实施方案中，R_{11}还被至少一个选自以下的取代基取代：F、Cl、Br、I、C_1-C_5直链或支链的烷基、OH、烷氧基(例如，OMe)、酰胺(例如，C(O)N(R)$_2$)、C(O)-吡咯烷、C(O)-哌啶、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})(例如，N(CH_3)$_2$、NH_2)、CF_3、芳基、苯基、杂芳基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如，环丁醇)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如，吡喃、氧杂环丁烷、哌啶、吡唑、甲基-吡唑、三唑、咪唑)、卤代苯基、(苄氧基)苯基、CN和NO_2；每个代表根据本发明的单独的实施方案。

[0617] 在一些实施方案中，式I、式II和/或式I(a)-式I(h)的R_{10}和R_{11}被连接以形成被取代的或未被取代的3元-8元杂环。在其他实施方案中，R_{10}和R_{11}被连接以形成哌嗪环。在其他实施方案中，R_{10}和R_{11}被连接以形成哌啶环。在一些实施方案中，取代包括：F、Cl、Br、I、C_1-C_5直链或支链的烷基、OH、烷氧基、OMe、酰胺、C(O)N(R)$_2$、C(O)-吡咯烷、C(O)-哌啶、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})、N(CH_3)$_2$、NH_2、CF_3、芳基、苯基、杂芳基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基、环丁醇、被取代的或未被取代的3元-8元杂环、吡喃、氧杂环丁烷、哌啶、吡唑、甲基-吡唑、三唑、咪唑、卤代苯基、(苄氧基)苯基、CN和NO_2；每个代表根据本发明的单独的实施方案。

[0618] 在一些实施方案中，式I、式II、式I(a)-式I(b)和/或式I(d)-式I(h)的n是介于0和4之间的整数。在一些实施方案中，式I(c)的n是介于1和4之间的整数。在一些实施方案中，式I、式II、式I(a)-式I(b)和/或式I(d)-式I(h)的n是0。在一些实施方案中，式I、式II和/或式I(a)-式I(h)的n是1。在一些实施方案中，式I、式II和/或式I(a)-式I(h)的n是2。在一些实施方案中，式I、式II和/或式I(a)-式I(h)的n是3。在一些实施方案中，式I、式II和/或式I(a)-式I(h)的n是4。在一些实施方案中，式I、式II和/或式I(a)-式I(h)的n是1或2。

[0619] 在一些实施方案中，式I(f)的A'是3元-8元单个或稠合的饱和的、不饱和的或芳香族的杂环。在一些实施方案中，A'是3元-8元单个杂环。在一些实施方案中，A'是稠合的4元-10元杂环。在一些实施方案中，A'是单个芳香族的3元-8元杂环。在一些实施方案中，A'是稠合的芳香族的3元-10元杂环。在一些实施方案中，A'是哌啶。在一些实施方案中，A'是哌嗪。在一些实施方案中，A'是吗啉。在一些实施方案中，A'是吡啶基。在其他实施方案中，A'是2-吡啶基。在其他实施方案中，A'是3-吡啶基。在其他实施方案中，A'是4-吡啶基。在其他实施方案中，A'是嘧啶。在其他实施方案中，A'是哒嗪。在其他实施方案中，A'是吡嗪。在其他实施方案中，A'是吡唑。在其他实施方案中，A'是苯并噻唑基。在其他实施方案中，A'是苯并咪唑基。在其他实施方案中，A'是喹啉基。在其他实施方案中，A'是异喹啉基。在其他实施方案中，A'是吲哚基。在其他实施方案中，A'是茚基。在其他实施方案中，A'是苯并呋喃-2(3H)-酮。在其他实施方案中，A'是苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯。在其他实施方案中，A'是四氢噻吩1,1-二氧化物。在其他实施方案中，A'是噻唑。在其他实施方案中，A'是苯并咪唑。在其他实施方案中，A'是哌啶。在其他实施方案中，A'是咪唑。在其他实施方案中，A'是噻吩。在其他实施方案中，A'是异喹啉。在其他实施方案中，A'是吲哚。在其他实施方案中，A'是1,3-二氢异苯并呋喃。在其他实施方案中，A'是苯并呋喃。在其他实施方案中，A'是四氢-2H-吡

喃。在其他实施方案中,A'是异噻唑基。在其他实施方案中,A'是噻二唑基。在其他实施方案中,A'是三唑基。在其他实施方案中,A'是噻唑基。在其他实施方案中,A'是噁唑基。在其他实施方案中,A'是异噁唑基。在其他实施方案中,A'是吡咯基。在其他实施方案中,A'是呋喃基。在其他实施方案中,A'是噁二唑基。在其他实施方案中,A'是噁二唑基。在其他实施方案中,A'是1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基或1,3,4-噁二唑基;每个是根据本发明的单独的实施方案。在其他实施方案中,A'是四氢呋喃基。在其他实施方案中,A'是噁唑酮基(oxazolonyl)。在其他实施方案中,A'是噁唑啉酮基(oxazolidonyl)。在其他实施方案中,A'是噻唑酮基(thiazolonyl)。在其他实施方案中,A'是异噻唑啉酮基(isothiazolinonyl)。在其他实施方案中,A'是异噁唑啉酮基(isoxazolidinonyl)。在其他实施方案中,A'是咪唑啉酮基(imidazolidinonyl)。在其他实施方案中,A'是吡唑酮基(pyrazolonyl)。在其他实施方案中,A'是2H-吡咯-2-酮基。在其他实施方案中,A'是呋喃酮基(furanonyl)。在其他实施方案中,A'是噻吩酮基(thiophenonyl)。在其他实施方案中,A'是硫杂环戊烷1,1二氧化物。在其他实施方案中,A'是三唑并嘧啶。在其他实施方案中,A'是3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶、[1,2,3]三唑并[1,5-a]嘧啶、[1,2,3]三唑并[1,5-c]嘧啶、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶或[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶;每个是根据本发明的单独的实施方案。在其他实施方案中,A'是6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪。

[0620] 在一些实施方案中,式I(g)的R_{100}是H、C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的烷基(例如,甲基)、R_8-OH(例如,$(CH_2)_2$-OH)、-R_8-O-R_{10}(例如,$(CH_2)_2$-O-CH_3)、R_8-N(R_{10})(R_{11})(例如,$(CH_2)_2$-NH(CH_3)、$(CH_2)_2$-NH_2)、R_{20}或被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如,吡咯烷、哌啶);每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中,R_{100}是H。在一些实施方案中,R_{100}是C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的烷基。在一些实施方案中,R_{100}是C_1-C_5未被取代的直链或支链的烷基。在其他实施方案中,R_{100}是CH_3。在其他实施方案中,R_{100}是CH_2CH_3。在其他实施方案中,R_{100}是$CH_2CH_2CH_3$。在一些实施方案中,R_{100}是异丙基。在一些实施方案中,R_{100}是丁基。在一些实施方案中,R_{100}是异丁基。在一些实施方案中,R_{100}是叔丁基。在一些实施方案中,R_{100}是戊基。在一些实施方案中,R_{100}是异戊基。在一些实施方案中,R_{100}是新戊基。在一些实施方案中,R_{100}是苄基。在一些实施方案中,R_{100}是C_1-C_5被取代的直链或支链的烷基。在其他实施方案中,R_{100}是CH_2-CH_2-O-CH_3。在其他实施方案中,R_{100}是CH_2-CH_2-OH。在其他实施方案中,R_{100}是R_8-OH。在其他实施方案中,R_{100}是$(CH_2)_2$-OH。在其他实施方案中,R_{100}是-R_8-O-R_{10}。在其他实施方案中,R_{100}是$(CH_2)_2$-O-CH_3。在其他实施方案中,R_{100}是R_8-N(R_{10})(R_{11})。在其他实施方案中,R_{100}是$(CH_2)_2$-NH(CH_3)。在其他实施方案中,R_{100}是$(CH_2)_2$-NH_2。在其他实施方案中,R_{100}是如上文所定义的R_{20}。在其他实施方案中,R_{100}是被取代的或未被取代的3元-8元杂环。在其他实施方案中,R_{100}是吡咯烷。在其他实施方案中,R_{100}是哌啶。在其他实施方案中,R_{100}是C_1-C_5被取代的或未被取代的直链或支链的卤代烷基。在其他实施方案中,R_{100}是C_1-C_5直链或支链的烷氧基。在其他实施方案中,R_{100}是O-CH_3。在其他实施方案中,R_{100}是C(O)R。在其他实施方案中,R_{100}是S(O)$_2$R。在一些实施方案中,R_{100}还被至少一个选自以下的取代基取代:F、Cl、Br、I、C_1-C_5直链或支链的烷基、OH、烷氧基(例如,OMe)、酰胺(例如,C(O)N(R)$_2$)、C(O)-吡咯烷、C(O)-哌啶、N(R)$_2$、NH(R_{10})、N(R_{10})(R_{11})(例如,N(CH_3)$_2$、NH_2)、CF_3、芳基、苯基、杂芳基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如,环丁醇)、被取代的或未

被取代的3元-8元杂环(例如,吡喃、氧杂环丁烷、哌啶、吡唑、甲基-吡唑、三唑、咪唑)、卤代苯基、(苄氧基)苯基、CN和NO_2;每个代表根据本发明的单独的实施方案。

[0621] 在一些实施方案中,式I(h)的R_1是H。在其他实施方案中,R_1是F。在其他实施方案中,R_1是CF_3。在其他实施方案中,R_1是Cl。在其他实施方案中,R_1是Br。在其他实施方案中,R_1是I。在其他实施方案中,R_1是OH。在其他实施方案中,R_1是SH。在其他实施方案中,R_1是被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基。在其他实施方案中,R_1是C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基。在其他实施方案中,R_1是被取代的或未被取代的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基。

[0622] 在一些实施方案中,式I(h)的R_2是H。在其他实施方案中,R_2是F。在其他实施方案中,R_2是CF_3。在其他实施方案中,R_2是Cl。在其他实施方案中,R_2是Br。在其他实施方案中,R_2是I。在其他实施方案中,R_2是OH。在其他实施方案中,R_2是SH。在其他实施方案中,R_2是被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基。在其他实施方案中,R_2是C_1-C_5直链或支链的卤代烷基或C_3-C_8环状卤代烷基。在其他实施方案中,R_2是被取代的或未被取代的C_1-C_5直链或支链的烷氧基或C_3-C_8环状烷氧基。

[0623] 在一些实施方案中,式I(h)的R_1和R_2被连接以形成3元-8元碳环或杂环。在其他实施方案中,R_1和R_2被连接以形成3元-8元碳环。在一些实施方案中,碳环是环丙基。在其他实施方案中,R_1和R_2被连接以形成3元-8元杂环。

[0624] 在一些实施方案中,式I(h)的R_3是H。在一些实施方案中,R_3是甲基。在一些实施方案中,R_3是被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基。在一些实施方案中,烷基是甲氧基亚乙基、甲基氨基亚乙基、氨基亚乙基;每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中,R_3是-R_8-O-R_{10}。在一些实施方案中,R_3是$(CH_2)_2$-O-CH_3。在一些实施方案中,R_3是R_8-N(R_{10})(R_{11})。在一些实施方案中,R_3是$(CH_2)_2$-NH(CH_3)。在一些实施方案中,R_3是被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基。在一些实施方案中,环烷基是环丙基。在一些实施方案中,R_3是被取代的或未被取代的5元-7元杂环。在一些实施方案中,R_3是吡咯烷。在一些实施方案中,R_3是甲基吡咯烷。在一些实施方案中,R_3是哌啶。在一些实施方案中,R_3是如下文所定义的R_{20}。

[0625] 在一些实施方案中,式I(h)的R_4是H。在一些实施方案中,R_4是甲基。在一些实施方案中,R_4是被取代的或未被取代的C_1-C_5烷基。在一些实施方案中,烷基是甲氧基亚乙基、甲基氨基亚乙基、氨基亚乙基;每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中,R_4是-R_8-O-R_{10}。在一些实施方案中,R_4是$(CH_2)_2$-O-CH_3。在一些实施方案中,R_4是R_8-N(R_{10})(R_{11})。在一些实施方案中,R_4是$(CH_2)_2$-NH(CH_3)。在一些实施方案中,R_4是被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基。在一些实施方案中,环烷基是环丙基。在一些实施方案中,R_4是被取代的或未被取代的5元-7元杂环。在一些实施方案中,R_4是吡咯烷。在一些实施方案中,R_4是甲基吡咯烷。在一些实施方案中,R_4是哌啶。在一些实施方案中,R_4是如下文所定义的R_{20}。

[0626] 在一些实施方案中,式I(h)的R_2和R_4被连接以形成如下文所定义的环F。在一些实施方案中,R_2和R_4被连接以形成被取代的或未被取代的饱和的或不饱和的4元-8元杂环。在一些实施方案中,R_2和R_4被连接以形成被取代的或未被取代的不饱和的4元-8元杂环。在一些实施方案中,R_2和R_4被连接以形成吡咯烷、吡啶、嘧啶、三唑、噁二唑、吡唑;每个代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中,如果环F是芳香族的,则R_1不存在。在一些实施方案中,如果环F是芳香族的,则R_3不存在。在一些实施方案中,如果环F是芳香族的,则R_1

和/或R_3不存在。

[0627] 在一些实施方案中，式I(h)的R_3和R_4被连接以形成3元-8元杂环。在一些实施方案中，杂环是吡咯烷、吡咯烷酮、2-氧代吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪、咪唑；每个代表根据本发明的单独的实施方案。

[0628] 在一些实施方案中，式I(h)的环F不存在。在一些实施方案中，环F是被取代的或未被取代的、饱和的或不饱和的4元-8元杂环。在一些实施方案中，环F是被取代的、饱和的4元-8元杂环。在一些实施方案中，环F是被取代的、不饱和的4元-8元杂环。在一些实施方案中，环F是未被取代的、饱和的4元-8元杂环。在一些实施方案中，环F是未被取代的、不饱和的4元-8元杂环。在一些实施方案中，环F是哌啶。在一些实施方案中，环F是哌嗪。在一些实施方案中，环F是吗啉。在一些实施方案中，环F是吡啶基。在其他实施方案中，环F是2-吡啶基。在其他实施方案中，环F是嘧啶。在其他实施方案中，环F是咪唑。在其他实施方案中，环F是哒嗪。在其他实施方案中，环F是吡嗪。在其他实施方案中，环F是吡唑。在其他实施方案中，环F是噻唑。在其他实施方案中，环F是异噻唑基。在其他实施方案中，环F是噻二唑基。在其他实施方案中，环F是三唑基。在其他实施方案中，环F是噻唑基。在其他实施方案中，环F是噁唑基。在其他实施方案中，环F是异噁唑基。在其他实施方案中，环F是吡咯基。在其他实施方案中，环F是噁二唑基。在其他实施方案中，环F是1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基或1,3,4-噁二唑基；每个是根据本发明的单独的实施方案。在其他实施方案中，环F是噁唑酮基。在其他实施方案中，环F是噁唑啉酮基。在其他实施方案中，环F是噻唑酮基。在其他实施方案中，环F是异噻唑啉酮基。在其他实施方案中，环F是异噁唑啉酮基。在其他实施方案中，环F是咪唑啉酮基。在其他实施方案中，环F是吡唑酮基。在其他实施方案中，环F是2H-吡咯-2-酮基。在其他实施方案中，环F是三唑并嘧啶。在其他实施方案中，环F是3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶、[1,2,3]三唑并[1,5-a]嘧啶、[1,2,3]三唑并[1,5-c]嘧啶、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶或[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶；每个是根据本发明的单独的实施方案。在其他实施方案中，环F是6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪。

[0629] 在多种实施方案中，本发明涉及表1中呈现的化合物、药物组合物和/或其使用方法，每个代表根据本发明的单独的实施方案：

[0630] 表1

[0631]

化合物编号	化合物名称
101	2-苯基-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
102	氮杂环庚烷-1-基(2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)甲酮
103	N-(3-(氮杂环庚烷-1-基)丙基)-2-苯基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
104	氮杂环庚烷-1-基(2-(4-氟苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)甲酮
105	2-(4-氟苯基)-N-(3-(丙基硫基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
106	氮杂环庚烷-1-基(2-(4-乙氧基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)甲酮
107	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-苯基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
108	N-丙基-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
109	N-乙基-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
110	N-(3-乙酰胺基丙基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
111	2-(4-氯苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
114	(S)-N-(吡咯烷-3-基甲基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐
115	N-(3-氨基丙基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
116	(R)-N-(吡咯烷-3-基甲基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐
117	N-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
118	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
119	(S)-N-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-2-(3-甲氧基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
122	N-(2-氨基乙基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
123	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(邻甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
124	2-(2-氯苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺

[0632]

125	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
126	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-乙基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
127	*(R)-N-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-2-(3-甲氧基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
129	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(2-氟苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
130	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(3-氟苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
131	*2-(3-氯苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
132	*2-(4-氯苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
133	*N-(3-(4,4-二氟哌啶-1-基)丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
134	*N-(3-吗啉基丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
135	*N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
136	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-异丙基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐*
137	*N-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
138	*N-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
139	*N-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
140	*N-(哌啶-4-基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
141	*哌嗪-1-基(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)甲酮*
142	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-甲氧基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
143	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(2-氟-3-甲基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
144	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(2-氟-5-甲基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
145	*2-(3-氰基苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
149	*N-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
150	*N-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
151	*N-((1r,3r)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
152	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(3-甲氧基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
153	*2-([1,1'-联苯基]-3-基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
154	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并*

[0633]

	[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐
155	N-(3-(乙基氨基)丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
156	N-(2-(吡咯烷-2-基)乙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
157	N-((1s,3s)-3-(甲基氨基)环丁基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐
158	N-((1r,3r)-3-(甲基氨基)环丁基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐
159	N-(3-氧代-3-(吡咯烷-1-基)丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
160	2-(4-氟基苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
161	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(吡啶-4-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
162	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-吗啉基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
163	2-(4-(氨基甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
164	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(甲基氨基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
165	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(5-甲基吡啶-3-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
166	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
167	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(3-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
168	N-(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)哌啶-4-甲酰胺
169	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(3-异丙基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
170	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(3-吗啉基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
171	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
172	4-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯甲酸
173	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
174	2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
175	2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌嗪-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
176	2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
177	N-(3-(乙基(2,2,2-三氟乙基)氨基)丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
178	2-(间甲苯基)-N-(3-((2,2,2-三氟乙基)氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑

[0634]

	-7-甲酰胺
179	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
180	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-N-甲基-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
181	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-N-甲基-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
182	(S)-N-((1,4-二氧杂环己烷-2-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
183	N-(2-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
184	2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
185	2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(哌啶-4-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
186	(S)-N-(1-甲氧基丙-2-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
187	N-(4-羟基丁-2-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
188	(S)-N-(1-羟基丁-2-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
189	N-(3-甲氧基丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
190	N-(1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
191	2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-氧代-3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
192	(R)-N-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
193	N-(3-(乙基(2,2,2-三氟乙基)氨基)丙基)-N-甲基-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
194	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-甲基吡啶-2-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
195	N-((3-羟基氧杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
196	N-(((3R,4R)-3-羟基哌啶-4-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
197	N-(1-(二甲基氨基)-1-氧代丙-2-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
198	N-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
199	N-(1-(氨基甲基)环丁基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺

[0635]

200	(S)-N-(3-氨基丁基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
201	N-(2-甲氧基乙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
202	N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
203	N-(2-甲氧基丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
204	2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
205	N-(2-氨基环己基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
206	2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(三氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
207	(S)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
208	N-(2-(二甲基氨基)丁基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
209	(S)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
210	2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
211	N-(2-异丙氧基乙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
212	(R)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-((1-甲基哌啶-3-基)甲基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
213	(R)-N-(2-羟基-1-苯基乙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
214	(R)-N-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
215	N-((1-乙基哌啶-4-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
216	N-((1-(二甲基氨基)环己基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
217	N-(2-(二异丙基氨基)乙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
218	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(2,2,2-三氟-1-(甲基氨基)乙基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
219	N-((3S,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
220	(S)-N-(1-氨基丙-2-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
221	N-(1-(1H-吡唑-1-基)丙-2-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并

	[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
222	(S)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(吡咯烷-3-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
223	N-((4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
224	(R)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(吡咯烷-2-基甲基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
225	(S)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
226	N-((3-羟基环丁基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
227	(S)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(哌啶-3-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
228	(S)-N-(1-甲基-2-氧代氮杂环庚烷-3-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
229	N-(4-(甲基氨基)丁基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
230	N-((1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
231	(R)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(奎宁环-3-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
232	N-(3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
233	N-((1-乙基吡咯烷-3-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
234	2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
235	N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
236	N-(1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
237	N-(4-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
238	N-((1R,4R,5S)-2-氮杂双环[2.1.1]己-5-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
239	N-(2-(二甲基氨基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
240	N-(2-甲氧基环丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
241	2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
242	(S)-N-(1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺

[0636]

[0637]

243	N-(2-(2-乙基-1H-咪唑-1-基)乙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
244	N-(2-甲基-2-吗啉基丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
245	N-((1s,3s)-3-甲氧基环丁基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
246	N-((1s,3s)-3-(甲基氨基)环丁基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
247	N-((1r,3r)-3-(甲基氨基)环丁基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
248	N-(3-(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
249	N-(3-(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
250	4-(7-(4-(2-氨基-2-氧代乙基)哌嗪-1-羰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-N-甲基苯甲酰胺
251	N-((1-氨基环丙基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
252	N-((1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
253	N-((1R,5S,6s)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
254	N-((1-甲基-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
255	2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(2-氧代-2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
256	(R)-N-(2-羟基-2-苯基乙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
257	2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
258	N-(3-羟基-2,2-二甲基环丁基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
259	N-((2,2-二氟环丙基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
260	N-(2-(1-羟基环戊基)乙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
261	2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-((1-甲基环丙基)甲基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
262	2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(2-(2-甲基哌啶-1-基)乙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
263	N-((1S,2R)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
264	2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(1-丙基哌啶-4-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻

	唑-7-甲酰胺
265	N-(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)哌嗪-1-甲酰胺
266	4-(二乙基氨基)-N-(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)丁酰胺
267	1-(2-(二乙基氨基)乙基)-3-(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)脲
268	2-(4-(1H-咪唑-2-基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
269	N-(3-(二甲基氨基)环丁基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
270	N-(3-氨基环己基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
271	N-(3-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
272	N-((2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
273	N-(((1r,4r)-4-羟基环己基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
274	(R)-N-(1-环丙基乙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
275	N-苄基-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
276	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
[0638] 277	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(羟甲基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
278	N-((3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
279	N-((5-氮杂螺[2.4]庚-6-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
280	2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-甲基环丁基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
281	2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
282	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(乙基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
283	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(异丙基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
284	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-((2-甲氧基乙基)氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
285	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-((2-羟乙基)氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
286	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
287	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(哌啶-4-基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺

[0639]

288	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
289	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
290	*2-(4-(氨基甲基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
291	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(3-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
292	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(((2-甲氧基乙基)氨基)甲基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
293	*(R)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(2,2,2-三氟-1-(甲基氨基)乙基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
294	*(S)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(2,2,2-三氟-1-(甲基氨基)乙基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
295	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-((2-(甲基氨基)乙基)氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
296	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(吡咯烷-3-基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
297	*2-(4-((2-氨基乙基)氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
298	*2-(4-(氨基甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
299	*2-(3-(氨基甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
300	*2-(4-((环丙基氨基)甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
301	*(R)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
302	*(R)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
303	*(S)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
304	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-7-甲酰胺*
305	*2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-7-甲酰胺*
306	*N-(3-(哌啶-1-基)丙基)-2-(吡啶-4-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
307	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-吗啉基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
308	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(3-(氧杂环丁烷-3-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
309	*N-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*

[0640]

310	*2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
311	*N-(2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)哌啶-4-甲酰胺*
312	*N-甲基-4-(7-(4-(哌啶-1-基)丁酰胺基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯甲酰胺*
313	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(哒嗪-4-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
314	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
315	*2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
316	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-7-甲酰胺*
317	*2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-7-甲酰胺*
318	*2-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
319	*2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺*
320	*2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
321	*2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
322	*2-(4-((2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-双吖丙啶-3-基)乙基)氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
323	*N-(3-((2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-双吖丙啶-3-基)乙基)(乙基)氨基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
324	*(R)-N-((1-(2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-双吖丙啶-3-基)乙基)吡咯烷-3-基)甲基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
325	*(S)-N-((1-(2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-双吖丙啶-3-基)乙基)吡咯烷-3-基)甲基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
326	*2-(2-(2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-双吖丙啶-3-基)乙氧基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
327	*2-(3-(2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-双吖丙啶-3-基)乙氧基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
328	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺*
329	*N-甲基-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
330	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(嘧啶-4-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
331	*2-(4-((环丙基氨基)甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
332	*2-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑*

	-7-甲酰胺
333	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-甲基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
334	2-(4-((环丙基氨基)甲基)-2,5-二氟苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
335	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(哌嗪-1-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
336	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(哌啶-1-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
337	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
338	2-(4-(氨基氟甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
339	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
340	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
341	2-(4-(1H-吡唑-5-基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
342	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
343	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(((2-(甲基氨基)乙基)氨基)甲基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
344	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
345	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(吗啉基甲基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
346	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(哌嗪-1-基甲基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
347	2-(4-((1H-咪唑-2-基)甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
348	2-(4-(氨基甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺
349	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺
350	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
351	2-(4-(氨基甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
352	N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
353	2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
354	2-(4-(氨基甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-7-甲酰胺

[0641]

[0642]

355	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-7-甲酰胺*
356	*2-(4-(氨基甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-7-甲酰胺*
357	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-7-甲酰胺*
358	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-7-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-甲酰胺*
359	*7-(4-(氨基甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-甲酰胺*
360	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-7-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-甲酰胺*
361	*7-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-甲酰胺*
362	*N-(3-(乙基氨基)丙基)-2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
363	*2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(哌啶-4-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
364	*N-(2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)哌啶-4-甲酰胺*
365	*4-(7-(4-(二乙基氨基)丁酰胺基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-氟-N-甲基苯甲酰胺*
366	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(3-氟吡啶-4-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
367	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(2-氟-4-(氧杂环丁烷-3-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
368	*2-(4-((环丙基氨基)甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
369	*2-(4-(氨基甲基)-2-氯苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
370	*2-(4-(氨基甲基)-2-环丙基苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
371	*2-(4-(氨基甲基)-2-(二氟甲基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
372	*2-(4-(氨基甲基)-2-(三氟甲基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
373	*N-(3-(哌啶-1-基)丙基)-2-(4-(吡咯烷-2-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
374	*2-(4-(氨基甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
375	*2-(4-(氨基甲基)-3-氟苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
376	*2-(4-(氨基甲基)-3-氯苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑*

	-7-甲酰胺
377	2-(4-(氨基甲基)-3-环丙基苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
378	2-(4-(氨基甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
379	2-(4-(氨基甲基)-3-(二氟甲基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
380	2-(4-(氨基甲基)-3-异丙基苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
381	2-(4-(氨基甲基)-3-甲基苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
382	2-(4-(氨基甲基)-3,5-二甲基苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
383	2-(4-(氨基甲基)-3,5-二氟苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
384	2-(4-(氨基甲基)-3-氯-5-氟苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
385	2-(4-(氨基甲基)-3,5-二异丙基苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
386	2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺
387	2-(4-(氨基甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺
388	2-(4-(氨基甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺
389	2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺
390	2-(4-(氨基甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺
391	2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺
392	2-(4-(氨基甲基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺
393	2-(4-((环丙基氨基)甲基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺
394	2-(4-((环丙基氨基)甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺
395	2-(4-((环丙基氨基)甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺
396	2-(4-((环丙基氨基)甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺
397	2-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺

[0643]

[0644]

398	*2-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺*
399	*2-(4-(1-氨基环丙基)-2-氟苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺*
400	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺*
401	*2-(4-(氨基甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺*
402	*2-(4-((环丙基氨基)甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺*
403	*N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺*
404	*2-(4-(氨基甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺*
405	*2-(4-((环丙基氨基)甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺*
406	*2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺*
407	*2-(4-(氨基甲基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺*
408	*2-(4-((环丙基氨基)甲基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺*
409	*2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺*
410	*2-(4-(氨基甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺*
411	*2-(4-((环丙基氨基)甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺*
412	*(R)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)-2-(4-(吡咯烷-2-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
413	*(S)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)-2-(4-(吡咯烷-2-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
414	*(R)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(吡咯烷-2-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
415	*(S)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(吡咯烷-2-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
416	*2-(2-氟-4-(吡咯烷-2-基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
417	*(R)-2-(2-氟-4-(吡咯烷-2-基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
418	*(S)-2-(2-氟-4-(吡咯烷-2-基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
419	*(R)-2-(2-氟-4-(吡咯烷-2-基)苯基)-N-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并*

[0645]

	[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺
420	*(S)-2-(2-氟-4-(吡咯烷-2-基)苯基)-N-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺*
421	*(R)-2-(2-氟-4-(吡咯烷-2-基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺*
422	*(S)-2-(2-氟-4-(吡咯烷-2-基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺*

[0646] 应很好地理解,在本发明中提供的其中碳原子具有少于4个键的结构中,存在H原子以使碳的化合价完整。应很好地理解,在本发明中提供的其中氮原子具有少于3个键的结构中,存在H原子以使氮的化合价完整。

[0647] 在一些实施方案中,本发明涉及上文列出的化合物、药物组合物和/或其使用方法,其中化合物是药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、水合物、N-氧化物、反向酰胺类似物、前药、同位素变体(氘化类似物)、PROTAC、药物产品或其任何组合。在一些实施方案中,化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂。在一些实施方案中,化合物是c-MYC mRNA翻译抑制剂。在一些实施方案中,化合物是c-MYC抑制剂。在多种实施方案中,化合物是c-MYC mRNA转录调控剂。在多种实施方案中,化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂、c-MYC mRNA转录调控剂和c-MYC抑制剂的任何组合。

[0648] 如本文使用的,除非另有说明,否则术语"烷基"可以是含有至多约30个碳的任何直链或支链的烷基基团。在多种实施方案中,烷基包括C_1-C_5碳。在一些实施方案中,烷基包括C_1-C_6碳。在一些实施方案中,烷基包括C_1-C_5碳。在一些实施方案中,烷基包括C_1-C_8碳。在一些实施方案中,烷基包括C_1-C_{10}碳。在一些实施方案中,烷基是C_1-C_{12}碳。在一些实施方案中,烷基是C_1-C_{20}碳。在一些实施方案中,支链的烷基是被1个至5个碳的烷基侧链取代的烷基。在多种实施方案中,烷基基团可以是未被取代的。在一些实施方案中,烷基基团可以被以下取代:卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、羰基、酰胺基、烷基酰胺基、二烷基酰胺基、氰基、硝基、CO_2H、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、硫代、硫代烷基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、CF_3、苯基、卤代苯基、(苄氧基)苯基、-CH_2CN、NH_2、NH-烷基、N(烷基)$_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、-NHCO-烷基、-C(O)Ph、C(O)O-烷基、C(O)H、-C(O)NH_2或其任何组合。

[0649] 烷基基团可以是唯一的取代基,或者它可以是较大取代基的组成部分,诸如在烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、芳基烷基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基酰胺基、烷基脲等中。优选的烷基基团是甲基、乙基和丙基,并且因此是卤代甲基、二卤代甲基、三卤代甲基、卤代乙基、二卤代乙基、三卤代乙基、卤代丙基、二卤代丙基、三卤代丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、芳基甲基、芳基乙基、芳基丙基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、甲基酰胺基、乙酰胺基、丙基酰胺基、卤代甲基酰胺基、卤代乙基酰胺基、卤代丙基酰胺基、甲基-脲、乙基-脲、丙基-脲、2-CH_2-C_6H_4-Cl、3-CH_2-C_6H_4-Cl或4-CH_2-C_6H_4-Cl、C(OH)(CH_3)(Ph)等。

[0650] 如本文使用的,术语"芳基"指的是与另一个基团直接键合并且可以被取代或未被取代的任何芳香族环。芳基基团可以是唯一的取代基,或者芳基基团可以是较大取代基的组成部分,诸如在芳基烷基、芳基氨基、芳基酰胺基等中。在一些实施方案中,根据本发明的术语芳基还包括杂芳基。示例性芳基基团包括但不限于苯基、甲苯基、二甲苯基、呋喃基、萘基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、咪唑基、噻

吩-基、吡咯基、吲哚基、苯基甲基、苯基乙基、苯基氨基、苯基酰胺基、3-甲基-4H-1,2,4-三唑基、噁二唑基、5-甲基-1,2,4-噁二唑基、异噻唑基、噻二唑基、三唑基等。取代包括但不限于:F、Cl、Br、I、C_1-C_5直链或支链的烷基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、CF_3、苯基、卤代苯基、CN、NO_2、-CH_2CN、NH_2、NH-烷基、N(烷基)$_2$、羟基、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、-NHCO-烷基、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-烷基、C(O)H、-C(O)NH_2或其任何组合。

[0651] 如本文使用的,术语“烷氧基”指的是被如上文所定义的烷基基团取代的醚基团。烷氧基指的是直链的烷氧基基团和支链的烷氧基基团两者。烷氧基基团的非限制性实例是甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、叔丁氧基。

[0652] 如本文使用的,术语“氨基烷基”指的是被如上文所定义的烷基基团取代的胺基团。氨基烷基指的是单烷基胺、二烷基胺或三烷基胺。氨基烷基基团的非限制性实例是-N(Me)$_2$、-NHMe、-NH_3。

[0653] 在一些实施方案中,“卤代烷基”基团指的是如上文所定义的烷基基团,其被一个或更多个卤素原子取代,例如被F、Cl、Br或I取代。术语“卤代烷基”包括但不限于氟烷基,即携带至少一个氟原子的烷基基团。卤代烷基基团的非限制性实例是CF_3、CF_2CF_3、CF_2CH_3、CH_2CF_3、$CF_2CH_2CH_3$、$CH_2CH_2CF_3$、$CF_2CH(CH_3)_2$和$CF(CH_3)$-$CH(CH_3)_2$。

[0654] 在一些实施方案中,“卤代苯基”基团指的是被一个或更多个卤素原子,例如被F、Cl、Br或I取代的苯基取代基。在一种实施方案中,卤代苯基是4-氯苯基。

[0655] 在一些实施方案中,“烷氧基烷基”基团指的是被如上文所定义的烷氧基基团取代的如上文所定义的烷基基团,例如被甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、叔丁氧基等取代的如上文所定义的烷基基团。烷氧基烷基基团的非限制性实例是-CH_2-O-CH_3、-CH_2-O-$CH(CH_3)_2$、-CH_2-O-$C(CH_3)_3$、-CH_2-CH_2-O-CH_3、-CH_2-CH_2-O-$CH(CH_3)_2$、-CH_2-CH_2-O-$C(CH_3)_3$。

[0656] 在多种实施方案中,“环烷基”或“碳环”基团指的是包含碳原子作为环原子的环结构,其可以是饱和的或不饱和的、被取代的或未被取代的、单个的或稠合的。在一些实施方案中,环烷基是3元-10元环。在一些实施方案中,环烷基是3元-12元环。在一些实施方案中,环烷基是6元环。在一些实施方案中,环烷基是5元-7元环。在一些实施方案中,环烷基是3元-8元环。在一些实施方案中,环烷基基团可以不被以下取代或被以下取代:卤素、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、羰基、酰胺基、烷基酰胺基、二烷基酰胺基、氰基、硝基、CO_2H、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、硫代、硫代烷基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、CF_3、苯基、卤代苯基、(苄氧基)苯基、-CH_2CN、NH_2、NH-烷基、N(烷基)$_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、-NHCO-烷基、-C(O)Ph、C(O)O-烷基、C(O)H、-C(O)NH_2或其任何组合。在一些实施方案中,环烷基环可以与另一个饱和的或不饱和的环烷基或杂环3元-8元环稠合。在一些实施方案中,环烷基环是饱和的环。在一些实施方案中,环烷基环是不饱和的环。环烷基基团的非限制性实例包括环己基、环己烯基、环丙基、环丙烯基、环戊基、环戊烯基、环戊二烯基、环丁基、环丁烯基、环辛基、环辛二烯基(COD)、环辛烯(COE)等。

[0657] 在多种实施方案中,“杂环(heterocycle)”或“杂环(heterocyclic)”基团指的是除了碳原子之外还包含硫、氧、氮或其任何组合作为环的一部分的环结构。在多种实施方案中,“杂芳香族环”指的是除了碳原子之外还包含硫、氧、氮或其任何组合作为环的一部分的芳香族环结构。在一些实施方案中,杂环或杂芳香族环是3元-10元环。在一些实施方案中,

杂环或杂芳香族环是3元-12元环。在一些实施方案中，杂环或杂芳香族环是6元环。在一些实施方案中，杂环或杂芳香族环是5元-7元环。在一些实施方案中，杂环或杂芳香族环是3元-8元环。在一些实施方案中，杂环基团或杂芳香族环可以不被以下取代或被以下取代：卤素、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、羰基、酰胺基、烷基酰胺基、二烷基酰胺基、氰基、硝基、CO_2H、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、硫代、硫代烷基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、CF_3、苯基、卤代苯基、(苄氧基)苯基、-CH_2CN、NH_2、NH-烷基、N(烷基)$_2$、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、-NHCO-烷基、-C(O)Ph、C(O)O-烷基、C(O)H、-C(O)NH_2或其任何组合。在一些实施方案中，杂环或杂芳香族环可以与另一个饱和的或不饱和的环烷基或杂环3元-8元环稠合。在一些实施方案中，杂环是饱和的环。在一些实施方案中，杂环是不饱和的环。杂环或杂芳香族环体系的非限制性实例包括吡啶、哌啶、吗啉、哌嗪、噻吩、吡咯、苯并间二氧杂环戊烯(benzodioxole)、苯并呋喃-2(3H)-酮、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯、吲哚、噁唑、异噁唑、咪唑和1-甲基咪唑、呋喃、三唑、嘧啶、吡嗪、氧杂环丁烷(1-氧杂环丁烷或2-氧杂环丁烷)、萘、四氢噻吩1,1-二氧化物、噻唑、苯并咪唑、哌啶、1-甲基哌啶、异喹啉、1,3-二氢异苯并呋喃、苯并呋喃、3-甲基-4H-1,2,4-三唑、噁二唑基、5-甲基-1,2,4-噁二唑、吡唑、异噻唑、噻二唑、四氢呋喃、噁唑酮、噁唑啉酮、噻唑酮、异噻唑啉酮、异噁唑啉酮、咪唑啉酮、吡唑酮、2H-吡咯-2-酮、呋喃酮、噻吩酮、硫杂环戊烷1,1-二氧化物、三唑并嘧啶、6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪或吲哚。

[0658] 在一些实施方案中，根据本发明的“杂环”指的是被取代的或未被取代的3元到8元饱和的、不饱和的或芳香族的单个环、稠合的环或螺环，其包含至少一个选自以下的杂原子：N、O或S。在一些实施方案中，杂环可以是被取代的、未被取代的、饱和的、不饱和的、芳香族的单个环、稠合的环或螺环；每个代表根据本发明单独的实施方案。杂环可以是3元-10元；3元-9元；3元-8元；3元-7元；3元-6元；3元-5元；4元-6元；4元-7元；4元-8元；4元-9元；5元-6元；5元-7元；5元-8元；5元-10元或5元-9元环；每个代表根据本发明的单独的实施方案。杂环的实例包括但不限于：吡喃、四氢吡喃、吡唑、咪唑、呋喃、四氢呋喃(tetrahydrofuran)、二氧杂环己烷、氧杂环丁烷、氮杂环丁烷、吡啶、哒嗪、嘧啶、哌啶、哌嗪、三唑、噁二唑、四氢呋喃(THF)、哌啶、四氢呋喃(tetrahydrofurane)、吗啉、硫代吗啉1,1-二氧化物、氧杂-氮杂螺癸烷、氮杂螺庚烷、5-氮杂螺[2.4]庚烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、氧杂-氮杂螺庚烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、吡咯、吡咯烷、吡咯烷-2-酮、2-氧代-吡咯烷、吡咯烷酮、奎宁环、氧杂环丁烷、氮杂环庚烷、氮杂环庚烷-2-酮、氮杂双环己烷、2-氮杂双环[2.1.1]己烷、3-氮杂双环[3.1.0]己烷、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷、二氮杂双环[2.2.1]庚烷、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷、硫代吗啉1,1-二氧化物。在一些实施方案中，杂环还可以被至少一个选自以下的基团取代：F，Cl，Br，I，CF_3，如下文所定义的R_{20}，C_1-C_5直链或支链的烷基(例如，甲基、乙基、丙基)，亚烷基胺(例如，CH_2-NH_2)，C_1-C_5直链或支链的卤代烷基，OH，烷氧基(例如，OCH_3)，亚烷基-OH(例如，CH_2-OH)，酰胺，亚烷基-酰胺(例如，CH_2-C(O)NH_2)，C(O)-杂环，胺(例如，NH_2)，烷基胺(例如，NH(CH_3))，二烷基胺(例如，N(CH_3)$_2$)，CF_3，芳基，苯基，卤代苯基，杂芳基，C_3-C_8环烷基(例如，环丙基)，饱和的、不饱和的、芳香族的单个3元-8元杂环、稠合的3元-8元杂环或螺3元-8元杂环，CN和NO_2；每个是根据本发明的单独的实施方案。

[0659] 在一些实施方案中，“单个或稠合的饱和的、不饱和的或芳香族的杂环”或“饱和

的、不饱和的、芳香族的单个杂环、稠合的杂环或螺杂环”可以是任何这样的环，其包含至少一个选自以下的杂原子：N、O或S，包括但不限于：吡啶基(2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基)、喹啉基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、四嗪基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、1-甲基咪唑、吡唑基、吡咯基、呋喃基、噻吩-基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氢茚基、茚基、四氢萘基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烯、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯、四氢萘基、吲哚基、1H-吲哚、异吲哚基、蒽基、苯并咪唑基、2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑基、吲唑基、2H-吲唑、三唑基、4,5,6,7-四氢-2H-吲唑、3H-吲哚-3-酮、嘌呤基、苯并噁唑基、1,3-苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、1,3-苯并噻唑、4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑、喹唑啉基、喹喔啉基、1,2,3,4-四氢喹喔啉、1-(吡啶-1(2H)-基)乙酮、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、异喹啉基、吖啶基、苯并呋喃基、1-苯并呋喃、异苯并呋喃基、苯并呋喃-2(3H)-酮、苯并噻吩基、苯并噁二唑、苯并[c][1,2,5]噁二唑基、苯并[c]噻吩基、苯并间二氧杂环戊烯基、噻二唑基、[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基或1,3,4-噁二唑基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑、4H,5H,6H-环戊二烯并[d][1,3]噻唑、5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,2-a]吡啶、7-氧代-6H,7H-[1,3]噻唑并[4,5-d]嘧啶、[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶、2H,3H-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑、噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮、4-氧代-4H-噻吩并[3,2-d][1,3]噻嗪、咪唑并[1,2-a]吡啶、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶、1H-咪唑并[4,5-c]吡啶、3H-咪唑并[4,5-c]吡啶、吡唑并[1,5-a]吡啶、咪唑并[1,2-a]吡嗪、咪唑并[1,2-a]嘧啶、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、吡啶并[2,3-b]吡嗪、吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮、4H-噻吩并[3,2-b]吡咯、喹喔啉-2(1H)-酮、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶、7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶、噁唑并[5,4-b]吡啶、噻唑并[5,4-b]吡啶、噻吩并[3,2-c]吡啶、3-甲基-4H-1,2,4-三唑、5-甲基-1,2,4-噁二唑等。在一些实施方案中，根据本发明的杂环包括：吡喃、四氢吡喃、吡唑、咪唑、呋喃、四氢呋喃(tetrahydrofuran)、二氧杂环己烷、氧杂环丁烷、氮杂环丁烷、吡啶、哒嗪、嘧啶、哌啶、哌嗪、三唑、噁二唑、四氢呋喃(THF)、哌啶、四氢呋喃(tetrahydrofurane)、吗啉、硫代吗啉1,1-二氧化物、氧杂-氮杂螺癸烷、氮杂螺庚烷、5-氮杂螺[2.4]庚烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、氧杂-氮杂螺庚烷、吡咯、吡咯烷、吡咯烷-2-酮、2-氧代-吡咯烷、吡咯烷酮、奎宁环、氧杂环丁烷、氮杂环庚烷、氮杂环庚烷-2-酮、氮杂双环己烷、2-氮杂双环[2.1.1]己烷、3-氮杂双环[3.1.0]己烷、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷和/或二氮杂双环[2.2.1]庚烷；每个代表根据本发明单独的实施方案。在一些实施方案中，杂环还可以被至少一个选自以下的基团取代：F，Cl，Br，I，CF_3，如下文所定义的R_{20}，C_1-C_5直链或支链的烷基(例如，甲基、乙基、丙基)，亚烷基胺(例如，CH_2-NH_2)，C_1-C_5直链或支链的卤代烷基，OH，烷氧基(例如，OCH_3)，亚烷基-OH(例如，CH_2-OH)，酰胺，亚烷基-酰胺(例如，CH_2-C(O)NH_2)，C(O)-杂环，胺(例如，NH_2)，烷基胺(例如，NH(CH_3))，二烷基胺(例如，N(CH_3)$_2$)，CF_3，芳基，苯基，卤代苯基，杂芳基，C_3-C_8环烷基(例如，环丙基)，饱和的、不饱和的、芳香族的单个3元-8元杂环、稠合的3元-8元杂环或螺3元-8元杂环，CN和NO_2；每个是根据本发明的单独的实施方案。

[0660] 在多种实施方案中，本发明提供了本发明的化合物或其异构体、代谢物、药学上可接受的盐、药物产品、互变异构体、水合物、N-氧化物、反向酰胺类似物、前药、同位素变体(氘化类似物)、PROTAC、多晶型物、或晶体或其组合。在多种实施方案中，本发明提供了本发明的化合物的异构体。在一些实施方案中，本发明提供了本发明的化合物的代谢物。在一些

实施方案中，本发明提供了本发明的化合物的药学上可接受的盐。在一些实施方案中，本发明提供了本发明的化合物的药物产品。在一些实施方案中，本发明提供了本发明的化合物的互变异构体。在一些实施方案中，本发明提供了本发明的化合物的水合物。在一些实施方案中，本发明提供了本发明的化合物的N-氧化物。在一些实施方案中，本发明提供了本发明的化合物的反向酰胺类似物。在一些实施方案中，“反向酰胺类似物”指的是无环酰胺或无环胺的酰胺。在一些实施方案中，本发明提供了本发明的化合物的前药。在一些实施方案中，本发明提供了本发明的化合物的同位素变体(包括但不限于氘化类似物)。在一些实施方案中，本发明提供了本发明的化合物的PROTAC(蛋白水解靶向嵌合体)。在一些实施方案中，本发明提供了本发明的化合物的多晶型物。在一些实施方案中，本发明提供了本发明的化合物的晶体。在一些实施方案中，本发明提供了包含如本文描述的本发明的化合物的组合物，或者在一些实施方案中，提供了包含本发明的化合物的异构体、代谢物、药学上可接受的盐、药物产品、互变异构体、水合物、N-氧化物、反向酰胺类似物、前药、同位素变体(氘化类似物)、PROTAC、多晶型物或晶体的组合的组合物。

[0661] 在多种实施方案中，术语“异构体”包括但不限于立体异构体，包括光学异构体和类似物、结构异构体和类似物、构象异构体和类似物及类似立体异构体。在一些实施方案中，异构体是立体异构体。在另一种实施方案中，异构体是光学异构体。

[0662] 本发明的某些化合物可以以特定的几何形式或立体异构体形式存在。本发明预期所有这样的化合物，包括如落入本发明的范围内的顺式-异构体和反式-异构体、R-对映异构体和S-对映异构体、非对映异构体、其外消旋混合物以及它们的其他混合物。另外的不对称碳原子可以存在于取代基诸如烷基基团中。所有这样的异构体以及其混合物包括在本发明中。

[0663] 在多种实施方案中，本发明涵盖本发明的化合物的多种立体异构体的用途。本领域技术人员将理解，本发明的化合物可以包含至少一个手性中心。因此，本发明的方法中使用的化合物可以以光学活性形式或外消旋形式存在并且以光学活性形式或外消旋形式分离。根据本发明的化合物还可以作为立体异构体(其也可以是光学活性异构体(例如，对映异构体诸如(R)或(S))存在，作为对映异构体富集的混合物、外消旋混合物存在，或作为单一非对映异构体、非对映异构体混合物或任何其他立体异构体存在，所述其他立体异构体包括但不限于：(R)(R)立体异构体、(R)(S)立体异构体、(S)(S)立体异构体、(S)(R)立体异构体、(R)(R)(R)立体异构体、(R)(R)(S)立体异构体、(R)(S)(R)立体异构体、(S)(R)(R)立体异构体、(R)(S)(S)立体异构体、(S)(R)(S)立体异构体、(S)(S)(R)立体异构体或(S)(S)(S)立体异构体。一些化合物还可以呈现出多晶型。应当理解，本发明涵盖任何外消旋形式、光学活性形式、多晶型形式或立体异构体形式或其混合物，所述形式具有适用于治疗本文描述的多种状况的性质。

[0664] 如何制备光学活性形式是本领域中熟知的(例如，通过经由再结晶技术解析外消旋形式、通过由光学活性起始材料合成、通过手性合成或通过使用手性固定相进行色谱分离)。

[0665] 本发明的化合物还可以以外消旋混合物的形式存在，该外消旋混合物包含大体上等量的立体异构体。在一些实施方案中，本发明的化合物可以使用已知的程序来制备或以其他方式分离，以获得大体上不含其对应的立体异构体的(即，大体上纯的)立体异构体。大

体上纯的意图是立体异构体是至少约80％纯的、更优选地至少约95％纯的、甚至更优选地至少约98％纯的、最优选地至少约99％纯的。

[0666] 本发明的化合物还可以呈水合物的形式，这意味着该化合物还包括通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的量的水。

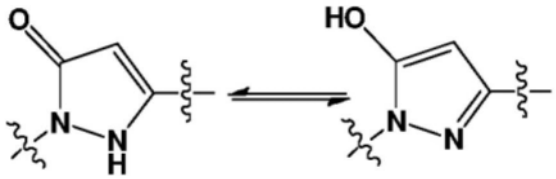
[0667] 如本文使用的，当一些化学官能团(例如，烷基或芳基)被称为是“被取代的”时，本文定义一个或更多个取代是可能的。在一些实施方案中，根据本发明的术语“被取代的”指的是但不限于至少一个选自以下的基团：卤素、C_1-C_5直链或支链的烷基、OH、C_1-C_5直链或支链的烷基-OH(例如，$C(CH_3)_2CH_2$-OH、CH_2CH_2-OH)、烷氧基(例如，OMe)、酰胺(例如，$C(O)N(R)_2$)、C(O)-吡咯烷、C(O)-哌啶、$N(R)_2$、$NH(R_{10})$、$N(R_{10})(R_{11})$(例如，$N(CH_3)_2$、NH_2)、CF_3、芳基、苯基、杂芳基、被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基(例如，环丁醇)、被取代的或未被取代的3元-8元杂环(例如，吡喃、氧杂环丁烷、哌啶、吡唑、甲基-吡唑、三唑、咪唑)、卤代苯基、(苄氧基)苯基、CN和NO_2；每个代表根据本发明的单独的实施方案。

[0668] 本发明的化合物可以以可能的互变异构体中的一种或更多种的形式存在，并且取决于状况，有可能将一些或所有互变异构体分离成单独的且不同的实体。应当理解，据此涵盖所有可能的互变异构体，包括所有另外的烯醇和酮互变异构体和/或异构体。例如，包括以下互变异构体，但不限于这些：

[0669] 咪唑环的互变异构化：

[0670] 

[0671] 吡唑酮环的互变异构化：

[0672] 

[0673] 本发明包括本发明的化合物的“药学上可接受的盐”，所述“药学上可接受的盐”可以通过本发明的化合物与酸或碱的反应而产生。某些化合物，特别是具有酸性基团或碱性基团的化合物，还可以呈盐、优选地药学上可接受的盐的形式。术语“药学上可接受的盐”指的是保留游离碱或游离酸的生物有效性和性质的那些盐，这些盐在生物学上或其他方面不是不合意的。所述盐由无机酸和有机酸形成，所述无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及类似无机酸，所述有机酸诸如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、N-乙酰半胱氨酸及类似有机酸。其他盐是本领域技术人员已知的，并且可以容易地适于根据本发明使用。

[0674] 本发明的化合物的胺的合适的药学上可接受的盐可以由无机酸或有机酸制备。在多种实施方案中，胺的无机盐的实例是硫酸氢盐、硼酸盐、溴化物、氯化物、半硫酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、2-羟乙基磺酸盐(羟基乙烷磺酸盐)、碘酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、硝酸盐、过硫酸盐、磷酸盐、硫酸盐、氨基磺酸盐、磺胺酸盐、磺酸(烷基磺酸盐、芳基磺酸盐、经卤素

取代的烷基磺酸盐、经卤素取代的芳基磺酸盐)、磺酸盐和硫氰酸盐。

[0675] 在多种实施方案中,胺的有机盐的实例可以选自脂肪族、脂环族、芳香族、芳脂族(araliphatic)、杂环、羧酸和磺酸类别的有机酸,其实例为乙酸盐、精氨酸盐、天冬氨酸盐、抗坏血酸盐、己二酸盐、邻氨基苯甲酸盐、藻酸盐、烷烃羧酸盐、被取代的烷烃羧酸盐、海藻酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环己基氨基磺酸盐、环戊烷丙酸盐、依地酸钙(calcium edetate)、右旋樟脑磺酸盐(camsylate)、碳酸盐、克拉维酸盐(clavulanate)、肉桂酸盐、二羧酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基磺酸盐、二盐酸盐、癸酸盐、庚酸盐、乙磺酸盐(ethanesulfonate)、依地酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯十二烷基硫酸盐(estolate)、乙磺酸盐(esylate)、富马酸盐、甲酸盐、氟化物、半乳糖醛酸盐、葡糖酸盐(gluconate)、谷氨酸盐、乙醇酸盐(glycolate)、葡糖酸盐(glucorate)、葡庚糖酸盐(glucoheptanoate)、甘油磷酸盐、葡庚糖酸盐(gluceptate)、对羟乙酰氨基苯砷酸盐(glycollylarsanilate)、戊二酸盐、谷氨酸盐、庚酸盐、己酸盐、羟基马来酸盐、羟基羧酸、己基间苯二酚盐、羟基苯甲酸盐、羟萘甲酸盐、氢氟酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、亚甲基双(β-氧萘甲酸盐)(methylenebis(beta-oxynaphthoate))、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐(mesylate)、甲烷磺酸盐(methane sulfonate)、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基磺酸盐、马来酸单钾盐、粘酸盐(mucate)、单羧酸盐、萘磺酸盐(naphthalenesulfonate)、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、萘磺酸盐(napsylate)、N-甲基葡糖胺、草酸盐、辛酸盐、油酸盐、双羟萘酸盐、苯乙酸盐、苦味酸盐、苯基苯甲酸盐、三甲基乙酸盐(pivalate)、丙酸盐、邻苯二甲酸盐、苯乙酸盐、果胶酸盐、苯丙酸盐、棕榈酸盐、泛酸盐、聚半乳糖酸盐、丙酮酸盐、奎尼酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硬脂酸盐、磺胺酸盐、碱式乙酸盐、酒石酸盐、茶碱乙酸盐、对甲苯磺酸盐(甲苯磺酸盐)、三氟乙酸盐、对苯二甲酸盐、单宁酸盐(tannate)、氯茶碱盐(teoclate)、三卤乙酸盐、三乙基碘(triethiodide)、三羧酸盐、十一碳酸盐(undecanoate)和戊酸盐。

[0676] 在多种实施方案中,羧酸或羟基的无机盐的实例可以选自铵、碱金属(包括锂、钠、钾、铯);碱土金属(包括钙、镁、铝;锌、钡、胆碱、季铵)。

[0677] 在一些实施方案中,羧酸或羟基的有机盐的实例可以选自精氨酸;有机胺,包括脂肪族有机胺、脂环族有机胺、芳香族有机胺;苄星青霉素(benzathine)、叔丁胺、苯乙苄胺(N-苄基苯乙胺)、二环己胺、二甲胺、二乙醇胺、乙醇胺、乙二胺、海巴明(hydrabamine)、咪唑、赖氨酸、甲胺、葡甲胺、N-甲基-D-葡糖胺、N,N'-二苄基乙二胺、烟酰胺、有机胺、鸟氨酸、吡啶、皮考啉(picolies)、哌嗪、普鲁卡因(procaine)、三(羟甲基)甲胺、三乙胺、三乙醇胺、三甲胺、氨丁三醇和脲。

[0678] 在多种实施方案中,盐可以通过常规手段形成,诸如通过使游离碱或游离酸形式的产物与合适的酸或碱的一种或更多种等效物在盐不可溶的溶剂或介质中或者在诸如水的溶剂中反应,所述溶剂在真空中或通过冷冻干燥或通过将现有盐的离子交换为另一种离子或合适的离子交换树脂来去除。

[0679] 药物组合物

[0680] 本发明的另一个方面涉及一种药物组合物,该药物组合物包括药学上可接受的载体和根据本发明的方面的化合物。药物组合物可以包含本发明的上文确定的化合物中的一种或更多种。通常,本发明的药物组合物将包括本发明的化合物或其药学上可接受的盐,以

及药学上可接受的载体。术语“药学上可接受的载体”指的是任何合适的佐剂、载体、赋形剂或稳定剂，并且可以呈固体或液体形式，诸如片剂、胶囊、粉末、溶液、悬浮液或乳剂。

[0681] 通常，组合物将包含从约0.01％至99％，优选地从约20％至75％的活性化合物，以及佐剂、载体和/或赋形剂。尽管个体需求可能不同，但对每种组分的有效量的最佳范围的确定在本领域的技术范围内。典型的剂量包括约0.01mg/kg体重至约100mg/kg体重。优选的剂量包括约0.1mg/kg体重至约100mg/kg体重。最优选的剂量包括约1mg/kg体重至约mg/kg体重。本领域普通技术人员也可以容易地确定用于施用本发明的化合物的治疗方案。也就是说，施用频率和剂量大小可以通过常规优化来确定，优选地同时使任何副作用最小化。

[0682] 固体单位剂型可以是常规类型。固体形式可以是胶囊及类似形式，诸如包含本发明的化合物和载体例如润滑剂和惰性填充剂诸如乳糖、蔗糖或玉米淀粉的普通明胶类型。在一些实施方案中，这些化合物与常规片剂基质(base)诸如乳糖、蔗糖或玉米淀粉，联合粘合剂如阿拉伯树胶、玉米淀粉或明胶，崩解剂诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉或海藻酸，以及润滑剂如硬脂酸或硬脂酸镁一起制成片剂。

[0683] 片剂、胶囊及类似物还可以包含粘合剂诸如黄蓍胶、阿拉伯树胶、玉米淀粉或明胶；赋形剂诸如磷酸二钙；崩解剂诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉、海藻酸；润滑剂诸如硬脂酸镁；以及甜味剂诸如蔗糖、乳糖或糖精。当剂量单位形式是胶囊时，除了上文类型的材料之外，胶囊还可以包含液体载体诸如脂肪油。

[0684] 多种其他材料可以作为包衣存在，或修改剂量单位的物理形式。例如，片剂可以用虫胶、糖或两者包衣。除了活性成分之外，糖浆可以包含作为甜味剂的蔗糖、作为防腐剂的对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、染料和调味剂诸如樱桃香料或橙子香料。

[0685] 对于口服治疗施用，这些活性化合物可以与赋形剂结合并且以片剂、胶囊、酏剂、悬浮液、糖浆及类似物的形式使用。这样的组合物和制品应包含至少0.1％的活性化合物。当然，这些组合物中化合物的百分比可以变化，并且可以方便地介于单位重量的约2％至约60％之间。这样的治疗上有用的组合物中活性化合物的量使得将获得合适的剂量。制备根据本发明的优选的组合物，使得口服剂量单位包含介于约1mg和800mg之间的活性化合物。

[0686] 本发明的活性化合物可以例如与惰性稀释剂或与可同化的可食用载体一起被口服施用，或者它们可以被包封在硬壳胶囊或软壳胶囊中，或者它们可以被压缩成片剂，或者它们可以直接掺入有饮食的食物。

[0687] 适合于注射使用的药物形式包括无菌水溶液或分散体以及用于临时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。在所有情况下，形式应该是无菌的，并且应该是达到存在易注射性的程度的流体。它在制造和储存条件下应该是稳定的，并且应该被保存抵抗微生物诸如细菌和真菌的污染作用。载体可以是包含例如水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)、其合适的混合物和植物油的溶剂或分散介质。

[0688] 本发明的化合物或药物组合物还可以通过这些材料在具有药物佐剂、载体或赋形剂的生理学上可接受的稀释剂中的溶液或悬浮液以可注射剂量施用。这样的佐剂、载体和/或赋形剂包括但不限于在添加或不添加表面活性剂以及其他药学上和生理学上可接受的组分的情况下的无菌液体，诸如水和油。示例性油是石油、动物、植物或合成来源的油，例如花生油、大豆油或矿物油。通常，水、盐水、右旋糖水溶液和相关的糖溶液以及二醇诸如丙二醇或聚乙二醇是优选的液体载体，特别是对于可注射溶液。

[0689] 这些活性化合物还可以被肠胃外施用。这些活性化合物的溶液或悬浮液可以在与表面活性剂诸如羟丙基纤维素合适地混合的水中制备。分散体还可以在甘油、液体聚乙二醇以及其在油中的混合物中制备。示例性油是石油、动物、植物或合成来源的油，例如花生油、大豆油或矿物油。通常，水、盐水、右旋糖水溶液和相关的糖溶液以及二醇诸如丙二醇或聚乙二醇是优选的液体载体，特别是对于可注射溶液。在普通的储存和使用条件下，这些制品包含防腐剂以防止微生物的生长。

[0690] 为了用作气雾剂，溶液或悬浮液中的本发明的化合物可以与合适的推进剂，例如具有常规佐剂的烃推进剂如丙烷、丁烷或异丁烷一起被包装在加压气雾剂容器中。本发明的材料还可以以非加压形式诸如在喷雾器或雾化器中施用。

[0691] 在多种实施方案中，本发明的化合物与抗癌疗法组合施用。这样的疗法的实例包括但不限于：化学疗法、免疫疗法、放射疗法、生物疗法、外科手术干预及其组合。在多种实施方案中，该化合物通过单独地或与其他剂组合地施用如本文描述的化合物而与抗癌剂组合施用。

[0692] 当施用本发明的化合物时，它们可以被全身施用，或者可选择地，它们可以被直接施用到存在癌症的特定部位。因此，施用可以以有效地将化合物或药物组合物递送至癌细胞(cancerous cell)的任何方式来完成。示例性施用模式包括但不限于口服、局部、经皮、肠胃外、皮下、静脉内、肌内、腹膜内、通过鼻内滴注、通过腔内或膀胱内滴注、眼内、动脉内、病灶内或通过应用到粘膜(诸如鼻、喉和支气管的粘膜)施用化合物或组合物。

[0693] 生物学活性

[0694] 在多种实施方案中，本发明提供了用于本发明的方法中的任一种的化合物和组合物，包括本文描述的任何实施方案。在多种实施方案中，本发明的化合物或包含所述化合物的组合物的用途将在抑制、遏制、增强或刺激受试者的期望的响应方面具有效用，如本领域技术人员将理解的。在一些实施方案中，组合物还可以包含另外的活性成分，所述另外的活性成分的活性对于施用本发明的化合物的特定应用是有用的。

[0695] 本发明涉及采取了根据本发明的化合物或其药学上可接受的盐的使用来治疗、抑制和减少癌症。相应地，在多种实施方案中，本发明涉及治疗受试者的癌症、遏制受试者的癌症、降低受试者的癌症的严重程度、降低受试者患上癌症的风险或抑制受试者的癌症的方法，该方法包括在有效治疗所述受试者的癌症、遏制所述受试者的癌症、降低所述受试者的癌症的严重程度、降低所述受试者患上癌症的风险或抑制所述受试者的癌症的条件下，向患有癌症的受试者施用根据本发明的化合物。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译抑制剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC抑制剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA转录调控剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂、c-MYC mRNA转录调控剂和c-MYC抑制剂的任何组合。在一些实施方案中，化合物是表1中列出的化合物中的任一种；每种化合物代表根据本发明的单独的实施方案。在一些实施方案中，癌症是早期癌症。在一些实施方案中，癌症是晚期癌症。在一些实施方案中，癌症是侵袭性癌症。在一些实施方案中，癌症是转移性癌症。在一些实施方案中，癌症是抗药性癌症。

[0696] 在一些实施方案中，癌症选自以下列表：膀胱癌(尿路上皮癌)、脊髓发育不良、乳腺癌、宫颈癌、子宫内膜癌、食道癌、头颈癌(鳞状细胞癌)、肾癌(例如，肾细胞癌、透明细胞

肾细胞癌)、肝癌(肝细胞癌)、肺癌(例如,转移性非小细胞NSCLC、鳞状细胞癌、小细胞(SCLC))、转移性癌(例如,脑的转移性癌)、鼻咽癌、实体瘤癌、胃癌、肾上腺皮质癌、多形性成胶质细胞瘤、急性髓性白血病、慢性淋巴细胞白血病、淋巴瘤(例如,霍奇金氏(经典)淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤)、恶性黑素瘤、葡萄膜黑素瘤、脑膜瘤、多发性骨髓瘤、乳腺癌、转移性乳腺癌、肛门癌(例如,鳞状细胞癌)、胆道癌、膀胱癌、肌肉侵袭性尿路上皮癌、结肠直肠癌、转移性结肠直肠癌、输卵管癌、胃食管结合部癌(gastroesophageal junction cacner)(例如,腺癌)、喉癌(例如,鳞状细胞癌)、梅克尔细胞癌、口腔癌、卵巢癌(例如,上皮癌)、胰腺癌(例如,转移性腺癌)、阴茎癌(例如,鳞状细胞癌)、腹膜癌、前列腺癌(例如,转移性去势抵抗性前列腺癌)、直肠癌、皮肤癌(例如,基底细胞癌、鳞状细胞癌)、小肠癌(例如,腺癌)、睾丸癌、胸腺癌、未分化甲状腺癌、胆管癌、脊索瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、消化性胃肠道癌症、家族性嗜铬细胞瘤-副神经节瘤、神经胶质瘤、HTLV-1相关成人T细胞白血病-淋巴瘤、血液病-血液癌症、丙型肝炎(HCV)、乳头状瘤病毒呼吸道感染、子宫平滑肌肉瘤、急性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病、T细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、原发性纵隔大B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞睾丸淋巴瘤、黑素瘤、恶性间皮瘤、胸膜间皮瘤、蕈样肉芽肿、神经内分泌癌、口腔上皮发育不良、肉瘤、严重脓毒症、塞扎里综合征、缓慢进展型骨髓瘤(smoldering myeloma)、软组织肉瘤、鼻自然杀伤(NK)细胞T细胞淋巴瘤、外周T细胞淋巴瘤。

[0697] 在一些实施方案中,癌症选自包括但不限于以下的列表:乳腺癌、卵巢癌、急性髓性白血病、慢性髓细胞性白血病、霍奇金氏淋巴瘤和伯基特氏淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、前列腺癌、结肠癌、胃癌、原发性中枢神经系统淋巴瘤、胶质母细胞瘤、成神经管细胞瘤、黑素瘤、非小细胞肺癌、生发中心衍生淋巴瘤、食管鳞状细胞癌、骨肉瘤、膀胱癌、胰腺癌、肺腺癌、BRAF V600E甲状腺癌、脉络丛癌、结肠炎相关癌症、上皮性卵巢癌、结肠直肠癌、胰腺癌和子宫癌。

[0698] 在一些实施方案中,癌症可以选自实体瘤和非实体瘤。

[0699] 在多种实施方案中,本发明涉及用于遏制、减少或抑制受试者中的肿瘤生长的方法,该方法包括在有效遏制、减少或抑制所述受试者中的肿瘤生长的条件下向受试者施用本发明的化合物。

[0700] 在一些实施方案中,肿瘤可以是实体瘤或非实体瘤。

[0701] 在一些实施方案中,实体瘤癌选自包括但不限于以下的列表:乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、结肠癌、胃癌、胶质母细胞瘤、成神经管细胞瘤、黑素瘤、非小细胞肺癌、食管鳞状细胞癌、骨肉瘤、膀胱癌、胰腺癌、肺腺癌、BRAF V600E甲状腺癌、脉络丛癌、结肠炎相关癌症、上皮性卵巢癌、结肠直肠癌、胰腺癌和子宫癌。

[0702] 在一些实施方案中,非实体瘤包括但不限于:血液恶性肿瘤,包括白血病、淋巴瘤或骨髓瘤;以及遗传性癌症,诸如视网膜母细胞瘤和维尔姆斯氏肿瘤(Wilm's tumor)。

[0703] 在一些实施方案中,非实体瘤癌选自包括但不限于以下的列表:急性髓性白血病、慢性髓细胞性白血病、霍奇金氏淋巴瘤和伯基特氏淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、胶质母细胞瘤、成神经管细胞瘤、生发中心衍生淋巴瘤、骨髓瘤、视网膜母细胞瘤和维尔姆斯氏肿瘤。

[0704] 因此,并且在多种实施方案中,本发明涉及治疗癌症、遏制癌症、降低癌症的严重

程度、降低患上癌症的风险或抑制癌症的方法，该方法包括在有效治疗癌症、遏制癌症、降低癌症的严重程度、降低患上癌症的风险或抑制癌症的条件下，向患有癌症的受试者施用本发明的化合物。在一些实施方案中，癌症是早期癌症。在一些实施方案中，癌症是晚期癌症。在一些实施方案中，癌症是侵袭性癌症。在一些实施方案中，癌症是转移性癌症。在一些实施方案中，癌症是抗药性癌症。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译抑制剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA转录调控剂。在一些实施方案中，化合物对c-MYC是选择性的。在一些实施方案中，化合物减少细胞中c-Myc蛋白的量。在一些实施方案中，化合物是表1中列出的化合物中的任一种；每种化合物代表根据本发明的单独的实施方案。

[0705] 在多种实施方案中，本发明涉及治疗乳腺癌、遏制乳腺癌、降低乳腺癌的严重程度、降低患上乳腺癌的风险或抑制乳腺癌的方法，该方法包括在有效治疗乳腺癌、遏制乳腺癌、降低乳腺癌的严重程度、降低患上乳腺癌的风险或抑制乳腺癌的条件下，向患有乳腺癌的受试者施用本发明的化合物。在一些实施方案中，乳腺癌是早期乳腺癌。在一些实施方案中，乳腺癌是晚期乳腺癌。在一些实施方案中，乳腺癌是侵袭性乳腺癌。在一些实施方案中，乳腺癌是转移性乳腺癌。在一些实施方案中，乳腺癌是抗药性乳腺癌。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译抑制剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA转录调控剂。在一些实施方案中，化合物对c-MYC是选择性的。在一些实施方案中，化合物减少细胞中c-Myc蛋白的量。在一些实施方案中，化合物是表1中列出的化合物中的任一种；每种化合物代表根据本发明的单独的实施方案。

[0706] 在多种实施方案中，本发明涉及治疗卵巢癌、遏制卵巢癌、降低卵巢癌的严重程度、降低患上卵巢癌的风险或抑制卵巢癌的方法，该方法包括在有效治疗卵巢癌、遏制卵巢癌、降低卵巢癌的严重程度、降低患上卵巢癌的风险或抑制卵巢癌的条件下，向患有卵巢癌的受试者施用本发明的化合物。在一些实施方案中，卵巢癌是早期卵巢癌。在一些实施方案中，卵巢癌是晚期卵巢癌。在一些实施方案中，卵巢癌是侵袭性卵巢癌。在一些实施方案中，卵巢癌是转移性卵巢癌。在一些实施方案中，卵巢癌是抗药性卵巢癌。在一些实施方案中，卵巢癌是抗药性卵巢癌。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译抑制剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA转录调控剂。在一些实施方案中，化合物对c-MYC是选择性的。在一些实施方案中，化合物减少细胞中c-Myc蛋白的量。在一些实施方案中，化合物是表1中列出的化合物中的任一种；每种化合物代表根据本发明的单独的实施方案。

[0707] 在多种实施方案中，本发明涉及治疗急性髓性白血病、遏制急性髓性白血病、降低急性髓性白血病的严重程度、降低患上急性髓性白血病的风险或抑制急性髓性白血病的方法，该方法包括在有效治疗急性髓性白血病、遏制急性髓性白血病、降低急性髓性白血病的严重程度、降低患上急性髓性白血病的风险或抑制急性髓性白血病的条件下，向患有急性髓性白血病的受试者施用本发明的化合物。在一些实施方案中，急性髓性白血病是早期急性髓性白血病。在一些实施方案中，急性髓性白血病是晚期急性髓性白血病。在一些实施方案中，急性髓性白血病是侵袭性急性髓性白血病。在一些实施方案中，急性髓性白血病是转移性急性髓性白血病。在一些实施方案中，急性髓性白血病是抗药性急性髓性白血病。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA

翻译抑制剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA转录调控剂。在一些实施方案中，化合物对c-MYC是选择性的。在一些实施方案中，化合物减少细胞中c-Myc蛋白的量。在一些实施方案中，化合物是表1中列出的化合物中的任一种；每种化合物代表根据本发明的单独的实施方案。

[0708] 在多种实施方案中，本发明涉及治疗慢性髓细胞性白血病、遏制慢性髓细胞性白血病、降低慢性髓细胞性白血病的严重程度、降低患上慢性髓细胞性白血病的风险或抑制慢性髓细胞性白血病的方法，该方法包括在有效治疗慢性髓细胞性白血病、遏制慢性髓细胞性白血病、降低慢性髓细胞性白血病的严重程度、降低患上慢性髓细胞性白血病的风险或抑制慢性髓细胞性白血病的条件下，向患有慢性髓细胞性白血病的受试者施用本发明的化合物。在一些实施方案中，慢性髓细胞性白血病是早期慢性髓细胞性白血病。在一些实施方案中，慢性髓细胞性白血病是晚期慢性髓细胞性白血病。在一些实施方案中，慢性髓细胞性白血病是侵袭性慢性髓细胞性白血病。在一些实施方案中，慢性髓细胞性白血病是转移性慢性髓细胞性白血病。在一些实施方案中，慢性髓细胞性白血病是抗药性慢性髓细胞性白血病。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译抑制剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA转录调控剂。在一些实施方案中，化合物对c-MYC是选择性的。在一些实施方案中，化合物减少细胞中c-Myc蛋白的量。在一些实施方案中，化合物是表1中列出的化合物中的任一种；每种化合物代表根据本发明的单独的实施方案。

[0709] 在多种实施方案中，本发明涉及治疗霍奇金氏淋巴瘤和/或伯基特氏淋巴瘤、遏制霍奇金氏淋巴瘤和/或伯基特氏淋巴瘤、降低霍奇金氏淋巴瘤和/或伯基特氏淋巴瘤的严重程度、降低患上霍奇金氏淋巴瘤和/或伯基特氏淋巴瘤的风险或抑制霍奇金氏淋巴瘤和/或伯基特氏淋巴瘤的方法，该方法包括在有效治疗霍奇金氏淋巴瘤和/或伯基特氏淋巴瘤、遏制霍奇金氏淋巴瘤和/或伯基特氏淋巴瘤、降低霍奇金氏淋巴瘤和/或伯基特氏淋巴瘤的严重程度、降低患上霍奇金氏淋巴瘤和/或伯基特氏淋巴瘤的风险或抑制霍奇金氏淋巴瘤和/或伯基特氏淋巴瘤的条件下，向患有霍奇金氏淋巴瘤和/或伯基特氏淋巴瘤的受试者施用本发明的化合物。在一些实施方案中，霍奇金氏淋巴瘤和/或伯基特氏淋巴瘤是早期霍奇金氏淋巴瘤和/或伯基特氏淋巴瘤。在一些实施方案中，霍奇金氏淋巴瘤和/或伯基特氏淋巴瘤是晚期霍奇金氏淋巴瘤和/或伯基特氏淋巴瘤。在一些实施方案中，霍奇金氏淋巴瘤和/或伯基特氏淋巴瘤是侵袭性霍奇金氏淋巴瘤和/或伯基特氏淋巴瘤。在一些实施方案中，癌症是转移性霍奇金氏淋巴瘤和/或伯基特氏淋巴瘤。在一些实施方案中，霍奇金氏淋巴瘤和/或伯基特氏淋巴瘤是抗药性霍奇金氏淋巴瘤和/或伯基特氏淋巴瘤。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译抑制剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA转录调控剂。在一些实施方案中，化合物对c-MYC是选择性的。在一些实施方案中，化合物减少细胞中c-Myc蛋白的量。在一些实施方案中，化合物是表1中列出的化合物中的任一种；每种化合物代表根据本发明的单独的实施方案。

[0710] 在多种实施方案中，本发明涉及治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤、遏制弥漫性大B细胞淋巴瘤、降低弥漫性大B细胞淋巴瘤的严重程度、降低患上弥漫性大B细胞淋巴瘤的风险或抑制弥漫性大B细胞淋巴瘤的方法，该方法包括在有效治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤、遏制弥

漫性大B细胞淋巴瘤、降低弥漫性大B细胞淋巴瘤的严重程度、降低患上弥漫性大B细胞淋巴瘤的风险或抑制弥漫性大B细胞淋巴瘤的条件下，向患有弥漫性大B细胞淋巴瘤的受试者施用本发明的化合物。在一些实施方案中，弥漫性大B细胞淋巴瘤是早期弥漫性大B细胞淋巴瘤。在一些实施方案中，弥漫性大B细胞淋巴瘤是晚期弥漫性大B细胞淋巴瘤。在一些实施方案中，弥漫性大B细胞淋巴瘤是侵袭性弥漫性大B细胞淋巴瘤。在一些实施方案中，弥漫性大B细胞淋巴瘤是转移性弥漫性大B细胞淋巴瘤。在一些实施方案中，弥漫性大B细胞淋巴瘤是抗药性弥漫性大B细胞淋巴瘤。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译抑制剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA转录调控剂。在一些实施方案中，化合物对c-MYC是选择性的。在一些实施方案中，化合物减少细胞中c-Myc蛋白的量。在一些实施方案中，化合物是表1中列出的化合物中的任一种；每种化合物代表根据本发明的单独的实施方案。

[0711] 在多种实施方案中，本发明涉及治疗前列腺癌、遏制前列腺癌、降低前列腺癌的严重程度、降低患上前列腺癌的风险或抑制前列腺癌的方法，该方法包括在有效治疗前列腺癌、遏制前列腺癌、降低前列腺癌的严重程度、降低患上前列腺癌的风险或抑制前列腺癌的条件下，向患有前列腺癌的受试者施用本发明的化合物。在一些实施方案中，前列腺癌是早期前列腺癌。在一些实施方案中，前列腺癌是晚期前列腺癌。在一些实施方案中，前列腺癌是侵袭性前列腺癌。在一些实施方案中，前列腺癌是转移性前列腺癌。在一些实施方案中，前列腺癌是抗药性前列腺癌。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译抑制剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA转录调控剂。在一些实施方案中，化合物对c-MYC是选择性的。在一些实施方案中，化合物减少细胞中c-Myc蛋白的量。在一些实施方案中，化合物是表1中列出的化合物中的任一种；每种化合物代表根据本发明的单独的实施方案。

[0712] 在多种实施方案中，本发明涉及治疗结肠癌、遏制结肠癌、降低结肠癌的严重程度、降低患上结肠癌的风险或抑制结肠癌的方法，该方法包括在有效治疗结肠癌、遏制结肠癌、降低结肠癌的严重程度、降低患上结肠癌的风险或抑制结肠癌的条件下，向患有结肠癌的受试者施用本发明的化合物。在一些实施方案中，结肠癌是早期结肠癌。在一些实施方案中，结肠癌是晚期结肠癌。在一些实施方案中，结肠癌是侵袭性结肠癌。在一些实施方案中，结肠癌是转移性结肠癌。在一些实施方案中，结肠癌是抗药性结肠癌。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译抑制剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA转录调控剂。在一些实施方案中，化合物对c-MYC是选择性的。在一些实施方案中，化合物减少细胞中c-Myc蛋白的量。在一些实施方案中，化合物是表1中列出的化合物中的任一种；每种化合物代表根据本发明的单独的实施方案。

[0713] 在多种实施方案中，本发明涉及治疗胃癌、遏制胃癌、降低胃癌的严重程度、降低患上胃癌的风险或抑制胃癌的方法，该方法包括在有效治疗胃癌、遏制胃癌、降低胃癌的严重程度、降低患上胃癌的风险或抑制胃癌的条件下，向患有胃癌的受试者施用本发明的化合物。在一些实施方案中，胃癌是早期胃癌。在一些实施方案中，胃癌是晚期胃癌。在一些实施方案中，胃癌是侵袭性胃癌。在一些实施方案中，胃癌是转移性胃癌。在一些实施方案中，胃癌是抗药性胃癌。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译抑制剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA转录调控

剂。在一些实施方案中，化合物对c-MYC是选择性的。在一些实施方案中，化合物减少细胞中c-Myc蛋白的量。在一些实施方案中，化合物是表1中列出的化合物中的任一种；每种化合物代表根据本发明的单独的实施方案。

[0714] 在多种实施方案中，本发明涉及治疗淋巴瘤、遏制淋巴瘤、降低淋巴瘤的严重程度、降低患上淋巴瘤的风险或抑制淋巴瘤的方法，该方法包括在有效治疗淋巴瘤、遏制淋巴瘤、降低淋巴瘤的严重程度、降低患上淋巴瘤的风险或抑制淋巴瘤的条件下，向患有淋巴瘤的受试者施用本发明的化合物。在一些实施方案中，淋巴瘤是早期淋巴瘤。在一些实施方案中，淋巴瘤是晚期淋巴瘤。在一些实施方案中，淋巴瘤是侵袭性淋巴瘤。在一些实施方案中，淋巴瘤是转移性淋巴瘤。在一些实施方案中，淋巴瘤是抗药性淋巴瘤。在一些实施方案中，淋巴瘤是原发性中枢神经系统淋巴瘤。在一些实施方案中，淋巴瘤是生发中心衍生淋巴瘤。在一些实施方案中，淋巴瘤是霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施方案中，淋巴瘤是伯基特氏淋巴瘤。在一些实施方案中，淋巴瘤是弥漫性大B细胞淋巴瘤。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译抑制剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA转录调控剂。在一些实施方案中，化合物对c-MYC是选择性的。在一些实施方案中，化合物减少细胞中c-Myc蛋白的量。在一些实施方案中，化合物是表1中列出的化合物中的任一种；每种化合物代表根据本发明的单独的实施方案。

[0715] 在多种实施方案中，本发明涉及治疗胶质母细胞瘤、遏制胶质母细胞瘤、降低胶质母细胞瘤的严重程度、降低患上胶质母细胞瘤的风险或抑制胶质母细胞瘤的方法，该方法包括在有效治疗胶质母细胞瘤、遏制胶质母细胞瘤、降低胶质母细胞瘤的严重程度、降低患上胶质母细胞瘤的风险或抑制胶质母细胞瘤的条件下，向患有胶质母细胞瘤的受试者施用本发明的化合物。在一些实施方案中，胶质母细胞瘤是早期胶质母细胞瘤。在一些实施方案中，胶质母细胞瘤是晚期胶质母细胞瘤。在一些实施方案中，胶质母细胞瘤是侵袭性胶质母细胞瘤。在一些实施方案中，胶质母细胞瘤是转移性胶质母细胞瘤。在一些实施方案中，胶质母细胞瘤是抗药性胶质母细胞瘤。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译抑制剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA转录调控剂。在一些实施方案中，化合物对c-MYC是选择性的。在一些实施方案中，化合物减少细胞中c-Myc蛋白的量。在一些实施方案中，化合物是表1中列出的化合物中的任一种；每种化合物代表根据本发明的单独的实施方案。

[0716] 在多种实施方案中，本发明涉及治疗成神经管细胞瘤、遏制成神经管细胞瘤、降低成神经管细胞瘤的严重程度、降低患上成神经管细胞瘤的风险或抑制成神经管细胞瘤的方法，该方法包括在有效治疗成神经管细胞瘤、遏制成神经管细胞瘤、降低成神经管细胞瘤的严重程度、降低患上成神经管细胞瘤的风险或抑制成神经管细胞瘤的条件下，向患有成神经管细胞瘤的受试者施用本发明的化合物。在一些实施方案中，成神经管细胞瘤是早期成神经管细胞瘤。在一些实施方案中，成神经管细胞瘤是晚期成神经管细胞瘤。在一些实施方案中，成神经管细胞瘤是侵袭性成神经管细胞瘤。在一些实施方案中，成神经管细胞瘤是转移性成神经管细胞瘤。在一些实施方案中，成神经管细胞瘤是抗药性成神经管细胞瘤。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译抑制剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA转录调控剂。在一些实施方案中，化合物对c-MYC是选择性的。在一些实施方案中，化合物减少细胞中c-Myc蛋白的量。在一些实

施方案中,化合物是表1中列出的化合物中的任一种;每种化合物代表根据本发明的单独的实施方案。

[0717] 在多种实施方案中,本发明涉及治疗黑素瘤、遏制黑素瘤、降低黑素瘤的严重程度、降低患上黑素瘤的风险或抑制黑素瘤的方法,该方法包括在有效治疗黑素瘤、遏制黑素瘤、降低黑素瘤的严重程度、降低患上黑素瘤的风险或抑制黑素瘤的条件下,向患有黑素瘤的受试者施用本发明的化合物。在一些实施方案中,黑素瘤是早期黑素瘤。在一些实施方案中,黑素瘤是晚期黑素瘤。在一些实施方案中,黑素瘤是侵袭性黑素瘤。在一些实施方案中,黑素瘤是转移性黑素瘤。在一些实施方案中,黑素瘤是抗药性黑素瘤。在一些实施方案中,化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂。在一些实施方案中,化合物是c-MYC mRNA翻译抑制剂。在一些实施方案中,化合物是c-MYC mRNA转录调控剂。在一些实施方案中,化合物对c-MYC是选择性的。在一些实施方案中,化合物减少细胞中c-Myc蛋白的量。在一些实施方案中,化合物是表1中列出的化合物中的任一种;每种化合物代表根据本发明的单独的实施方案。

[0718] 在多种实施方案中,本发明涉及治疗非小细胞肺癌、遏制非小细胞肺癌、降低非小细胞肺癌的严重程度、降低患上非小细胞肺癌的风险或抑制非小细胞肺癌的方法,该方法包括在有效治疗非小细胞肺癌、遏制非小细胞肺癌、降低非小细胞肺癌的严重程度、降低患上非小细胞肺癌的风险或抑制非小细胞肺癌的条件下,向患有非小细胞肺癌的受试者施用本发明的化合物。在一些实施方案中,非小细胞肺癌是早期非小细胞肺癌。在一些实施方案中,非小细胞肺癌是晚期非小细胞肺癌。在一些实施方案中,非小细胞肺癌是侵袭性非小细胞肺癌。在一些实施方案中,非小细胞肺癌是转移性非小细胞肺癌。在一些实施方案中,非小细胞肺癌是抗药性非小细胞肺癌。在一些实施方案中,化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂。在一些实施方案中,化合物是c-MYC mRNA翻译抑制剂。在一些实施方案中,化合物是c-MYC mRNA转录调控剂。在一些实施方案中,化合物对c-MYC是选择性的。在一些实施方案中,化合物减少细胞中c-Myc蛋白的量。在一些实施方案中,化合物是表1中列出的化合物中的任一种;每种化合物代表根据本发明的单独的实施方案。

[0719] 在多种实施方案中,本发明涉及治疗食管鳞状细胞癌、遏制食管鳞状细胞癌、降低食管鳞状细胞癌的严重程度、降低患上食管鳞状细胞癌的风险或抑制食管鳞状细胞癌的方法,该方法包括在有效治疗食管鳞状细胞癌、遏制食管鳞状细胞癌、降低食管鳞状细胞癌的严重程度、降低患上食管鳞状细胞癌的风险或抑制食管鳞状细胞癌的条件下,向患有食管鳞状细胞癌的受试者施用本发明的化合物。在一些实施方案中,食管鳞状细胞癌是早期食管鳞状细胞癌。在一些实施方案中,食管鳞状细胞癌是晚期食管鳞状细胞癌。在一些实施方案中,食管鳞状细胞癌是侵袭性食管鳞状细胞癌。在一些实施方案中,食管鳞状细胞癌是转移性食管鳞状细胞癌。在一些实施方案中,食管鳞状细胞癌是抗药性食管鳞状细胞癌。在一些实施方案中,化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂。在一些实施方案中,化合物是c-MYC mRNA翻译抑制剂。在一些实施方案中,化合物是c-MYC mRNA转录调控剂。在一些实施方案中,化合物对c-MYC是选择性的。在一些实施方案中,化合物减少细胞中c-Myc蛋白的量。在一些实施方案中,化合物是表1中列出的化合物中的任一种;每种化合物代表根据本发明的单独的实施方案。

[0720] 在多种实施方案中,本发明涉及治疗骨肉瘤、遏制骨肉瘤、降低骨肉瘤的严重程度、降低患上骨肉瘤的风险或抑制骨肉瘤的方法,该方法包括在有效治疗骨肉瘤、遏制骨肉

瘤、降低骨肉瘤的严重程度、降低患上骨肉瘤的风险或抑制骨肉瘤的条件下，向患有骨肉瘤的受试者施用本发明的化合物。在一些实施方案中，骨肉瘤是早期骨肉瘤。在一些实施方案中，骨肉瘤是晚期骨肉瘤。在一些实施方案中，骨肉瘤是侵袭性骨肉瘤。在一些实施方案中，骨肉瘤是转移性骨肉瘤。在一些实施方案中，骨肉瘤是抗药性骨肉瘤。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译抑制剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA转录调控剂。在一些实施方案中，化合物对c-MYC是选择性的。在一些实施方案中，化合物减少细胞中c-Myc蛋白的量。在一些实施方案中，化合物是表1中列出的化合物中的任一种；每种化合物代表根据本发明的单独的实施方案。

[0721] 在多种实施方案中，本发明涉及治疗膀胱癌、遏制膀胱癌、降低膀胱癌的严重程度、降低患上膀胱癌的风险或抑制膀胱癌的方法，该方法包括在有效治疗膀胱癌、遏制膀胱癌、降低膀胱癌的严重程度、降低患上膀胱癌的风险或抑制膀胱癌的条件下，向患有膀胱癌的受试者施用本发明的化合物。在一些实施方案中，膀胱癌是早期膀胱癌。在一些实施方案中，膀胱癌是晚期膀胱癌。在一些实施方案中，膀胱癌是侵袭性膀胱癌。在一些实施方案中，膀胱癌是转移性膀胱癌。在一些实施方案中，膀胱癌是抗药性膀胱癌。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译抑制剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA转录调控剂。在一些实施方案中，化合物对c-MYC是选择性的。在一些实施方案中，化合物减少细胞中c-Myc蛋白的量。在一些实施方案中，化合物是表1中列出的化合物中的任一种；每种化合物代表根据本发明的单独的实施方案。

[0722] 在多种实施方案中，本发明涉及治疗胰腺癌、遏制胰腺癌、降低胰腺癌的严重程度、降低患上胰腺癌的风险或抑制胰腺癌的方法，该方法包括在有效治疗胰腺癌、遏制胰腺癌、降低胰腺癌的严重程度、降低患上胰腺癌的风险或抑制胰腺癌的条件下，向患有胰腺癌的受试者施用本发明的化合物。在一些实施方案中，胰腺癌是早期胰腺癌。在一些实施方案中，胰腺癌是晚期胰腺癌。在一些实施方案中，胰腺癌是侵袭性胰腺癌。在一些实施方案中，胰腺癌是转移性胰腺癌。在一些实施方案中，胰腺癌是抗药性胰腺癌。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译抑制剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA转录调控剂。在一些实施方案中，化合物对c-MYC是选择性的。在一些实施方案中，化合物减少细胞中c-Myc蛋白的量。在一些实施方案中，化合物是表1中列出的化合物中的任一种；每种化合物代表根据本发明的单独的实施方案。

[0723] 在多种实施方案中，本发明涉及治疗肺腺癌、遏制肺腺癌、降低肺腺癌的严重程度、降低患上肺腺癌的风险或抑制肺腺癌的方法，该方法包括在有效治疗肺腺癌、遏制肺腺癌、降低肺腺癌的严重程度、降低患上肺腺癌的风险或抑制肺腺癌的条件下，向患有肺腺癌的受试者施用本发明的化合物。在一些实施方案中，肺腺癌是早期肺腺癌。在一些实施方案中，肺腺癌是晚期肺腺癌。在一些实施方案中，肺腺癌是侵袭性肺腺癌。在一些实施方案中，肺腺癌是转移性肺腺癌。在一些实施方案中，肺腺癌是抗药性肺腺癌。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译抑制剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA转录调控剂。在一些实施方案中，化合物对c-MYC是选择性的。在一些实施方案中，化合物减少细胞中c-Myc蛋白的量。在一些实施方案中，化合物是表1中列出的化合物中的任一种；每种化合物代表根据本发明的单独的实施方案。

[0724] 在多种实施方案中，本发明涉及治疗甲状腺癌、遏制甲状腺癌、降低甲状腺癌的严

重程度、降低患上甲状腺癌的风险或抑制甲状腺癌的方法，该方法包括在有效治疗甲状腺癌、遏制甲状腺癌、降低甲状腺癌的严重程度、降低患上甲状腺癌的风险或抑制甲状腺癌的条件下，向患有甲状腺癌的受试者施用本发明的化合物。在一些实施方案中，甲状腺癌是早期甲状腺癌。在一些实施方案中，甲状腺癌是晚期甲状腺癌。在一些实施方案中，甲状腺癌是侵袭性甲状腺癌。在一些实施方案中，甲状腺癌是转移性甲状腺癌。在一些实施方案中，甲状腺癌是抗药性甲状腺癌。在一些实施方案中，甲状腺癌是BRAF V600E甲状腺癌。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译抑制剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA转录调控剂。在一些实施方案中，化合物对c-MYC是选择性的。在一些实施方案中，化合物减少细胞中c-Myc蛋白的量。在一些实施方案中，化合物是表1中列出的化合物中的任一种；每种化合物代表根据本发明的单独的实施方案。

[0725] 在多种实施方案中，本发明涉及治疗脉络丛癌、遏制脉络丛癌、降低脉络丛癌的严重程度、降低患上脉络丛癌的风险或抑制脉络丛癌的方法，该方法包括在有效治疗脉络丛癌、遏制脉络丛癌、降低脉络丛癌的严重程度、降低患上脉络丛癌的风险或抑制脉络丛癌的条件下，向患有脉络丛癌的受试者施用本发明的化合物。在一些实施方案中，脉络丛癌是早期脉络丛癌。在一些实施方案中，脉络丛癌是晚期脉络丛癌。在一些实施方案中，脉络丛癌是侵袭性脉络丛癌。在一些实施方案中，脉络丛癌是转移性脉络丛癌。在一些实施方案中，脉络丛癌是抗药性脉络丛癌。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译抑制剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA转录调控剂。在一些实施方案中，化合物对c-MYC是选择性的。在一些实施方案中，化合物减少细胞中c-Myc蛋白的量。在一些实施方案中，化合物是表1中列出的化合物中的任一种；每种化合物代表根据本发明的单独的实施方案。

[0726] 在多种实施方案中，本发明涉及治疗结肠炎相关癌症、遏制结肠炎相关癌症、降低结肠炎相关癌症的严重程度、降低患上结肠炎相关癌症的风险或抑制结肠炎相关癌症的方法，该方法包括在有效治疗结肠炎相关癌症、遏制结肠炎相关癌症、降低结肠炎相关癌症的严重程度、降低患上结肠炎相关癌症的风险或抑制结肠炎相关癌症的条件下，向患有结肠炎相关癌症的受试者施用本发明的化合物。在一些实施方案中，结肠炎相关癌症是早期结肠炎相关癌症。在一些实施方案中，结肠炎相关癌症是晚期结肠炎相关癌症。在一些实施方案中，结肠炎相关癌症是侵袭性结肠炎相关癌症。在一些实施方案中，结肠炎相关癌症是转移性结肠炎相关癌症。在一些实施方案中，癌症是抗药性结肠炎相关癌症。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA翻译抑制剂。在一些实施方案中，化合物是c-MYC mRNA转录调控剂。在一些实施方案中，化合物对c-MYC是选择性的。在一些实施方案中，化合物减少细胞中c-Myc蛋白的量。在一些实施方案中，化合物是表1中列出的化合物中的任一种；每种化合物代表根据本发明的单独的实施方案。

[0727] 在多种实施方案中，本发明涉及治疗卵巢癌、遏制卵巢癌、降低卵巢癌的严重程度、降低患上卵巢癌的风险或抑制卵巢癌的方法，该方法包括在有效治疗卵巢癌、遏制卵巢癌、降低卵巢癌的严重程度、降低患上卵巢癌的风险或抑制卵巢癌的条件下，向患有卵巢癌的受试者施用本发明的化合物。在一些实施方案中，卵巢癌是早期卵巢癌。在一些实施方案

中,卵巢癌是晚期卵巢癌。在一些实施方案中,卵巢癌是侵袭性卵巢癌。在一些实施方案中,卵巢癌是转移性卵巢癌。在一些实施方案中,卵巢癌是抗药性卵巢癌。在一些实施方案中,卵巢癌是上皮性卵巢癌。在一些实施方案中,化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂。在一些实施方案中,化合物是c-MYC mRNA翻译抑制剂。在一些实施方案中,化合物是c-MYC mRNA转录调控剂。在一些实施方案中,化合物对c-MYC是选择性的。在一些实施方案中,化合物减少细胞中c-Myc蛋白的量。在一些实施方案中,化合物是表1中列出的化合物中的任一种;每种化合物代表根据本发明的单独的实施方案。

[0728] 在多种实施方案中,本发明涉及治疗结肠直肠癌、遏制结肠直肠癌、降低结肠直肠癌的严重程度、降低患上结肠直肠癌的风险或抑制结肠直肠癌的方法,该方法包括在有效治疗结肠直肠癌、遏制结肠直肠癌、降低结肠直肠癌的严重程度、降低患上结肠直肠癌的风险或抑制结肠直肠癌的条件下,向患有结肠直肠癌的受试者施用本发明的化合物。在一些实施方案中,结肠直肠癌是早期结肠直肠癌。在一些实施方案中,结肠直肠癌是晚期结肠直肠癌。在一些实施方案中,结肠直肠癌是侵袭性结肠直肠癌。在一些实施方案中,结肠直肠癌是转移性结肠直肠癌。在一些实施方案中,结肠直肠癌是抗药性结肠直肠癌。在一些实施方案中,化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂。在一些实施方案中,化合物是c-MYC mRNA翻译抑制剂。在一些实施方案中,化合物是c-MYC mRNA转录调控剂。在一些实施方案中,化合物对c-MYC是选择性的。在一些实施方案中,化合物减少细胞中c-Myc蛋白的量。在一些实施方案中,化合物是表1中列出的化合物中的任一种;每种化合物代表根据本发明的单独的实施方案。

[0729] 在多种实施方案中,本发明涉及治疗子宫癌、遏制子宫癌、降低子宫癌的严重程度、降低患上子宫癌的风险或抑制子宫癌的方法,该方法包括在有效治疗子宫癌、遏制子宫癌、降低子宫癌的严重程度、降低患上子宫癌的风险或抑制子宫癌的条件下,向患有子宫癌的受试者施用本发明的化合物。在一些实施方案中,子宫癌是早期子宫癌。在一些实施方案中,子宫癌是晚期子宫癌。在一些实施方案中,子宫癌是侵袭性子宫癌。在一些实施方案中,子宫癌是转移性子宫癌。在一些实施方案中,子宫癌是抗药性子宫癌。在一些实施方案中,化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂。在一些实施方案中,化合物是c-MYC mRNA翻译抑制剂。在一些实施方案中,化合物是c-MYC mRNA转录调控剂。在一些实施方案中,化合物对c-MYC是选择性的。在一些实施方案中,化合物减少细胞中c-Myc蛋白的量。在一些实施方案中,化合物是表1中列出的化合物中的任一种;每种化合物代表根据本发明的单独的实施方案。

[0730] 在多种实施方案中,本发明提供了用于增加患有转移性癌症的受试者的存活率的方法,该方法包括向所述受试者施用本发明的化合物和/或所述化合物的异构体、代谢物、药学上可接受的盐、药物产品、互变异构体、水合物、N-氧化物、反向酰胺类似物、前药、同位素变体(例如,氘化类似物)、PROTAC、多晶型物或晶体,或其任何组合的步骤。在一些实施方案中,化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂。在一些实施方案中,化合物是c-MYC mRNA翻译抑制剂。在一些实施方案中,化合物是c-MYC mRNA转录调控剂。在一些实施方案中,化合物对c-MYC是选择性的。在一些实施方案中,化合物减少细胞中c-Myc蛋白的量。在一些实施方案中,癌症是乳腺癌、卵巢癌、急性髓性白血病、慢性髓细胞性白血病、霍奇金氏淋巴瘤和伯基特氏淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、前列腺癌、结肠癌、胃癌、原发性中枢神经系统淋巴瘤、胶质母细胞瘤、成神经管细胞瘤、黑素瘤、非小细胞肺癌、生发中心衍生淋巴瘤、食管鳞状细

胞癌、骨肉瘤、膀胱癌、胰腺癌、肺腺癌、甲状腺癌、脉络丛癌、结肠炎相关癌症、结肠直肠癌或子宫癌;每种代表根据本发明的单独的实施方案。

[0731] 在多种实施方案中,本发明提供了用于治疗晚期癌症、遏制晚期癌症、降低晚期癌症的严重程度、降低晚期癌症的风险或抑制晚期癌症的方法,该方法包括向所述受试者施用本发明的化合物和/或所述化合物的异构体、代谢物、药学上可接受的盐、药物产品、互变异构体、水合物、N-氧化物、反向酰胺类似物、前药、同位素变体(例如,氘化类似物)、PROTAC、多晶型物或晶体,或其任何组合的步骤。在一些实施方案中,化合物是c-MYC mRNA翻译调节剂。在一些实施方案中,化合物是c-MYC mRNA翻译抑制剂。在一些实施方案中,化合物是c-MYC mRNA转录调控剂。在一些实施方案中,化合物对c-MYC是选择性的。在一些实施方案中,化合物减少细胞中c-Myc蛋白的量。在一些实施方案中,癌症是乳腺癌、卵巢癌、急性髓性白血病、慢性髓细胞性白血病、霍奇金氏淋巴瘤和伯基特氏淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、前列腺癌、结肠癌、胃癌、原发性中枢神经系统淋巴瘤、胶质母细胞瘤、成神经管细胞瘤、黑素瘤、非小细胞肺癌、生发中心衍生淋巴瘤、食管鳞状细胞癌、骨肉瘤、膀胱癌、胰腺癌、肺腺癌、甲状腺癌、脉络丛癌、结肠炎相关癌症、结肠直肠癌或子宫癌;每个代表根据本发明的单独的实施方案。

[0732] 本发明的化合物可用于治疗癌症、转移性癌症、晚期癌症、抗药性癌症和多种形式的癌症,降低这些癌症的严重程度、降低患上这些癌症的风险或抑制这些癌症。在优选的实施方案中,癌症是乳腺癌、卵巢癌、急性髓性白血病、慢性髓细胞性白血病、霍奇金氏淋巴瘤和伯基特氏淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、前列腺癌、结肠癌、胃癌、原发性中枢神经系统淋巴瘤、胶质母细胞瘤、成神经管细胞瘤、黑素瘤、非小细胞肺癌、生发中心衍生淋巴瘤、食管鳞状细胞癌、骨肉瘤、膀胱癌、胰腺癌、肺腺癌、甲状腺癌、脉络丛癌、结肠炎相关癌症、结肠直肠癌或子宫癌;每个代表根据本发明的单独的实施方案。基于它们被认为的作用方式,据信在向患者施用本发明的化合物或组合物后,其他形式的癌症将同样是可治疗或可预防的。本发明的优选的化合物选择性地破坏癌细胞,引起癌细胞的消融,但优选地不消融正常细胞。值得注意的是,对正常细胞的伤害被最小化,因为癌细胞在本发明的化合物的低得多的浓度易受破坏。

[0733] 在多种实施方案中,可以用根据本发明的c-MYC mRNA翻译调节剂可治疗的其他类型的癌症包括:肾上腺皮质癌、肛门癌、膀胱癌、脑肿瘤、脑干肿瘤、乳腺癌、神经胶质瘤、小脑星形细胞瘤、脑星形细胞瘤、室管膜瘤、成神经管细胞瘤、幕上原始神经外胚层肿瘤、松果体肿瘤、下丘脑神经胶质瘤、类癌肿瘤、恶性上皮肿瘤(carcinoma)、宫颈癌、结肠癌、中枢神经系统(CNS)癌、子宫内膜癌、食管癌、肝外胆管癌、尤文氏肿瘤家族(Pnet)、颅外生殖细胞肿瘤、眼癌、眼内黑素瘤、胆囊癌、胃癌、性腺外生殖细胞肿瘤、妊娠滋养细胞肿瘤、头颈癌、下咽癌、胰岛细胞癌、喉癌、白血病、急性淋巴细胞白血病、口腔癌、肝癌、肺癌、非小细胞肺癌、小细胞淋巴瘤、AIDS相关淋巴瘤、中枢神经系统(原发性)淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、霍奇金氏病、非霍奇金氏病、恶性间皮瘤、黑素瘤、梅克尔细胞癌、转移性鳞状细胞癌、多发性骨髓瘤、浆细胞赘生物、蕈样肉芽肿、骨髓增生异常综合征、骨髓增生性紊乱、鼻咽癌、成神经细胞瘤、口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞肿瘤、卵巢低度恶性潜在肿瘤、胰腺癌、外分泌胰腺癌、胰岛细胞癌、副鼻窦和鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、嗜铬细胞瘤癌症、垂体癌、浆细胞赘生物、前列腺癌、横纹肌肉瘤、直肠癌、肾癌、肾细胞癌、唾液腺癌、塞

扎里综合征(Sezary syndrome)、皮肤癌、皮肤T细胞淋巴瘤、皮肤癌、卡波西氏肉瘤、皮肤癌、黑素瘤、小肠癌、软组织肉瘤、软组织肉瘤、睾丸癌、恶性胸腺瘤、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、肉瘤、儿童罕见癌症、阴道癌、外阴癌、维尔姆斯氏肿瘤、肝细胞癌、血液学癌症或其任何组合。在一些实施方案中,癌症是侵袭性的。在一些实施方案中,癌症是转移性癌症。在一些实施方案中,癌症是晚期癌症。在一些实施方案中,癌症是抗药性癌症。

[0734] 在多种实施方案中,“转移性癌症”指的是从其原始部位扩散(转移)到身体的另一区域的癌症。几乎所有的癌症具有扩散的潜能。转移是否发生取决于许多肿瘤细胞因素的复杂相互作用,包括癌症的类型、肿瘤细胞的成熟(分化)程度、癌症存在的位置和时间,以及其他不完全了解的因素。转移以三种方式扩散—通过从肿瘤局部延伸到周围组织,通过血流扩散到远处部位或者通过淋巴系统扩散到邻近或远处的淋巴结。每种癌症可以具有典型的扩散途径。肿瘤被称为原发部位(例如已经扩散到脑的乳腺癌被称为脑的转移性乳腺癌)。

[0735] 在多种实施方案中,“抗药性癌症”指的是获得对化学疗法的抗性的癌细胞。癌细胞可以通过一系列机制获得对化学疗法的抗性,所述机制包括药物靶的突变或过表达、药物的失活或药物从细胞中的消除。在对化学疗法初始响应之后复发的肿瘤可能对多种药物具有抗性(它们是多重抗药性的)。在常规的抗药性观点中,肿瘤群体中的一个或若干个细胞获得赋予抗药性的遗传变化。因此,抗药性的原因尤其是:a)一些未被化学疗法杀死的细胞发生突变(改变)并且变得对药物具有抗性。一旦它们繁殖,可能存在比对化学疗法敏感的细胞更具有抗性的细胞;b)基因扩增。癌细胞可能产生数百个特定基因的拷贝。这种基因触发蛋白质的过度产生,使得抗癌药物无效;c)癌细胞可能使用被称为p-糖蛋白的分子将药物排出细胞,就像药物进入细胞一样快;d)癌细胞可能停止吸收药物,因为将药物运输穿过细胞壁的蛋白质停止工作;e)癌细胞可能学会如何修复由一些抗癌药物引起的DNA断裂;f)癌细胞可能发展出使药物失活的机制。多重抗药性的一个主要原因是P-糖蛋白(P-gp)的过表达。该蛋白质是一种临床上重要的转运蛋白质,属于细胞膜转运蛋白的ATP结合盒家族。它可以通过ATP依赖性机制将包含抗癌药物的底物排出肿瘤细胞;g)具有活化RAS突变的细胞和肿瘤对大多数抗癌剂具有相对抗性。因此,对化学疗法中使用的抗癌剂的抗性是恶性紊乱的治疗失败的主要原因,诱发肿瘤变得具有抗性。抗药性是癌症化学疗法失败的主要原因。

[0736] 在多种实施方案中,“抗性癌症”指的是如上文描述的抗药性癌症。在一些实施方案中,“抗性癌症”指的是获得对任何治疗诸如化学疗法、放射疗法或生物疗法的抗性的癌细胞。

[0737] 在多种实施方案中,本发明涉及治疗受试者的癌症、遏制受试者的癌症、降低受试者的癌症的严重程度、降低受试者患上癌症的风险或抑制受试者的癌症,其中受试者先前已经用化学疗法、放射疗法或生物疗法治疗。

[0738] 在多种实施方案中,“化学疗法”指的是针对癌症的化学治疗,诸如直接杀死癌细胞的药物。这样的药物被称为“抗癌”药物或“抗肿瘤药”。现今的疗法使用超过100种药物来治疗癌症。为了治愈特定的癌症。当治愈不可能时,化学疗法被用于控制肿瘤生长;在外科手术疗法或放射疗法之前缩小肿瘤;缓解症状(诸如疼痛);以及破坏在通过外科手术去除已知的肿瘤之后可能存在的微小癌细胞(被称为辅助疗法)。给予辅助疗法以防止可能的癌

症复发。

[0739] 在多种实施方案中，“放射疗法(Radiotherapy)”(在本文中也被称为“放射疗法(Radiation therapy)”)指的是用于治疗疾病的高能x射线和类似射线(诸如电子)。许多患有癌症的人将接受放射疗法作为他们的治疗的一部分。这可以使用x射线从体外作为外部放射疗法给予或者从体内作为内部放射疗法给予。放射疗法通过破坏经治疗的区域中的癌细胞起作用。尽管正常细胞也可以受到放射疗法的损害，但它们通常可以自我修复。放射疗法治疗可以治愈一些癌症并且还可以减少外科手术后癌症复发的机会。它可以被用于减轻癌症症状。

[0740] 在多种实施方案中，“生物疗法”指的是在体内自然产生以破坏癌细胞的物质。存在若干种类型的治疗，包括：单克隆抗体、癌症生长抑制剂、疫苗和基因疗法。生物疗法也被称为免疫疗法。

[0741] 当本发明的化合物或药物组合物被施用以治疗癌性状况、遏制癌性状况、降低癌性状况的严重程度、降低患上癌性状况的风险或抑制癌性状况时，药物组合物还可以包含目前已知或以后开发的用于治疗多种类型的癌症的其他治疗剂或治疗方案，或者可以与所述其他治疗剂或治疗方案联合施用。其他治疗剂或治疗方案的实例包括但不限于放射疗法、免疫疗法、化学疗法、外科手术干预及其组合。

[0742] 在多种实施方案中，根据本发明的化合物与抗癌疗法组合施用。这样的疗法的实例包括但不限于：化学疗法、免疫疗法、放射疗法、生物疗法、外科手术干预及其组合。

[0743] 在多种实施方案中，该化合物通过单独地或与其他剂组合地施用如本文描述的化合物而与抗癌剂组合施用。

[0744] 在多种实施方案中，本发明的用于癌症治疗的组合物可以与现有的化学疗法药物一起使用，或者被制成与它们的混合物。这样的化学疗法药物包括例如烷基化剂、亚硝基脲剂、抗代谢物、抗肿瘤抗生素、源自植物的生物碱、拓扑异构酶抑制剂、激素疗法药物、激素拮抗剂、芳香化酶抑制剂、P-糖蛋白抑制剂、铂络合物衍生物、其他免疫治疗药物和其他抗癌剂。此外，它们可以与作为癌症治疗佐剂的白细胞减少症(嗜中性粒细胞)药物、血小板减少症药物、止吐药和癌症疼痛药物一起使用，用于患者的QOL恢复，或者被制成与它们的混合物。

[0745] 在多种实施方案中，本发明提供了调节细胞中c-MYC mRNA翻译的方法，该方法包括使如上文所定义的由式I、式II和/或式I(a)-式I(f)的结构和/或由表1中列出的结构表示的化合物与细胞接触，从而调节所述细胞中c-MYC mRNA翻译。在一些实施方案中，该方法通过调控c-MYC mRNA剪接来进行。在一些实施方案中，该方法通过包括或不包括非翻译区或外显子的替代用法来进行。在一些实施方案中，该方法通过调控c-MYC mRNA修饰来进行。在一些实施方案中，该方法通过调控RNA结合蛋白与c-MYC mRNA的相互作用从而改变mRNA的定位来进行。在一些实施方案中，该方法通过调控c-MYC mRNA在细胞质中的定位来进行。在一些实施方案中，该方法通过调控核糖体或核糖体辅助因子到c-MYC mRNA来进行。在一些实施方案中，该方法通过减少细胞中c-MYC蛋白的量来进行。

[0746] 本发明还提供了调控细胞中c-MYC mRNA转录的方法，该方法包括使如上文所定义的由式I、式II和/或式I(a)-式I(f)的结构和/或由表1中列出的结构表示的化合物与细胞接触，从而调控所述细胞中c-MYC mRNA转录。在一些实施方案中，该方法通过调控c-MYC

mRNA剪接来进行。在一些实施方案中，该方法通过包括或不包括非翻译区或外显子的替代用法来进行。在一些实施方案中，该方法通过调控c-MYC mRNA修饰来进行。在一些实施方案中，该方法通过调控RNA结合蛋白与c-MYC mRNA的相互作用从而改变mRNA的定位来进行。在一些实施方案中，该方法通过调控c-MYC mRNA在细胞质中的定位来进行。在一些实施方案中，该方法通过调控核糖体或核糖体辅助因子到c-MYC mRNA来进行。在一些实施方案中，该方法通过减少细胞中c-MYC蛋白的量来进行。

[0747] 在多种实施方案中，本发明涉及破坏癌细胞的方法，该方法包括提供本发明的化合物，并且在有效破坏所接触的癌细胞的条件下使癌细胞与所述化合物接触。根据破坏癌细胞的多种实施方案，待破坏的细胞可以被定位在体内或者离体定位(即，定位在培养物中)。

[0748] 本发明的仍另外的方面涉及治疗或预防癌性状况的方法，该方法包括提供本发明的化合物，并且然后以有效地治疗或预防癌性状况的方式向患者施用有效量的化合物。

[0749] 根据一种实施方案，待治疗的患者的特征在于存在癌前状况，并且该化合物的施用有效地防止癌前状况发展成癌性状况。这可以通过在癌前细胞进一步发展成癌性状态之前或同时破坏癌前细胞来发生。

[0750] 根据其他实施方案，待治疗的患者的特征在于存在癌性状况，并且该化合物的施用有效地引起癌性状况的消退或抑制癌性状况的生长，即完全停止其生长或降低其生长速率。这优选地通过破坏癌细胞来发生，而不管它们在患者体内的位置如何。也就是说，癌细胞是否被定位在原发肿瘤部位处，或者癌细胞是否已经转移并在患者体内产生继发性肿瘤。

[0751] 如本文使用的，受试者或患者指的是任何哺乳动物患者，包括但不限于人类和其他灵长类动物、犬、猫、马、牛、绵羊、猪、大鼠、小鼠和其他啮齿动物。在多种实施方案中，受试者是雄性。在一些实施方案中，受试者是雌性。在一些实施方案中，虽然如本文描述的方法可用于治疗雄性或雌性。

[0752] 当施用本发明的化合物时，它们可以被全身施用，或者可选择地，它们可以被直接施用到存在癌细胞或癌前细胞的特定部位。因此，施用可以以有效地将化合物或药物组合物递送至癌细胞或癌前细胞的任何方式来完成。示例性施用模式包括但不限于口服、局部、经皮、肠胃外、皮下、静脉内、肌内、腹膜内、通过鼻内滴注、通过腔内或膀胱内滴注、眼内、动脉内、病灶内或通过应用到粘膜(诸如鼻、喉和支气管的粘膜)施用化合物或组合物。

[0753] 呈现以下实施例以便更全面地说明本发明的优选实施方案。然而，它们决不应当被解释为限制本发明的宽范围。

实施例

[0754] 实施例1

[0755] 本发明的化合物的一般合成细节(方案1-方案22)

[0756] 一般方法

[0757] 除非另有说明，否则所有试剂均为商业级，并且按原样使用而无需进一步纯化。除非另有说明，否则试剂级溶剂用于所有情况。使用预涂覆的硅胶F-254板(厚度:0.25mm)进行薄层色谱法。在Bruker Bruker Avance400MHz或Avance III 400MHz光谱仪上记录^{1}H-

NMR和^{19}F-NMR光谱。使用残留溶剂作为内标，化学位移以ppm表示。分裂模式被指定为s(单峰)、d(双峰)、dd(双峰的双峰)、t(三重峰)、dt(三重峰的双峰)、q(四重峰)、m(多重峰)和brs(宽单峰)。

[0758] 缩写

[0759] AcOH乙酸

[0760] amphos双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦

[0761] Boc叔丁氧基羰基

[0762] BuLi正丁基锂

[0763] t-BuLi叔丁基锂

[0764] DBU 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯

[0765] dppb 1,4-双(二苯基膦基)丁烷

[0766] dppf 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁

[0767] DCM二氯甲烷

[0768] DCE 1,2-二氯乙烷

[0769] DIBAL-H二异丁基氢化铝

[0770] DIPEAN,N-二异丙基乙胺

[0771] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[0772] DMAN,N-二甲基乙酰胺

[0773] DMAP 4-二甲氨基吡啶

[0774] DME 1,2-二甲氧基乙烷

[0775] DMSO二甲基亚砜

[0776] DPPA二苯基磷酰基叠氮化物

[0777] DTBF 1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁

[0778] EDC.HCl N-(3-二甲基氨基丙基)-N′-乙基碳二亚胺盐酸盐

[0779] HATU[O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲-六氟磷酸盐]

[0780] HPLC高效液相色谱法

[0781] MsCl甲磺酰氯

[0782] NBS N-溴代琥珀酰亚胺

[0783] $POBr_3$氧溴化磷(V)

[0784] Py-HBr_3三溴化吡啶鎓

[0785] SEM 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基

[0786] T3P丙基膦酸酐

[0787] TBAF四丁基氟化铵

[0788] TCFH N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐

[0789] TFA三氟乙酸

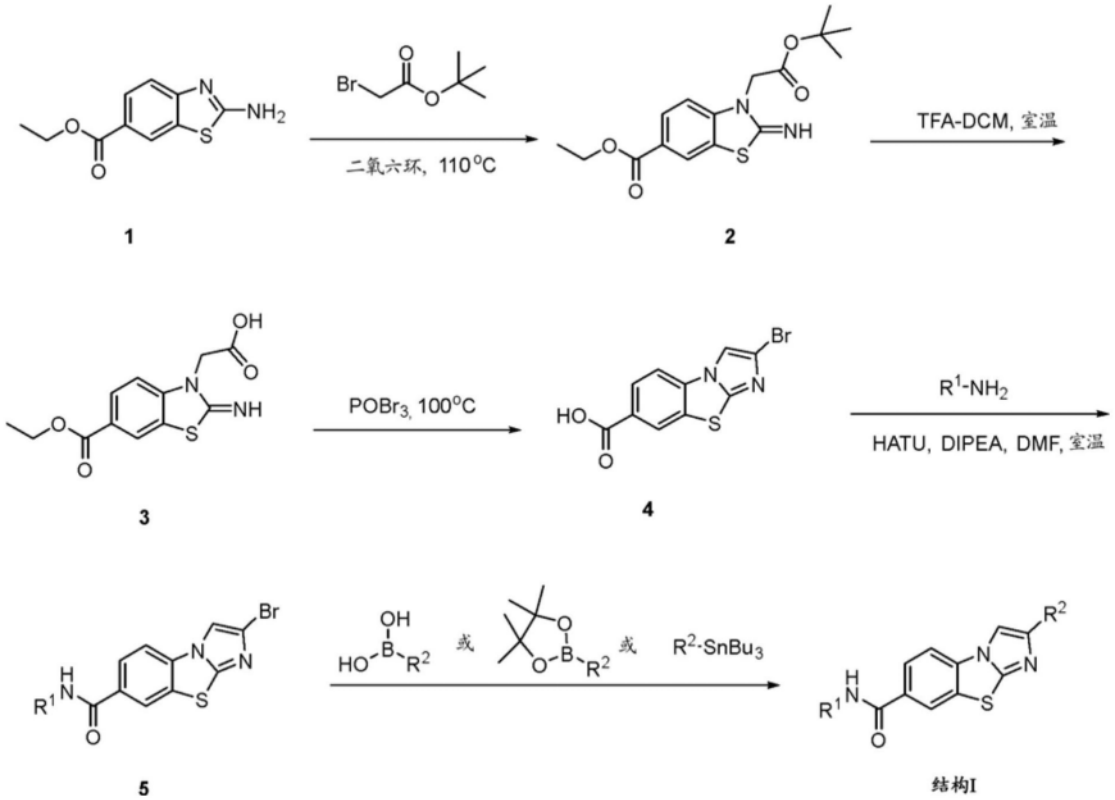
[0790] THF四氢呋喃

[0791] TMS-OTf三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯

[0792] 本发明的化合物的一般合成

[0793] 苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑化合物，结构I的合成

[0794]

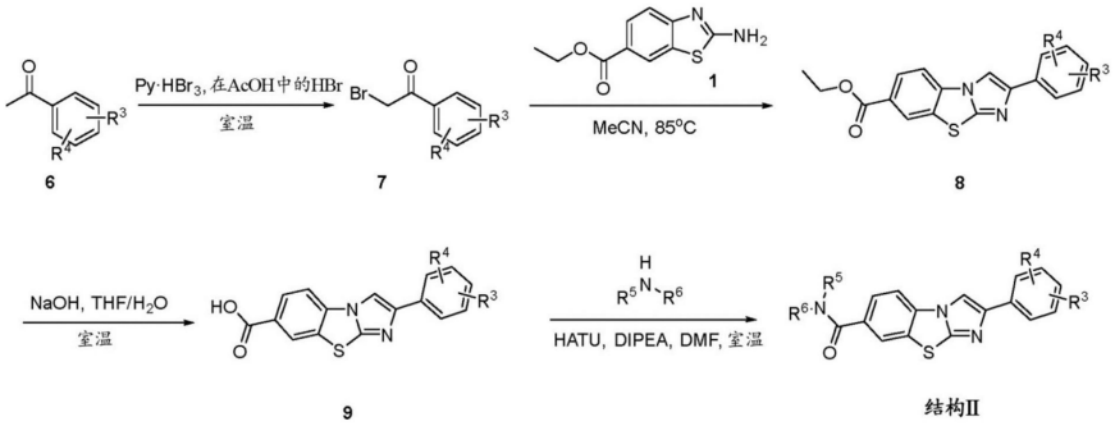


[0795] 方案1.苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑化合物,结构I的第一代合成。

[0796] 合成的第一步涉及2-氨基苯并噻唑-6-甲酸乙酯1与溴乙酸叔丁酯在升高的温度的烷基化,提供烷基化中间体2。叔丁基基团使用TFA-DCM的混合物去除以产生羧酸中间体3。在升高的温度用氧溴化磷(V)处理羧酸中间体3导致分子内环化,以形成苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑中间体4。中间体4的左手侧(LHS)的酸部分通过与多种胺的HATU介导的偶联被精制成酰胺,提供酰胺中间体5。合成顺序的最终步骤涉及钯催化的交叉偶联以在杂环中间体5的溴取代基处引入芳基/杂芳基组成部分。引入R^2的交叉偶联配偶体(partner)包括多种硼酸/硼酸酯(Suzuki-Miyaura偶联)或多种有机锡烷试剂(Stille偶联),以提供具有多种右手侧(RHS)的最终化合物,结构I。

[0797] 苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑化合物,结构II的合成

[0798]

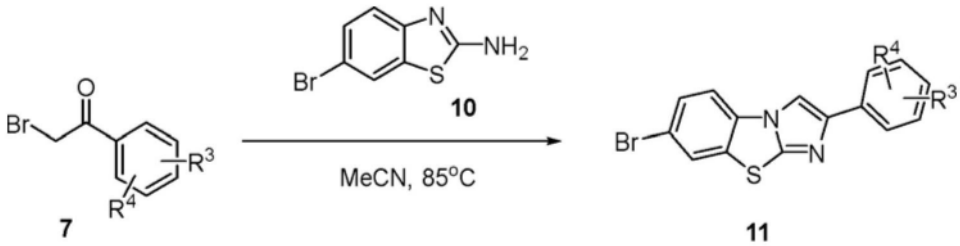


[0799] 方案2.苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑化合物,结构II的第二代合成。

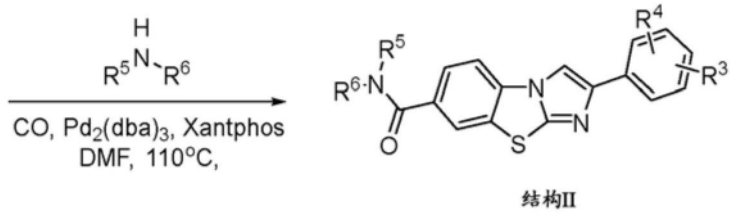
[0800] 合成的第一步涉及在乙酸中的HBr的存在下,使用三溴化吡啶鎓对多种被取代的

芳基甲基酮6的α-羰基位置的溴化，提供被取代的苯甲酰甲基溴中间体7。这些中间体7有利于最终化合物，结构II的右手侧(RHS)的准备好的多样化(ready diversification)。中间体7经历烷基化反应，随后是在升高的温度用2-氨基苯并噻唑-6-甲酸乙酯1进行分子内环化，以形成酯苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑中间体8。用氢氧化钠在水/THF中的混合物水解酯中间体8提供酸中间体9。最终步骤涉及多种伯胺/仲胺与酸中间体9的使用HATU作为偶联试剂的酰胺偶联，给予具有多种左手侧(LHS)酰胺的最终化合物，结构II。

[0801] 苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑化合物，结构II的可选择的合成



[0802]

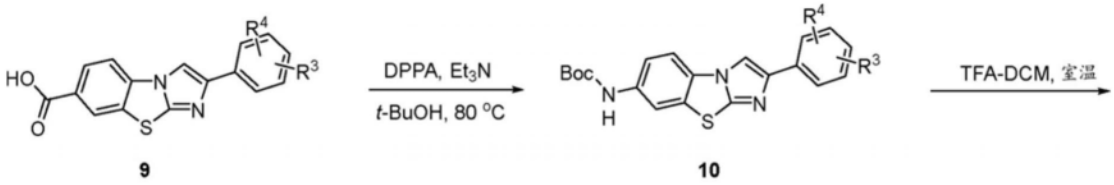


结构II

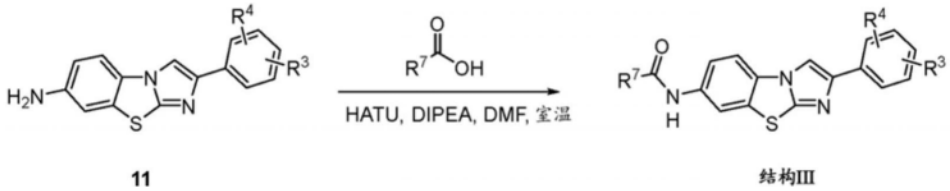
[0803] 方案3.苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑化合物，结构II的可选择的合成。

[0804] 第一步涉及在被取代的苯甲酰甲基溴中间体7(如在方案2中)和2-氨基-6-溴苯并噻唑10之间在升高的温度的“一锅”烷基化和分子内环化反应，提供7-溴-2-芳基-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑中间体11。溴杂环中间体11被用作在升高的温度最终钯催化的氨基羰基化反应的关键起始材料。在该最终钯催化的氨基羰基化反应中使用多种伯胺/仲胺，以提供多种左手侧(LHS)酰胺，结构II。

[0805] 反向酰胺苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑化合物，结构III的合成



[0806]



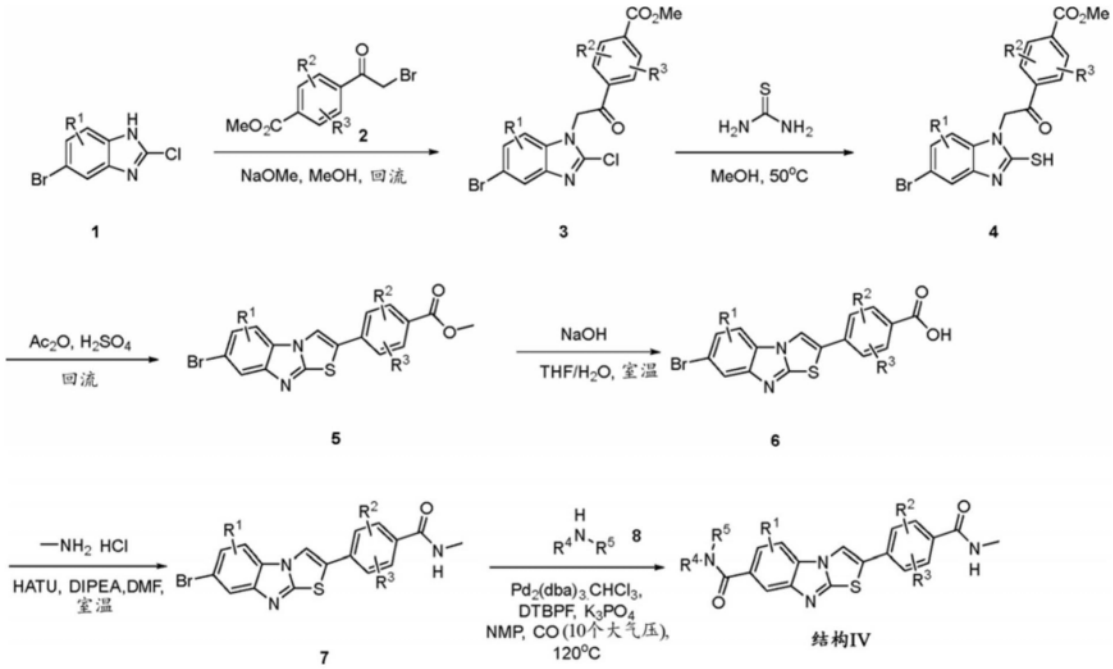
[0807] 方案4.反向酰胺苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑化合物，结构III的合成。

[0808] 合成的第一步经由库尔提斯重排(Curtius Rearrangement)使用二苯基磷酰基叠氮化物(DPPA)和叔丁醇在三乙胺的存在下在升高的温度进行，提供N-Boc胺中间体10。使用TFA在DCM中的混合物对中间体10的N-Boc脱保护使得能够容易获得7-氨基-2-芳基-苯并

[d]咪唑并[2,1-b]噻唑中间体11。最终步骤涉及胺中间体11与多种羧酸使用HATU作为偶联试剂的酰胺偶联，以提供期望的左手侧(LHS)反向酰胺，结构III。

[0809] 4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺化合物，结构IV的合成

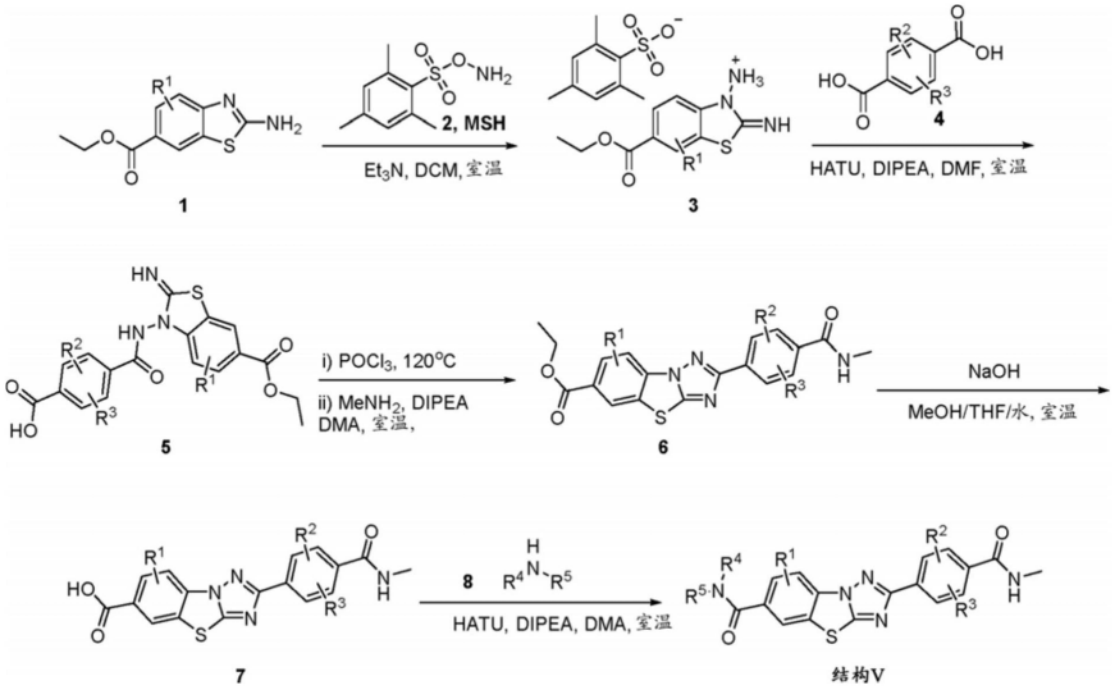
[0810]



[0811] 方案5．4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺化合物，结构IV的合成。

[0812] 合成的第一步涉及R^1取代的5-溴-2-氯-1H-苯并[d]咪唑1与被取代的苯甲酰甲基溴2的烷基化，提供N-烷基化中间体3。硫醇部分通过2-氯苯并咪唑中间体3与硫脲在升高的温度的反应来引入，以形成中间体4。第三步涉及使用乙酸酐和硫酸的“一锅”乙酰化和分子内环化，以产生三环苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑酯中间体5。使用氢氧化钠在水/THF中的混合物水解甲酯中间体5给出羧酸中间体6。使用HATU作为偶联试剂在羧酸中间体6和甲胺盐酸盐之间的酰胺偶联反应提供重要的甲酰胺中间体7。中间体7的溴杂芳基部分被用于在升高的温度与多种伯胺/仲胺进行最终钯催化的氨基羰基化反应，以给予最终左手侧(LHS)酰胺，结构IV。

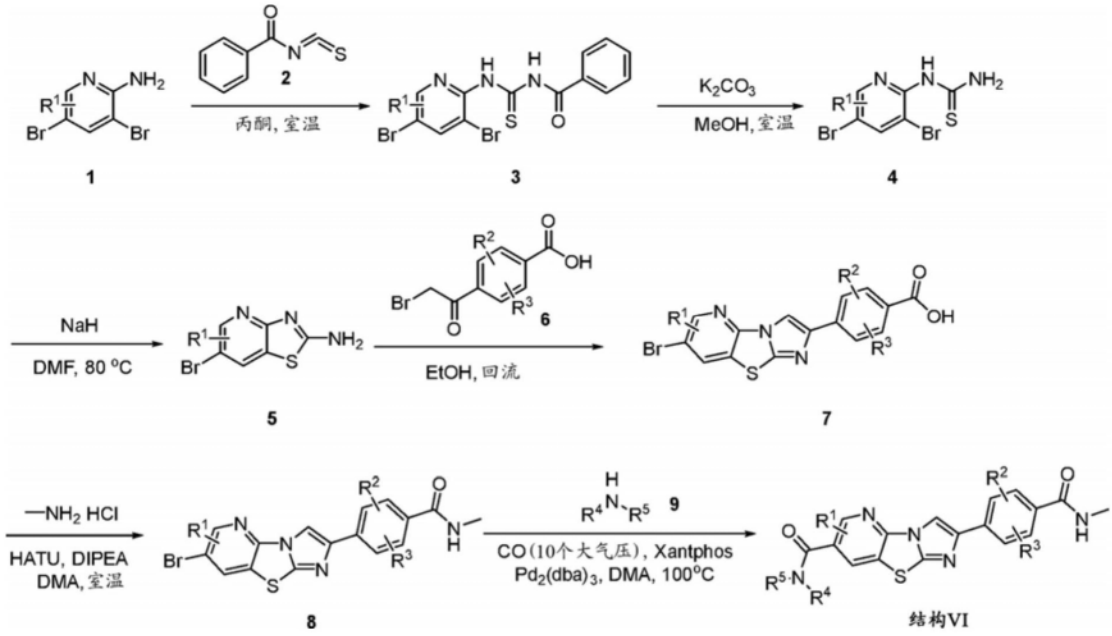
[0813] 4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺化合物，结构V的合成

[0814] 

[0815] 方案6.4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺化合物,结构V的合成。

[0816] 合成的第一步涉及2-氨基苯并噻唑-6-甲酸乙酯1与O-(2,4,6-三甲基苯磺酰基)羟胺(MSH)2在DCM中的亲电胺化反应,提供盐中间体3。盐中间体3与不同的对苯二甲酸4使用HATU经历酰胺偶联反应,以提供单酰化中间体5。然后中间体5经历两步顺序(包括使用氧氯化磷(V)在升高的温度的分子内环化和酰胺化),随后是在碱性条件下用甲胺处理,以提供4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑中间体6。使用氢氧化钠在水/THF/MeOH中的混合物水解中间体6的乙酯部分提供羧酸中间体7。最终步骤涉及羧酸中间体7与多种伯胺/仲胺使用HATU作为偶联试剂的酰胺偶联,以提供最终左手侧(LHS)酰胺,结构V。

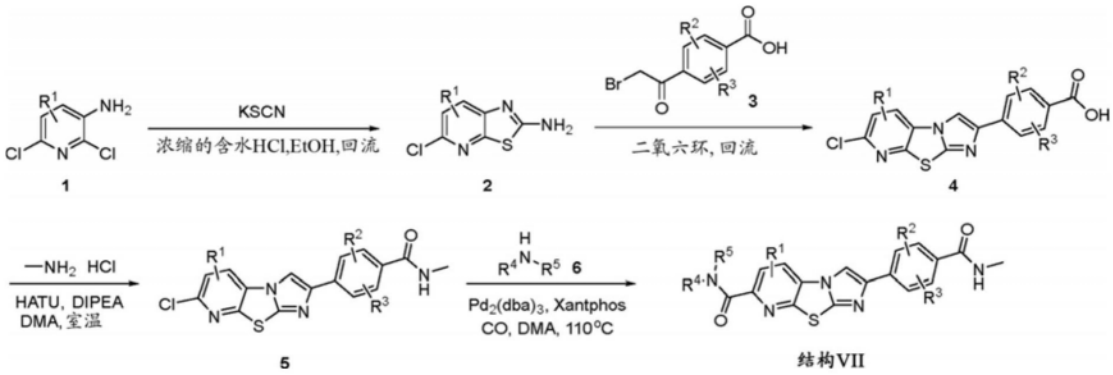
[0817] 4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-7-甲酰胺化合物,结构VI的合成

[0818] 

[0819] 方案7. 4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-7-甲酰胺化合物,结构VI的合成。

[0820] 合成的第一步涉及苯甲酰异硫氰酸酯2和2-氨基-3,5-二溴吡啶1在丙酮中的反应,提供苯甲酰硫脲中间体3。苯甲酰硫脲中间体3的碱介导的甲醇分解提供硫脲中间体4。随后,硫脲中间体4采用在DMF中的氢化钠在升高的温度的分子内环化提供6-溴噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺中间体5。合成的第四步涉及中间体5的氨基部分与4-甲酸取代的苯甲酰甲基溴6的烷基化,随后是在回流的乙醇中的分子内环化,以形成咪唑并噻唑并[4,5-b]吡啶苯甲酸中间体7。苯甲酸中间体7与甲胺盐酸盐使用HATU作为偶联试剂的酰胺偶联反应提供甲酰胺中间体8。在最终步骤中,中间体8的7-溴杂芳基部分在升高的温度使用多种伯胺/仲胺经历钯催化的氨基羰基化反应,以提供期望的4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-7-甲酰胺化合物,结构VI。

[0821] 4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-7-甲酰胺化合物,结构VII的合成

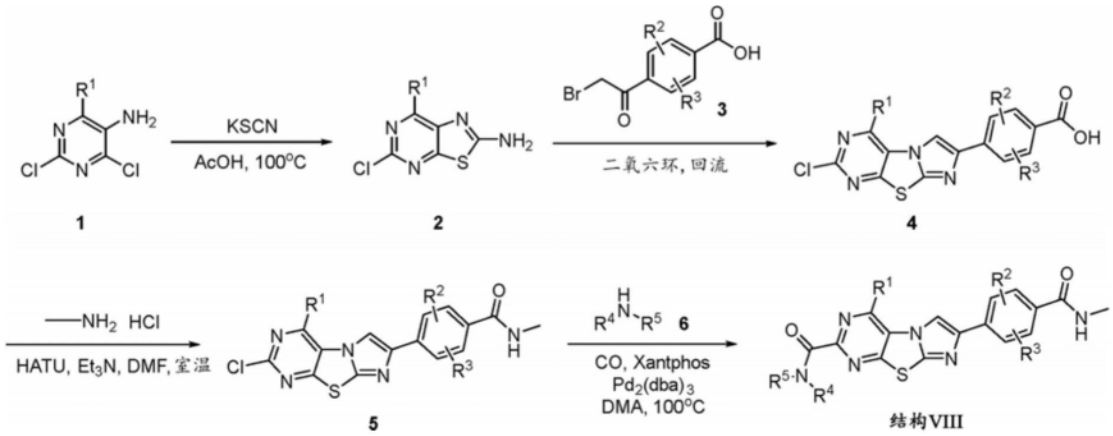
[0822] 

[0823] 方案8. 4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-7-甲酰胺化合物,结构VII的合成。

[0824] 合成的第一步涉及硫氰酸钾和被取代的2,6-二氯-3-吡啶胺1在回流的乙醇中在浓缩的含水盐酸的存在下的反应,提供5-氯噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺中间体2。第二步涉及

中间体2的氨基部分与4-甲酸取代的苯甲酰甲基溴3的烷基化，随后是在回流的二氧六环中的分子内环化，以形成咪唑并噻唑并[5,4-b]吡啶苯甲酸中间体4。苯甲酸中间体4与甲胺盐酸盐使用HATU作为偶联试剂的酰胺偶联反应提供甲酰胺中间体5。在最终步骤中，中间体5的7-氯杂芳基部分在升高的温度使用多种伯胺/仲胺经历钯催化的氨基羰基化反应，以提供期望的4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-7-甲酰胺化合物，结构VII。

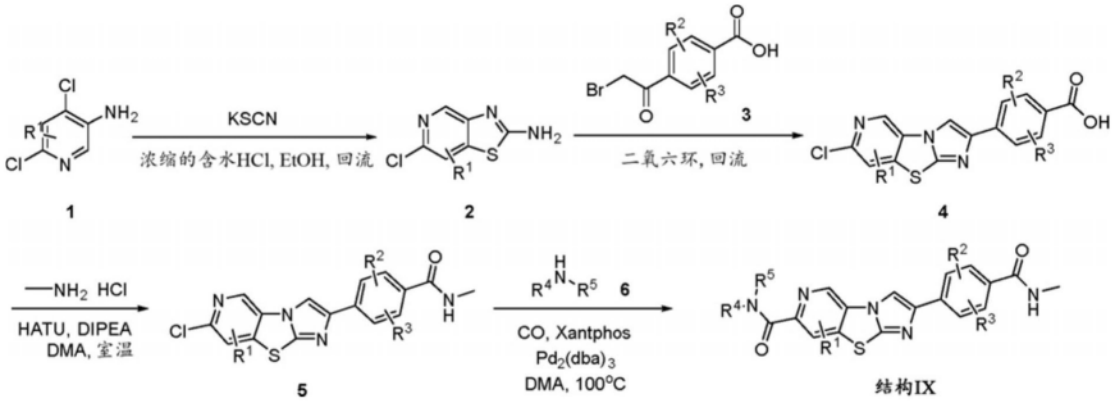
[0825] 4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-甲酰胺化合物，结构VIII的合成

[0826] 

[0827] 方案9. 4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-甲酰胺化合物，结构VIII的合成。

[0828] 合成的第一步涉及硫氰酸钾与6-取代的2,4-二氯嘧啶-5-胺1在乙酸中在升高的温度的反应，提供5-氯噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺中间体2。第二步涉及中间体2的氨基部分与4-甲酸取代的苯甲酰甲基溴3的烷基化，随后是在回流的二氧六环中的分子内环化，以产生(咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基)苯甲酸中间体4。苯甲酸中间体4与甲胺盐酸盐使用HATU作为偶联试剂的酰胺偶联反应提供甲酰胺中间体5。在最终步骤中，中间体5的2-氯咪唑部分在升高的温度使用多种伯胺/仲胺经历钯催化的氨基羰基化反应，以给予期望的4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-甲酰胺化合物，结构VIII。

[0829] 4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺化合物，结构IX的合成

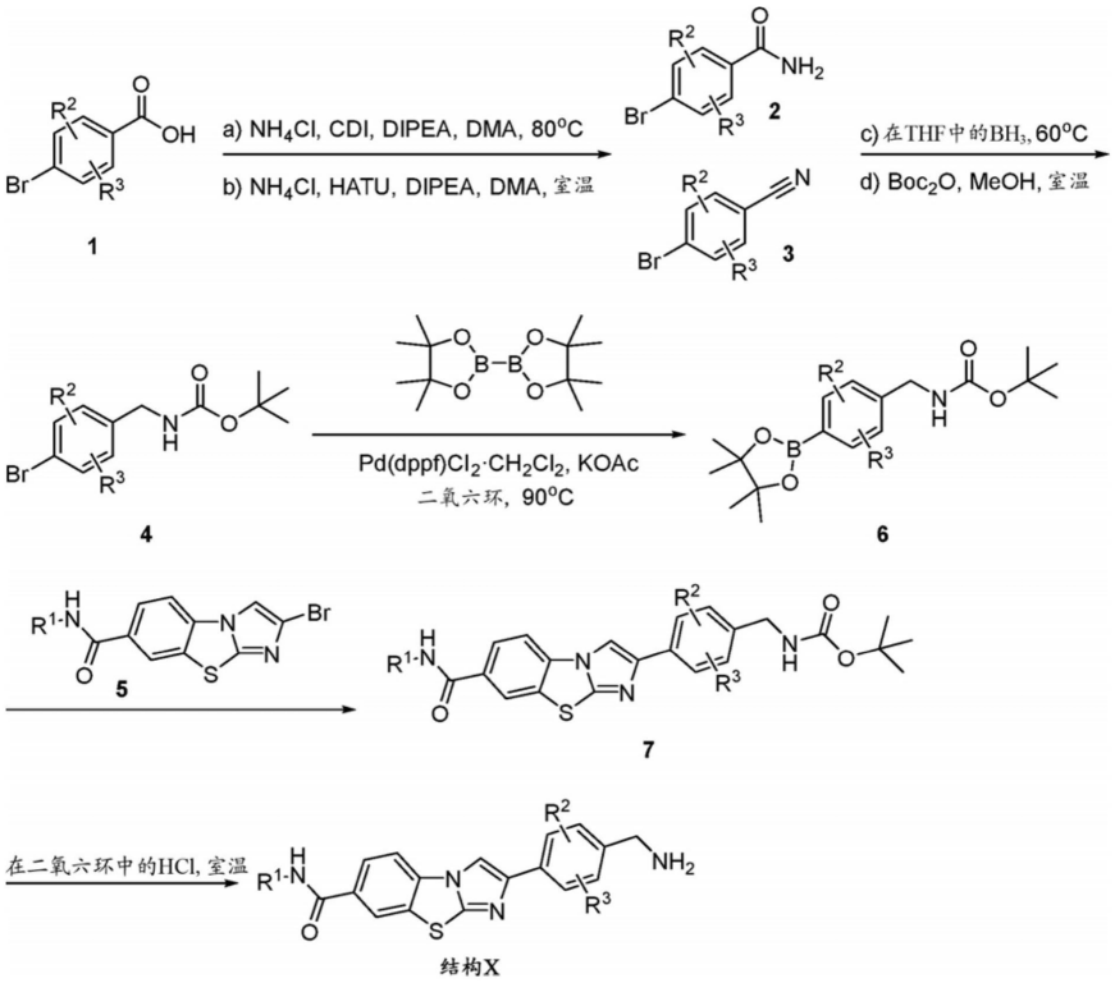
[0830] 

[0831] 方案10. 4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-

甲酰胺化合物，结构IX的合成。

[0832] 合成的第一步涉及硫氰酸钾与被取代的4,6-二氯吡啶-3-胺1在回流的乙醇中在浓缩的含水盐酸的存在下的反应，提供6-氯噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺中间体2。第二步涉及中间体2的氨基部分与4-甲酸取代的苯甲酰甲基溴3的烷基化，随后是在回流的二氧六环中的分子内环化，以产生咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)苯甲酸中间体4。苯甲酸中间体4与甲胺盐酸盐使用HATU作为偶联试剂的酰胺偶联反应提供甲酰胺中间体5。在最终步骤中，中间体5的7-氯杂芳基部分在升高的温度使用多种伯胺/仲胺经历钯催化的氨基羰基化反应，以给予期望的4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺化合物，结构IX。

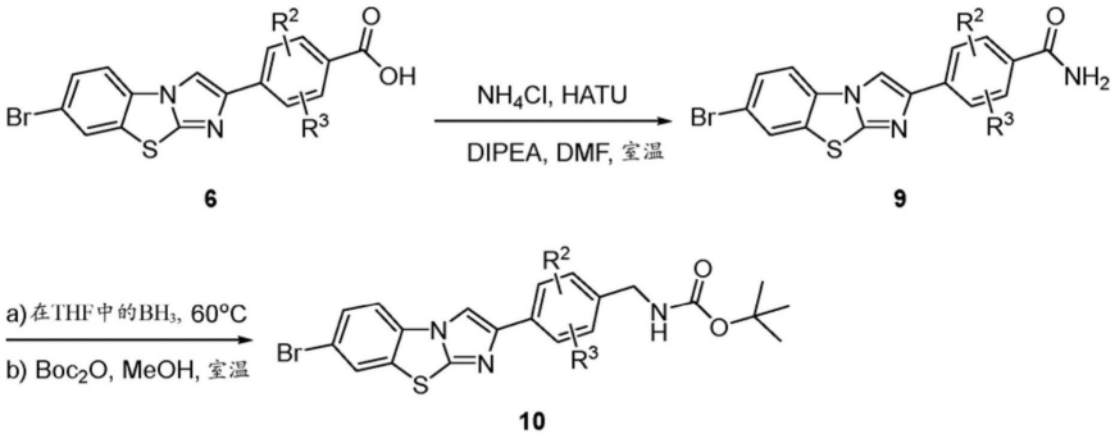
[0833] 4-(氨基甲基)苯基)苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺化合物，结构X的第一代合成

[0834] 

[0835] 方案11. 4-(氨基甲基)苯基)苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺化合物，结构X的第一代合成。

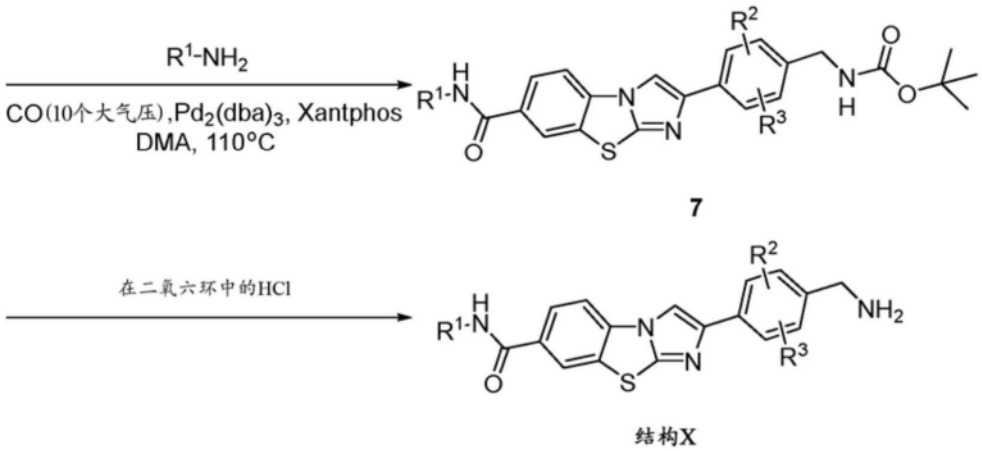
[0836] 合成的第一步涉及由被取代的芳基甲酸1的伯酰胺形成。这是使用氯化铵和偶联试剂诸如CDI或HATU以提供伯酰胺中间体2和腈中间体3实现的。在升高的温度使用在THF中的硼烷还原2或3的混合物以及随后的保护基团策略提供中间体4。芳基溴化物中间体4的钯介导的Miyaura硼化反应给出期望的芳基硼酸酯中间体6。中间体6容易用中间体5进行多样化以给出受保护的最终化合物7。7的酸介导的脱保护给予结构X。

[0837] 4-(氨基甲基)苯基)苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺化合物,结构X的第二代合成。



6 9 10

[0838]



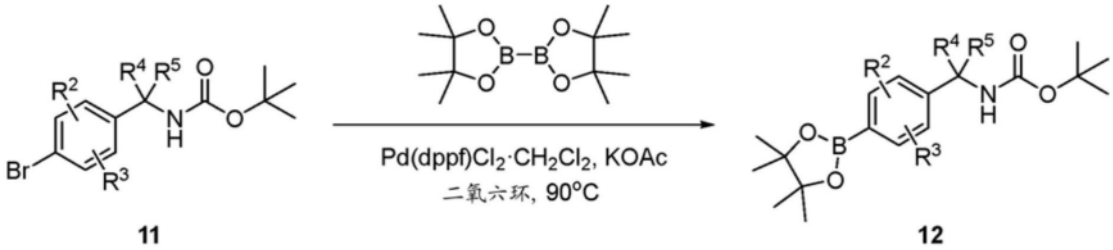
7 结构X

[0839] 方案12. 4-(氨基甲基)苯基)苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺化合物,结构X的第二代合成。

[0840] 替代的合成顺序涉及钯催化的Suzuki-Miyaura交叉偶联以在溴取代的杂环中间体5处引入芳基/杂芳基组成部分,以产生中间体7。合成顺序的最终步骤涉及中间体7的酸介导的N-Boc脱保护。

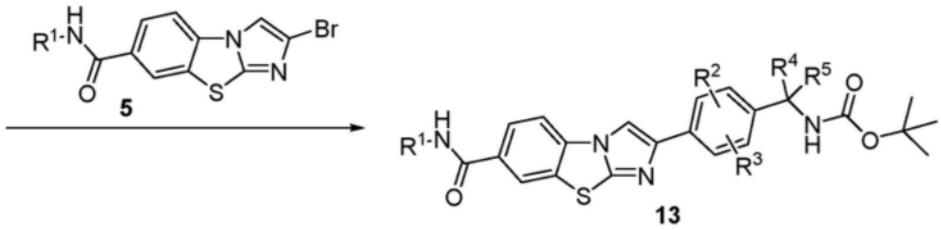
[0841] 合成的第一步涉及由被取代的芳基甲酸6(如在方案5中)开始的伯酰胺形成。这是使用氯化铵和偶联试剂诸如CDI或HATU以提供伯酰胺中间体9实现的。在升高的温度使用在THF中的硼烷还原中间体9以及随后的保护基团策略提供中间体10。使中间体10经受用期望的胺(如在方案3中)在升高的温度的钯催化的氨基羰基化,以提供中间体7。中间体7的酸介导的脱保护给出最终化合物,结构X。

[0842] 4-(被取代的氨基甲基)苯基)苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺化合物,结构XI的合成

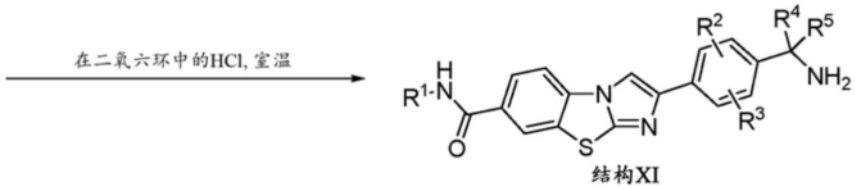


11 12

[0843]



5 13

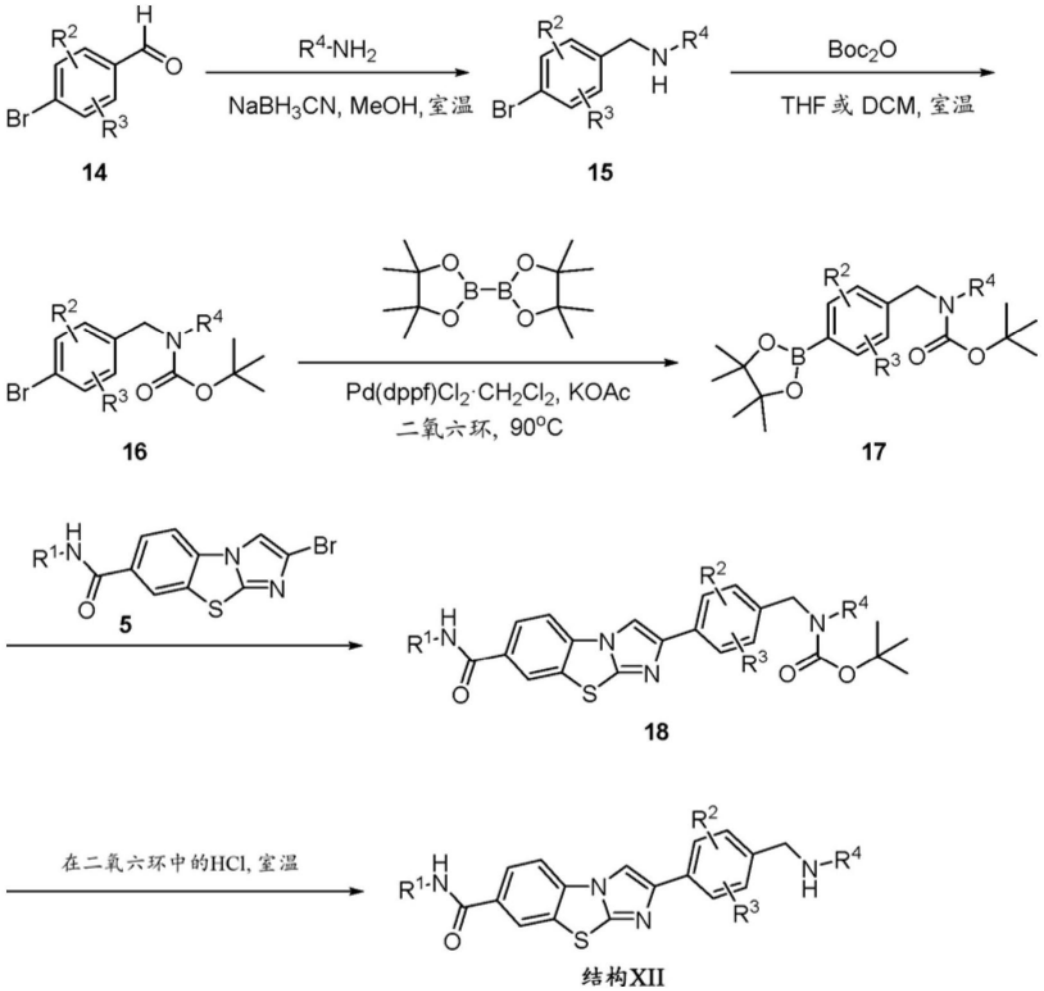


结构XI

[0844] 方案13. 4-(被取代的氨基甲基)苯基)苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺化合物,结构XI的合成。

[0845] 合成的第一步涉及芳基溴化物中间体11的钯介导的Miyaura硼化,以给出期望的芳基硼酸酯中间体12。中间体12经历钯介导的Suzuki-Miyaura交叉偶联,随后是酸介导的N-Boc脱保护反应,以产生最终化合物,结构XI。

[0846] 4-(N-取代的氨基甲基)苯基)苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺化合物,结构XII的合成

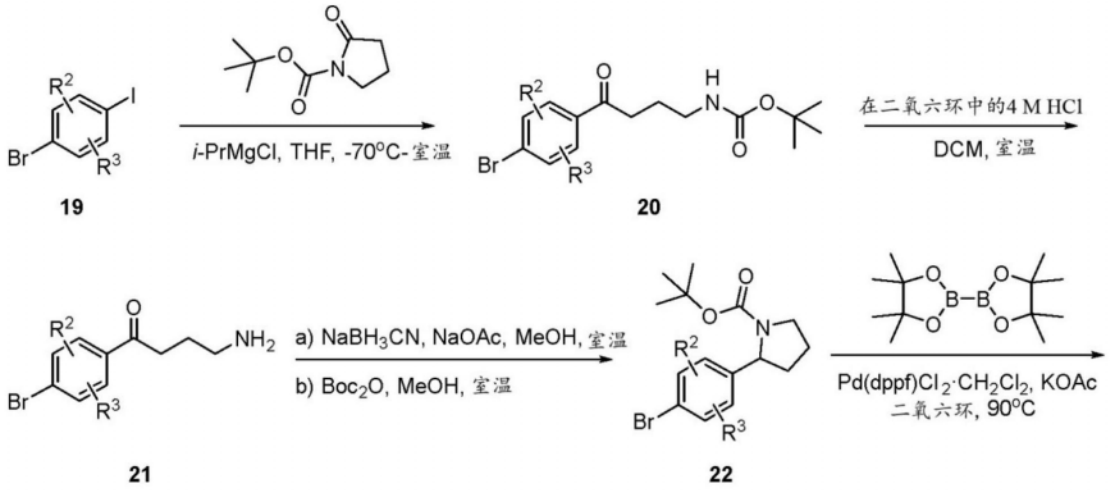


[0847]

[0848] 方案14. 4-(N-取代的氨基甲基)苯基)苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺化合物,结构XII的合成。

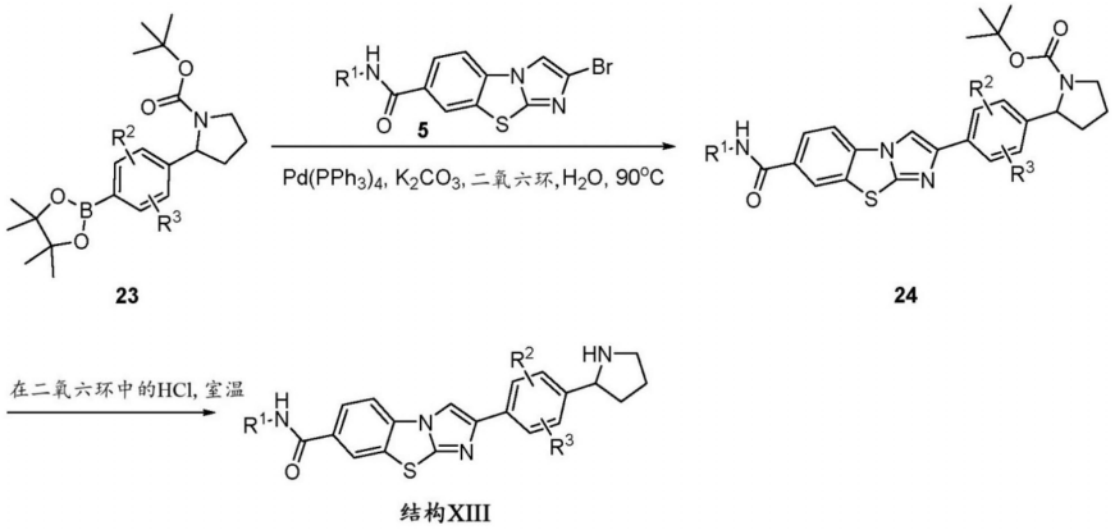
[0849] 合成的第一步涉及用多种胺还原胺化醛中间体14以产生中间体15。中间体15随后被保护以给出中间体16。中间体16经历如与方案11中概述的相同的合成程序,以产生最终化合物,结构XII。

[0850] 2-(4-(吡咯烷-2-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺化合物,结构XIII的合成



19 20 21 22

[0851]



23 5 24

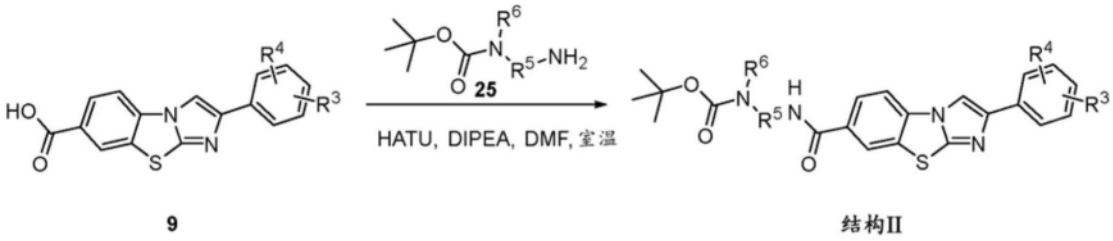
结构XIII

[0852] 方案15．2-(4-(吡咯烷-2-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺化合物,结构XIII的合成。

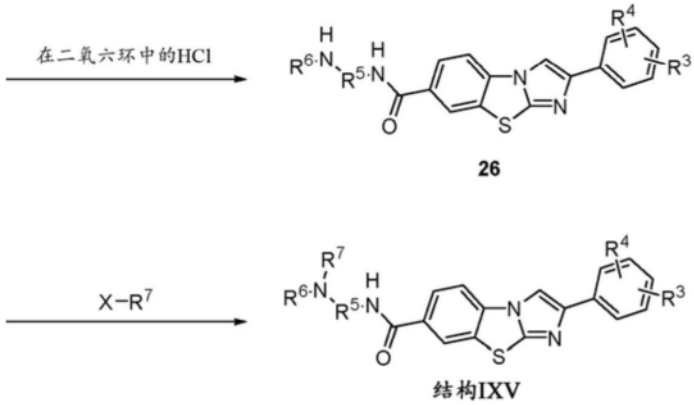
[0853] 合成的第一步涉及被取代的芳基碘中间体19的格氏试剂形成。所得到的格氏试剂与2-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯反应,以给出N-Boc芳基酮中间体20。中间体20在酸性条件下脱保护以产生中间体21。中间体16经历如与方案11中概述的相同的合成程序,以产生最终化合物,结构XIII。

[0854] 如果需要,中间体24通过手性HPLC/SFC分离以产生两种对映异构体。所得到的中间体使用酸性条件脱保护,以产生结构XIII的对映异构体。

[0855] 苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑化合物,结构IXV的合成



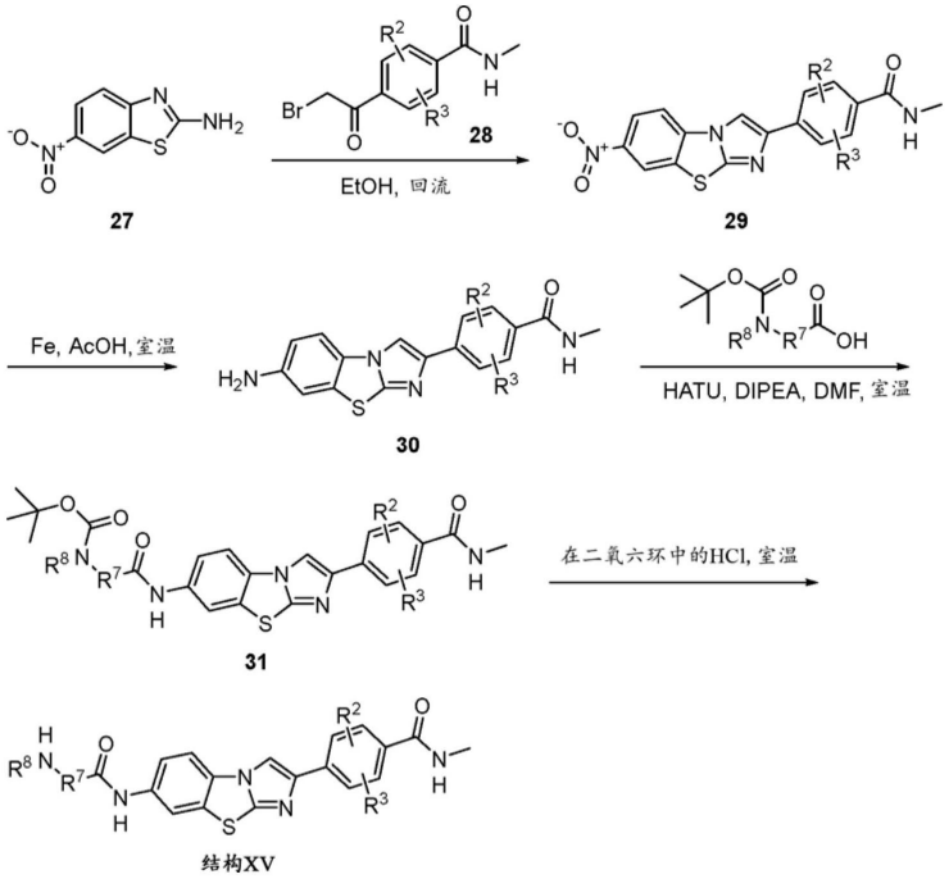
[0856]



[0857] 方案16.苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑化合物,结构IXV的合成。

[0858] 合成的第一步涉及由被取代的芳基甲酸1开始的酰胺形成。偶联使用诸如CDI或HATU的试剂和多种伯胺和仲胺来实现,以提供结构II(如在方案3中)。结构II的脱保护经由酸性条件(如在方案11中)实现,以产生中间体26。合成的最终步骤涉及中间体26用多种烷基卤化物进行烷基化,以给出结构IXV的最终化合物。

[0859] 反向酰胺苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑化合物,结构XV的合成

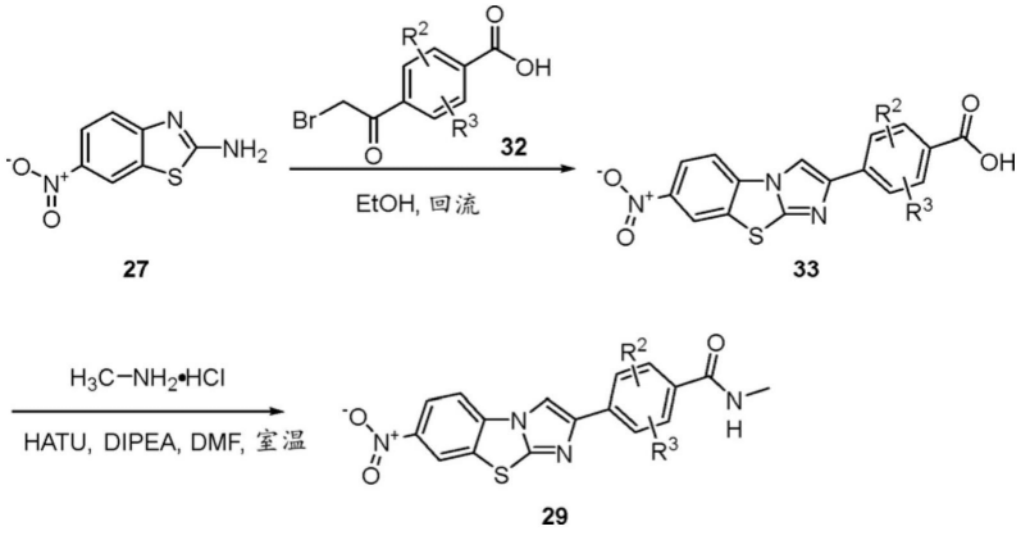


[0860]

[0861] 方案17.反向酰胺苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑化合物,结构XV的合成。

[0862] 第一步涉及在被取代的α-溴代酮中间体28和6-硝基苯并[d]噻唑-2-胺27之间在升高的温度的一锅烷基化、分子内环化反应,提供中间体29。硝基基团使用铁在乙酸中的混合物来还原,以提供中间体30。使中间体30经受与多种羧酸的HATU介导的酰胺偶联以给出中间体31。酸介导的脱保护产生最终化合物,结构XV。

[0863] 7-硝基-2-芳基-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑中间体29的可选择的合成



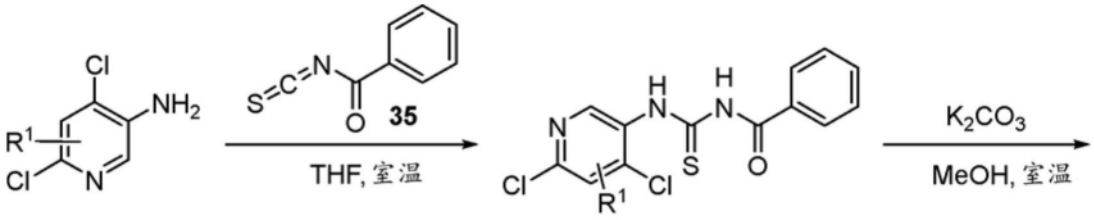
[0864]

[0865] 方案18. 7-硝基-2-芳基-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑中间体29的可选择的合成。

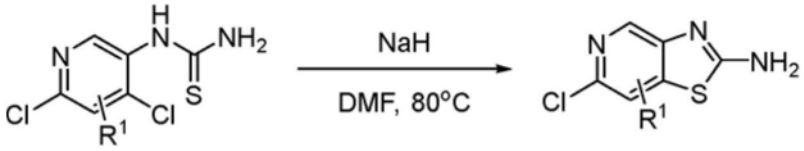
[0866] 第一步涉及在被取代的α-溴代酮中间体32和6-硝基苯并[d]噻唑-2-胺27之间在升高的温度的一锅烷基化、分子内环化反应,提供中间体33。使中间体33经受与甲胺盐酸盐

的HATU介导的酰胺偶联以给出中间体29。

[0867] 6-氯噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺中间体2的可选择的合成



[0868] 1 36



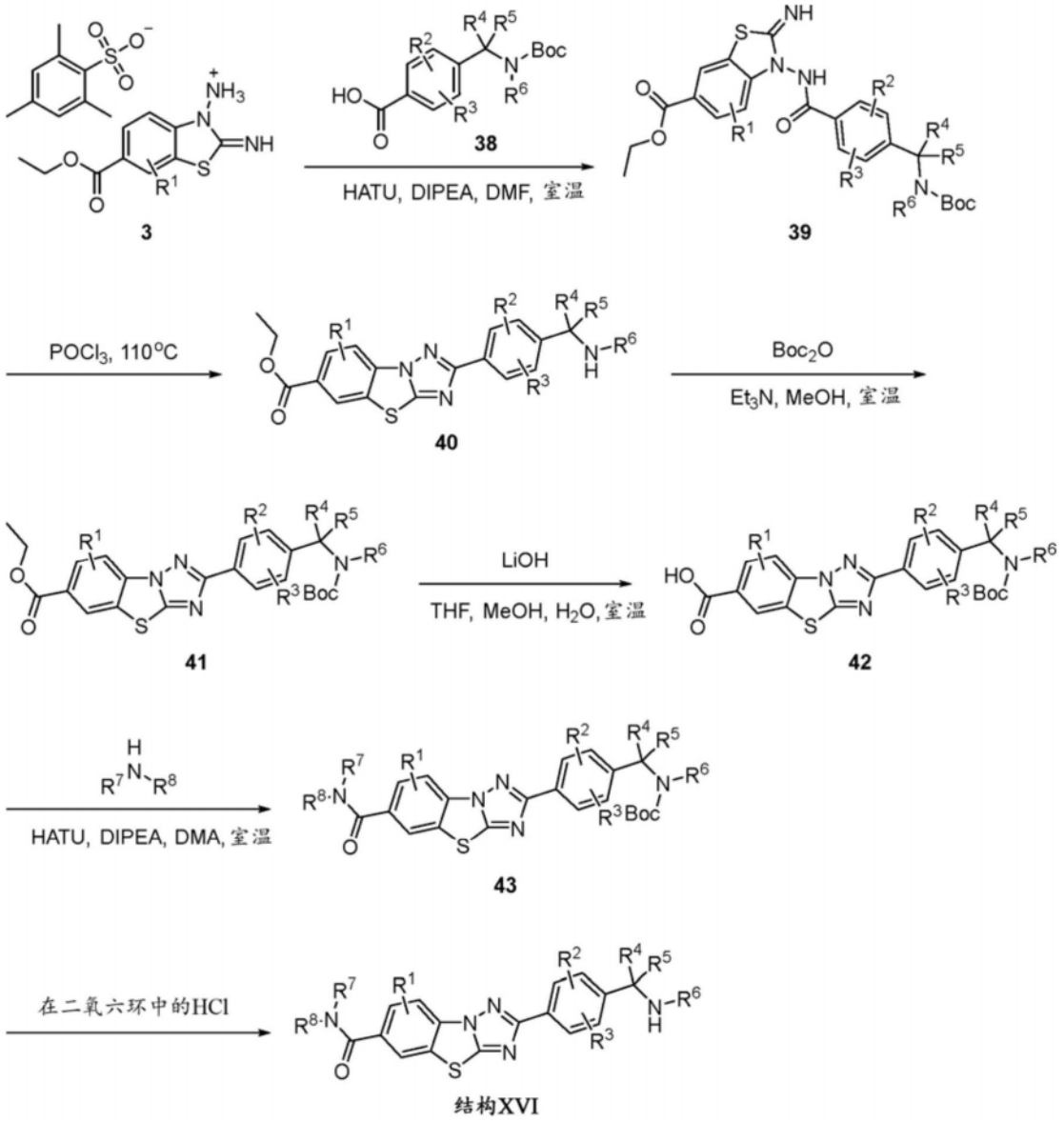
37 2

[0869] 方案19. 6-氯噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺中间体2(如在方案10中)的可选择的合成。

[0870] 合成的第一步涉及苯甲酰异硫氰酸酯35与被取代的4,6-二氯吡啶-3-胺1在THF中的反应,以产生中间体36。中间体36的碱介导的脱保护提供硫脲中间体37。使中间体37经受在升高的温度由在DMF中的氢化钠介导的分子内环化,以提供中间体2(如在方案10中)。

[0871] 4-(被取代的氨基甲基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺化合物,结构XVI的合成

[0872]

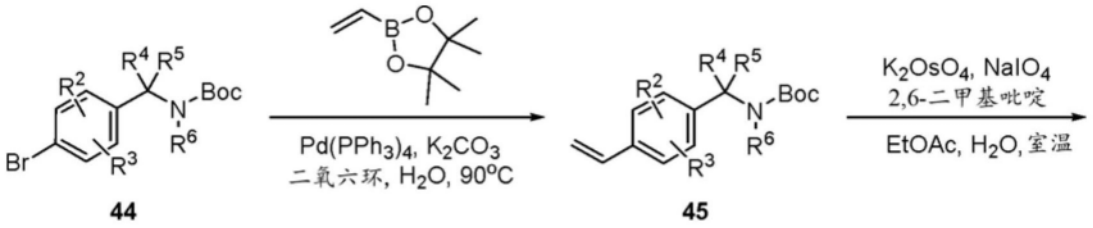


[0873] 方案20.4-(被取代的氨基甲基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺化合物,结构XVI的合成。

[0874] 使合成中间体3的第一步经受与多种羧酸的HATU介导的酰胺偶联,以给出中间体39。使中间体39经受使用氧氯化磷(V)在升高的温度的分子内环化,以产生中间体40。中间体40随后用Boc_2O在碱性条件下处理,以给出中间体41。用在水/THF/MeOH的混合物中的氢氧化锂水解酯中间体41提供羧酸中间体42。使中间体42经受与各种各样的伯胺/仲胺的HATU介导的酰胺偶联,以产生中间体43。酸介导的脱保护反应给出化合物,结构XVI。

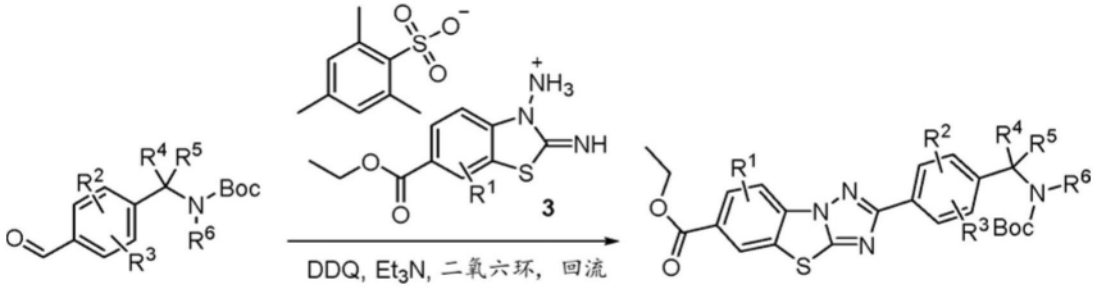
[0875] 如果需要,中间体43通过手性HPLC/SFC分离以产生两种对映异构体。所得到的中间体使用酸性条件脱保护,以产生结构XVI的对映异构体。

[0876] 中间体41的第二代合成



44 45

[0877]



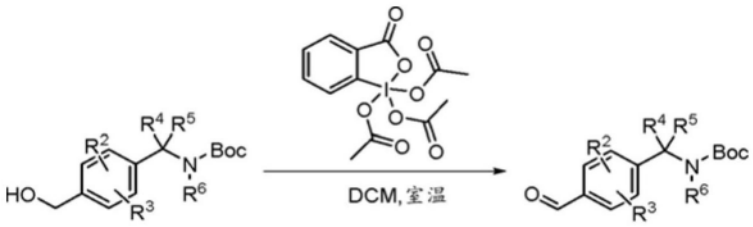
46 3 41

[0878] 方案21.中间体41(如在方案20中)的第二代合成。

[0879] 合成的第一步涉及钯介导的Suzuki-Miyaura偶联反应,以在中间体44上引入乙烯基取代基,以产生中间体45。使中间体45经受氧化以产生醛中间体46。合成的最终步骤涉及在中间体46和中间体3之间的氧化分子间环化,以给出酯中间体41。

[0880] 中间体46的可选择的合成

[0881]



47 46

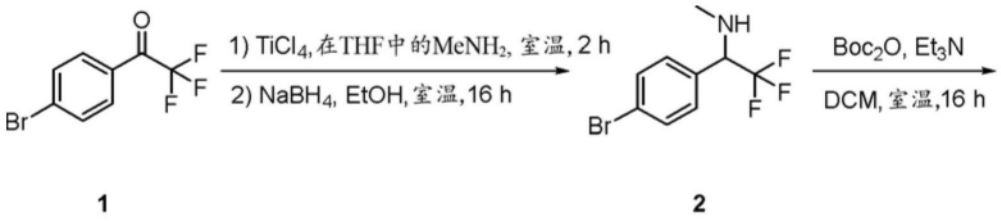
[0882] 方案22.中间体46(如在方案21中)的可选择的合成。

[0883] 该合成步骤涉及使用戴斯-马丁过碘烷(Dess-Martin periodinane)或其他氧化剂来氧化苄醇中间体47,以产生醛中间体46。

[0884] 实施例2

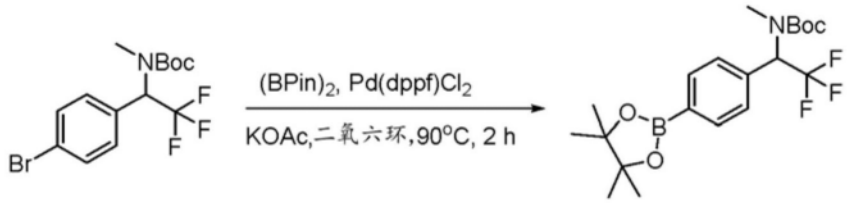
[0885] 本发明的化合物的多种中间体的合成细节(方案23-方案66)

[0886] 甲基(2,2,2-三氟-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(中间体A)



1 2

[0887]



3 中间体A

[0888] 方案23

[0889] 步骤1:1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟-N-甲基乙-1-胺

[0890] 在室温在氮气气氛下,向1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(2.50g,9.88mmol)在THF(25mL)中的搅拌的溶液添加四氯化钛(11.24g,59.26mmol)和甲胺在THF(19mL,38.00mmol)中的2M溶液。将所得到的混合物在室温搅拌持续另外的2h。将所得到的溶液用己烷(500mL)稀释。将沉淀的固体过滤出。将滤液在减压下浓缩。残余物用乙醇(25mL)溶解,随后添加硼氢化钠(0.75g,19.83mmol)。将所得到的混合物在室温搅拌持续另外的16h。将反应用水(100mL)猝灭并且用乙酸乙酯(3×150mL)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液在减压下浓缩,以提供作为无色油的1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟-N-甲基乙-1-胺。

[0891] 收率:1.30g(49%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.56(d,J=8.4Hz,2H),7.31(d,J=8.4Hz,2H),4.03(q,J=7.2Hz,1H),2.41(d,J=0.8Hz,3H),1.86(br s,1H)。m/z:[ESI^+]268,270$(M+H)^+$。

[0892] 步骤2:(1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0893] 向1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟-N-甲基乙-1-胺(1.00g,3.73mmol)在DCM(10mL)中的搅拌的溶液添加三乙胺(0.75g,7.41mmol)和二碳酸二叔丁酯(1.63g,7.47mmol)。将所得到的混合物在室温搅拌持续16h。将所得到的混合物用水(100mL)稀释并且用DCM(3×100mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。残余物通过用在石油醚中的10%乙酸乙酯洗脱的硅胶柱色谱法纯化。收集包含期望的产物的级分并且在减压下浓缩,以提供作为棕色固体的(1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯。

[0894] 收率:1.30g(95%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.59(d,J=8.6Hz,2H),7.33(d,J=8.6Hz,2H),6.06(q,J=8.4Hz,1H),2.82(t,J=1.2Hz,3H),1.58(s,9H)。m/z:[ESI^+]312,314$(M+H-56)^+$。

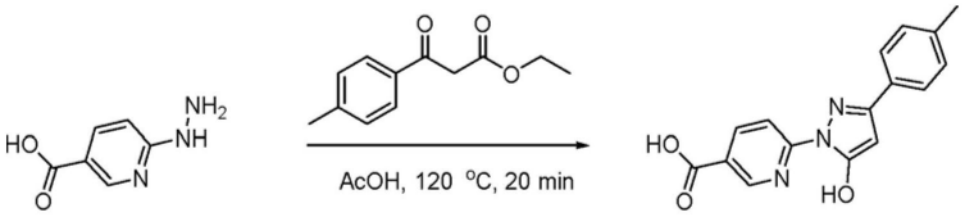
[0895] 步骤3:甲基(2,2,2-三氟-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0896] 在室温在氩气气氛下,向(1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.30g,3.53mmol)在二氧六环(15mL)中的搅拌的溶液添加双(频哪醇合)二硼(1.34g,5.28mmol)、KOAc(1.04g,10.60mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)

(0.26g,0.36mmol)。将所得到的混合物在90℃搅拌持续另外的2h。将所得到的混合物冷却至室温并且用水(100mL)稀释。将所得到的混合物用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。残余物通过反相快速色谱法用以下条件纯化:柱:Spherical C18,20-40μm,330g;流动相A:水(加10mM甲酸);流动相B:ACN;流量:80mL/min;梯度:在20min内10%B-30%B;检测器:UV 220/254nm。收集包含期望的产物的级分并且在减压下浓缩,以提供作为灰白色固体的甲基(2,2,2-三氟-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯。

[0897] 收率:1.40g(95%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.98(d,J=8.0Hz,2H),7.55(d,J=8.0Hz,2H),4.81(q,J=6.8Hz,1H),2.72(s,2H),1.39(s,9H),1.31(s,12H)。m/z:[ESI$^+$]360(M+H-56)$^+$。

[0898] 6-(5-羟基-3-(对甲苯基)-1H-吡唑-1-基)烟酸(中间体B)

[0899] 

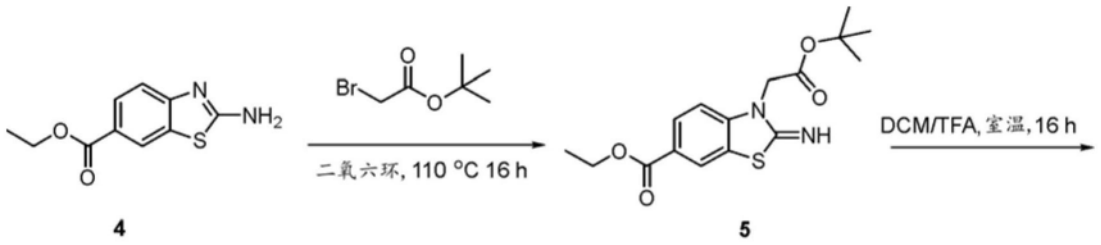
中间体B

[0900] 方案24

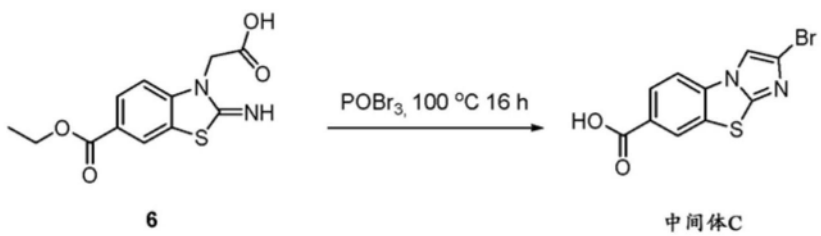
[0901] 在室温,向6-肼基烟酸(0.37g,2.42mmol)在AcOH(10mL)中的溶液添加3-氧代-3-(对甲苯基)丙酸乙酯(0.50g,2.42mmol)。将所得到的混合物在120℃搅拌持续20min。在完成后,将所得到的混合物冷却至室温并且在减压下浓缩。将残余物用DCM(3×30mL)研磨并且在空气中干燥,以提供作为浅黄色固体的6-(5-羟基-3-(对甲苯基)-1H-吡唑-1-基)烟酸。

[0902] 收率:0.50g(70%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.89(d,J=1.8Hz,1H),8.33(dd,J=1.8,8.6Hz,1H),8.10(d,J=8.6Hz,1H),7.72(d,J=8.0Hz,2H),7.23(d,J=8.0Hz,2H),5.80(s,1H),2.34(s,3H)。m/z:[ESI$^+$]296(M+H)$^+$。

[0903] 2-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(中间体C)



[0904]



中间体C

[0905] 方案25

[0906] 步骤1:3-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-2-亚氨基-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯。

[0907] 在室温在氮气气氛下,向2-氨基苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(75.00g,0.337mol)在二氧六环(800mL)中的搅拌的溶液添加2-溴乙酸叔丁酯(78.98g,0.405mol)。将所得到的混合物在110℃在氮气气氛下搅拌持续16h。在完成后,将所得到的混合物冷却至室温。沉淀的固体通过过滤收集,用乙醇(3×120mL)洗涤并且在空气中干燥,以提供作为灰白色固体的3-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-2-亚氨基-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯。

[0908] 收率:97.50g(86%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.68(br s,1H),8.68(d,J=1.8Hz,1H),8.11(dd,J=1.8,8.6Hz,1H),7.77(d,J=8.6Hz,1H),5.24(s,2H),4.36(q,J=7.2Hz,2H),1.44(s,9H),1.35(t,J=7.2Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]337(M+H)$^+$。

[0909] 步骤2:2-(6-(乙氧基羰基)-2-亚氨基苯并[d]噻唑-3(2H)-基)乙酸

[0910] 向3-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-2-亚氨基-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(97.00g,0.288mol)在DCM(600mL)中的溶液添加三氟乙酸(300mL)。将所得到的溶液在室温搅拌持续16h。将所得到的混合物在减压下浓缩。将残余物用二乙醚(400mL)研磨并且在空气中干燥,以提供作为灰白色固体的2-(6-(乙氧基羰基)-2-亚氨基苯并[d]噻唑-3(2H)-基)乙酸。

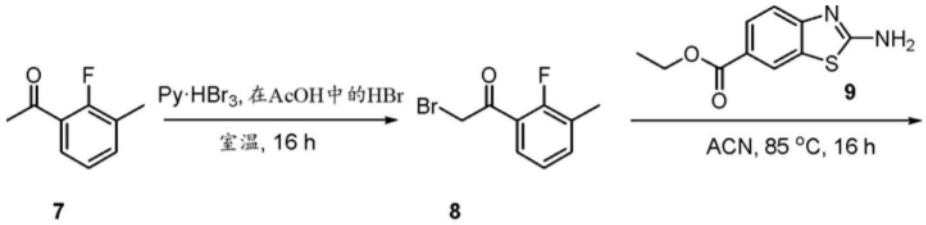
[0911] 收率80.00g(99%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ13.81(br s,1H),10.72(br s,1H),8.69(d,J=1.8Hz,1H),8.10(dd,J=1.8,8.6Hz,1H),7.82(d,J=8.6Hz,1H),5.22(s,2H),4.36(q,J=7.2Hz,2H),1.35(t,J=7.2Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]281(M+H)$^+$。

[0912] 步骤3:2-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸。

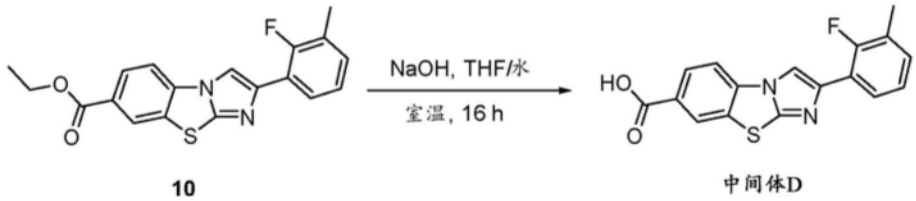
[0913] 将2-(6-(乙氧基羰基)-2-亚氨基苯并[d]噻唑-3(2H)-基)乙酸(80.00g,0.285mol)和磷酰溴(654.58g,2.283mol)的混合物在100℃在氮气气氛下搅拌持续16h。在完成后,将所得到的混合物冷却至室温并且用二氧六环(600mL)稀释。沉淀的固体通过过滤收集,用水(6×180mL)洗涤并且在空气中干燥,以提供作为灰白色固体的2-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸。

[0914] 收率62.80g(74%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.70(d,J=1.6Hz,1H),8.59(s,1H),8.12(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),8.10(d,J=8.4Hz,1H)。m/z:[ESI$^+$]297,299(M+H)$^+$。

[0915] 2-(2-氟-3-甲基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(中间体D)



[0916]



[0917] 方案26

[0918] 步骤1:2-溴-1-(2-氟-3-甲基苯基)乙-1-酮。

[0919] 向1-(2-氟-3-甲基苯基)乙-1-酮(3.50g,23.00mmol)在HBr于AcOH(40mL,包含33%HBr,w/w)中的溶液中的搅拌的溶液添加溴化吡啶鎓-过溴化物(7.36g,23.01mmol)。将所得到的混合物在室温在氮气气氛下搅拌持续3h。反应通过在室温添加水(200mL)来猝灭。将所得到的混合物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液在减压下浓缩,以提供作为黄色油的2-溴-1-(2-氟-3-甲基苯基)乙-1-酮。

[0920] 收率4.90g(92%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.76-7.74(m,1H),7.46-7.44(m,1H),7.16-7.14(m,1H),4.55(d,J=2.5Hz,2H),2.12(s,3H)。

[0921] 步骤2:2-(2-氟-3-甲基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸乙酯。

[0922] 在室温在氮气气氛下,向2-溴-1-(2-氟-3-甲基苯基)乙-1-酮(1.50g,6.49mmol)在乙腈(20mL)中的搅拌的溶液添加2-氨基苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(1.44g,6.49mmol)。将所得到的混合物在85℃在氮气气氛下搅拌持续16h。在完成后,将所得到的混合物冷却至室温。沉淀的固体通过过滤收集,用水(3×10mL)洗涤并且在空气中干燥,以提供作为棕色固体的2-(2-氟-3-甲基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸乙酯。

[0923] 收率1.17g(51%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.74(d,J=3.8Hz,1H),8.69(d,J=1.6Hz,1H),8.28(d,J=8.4Hz,1H),8.11(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.97-7.92(m,1H),7.25-7.16(m,2H),4.36(q,J=7.2Hz,2H),2.33(d,J=2.4Hz,3H),1.36(t,J=7.2Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]355(M+H)$^+$。

[0924] 根据上文描述的方法合成的中间体的分析数据

[0925] 下文中的以下化合物根据上文描述的程序来合成。

[0926] 2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸乙酯:

[0927] 从2-溴-1-(间甲苯基)乙-1-酮(60.00g,281.60mmol)开始。收率20.00g(21%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.89(s,1H),8.71(d,J=1.6Hz,1H),8.15(dd,J=1.6,8.4,Hz,1H),8.10(d,J=8.4Hz,1H),7.70(d,J=1.8Hz,1H),7.66(d,J=7.6Hz,1H),7.34(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),7.14(d,J=7.6Hz,1H),4.36(q,J=7.2Hz,2H),2.37(s,3H),1.36(t,J=7.2Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]337(M+H)$^+$。

[0928] 6-(对甲苯基)咪唑并[2,1-b]噻唑-2-甲酸甲酯：

[0929] 从2-溴-1-(对甲苯基)乙-1-酮(2.69g,12.62mmol)开始。收率1.40g(41％),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.79(s,1H),8.22(s,1H),7.76(d,J＝8.0Hz,2H),7.23(d,J＝8.0Hz,2H),3.89(s,3H),2.33(s,3H)。m/z:[ESI$^+$]273(M+H)$^+$。

[0930] 2-(4-溴苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸乙酯：

[0931] 从2-溴-1-(4-溴苯基)乙酮(13.76g,49.51mmol)开始。收率7.80g(39％),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.90(s,1H),8.68(s,1H),8.12(d,J＝8.4Hz,1H),8.05(d,J＝8.4Hz,1H),7.80(d,J＝8.2Hz,2H),7.63(d,J＝8.2Hz,2H),4.36(q,J＝7.2Hz,2H),1.36(t,J＝7.2Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]401,403(M+H)$^+$。

[0932] 2-(3-溴苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸乙酯：

[0933] 从2-溴-1-(3-溴苯基)乙酮(10.00g,35.98mmol)开始。收率8.45g(59％),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.98(s,1H),8.71(d,J＝1.6Hz,1H),8.16(dd,J＝1.8,8.4Hz,1H),8.06(s,1H),8.05(d,J＝8.4Hz,1H),7.87(d,J＝7.8Hz,1H),7.50(d,J＝8.4Hz,1H),7.42(dd,J＝1.6,7.8Hz,1H),4.37(q,J＝7.2Hz,2H),1.36(t,J＝7.2Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]401,403(M+H)$^+$。

[0934] 2-(3-氰基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸乙酯：

[0935] 从3-(2-溴乙酰基)苯甲腈(1.00g,4.46mmol)开始。收率0.45g(29％),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.03(s,1H),8.73(d,J＝1.6Hz,1H),8.27(dd,J＝1.6,2.0Hz,1H),8.20(d,J＝8.4Hz,1H),8.17(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H),8.04(d,J＝8.4Hz,1H),7.77(dd,J＝1.6,7.8Hz,1H),7.67(dd,J＝1.6,7.8Hz,1H),4.37(q,J＝7.2Hz,2H),1.36(t,J＝7.2Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]348(M+H)$^+$。

[0936] 2-(2-氟-5-甲基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸乙酯：

[0937] 从2-溴-1-(2-氟-5-甲基苯基)乙-1-酮(1.00g,4.33mmol)开始。收率0.60g(39％),作为棕色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.70(s,1H),8.69(d,J＝1.6Hz,1H),8.28(d,J＝2.4Hz,1H),8.10(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H),7.96(d,J＝8.4Hz,1H),7.21(dd,J＝8.4,11.2Hz,1H),7.15(dd,J＝2.4,8.4Hz,1H),4.36(q,J＝7.2Hz,2H),2.36(s,3H),1.36(t,J＝7.2Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]355(M+H)$^+$。

[0938] 2-苯基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸：

[0939] 从2-溴-1-苯基乙-1-酮(2.25g,11.33mmol)开始。收率0.75g(23％),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.96(s,1H),8.84(d,J＝1.6Hz,1H),8.40(dd,J＝1.6,8.6Hz,1H),8.30(d,J＝8.6Hz,1H),7.86(dd,J＝1.8,7.2Hz,2H),7.64-7.49(m,3H)。m/z:[ESI$^+$]295(M+H)$^+$。

[0940] 2-(4-氯苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸：

[0941] 从2-溴-1-(4-氯苯基)乙-1-酮(397mg,1.700mmol)开始。收率160mg(28％),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ13.13(br s,1H),8.88(s,1H),8.67(d,J＝1.6Hz,1H),8.14(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H),8.05(d,J＝8.4Hz,1H),7.89(d,J＝8.6Hz,2H),7.51(d,J＝8.6Hz,2H)。m/z:[ESI$^+$]329,331(M+H)$^+$。

[0942] 2-(3-甲氧基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸：

[0943] 从2-溴-1-(3-甲氧基苯基)乙-1-酮(2.59g,11.31mmol)开始。收率0.60g(16％),

作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ13.19(br s,1H),8.87(s,1H),8.67(d,J=1.6Hz,1H),8.14(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),8.05(d,J=8.4Hz,1H),7.48-7.46(m,1H),7.46(d,J=1.8Hz,1H),7.36(dd,J=1.6,8.0Hz,1H),6.92-6.85(m,1H),3.83(s,3H)。m/z:[ESI$^+$]325(M+H)$^+$。

[0944] 4-(7-(乙氧基羰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯甲酸:

[0945] 从4-(2-溴乙酰基)苯甲酸(10.00g,41.14mmol)开始。收率13.00g(86%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.02(s,1H),8.71(d,J=1.6Hz,1H),8.15(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),8.10(d,J=8.4Hz,1H),8.02(d,J=8.8Hz,2H),7.98(d,J=8.8Hz,2H),4.35(q,J=7.2Hz,2H),1.36(t,J=7.2Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]367(M+H)$^+$。

[0946] 7-溴-2-(邻甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑:

[0947] 从6-溴苯并[d]噻唑-2-胺(2.00g,8.73mmol)开始。收率1.60g(53%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.65(s,1H),8.40(d,J=1.8Hz,1H),8.14(d,J=8.6Hz,1H),7.87-7.78(m,2H),7.36-7.23(m,3H),2.54(s,3H)。m/z:[ESI$^+$]343,345(M+H)$^+$。

[0948] 7-溴-2-(4-异丙基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑:

[0949] 从6-溴苯并[d]噻唑-2-胺(1.00g,4.36mmol)开始。收率1.20g(74%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.80(s,1H),8.38(d,J=2.0Hz,1H),7.99(d,J=8.6Hz,1H),7.79(dd,J=2.0,8.6Hz,1H),7.77(d,J=8.4Hz,2H),7.33(d,J=8.4Hz,2H),2.93-2.90(m,1H),1.24(d,J=7.0Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]371,373(M+H)$^+$。

[0950] 7-溴-2-(2-氟苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑:

[0951] 从2-溴-1-(2-氟苯基)乙-1-酮(1.00g,4.61mmol)开始。收率1.20g(75%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.72(s,1H),8.36(d,J=1.8Hz,1H),8.18(d,J=8.6Hz,1H),8.14(d,J=7.8Hz,1H),7.76(dd,J=2.0,8.6Hz,1H),7.42-7.27(m,3H)。m/z:[ESI$^+$]347,349(M+H)$^+$。

[0952] 7-溴-2-(3-氟苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑:

[0953] 从2-溴-1-(3-氟苯基)乙-1-酮(1.00g,4.61mmol)开始。收率1.00g(62%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.85(s,1H),8.37(d,J=2.0Hz,1H),7.94(dd,J=1.6,8.6Hz,1H),7.78(dd,J=2.0,8.6Hz,1H),7.70(d,J=7.8Hz,1H),7.63(d,J=10.4Hz,1H),7.49(dd,J=6.2,8.0Hz,1H),7.13(dd,J=2.6,8.4Hz,1H)。m/z:[ESI$^+$]347,349(M+H)$^+$。

[0954] 7-溴-2-(3-氯苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑:

[0955] 从6-溴苯并[d]噻唑-2-胺(1.00g,4.36mmol)开始。收率1.10g(69%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.91(s,1H),8.37(d,J=2.0Hz,1H),7.92(d,J=8.6Hz,1H),7.90(dd,J=2.0,2.4Hz,1H),7.82(dd,J=1.2,7.8Hz,1H),7.80(dd,J=2.0,8.0Hz,1H),7.48(dd,J=2.0,8.0Hz,1H),7.36(dd,J=2.0,8.0Hz,1H)。m/z:[ESI$^+$]363,365,367(M+H)$^+$。

[0956] 7-溴-2-(4-氯苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑:

[0957] 从6-溴苯并[d]噻唑-2-胺(1.00g,4.36mmol)开始。收率1.20g(76%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.84(s,1H),8.37(d,J=2.0Hz,1H),7.94(d,J=8.6Hz,1H),7.88(d,J=8.6Hz,,2H),7.78(dd,J=2.0,8.6Hz,1H),7.51(d,J=8.6Hz,2H)。m/z:[ESI$^+$]363,365,367(M+H)$^+$。

[0958] 7-溴-2-(2-氯苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑:

[0959] 从6-溴苯并[d]噻唑-2-胺(1.00g,4.36mmol)开始。收率0.70g(44%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.97(s,1H),8.37(s,1H),8.22-8.16(m,2H),7.81-7.74(m,1H),7.56(d,J=8.0Hz,1H),7.45(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),7.35(dd,J=1.6,7.6Hz,1H)。m/z:[ESI$^+$]363,365,367(M+H)$^+$。

[0960] 7-溴-2-(4-乙基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑:

[0961] 从2-溴-1-(4-乙基苯基)乙-1-酮(1.00g,4.40mmol)开始。收率0.80g(51%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.80(s,1H),8.38(d,J=2.0Hz,1H),7.98(dd,J=1.4,8.6Hz,1H),7.82-7.74(m,3H),7.31(d,J=8.0Hz,2H),2.64(q,J=7.6Hz,2H),1.21(t,J=7.6Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]357,359(M+H)$^+$。

[0962] 7-溴-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑:

[0963] 从2-溴-1-(间甲苯基)乙-1-酮(1.00g,4.69mmol)开始。收率0.62g(39%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.81(s,1H),8.37(d,J=2.0Hz,1H),7.97(d,J=8.6Hz,1H),7.78(dd,J=2.0,8.6Hz,1H),7.69(d,J=1.8Hz,1H),7.65(d,J=7.8Hz,1H),7.34(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),7.13(d,J=7.6Hz,1H),2.37(s,3H)。m/z:[ESI$^+$]343,345(M+H)$^+$。

[0964] 4-(7-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-N-甲基苯甲酰胺:

[0965] 从4-(2-溴乙酰基)-N-甲基苯甲酰胺(1.00g,3.90mmol)开始。收率0.70g(46%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.91(s,1H),8.44(q,J=4.2Hz,1H),8.37(d,J=2.0Hz,1H),8.00-7.87(m,5H),7.79(dd,J=2.0,8.6Hz,1H),2.81(d,J=4.2Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]386,388(M+H)$^+$。

[0966] 7-溴-2-(4-甲氧基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑:

[0967] 从6-溴苯并[d]噻唑-2-胺(1.00g,4.36mmol)开始。收率0.80g(51%),作为棕色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.86(s,1H),8.43(d,J=2.0Hz,1H),8.03(d,J=8.6Hz,1H),7.82(dd,J=2.0,8.6Hz,1H),7.76(d,J=8.8Hz,2H),7.05(d,J=8.8Hz,2H),3.80(s,3H)。m/z:[ESI$^+$]359,361(M+H)$^+$。

[0968] 步骤3:2-(2-氟-3-甲基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸

[0969] 在室温在氮气气氛下,向2-(2-氟-3-甲基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸乙酯(0.50g,1.41mmol)在THF(5mL)中的搅拌的溶液添加水(5mL)和NaOH(0.28g,7.00mmol)。将所得到的混合物在室温在氮气气氛下搅拌持续16h。用2N HCl(4mL)将所得到的混合物酸化至pH 5。沉淀的固体通过过滤收集并且在空气中干燥,以提供作为白色固体的2-(2-氟-3-甲基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸。

[0970] 收率:0.20g(43%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ13.14(br s,1H),8.75(d,J=4.0Hz,1H),8.67(d,J=1.6Hz,1H),8.28(d,J=8.4Hz,1H),8.11(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.98(dd,J=2.0,7.4Hz,1H),7.28-7.17(m,2H),2.34(d,J=2.0Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]327(M+H)$^+$。

[0971] 根据上文描述的方法合成的中间体的分析数据

[0972] 下文中的以下化合物根据上文描述的程序使用相应的酯作为起始材料来合成。

[0973] 2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸:

[0974] 从2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸乙酯(1.77g,5.26mmol)开始。收率1.35g(83%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.83(s,1H),8.66(d,J=1.6Hz,1H),8.13(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),7.72(d,J=2.2Hz,1H),

7.67(d,J＝7.6Hz,1H),7.33(dd,J＝1.6,7.6Hz,1H),7.13(d,J＝7.6Hz,1H),2.37(s,3H)。m/z:[ESI$^+$]309(M+H)$^+$。

[0975] 6-(对甲苯基)咪唑并[2,1-b]噻唑-2-甲酸:

[0976] 从6-(对甲苯基)咪唑并[2,1-b]噻唑-2-甲酸乙酯(3.50g,12.22mmol)开始。收率3.00g(95%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.67(s,1H),8.20(s,1H),7.75(d,J＝8.0Hz,2H),7.23(d,J＝8.0Hz,2H),2.33(s,3H)。m/z:[ESI$^+$]259(M+H)$^+$。

[0977] 2-(4-溴苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸:

[0978] 从2-(4-溴苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸乙酯(7.80g,19.44mmol)开始。收率5.80g(80%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ13.19(br s,1H),8.90(s,1H),8.69(d,J＝1.6Hz,1H),8.14(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H),8.04(d,J＝8.4Hz,1H),7.83(d,J＝8.6Hz,2H),7.65(d,J＝8.6Hz,2H)。m/z:[ESI$^+$]373,375(M+H)$^+$。

[0979] 2-(3-溴苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸:

[0980] 从2-(3-溴苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸乙酯(8.45g,21.06mmol)开始。收率7.00g(89%),作为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ13.16(br s,1H),8.97(s,1H),8.70(d,J＝1.8Hz,1H),8.15(dd,J＝1.8,8.4Hz,1H),8.08-7.99(m,2H),7.88(d,J＝7.8Hz,1H),7.50(d,J＝7.8Hz,1H),7.42(dd,J＝1.6,7.8Hz,1H)。m/z:[ESI$^+$]373,375(M+H)$^+$。

[0981] 2-(3-溴苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸:

[0982] 从2-(3-氰基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸乙酯(0.45g,1.30mmol)开始。收率0.40g(96%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.01(s,1H),8.69(s,1H),8.26(s,1H),8.20-8.15(m,2H),8.02(s,1H),7.76(s,1H),7.66(s,1H)。m/z:[ESI$^+$]320(M+H)$^+$。

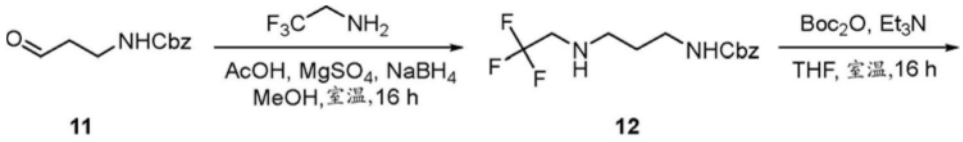
[0983] 2-(2-氟-5-甲基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸:

[0984] 从2-(2-氟-5-甲基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸乙酯(0.50g,1.41mmol)开始。收率0.34g(74%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ12.70(br s,1H),8.72(s,1H),8.67(d,J＝1.6Hz,1H),8.29(d,J＝8.4Hz,1H),8.11(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H),7.98(dd,J＝2.4,6.8Hz,1H),7.26-7.10(m,2H),2.36(s,3H)。m/z:[ESI$^+$]327(M+H)$^+$。

[0985] 2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸:

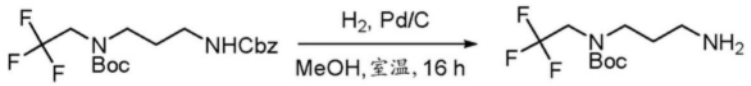
[0986] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸乙酯(10.00g,26.36mmol)开始。收率6.70g(72%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ13.15(br s,1H),8.96(s,1H),8.68(d,J＝1.6Hz,1H),8.46(q,J＝4.6Hz,1H),8.15(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H),8.06(d,J＝8.4Hz,1H),7.96(d,J＝8.6Hz,2H),7.92(d,J＝8.6Hz,2H),2.81(d,J＝4.6Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]352(M+H)$^+$。

[0987] (3-氨基丙基)(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酸叔丁酯(中间体E)



11 12

[0988]



13 中间体E

[0989] 方案27

[0990] 步骤1:(3-((2,2,2-三氟乙基)氨基)丙基)氨基甲酸苄酯

[0991] 向(3-氧代丙基)氨基甲酸苄酯(1.50g,7.24mmol)在甲醇(15mL)中的搅拌的溶液添加AcOH(0.53g,8.83mmol)、$MgSO_4$(1.74g,14.46mmol)、2,2,2-三氟乙-1-胺(1.08g,10.90mmol)和硼氢化钠(0.55g,14.54mmol)。将所得到的混合物在室温在氮气气氛下搅拌持续16h。在完成后,将所得到的混合物用乙酸乙酯(300mL)稀释并且用饱和的含水$NaHCO_3$(3×30mL)洗涤。将有机层在减压下浓缩。残余物通过反相快速色谱法用以下条件纯化:柱:Spherical C18,20-40μm,330g;流动相A:水(加10mM NH_4HCO_3);流动相B:ACN;流量:80mL/min;梯度:在20min内40%B-60%B;检测器:UV 254/215nm。收集包含期望的产物的级分并且在减压下浓缩,以提供作为无色油的(3-((2,2,2-三氟乙基)氨基)丙基)氨基甲酸苄酯。

[0992] 收率1.20g(57%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ7.39-7.29(m,5H),7.24(d,J=5.8Hz,1H),5.01(s,2H),3.18(q,J=10.2Hz,2H),3.03(q,J=6.6Hz,2H),2.58(t,J=7.0Hz,2H),1.54-1.52(M,2H)。m/z:[ESI$^+$]291(M+H)$^+$。

[0993] 步骤2:(3-(((苄氧基)羰基)氨基)丙基)(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0994] 在室温在氮气气氛下,向(3-((2,2,2-三氟乙基)氨基)丙基)氨基甲酸苄酯(500mg,1.722mmol)在THF(10mL)中的搅拌的溶液添加三乙胺(349mg,3.449mmol)和二碳酸二叔丁酯(564mg,2.584mmol)。在室温在氮气气氛下搅拌持续另外的16h之后,将所得到的混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释并且用水(3×20mL)洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液在减压下浓缩。残余物通过反相快速色谱法用以下条件纯化:柱:Spherical C18,20-40μm,330g;流动相A:水(加10mM NH_4HCO_3);流动相B:ACN;流量:80mL/min;梯度:在20min内70%B-90%B;检测器:UV 254/215nm。收集包含期望的产物的级分并且在减压下浓缩,以提供作为无色油的(3-(((苄氧基)羰基)氨基)丙基)(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酸叔丁酯。

[0995] 收率450mg(67%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ7.41-7.27(m,5H),5.01(s,2H),4.01(q,J=9.4Hz,2H),3.23(t,J=7.6Hz,2H),2.98(q,J=6.4Hz,2H),1.69-1.62(m,2H),1.40(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]391(M+H)$^+$。

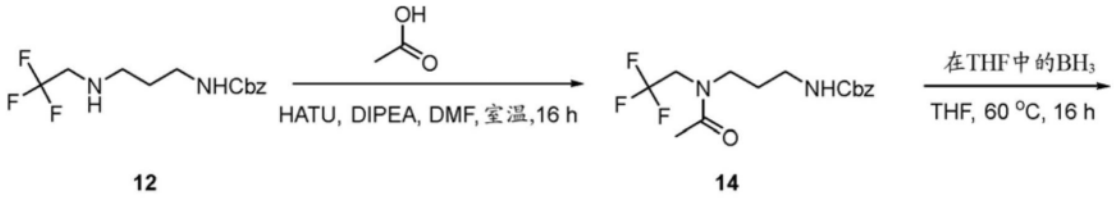
[0996] 步骤3:(3-氨基丙基)(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0997] 在室温在氮气气氛下,向(3-(((苄氧基)羰基)氨基)丙基)(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酸叔丁酯(450mg,1.153mmol)在甲醇(10mL)中的搅拌的溶液添加碳载钯(400mg,10%w/w)。将所得到的混合物在室温在氢气气氛(气球)下搅拌持续16h。将所得到的混合物过滤,

并且将滤液在减压下浓缩,以提供作为无色油的(3-氨基丙基)(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酸叔丁酯。

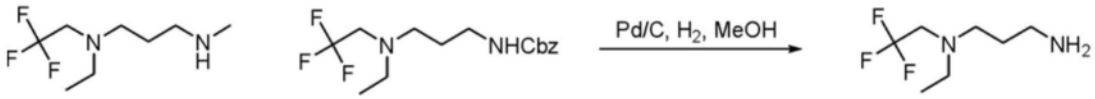
[0998] 收率270mg(91%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ4.01(q,J=9.4Hz,2H),3.27(t,J=7.2Hz,2H),2.53-2.48(m,2H),1.62-1.54(m,2H),1.41(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]257(M+H)$^+$。

[0999] N^1-乙基-N^3-甲基-N^1-(2,2,2-三氟乙基)丙烷-1,3-二胺(中间体F)和N^1-乙基-N^1-(2,2,2-三氟乙基)丙烷-1,3-二胺(中间体G)



12 14

[1000]



中间体F 15 中间体G

[1001] 方案28

[1002] 步骤1:(3-(N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺基)丙基)氨基甲酸苄酯

[1003] 在室温在氮气气氛下,向AcOH(0.16g,2.66mmol)在DMF(10mL)中的搅拌的溶液添加HATU(1.18g,3.10mmol)、(3-((2,2,2-三氟乙基)氨基)丙基)氨基甲酸苄酯(0.60g,2.07mmol)和DIPEA(0.80g,6.19mmol)。在室温在氮气气氛下搅拌持续另外的1h之后,所得到的混合物通过反相快速色谱法用以下条件纯化:柱:Spherical C18,20-40μm,330g;流动相A:水(加10mM NH_4HCO_3);流动相B:ACN;流量:80mL/min;梯度:在20min内30%B-60%B;检测器:UV 220/254nm。收集包含期望的产物的级分并且在减压下浓缩,以提供作为无色油的(3-(N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺基)丙基)氨基甲酸苄酯。

[1004] 收率:0.50g(72%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ7.42-7.28(m,5H),7.26(t,J=5.8Hz,1H),5.03(s,1.2H),5.02(s,0.8H),4.26(q,J=9.6Hz,0.8H),4.12(q,J=9.6Hz,1.2H),3.41-3.35(m,1.2H),3.33-3.28(m,0.8H),3.04(q,J=6.4Hz,1.2H),2.98(q,J=6.4Hz,0.8H),2.06(s,1.8H),2.05(s,1.2H),1.72-1.70(m,1.2H),1.64-1.62(m,0.8H)。m/z:[ESI$^+$]333(M+H)$^+$。

[1005] 步骤2:N^1-乙基-N^3-甲基-N^1-(2,2,2-三氟乙基)丙烷-1,3-二胺和(3-(乙基(2,2,2-三氟乙基)氨基)丙基)氨基甲酸苄酯

[1006] 在氮气气氛下,向(3-(N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺基)丙基)氨基甲酸苄酯(0.50g,1.50mmol)在THF(10mL)中的搅拌的溶液添加硼烷在THF(10mL,10.00mmol)中的1M溶液。将所得到的溶液在60℃在氮气气氛下搅拌过夜。将混合物冷却至室温,随后添加甲醇(10mL)。将所得到的混合物在60℃搅拌持续另外的1h。在冷却至室温之后,将所得到的混合物在减压下浓缩,以提供作为无色油的比例为1:4的N^1-乙基-N^3-甲基-N^1-(2,2,2-三氟乙基)丙烷-1,3-二胺和(3-(乙基(2,2,2-三氟乙基)氨基)丙基)氨基甲酸苄酯的混合物。

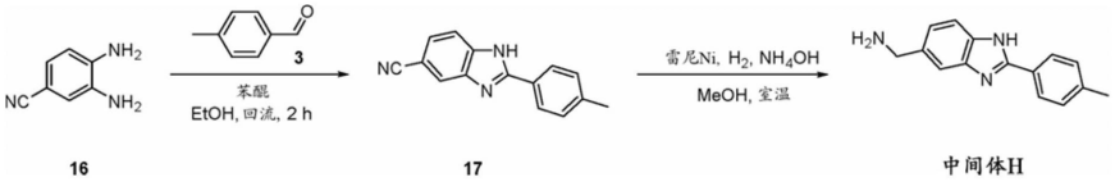
[1007] 粗品收率:0.32g。(3-(乙基(2,2,2-三氟乙基)氨基)丙基)氨基甲酸苄酯。m/z:[ESI$^+$]319(M+H)$^+$。N^1-乙基-N^3-甲基-N^1-(2,2,2-三氟乙基)丙烷-1,3-二胺。m/z:[ESI$^+$]199(M+H)$^+$。

[1008] 步骤3:N^1-乙基-N^3-甲基-N^1-(2,2,2-三氟乙基)丙烷-1,3-二胺和N^1-乙基-N^1-(2,2,2-三氟乙基)丙烷-1,3-二胺

[1009] 在室温在氮气气氛下,向上述混合物(0.32g)在甲醇(10mL)中的搅拌的溶液添加碳载钯(300mg,10%w/w)。将所得到的混合物在室温在氢气气氛(气球)下搅拌持续16h。将所得到的混合物过滤,并且将滤液在减压下浓缩,以提供作为无色油(比例4:1)的N^1-乙基-N^3-甲基-N^1-(2,2,2-三氟乙基)丙烷-1,3-二胺和N^1-乙基-N^1-(2,2,2-三氟乙基)丙烷-1,3-二胺的混合物。

[1010] 粗品收率0.27g。m/z:[ESI$^+$]185(M+H)$^+$。

[1011] (2-(对甲苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲胺(中间体H)

[1012] 

16 17 中间体H

[1013] 方案29

[1014] 步骤1:2-(对甲苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲腈

[1015] 在室温在氮气气氛下,向4-甲基苯甲醛(1.80g,14.98mmol)在乙醇(40mL)中的搅拌的溶液添加3,4-二氨基苯甲腈(1.99g,14.95mmol)和苯醌(1.62g,14.99mmol)。将所得到的混合物在氮气气氛下回流持续2h。将所得到的混合物冷却至室温并且在减压下浓缩。残余物通过用在石油醚中的1%-70%乙酸乙酯洗脱的硅胶柱色谱法纯化,以提供作为棕色固体的2-(对甲苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲腈。

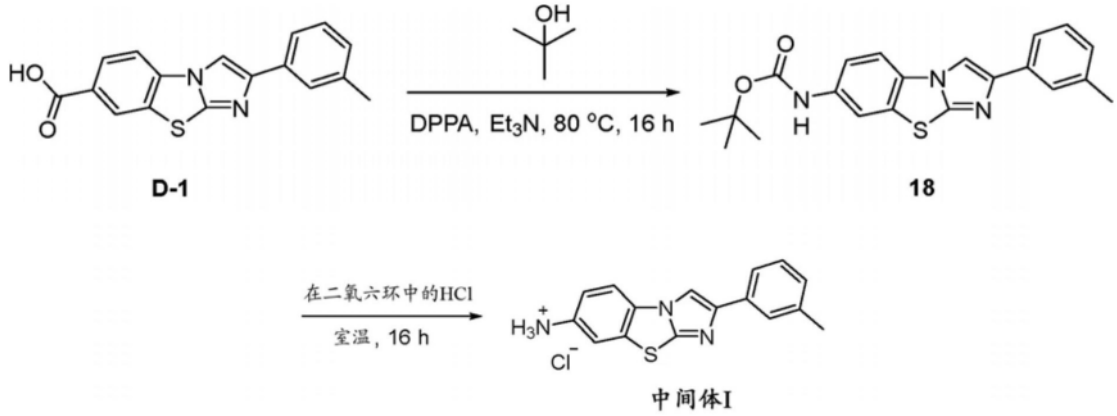
[1016] 收率3.00g(86%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ13.39(br s,0.4H),13.37(br s,0.6H),8.62(s,1H),8.10(d,J=8.0Hz,2H),7.81(d,J=8.4Hz,0.4H),7.68(d,J=8.4Hz,0.6H),7.60(d,J=8.4Hz,0.6H),7.58(d,J=8.4Hz,0.4H),7.39(d,J=8.0Hz,2H),2.40(s,3H)。(互变异构体)。m/z:[ESI$^+$]234(M+H)$^+$。

[1017] 步骤2:(2-(对甲苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲胺

[1018] 在室温在氮气气氛下,向2-(对甲苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲腈(2.00g,8.57mmol)在甲醇(80mL)中的搅拌的溶液添加NH_4OH在水中的25%溶液(9mL,57.68mmol)和雷尼Ni(1.00g,17.04mmol)。将所得到的混合物在室温在氢气气氛(气球)下搅拌持续3h。将所得到的混合物过滤。将滤饼用甲醇(3×30mL)洗涤。将合并的滤液在减压下浓缩以提供作为棕色固体的(2-(对甲苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲胺。

[1019] 收率2.00g,(98%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.06(s,J=8.2Hz,2H),7.52(s,1H),7.50(d,J=8.4Hz,1H),7.35(d,J=8.2Hz,2H),7.16(d,J=8.4Hz,1H),3.83(s,2H),2.38(s,3H)。m/z:[ESI$^+$]238(M+H)$^+$。

[1020] 2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-氯化铵(中间体I)

[1021] 

[1022] 方案30

[1023] 步骤1:(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)氨基甲酸叔丁酯

[1024] 在室温在氮气气氛下,向2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(4.00g,12.97mmol)在叔丁醇(80mL)中的搅拌的溶液添加三乙胺(2.63g,25.94mmol)和叠氮磷酸二苯酯(diphenyl phosphorazidate)(5.35g,19.44mmol)。将所得到的混合物在80℃在氮气气氛下搅拌持续16h。将所得到的混合物冷却至室温并且在减压下浓缩。残余物通过用在石油醚中的1%-25%乙酸乙酯洗脱的硅胶柱色谱法纯化,以提供作为灰白色固体的(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)氨基甲酸叔丁酯。

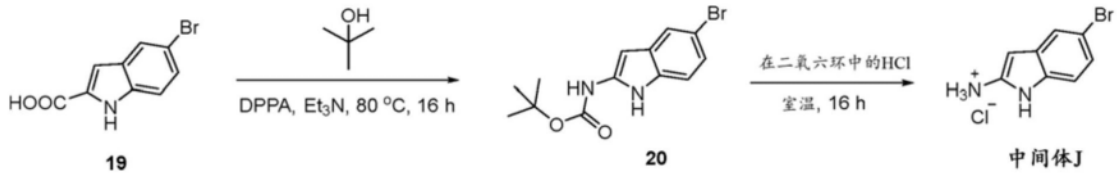
[1025] 收率0.60g(12%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.98-7.95(m,1H),7.91(s,1H),7.74(d,J=2.0Hz,1H),7.65(d,J=7.8Hz,1H),7.49(d,J=8.6Hz,1H),7.35-7.29(m,2H),7.13(d,J=7.6Hz,1H),6.74(s,1H),2.43(s,3H),1.56(s,9H)。m/z:[ESI^+]380$(M+H)^+$。

[1026] 步骤2:2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-氯化铵

[1027] 将(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.264mmol)在HCl(气体)于1,4-二氧六环(10mL)中的4M溶液中的溶液在室温在氮气气氛下搅拌持续16h。将所得到的混合物在减压下浓缩,以提供作为灰白色固体的2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-氯化铵。

[1028] 粗品收率100mg。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.96(s,1H),8.15-8.09(m,2H),7.71(s,1H),7.67(d,J=7.8Hz,1H),7.60(dd,J=8.5,2.0Hz,1H),7.36(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),7.17(d,J=7.6Hz,1H),2.37(s,3H)。m/z:[ESI^+]280$(M+H)^+$。

[1029] 5-溴-1H-吲哚-2-氯化铵(中间体J)

[1030] 

[1031] 方案31

[1032] 步骤1:(5-溴-1H-吲哚-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1033] 在室温在氮气气氛下,向5-溴-1H-吲哚-2-甲酸(3.00g,12.50mmol)在叔丁醇(12mL)中的搅拌的溶液添加三乙胺(2.53g,24.99mmol)和叠氮磷酸二苯酯(5.16g,18.75mmol)。将所得到的混合物在80℃在氮气气氛下搅拌持续16h。将所得到的混合物冷却至室温并且在减压下浓缩。残余物通过用在石油醚中的1%-25%乙酸乙酯洗脱的硅胶柱色

谱法纯化,以提供作为灰白色固体的(5-溴-1H-吲哚-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

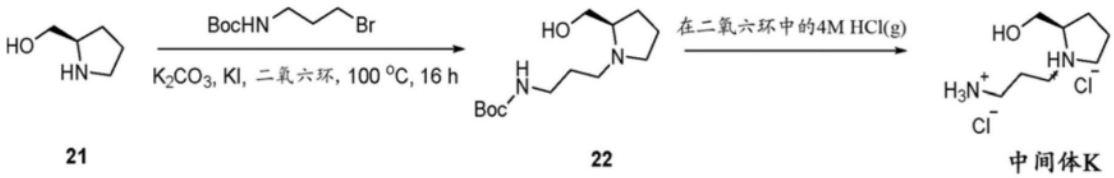
[1034] 收率2.40g(62%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.90(br s,1H),10.15(br s,1H),7.48(d,J=2.0Hz,1H),7.35(d,J=8.6Hz,1H),7.01(dd,J=2.0,8.6Hz,1H),5.88(d,J=2.0Hz,1H),1.51(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]311,313(M+H)$^+$。

[1035] 步骤2:5-溴-1H-吲哚-2-氯化铵

[1036] 将(5-溴-1H-吲哚-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.00g,6.43mmol)在HCl(气体)于二氧六环(20mL)中的4M溶液中的溶液在室温在氮气气氛下搅拌持续16h。将所得到的混合物在减压下浓缩以提供作为棕色固体的5-溴-1H-吲哚-2-氯化铵,其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1037] 粗品收率1.00g(粗品)。m/z:[ESI$^+$]212(M+H)$^+$。

[1038] (R)-(1-(3-氨基丙基)吡咯烷-2-基)甲醇二氯化物(中间体K)

[1039] 

21 22 中间体K

[1040] 方案32

[1041] 步骤1:(R)-(3-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1042] 在室温在氮气气氛下,向(R)-吡咯烷-2-基甲醇(0.50g,4.94mmol)在二氧六环(10mL)中的搅拌的溶液添加K_2CO_3(1.37g,9.91mmol)、KI(0.41g,2.47mmol)和(3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯(4.71g,19.78mmol)。将所得到的混合物在100℃在氮气气氛下搅拌持续16h。在完成后,将所得到的混合物在减压下浓缩,并且残余物通过制备型HPLC(质量导向)用以下条件纯化:柱:Sunfire制备型C18柱,30×150mm,5μm;流动相A:水(加10mmol/LNH_4HCO_3);流动相B:ACN;流量:60mL/min;梯度:在8min内20%B-40%B。收集期望的级分并且在减压下浓缩,以提供作为棕色油的(R)-(3-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯。

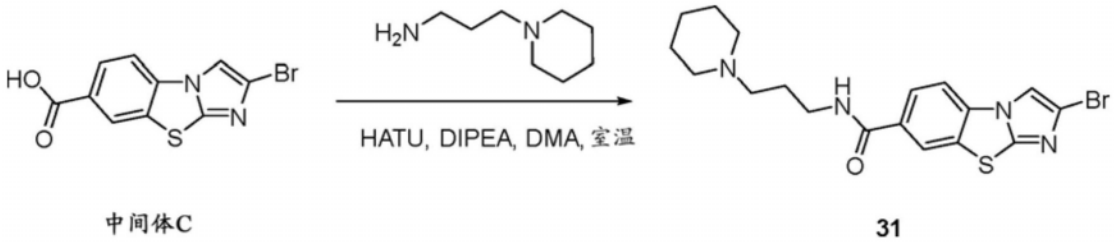
[1043] 收率0.24g(19%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.95-4.91(m,1H),3.70-3.62(m,1H),3.50-3.40(m,1H),3.27-3.23(m,3H),2.86-2.83(m,1H),2.63-2.60(m,1H),2.37-2.34(m,1H),2.32-2.20(m,1H),1.78-1.46(m,4H),1.46(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]259(M+H)$^+$。

[1044] 步骤2:(R)-(1-(3-氨基丙基)吡咯烷-2-基)甲醇二氯化物

[1045] 将(R)-(3-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(240mg,0.929mmol)在HCl(气体)于二氧六环(10mL)中的4M溶液中的溶液在室温在氮气气氛下搅拌持续16h。将所得到的混合物在减压下浓缩,以提供作为黄色油的(R)-(1-(3-氨基丙基)吡咯烷-2-基)甲醇二氯化物,其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1046] 粗品收率200mg。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ3.95-3.92(m,1H),3.83-3.66(m,3H),3.64-3.54(m,1H),3.28-3.17(m,2H),3.17-3.02(m,2H),2.33-2.08(m,2H),2.03-1.87(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]259(M+H)$^+$。

[1047] 2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺

[1048] 

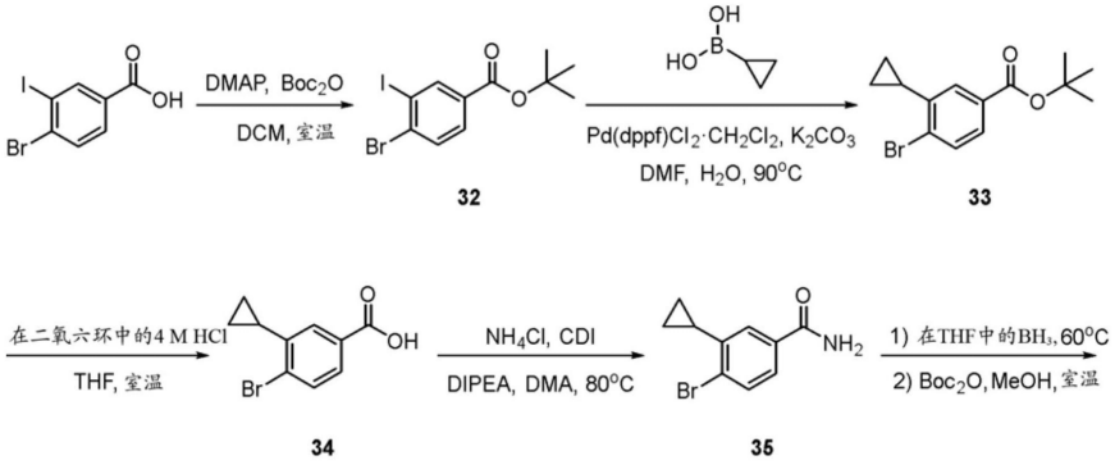
中间体C 31

[1049] 方案33

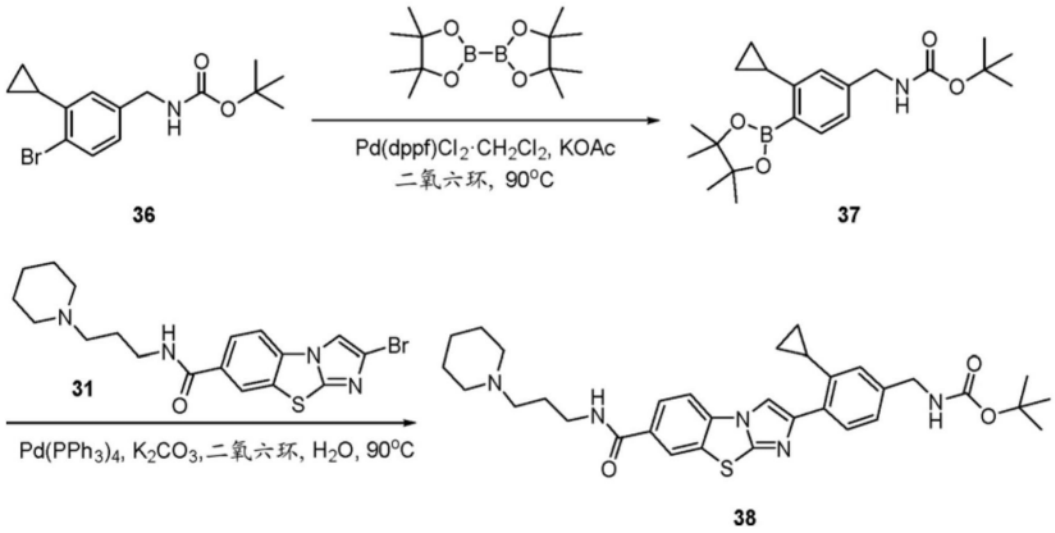
[1050] 在室温,向2-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(1.00g,3.37mmol)和O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU)(1.92g,5.05mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(15mL)中的搅拌的溶液添加3-(哌啶-1-基)丙-1-胺(0.62g,4.36mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(1.30g,10.06mmol)。将所得到的混合物在室温在氮气气氛下搅拌持续16h。将反应用水(50mL)稀释。沉淀的固体通过过滤收集,并且将滤饼用水(3×10mL)洗涤并烘干,以提供作为灰白色固体的2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺。

[1051] 收率1.30g(91%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.64(t,J=5.6Hz,1H),8.56(s,1H),8.51(d,J=1.6Hz,1H),8.09(d,J=8.4Hz,1H),8.01(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),3.33-3.28(m,2H),2.42-2.24(m,6H),1.74-1.66(m,2H),1.53-1.46(m,4H),1.42-1.35(m,2H)。m/z:[ESI^{+}]421,423(M+H)$^{+}$。

[1052] (3-环丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯



[1053]



[1054] 方案34

[1055] 4-溴-3-碘苯甲酸叔丁酯

[1056] 在室温,向4-溴-3-碘苯甲酸(3.26g,9.97mmol)和N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.29g,2.37mmol)在二氯甲烷(70mL)中的搅拌的溶液添加二碳酸二叔丁酯(4.35g,19.94mmol)。将所得到的溶液在室温在氮气气氛下搅拌持续16h。将所得到的溶液在减压下浓缩。残余物通过用在石油醚中的1%-10%乙酸乙酯洗脱的硅胶柱色谱法纯化,以提供作为浅黄色油的4-溴-3-碘苯甲酸叔丁酯。

[1057] 收率3.50g(92%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.44(d,J=2.0Hz,1H),7.81(dd,J=2.0,8.4Hz,1H),7.68(d,J=8.4Hz,1H),1.61(s,9H)。无MS信号。

[1058] 4-溴-3-环丙基苯甲酸叔丁酯

[1059] 在室温,向4-溴-3-碘苯甲酸叔丁酯(1.56g,4.07mmol)和环丙基硼酸(0.45g,5.30mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)和水(4mL)中的搅拌的溶液分批添加碳酸钾(1.13g,8.19mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(0.50g,0.61mmol)。将所得到的混合物在90℃在氮气气氛下搅拌持续16h。在完成后,将所得到的混合物冷却至室温并且过滤。将滤饼用甲醇(3×10mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩。残余物通过反相快速色谱法用以下条件纯化:柱:Spherical C18,20-40μm,330g;流动相A:水(加10mM碳酸氢铵);流动相B:乙腈;流量:80mL/min;梯度:在20min内75%-95%B;检测器:UV

254/220nm。收集包含期望的产物的级分并且在减压下浓缩，以提供作为黄色油的4-溴-3-环丙基苯甲酸叔丁酯。

[1060] 收率0.41g(34％)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.63(d,J＝8.0Hz,1H),7.61(s,1H),7.58(d,J＝8.0Hz,1H),2.23-2.14(m,1H),1.60(s,9H),1.09-1.02(m,2H),0.79-0.70(m,2H)。无MS信号。

[1061] 4-溴-3-环丙基苯甲酸

[1062] 在室温，向4-溴-3-环丙基苯甲酸叔丁酯(3.40g,11.44mmol)在四氢呋喃(50mL)中的搅拌的溶液逐滴添加氯化氢在二氧六环(10mL)中的4.0M溶液。将所得到的混合物在室温在氮气气氛下搅拌持续16h。将所得到的混合物在减压下浓缩。残余物通过反相快速色谱法用以下条件纯化：柱：Spherical C18,20-40μm,330g；流动相A：水(加10mM甲酸)；流动相B：乙腈；流量：80mL/min；梯度：在20min内40％-60％B；检测器：UV 254/220nm。收集包含期望的产物的级分并且在减压下浓缩，以提供作为浅棕色固体的4-溴-3-环丙基苯甲酸。

[1063] 收率1.53g(55％)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ13.01(br s,1H),7.73(d,J＝8.0Hz,1H),7.65(dd,J＝2.0,8.0,Hz,1H),7.51(d,J＝2.0Hz,1H),2.25-2.09(m,1H),1.10-0.96(m,2H),0.76-0.61(m,2H)。m/z：[ESI^-]239,241$(M-H)^-$。

[1064] 4-溴-3-环丙基苯甲酰胺

[1065] 在室温，向4-溴-3-环丙基苯甲酸(1.53g,6.35mmol)和1,1'-羰基二咪唑(1.54g,9.52mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(20mL)中的搅拌的溶液添加N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(2.46g,19.04mmol)和氯化铵(1.02g,19.04mmol)。将所得到的混合物在80℃在氮气气氛下搅拌持续16h。在完成后，将所得到的混合物冷却至室温并且在减压下浓缩。残余物通过反相快速色谱法用以下条件纯化：柱：Spherical C18,20-40μm,330g；流动相A：水(加10mM碳酸氢铵)；流动相B：乙腈；流量：80mL/min；梯度：在20min内45％-65％B；检测器：UV 254/220nm。收集包含期望的产物的级分并且在减压下浓缩，以提供作为浅黄色固体的4-溴-3-环丙基苯甲酰胺。

[1066] 收率0.71g(47％)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.63(d,J＝8.0Hz,1H),7.48-7.40(m,2H),6.01(br s,2H),2.24-2.15(m,1H),1.12-1.04(m,2H),0.82-0.71(m,2H)。m/z：[ESI^+]240,242$(M+H)^+$。

[1067] (4-溴-3-环丙基苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1068] 在室温，向4-溴-3-环丙基苯甲酰胺(0.71g,2.96mmol)在四氢呋喃(5mL)中的搅拌的溶液添加硼烷-四氢呋喃络合物(在THF中的1M,5.63mL,5.63mmol)。将所得到的溶液在60℃在氮气气氛下搅拌持续2h。在完成后，将所得到的溶液冷却至室温并且通过添加甲醇(5mL)猝灭。在室温，向上述混合物添加二碳酸二叔丁酯(1.94g,8.89mmol)。将所得到的溶液在室温搅拌持续另外的16h。将所得到的溶液在减压下浓缩。残余物通过反相快速色谱法用以下条件纯化：柱：Spherical C18,20-40μm,330g；流动相A：水(加10mM碳酸氢铵)；流动相B：乙腈；流量：80mL/min；梯度：在20min内80％-95％B；检测器：254/220nm。收集包含期望的产物的级分并且在减压下浓缩，以提供作为浅黄色固体的(4-溴-3-环丙基苄基)氨基甲酸叔丁酯。

[1069] 收率0.50g(52％)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ7.51(d,J＝8.0Hz,1H),7.36(t,J＝6.4Hz,1H),7.00-6.83(m,2H),4.03(t,J＝6.4Hz,2H),2.22-2.10(m,1H),1.39(s,9H),

0.99-0.89(m,2H),0.63-0.57(m,2H)。m/z:[ESI⁻]324,326(M-H)⁻。

[1070] (3-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1071] 在室温,向(4-溴-3-环丙基苄基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.613mmol)和双(频哪醇合)二硼(467mg,1.839mmol)在1,4-二氧六环(5mL)中的搅拌的溶液分批添加乙酸钾(180mg,1.839mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(49mg,0.061mmol)。将所得到的混合物在90℃在氮气气氛下搅拌持续3h。在冷却至室温之后,将所得到的混合物过滤,并且将滤饼用甲醇(3×10mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩。残余物通过反相快速色谱法用以下条件纯化:柱:Spherical C18,20-40μm,330g;流动相A:水(加10mM碳酸氢铵);流动相B:乙腈;流量:80mL/min;梯度:在20min内75%-95%B;检测器:UV 254/220nm。收集包含期望的产物的级分并且在减压下浓缩,以提供作为棕色固体的(3-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯。

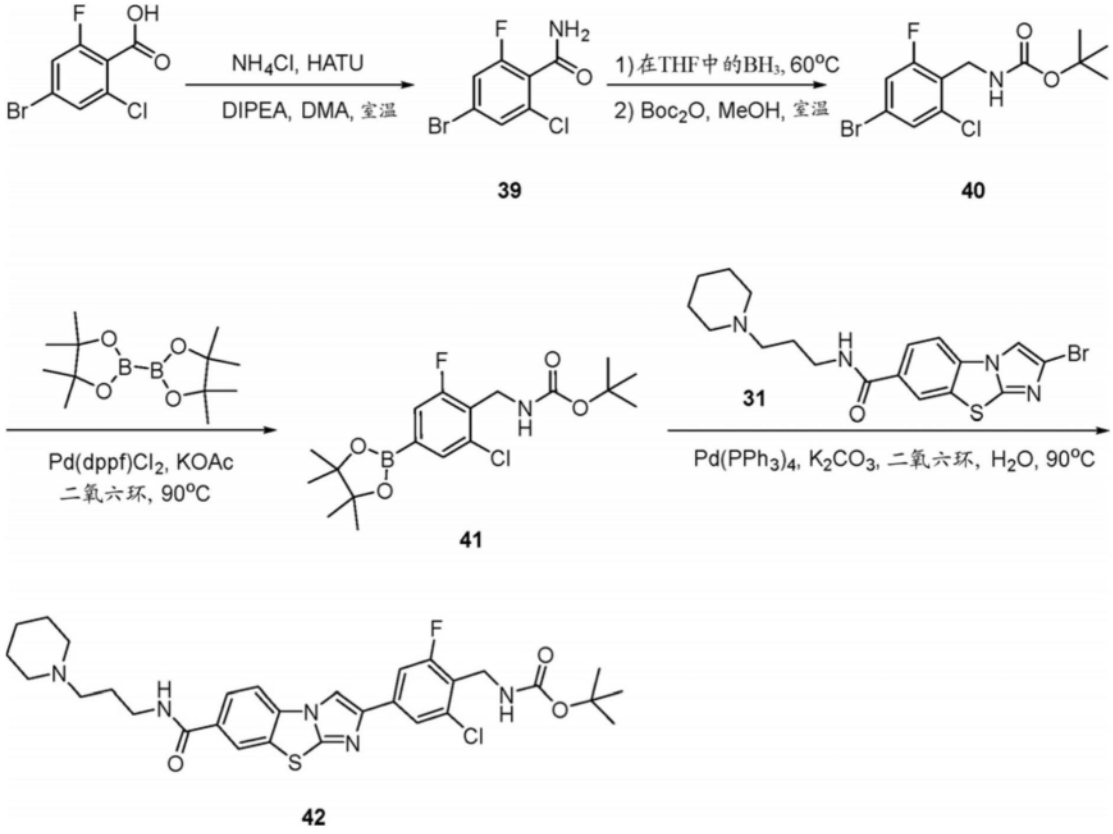
[1072] 收率120mg(52%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ7.53(d,J=7.6Hz,1H),7.34(t,J=6.4Hz,1H),6.98(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),6.69(d,J=1.6Hz,1H),4.06(d,J=6.4Hz,2H),2.72-2.56(m,1H),1.39(s,9H),1.30(s,12H),0.99-0.90(m,2H),0.65-0.55(m,2H)。M/z:[ESI⁺]374(M+H)⁺。

[1073] (3-环丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1074] 在室温,向2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(100mg,0.237mmol)、碳酸钾(100mg,0.724mmol)和(3-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(120mg,0.321mmol)在1,4-二氧六环(4mL)和水(4mL)中的搅拌的溶液分批添加四(三苯基膦)钯(0)(30mg,0.026mmol)。将所得到的混合物在90℃在氮气气氛下搅拌持续3h。在完成后,将混合物冷却至室温,并且通过反相快速色谱法用以下条件纯化:柱:Spherical C18,20-40μm,120g;流动相A:水(加10mM甲酸);流动相B:乙腈;流量:50mL/min;梯度:在20min内30%-50%B;检测器:UV 254/220nm。收集包含期望的产物的级分并且在减压下浓缩,以提供作为黄色固体的(3-环丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯。

[1075] 收率100mg(72%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.65(t J=6.0Hz,1H),8.63(s,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.22(d,J=8.4Hz,1H),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.85(d,J=8.0Hz,1H),7.37(t,J=6.0Hz,1H),7.13(dd,J=2.0,8.0Hz,1H),7.00(d,J=2.0Hz,1H),4.13(d,J=6.0Hz,2H),3.49-3.40(m,2H),2.60-2.55(m,6H),1.82-1.70(m,3H),1.54-1.48(m,4H),1.42(s,9H),1.47-1.36(m,2H),1.12-1.03(m,2H),0.79-0.63(m,2H)。M/z:[ESI⁺]588(M+H)⁺。

[1076] (2-氯-6-氟-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1077] 

[1078] 方案35

[1079] 4-溴-2-氯-6-氟苯甲酰胺

[1080] 化合物4-溴-2-氯-6-氟苯甲酰胺由4-溴-2-氯-6-氟苯甲酸(3.00g,11.84mmol)和氯化铵(6.30g,117.78mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[1081] 收率2.60g(87%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.44(d,J=1.6Hz,1H),7.27(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),6.46(br s,1H),5.96(br s,1H)。m/z:[ESI$^+$]252,254,256(M+H)$^+$。

[1082] (4-溴-2-氯-6-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1083] 化合物(4-溴-2-氯-6-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯由4-溴-2-氯-6-氟苯甲酰胺(2.60g,10.30mmol)遵循与针对(4-溴-3-环丙基苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[1084] 收率709mg(21%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.40(d,J=2.0Hz,1H),7.22(dd,J=2.0,8.8Hz,1H),4.91(t,J=5.4Hz,1H),4.46(d,J=5.4Hz,2H),1.46(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]338,340,342(M+H)$^+$。

[1085] (2-氯-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1086] 化合物(2-氯-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由(4-溴-2-氯-6-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯(700mg,2.07mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为黄色固体被分离。

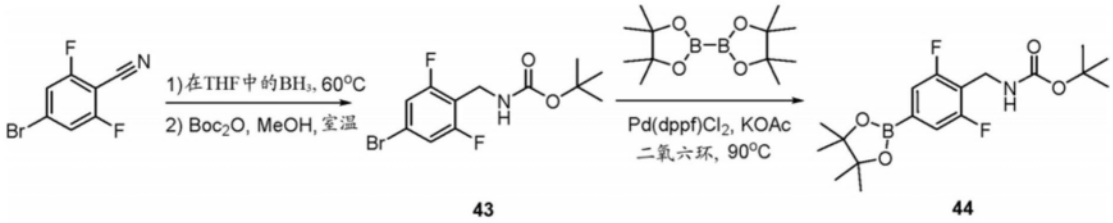
[1087] 收率297mg(37%)。m/z:[ESI$^+$]386,388(M+H)$^+$。

[1088] (2-氯-6-氟-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1089] 化合物(2-氯-6-氟-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(200mg,0.475mmol)和(2-氯-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(265mg,0.688mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为黄色固体被分离。

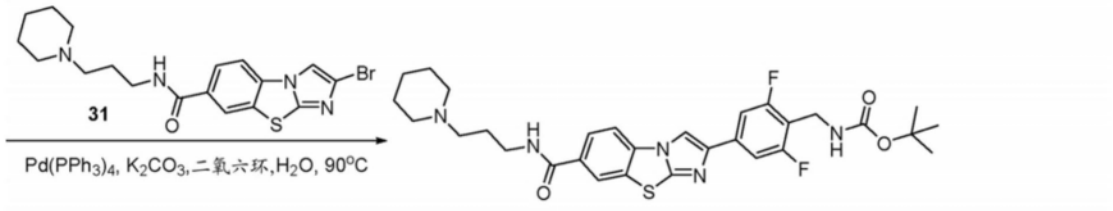
[1090] 收率200mg(70%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.99(s,1H),8.69(t,J=5.6Hz,1H),8.51(s,1H),8.04(d,J=8.8Hz,1H),7.98(d,J=8.4Hz,1H),7.78(s,1H),7.62(d,J=10.4Hz,1H),7.24-7.21(m,1H),4.28(d,J=5.2Hz,2H),3.39-3.29(m,2H),2.49-2.44(m,6H),1.80-1.71(m,2H),1.60-1.50(m,4H),1.40(s,9H),1.47-1.36(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]600,602(M+H)$^+$。

[1091] (2,6-二氟-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯



43 44

[1092]



45

[1093] 方案36

[1094] (4-溴-2,6-二氟苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1095] 化合物(4-溴-2,6-二氟苄基)氨基甲酸叔丁酯由4-溴-2,6-二氟苯甲腈(4.00g,18.35mmol)遵循与针对(4-溴-3-环丙基苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[1096] 收率4.20g(71%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.11(d,J=6.8Hz,2H),4.88(br s,1H),4.38(s,2H),1.45(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]266,268(M+H-56)$^+$。

[1097] (2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1098] 化合物(2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由(4-溴-2,6-二氟苄基)氨基甲酸叔丁酯(1.70g,5.28mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为棕色固体被分离。

[1099] 收率1.75g(90%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ7.29(t,J=5.6Hz,1H),7.20(d,J=7.2Hz,2H),4.20(d,J=5.6Hz,2H),1.36(s,9H),1.30(s,12H)。m/z:[ESI$^+$]314(M+H-56)$^+$。

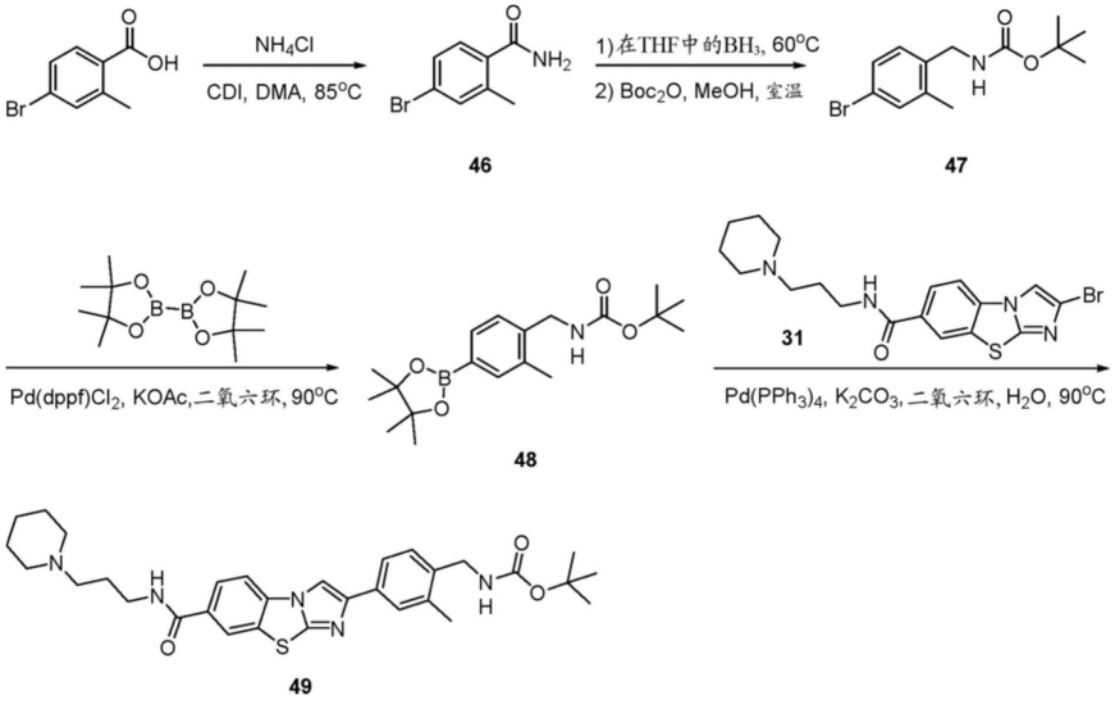
[1100] (2,6-二氟-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1101] 化合物(2,6-二氟-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(500mg,1.187mmol)和(2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(876mg,2.373mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅黄色固体被分离。

[1102] 收率278mg(40%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.96(s,1H),8.68(t,J=5.6Hz,1H),8.51(d,J=1.6Hz,1H),8.04(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.99(d,J=8.4Hz,1H),7.51(d,J=8.0Hz,2H),7.31(t,J=5.6Hz,1H),4.21(d,J=5.6Hz,2H),3.38-3.29(m,2H),2.48-2.39(m,6H),1.81-1.67(m,2H),1.61-1.49(m,4H),1.38(s,9H),1.47-1.36(m,2H)。M/z:[ESI$^+$]584(M+H)$^+$。

[1103] (2-甲基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1104]



46 47 48 31 49

[1105] 方案37

[1106] 4-溴-2-甲基苯甲酰胺

[1107] 化合物4-溴-2-甲基苯甲酰胺由4-溴-2-甲基苯甲酸(4.50g,20.93mmol)和氯化铵(2.24g,41.85mmol)遵循与针对4-溴-3-环丙基苯甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[1108] 收率3.30g(74%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.44(d,J=2.0Hz,1H),7.38(dd,J=2.0,8.0Hz,1H),7.34(d,J=8.0Hz,1H),5.76(br s,2H),2.50(s,3H)。m/z:[ESI$^+$]214,216

$(M+H)^+$。

[1109] (4-溴-2-甲基苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1110] 化合物(4-溴-2-甲基苄基)氨基甲酸叔丁酯由4-溴-2-甲基苯甲酰胺(3.30g,15.42mmol)遵循与针对(4-溴-3-环丙基苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[1111] 收率1.40g(30%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.33(d,J=2.0Hz,1H),7.30(dd,J=2.0,8.0Hz,1H),7.13(d,J=8.0Hz,1H),4.71(t,J=5.6Hz,1H),4.28(d,J=5.6Hz,2H),2.32(s,3H),1.48(s,9H)。m/z:[ESI^+]244,246$(M+H-56)^+$。

[1112] (2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1113] 化合物(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由(4-溴-2-甲基苄基)氨基甲酸叔丁酯(1.40g,4.66mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备。反应溶液在没有进一步纯化的情况下直接用于下一步骤。

[1114] m/z:[ESI^+]292$(M+H-56)^+$。

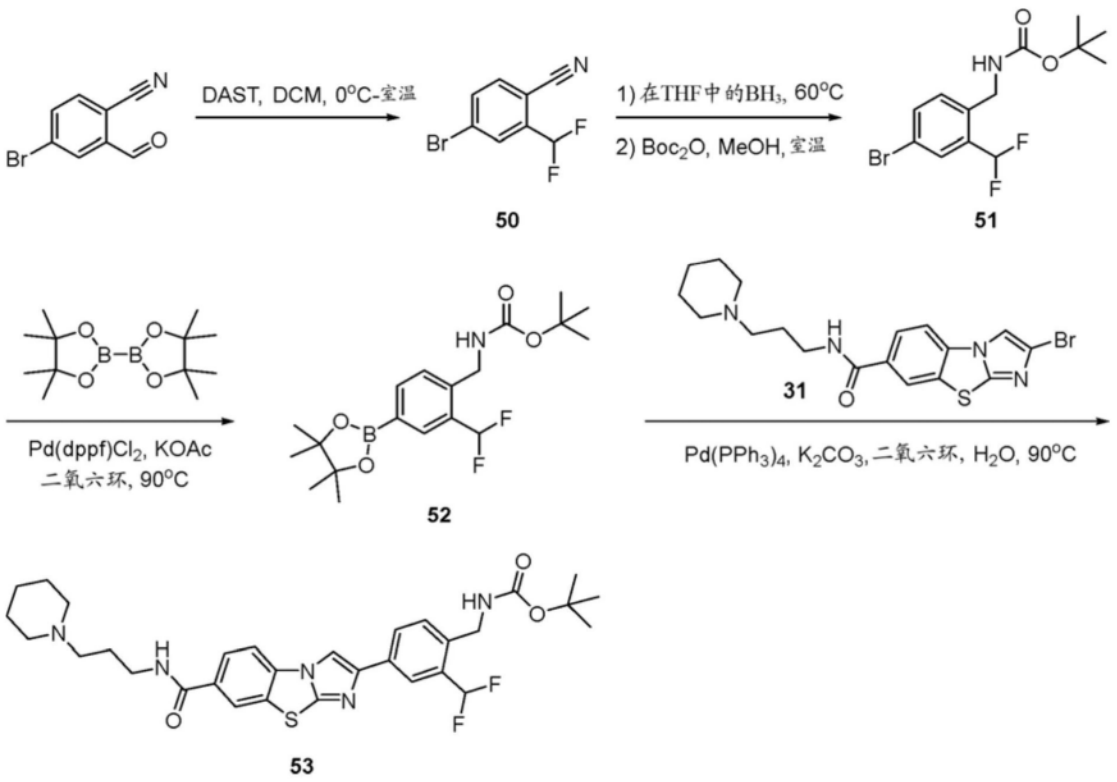
[1115] (2-甲基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1116] 化合物(2-甲基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(523mg,1.241mmol)和(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(粗制溶液)遵循与针对(3-环丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为棕色固体被分离。

[1117] 收率251mg(36%)。M/z:[ESI^+]562$(M+H)^+$。

[1118] (2-(二氟甲基)-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1119]



[1120] 方案38

[1121] 4-溴-2-(二氟甲基)苯甲腈

[1122] 在0℃在氮气气氛下,向4-溴-2-甲酰基苯甲腈(1.00g,4.76mmol)在二氯甲烷(20mL)中的搅拌的溶液逐滴添加二乙基氨基三氟化硫(1.15g,7.14mmol)。将所得到的溶液在室温在氮气气氛下搅拌持续1h。将反应在0℃用饱和的含水氯化铵(50mL)猝灭。将所得到的混合物用二氯甲烷(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,并且经无水硫酸钠干燥。在过滤之后,将滤液在减压下浓缩。残余物通过用在石油醚中的1%-20%乙酸乙酯洗脱的硅胶柱色谱法纯化,以提供作为浅黄色油的4-溴-2-(二氟甲基)苯甲腈。

[1123] 收率0.90g(81%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.94(s,1H),7.82-7.75(m,1H),7.68-7.62(m,1H),6.91(t,J=54.4Hz,1H)。^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-111.29。无MS信号。

[1124] (4-溴-2-(二氟甲基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1125] 化合物(4-溴-2-(二氟甲基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由4-溴-2-(二氟甲基)苯甲腈(0.90g,3.88mmol)遵循与针对(4-溴-3-环丙基苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅黄色油被分离。

[1126] 收率0.80g(61%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.69(d,J=2.0Hz,1H),7.61(dd,J=2.0,8.0Hz,1H),7.35(d,J=8.0Hz,1H),6.84(t,J=55.2Hz,1H),4.89(br s,1H),4.41(d,J=6.0Hz,2H),1.47(s,9H)。^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-112.81。m/z:[ESI^+]280,282(M+H-56)$^+$。

[1127] (2-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1128] 化合物(2-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由(4-溴-2-(二氟甲基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,0.892mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔

丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备，并且作为浅黄色油被分离。

[1129] 收率200mg(58%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ.7.93(s,1H),7.90(d,J＝8.0Hz,1H),7.48(d,J＝8.0Hz,1H),6.83(t,J＝55.2Hz,1H),4.92(br s,1H),4.50(d,J＝6.0Hz,2H),1.46(s,9H),1.36(s,12H)。m/z:[ESI^+]328(M+H-56)$^+$。

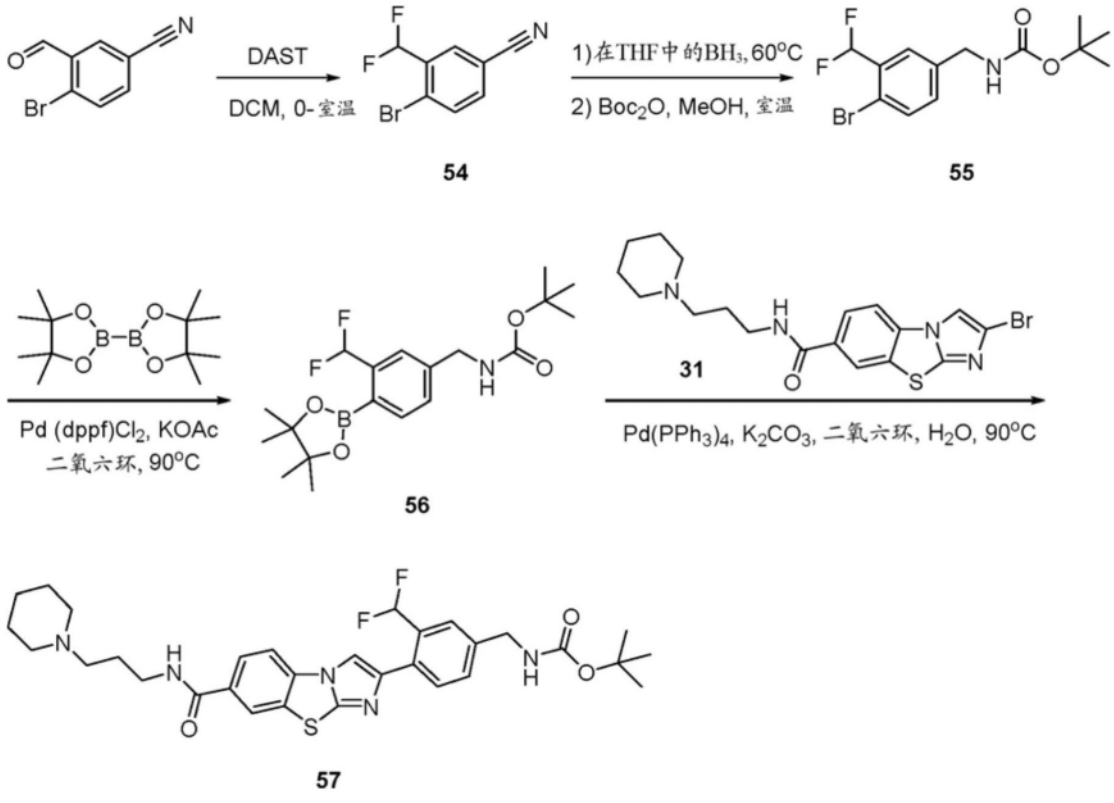
[1130] (2-(二氟甲基)-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1131] 化合物(2-(二氟甲基)-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(150mg,0.356mmol)和(2-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.522mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备，并且作为白色固体被分离。

[1132] 收率100mg(47%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.65(t,J＝5.6Hz,1H),8.49(d,J＝1.6Hz,1H),8.10-7.97(m,4H),7.52-7.43(m,2H),7.32(t,J＝55.2Hz,1H),4.31(d,J＝6.0Hz,2H),2.54-2.52(m,2H),2.44-2.37(m,6H),1.77-1.68(m,2H),1.58-1.48(m,4H),1.42(s,9H),1.47-1.36(m,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-111.73。M/z:[ESI^+]598(M+H)$^+$。

[1133] (3-(二氟甲基)-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1134]



[1135] 方案39

[1136] 4-溴-3-(二氟甲基)苯甲腈

[1137] 化合物4-溴-3-(二氟甲基)苯甲腈由4-溴-3-甲酰基苯甲腈(2.00g,9.52mmol)遵循与针对4-溴-2-(二氟甲基)苯甲腈的合成所描述的程序类似的程序来制备，并且作为灰

白色固体被分离。

[1138] 收率1.50g(68%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.96(d,J=2.0Hz,1H),7.79(d,J=8.4Hz,1H),7.64(dd,J=2.0,8.4Hz,1H),6.91(t,J=54.4Hz,1H)。无MS信号。

[1139] (4-溴-3-(二氟甲基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1140] 化合物(4-溴-3-(二氟甲基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由4-溴-3-(二氟甲基)苯甲腈(1.00g,4.31mmol)遵循与针对(4-溴-3-环丙基苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[1141] 收率741mg(51%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ.7.64(d,J=8.4Hz,1H),7.61(d,J=2.0Hz,1H),7.35(dd,J=2.0,8.4Hz,1H),6.98(t,J=54.4Hz,1H),4.26(s,2H),1.47(s,9H)。未观察到NH质子。m/z:[ESI^-]334,336$(M-H)^-$。

[1142] (3-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1143] 化合物(3-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由(4-溴-3-(二氟甲基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(700mg,2.082mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为棕色油被分离。

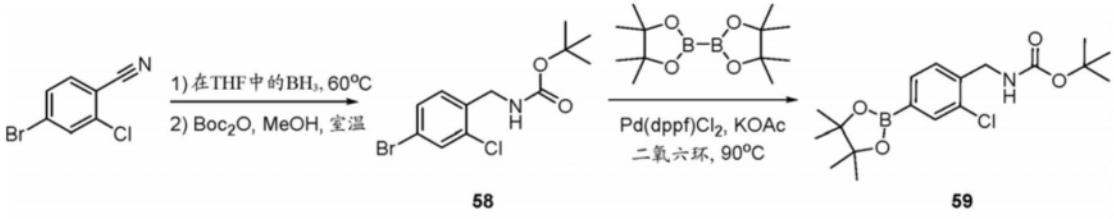
[1144] 收率632mg(79%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.87(d,J=8.0Hz,1H),7.64(s,1H),7.40(d,J=8.0Hz,1H),7.38(t,J=56.0Hz,1H),4.89(br s,1H),4.40(d,J=6.0Hz,2H),1.49(s,9H),1.37(s,12H)。m/z:[ESI^+]$328(M+H-56)^+$。

[1145] (3-(二氟甲基)-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

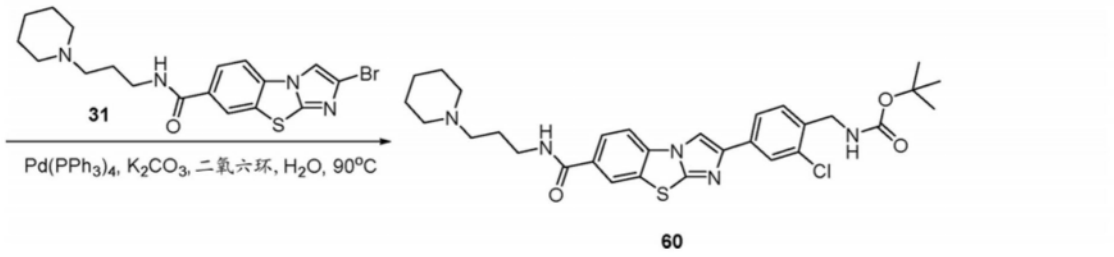
[1146] 化合物(3-(二氟甲基)-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(300mg,0.712mmol)和(3-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(409mg,1.068mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为黄色固体被分离。

[1147] 收率200mg(47%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.95(t,J=5.6Hz,1H),8.78(d,J=1.6Hz,1H),8.61(s,1H),8.57-8.50(m,1H),8.19(d,J=8.4Hz,1H),8.13(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.94(d,J=2.0Hz,1H),7.89(d,J=8.0Hz,1H),7.78(t,J=54.8Hz,1H),7.81-7.76(m,1H),4.21-4.11(m,2H),3.50-3.34(m,4H),3.14-3.03(m,2H),2.95-2.79(m,2H),2.06-1.97(m,2H),1.89-1.67(m,6H),1.07(s,9H)。M/z:[ESI^+]$598(M+H)^+$。

[1148] (2-氯-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯



[1149]



[1150] 方案40

[1151] (4-溴-2-氯苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1152] 化合物(4-溴-2-氯苄基)氨基甲酸叔丁酯由4-溴-2-氯苯甲腈(3.00g,13.86mmol)遵循与针对(4-溴-3-环丙基苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为白色固体被分离。

[1153] 收率3.40g(77%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.54(d,J=2.0Hz,1H),7.40(dd,J=2.0,8.0Hz,1H),7.30-7.26(m,1H),5.00(s,1H),4.36(d,J=6.4Hz,2H),1.47(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]264,266,268(M+H-56)$^+$。

[1154] (2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1155] 化合物(2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由(4-溴-2-氯苄基)氨基甲酸叔丁酯(3.40g,10.61mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为棕色固体被分离。

[1156] 收率3.19g(82%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.80(d,J=1.2Hz,1H),7.68(dd,J=1.2,7.6Hz,1H),7.40(d,J=7.6Hz,1H),5.00(br s,1H),4.43(d,J=6.0Hz,2H),1.47(s,9H),1.36(s,12H)。m/z:[ESI$^+$]312,314(M+H-56)$^+$。

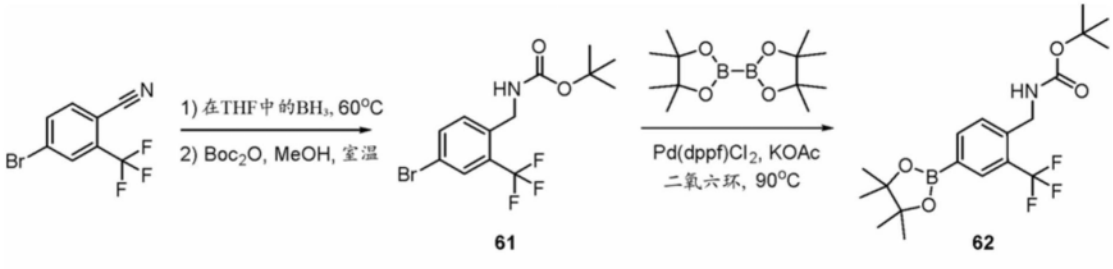
[1157] (2-氯-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1158] 化合物(2-氯-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(200mg,0.475mmol)和(2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(262mg,0.713mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅黄色固体被分离。

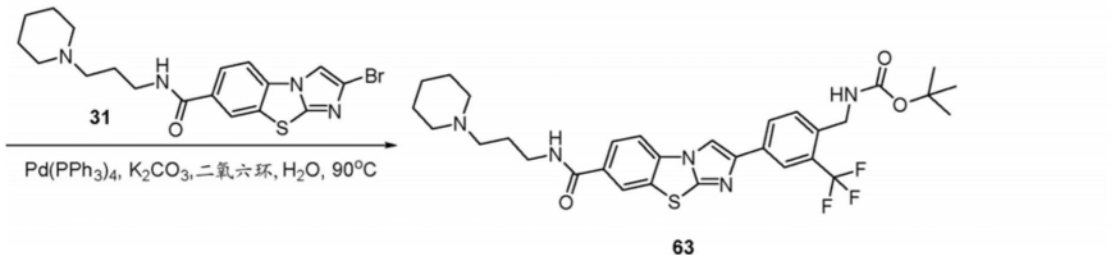
[1159] 收率139mg(50%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.90(s,1H),8.65(t,J=5.6Hz,1H),8.49(s,1H),8.05-8.01(m,2H),7.90(d,J=1.6Hz,1H),7.83(d,J=8.0Hz,1H),7.44(t,J=6.0Hz,1H),7.39(d,J=8.0Hz,1H),4.24(d,J=6.0Hz,2H),3.37-3.30(m,2H),2.52-2.40

(m,6H),1.80-1.69(m,2H),1.60-1.49(m,4H),1.43(s,9H),1.47-1.36(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]582,584(M+H)$^+$。

[1160] (4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-2-(三氟甲基)苄基)氨基甲酸叔丁酯



[1161]



[1162] 方案41

[1163] (4-溴-2-(三氟甲基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1164] 化合物(4-溴-2-(三氟甲基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由4-溴-2-(三氟甲基)苯甲腈(4.00g,16.00mmol)遵循与针对(4-溴-3-环丙基苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为棕色固体被分离。

[1165] 收率4.50g(79%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.79(d,J=2.0Hz,1H),7.68(dd,J=2.0,8.4Hz,1H),7.49(d,J=8.4Hz,1H),4.93(br s,1H),4.46(d,J=6.4Hz,2H),1.47(s,9H)。m/z:[ESI$^-$]352,354(M-H)$^-$。

[1166] (4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1167] 化合物(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由(4-溴-2-(三氟甲基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(4.50g,12.71mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为棕色固体被分离。

[1168] 收率4.16g(82%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.08(s,1H),7.97(d,J=7.6Hz,1H),7.59(d,J=7.6Hz,1H),4.92(br s,1H),4.53(d,J=6.4Hz,2H),1.47(s,9H),1.37(s,12H)。m/z:[ESI$^+$]346(M+H-56)$^+$。

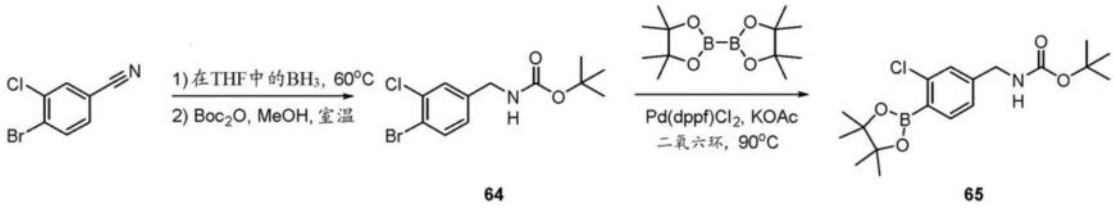
[1169] (4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-2-(三氟甲基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1170] 化合物(4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-2-(三氟甲基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(200mg,0.475mmol)和(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(286mg,0.713mmol)遵循与针对(3-环

丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为棕色固体被分离。

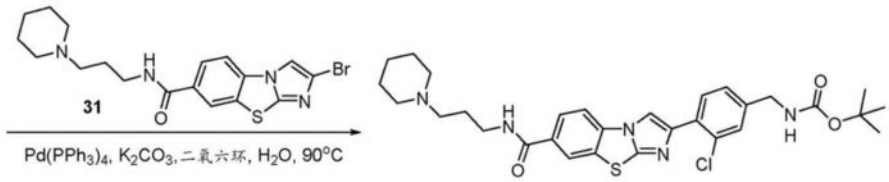
[1171] 收率160mg(55%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.99(s,1H),8.67(t,J=5.6Hz,1H),8.50(d,J=1.2Hz,1H),8.17(d,J=1.6Hz,1H),8.14(d,J=8.4Hz,1H),8.05-8.03(m,2H),7.58(d,J=8.0Hz,1H),7.54(t,J=6.0Hz,1H),4.36(d,J=6.0Hz,2H),3.37-3.29(m,2H),2.42-2.32(m,6H),1.78-1.67(m,2H),1.59-1.48(m,4H),1.43(s,9H),1.45-1.35(m,2H)。M/z:[ESI$^+$]616(M+H)$^+$。

[1172] (3-氯-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯



64 65

[1173]



66

[1174] 方案42

[1175] (4-溴-3-氯苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1176] 化合物(4-溴-3-氯苄基)氨基甲酸叔丁酯由4-溴-3-氯苯甲腈(5.10g,23.56mmol)遵循与针对(4-溴-3-环丙基苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[1177] 收率5.40g(71%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.58(d,J=8.0Hz,1H),7.39(d,J=2.0Hz,1H),7.06(dd,J=2.0,8.0Hz,1H),4.92(br s,1H),4.27(d,J=6.0Hz,2H),1.48(s,9H)。m/z:[ESI$^-$]318,320,322(M-H)$^-$。

[1178] (3-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1179] 化合物(3-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由(4-溴-3-氯苄基)氨基甲酸叔丁酯(1.00g,3.12mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备。反应溶液在没有进一步纯化的情况下直接用于下一步骤。

[1180] m/z:[ESI$^+$]312,314(M+H-56)$^+$。

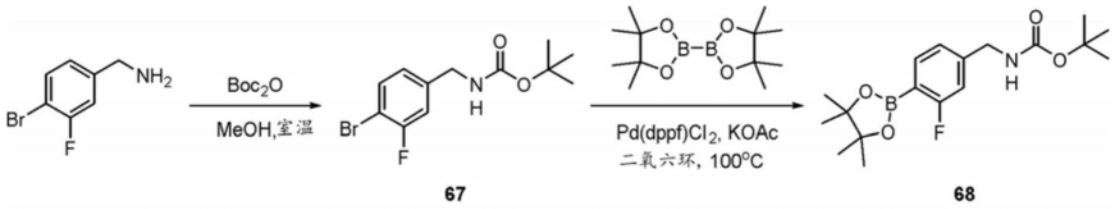
[1181] (3-氯-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1182] 化合物(3-氯-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(0.57g,1.35mmol)和(3-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊

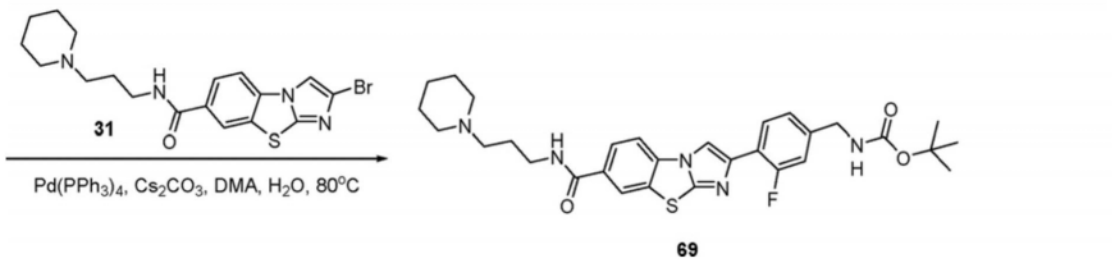
烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(粗制反应溶液)遵循与针对(3-环丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为棕色固体被分离。

[1183] 收率0.23g(29%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.52-8.46(m,1H),8.44(s,1H),8.41-8.34(m,1H),8.25-8.17(m,2H),7.73(d,J=8.4Hz,1H),7.41(s,1H),7.32-7.28(m,1H),4.95(br s,1H),4.40-4.31(m,2H),3.71-3.59(m,2H),3.25-3.04(m,2H),2.72-2.58(m,4H),2.26-2.12(m,2H),2.06-1.86(m,6H),1.50(s,9H)。m/z:[ESI^+]582,584(M+H)$^+$。

[1184] (3-氟-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯



[1185]



[1186] 方案43

[1187] (4-溴-3-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1188] 在室温,向(4-溴-3-氟苯基)甲胺(2.00g,9.80mmol)在甲醇(20mL)中的搅拌的溶液添加二碳酸二叔丁酯(4.28g,19.61mmol)。将所得到的溶液在室温搅拌持续16h。沉淀的固体通过过滤收集,并且将滤饼用水(10mL)洗涤并在真空烘箱中干燥,以提供作为白色固体的(4-溴-3-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯。

[1189] 收率2.95g(99%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.51(dd,J=7.2,8.4Hz,1H),7.08(dd,J=2.0,9.2Hz,1H),6.97(dd,J=2.0,8.4Hz,1H),4.93(br s,1H),4.29(d,J=4.8Hz,2H),1.48(s,9H)。m/z:[ESI^-]302,304(M-H)$^-$。

[1190] (3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1191] 化合物(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由(4-溴-3-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯(2.90g,9.53mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为棕色固体被分离。

[1192] 收率0.77g(23%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.71(dd,J=6.0,7.6Hz,1H),7.07(d,J=7.6Hz,1H),6.98(d,J=10.0Hz,1H),4.88(br s,1H),4.34(d,J=6.0Hz,2H),1.48(s,9H),1.38(s,12H)。m/z:[ESI^+]296(M+1-56)$^+$。

[1193] (3-氟-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-

基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1194] 化合物(3-氟-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(650mg,1.851mmol)和2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(779mg,1.849mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅棕色固体被分离。

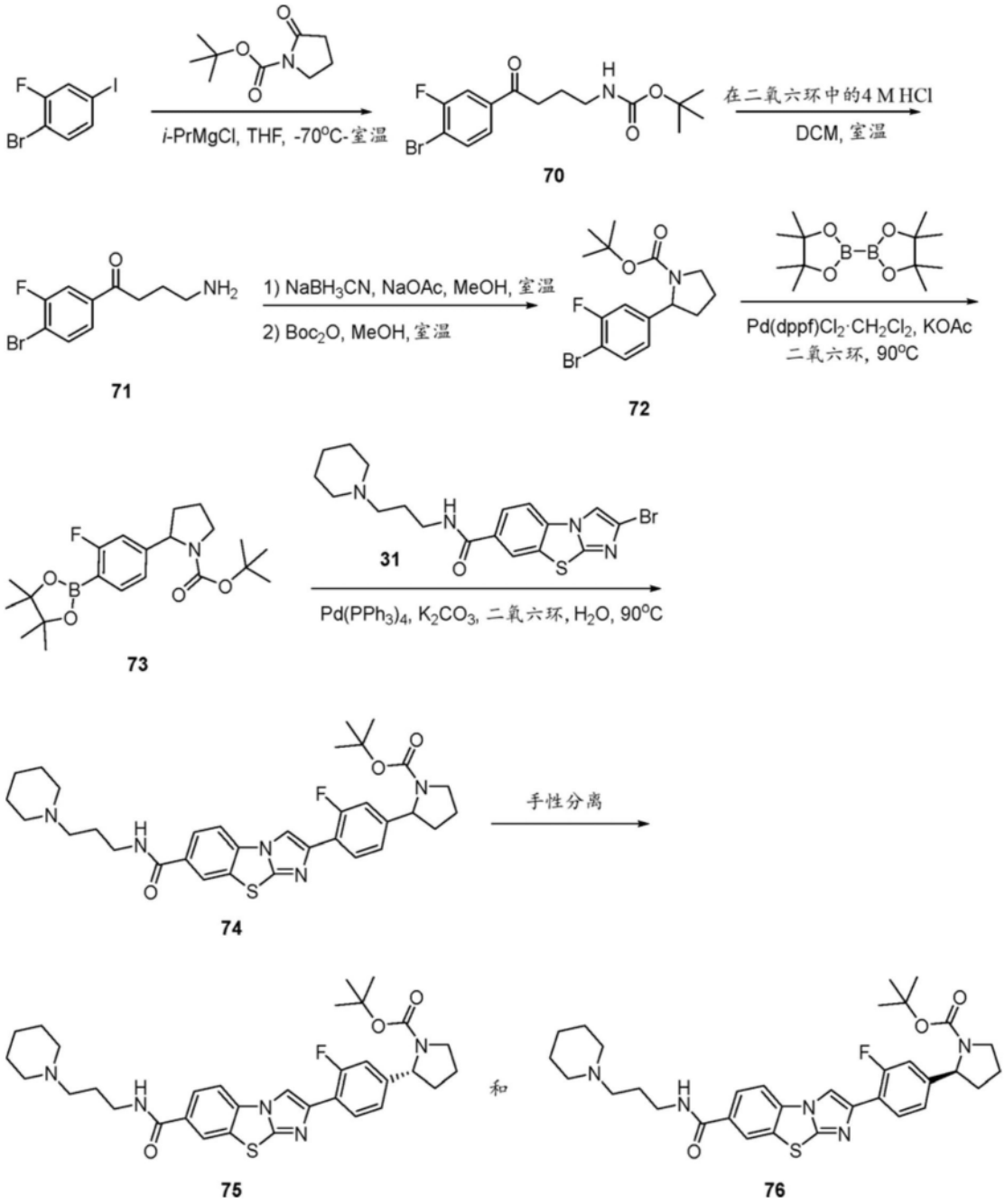
[1195] 收率300mg(29%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.48(s,1H),8.26-8.21(m,2H),8.18(d,J=8.4Hz,1H),8.03(t,J=5.6Hz,1H),7.86(d,J=8.4Hz,1H),7.24(d,J=8.0Hz,1H),7.19-7.14(m,1H),5.13-4.98(br s,1H),4.47-4.30(m,2H),3.72-3.53(m,4H),3.26-3.06(m,2H),2.82-2.63(m,2H),2.27-2.19(m,2H),1.99-1.87(m,6H),1.51(s,9H)。M/z:[ESI^{+}]566$(M+H)^{+}$。

[1196] 2-(3-氟-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1197] (R)-2-(3-氟-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1198] (S)-2-(3-氟-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1199]



[1200] 方案44

[1201] (4-(4-溴-3-氟苯基)-4-氧代丁基)氨基甲酸叔丁酯

[1202] 在0℃,向1-溴-2-氟-4-碘苯(46.00g,152.88mmol)在四氢呋喃(400mL)中的搅拌的溶液逐滴添加异丙基氯化镁(在四氢呋喃中的2.0M,84mL,168.00mmol)。将所得到的溶液在0℃在氮气气氛下搅拌持续3h。在-78℃在10min内,向上述溶液逐滴添加在四氢呋喃(60mL)中的2-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(33.98g,183.46mmol)。将所得到的溶液在-78℃搅拌持续另外的1h。允许混合物加温至室温,并且在室温用水(400mL)猝灭。将所得到的混合物用乙酸乙酯(3×400mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。残余物通过用在石油醚中的1%-20%乙酸乙酯洗脱的硅胶柱色谱法纯化,以提供作为白色固体的(4-(4-溴-3-氟苯基)-4-氧代丁基)氨基甲酸叔丁酯。

[1203] 收率22.00g(40%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.74-7.56(m,3H),4.69(br s,1H),

3.29-3.16(m,2H),2.99(t,J=7.2Hz,2H),2.01-1.87(m,2H),1.43(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]360,362(M+H)$^+$。

[1204] 4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐

[1205] 在室温,向(4-(4-溴-3-氟苯基)-4-氧代丁基)氨基甲酸叔丁酯(8.53g,23.68mmol)在二氯甲烷(120mL)中的搅拌的溶液逐滴添加氯化氢于二氧六环(60mL)中的4.0M溶液。将所得到的混合物在室温搅拌持续4h。将所得到的混合物过滤。将滤饼用石油醚(3×50mL)洗涤。将所得到的固体在真空下干燥,以提供作为浅黄色固体的4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐。

[1206] 收率6.10g(87%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.03(br s,3H,NH_3^+),7.97-7.85(m,2H),7.75(dd,J=2.0,8.4Hz,1H),3.21(t,J=7.2Hz,2H),2.91-2.80(m,2H),1.96-1.85(m,2H)。m/Z:[ESI$^+$]260,262(M+H)$^+$。

[1207] 2-(4-溴-3-氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1208] 在0℃,向4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐(16.00g,53.95mmol)在甲醇(240mL)中的搅拌的溶液分批添加三水合乙酸钠(22.02g,161.85mmol)和氰基硼氢化钠(6.78g,107.90mmol)。将所得到的溶液在室温搅拌持续16h。在室温,向所得到的溶液添加二碳酸二叔丁酯(35.32g,161.83mmol)。将所得到的溶液在室温搅拌持续另外的16h。将所得到的溶液在减压下浓缩。残余物通过反相快速色谱法用以下条件纯化:柱:Spherical C18,20-40μm,330g;流动相A:水(加10mM碳酸氢铵);流动相B:乙腈;流量:80mL/min;梯度:在20min内75%-95%B;检测器:UV 254/220nm。收集包含期望的产物的级分并且在减压下浓缩,以提供作为白色固体的2-(4-溴-3-氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。

[1209] 收率17.75g(96%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.51-7.45(m,1H),6.97(dd,J=2.0,9.6Hz,1H),6.88(dd,J=2.0,8.4Hz,1H),4.96-4.69(m,1H),3.71-3.47(m,2H),2.43-2.25(m,1H),1.94-1.85(m,2H),1.84-1.74(m,1H),1.45(s,4H),1.25(s,5H)。m/z:[ESI$^+$]288,290(M+H-56)$^+$。

[1210] 2-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1211] 2-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯由2-(4-溴-3-氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.00g,5.81mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰色固体被分离。

[1212] 收率0.80g(35%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.71-7.65(m,1H),6.97(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),6.86(dd,J=1.6,10.0Hz,1H),5.01-4.74(m,1H),3.67-3.55(m,2H),2.39-2.28(m,1H),1.97-1.75(m,3H),1.47(s,3H),1.37(s,12H),1.25(s,6H)。M/z:[ESI$^+$]336(M+H-56)$^+$。

[1213] 2-(3-氟-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1214] 2-(3-氟-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯由2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(300mg,0.712mmol)和2-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环

戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(400mg,1.022mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅黄色固体被分离。

[1215] 收率300mg(70%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.69(d,J=3.6Hz,1H),8.65(t,J=5.6Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.27(d,J=8.4Hz,1H),8.13-8.05(m,1H),8.01(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.18-7.08(m,2H),4.91-4.82(m,0.35H),4.81-4.71(m,0.65H),3.57-3.45(m,4H),3.37-3.28(m,2H),2.44-2.37(m,6H),1.93-1.65(m,4H),1.61-1.48(m,4H),1.45-1.34(m,2H),1.41(s,4H),1.14(s,5H)。m/z:[ESI$^+$]606(M+H)$^+$。

[1216] (R)-2-(3-氟-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和(S)-2-(3-氟-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

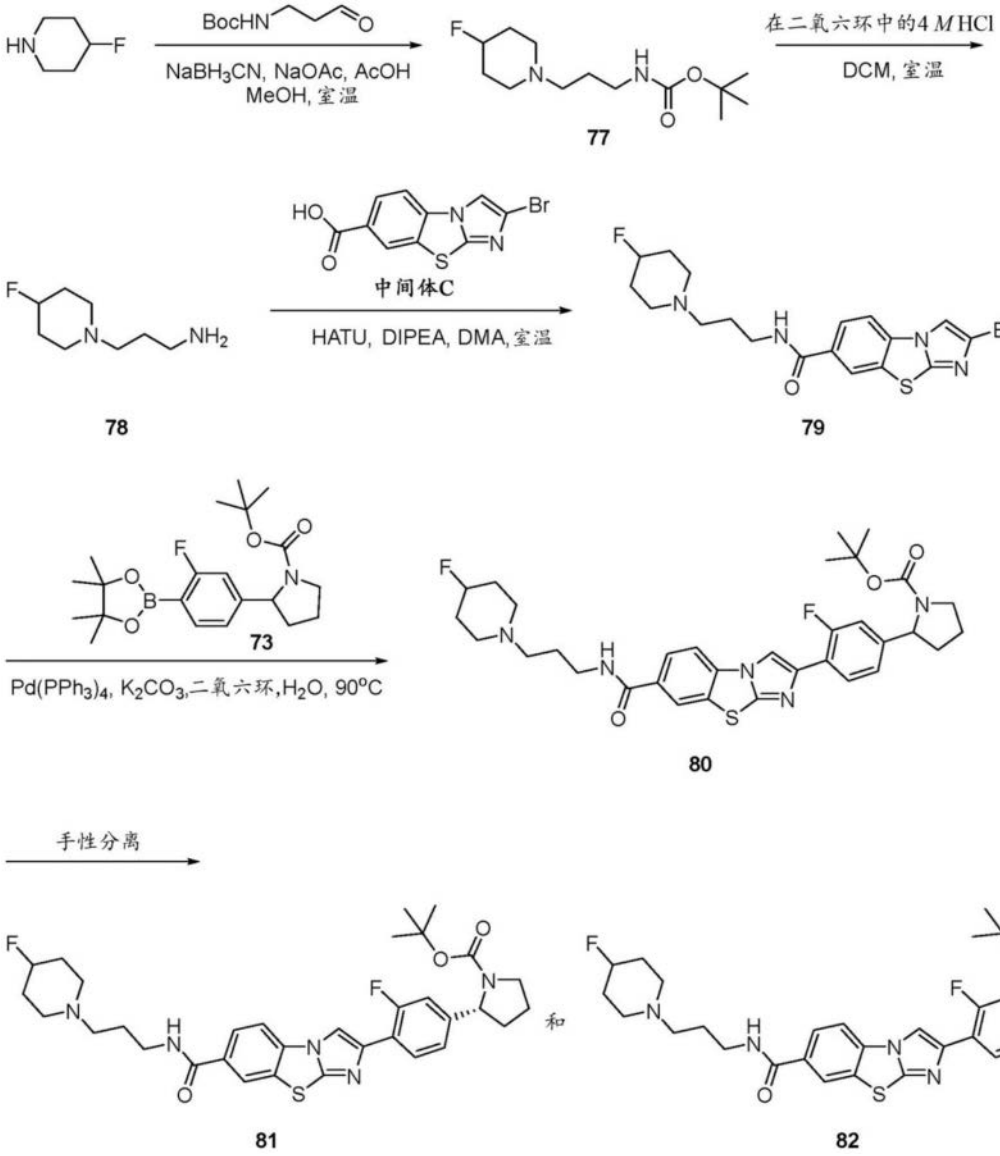
[1217] 2-(3-氟-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(300mg,0.495mmol)通过手性HPLC用以下条件分离:(柱:CHIRALPAK IG,2×25cm,5μm;流动相A:己烷(加0.5%2M NH_3-MeOH,v/v),流动相B:EtOH;流量:18mL/min;梯度:在25min内50%B;检测器:UV 254/220nm;RT1(min):14.64;RT2(min):18.79)。将较快的洗脱峰在减压下浓缩,以提供作为白色固体的(R)-2-(3-氟-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;

[1218] 收率130mg(43%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.53-8.45(m,1H),8.39(d,J=1.6Hz,1H),8.15-7.94(m,3H),7.15(d,J=8.4Hz,1H),7.11-7.00(m,1H),4.98-4.85(m,1H),3.50(t,J=6.8Hz,2H),3.40-3.36(m,4H),2.84-2.60(m,6H),2.50-2.36(m,1H),2.03-1.83(m,3H),1.78-1.68(m,4H),1.63-1.54(m,2H),1.49(s,3H),1.25(s,6H)。未观察到NH质子。m/z:[ESI$^+$]606(M+H)$^+$。

[1219] 将较慢的洗脱峰在减压下浓缩,以提供作为白色固体的(S)-2-(3-氟-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。

[1220] 收率130mg(43%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.53-8.45(m,1H),8.39(d,J=1.6Hz,1H),8.15-7.94(m,3H),7.15(d,J=8.4Hz,1H),7.11-7.00(m,1H),4.98-4.85(m,1H),3.50(t,J=6.8Hz,2H),3.40-3.36(m,4H),2.84-2.60(m,6H),2.50-2.36(m,1H),2.03-1.83(m,3H),1.78-1.68(m,4H),1.63-1.54(m,2H),1.49(s,3H),1.25(s,6H)。未观察到NH质子。m/z:[ESI$^+$]606(M+H)$^+$。

[1221] (R)-2-(3-氟-4-(7-((3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和(S)-2-(3-氟-4-(7-((3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



[1222]

[1223] 方案45

[1224] (3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1225] 在室温,向4-氟哌啶盐酸盐(1.00g,7.16mmol)和(3-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯(1.36g,7.85mmol)在甲醇(10mL)中的搅拌的混合物分批添加乙酸钠(1.77g,21.58mmol)和氰基硼氢化钠(0.90g,14.32mmol)。将所得到的混合物在室温在氮气气氛下搅拌持续16h。所得到的溶液通过反相快速色谱法用以下条件纯化:柱,Spherical C18,20-40μm,330g;流动相A:水(加10mM碳酸氢铵);流动相B:乙腈;流量:80mL/min;梯度:在20min内40%-60%B;检测器:UV 254/220nm。收集包含期望的产物的级分并且在减压下浓缩,以提供作为黄色液体的(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯。

[1226] 收率0.80g(43%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ6.79(t,J=5.6Hz,1H),4.77-4.52(m,1H),2.92(dt,J=5.6,7.2Hz,2H),2.52-2.42(m,2H),2.29-2.18(m,4H),1.94-1.75(m,2H),1.74-1.62(m,2H),1.56-1.47(m,2H),1.37(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]261(M+H)$^+$。

[1227] 3-(4-氟哌啶-1-基)丙-1-胺二盐酸盐

[1228] 化合物3-(4-氟哌啶-1-基)丙-1-胺二盐酸盐由(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)氨基甲

酸叔丁酯(1.38g,5.30mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为黄色固体被分离。

[1229] 收率0.96g(78%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ11.28(br s,1H,NH^{+}),8.33(br s,3H,NH_3^{+}),5.11-4.86(m,1H),3.51-3.37(m,2H),3.26-3.17(m,2H),3.11-2.97(m,2H),2.96-2.86(m,2H),2.37-2.25(m,1H),2.25-2.00(m,5H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-176.04,-186.56,-186.88。m/z:[ESI^{+}]161$(M+H)^{+}$。

[1230] 2-溴-N-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺

[1231] 化合物2-溴-N-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺由2-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(1.20g,4.04mmol)和3-(4-氟哌啶-1-基)丙-1-胺二盐酸盐(0.84g,3.60mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为白色固体被分离。

[1232] 收率0.80g(51%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.72(t,J=5.6Hz,1H),8.58(s,1H),8.53(d,J=1.6Hz,1H),8.11(d,J=8.4Hz,1H),8.03(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),4.99-4.75(m,1H),3.42-3.33(m,2H),3.16-2.85(m,6H),2.06-1.79(m,6H)。m/z:[ESI^{+}]439,441$(M+H)^{+}$。

[1233] 2-(3-氟-4-(7-((3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1234] 化合物2-(3-氟-4-(7-((3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯由2-溴-N-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(700mg,1.593mmol)和2-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(810mg,2.071mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为白色固体被分离。

[1235] 收率480mg(48%)。m/z:[ESI^{+}]624$(M+H)^{+}$。

[1236] (R)-2-(3-氟-4-(7-((3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和(S)-2-(3-氟-4-(7-((3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1237] 2-(3-氟-4-(7-((3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(480mg,0.770mmol)通过手性HPLC用以下条件分离:(柱:CHIRALPAK IG,2×25cm,5μm;流动相A:己烷(加0.5%2M NH_3-MeOH,v/v),流动相B:EtOH;流量:17mL/min;梯度:在23min内50%B;检测器:UV 254/220nm;RT1(min):13.11;RT2(min):17.85)。将包含较快的洗脱峰的级分在减压下浓缩,以提供作为白色固体的(R)-2-(3-氟-4-(7-((3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。

[1238] 收率200mg(42%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.51-8.44(m,1H),8.36(d,J=1.6Hz,1H),8.11-7.97(m,3H),7.14(d,J=8.0Hz,1H),7.10-7.00(m,1H),4.99-4.85(m,1H),4.79-4.58(m,1H),3.72-3.51(m,2H),3.53-3.44(m,2H),2.73-2.63(m,2H),2.59-2.30(m,6H),2.02-1.77(m,8H),1.50(s,3H),1.24(s,6H)。未观察到NH质子。m/z:[ESI^{+}]624$(M+H)^{+}$。

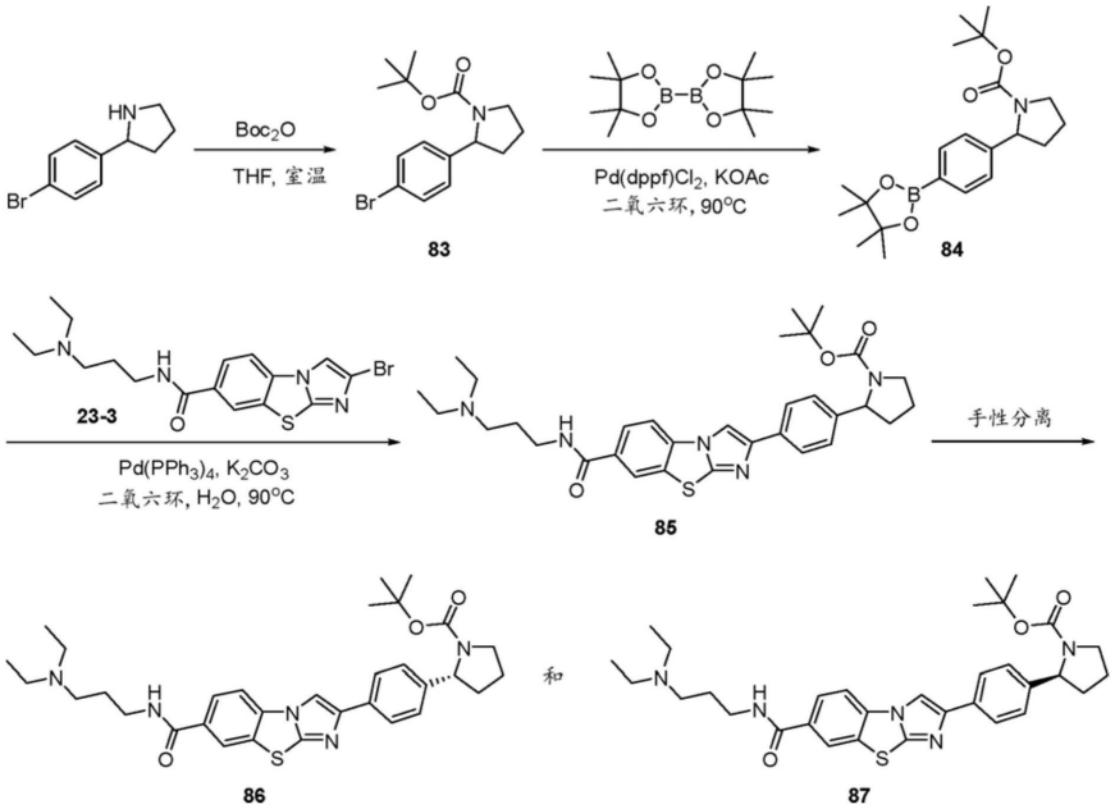
[1239] 将包含较慢的洗脱峰的级分在减压下浓缩,以提供作为白色固体的(S)-2-(3-氟-

4-(7-((3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。

[1240] 收率200mg(42%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.51-8.44(m,1H),8.36(d,J=1.6Hz,1H),8.11-7.97(m,3H),7.14(d,J=8.0Hz,1H),7.10-7.00(m,1H),4.99-4.85(m,1H),4.79-4.58(m,1H),3.72-3.51(m,2H),3.53-3.44(m,2H),2.73-2.63(m,2H),2.59-2.30(m,6H),2.02-1.77(m,8H),1.50(s,3H),1.24(s,6H)。未观察到NH质子。m/z:[ESI^+]624(M+H)$^+$。

[1241] (R)-2-(4-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和(S)-2-(4-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1242]



[1243] 方案46

[1244] 2-(4-溴苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1245] 在室温,向2-(4-溴苯基)吡咯烷(8.40g,37.15mmol)在四氢呋喃(100mL)中的搅拌的溶液添加二碳酸二叔丁酯(9.24g,42.34mmol)。将所得到的溶液在室温搅拌持续2h。将所得到的溶液在减压下浓缩。残余物通过用在石油醚中的1%-50%乙酸乙酯洗脱的硅胶柱色谱法纯化,以提供作为白色固体的2-(4-溴苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。

[1246] 收率12.00g(99%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.43(d,J=8.4Hz,2H),7.07(d,J=8.4Hz,2H),4.97-4.83(m,0.3H),4.83-4.66(m,0.7H),3.72-3.27(m,2H),2.42-2.22(m,1H),1.97-1.84(m,2H),1.83-1.71(m,1H),1.47(s,3H),1.22(s,6H)。m/z:[ESI^+]270,272(M+H-56)$^+$。

[1247] 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1248] 化合物2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-1-

甲酸叔丁酯由2-(4-溴苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(10.00g,30.65mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为白色固体被分离。

[1249] 收率10.75g(94%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.76(d,J=7.6Hz,2H),7.19(d,J=7.6Hz,2H),5.02-4.89(m,0.3H),4.89-4.75(m,0.7H),3.71-3.57(m,2H),2.40-2.24(m,1H),1.96-1.74(m,3H),1.46(s,3H),1.36(s,12H),1.21(s,6H)。m/z:[ESI^+]374$(M+H)^+$。

[1250] 2-(4-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1251] 化合物2-(4-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯由2-溴-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(2.10g,5.13mmol)和2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.83g,10.26mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅黄色固体被分离。

[1252] 收率0.25g(8%)。1H NMR(400MHz,DMSO)δ8.79(s,1H),8.68(br s,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.24(d,J=8.0Hz,1H),8.04(dd,J=1.6,8.0Hz,1H),7.82(d,J=8.0Hz,2H),7.25(d,J=8.0Hz,2H),4.91-4.69(m,1H),3.63-3.43(m,2H),3.38-3.31(m,2H),2.72-2.63(m,6H),1.95-1.64(m,6H),1.41(s,3H),1.12(s,6H),1.17-0.92(m,6H)。m/z:[ESI^+]576$(M+H)^+$。

[1253] (R)-2-(4-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和(S)-2-(4-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1254] 2-(4-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(428mg,0.743mmol)通过手性HPLC用以下条件分离:(柱:CHIRALPAK IG,2×25cm,5μm;流动相A:己烷(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:EtOH;流量:20mL/min;梯度:在23min内40%B至40%B;波长:220/254nm;RT1(min):13.63;RT2(min):17.91)。将包含较快的洗脱峰的级分在减压下浓缩,以提供作为白色固体的(R)-2-(4-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。

[1255] 收率130mg(30%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.79(s,1H),8.68(br s,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.24(d,J=8.0Hz,1H),8.04(dd,J=1.6,8.0Hz,1H),7.82(d,J=8.0Hz,2H),7.25(d,J=8.0Hz,2H),4.91-4.69(m,1H),3.63-3.43(m,2H),3.38-3.31(m,2H),2.72-2.63(m,6H),1.95-1.64(m,6H),1.41(s,3H),1.12(s,6H),1.17-0.92(m,6H)。m/z:[ESI^+]576$(M+H)^+$。

[1256] 将包含较慢的洗脱峰的级分在减压下浓缩,以提供作为白色固体的(S)-2-(4-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。

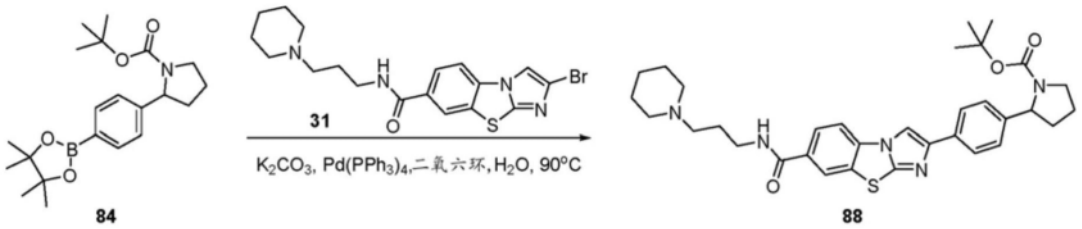
[1257] 收率148mg(35%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.79(s,1H),8.68(br s,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.24(d,J=8.0Hz,1H),8.04(dd,J=1.6,8.0Hz,1H),7.82(d,J=8.0Hz,2H),

7.25(d,J＝8.0Hz,2H),4.91-4.69(m,1H),3.63-3.43(m,2H),3.38-3.31(m,2H),2.72-2.63(m,6H),1.95-1.64(m,6H),1.41(s,3H),1.12(S,6H),1.17-0.92(m,6H)。m/z:[ESI$^+$]576(M+H)$^+$。

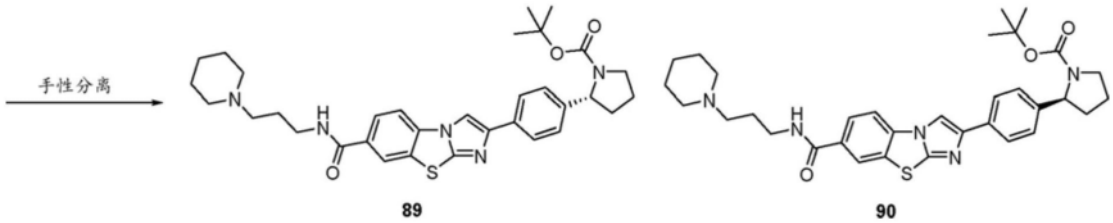
[1258] 2-(4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1259] (R)-2-(4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1260] (S)-2-(4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



[1261]



[1262] 方案47

[1263] 2-(4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1264] 化合物2-(4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯由2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(532mg,1.425mmol)和2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(400mg,0.949mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为白色固体被分离。

[1265] 收率400mg(72%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.56(br s,1H),8.47(s,1H),8.18(d,J＝8.4Hz,1H),7.99(s,1H),7.82(d,J＝8.0Hz,2H),7.67(d,J＝8.4Hz,1H),7.24(d,J＝8.0Hz,2H),5.11-4.59(m,1H),3.72-3.55(m,6H),3.18-3.06(m,2H),2.43-2.28(m,1H),2.24-2.15(m,2H),2.00-1.85(m,9H),1.78-1.58(m,2H),1.49(s,3H),1.22(s,6H)。m/z:[ESI$^+$]588(M+H)$^+$。

[1266] (R)-2-(4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和(S)-2-(4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1267] 2-(4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.45g,2.47mmol)通过SFC用以下条件分离:(柱:(R,R)-

WHELK-01-Kromasil,5×25cm,5μm;流动相A:CO_2,流动相B:甲醇:乙腈:二氯甲烷=1:1:1(0.1%2M NH_3-MeOH);流量:250mL/min;梯度:等度50%B;柱温(℃):35;背压(巴):100;波长:230nm;RT1(min):12.11;RT2(min):24.88)。将包含较快的洗脱峰的级分在减压下浓缩,以提供作为黄色固体的(R)-2-(4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。

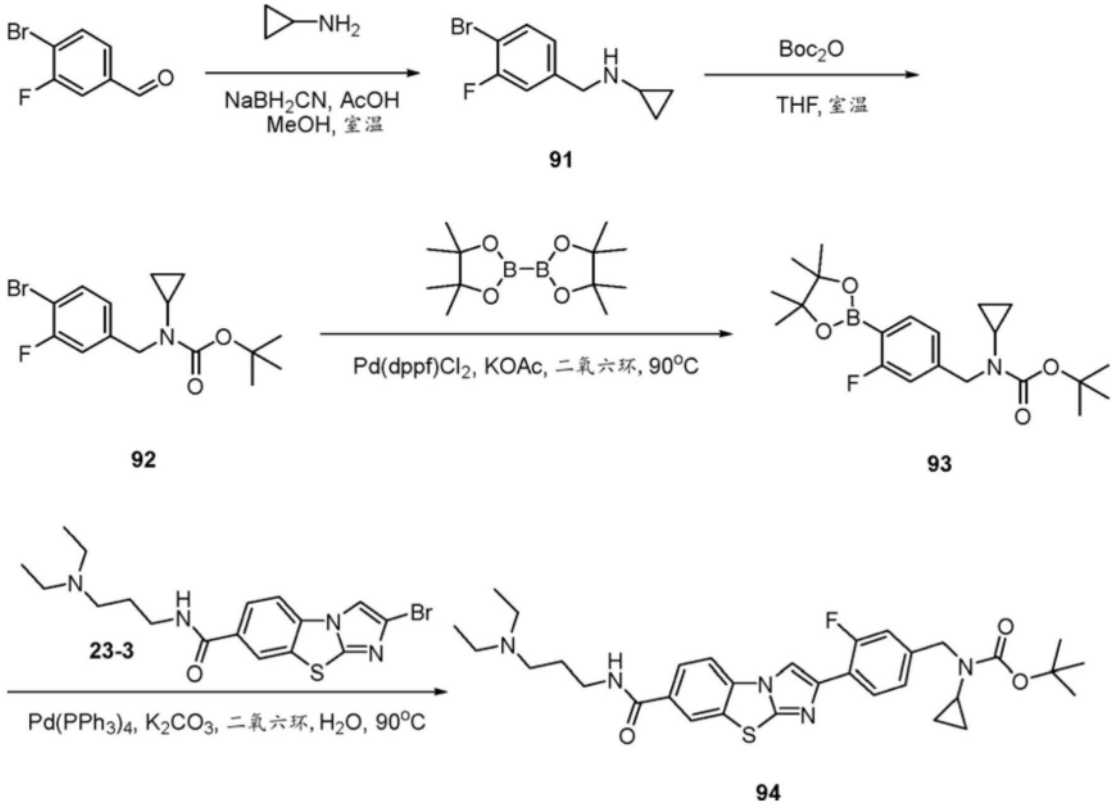
[1268] 收率0.49g(34%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.56(br s,1H),8.47(s,1H),8.18(d,J=8.4Hz,1H),7.99(s,1H),7.82(d,J=8.0Hz,2H),7.67(d,J=8.4Hz,1H),7.24(d,J=8.0Hz,2H),5.11-4.59(m,1H),3.72-3.55(m,6H),3.18-3.06(m,2H),2.43-2.28(m,1H),2.24-2.15(m,2H),2.00-1.85(m,9H),1.78-1.58(m,2H),1.49(s,3H),1.22(s,6H)。m/z:[ESI$^+$]588(M+H)$^+$。

[1269] 将包含较慢的洗脱峰的级分在减压下浓缩,以提供作为黄色固体的(S)-2-(4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。

[1270] 收率0.46g(32%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.56(br s,1H),8.47(s,1H),8.18(d,J=8.4Hz,1H),7.99(s,1H),7.82(d,J=8.0Hz,2H),7.67(d,J=8.4Hz,1H),7.24(d,J=8.0Hz,2H),5.11-4.59(m,1H),3.72-3.55(m,6H),3.18-3.06(m,2H),2.43-2.28(m,1H),2.24-2.15(m,2H),2.00-1.85(m,9H),1.78-1.58(m,2H),1.49(s,3H),1.22(s,6H)。m/z:[ESI$^+$]588(M+H)$^+$。

[1271] 环丙基(4-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1272]



[1273] 方案48

[1274] N-(4-溴-3-氟苄基)环丙胺

[1275] 化合物N-(4-溴-3-氟苄基)环丙胺由4-溴-3-氟苯甲醛(20.00g,98.52mmol)和环丙胺(16.87g,295.45mmol)遵循与针对(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为无色液体被分离。

[1276] 收率19.00g(79%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.55-7.47(m,1H),7.14(dd,J=2.0,9.6Hz,1H),7.01(dd,J=2.0,8.0Hz,1H),3.83(s,2H),2.21-2.12(m,1H),0.50-0.43(m,2H),0.42-0.36(m,2H)。未观察到NH质子。m/z:[ESI^+]244,246$(M+H)^+$。

[1277] (4-溴-3-氟苄基)(环丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1278] 化合物(4-溴-3-氟苄基)(环丙基)氨基甲酸叔丁酯由N-(4-溴-3-氟苄基)环丙胺(19.00g,77.84mmol)遵循与针对2-(4-溴苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为无色液体被分离。

[1279] 收率25.00g(93%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.55-7.45(m,1H),7.03(dd,J=2.0,9.6Hz,1H),6.93(dd,J=2.0,8.0Hz,1H),4.39(s,2H),2.51-2.47(m,1H),1.48(s,9H),0.79-0.71(m,2H),0.68-0.60(m,2H)。m/z:[ESI^+]288,290$(M+H-56)^+$。

[1280] 环丙基(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1281] 化合物环丙基(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由(4-溴-3-氟苄基)(环丙基)氨基甲酸叔丁酯(4.00g,11.62mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅绿色油被分离。

[1282] 收率4.10g(90%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.75-7.66(m,1H),7.03(d,J=7.6Hz,1H),6.92(d,J=10.0Hz,1H),4.44(s,2H),2.53-2.49(m,1H),1.47(s,9H),1.38(s,12H),0.77-0.70(M,2H),0.67-0.61(m,2H)。m/z:[ESI^+]336$(M+H-56)^+$。

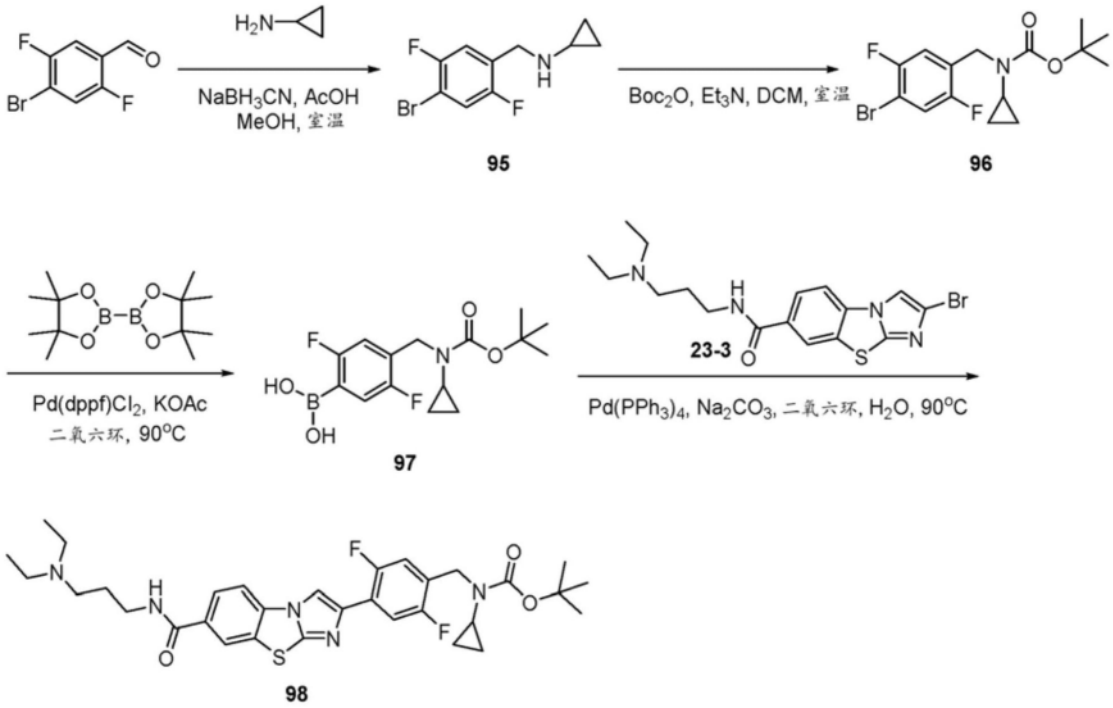
[1283] 环丙基(4-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1284] 化合物环丙基(4-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯由2-溴-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(2.78g,6.79mmol)和环丙基(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(4.00g,10.22mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为深黄色油被分离。

[1285] 收率2.40g(60%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.68(t,J=5.6Hz,1H),8.43(d,J=1.6Hz,1H),8.39(s,1H),8.16-8.10(m,2H),7.62(d,J=8.4Hz,1H),7.09(dd,J=1.6,8.0Hz,1H),7.01(dd,J=1.6,12.0Hz,1H),4.42(s,2H),3.67-3.55(m,2H),3.24-3.13(m,6H),2.53-2.49(m,1H),2.27-2.13(m,2H),1.46(s,9H),1.39-1.32(t,J=7.2Hz,6H),0.79-0.70(m,2H),0.68 -0.59(m,2H)。m/z:[ESI^+]594$(M+H)^+$。

[1286] 环丙基(4-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-2,5-二氟苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1287]



[1288] 方案49

[1289] N-(4-溴-2,5-二氟苄基)环丙胺

[1290] 化合物N-(4-溴-2,5-二氟苄基)环丙胺由4-溴-2,5-二氟苯甲醛(5.00g,22.62mmol)和环丙胺(2.58g,45.18mmol)遵循与针对(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅黄色油被分离。

[1291] 收率5.50g(93%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.27(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.17(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),3.86(s,2H),2.18-2.09(m,1H),0.51-0.44(m,2H),0.43-0.37(m,2H)。未观察到NH质子。m/z:[ESI$^+$]262,264(M+H)$^+$。

[1292] (4-溴-2,5-二氟苄基)(环丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1293] 化合物(4-溴-2,5-二氟苄基)(环丙基)氨基甲酸叔丁酯由N-(4-溴-2,5-二氟苄基)环丙胺(1.00g,3.82mmol)遵循与针对2-(4-溴苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为无色油被分离。

[1294] 收率1.00g(72%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.27(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.02(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),4.44(s,2H),2.53-2.49(m,1H),1.48(s,9H),0.76-0.70(m,2H),0.69-0.57(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]306,308(M+H-56)$^+$。

[1295] (4-(((叔丁氧基羰基)(环丙基)氨基)甲基)-2,5-二氟苯基)硼酸

[1296] 化合物(4-(((叔丁氧基羰基)(环丙基)氨基)甲基)-2,5-二氟苯基)硼酸由(4-溴-2,5-二氟苄基)(环丙基)氨基甲酸叔丁酯(1.00g,2.76mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为白色固体被分离。

[1297] 收率0.25g(28%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ7.29(dd,J=4.8,10.0Hz,1H),6.87(dd,J=9.2,5.6Hz,1H),4.39(s,2H),2.47-2.43(m,1H),1.39(s,9H),0.71-0.64(m,2H),0.64-0.57(m,2H)。未观察到硼酸质子。m/z:[ESI$^+$]272(M+1-56)$^+$。

[1298] 环丙基(4-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-

2-基)-2,5-二氟苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1299] 化合物环丙基(4-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-2,5-二氟苄基)氨基甲酸叔丁酯由(4-(((叔丁氧基羰基)(环丙基)氨基)甲基)-2,5-二氟苯基)硼酸(0.48g,1.47mmol)和2-溴-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(0.30g,0.73mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[1300] 收率0.20g(45%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.54(d,J=3.6Hz,1H),8.37(d,J=1.6Hz,1H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.82(dd,J=6.0,10.8Hz,1H),7.11(dd,J=4.4,9.2Hz,1H),4.50(s,2H),3.52-3.42(m,2H),2.77-2.61(m,6H),2.61-2.46(m,1H),1.93-1.80(m,2H),1.50(s,9H),1.12(t,J=7.2Hz,6H),0.83-0.74(m,2H),0.74-0.61(m,2H)。未观察到NH质子。m/z:[ESI^+]612$(M+H)^+$。

[1301] (1-(4-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1302] 化合物(1-(4-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯由2-溴-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(0.50g,1.22mmol)和(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯基)硼酸(0.51g,1.84mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

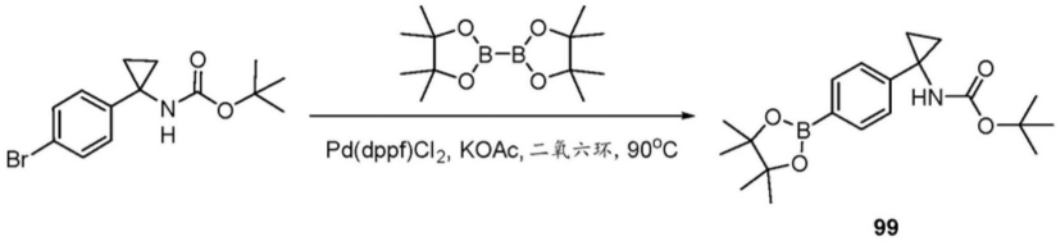
[1303] 收率0.20g(29%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.09(br s,1H),8.27(s,1H),8.03-7.93(m,2H),7.82(d,J=8.4Hz,2H),7.65(d,J=8.4Hz,1H),7.30(d,J=8.4Hz,2H),5.33(br s,1H),3.69-3.60(m,2H),2.81-2.65(m,6H),1.98-1.83(m,2H),1.48(s,9H),1.34-1.22(m,4h),1.14(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI^+]562$(M+H)^+$。

[1304] (3-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1305] 化合物(3-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由2-溴-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(400mg,0.977mmol)和(3-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸(368mg,1.466mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅黄色固体被分离。

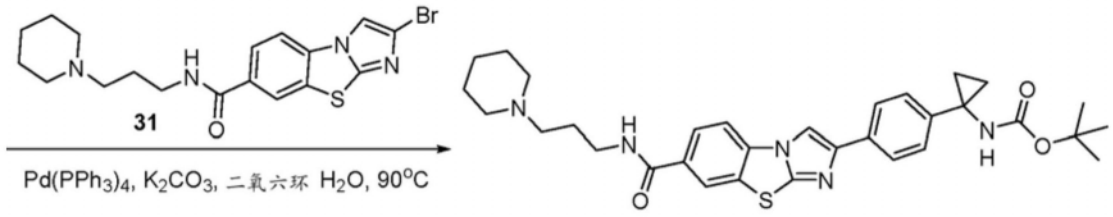
[1306] 收率400mg(76%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.80(s,1H),8.66(t,J=5.6Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.08(d,J=8.4Hz,1H),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.79(s,1H),7.73(d,J=7.6Hz,1H),7.39(dd,J=7.6,7.6Hz,1H),7.18(d,J=7.6Hz,1H),7.07(t,J=5.2Hz,1H),4.19(d,J=5.2Hz,2H),3.40-3.28(m,2H),2.52-2.37(m,6H),1.74-1.60(m,2H),1.41(s,9h),0.95(t,J=7.1Hz,6H)。m/z:[ESI^+]536$(M+H)^+$。

[1307] (1-(4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯



99

[1308]



100

[1309] 方案50

[1310] (1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1311] 化合物(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯由(1-(4-溴苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(6.00g,19.22mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[1312] 收率6.20g(90%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.76(d,J=8.0Hz,2H),7.22(d,J=8.0Hz,2H),5.29(br s,1H),1.46(s,9H),1.35(s,12H),1.33-1.24(m,4H)。m/z:[ESI^+]304$(M+H-56)^+$。

[1313] (1-(4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1314] 化合物(1-(4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯由2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(1.00g,2.37mmol)和(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(1.20g,3.34mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅黄色固体被分离。

[1315] 收率0.99g(73%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.76(s,1H),8.65(t,J=5.6Hz,1H),8.48(d,J=1.6Hz,1H),8.05(d,J=8.4Hz,1H),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,2H),7.70(br s,1H),7.20(d,J=8.0Hz,2H),3.38-3.26(m,2H),2.52-2.43(m,6H),1.81-1.68(m,2H),1.61-1.49(m,4H),1.41(s,9H),1.33-1.23(m,2H),1.21-1.11(m,4H)。m/z:[ESI^+]574$(M+H)^+$。

[1316] (4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1317] 化合物(4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-

7-甲酰胺(400mg,0.949mmol)和(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸(286mg,1.139mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[1318] 收率200mg(38%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.66(t,J=5.6Hz,1H),8.57(s,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.21(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.85(d,J=8.0Hz,2H),7.67(d,J=8.4Hz,1H),7.36(d,J=8.0Hz,2H),4.92(br s,1H),4.42-4.31(m,2H),3.69-3.57(m,2H),3.14-3.07(m,6H),2.27-2.09(m,2H),2.01-1.91(m,4H),1.81-1.59(m,2H),1.50(s,9H)。m/z:[ESI^+]548$(M+H)^+$。

[1319] (2-氟-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1320] 化合物(2-氟-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(300mg,0.712mmol)和(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-3-氟苯基)硼酸(383mg,1.423mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[1321] 收率150mg(37%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.87(s,1H),8.68(t,J=5.6Hz,1H),8.50(d,J=1.6Hz,1H),8.06-7.97(m,2H),7.68(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.60(dd,J=1.6,11.2Hz,1H),7.43(t,J=6.0Hz,1H),7.41-7.32(m,1H),4.20(d,J=6.0Hz,2H),3.44-3.18(m,2H),2.49-2.43(m,6H),1.81-1.69(m,2H),1.60-1.50(m,4H),1.41(s,9H),1.40-1.29(m,2H)。m/z:[ESI^+]566$(M+H)^+$。

[1322] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(2-氟-4-甲酰基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺

[1323] 化合物N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(2-氟-4-甲酰基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺由2-溴-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(0.50g,1.22mmol)和(2-氟-4-甲酰基苯基)硼酸(0.40g,2.38mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[1324] 收率0.26g(47%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.94(s,1H),8.59(d,J=3.6Hz,1H),8.52-8.47(m,2H),8.36-8.33(m,1H),8.03-8.00(m,1H),7.79-7.73(m,1H),7.69-7.62(m,1H),3.57-3.52(m,2H),3.30-3.20(m,6H),2.14-2.05(m,2H),1.38-1.29(t,J=7.2Hz,6H)。未观察到酰胺NH质子。m/z:[ESI^+]453$(M+H)^+$。

[1325] 2-(2-氟-4-甲酰基苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺

[1326] 化合物2-(2-氟-4-甲酰基苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺由2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(800mg,1.899mmol)和(2-氟-4-甲酰基苯基)硼酸(638mg,3.799mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨

基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备，并且作为灰白色固体被分离。

[1327] 收率220mg(25%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.02(s,1H),8.94(d,J=3.6Hz,1H),8.68(t,J=5.6Hz,1H),8.51(d,J=1.6Hz,1H),8.45-8.35(m,1H),8.33(d,J=8.4Hz,1H),8.03(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.93-7.80(m,2H),3.36-3.29(m,2H),2.45-2.38(m,6H),1.76-1.70(m,2H),1.55-1.50(m,4H),1.43-1.38(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]465(M+H)$^+$。

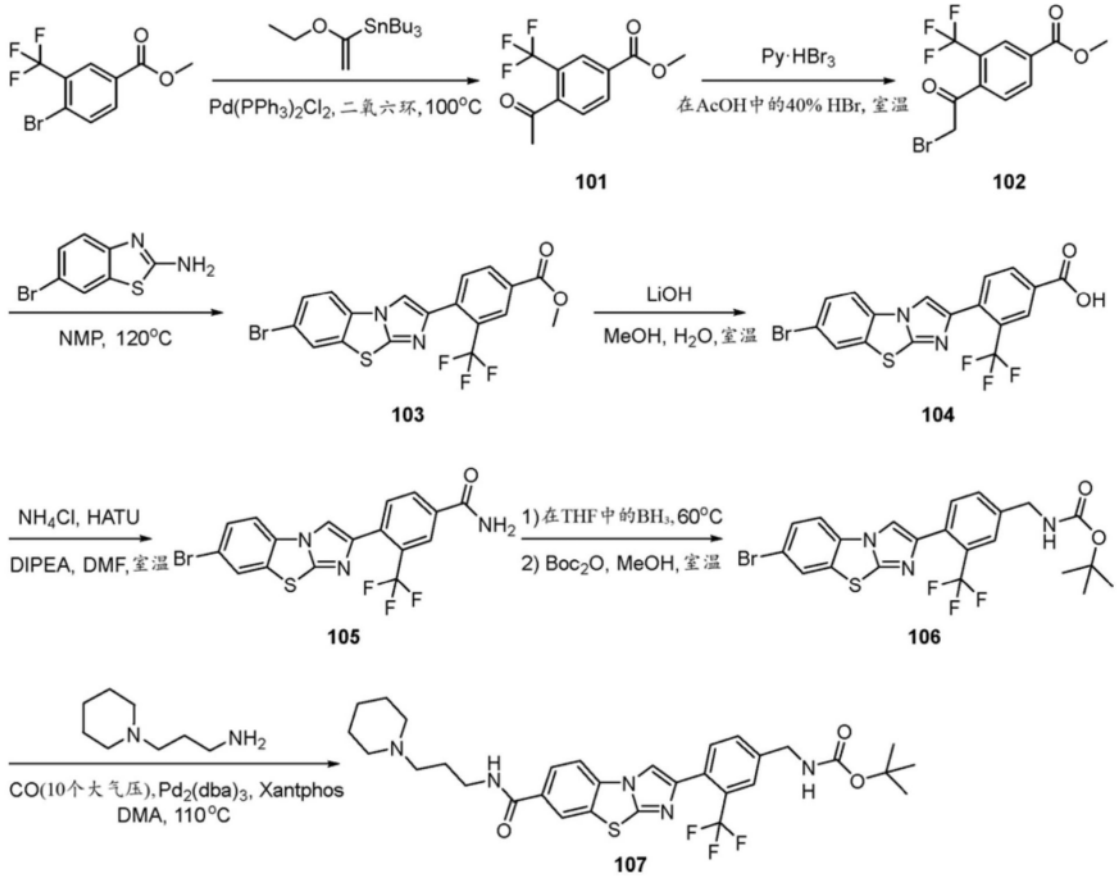
[1328] 2-(2-羟基苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺

[1329] 化合物2-(2-羟基苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺由2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(1.68g,3.99mmol)和(2-羟基苯基)硼酸(1.38g,10.01mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备，并且作为灰白色固体被分离。

[1330] 收率0.40g(23%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.59(br s,1H),8.75(s,1H),8.64(t,J=5.6Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.20(d,J=8.4Hz,1H),8.01(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.97(dd,J=1.6,8.0Hz,1H),7.18-7.12(m,1H),6.97(dd,J=1.6,8.0Hz,1H),6.94-6.87(m,1H),3.35-3.29(m,2H),2.40-2.29(m,6H),1.77-1.66(m,2H),1.57-1.45(m,4H),1.44-1.32(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]435(M+H)$^+$。

[1331] 2-(4-(氨基甲基)-2-(三氟甲基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(化合物372)

[1332]



[1333] 方案51

[1334] 4-乙酰基-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯

[1335] 在室温在氮气气氛下,向4-溴-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(10.00g,35.33mmol)和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(38.28g,105.99mmol)在1,4-二氧六环(100mL)中的搅拌的溶液添加双(三苯基膦)二氯化钯(II)(3.72g,5.30mmol)。将所得到的混合物在100℃在氮气气氛下搅拌持续16h。将所得到的混合物冷却至室温,随后在室温逐滴添加含水HCl(6M,50mL)。将所得到的混合物在室温搅拌持续另外的0.5h,并且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,并且经无水硫酸钠干燥。在过滤之后,将滤液在减压下浓缩。残余物通过用在石油醚中的4%乙酸乙酯洗脱的硅胶柱色谱法纯化,以提供作为无色油的4-乙酰基-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯。

[1336] 收率8.50g(98%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.39(d,J=1.6Hz,1H),8.28(dd,J=1.6,8.0Hz,1H),7.53(d,J=8.0Hz,1H),4.00(s,3H),2.62(s,3H)。无MS信号。

[1337] 4-(2-溴乙酰基)-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯

[1338] 将4-乙酰基-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(4.20g,17.06mmol)和三溴化吡啶鎓(4.91g,15.35mmol)在于乙酸(50mL)中的40wt.%溴化氢溶液中的溶液在室温在氮气气氛下搅拌持续16h。将所得到的混合物用水(150mL)稀释并且用乙酸乙酯(3×60mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,并且经无水硫酸钠干燥。在过滤之后,将滤液在减压下浓缩。残余物通过用在石油醚中的5%乙酸乙酯洗脱的硅胶柱色谱法纯化,以提供作为无色油的4-(2-溴乙酰基)-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯。

[1339] 收率4.20g(75%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.43(d,J=1.6Hz,1H),8.32(dd,J=1.6,8.0Hz,1H),7.61(d,J=8.0Hz,1H),4.38(s,2H),4.01(s,3H)。m/z:[ESI^-]323,325$(M-H)^-$。

[1340] 4-(7-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯

[1341] 将4-(2-溴乙酰基)-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(4.20g,12.92mmol)和6-溴苯并[d]噻唑-2-胺(2.37g,10.34mmol)在1-甲基吡咯烷-2-酮(40mL)中的溶液在120℃在氮气气氛下搅拌持续16h。将所得到的混合物冷却至室温,并且通过反相快速色谱法用以下条件纯化:柱:WelFlash TM C18-I,20-40μm,330g;洗脱液A:水(加5mmol/L碳酸氢铵);洗脱液B:乙腈;梯度:在30min内50%-95%B;流量:80mL/min;检测器:UV 254/220nm。收集包含期望的产物的级分并且在减压下浓缩,以提供作为灰白色固体的4-(7-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯。

[1342] 收率0.85g(18%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.65(s,1H),8.37(d,J=2.0Hz,1H),8.31(d,J=1.6Hz,1H),8.28(dd,J=2.0,8.0Hz,1H),8.17(d,J=8.4Hz,1H),8.11(d,J=8.0Hz,1H),7.77(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),3.93(s,3H)。m/z:[ESI^+]455,457$(M+H)^+$。

[1343] 4-(7-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酸。

[1344] 在室温在氮气气氛下,向4-(7-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(850mg,1.867mmol)在甲醇(10mL)和水(3mL)中的搅拌的溶液添加氢氧化锂(224mg,9.353mmol)。将反应溶液在室温搅拌持续16h。用含水2M HCl将所得到的混合物酸化至pH 6。沉淀的固体通过过滤收集,用二氯甲烷(3×10mL)洗涤并干燥,以提供作为灰白色固体的4-(7-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酸。

[1345] 收率430mg(52%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ13.50(br s,1H),8.64(s,1H),8.38(d,J=2.0Hz,1H),8.31(d,J=1.6Hz,1H),8.27(dd,J=2.0,8.0Hz,1H),8.18(d,J=8.4Hz,

1H),8.08(d,J=8.0Hz,1H),7.77(dd,J=1.6,8.4Hz,1H)。m/z:[ESI+]441,443(M+H)+。

[1346] 4-(7-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺化合物4-(7-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺由4-(7-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酸(950mg,2.150mmol)和氯化铵(230mg,4.300mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为白色固体被分离。

[1347] 收率580mg(61%)。1H NMR(400MHz,DMSO)δ8.61(s,1H),8.38(d,J=2.0Hz,1H),8.33(d,J=1.6Hz,1H),8.28(br s,1H),8.23(dd,J=2.0,8.0Hz,1H),8.17(d,J=8.4Hz,1H),8.01(d,J=8.0Hz,1H),7.78(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.62(br s,1H)。m/z:[ESI+]440,442(M+H)+。

[1348] (4-(7-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1349] 化合物(4-(7-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由4-(7-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺(580mg,1.317mmol)遵循与针对(4-溴-3-环丙基苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅黄色固体被分离。

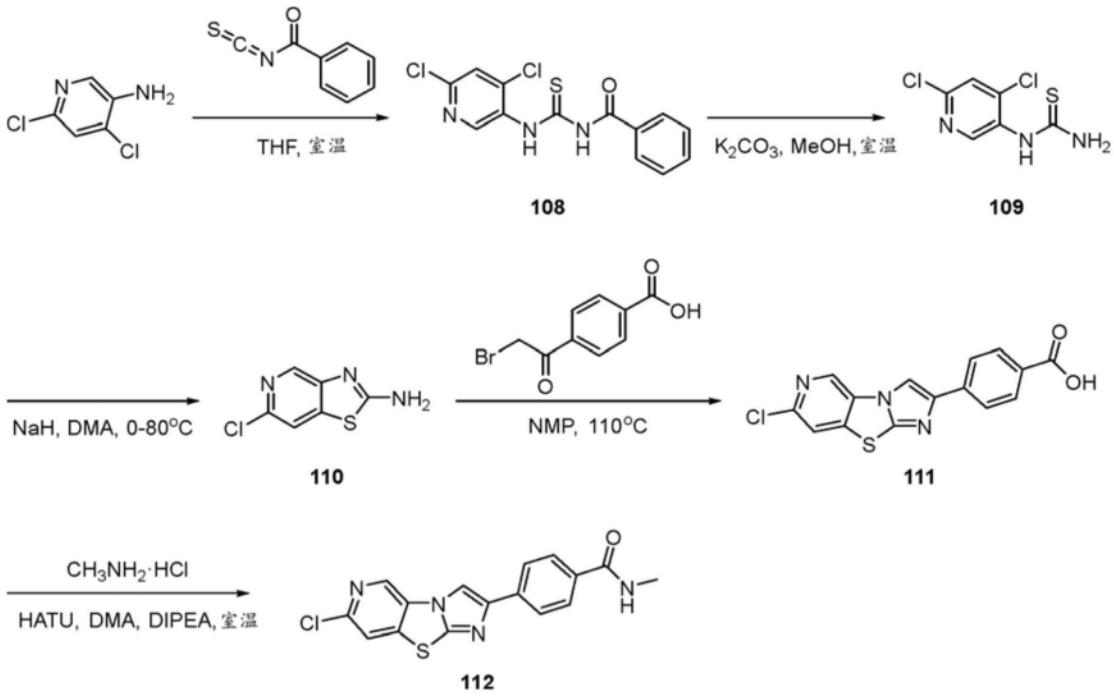
[1350] 收率300mg(43%)。m/z:[ESI+]526,528(M+H)+。

[1351] (4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1352] 在压力容器中,向(4-(7-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,0.571mmol)和3-(哌啶-1-基)丙-1-胺(97mg,0.686mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(6mL)中的溶液添加三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(33mg,0.036mmol)和4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(66mg,0.114mmol)。将混合物在一氧化碳气氛(10个大气压)下在110℃搅拌持续4h。将反应混合物冷却至室温,并且通过反相快速色谱法用以下条件纯化:柱:WelFlash TM C18-I,20-40μm,120g;洗脱液A:水(加10mmol/L碳酸氢铵);洗脱液B:乙腈;梯度:在25min内25%-55%B;流量:60mL/min;检测器:UV 254/220nm。收集包含期望的产物的级分并且在减压下浓缩,以提供作为浅黄色固体的(4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)苄基)氨基甲酸叔丁酯。

[1353] 收率200mg(57%)。1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.55(t,J=5.6Hz,1H),8.50(s,1H),8.37(s,1H),8.21(d,J=8.4Hz,1H),7.98-7.95(m,2H),7.80-7.65(m,1H),7.56(d,J=8.4Hz,1H),5.03(br s,1H),4.45-4.42(m,2H),3.68-3.64(m,2H),3.16-3.11(m,2H),2.25-2.19(m,2H),2.01-1.93(m,8H),1.50(s,9H),1.35-1.28(m,2H)。m/z:[ESI+]616(M+H)+。

[1354] 4-(7-氯咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-N-甲基苯甲酰胺

[1355] 

[1356] 方案52

[1357] N-((4,6-二氯吡啶-3-基)硫代氨基甲酰基)苯甲酰胺

[1358] 在0℃,向4,6-二氯吡啶-3-胺(3.00g,18.40mmol)在四氢呋喃(30mL)中的搅拌的溶液逐滴添加苯甲酰异硫氰酸酯(4.51g,27.63mmol)。将所得到的溶液在室温在氮气气氛下搅拌持续16h。产物通过添加石油醚(100mL)沉淀。在过滤之后,将滤饼用石油醚(3×10mL)洗涤并且烘干,以提供作为黄色固体的N-((4,6-二氯吡啶-3-基)硫代氨基甲酰基)苯甲酰胺。

[1359] 收率5.75g(96%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO)δ12.40(br s,1H),12.01(br s,1H),8.76(s,1H),8.06-8.02(m,1H),8.02-7.96(m,2H),7.78-7.65(m,1H),7.59-7.54(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]326,328(M+H)$^+$。

[1360] 1-(4,6-二氯吡啶-3-基)硫脲

[1361] 在0℃,向N-((4,6-二氯吡啶-3-基)硫代氨基甲酰基)苯甲酰胺(16.40g,50.28mmol)在甲醇(200mL)中的搅拌的溶液分批添加碳酸钾(6.95g,50.28mmol)。将所得到的混合物在室温在氮气气氛下搅拌持续16h。将所得到的混合物用水(200mL)稀释。沉淀的固体通过过滤收集,并且用水(3×50mL)洗涤。将所得到的固体烘干,以提供作为白色固体的1-(4,6-二氯吡啶-3-基)硫脲。

[1362] 收率10.23g(92%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.48(br s,1H),8.55(s,1H),8.15(br s,1H),7.86(s,1H),7.50(br s,1H)。m/z:[ESI$^+$]222,224(M+H)$^+$。

[1363] 6-氯噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺

[1364] 在0℃,向1-(4,6-二氯吡啶-3-基)硫脲(3.00g,13.51mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(30mL)中的搅拌的溶液分批添加氢化钠(在矿物油中的60%分散体,0.97g,24.25mmol)。将所得到的混合物在室温搅拌持续15min,并且然后在80℃在氮气气氛下搅拌持续另外的3h。将所得到的溶液冷却至0℃,并且用饱和的含水氯化铵(30mL)猝灭。将沉淀的固体过滤。将滤饼用水(3×5mL)洗涤并且烘干,以提供作为灰色固体的6-氯噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺。

[1365] 收率2.30g(92%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.33(s,1H),7.93(br s,2H),7.88(s,1H)。m/z:[ESI$^+$]186,188(M+H)$^+$。

[1366] 4-(7-氯咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)苯甲酸

[1367] 化合物4-(7-氯咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基]苯甲酸由6-氯噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺(5.00g,26.93mmol)和4-(2-溴乙酰基)苯甲酸(6.55g,26.95mmol)遵循与针对4-(7-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为红色固体被分离。

[1368] 收率8.00g(90%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ13.00(br s,1H),9.06(s,1H),8.96(s,1H),8.31(s,1H),8.01(d,J=8.4Hz,2H),7.95(d,J=8.4Hz,2H)。m/z:[ESI$^+$]330,332(M+H)$^+$。

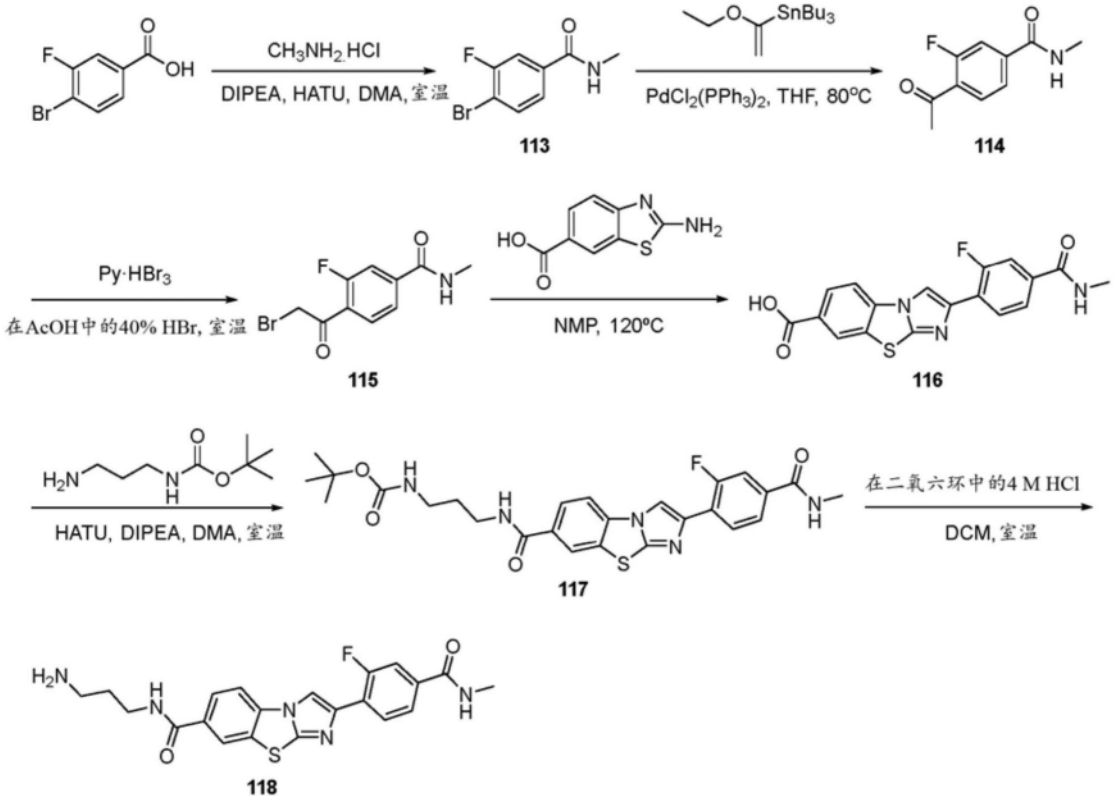
[1369] 4-(7-氯咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-N-甲基苯甲酰胺

[1370] 化合物4-(7-氯咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-N-甲基苯甲酰胺由4-(7-氯咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)苯甲酸(1.80g,5.45mmol)和甲胺盐酸盐(0.74g,10.92mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为粉色固体被分离。

[1371] 收率1.26g(67%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.07(s,1H),8.95(s,1H),8.44(q,J=4.8Hz,1H),8.35(s,1H),7.94-7.90(m,4H),2.81(d,J=4.8Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]343,345(M+H)$^+$。

[1372] N-(3-氨基丙基)-2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺二盐酸盐

[1373]



[1374] 方案53

[1375] 4-溴-3-氟-N-甲基苯甲酰胺

[1376] 化合物4-溴-3-氟-N-甲基苯甲酰胺由4-溴-3-氟苯甲酸(20.00g,91.32mmol)和甲

胺盐酸盐(8.50g,125.89mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[1377] 收率13.00g(61%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.61(dd,J=6.8,8.4Hz,1H),7.57(dd,J=2.0,9.2Hz,1H),7.43(dd,J=2.0,8.4Hz,1H),6.59(q,J=4.8Hz,1H),3.01(d,J=4.8Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]232,234(M+H)$^+$。

[1378] 4-乙酰基-3-氟-N-甲基苯甲酰胺

[1379] 化合物4-乙酰基-3-氟-N-甲基苯甲酰胺由4-溴-3-氟-N-甲基苯甲酰胺(13.00g,56.02mmol)遵循与针对4-乙酰基-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[1380] 收率10.33g(94%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.93(dd,J=7.2,8.0Hz,1H),7.62(dd,J=1.6,11.2Hz,1H),7.56(dd,J=1.6,8.0Hz,1H),6.34(q,J=4.8Hz,1H),3.05(d,J=4.8Hz,3H),2.68(d,J=4.8Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]196(M+H)$^+$。

[1381] 4-(2-溴乙酰基)-3-氟-N-甲基苯甲酰胺

[1382] 化合物4-(2-溴乙酰基)-3-氟-N-甲基苯甲酰胺由4-乙酰基-3-氟-N-甲基苯甲酰胺(1.60g,8.20mmol)遵循与针对4-(2-溴乙酰基)-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为黄色固体被分离。

[1383] 收率1.50g(67%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.10-7.93(m,1H),7.71-7.56(m,2H),6.25(q,J=4.8Hz,1H),4.54(d,J=2.4Hz,2H),3.07(d,J=4.8Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]274,276(M+H)$^+$。

[1384] 2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸

[1385] 化合物2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸由4-(2-溴乙酰基)-3-氟-N-甲基苯甲酰胺(2.54g,9.27mmol)和2-氨基苯并[d]噻唑-6-甲酸(1.50g,7.72mmol)遵循与针对4-(7-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为棕色固体被分离。

[1386] 收率1.38g(48%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.86-8.78(m,1H),8.65(d,J=1.6Hz,1H),8.58(q,J=4.4Hz,1H),8.30-8.19(m,2H),8.11(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.83-7.75(m,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H)。未观察到OH质子。m/z:[ESI$^+$]370(M+H)$^+$。

[1387] (3-(2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1388] 化合物(3-(2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)丙基)氨基甲酸叔丁酯由2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(1.00g,2.71mmol)和(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(1.00g,5.74mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为深黄色固体被分离。

[1389] 收率1.00g(70%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.82(d,J=3.6Hz,1H),8.59-8.52(m,2H),8.50(d,J=1.6Hz,1H),8.29(d,J=8.4Hz,1H),8.27-8.16(m,1H),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.83-7.73(m,2H),6.83(t,J=5.6Hz,1H),3.32-3.28(m,2H),3.03-2.99(m,2H),2.82(d,J=4.4Hz,3H),1.69-1.65(m,2H),1.39(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]526(M+H)$^+$。

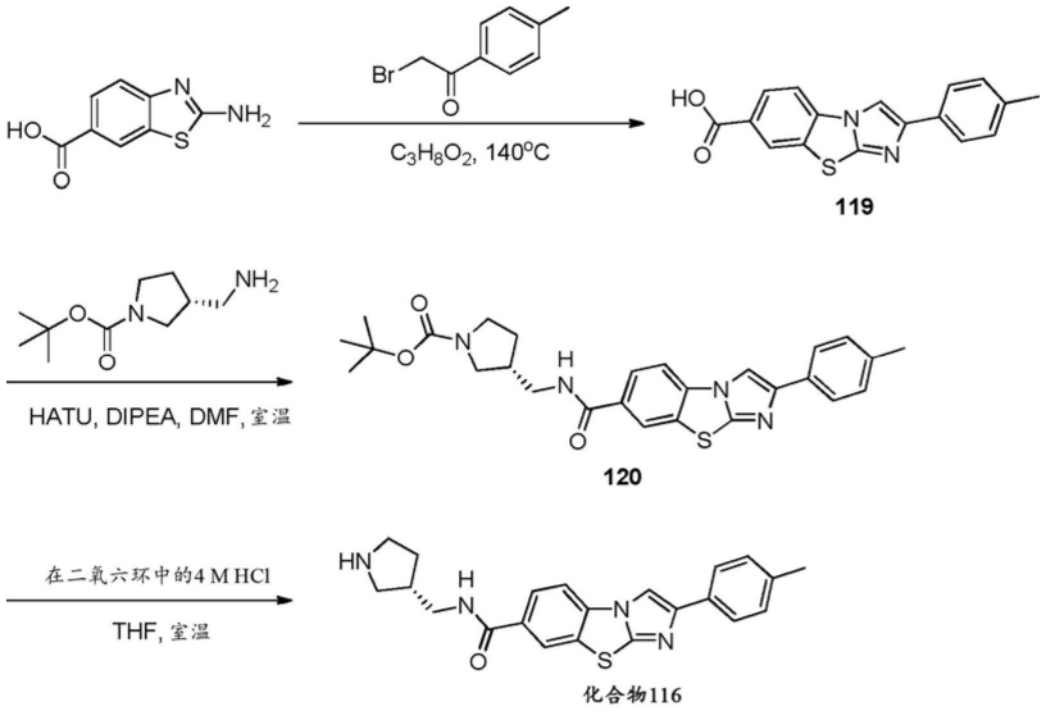
[1390] N-(3-氨基丙基)-2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺盐酸盐

[1391] 化合物N-(3-氨基丙基)-2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺盐酸盐由(3-(2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(600mg,1.143mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为黄色固体被分离。

[1392] 收率480mg(91%)。m/z:[ESI$^+$]426(M+H)$^+$。

[1393] (S)-N-(吡咯烷-3-基甲基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺盐酸盐(化合物116)

[1394]



[1395] 方案54

[1396] 2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸

[1397] 在室温,向2-氨基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸(15.00g,77.24mmol)在2-甲氧基乙-1-醇(150mL)中的搅拌的溶液分批添加2-溴-1-(4-甲基苯基)乙酮(18.10g,84.95mmol)。将反应混合物在140℃搅拌持续16h。将所得到的混合物冷却至室温。沉淀的固体通过过滤收集,并且用乙醚(3×60mL)洗涤,以提供作为白色固体的2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸。

[1398] 收率9.50g(40%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ13.10(br s,1H),8.78(s,1H),8.66(d,J=1.6Hz,1H),8.13(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),8.05(d,J=8.4Hz,1H),7.82-7.74(d,J=8.0Hz,2H),7.26(d,J=8.0Hz,2H),2.34(s,3H)。m/z:[ESI$^+$]309(M+H)$^+$。

[1399] (R)-3-((2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1400] 化合物(R)-3-((2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯由2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(300mg,

0.973mmol)和(R)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(205mg,1.024mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为深黄色固体被分离。

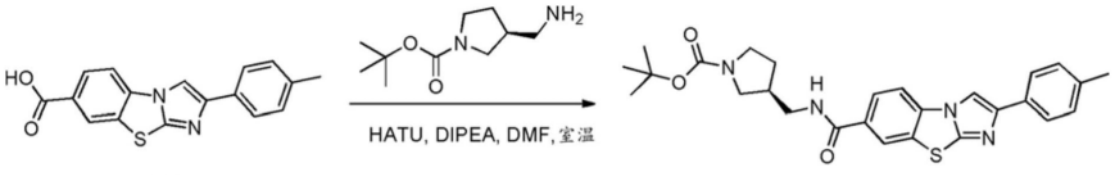
[1401] 收率370mg(78%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.16(d,J=1.6Hz,1H),7.95(s,1H),7.84(d,J=8.4Hz,1H),7.77(d,J=8.0Hz,2H),7.62(d,J=8.4Hz,1H),7.26(d,J=8.0Hz,2H),6.60-6.52(m,1H),3.76-3.44(m,4H),3.44-3.29(m,1H),3.29-3.02(m,1H),2.66-2.51(m,1H),2.41(s,3H),2.16-2.03(m,1H),1.84-1.63(m,1H),1.49(s,9H)。m/z:[ESI^+]491(M+H)$^+$。

[1402] (S)-N-(吡咯烷-3-基甲基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺盐酸盐(化合物116)

[1403] 化合物(S)-N-(吡咯烷-3-基甲基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺盐酸盐由(R)-3-((2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.408mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅黄色固体被分离。

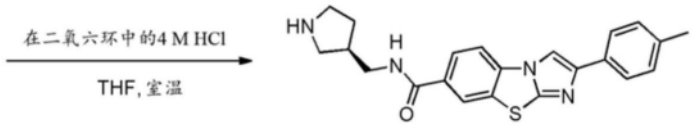
[1404] 收率150mg(86%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.37(br s,2H,NH_2^+),8.98(t,J=5.6Hz,1H),8.91(s,1H),8.62(s,1H),8.13(s,2H),7.78(d,J=8.0Hz,2H),7.28(d,J=8.0Hz,2H),3.47-3.34(m,2H),3.34-3.18(m,2H),3.17-3.08(m,1H),3.01-2.90(m,1H),2.64-2.54(m,1H),2.34(s,3H),2.09-1.98(m,1H),1.79-1.65(m,1H)。m/z:[ESI^+]391(M+H)$^+$。

[1405] (R)-N-(吡咯烷-3-基甲基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺盐酸盐(化合物114)



119 122

[1406]



化合物114

[1407] 方案55

[1408] (S)-3-((2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1409] 化合物(S)-3-((2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯由2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(300mg,0.973mmol)和(S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(205mg,1.024mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为深黄色固体被分离。

[1410] 收率313mg(66%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.16(d,J=1.6Hz,1H),7.95(s,1H),7.84(d,J=8.4Hz,1H),7.77(d,J=8.0Hz,2H),7.62(d,J=8.4Hz,1H),7.26(d,J=8.0Hz,

2H),6.60-6.52(m,1H),3.76-3.44(m,4H),3.44-3.29(m,1H),3.29-3.02(m,1H),2.66-2.51(m,1H),2.41(s,3H),2.16-2.03(m,1H),1.84-1.63(m,1H),1.49(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]491(M+H)$^+$。

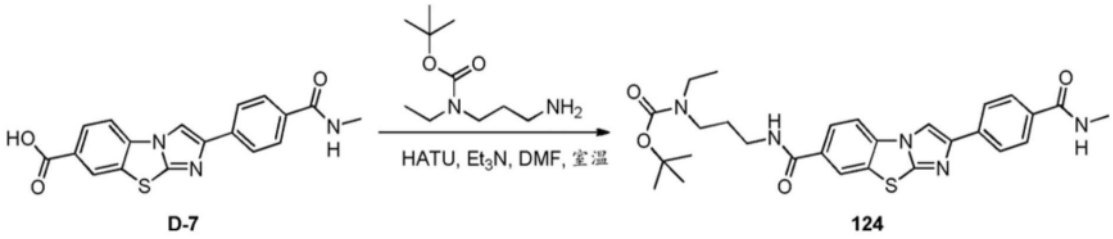
[1411] (R)-N-(吡咯烷-3-基甲基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺盐酸盐(化合物114)

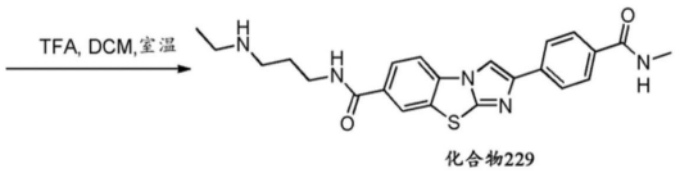
[1412] 化合物(R)-N-(吡咯烷-3-基甲基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺盐酸盐由(S)-3-((2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(313mg,0.638mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅黄色固体被分离。

[1413] 收率260mg(95%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.37(br s,2H,NH_2^+),8.98(t,J=5.6Hz,1H),8.91(s,1H),8.62(s,1H),8.13(s,2H),7.78(d,J=8.0Hz,2H),7.28(d,J=8.0Hz,2H),3.47-3.34(m,2H),3.34-3.18(m,2H),3.17-3.08(m,1H),3.01-2.90(m,1H),2.64-2.54(m,1H),2.34(s,3H),2.09-1.98(m,1H),1.79-1.65(m,1H)。m/z:[ESI$^+$]391(M+H)$^+$。

[1414] N-(3-(乙基氨基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺2,2,2-三氟乙酸盐(化合物229)

[1415]





[1416] 方案56

[1417] 乙基(3-(2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1418] 化合物乙基(3-(2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)丙基)氨基甲酸叔丁酯由2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(400mg,1.138mmol)和(3-氨基丙基)(乙基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,1.483mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为黄色固体被分离。

[1419] 收率200mg(33%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO)δ8.92(s,1H),8.73(t,J=5.6Hz,0.5H),8.57(d,J=5.6Hz,0.5H),8.49(s,1H),8.44(q,J=4.4Hz,1H),8.09-8.00(m,2H),7.98-7.87(m,4H),3.37-3.10(m,4H),2.80(d,J=4.4Hz,3H),2.70-2.58(m,2H),1.82-1.65(m,2H),1.38(s,4.5H),1.10(s,4.5H),1.05(t,J=7.2Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]536(M+H)$^+$。

[1420] N-(3-(乙基氨基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺2,2,2-三氟乙酸盐(化合物229)

[1421] 将乙基(3-(2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.373mmol)在二氯甲烷(5mL)和三氟乙酸(1mL)中的溶液在室温搅拌持续1h。将所得到的混合物在减压下浓缩。将残余物用石油醚/二氯甲烷(20:1,21mL)研磨、过滤并且烘干,以提供作为浅黄色固体的N-(3-(乙基氨基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺2,2,2-三氟乙酸盐。

[1422] 收率120mg(58%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO)δ8.91(s,1H),8.72(t,J=5.6Hz,1H),8.48(s,1H),8.43(q,J=4.4Hz,1H),8.08-7.98(m,2H),7.98-7.87(m,4H),3.41-3.27(m,2H),2.80(d,J=4.4Hz,3H),2.65-2.52(m,4H),1.75-1.63(m,2H),1.02(t,J=7.2Hz,3H)。未观察到脂肪族NH质子。m/z:[ESI$^+$]436(M+H)$^+$。

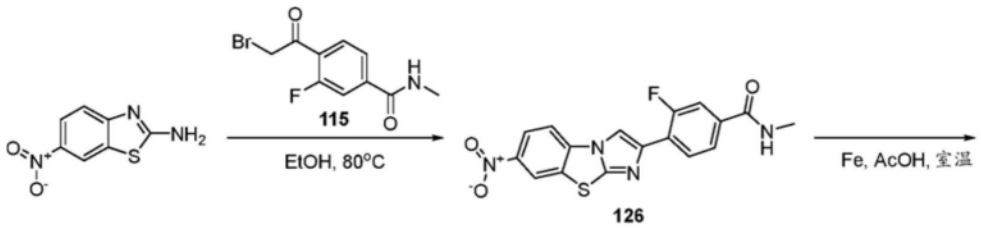
[1423] 4-(2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

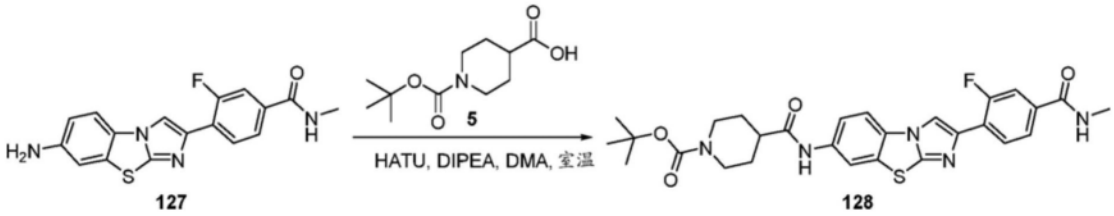
[1424] 化合物4-(2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯由2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(250mg,0.677mmol)和4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(177mg,0.884mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[1425] 收率273mg(73%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.83(d,J=3.6Hz,1H),8.57(q,J=4.4Hz,1H),8.51(d,J=1.6Hz,1H),8.43(d,J=7.6Hz,1H),8.29(d,J=8.4Hz,1H),8.23(t,J=8.0Hz,1H),8.04(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.82-7.75(m,2H),4.08-3.90(m,3H),2.95-2.86(m,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),1.88-1.77(m,2H),1.49-1.38(m,11H)。m/z:[ESI$^+$]552(M+H)$^+$。

[1426] 4-((2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1427]





[1428] 方案57

[1429] 3-氟-N-甲基-4-(7-硝基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯甲酰胺

[1430] 化合物3-氟-N-甲基-4-(7-硝基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯甲酰胺由6-硝基苯并[d]噻唑-2-胺(2.00g,10.25mmol)和4-(2-溴乙酰基)-3-氟-N-甲基苯甲酰胺(2.67g,9.74mmol)遵循与针对4-(7-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为深绿色固体被分离。

[1431] 收率710mg(20%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.14(d,J=2.0Hz,1H),8.93(d,J=3.6Hz,1H),8.56(q,J=4.4Hz,1H),8.48-8.43(m,2H),8.25-8.21(m,1H),7.84-7.75(m,2H),2.82(d,J=4.4Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]371(M+H)$^+$。

[1432] 4-(7-氨基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-氟-N-甲基苯甲酰胺

[1433] 将3-氟-N-甲基-4-(7-硝基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯甲酰胺(500mg,1.350mmol)和铁(100mg,1.791mmol)在乙酸(30mL)中的混合物在室温在氮气气氛下搅拌持续24h。在过滤之后,将滤液在减压下浓缩。将残余物用四氢呋喃(10mL)和三氟乙酸(10mL)研磨。将混合物再次过滤。将滤饼用四氢呋喃(5×10mL)洗涤。用饱和的含水碳酸钠将合并的滤液中和至pH 8。沉淀的固体通过过滤收集,用水(3×10mL)洗涤并且烘干,以提供作为棕色固体的4-(7-氨基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-氟-N-甲基苯甲酰胺。

[1434] 收率1.00g(粗品)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.32-8.28(m,1H),8.14(d,J=3.6Hz,1H),7.66(d,J=12.0Hz,1H),7.57(d,J=8.0Hz,1H),7.46(d,J=8.4Hz,1H),7.00(d,J=2.4Hz,1H),6.83-6.77(m,1H),6.17(q,J=4.4Hz,1H),3.06(d,J=4.4Hz,3H)。未观察到NH_2质子。m/z:[ESI$^+$]341(M+H)$^+$。

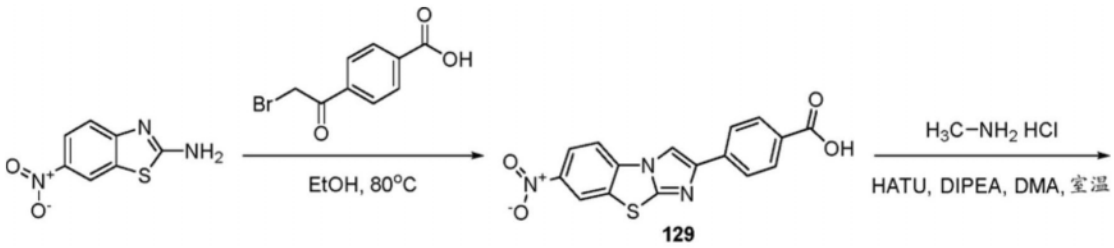
[1435] 4-((2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

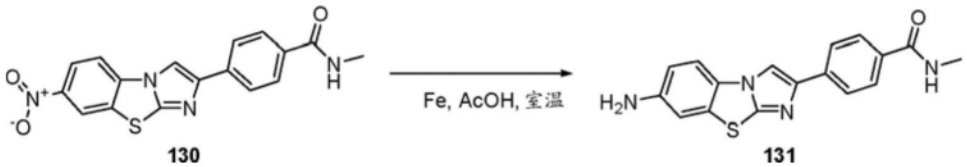
[1436] 化合物4-((2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)氨基甲酰基]哌啶-1-甲酸叔丁酯由4-(7-氨基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-氟-N-甲基苯甲酰胺(500mg,1.469mmol)和1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸(500mg,2.181mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备。反应溶液在没有任何纯化的情况下直接用于下一步骤。

[1437] m/z:[ESI$^+$]552(M+H)$^+$。

[1438] 4-(7-氨基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-N-甲基苯甲酰胺

[1439]





[1440] 方案58

[1441] 4-(7-硝基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯甲酸

[1442] 化合物4-(7-硝基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯甲酸由6-硝基苯并[d]噻唑-2-胺(5.00g,25.61mmol)和4-(2-溴乙酰基)苯甲酸(6.23g,25.63mmol)遵循与针对4-

(7-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为黄色固体被分离。

[1443] 收率2.85g(33%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ12.96(br s,1H),9.08(d,J=2.4Hz,1H),8.99(s,1H),8.44(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),8.15(d,J=8.8Hz,1H),8.00-7.94(m,4H)。m/z:[ESI$^+$]340(M+H)$^+$。

[1444] N-甲基-4-(7-硝基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯甲酰胺

[1445] 化合物N-甲基-4-(7-硝基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯甲酰胺由4-(7-硝基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯甲酸(2.85g,8.40mmol)和甲胺盐酸盐(624mg,9.239mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为黄色固体被分离。

[1446] 收率2.50g(84%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.15(s,1H),9.05-9.01(m,1H),8.51-8.48(m,2H),8.27-8.14(m,1H),7.97-7.91(m,4H),2.86-2.75(m,3H)。m/z:[ESI$^+$]353(M+H)$^+$。

[1447] 4-(7-氨基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-N-甲基苯甲酰胺

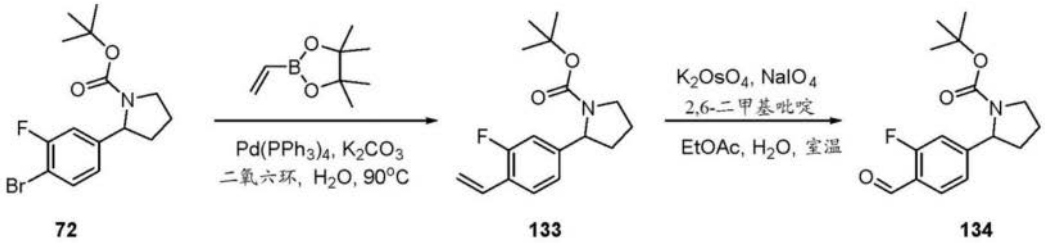
[1448] 化合物4-(7-氨基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-N-甲基苯甲酰胺由N-甲基-4-(7-硝基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯甲酰胺(700mg,1.987mmol)遵循与针对4-(7-氨基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-氟-N-甲基苯甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为白色固体被分离。

[1449] 收率250mg(39%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.68(s,1H),8.43(q,J=4.4Hz,1H),7.95-7.85(m,4H),7.63(d,J=8.4Hz,1H),7.06(d,J=2.4Hz,1H),6.76(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),5.46(br s,2H),2.80(d,J=4.4Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]323(M+H)$^+$。

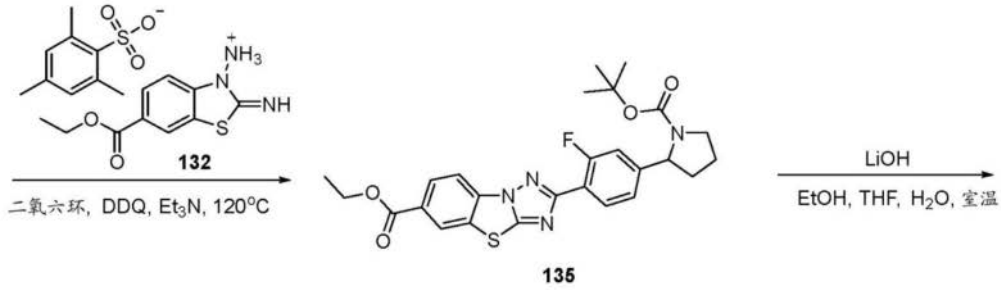
[1450] (R)-2-(3-氟-4-(6-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和(S)-2-(3-氟-4-(6-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



132

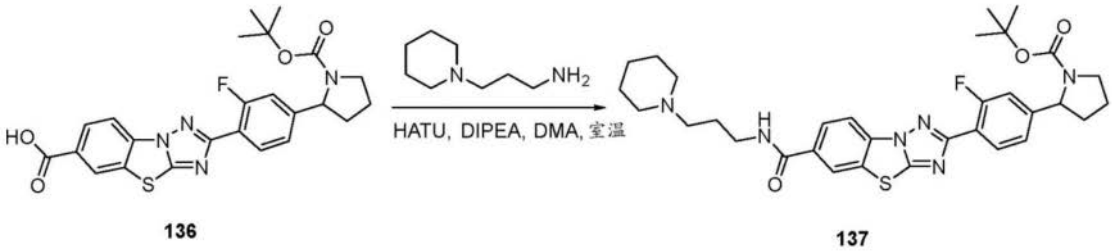


72 133 134

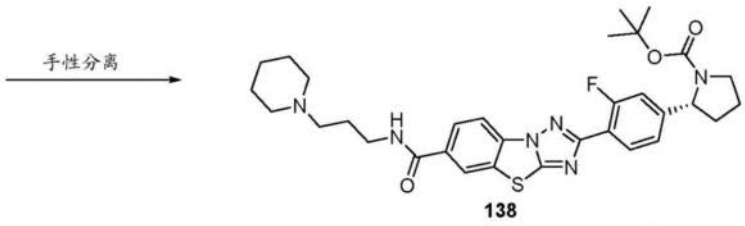


135

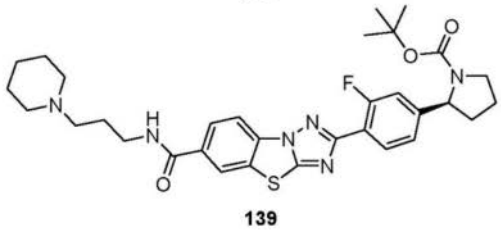
[1451]



136 137



138



139

[1452] 方案59

[1453] 2,4,6-三甲基苯磺酸6-(乙氧基羰基)-2-亚氨基苯并[d]噻唑-3(2H)-铵

[1454] 在0℃,向2-氨基苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(9.10g,40.94mmol)在二氯甲烷(200mL)中的搅拌的溶液分批添加O-(2,4,6-三甲苯基磺酰基)羟胺(13.65g,63.41mmol)。将反应混合物在室温在氮气气氛下搅拌持续16h。将所得到的混合物过滤。将滤饼用二氯甲烷(6×50mL)洗涤并且在真空烘箱中干燥,以提供作为白色固体的2,4,6-三甲基苯磺酸6-

(乙氧基羰基)-2-亚氨基苯并[d]噻唑-3(2H)-铵。

[1455] 收率14.65g(82%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.19(br s,2H,NH_2^+),8.64(d,J=1.6Hz,1H),8.16(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.66(d,J=8.4Hz,1H),6.73(s,2H),6.33(br s,2H,NH_2^+),4.36(q,J=7.2Hz,2H),3.18(s,6H),2.17(s,3H),1.35(t,J=7.2Hz,3H)。m/z:[ESI^+]238$(M+H)^+$。

[1456] 2-(3-氟-4-乙烯基苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1457] 化合物2-(3-氟-4-乙烯基苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯由2-(4-溴-3-氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(11.00g,31.96mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(24.61g,159.78mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅黄色油被分离。

[1458] 收率5.00g(54%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.76 -7.54(m,1H),7.52-7.40(m,1H),7.00-6.92(m,1H),6.91-6.80(m,1H),5.88-5.73(m,1H),5.41 -5.28(m,1H),4.98-4.68(m,1H),3.70-3.46(m,2H),2.42-2.20(m,1H),1.98-1.74(m,3H),1.67-1.06(m,9H)。m/z:[ESI^+]292$(M+H)^+$。

[1459] 2-(3-氟-4-甲酰基苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1460] 在0℃,向2-(3-氟-4-乙烯基苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5.00g,17.16mmol)、高碘酸钠(14.68g,68.64mmol)和2,6-二甲基吡啶(3.68g,34.32mmol)在乙腈(25mL)和水(25mL)中的搅拌的混合物分批添加锇(VI)酸钾二水合物(0.32g,0.86mmol)。将反应在室温在氮气气氛下搅拌持续2h。然后将所得到的混合物过滤。将滤饼用乙酸乙酯(3×10mL)洗涤。将合并的滤液在减压下浓缩。残余物通过用在石油醚中的1%-70%乙酸乙酯洗脱的硅胶柱色谱法纯化,以提供作为浅黄色油的2-(3-氟-4-甲酰基苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。

[1461] 收率3.20g(64%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.34(s,1H),7.90-7.80(m,1H),7.15-7.05(m,1H),7.01(d,J=11.2Hz,1H),5.02-4.75(m,1H),3.74-3.50(m,2H),2.47-2.28(m,1H),1.95-1.78(m,3H),1.55-1.12(m,9H)。m/z:[ESI^+]294$(M+H)^+$。

[1462] 2-(4-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-2-氟苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯

[1463] 在室温,向2-(3-氟-4-甲酰基苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.00g,10.23mmol)和三乙胺(3.10g,30.68mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的搅拌的混合物添加3-氨基-2-亚氨基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸乙酯(2.43g,10.24mmol)。将所得到的混合物在120℃在氮气气氛下搅拌持续1h。将混合物冷却至室温,并且添加4,5-二氯-3,6-二氧代环己-1,4-二烯-1,2-二甲腈(4.64g,20.45mmol)。将所得到的混合物在120℃搅拌持续16h。将混合物冷却至室温,并且通过反相快速色谱法用以下条件纯化:柱,Spherical C18,20-40μm,330g;流动相A:水(加10mM甲酸);流动相B:乙腈;流量:80mL/min;梯度:在20min内45%-65%B;检测器:UV 254/220nm。收集包含期望的产物的级分并且在减压下浓缩,以提供作为棕色固体的2-(4-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-2-氟苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯。

[1464] 收率0.90g(17%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.90(d,J=1.6Hz,1H),8.22(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),8.18-8.07(m,2H),7.27-7.17(m,2H),4.95-4.72(m,1H),4.39(q,J=

7.2Hz,2H),3.63-3.44(m,2H),1.93-1.71(m,4H),1.49-1.04(m,12H)。m/z:[ESI$^+$]511(M+H)$^+$。

[1465] 2-(4-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-2-氟苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸

[1466] 化合物2-(4-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-2-氟苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸由2-(4-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-2-氟苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯(900mg,1.763mmol)遵循与针对4-(7-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酸的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为棕色固体被分离。

[1467] 收率800mg(94%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ7 13.29(br s,1H),8.86(d,J=1.6Hz,1H),8.21(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),8.16-8.08(m,2H),7.22(d,J=9.2Hz,2H),4.95-4.72(m,1H),3.67-3.50(m,2H),2.44-2.24(m,1H),1.96-1.70(m,3H),1.47-1.05(m,9H)。m/z:[ESI$^+$]483(M+H)$^+$。

[1468] 2-(3-氟-4-(6-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1469] 化合物2-(3-氟-4-(6-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯由2-(4-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-2-氟苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸(800mg,1.658mmol)和3-(哌啶-1-基)丙-1-胺(354mg,2.489mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为棕色固体被分离。

[1470] 收率750mg(75%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.56-8.53(m,1H),8.51(s,1H),8.22-8.10(m,3H),7.22(d,J=8.0Hz,1H),7.19-7.11(m,1H),5.01-4.88(m,1H),3.73-3.60(m,2H),3.56(t,J=6.4Hz,2H),3.30-3.15(m,4H),2.97-2.88(m,1H),2.51-2.39(m,1H),2.16-2.06(m,2H),2.06-1.94(m,1H),1.94-1.86(m,7H),1.85-1.78(m,1H),1.77-1.61(m,1H),1.25(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]607(M+H)$^+$。

[1471] (R)-2-(3-氟-4-(6-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基和(S)-2-(3-氟-4-(6-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基

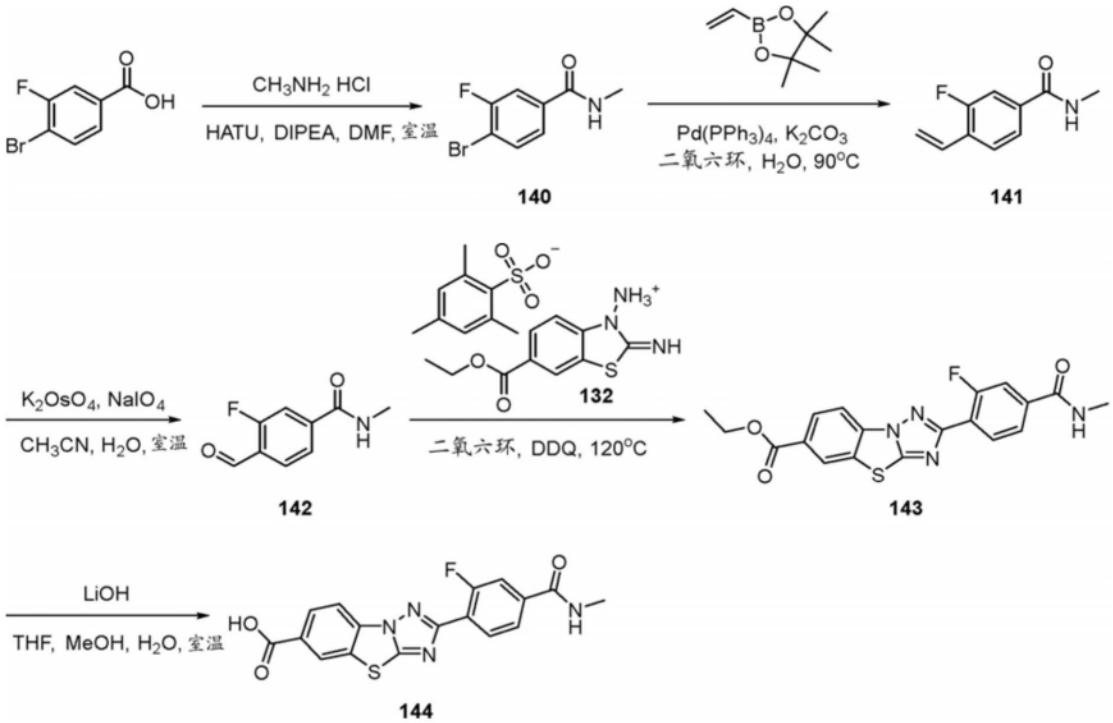
[1472] 2-(3-氟-4-(6-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(500mg,0.824mmol)通过手性HPLC用以下条件分离:柱:CHIRALPAK IF,2×25cm,5μm;流动相A:己烷(0.5%2M NH_3-MeOH,v/v),流动相B:MeOH:EtOH=1:1,v/v;流量:15mL/min;梯度:在32min内40%B;检测器:UV 254/220nm;RT1(min):19.42;RT2(min):25.72)。将包含较快的洗脱峰的级分在减压下浓缩,以提供作为棕色固体的(R)-2-(3-氟-4-(6-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。

[1473] 收率232mg(46%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.16(s,1H),8.46(s,1H),8.17(t,J=7.6Hz,1H),8.13-8.06(m,2H),7.16-7.06(m,2H),5.06-4.78(m,1H),3.72-3.57(m,4H),2.76-2.33(m,6H),1.98-1.84(m,4H),1.62-1.45(m,8H),1.27(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]607(M+H)$^+$。

[1474] 将包含较慢的洗脱峰的级分在减压下浓缩，以提供作为棕色固体的(S)-2-(3-氟-4-(6-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。

[1475] 收率230mg(46％)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.93(s,1H),8.45(s,1H),8.16(t,J＝7.6Hz,1H),8.14-8.07(m,2H),7.16-7.05(m,2H),5.08-4.77(m,1H),3.79-3.58(m,4H),2.92-2.53(m,6H),2.47-2.33(m,1H),2.05-1.84(m,5H),1.70-1.36(m,6H),1.27(s,9H)。m/z:[ESI^+]607(M+H)$^+$。

[1476] 2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸

[1477] 

[1478] 方案60

[1479] 4-溴-3-氟-N-甲基苯甲酰胺

[1480] 化合物4-溴-3-氟-N-甲基苯甲酰胺由4-溴-3-氟苯甲酸(10.00g,45.66mmol)和甲胺盐酸盐(4.01g,59.39mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备，并且作为白色固体被分离。

[1481] 收率10.00g(94％)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.70-7.54(m,2H),7.43(dd,J＝2.0,8.4Hz,1H),6.59(br s,1H),3.01(d,J＝4.8Hz,3H)。m/z:[ESI^+]232,234(M+H)$^+$。

[1482] 3-氟-N-甲基-4-乙烯基苯甲酰胺

[1483] 化合物3-氟-N-甲基-4-乙烯基苯甲酰胺由4-溴-3-氟-N-甲基苯甲酰胺(1.00g,4.31mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(3.32g,21.56mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备，并且作为浅棕色固体被分离。

[1484] 收率0.70g(91％)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.59-7.44(m,3H),6.89(dd,J＝11.2,

17.6Hz,1H),6.24(br,s,1H),5.92(dd,J＝1.2,17.6Hz,1H),5.49(dd,J＝1.2,11.2Hz,1H),3.03(d,J＝4.8Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]180(M+H)$^+$。

[1485] 3-氟-4-甲酰基-N-甲基苯甲酰胺

[1486] 化合物3-氟-4-甲酰基-N-甲基苯甲酰胺由3-氟-N-甲基-4-乙烯基苯甲酰胺(2.60g,14.51mmol)遵循与针对2-(3-氟-4-甲酰基苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[1487] 收率1.80g(68%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.42(s,1H),7.96(dd,J＝6.8,8.0Hz,1H),7.72-7.56(m,2H),6.20(br,s,1H),3.07(d,J＝4.8Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]182(M+H)$^+$。

[1488] 2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯

[1489] 2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯由3-氟-4-甲酰基-N-甲基苯甲酰胺(600mg,3.312mmol)和2,4,6-三甲基苯磺酸6-(乙氧基羰基)-2-亚氨基苯并[d]噻唑-3(2H)-铵(786mg,1.796mmol)遵循与针对2-(4-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-2-氟苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为棕色固体被分离。

[1490] 收率240mg(34%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.90(s,1H),8.67(d,J＝5.2Hz,1H),8.31-8.09(m,3H),7.88-7.77(m,2H),4.38(q,J＝7.2Hz,2H),2.82(d,J＝4.4Hz,3H),1.38(t,J＝7.2Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]399(M+H)$^+$。

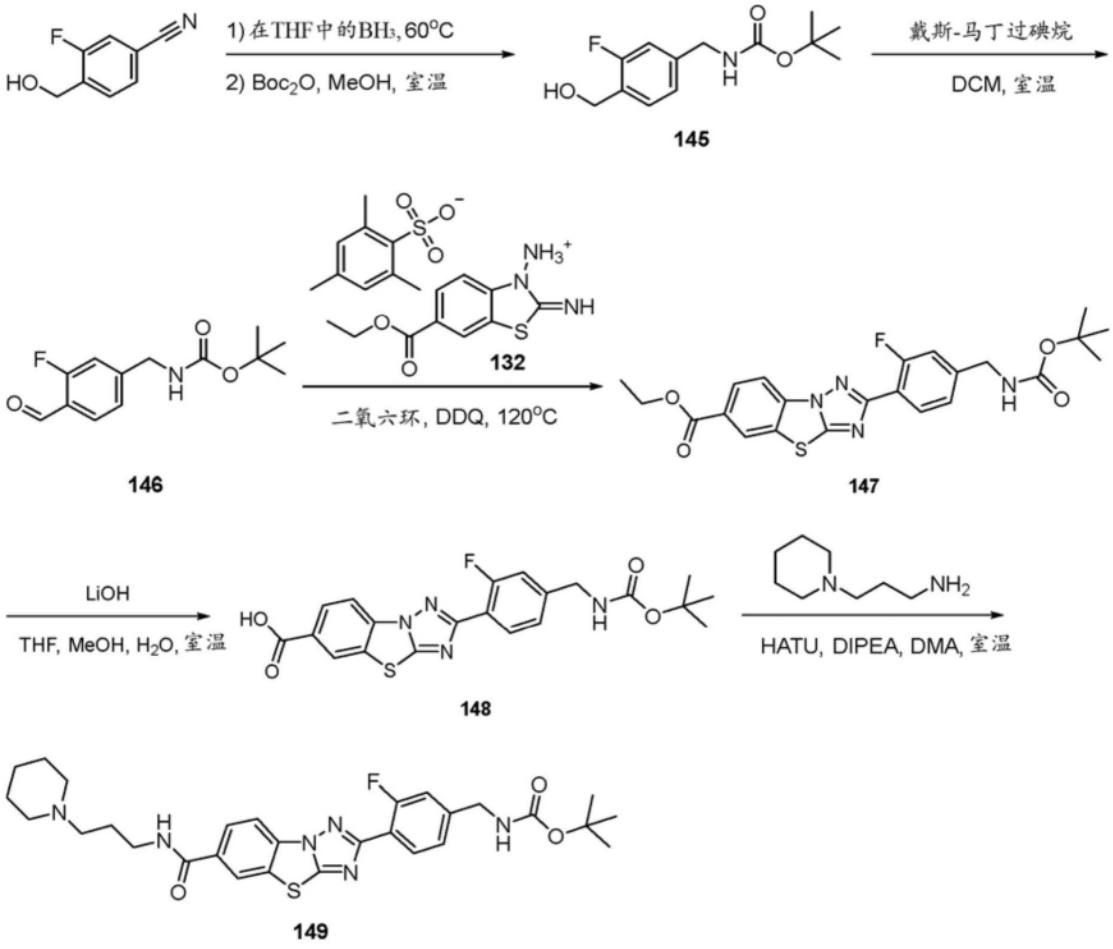
[1491] 2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸

[1492] 化合物2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸由2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯(870mg,2.184mmol)遵循与针对4-(7-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酸的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为棕色固体被分离。

[1493] 收率660mg(82%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ13.27(br,s,1H),8.86(d,J＝1.6Hz,1H),8.67-8.61(m,1H),8.29-8.18(m,2H),8.17-8.12(m,1H),7.89-7.78(m,2H),2.83(d,J＝4.4Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]371(M+H)$^+$。

[1494] (3-氟-4-(6-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1495]



[1496] 方案61

[1497] (3-氟-4-(羟甲基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1498] 化合物(3-氟-4-(羟甲基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由3-氟-4-(羟甲基)苯甲腈(1.00g,6.62mmol)遵循与针对(4-溴-3-环丙基苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅黄色油被分离。

[1499] 收率1.20g(71%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ7.45-7.35(m,2H),7.05(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),6.98(dd,J=1.6,11.2Hz,1H),5.20(t,J=5.6Hz,1H),4.51(d,J=4.8Hz,2H),4.11(d,J=6.0Hz,2H),1.40(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]278(M+Na)$^+$。

[1500] (3-氟-4-甲酰基苄基)氨基甲酸叔丁酯。

[1501] 在0℃,向(3-氟-4-(羟甲基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(4.00g,15.67mmol)在二氯甲烷(40mL)中的搅拌的溶液分批添加戴斯-马丁过碘烷(6.65g,15.68mmol)。然后将反应混合物在0℃搅拌持续1h。在过滤之后,将滤饼用二氯甲烷(3×100mL)洗涤。将合并的滤液在减压下浓缩,以提供作为浅棕色油的(3-氟-4-甲酰基苄基)氨基甲酸叔丁酯。

[1502] 收率3.00g(76%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.34(s,1H),8.02(d,J=8.0Hz,1H),7.19(d,J=8.0Hz,1H),7.15-7.10(m,1H),5.08(t,J=6.4Hz,1H),4.39(d,J=6.4Hz,2H),1.49(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]198(M+H-56)$^+$。

[1503] 2-(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯

[1504] 化合物2-(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b]

[1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯由(3-氟-4-甲酰基苄基)氨基甲酸叔丁酯(1.00g,3.95mmol)和2,4,6-三甲基苯磺酸6-(乙氧基羰基)-2-亚氨基苯并[d]噻唑-3(2H)-铵(1.73g,3.95mmol)遵循与针对2-(4-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-2-氟苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为棕色固体被分离。

[1505] 收率0.18g(10%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.88(d,J=1.6Hz,1H),8.25-8.17(m,1H),8.16-8.07(m,2H),7.53(t,J=6.4Hz,1H),7.30-7.22(m,2H),4.38(q,J=7.2Hz,2H),4.23(d,J=6.0Hz,2H),1.41(s,9H),1.37(d,J=7.2Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]471(M+H)$^+$。

[1506] 2-(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸

[1507] 化合物2-(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸由2-(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯(300mg,0.638mmol)遵循与针对4-(7-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酸的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅黄色固体被分离。

[1508] 收率200mg(71%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ13.29(br s,1H),8.86(d,J=1.6Hz,1H),8.23-8.18(m,1H),8.17-8.08(m,2H),7.51(t,J=6.0Hz,1H),7.30-7.21(m,2H),4.23(d,J=6.0Hz,2H),1.42(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]443(M+H)$^+$。

[1509] (3-氟-4-(6-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1510] 化合物(3-氟-4-(6-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由2-(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸(130mg,0.294mmol)和3-(哌啶-1-基)丙-1-胺(83mg,0.583mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅棕色固体被分离。

[1511] 收率100mg(60%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.91(br s,1H),8.65(s,1H),8.35(d,J=8.4Hz,1H),8.22-8.16(m,1H),8.13(d,J=8.4Hz,1H),7.34-7.20(m,2H),5.37(br s,1H),4.44-4.39(m,2H),3.76-3.69(m,2H),3.64-3.57(m,2H),3.14-3.10(m,2H),2.68-2.58(m,2H),2.32-2.20(m,2H),1.75-1.56(m,6H),1.49(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]567(M+H)$^+$。

[1512] (4-(6-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-3-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1513] 化合物(4-(6-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-3-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯由2-(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸(150mg,0.339mmol)和N^1,N^1-二乙基丙烷-1,3-二胺(66mg,0.507mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅棕色固体被分离。

[1514] 收率160mg(85%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.77(t,J=4.0Hz,1H),8.68(s,1H),8.18-8.05(m,2H),7.75(s,1H),7.52(t,J=4.0Hz,1H),7.33-7.20(m,2H),4.23(d,J=6.4Hz,2H),3.35(q,J=6.4Hz,2H),3.32-3.21(m,3H),3.16(q,J=6.4Hz,2H),2.78-2.70

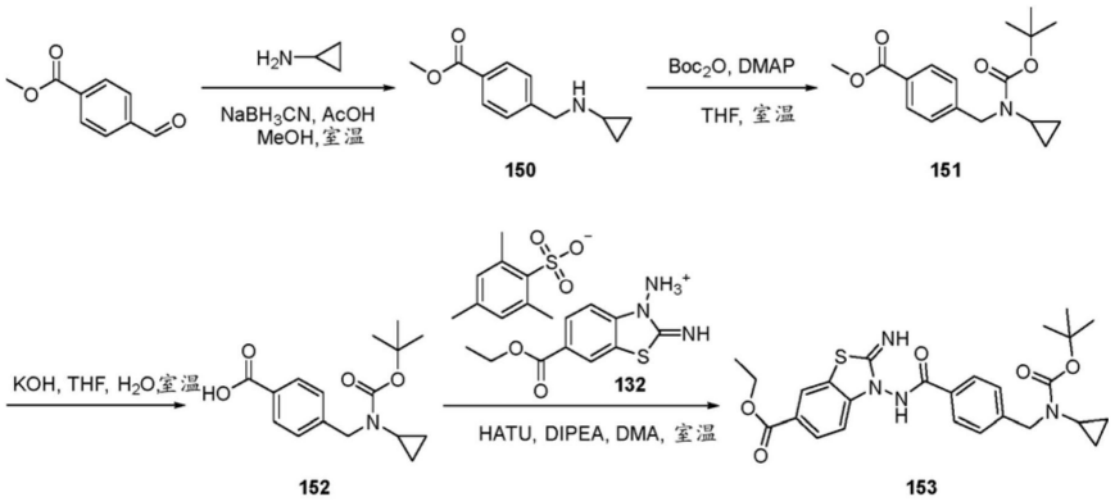
(m,2H),2.48-2.38(m,1H),1.42(s,9H),1.02(t,J＝7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]555(M+H)$^+$。

[1515] (3-氟-4-(6-((3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

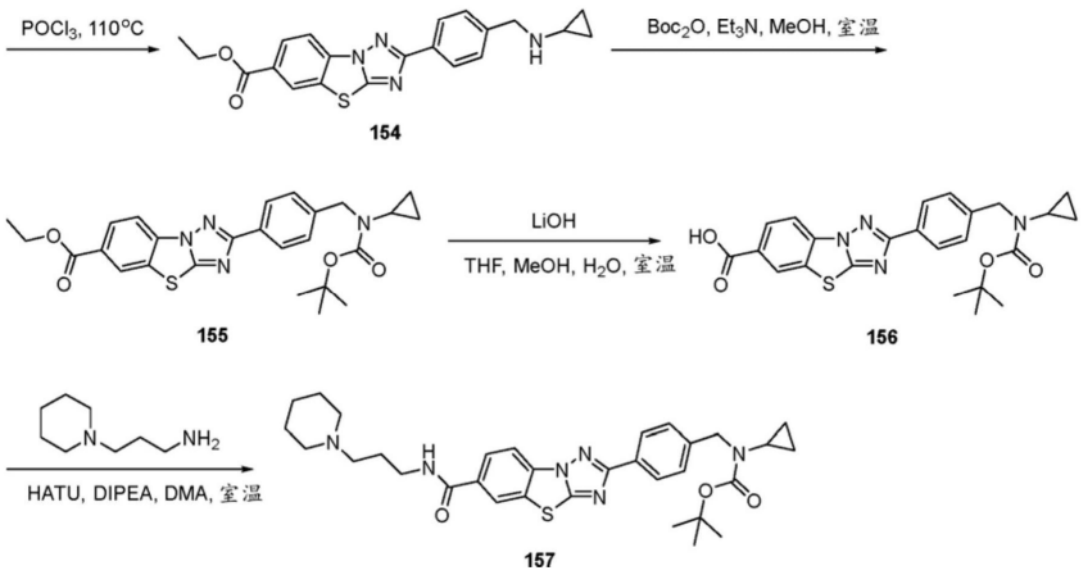
[1516] 化合物(3-氟-4-(6-((3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由2-(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸(250mg,0.565mmol)和3-(4-氟哌啶-1-基)丙-1-胺二盐酸盐(136mg,0.583mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为棕色固体被分离。

[1517] 收率200mg(61%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.81(t,J＝5.6Hz,1H),8.67(s,1H),8.19-8.08(m,3H),7.51(t,J＝5.6Hz,1H),7.30-7.22(m,2H),5.05-4.81(m,1H),4.23(d,J＝6.0Hz,2H),3.46-3.35(m,2H),3.23-3.07(m,4H),2.05-1.89(m,6H),1.42(s,9H),1.37-1.32(m,1H),1.30-1.22(m,1H)。m/z:[ESI$^+$]585(M+H)$^+$。

[1518] 环丙基(4-(6-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯



[1519]



[1520] 方案62

[1521] 4-((环丙基氨基)甲基)苯甲酸甲酯

[1522] 化合物4-((环丙基氨基)甲基)苯甲酸甲酯由4-甲酰基苯甲酸甲酯(1.00g,6.09mmol)和环丙胺(0.38g,6.66mmol)遵循与针对(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为黄色油被分离。

[1523] 收率0.70g(56%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ7.99-7.81(m,2H),7.52-7.40(m,2H),3.84(s,3H),3.79(s,2H),2.82(s,1H),2.21-2.13(m,1H),0.41-0.30(m,2H),0.28-0.17(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]206(M+H)$^+$。

[1524] 4-(((叔丁氧基羰基)(环丙基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯

[1525] 化合物4-(((叔丁氧基羰基)(环丙基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯由4-((环丙基氨基)甲基)苯甲酸甲酯(0.70g,3.41mmol)遵循与针对2-(4-溴苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为无色油被分离。

[1526] 收率0.87g(84%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.05-7.97(m,2H),7.36-7.29(m,2H),4.49(s,2H),3.93(s,3H),2.58-2.47(m,1H),1.48(s,9H),0.78-0.70(m,2H),0.68-0.62(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]250(M-56+H)$^+$。

[1527] 4-(((叔丁氧基羰基)(环丙基)氨基)甲基)苯甲酸

[1528] 化合物4-(((叔丁氧基羰基)(环丙基)氨基)甲基)苯甲酸由4-(((叔丁氧基羰基)(环丙基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(0.87g,2.85mmol)遵循与针对4-(7-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酸的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为白色固体被分离。

[1529] 收率0.60g(72%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ12.86(s,1H),7.95-7.88(m,2H),7.35-7.28(m,2H),4.43(s,2H),2.49-2.46(m,1H),1.39(s,9H),0.72-0.63(m,2H),0.63-0.56(m,2H)。m/z:[ESI$^-$]290(M-H)$^-$。

[1530] 3-(4-(((叔丁氧基羰基)(环丙基)氨基)甲基)苯甲酰胺基)-2-亚氨基-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯

[1531] 化合物3-(4-(((叔丁氧基羰基)(环丙基)氨基)甲基)苯甲酰胺基)-2-亚氨基-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯由4-(((叔丁氧基羰基)(环丙基)氨基)甲基)苯甲酸(4.00g,13.73mmol)和2,4,6-三甲基苯磺酸6-(乙氧基羰基)-2-亚氨基苯并[d]噻唑-3(2H)-铵(4.60g,10.51mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅棕色固体被分离。

[1532] 收率5.21g(97%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.54(d,J=1.6Hz,1H),8.36(d,J=8.0Hz,2H),8.13(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.76(d,J=8.4Hz,1H),7.35(d,J=8.0Hz,2H),6.43(br s,2H),4.46(s,2H),4.36(q,J=7.2Hz,2H),2.50-2.45(m,1H),1.41(s,9H),1.36(t,J=7.2Hz,3H),0.72-0.65(m,2H),0.65-0.57(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]511(M+H)$^+$。

[1533] 2-(4-((环丙基氨基)甲基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯

[1534] 将3-(4-(((叔丁氧基羰基)(环丙基)氨基)甲基)苯甲酰胺基)-2-亚氨基-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(4.00g,7.83mmol)在氧氯化磷(V)(40mL)中的混合物在110℃在氮气气氛下搅拌持续2h。允许所得到的混合物冷却至室温并且在减压下浓缩。将残余物

用冰/水(50mL)稀释,并且将所得到的固体过滤。将滤饼用水(3×100mL)洗涤并且烘干,以提供作为棕色固体的2-(4-((环丙基氨基)甲基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯。

[1535] 收率2.54g(83%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.65(s,1H),8.30-8.21(m,3H),8.05(d,J=8.4Hz,1H),7.67(d,J=8.0Hz,2H),4.44(q,J=7.2Hz,2H),4.40(s,2H),2.89-2.76(m,1H),1.45(t,J=7.2Hz,3H),1.01-0.91(m,4H)。未观察到NH质子。m/z:[ESI$^+$]393(M+H)$^+$。

[1536] 2-(4-(((叔丁氧基羰基)(环丙基)氨基)甲基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯

[1537] 化合物2-(4-(((叔丁氧基羰基)(环丙基)氨基)甲基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯由2-(4-((环丙基氨基)甲基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯(2.50g,6.37mmol)遵循与针对2-(4-溴苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为深棕色固体被分离。

[1538] 收率1.98g(63%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.89(d,J=1.6Hz,1H),8.25-8.20(m,1H),8.19-8.11(m,3H),7.39(d,J=8.0Hz,2H),4.45(s,2H),4.39(q,J=7.2Hz,2H),2.55-2.52(m,1H),1.41(s,9H),1.37(t,J=7.2Hz,3H),0.74-0.66(m,2H),0.66-0.59(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]493(M+H)$^+$。

[1539] 2-(4-(((叔丁氧基羰基)(环丙基)氨基)甲基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸

[1540] 化合物2-(4-(((叔丁氧基羰基)(环丙基)氨基)甲基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸由2-(4-(((叔丁氧基羰基)(环丙基)氨基)甲基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯(1.98g,4.02mmol)遵循与针对4-(7-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酸的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为棕色固体被分离。

[1541] 收率1.50g(80%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ13.30(s,1H),8.84(d,J=1.6Hz,1H),8.20(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),8.18-8.11(m,3H),7.39(d,J=8.0Hz,2H),4.44(s,2H),2.51-2.50(m,1H),1.42(s,9H),0.73-0.66(m,2H),0.66-0.59(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]465(M+H)$^+$。

[1542] 环丙基(4-(6-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1543] 化合物环丙基(4-(6-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由2-(4-(((叔丁氧基羰基)(环丙基)氨基)甲基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸(500mg,1.076mmol)和3-(哌啶-1-基)丙-1-胺(230mg,1.617mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[1544] 收率527mg(83%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.81(t,J=5.6Hz,1H),8.67(s,1H),8.19-8.10(m,4H),7.40(d,J=8.0Hz,2H),4.45(s,2H),3.43-3.36(m,1H),3.19-3.10(m,1H),3.02-2.98(m,2H),2.54-2.52(m,1H),1.94-1.90(m,1H),1.83-1.68(m,3H),1.41(s,9H),1.32-1.21(m,4H),0.91-0.81(m,4H),0.74-0.67(m,2H),0.67-0.60(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]589(M+H)$^+$。

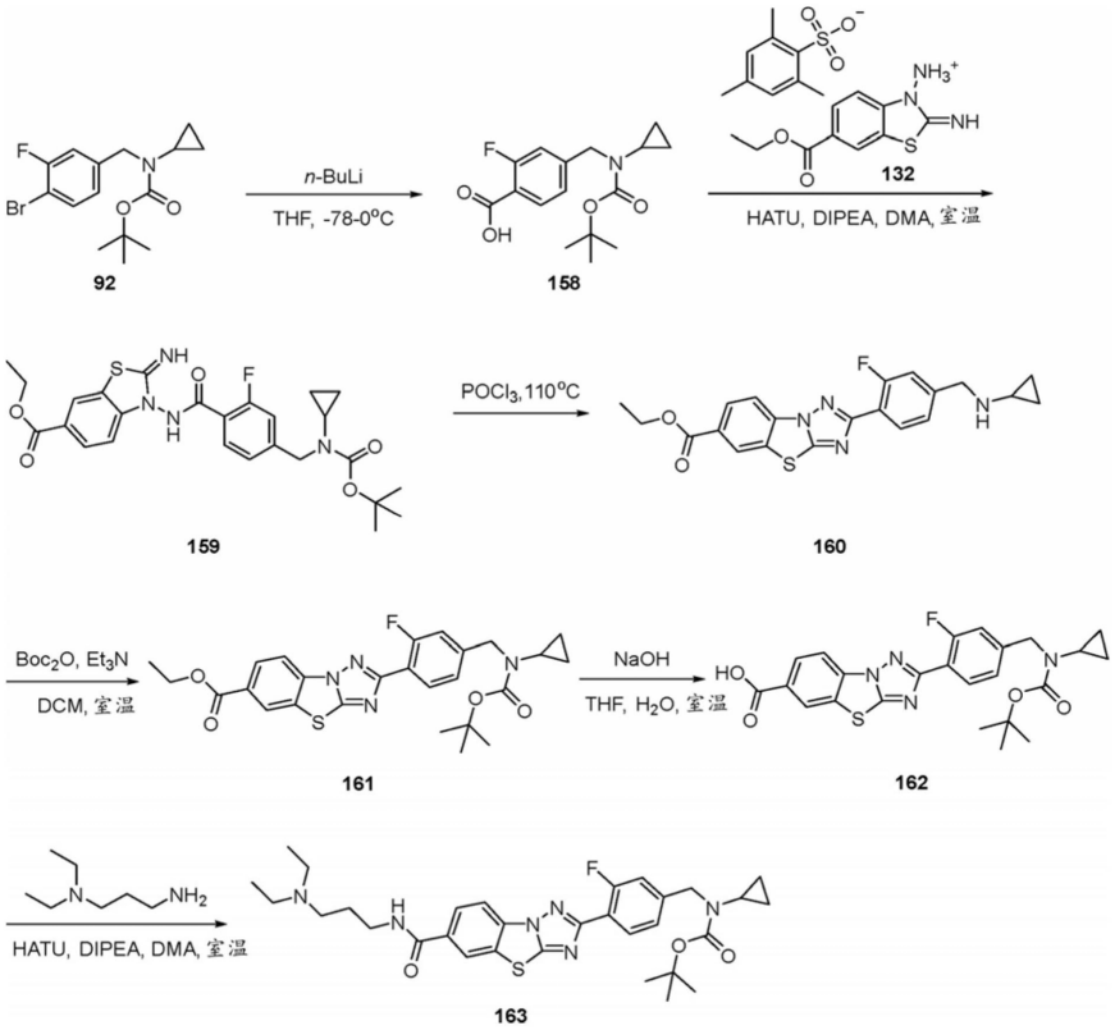
[1545] 环丙基(4-(6-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1546] 化合物环丙基(4-(6-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由2-(4-(((叔丁氧基羰基)(环丙基)氨基)甲基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸(500mg,1.076mmol)和N^1,N^1-二乙基丙烷-1,3-二胺(210mg,1.612mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[1547] 收率308mg(50%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO)δ8.79(t,J=5.6Hz,1H),8.67(s,1H),8.17-8.11(m,4H),7.40(d,J=8.0Hz,2H),4.45(s,2H),3.39(q,J=6.4Hz,2H),3.02-2.95(m,2H),2.54-2.52(m,1H),1.92-1.79(m,2H),1.41(s,9H),1.32-1.19(m,4H),1.13(t,J=7.2Hz,6H),0.73-0.67(m,2H),0.66-0.60(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]577(M+H)$^+$。

[1548] 环丙基(4-(6-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-3-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1549]



[1550] 方案63

[1551] 4-(((叔丁氧基羰基)(环丙基)氨基)甲基)-2-氟苯甲酸

[1552] 在-78℃在氮气气氛下,将正丁基锂(在THF中的2.5M,29mL,72.50mmol)逐滴添加

到(4-溴-3-氟苄基)(环丙基)氨基甲酸叔丁酯(10.00g,29.05mmol)在四氢呋喃(250mL)中的溶液。将反应溶液在-78℃搅拌持续另外的1h。在-78℃,向所得到的混合物添加干冰(30g),并且在-78℃搅拌持续另外的1h。将混合物用水(100mL)猝灭并且在减压下浓缩。残余物通过反相快速色谱法用以下条件纯化:柱,Spherical C18,20-40μm,330g;流动相A:水(加10mM碳酸氢铵);流动相B:乙腈;流量:80mL/min;梯度:在20min内50%-70%B;检测器:UV 254/220nm。收集包含期望的产物的级分并且在减压下浓缩,以提供作为灰白色固体的4-(((叔丁氧基羰基)(环丙基)氨基)甲基)-2-氟苯甲酸。

[1553] 收率3.00g(33%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.02-7.96(m,1H),7.10(dd,J=1.6,8.0Hz,1H),7.04(dd,J=1.6,8.0Hz,1H),4.48(s,2H),2.59-2.56(m,1H),1.48(s,9H),0.80-0.75(m,2H),0.70-0.63(m,2H)。未观察到OH质子。m/z:[ESI$^-$]308(M-H)$^-$。

[1554] 3-(4-(((叔丁氧基羰基)(环丙基)氨基)甲基)-2-氟苯甲酰胺基)-2-亚氨基-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯的合成

[1555] 化合物3-(4-(((叔丁氧基羰基)(环丙基)氨基)甲基)-2-氟苯甲酰胺基)-2-亚氨基-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯由4-(((叔丁氧基羰基)(环丙基)氨基)甲基)-2-氟苯甲酸(3.00g,9.70mmol)和2,4,6-三甲基苯磺酸6-(乙氧基羰基)-2-亚氨基苯并[d]噻唑-3(2H)-铵(3.54g,8.09mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[1556] 收率1.60g(37%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.40(d,J=1.6Hz,1H),8.25-8.17(m,2H),7.75(d,J=8.4Hz,1H),7.14(t,J=8.0Hz,1H),7.09-7.00(m,1H),5.26(br s,2H),4.49(s,2H),4.45(q,J=7.2Hz,2H),2.60-2.50(m,1H),1.49(s,9H),1.45(t,J=7.2Hz,3H),0.79-0.75(m,2H),0.69-0.66(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]529(M+H)$^+$。

[1557] 2-(4-((环丙基氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯

[1558] 2-(4-((环丙基氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯由3-(4-(((叔丁氧基羰基)(环丙基)氨基)甲基)-2-氟苯甲酰胺基)-2-亚氨基-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(1.60g,3.03mmol)遵循与针对2-(4-((环丙基氨基)甲基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[1559] 收率1.12g(90%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.42(d,J=1.6Hz,1H),8.23-8.10(m,2H),7.97(d,J=8.4Hz,1H),7.35-7.28(m,2H),4.42(q,J=7.2Hz,2H),4.07(s,2H),2.55-2.47(m,1H),1.45(t,J=7.2Hz,3H),1.04-0.91(m,2H),0.82-0.72(m,2H)。未观察到NH质子。m/z:[ESI$^+$]411(M+H)$^+$。

[1560] 2-(4-(((叔丁氧基羰基)(环丙基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯

[1561] 化合物2-(4-(((叔丁氧基羰基)(环丙基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯由2-(4-((环丙基氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯(1.12g,2.73mmol)遵循与针对2-(4-溴苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[1562] 收率1.25g(90%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.90(d,J=1.6Hz,1H),8.22(dd,J=

1.6,8.4Hz,1H),8.18-8.10(m,2H),7.26-7.16(m,2H),4.46(s,2H),4.39(q,J＝7.2Hz,2H),2.52-2.49(m,1H),1.42(s,9H),1.38(t,J＝7.2Hz,3H),0.74-0.67(m,2H),0.66-0.59(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]511(M+H)$^+$。

[1563] 2-(4-(((叔丁氧基羰基)(环丙基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸

[1564] 化合物2-(4-(((叔丁氧基羰基)(环丙基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸由2-(4-(((叔丁氧基羰基)(环丙基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯(1.45g,2.84mmol)遵循与针对4-(7-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酸的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[1565] 收率0.92g(67%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ13.28(br s,1H),8.86(d,J＝1.6Hz,1H),8.21(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H),8.18-8.10(m,2H),7.25-7.17(m,2H),4.46(s,2H),2.54-2.45(m,1H),1.42(s,9H),0.76-0.66(m,2H),0.66-0.60(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]483(M+H)$^+$。

[1566] 环丙基(4-(6-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-3-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1567] 化合物环丙基(4-(6-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-3-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯由2-(4-(((叔丁氧基羰基)(环丙基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸(200mg,0.414mmol)和N^1,N^1-二乙基丙烷-1,3-二胺(107mg,0.822mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为白色固体被分离。

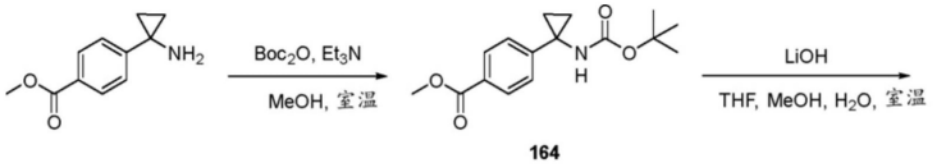
[1568] 收率0.18g(73%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.83(t,J＝5.6Hz,1H),8.69(s,1H),8.18(d,J＝8.8Hz,1H),8.15-8.10(m,2H),7.25-7.18(m,2H),4.46(s,2H),3.46-3.36(m,2H),2.58-2.53(m,7H),1.95-1.87(m,2H),1.42(s,9H),1.20(t,J＝7.2Hz,6H),0.75-0.67(m,2H),0.66-0.61(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]595(M+H)$^+$。

[1569] 环丙基(3-氟-4-(6-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

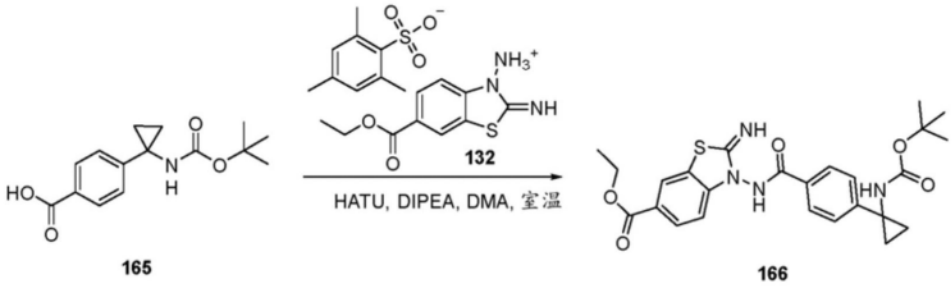
[1570] 化合物环丙基(3-氟-4-(6-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由2-(4-(((叔丁氧基羰基)(环丙基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸(300mg,0.622mmol)和3-(哌啶-1-基)丙-1-胺(133mg,0.935mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为白色固体被分离。

[1571] 收率300mg(79%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.78(t,J＝5.6Hz,1H),8.68(s,1H),8.17-8.11(m,3H),7.25-7.17(m,2H),4.46(s,2H),3.40-3.31(m,2H),2.74-2.63(m,6H),2.58-2.53(m,1H),1.87-1.77(m,2H),1.64-1.57(m,4H),1.49-1.44(m,2H),1.42(s,9H),0.74-0.68(m,2H),0.67-0.60(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]607(M+H)$^+$。

[1572] (1-(4-(6-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯

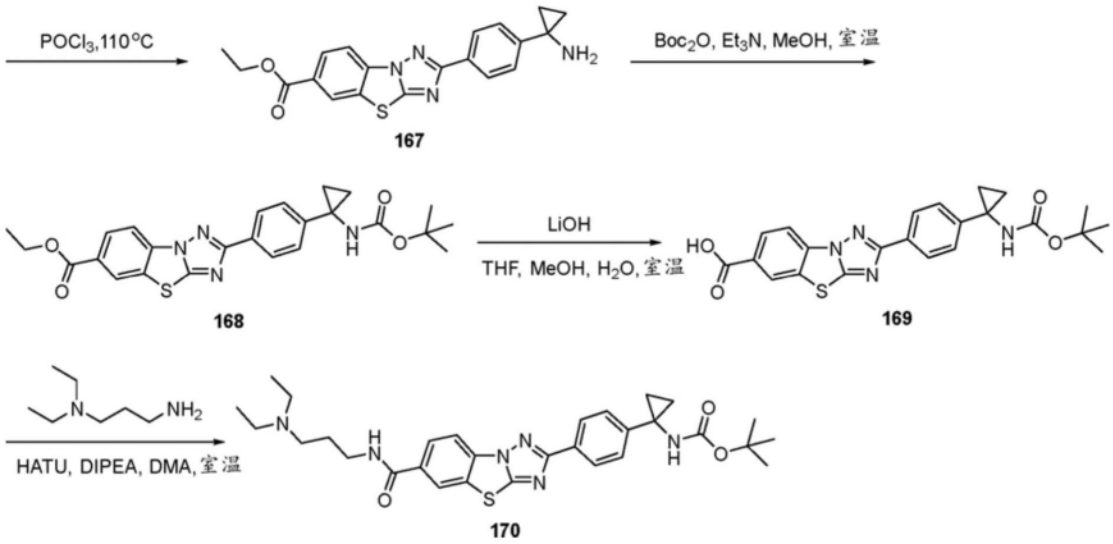


164



165 166

[1573]



167 168 169 170

[1574] 方案64

[1575] 4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯甲酸甲酯

[1576] 化合物4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯甲酸甲酯由4-(1-氨基环丙基)苯甲酸甲酯盐酸盐(5.00g,21.96mmol)遵循与针对2-(4-溴苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[1577] 收率5.27g(82%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.98(d,J=8.4Hz,2H),7.25(d,J=8.4Hz,2H),5.32(br s,1H)3.92(s,3H),1.47(s,9H),1.40-1.35(m,2H),1.33-1.28(m,2H)。m/z:[ESI$^-$]290(M-H)$^-$。

[1578] 4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯甲酸

[1579] 化合物4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯甲酸由4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯甲酸甲酯(5.27g,18.09mmol)遵循与针对4-(7-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酸的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[1580] 收率3.48g(69%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.95(d,J=8.4Hz,2H),7.28(d,J=8.4Hz,2H),1.47(s,9H),1.39-1.25(m,4H)。未观察到NH质子和CO_2H质子。m/z:[ESI$^-$]276(M-H)$^-$。

[1581] 3-(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯甲酰胺基)-2-亚氨基-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯

[1582] 化合物3-(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯甲酰胺基)-2-亚氨基-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯由4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯甲酸(3.48g,12.55mmol)和2,4,6-三甲基苯磺酸6-(乙氧基羰基)-2-亚氨基苯并[d]噻唑-3(2H)-铵(4.22g,9.65mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为白色固体被分离。

[1583] 收率3.62g(76%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.21(s,1H),8.15(d,J=8.0Hz,2H),8.10(d,J=8.4Hz,1H),7.61(d,J=8.4Hz,1H),7.12(d,J=8.0Hz,2H),5.45(br s,1H),5.19(br s,2H)4.41(q,J=7.2Hz,2H),1.49(s,9H),1.44(t,J=7.2Hz,3H),1.39-1.34(m,2H),1.30-1.25(m,2H)。m/z:[ESI^+]497$(M+H)^+$。

[1584] 2-(4-(1-氨基环丙基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯

[1585] 化合物2-(4-(1-氨基环丙基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯由3-(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯甲酰胺基)-2-亚氨基-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(3.62g,7.29mmol)遵循与针对2-(4-((环丙基氨基)甲基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[1586] 收率0.76g(28%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.52(s,1H),8.29(d,J=8.4Hz,1H),8.19(d,J=8.0Hz,2H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),7.43(d,J=8.0Hz,2H),4.47(q,J=7.2Hz,2H),1.47(t,J=7.2Hz,3H),1.22-1.16(m,2H),1.14-1.06(m,2H)。未观察到脂肪族NH_2质子。m/z:[ESI^+]379$(M+H)^+$。

[1587] 2-(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯

[1588] 化合物2-(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯由2-(4-(1-氨基环丙基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯(200mg,0.528mmol)遵循与针对2-(4-溴苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[1589] 收率161mg(64%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.53(d,J=1.6Hz,1H),8.29(d,J=8.4Hz,1H),8.18(d,J=8.0Hz,2H),8.06(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.34(d,J=8.0Hz,2H),5.33(br s,1H)4.47(q,J=7.2Hz,2H),1.49(s,9H),1.46(t,J=7.2Hz,3H)1.36-1.28(m,4H)。m/z:[ESI^-]479$(M+H)^+$。

[1590] 2-(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸

[1591] 化合物2-(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸由2-(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯(700mg,1.463mmol)遵循与针对4-(7-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酸的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为白色固体被分离。

[1592] 收率630mg(96%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.67(d,J=1.6Hz,1H),8.21-8.12(m,

2H),8.07(d,J＝8.0Hz,2H),7.98(d,J＝8.4Hz,1H),7.28(d,J＝8.0Hz,2H),1.41(s,9H)1.27-1.14(m,4H)。未观察到OH质子。m/z:[ESI$^+$]451(M+H)$^+$。

[1593] (1-(4-(6-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1594] 化合物(1-(4-(6-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯由2-(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸(80mg,0.178mmol)和N^1,N^1-二乙基丙烷-1,3-二胺(18mg,0.138mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为白色固体被分离。

[1595] 收率75mg(97%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.19(br s,1H),8.34(d,J＝1.6Hz,1H),8.14(d,J＝8.0Hz,2H),8.01(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H),7.94(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H),7.31(d,J＝8.0Hz,2H),5.41(br s,1H),3.68-3.60(m,2H),2.73-2.68(m,2H),2.68-2.60(m,4H),1.86-1.78(m,2H),1.48(s,9H)1.37-1.28(m,4H),1.08(t,J＝7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]563(M+H)$^+$。

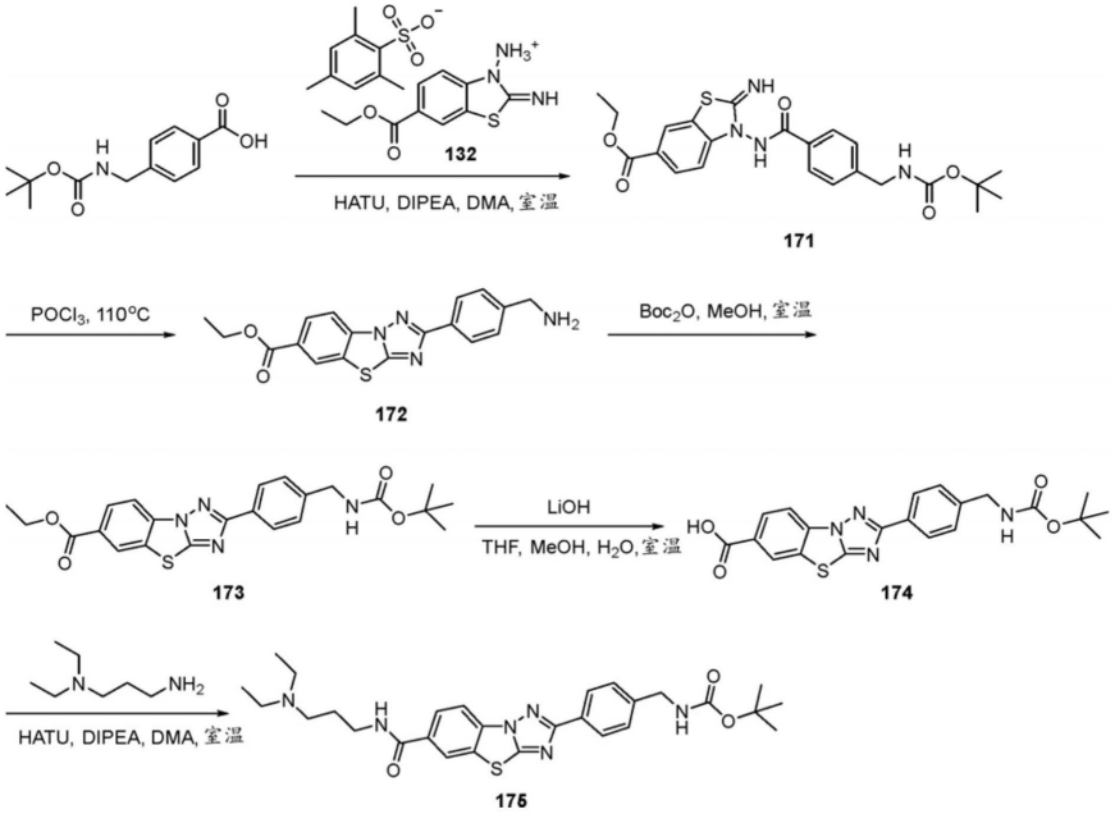
[1596] (1-(4-(6-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1597] 化合物(1-(4-(6-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯由2-(4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸(300mg,0.666mmol)和3-(哌啶-1-基)丙-1-胺(122mg,0.858mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为白色固体被分离。

[1598] 收率209mg(55%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.14(br s,1H),8.40(s,1H),8.16(d,J＝8.0Hz,2H),8.09-7.96(m,2H),7.32(d,J＝8.0Hz,2H),5.38(br s,1H),3.68-3.59(m,2H),2.65-2.60(m,2H),2.60-2.41(m,4H),1.91-1.82(m,2H),1.70-1.61(m,4H),1.55-1.52(m,2H),1.49(s,9H),1.43-1.30(m,4H)。m/z:[ESI$^+$]575(M+H)$^+$。

[1599] (4-(6-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1600]



[1601] 方案65

[1602] 3-(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯甲酰胺基)-2-亚氨基-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯

[1603] 化合物3-(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯甲酰胺基)-2-亚氨基-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯由2,4,6-三甲基苯磺酸6-(乙氧基羰基)-2-亚氨基苯并[d]噻唑-3(2H)-铵(2.60g,5.94mmol)和4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯甲酸(2.24g,8.91mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为白色固体被分离。

[1604] 收率2.57g(92%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.54(d,J=1.6Hz,1H),8.34(d,J=8.0Hz,2H),8.13(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.76(d,J=8.4Hz,1H),7.48(t,J=6.4Hz,1H),7.39(d,J=8.0Hz,2H),6.44(br s,2H),4.36(q,J=7.2Hz,2H),4.23(d,J=6.4Hz,2H),1.42(s,9H),1.36(q,J=7.2Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]471(M+H)$^+$。

[1605] 2-(4-(氨基甲基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯

[1606] 化合物2-(4-(氨基甲基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯由3-(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯甲酰胺基)-2-亚氨基-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(1.75g,3.72mmol)遵循与针对2-(4-((环丙基氨基)甲基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[1607] 收率0.80g(61%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.87(s,1H),8.34-8.04(m,3H),7.78-7.36(m,3H),4.41-4.36(m,2H),4.11-4.39(m,2H),1.42-1.27(m,3H)。未观察到NH_2质子。m/z:[ESI$^+$]353(M+H)$^+$。

[1608] 2-(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三

唑-6-甲酸乙酯

[1609] 化合物2-(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯由2-(4-(氨基甲基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯(800mg,2.270mmol)遵循与针对2-(4-溴苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[1610] 收率700mg(68%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.88(d,J=1.6Hz,1H),8.21(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),8.15-8.10(m,3H),7.47(t,J=6.4,1H),7.42(d,J=8.0Hz,2H),4.39(q,J=7.2,2H),4.22(d,J=6.4Hz,2H),1.42(s,9H),1.38(t,J=7.2Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]453(M+H)$^+$。

[1611] 2-(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸

[1612] 化合物2-(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸由2-(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯(600mg,1.326mmol)遵循与针对4-(7-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酸的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为白色固体被分离。

[1613] 收率180mg(34%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ13.29(br s,1H),8.85(d,J=1.6Hz,1H),8.21(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),8.15-8.09(m,3H),7.47(t,J=6.4Hz,1H),7.42(d,J=8.0Hz,2H),4.21(d,J=6.4Hz,2H),1.42(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]425(M+H)$^+$。

[1614] (4-(6-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1615] 化合物(4-(6-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由2-(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸(300mg,0.707mmol)和N^1,N^1-二乙基丙烷-1,3-二胺(122mg,0.937mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为白色固体被分离,并且直接用于下一步骤。

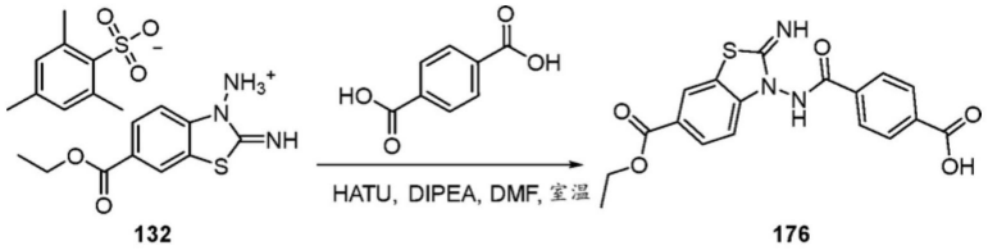
[1616] 收率209mg(55%)。m/z:[ESI$^+$]537(M+H)$^+$。

[1617] (4-(6-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1618] 化合物(4-(6-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯由2-(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸(360mg,0.848mmol)和3-(哌啶-1-基)丙-1-胺(180mg,1.265mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为白色固体被分离。

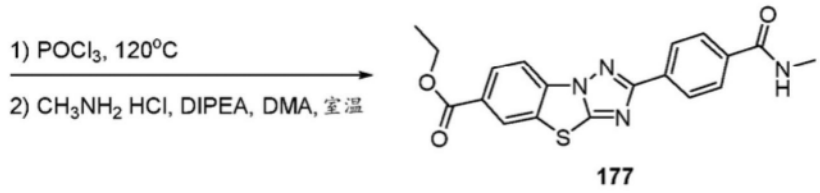
[1619] 收率300mg(64%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.70(t,J=5.6Hz,1H),8.65(s,1H),8.16-8.10(m,4H),7.46(d,J=6.0Hz,1H),7.42(d,J=8.0Hz,2H),4.22(d,J=6.0Hz,2H),3.37-3.34(m,2H),2.38-2.28(m,6H),1.75-1.65(m,2H),1.54-1.45(m,4H),1.42(s,9H),1.40-1.35(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]549(M+H)$^+$。

[1620] 2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸

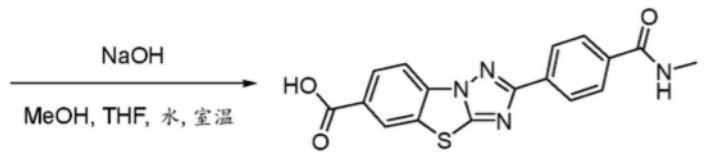


132 176

[1621]



177



178

[1622] 方案66

[1623] 4-((6-(乙氧基羰基)-2-亚氨基苯并[d]噻唑-3(2H)-基)氨基甲酰基)苯甲酸

[1624] 化合物4-((6-(乙氧基羰基)-2-亚氨基苯并[d]噻唑-3(2H)-基)氨基甲酰基)苯甲酸由2,4,6-三甲基苯磺酸6-(乙氧基羰基)-2-亚氨基苯并[d]噻唑-3(2H)-铵(1.50g,3.43mmol)和苯-1,4-二甲酸(0.85g,5.12mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[1625] 收率1.2g(91%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ13.30(br s,1H),8.67(s,1H),8.47(d,J=8.0Hz,2H),8.23(d,J=8.8Hz,1H),8.09(d,J=8.0Hz,2H),7.78(d,J=8.8Hz,1H),4.35(q,J=7.2Hz,2H),1.35(t,J=7.2Hz,3H)。未观察到两个NH质子。m/z:[ESI$^+$]386(M+H)$^+$。

[1626] 2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯

[1627] 将4-((6-(乙氧基羰基)-2-亚氨基苯并[d]噻唑-3(2H)-基)氨基甲酰基)苯甲酸(1.20g,3.11mmol)在氧氯化磷(V)(20mL)中的溶液在120℃在氮气气氛下搅拌持续16h。将混合物冷却至室温并且在减压下浓缩。将残余物用N,N-二甲基乙酰胺(10mL)稀释,并且逐滴添加到甲胺盐酸盐(0.63g,9.34mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(2.41g,18.68mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(5mL)中的溶液。将所得到的混合物在室温在氮气气氛下搅拌持续另外的16h。将反应混合物用水(50mL)猝灭。沉淀的固体通过过滤收集,用水(3×10mL)洗涤并烘干,以提供作为灰白色固体的2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯。

[1628] 收率0.65g(55%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.89(s,1H),8.58(m,1H),8.26-8.18(m,3H),8.15(d,J=8.4Hz,1H),8.00(d,J=8.0Hz,2H),4.38(q,J=7.2Hz,2H),2.82(d,J=

4.4Hz,3H),1.37(t,J=7.2Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]381(M+H)$^+$。

[1629] 2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸

[1630] 化合物2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸由2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸乙酯(650mg,1.709mmol)遵循与针对4-(7-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酸的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[1631] 收率500mg(83%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ13.33(br s,1H),8.87(d,J=1.6Hz,1H),8.58(q,J=4.4Hz,1H),8.27-8.19(m,3H),8.15(d,J=8.8Hz,1H),8.01(d,J=8.8Hz,2H),2.82(d,J=4.4Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]353(M+H)$^+$。

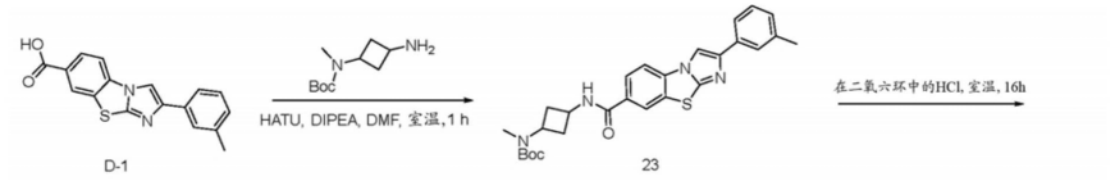
[1632] 实施例3

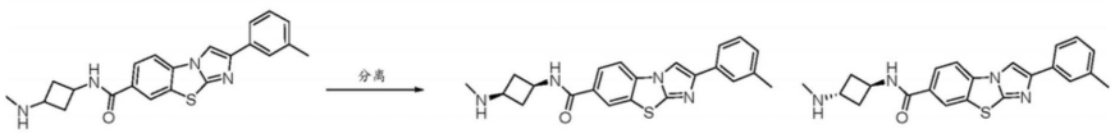
[1633] 本发明的多种化合物的合成细节(方案67-方案80)

[1634] N-((1s,3s)-3-(甲基氨基)环丁基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(157);和

[1635] N-((1r,3r)-3-(甲基氨基)环丁基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(158)

[1636]





[1637] 方案67

[1638] 步骤1:甲基(3-(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯

[1639] 在室温在氮气气氛下,向2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(200mg,0.649mmol)在DMF(2mL)中的搅拌的溶液添加HATU(321mg,0.844mmol)、(3-氨基环丁基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(156mg,0.779mmol)和DIPEA(251mg,1.942mmol)。将所得到的混合物在室温在氮气气氛下搅拌持续1h。所得到的混合物通过反相快速色谱法用以下条件纯化:柱:Spherical C18,20-40μm,330g;流动相A:水(加10mM NH_4HCO_3);流动相B:ACN;流量:80mL/min;梯度:在20min内80%B-95%B;检测器:UV 220/254nm。收集包含期望的产物的级分并且在减压下浓缩,以提供作为灰白色固体的甲基(3-(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯。

[1640] 收率250mg(79%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.90(d,J=6.4Hz,0.75H),8.82(s,1H),8.73(d,J=6.4Hz,0.25H),8.52(d,J=1.6Hz,0.75H),8.49(d,J=1.6Hz,0.25H),8.12-8.00(m,2H),7.72(s,1H),7.67(d,J=7.6Hz,1H),7.34(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),7.13(d,J=7.6Hz,1H),4.91-4.72(m,0.75H),4.35-4.25(m,0.75H),4.15(q,J=8.0Hz,0.25H),

3.32-3.30(m,0.25H),2.82(s,2.25H),2.81(s,0.75H),2.60-2.52(m,2H),2.38(s,3H),2.27(d,J=12.8Hz,2H),1.41(s,9H)。(比例为3:1的反式异构体/顺式异构体的混合物)。m/z:[ESI$^+$]491(M+H)$^+$。

[1641] 基于上文描述的方法合成的化合物的分析数据

[1642] 下文中的以下化合物根据上文描述的程序来合成。通过反相色谱法在添加NH_4HCO_3的情况下的纯化产生母体化合物,而在添加甲酸的情况下产生作为甲酸盐形式的化合物。

[1643] 2-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸乙酯:从4-(7-(乙氧基羰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯甲酸(0.50g,1.36mmol)开始。收率0.50g(93%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.72(d,J=1.6Hz,1H),8.17(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),8.10(d,J=8.4Hz,1H),7.93(d,J=8.4Hz,2H),7.50(d,J=8.4Hz,2H),4.37(q,J=7.2Hz,2H),2.99(s,3H),2.87(s,3H),1.37(t,J=7.2Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]394(M+H)$^+$。

[1644] 2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸乙酯:从4-(7-(乙氧基羰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯甲酸(12.00g,32.75mmol)开始。收率10.00g(80%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.98(s,1H),8.73(d,J=1.6Hz,1H),8.46(d,J=4.2Hz,1H),8.17(dd,J=1.6,8.4,Hz,1H),8.09(d,J=8.4Hz,1H),8.09(q,J=8.6Hz,2H),7.94(q,J=8.6Hz,2H),4.38(q,J=7.2Hz,2H),2.81(d,J=4.2Hz,3H),1.37(t,J=7.2Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]380(M+H)$^+$。

[1645] 2-(4-溴苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺:从2-(4-溴苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸甲酸盐(5.80g,15.54mmol)开始。收率3.20g(42%),作为棕色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.88(s,1H),8.67(t,J=5.4Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.21(s,1H),8.05(d,J=8.4Hz,1H),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.83(d,J=8.6Hz,2H),7.65(d,J=8.6Hz,2H),3.34(q,J=6.6Hz,2H),2.66-2.55(m,6H),1.73-1.71(m,2H),1.01(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]485,487(M+H)$^+$。

[1646] 2-(3-溴苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺:从2-(3-溴苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(7.00g,18.76mmol)开始。收率6.00g(66%),作为棕色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.92(s,1H),8.64(dd,J=5.4Hz,1H),8.48(d,J=1.6Hz,1H),8.05(dd,J=1.6,2.0Hz,1H),8.04-8.00(m,2H),7.87(dd,J=1.4,7.6Hz,1H),7.49(dd,J=1.4,8.0Hz,1H),7.41(dd,J=1.6,7.8Hz,1H),3.35-3.27(m,2H),2.52-2.41(m,6H),1.67(p,J=7.2Hz,2H),0.95(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]485,487(M+H)$^+$。

[1647] 2-溴-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺:从2-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(20.00g,67.31mmol)开始。收率18.15g(66%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.63(dd,J=5.4Hz,1H),8.56(s,1H),8.51(d,J=1.6Hz,1H),8.09(d,J=8.4Hz,1H),8.00(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),3.33-3.26(m,2H),2.50-2.46(m,6H),1.68-1.66(m,2H),0.95(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]409,411(M+H)$^+$。

[1648] 4-(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:从2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(0.30g,0.97mmol)开始。收率0.41g(87%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.81(s,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.42

(d,J＝7.6Hz,1H),8.06-8.02(m,2H),7.71(s,1H),7.66(d,J＝7.8Hz,1H),7.33(dd,J＝1.6,7.6Hz,1H),7.12(d,J＝7.6Hz,1H),3.98(m,3H),2.98-2.77(m,2H),2.37(s,3H),1.82(d,J＝12.4Hz,2H),1.46-1.40(m,2H),1.42(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]491(M+H)$^+$。

[1649] 4-(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:从2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(0.30g,0.97mmol)开始。收率0.42g(91%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.82(s,1H),8.15(d,J＝1.6Hz,1H),8.03(d,J＝8.2Hz,1H),7.71(s,1H),7.67(d,J＝7.8Hz,1H),7.63(dd,J＝1.6,8.2Hz,1H),7.33(dd,J＝1.6,7.6Hz,1H),7.12(d,J＝7.6Hz,1H),3.67-3.52(m,2H),3.45-3.36(m,6H),2.37(s,3H),1.42(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]477(M+H)$^+$。

[1650] 2-(2-(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:从2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(0.35g,1.14mmol)开始。收率0.45g(78%),作为棕色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.55(t,J＝5.4Hz,1H),8.39(s,1H),8.09(d,J＝8.4Hz,1H),8.02(s,1H),7.77(d,J＝1.8Hz,1H),7.68(d,J＝8.4Hz,2H),7.34(dd,J＝1.6,7.6Hz,1H),7.16(d,J＝7.6Hz,1H),4.11-4.03(m,1H),3.97-3.87(m,1H),3.39(t,J＝6.8Hz,2H),3.15-3.06(m,1H),2.45(s,3H),2.06-1.91(m,1H),1.87-1.76(m,1H),1.77-1.55(m,4H),1.54(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]505(M+H)$^+$。

[1651] 乙基(3-(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)丙基)氨基甲酸叔丁酯:从2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(0.30g,0.97mmol)开始。收率0.40g(84%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.80(s,1H),8.59(t,J＝5.4Hz,1H),8.49(d,J＝1.6Hz,1H),8.09-7.99(m,2H),7.71(d,J＝1.8Hz,1H),7.67(d,J＝7.8Hz,1H),7.33(dd,J＝1.6,7.6Hz,1H),7.13(dd,J＝1.8,7.6Hz,1H),3.29(q,J＝6.8Hz,2H),3.21-3.19(m,4H),2.38(s,3H),1.77-1.75(m,2H),1.39(s,9H),1.05(t,J＝7.2Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]493(M+H)$^+$。

[1652] 4-(3-(2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(0.20g,0.57mmol)开始。收率0.20g(61%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.63(t,J＝5.6Hz,1H),8.50(d,J＝1.6Hz,1H),8.46(q,J＝4.4Hz,1H),8.06(d,J＝8.4Hz,1H),8.03(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H),7.97-7.91(m,4H),3.34-3.26(m,6H),2.81(d,J＝4.4Hz,3H),2.50-2.31(m,6H),1.76-1.74(m,2H),1.40(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]577(M+H)$^+$。

[1653] (3-(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)丙基)(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酸叔丁酯:从2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(0.32g,1.04mmol)开始。收率0.40g(70%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.81(s,1H),8.62(s,1H),8.49(d,J＝1.6Hz,1H),8.06(d,J＝8.4Hz,1H),8.03(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H),7.71(d,J＝2.0Hz,1H),7.67(d,J＝7.8Hz,1H),7.33(dd,J＝1.6,7.6Hz,1H),7.16-7.09(m,1H),4.06(q,J＝9.4Hz,2H),3.32-3.25(m,4H),2.38(s,3H),1.85-1.76(m,2H),1.40(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]547(M+H)$^+$。

[1654] 4-((2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:从2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-胺(0.13g,0.47mmol)开始。收率0.15g(66%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.23(br s,1H),8.69(s,1H),8.33

(d,J＝2.0Hz,1H),7.90(d,J＝8.6Hz,1H),7.70(d,J＝1.8Hz,1H),7.68-7.63(m,2H),7.31(dd,J＝1.6,7.6Hz,1H),7.10(d,J＝7.6Hz,1H),4.02(d,J＝12.9Hz,2H),2.90-2.71(m,2H),2.60-2.54(m,1H),2.37(s,3H),1.81(dd,J＝3.6,13.6Hz,2H),1.51(dq,J＝4.4,12.4Hz,2H),1.42(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]491(M+H)$^+$。

[1655] 3-((2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯:从2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(0.50g,1.62mmol)开始。收率0.35g(45%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.75(s,1H),8.74(t,J＝5.4Hz,1H),8.48(d,J＝1.6Hz,1H),8.06(d,J＝8.4Hz,1H),8.02(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H)7.77(d,J＝8.0Hz,2H),7.26(d,J＝8.0Hz,2H),3.97-3.87(m,2H),3.70-3.60(m,2H),3.50(t,J＝6.4Hz,2H),2.80-2.72(m,1H),2.34(s,3H),1.37(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]477(M+H)$^+$。

[1656] 3-((2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:从2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(0.50g,1.62mmol)开始。收率0.45g(57%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.76(s,1H),8.69(t,J＝5.4Hz,1H),8.49(d,J＝1.6Hz,1H),8.08-8.01(m,2H),7.77(d,J＝8.0Hz,2H),7.26(d,J＝8.0Hz,2H),3.39-3.30(m,4H),3.28-3.18(m,1H),3.03(t,J＝9.2Hz,1H),2.50-2.46(m,1H),2.34(s,3H),2.00-1.88(m,1H),1.71-1.59(m,1H),1.40(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]491(M+H)$^+$。

[1657] (S)-(2-(2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)丙基)氨基甲酸叔丁酯:从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(0.15g,0.43mmol)开始。收率0.15g(70%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(d,J＝5.5Hz,1H),8.51-8.41(m,2H),8.27(d,J＝8.1Hz,1H),8.10-8.00(m,2H),7.98-7.88(m,4H),6.97(t,J＝6.1Hz,1H),4.12-3.99(m,1H),3.09(d,J＝6.4Hz,1H),2.94(s,1H),2.81(d,J＝4.3Hz,3H),1.37(s,9H),1.13(d,J＝6.6Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]508(M+H)$^+$。

[1658] (1-((2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)甲基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯:从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(0.15g,0.43mmol)开始。收率0.15g(67%),作为棕色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.95(s,1H),8.55(t,J＝5.4Hz,1H),8.50(s,1H),8.45(q,J＝4.4Hz,1H),8.11-8.01(m,2H),7.95(d,J＝8.6Hz,2H),7.92(d,J＝8.6Hz,2H),7.24(br s,1H),3.42(d,J＝5.4Hz,2H),2.81(d,J＝4.4Hz,3H),1.38(s,9H),0.83-0.77(m,2H),0.71-0.62(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]520(M+H)$^+$。

[1659] (3R,4R)-3-羟基-4-((2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(0.15g,0.43mmol)开始。收率0.15g(63%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.51(t,J＝5.4Hz,1H),8.50(d,J＝1.4Hz,1H),8.44(q,J＝4.8Hz,1H),8.09-8.00(m,2H),7.95(d,J＝8.6Hz,2H),7.91(d,J＝8.6Hz,2H),4.00(d,J＝12.4Hz,1H),3.87(d,J＝13.2Hz,1H),3.63(dd,J＝4.2,13.2Hz,1H),3.33-3.20(m,1H),3.16(dt,J＝4.8,9.8Hz,1H),2.81(s,3H),2.60-2.50(m,2H),1.82-1.71(m,1H),1.60(dq,J＝7.6,11.6Hz,1H),1.39(s,9H),1.19-1.03(m,1H)。m/z:[ESI$^+$]564(M+H)$^+$。

[1660] (1R,5S,6s)-6-(2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯:从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并

[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(0.15g,0.43mmol)开始。收率0.10g(44%),作为棕色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.92(s,1H),8.68(d,J=4.0Hz,1H),8.49-8.42(m,2H),8.05(d,J=8.4Hz,1H),8.00(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.94(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),3.55(d,J=10.8Hz,2H),3.38(d,J=12.1Hz,2H),2.80(d,J=4.4Hz,3H),2.60-2.50(m,1H),1.82(d,J=3.0Hz,2H),1.40(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]532(M+H)$^+$。

[1661] ((1-(2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)环丁基)甲基)氨基甲酸叔丁酯:从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(0.10g,0.28mmol)开始。收率0.12g(79%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.95(s,1H),8.49(s,1H),8.46(q,J=4.4Hz,1H),8.28(d,J=8.0Hz,1H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),8.03(d,J=8.4Hz,1H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.92(d,J=8.6Hz,2H),6.97(t,J=6.0Hz,1H),3.32(d,J=5.6Hz,2H),3.12-3.10(m,2H),2.81(d,J=4.3Hz,3H),2.60-2.50(m,4H),1.37(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]534(M+H)$^+$。

[1662] (1R,4R,5S)-5-(2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)-2-氮杂双环[2.1.1]己烷-2-甲酸叔丁酯:从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(0.15g,0.43mmol)开始。收率0.15g(66%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.92(s,1H),8.47-8.44(m,2H),8.34(d,J=3.8Hz,1H),8.05(d,J=8.4Hz,1H),7.99-7.89(m,5H),4.40-4.30(m,1H),3.80-3.72(m,1H),3.58-3.49(m,1H),3.21-3.12(m,1H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.55-2.50(m,2H),1.72(d,J=7.6Hz,1H),1.26(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]532(M+H)$^+$。

[1663] (S)-(4-(2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯:从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(0.15g,0.43mmol)开始。收率0.15g(67%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.34(s,1H),8.08(s,1H),8.03(d,J=8.4Hz,1H),7.98-7.91(m,3H),7.88-7.81(m,3H),7.69(d,J=8.4Hz,1H),6.34(d,J=5.4Hz,1H),4.06-3.96(m,1H),3.90-3.80(m,1H),3.12-3.05(m,1H),3.05(d,J=4.6Hz,3H),1.96-1.86(m,1H),1.82-1.74(m,1H),1.51(s,9H),1.23(d,J=6.8Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]522(M+H)$^+$。

[1664] (S)-3-(2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(0.10g,0.29mmol)开始。收率0.11g(74%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.69(d,J=6.4Hz,1H),8.52(s,1H),8.47-8.45(m,1H),8.06(s,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),4.46(p,J=6.0Hz,1H),3.60-3.56(m,1H),3.44(td,J=7.2,10.8Hz,1H),3.24(dt,J=4.6,10.0Hz,1H),2.90-2.80(m,1H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.13(td,J=6.8,13.4Hz,1H),1.93(pd,J=6.8,13.4Hz,1H),1.42(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]521(M+H)$^+$。

[1665] (R)-2-((2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(0.15g,0.43mmol)开始。收率0.09g(40%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.76(s,1H),8.33(s,1H),8.08(s,1H),8.07-8.02(m,1H),7.94(d,J=8.6Hz,2H),7.84(d,J=8.6Hz,2H),7.68(d,J=8.4Hz,1H),6.25(q,J=5.4Hz,1H),4.29(t,J=10.0Hz,

1H),3.63-3.57(m,1H),3.48-3.38(m,3H),3.07(d,J=4.8Hz,3H),2.15-2.10(m,1H),2.03-1.92(m,1H),1.82-1.74(m,1H),1.60-1.45(m,1H),1.53(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]534(M+H)$^+$。

[1666] 6-(2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯:从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(0.15g,0.43mmol)开始。收率0.15g(64%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.73(d,J=7.4Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.44(q,J=4.6Hz,1H),8.12-8.00(m,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),4.43-4.26(m,1H),3.93(s,2H),3.82(s,2H),2.81(d,J=4.6Hz,3H),2.60-2.50(m,2H),2.26(dt,J=2.8,8.8Hz,2H),1.38(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]546(M+H)$^+$。

[1667] 4-(2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(0.10g,0.29mmol)开始。收率0.12g(79%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.92(s,1H),8.50(s,1H),8.48-8.40(m,2H),8.07-8.03(m,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),4.07-3.98(m,1H),3.95(d,J=14.0Hz,2H),3.44-3.40(m,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),1.83(d,J=12.4Hz,2H),1.49-1.42(m,2H),1.42(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]534(M+H)$^+$。

[1668] (S)-3-(2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(0.15g,0.43mmol)开始。收率0.15g(66%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.51(s,1H),8.46(q,J=4.4Hz,1H),8.41(d,J=7.4Hz,1H),8.06(s,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.92(d,J=8.6Hz,2H),4.02-3.94(m,1H),3.88-3.69(m,2H),3.35-3.30(m,2H),2.81(s,3H),1.98-1.89(m,1H),1.82-1.72(m,1H),1.63-1.51(m,1H),1.49-1.38(m,1H),1.40(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]534(M+H)$^+$。

[1669] 甲基(4-(2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)丁基)氨基甲酸叔丁酯:从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(0.15g,0.43mmol)开始。收率0.22g(96%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.61(t,J=5.6Hz,1H),8.50(s,1H),8.46(q,J=5.0Hz,1H),8.08-8.02(m,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),3.19(t,J=6.0Hz,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.77(s,3H),2.55-2.50(m,2H),1.56-1.48(m,4H),1.38(s,9H)。m/z:[ESI$^+$]536(M+H)$^+$。

[1670] 2-((2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)甲基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯:从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(0.15g,0.43mmol)开始。收率0.14g(54%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.21(d,J=1.6Hz,1H),8.09(s,1H),7.93(d,J=8.4Hz,2H),7.88-7.85(m,1H),7.83(d,J=8.4Hz,2H),7.69(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),6.61(t,J=5.6Hz,1H),6.26(q,J=5.2Hz,1H),4.22(td,J=4.8,9.6Hz,1H),3.84(ddd,J=3.4,6.3,13.6Hz,1H),3.61-3.52(m,2H),3.50-3.38(m,3H),3.07(d,J=5.2Hz,3H),2.12(td,J=6.4,11.6Hz,1H),1.87-1.73(m,3H),1.70-1.55(m,4H),1.48(s,9H)。m/z:[ESI+]604(M+H)$^+$。

[1671] 6-((2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯:从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并

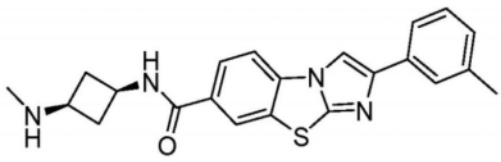
[2,1-b]噻唑-7-甲酸(0.15g,0.43mmol)开始。收率0.15g(63%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.60(t,J=5.8Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.45(q,J=4.4Hz,1H),8.07(d,J=8.4Hz,1H),8.03(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),3.83(s,2H),3.77(s,2H),3.33-3.26(m,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.50-2.39(m,1H),2.27-2.18(m,2H),1.97-1.88(m,2H),1.36(s,9H)。m/z:[ESI+]560(M+H)$^+$。

[1672] (R)-6-((2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)甲基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-甲酸叔丁酯:从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(0.15g,0.43mmol)开始。收率0.12g(50%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.95(s,1H),8.57(s,1H),8.24(d,J=8.4Hz,1H),8.17(d,J=8.4Hz,1H),7.99(d,J=8.6Hz,2H),7.93(d,J=8.6Hz,2H),4.35-4.22(m,1H),3.76-3.64(m,2H),3.55(d,J=10.4Hz,1H),3.16-3.09(m,1H),2.97(s,3H),2.34-2.24(m,1H),1.65-1.49(m,1H),1.48(s,9H),0.83-0.75(m,1H),0.74-0.67(m,1H),0.66-0.57(m,2H)。m/z:[ESI+]560(M+H)$^+$。

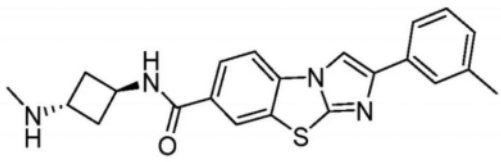
[1673] (3-(2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)环己基)氨基甲酸叔丁酯:从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(0.15g,0.43mmol)开始。收率0.16g(68%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,0.7H),8.93(s,0.3H),8.51(d,J=1.6Hz,0.7H),8.50(d,J=1.6Hz,0.3H),8.44(q,J=4.4Hz,0.7H),8.41(q,J=4.4Hz,0.3H),8.26(d,J=7.4Hz,1H),8.05(s,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),6.87(br s,1H),4.20(s,1H),3.79(s,1H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),1.88-1.54(m,6H),1.51-1.40(m,1H),1.39(s,9H),1.29-1.18(m,1H)。(比例为3:7的顺式异构体/反式异构体的混合物)。m/z:[ESI+]548(M+H)$^+$。

[1674] 甲基(3-(2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯:从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(0.40g,1.14mmol)开始。收率0.45g(74%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,0.8H),8.94(s,0.2H),8.89(d,J=6.4Hz,1H),8.53(d,J=1.6Hz,0.8H),8.50(d,J=1.6Hz,0.2H),8.45(q,J=4.4Hz,1H),8.11-8.04(m,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.92(d,J=8.6Hz,2H),4.93-4.69(m,0.8H),4.35-4.25(m,1H),4.15(q,J=8.0Hz,0.2H),2.82(s,3H),2.80(s,3H),2.61-2.52(m,2H),2.30-2.20(m,2H),1.41(s,9H)。(比例为1:4的顺式异构体/反式异构体的混合物)。m/z:[ESI+]534(M+H)$^+$。

[1675] 步骤2和步骤3:N-((1s,3s)-3-(甲基氨基)环丁基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(157)和N-((1r,3r)-3-(甲基氨基)环丁基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(158)

[1676] 

157



158

[1677] 将甲基(3-(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)环丁基)氨基

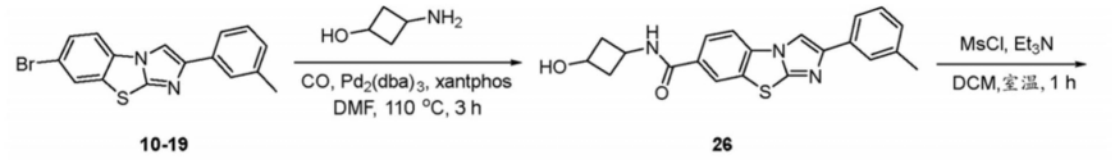
甲酸叔丁酯(250mg,0.510mmol)在HCl(气体)于二氧六环(10mL)中的4M溶液中的溶液在室温在氮气气氛下搅拌持续16h。将所得到的混合物在减压下浓缩。残余物通过反相快速色谱法用以下条件纯化:柱:Spherical C18,20-40μm,330g;流动相A:水(加10mM甲酸);流动相B:ACN;流量:80mL/min;梯度:在20min内60%B-80%B;检测器:UV 220/254nm。收集较快的洗脱峰,在减压下浓缩并冻干,以提供作为灰白色固体的N-((1s,3s)-3-(甲基氨基)环丁基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(157)。

[1678] 收率5mg(2%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.86(d,J=7.2Hz,1H),8.81(s,1H),8.51(d,J=1.2Hz,1H),8.31(s,1H),8.09-8.02(m,2H),7.71(d,J=1.8Hz,1H),7.67(d,J=7.6Hz,1H),7.34(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),7.13(d,J=7.6Hz,1H),4.18-4.16(m,1H),3.08-3.06(m,1H),2.63-2.54(m,2H),2.38(s,3H),2.31(s,3H),2.00(dq,J=2.8,8.8Hz,2H)。m/z:[ESI$^+$]391(M+H)$^+$,($C_{22}H_{22}N_4OS$)。

[1679] 收集较慢的峰,在减压下浓缩并冻干,以提供作为灰白色固体的N-((1r,3r)-3-(甲基氨基)环丁基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(158)。

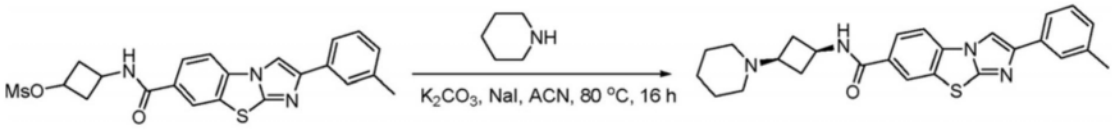
[1680] 收率23mg(10%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.84(s,1H),8.82(s,1H),8.50(d,J=1.2Hz,1H),8.32-8.28(m,1H),8.06(d,J=1.2Hz,2H),7.72(d,J=1.8Hz,1H),7.69-7.65(m,1H),7.34(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),7.13(d,J=7.6Hz,1H),4.57-4.55(m,1H),3.45-3.41(m,1H),2.38(s,3H),2.34(s,3H),2.32-2.22(m,4H)。m/z:[ESI$^+$]391(M+H)$^+$,($C_{22}H_{22}N_4OS$)。

[1681] N-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(138)



10-19 26

[1682]



27 138

[1683] 方案68

[1684] 步骤1:N-(3-羟基环丁基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺

[1685] 在室温在氮气气氛下,向7-溴-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑(1.00g,2.91mmol)在DMF(3mL)中的搅拌的溶液添加3-氨基环丁-1-醇(0.76g,8.72mmol)、9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦基)呫吨(XantPhos)(0.17g,0.29mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.53g,0.58mmol)。将所得到的混合物在110℃在一氧化碳气氛(气球)下搅拌持续3h。在冷却至室温之后,所得到的混合物通过反相快速色谱法用以下条件纯化:柱:Spherical C18,20-40μm,330g;流动相A:水(加10mM NH_4HCO_3);流动相B:ACN;流量:80mL/min;梯度:在20min内40%B-60%B;检测器:UV 220/254nm。收集包含期望的产物的级分并且在减压下浓缩,以提供作为灰白色固体的N-(3-羟基环丁基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺。

[1686] 收率0.30g(27%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.80(d,J=1.6Hz,1H),8.70(d,J=7.4Hz,1H),8.49(q,J=1.4Hz,1H),8.04(d,J=1.4Hz,2H),7.70(d,J=1.8Hz,1H),7.66(d,J=7.6Hz,1H),7.32(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),7.15-7.08(m,1H),5.14(d,J=5.4Hz,0.8H),5.07(d,J=5.4Hz,0.2H),3.98-3.83(m,1H),2.61-2.53(m,2H),2.37(s,3H),1.94(dq,J=2.8,8.6Hz,2H)。(比例为1:4的顺式异构体/反式异构体的混合物)。m/z:[ESI$^+$]378(M+H)$^+$。

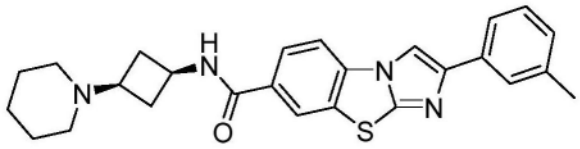
[1687] 根据上文描述的程序,使用6-溴-1,3-苯并噻唑-2-甲酸乙酯作为起始材料以0.699mmol的规模制备表中的化合物。

[1688] 步骤2:3-(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)环丁基甲磺酸酯

[1689] 向N-(3-羟基环丁基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(0.30g,0.80mmol)在DCM(10mL)中的搅拌的溶液添加三乙胺(0.16g,1.58mmol)和甲磺酰氯(0.11g,0.96mmol)。将所得到的溶液在室温在氮气气氛下搅拌持续1h。将所得到的混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释,并且用饱和的含水$NaHCO_3$(10mL)洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液在减压下浓缩,以提供作为灰白色固体的3-(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)环丁基甲磺酸酯。

[1690] 收率0.36g(粗品)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.88(d,J=7.6Hz,1H),8.82(s,1H),8.54-8.48(m,1H),8.10-8.01(m,2H),7.71(s,1H),7.66(d,J=7.6Hz,1H),7.33(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),7.12(d,J=7.6Hz,1H),4.85-4.81(m,1H),4.22(t,J=6.4Hz,0.2H),4.17(q,J=8.0Hz,0.8Hz),3.19(s,0.6H),3.18(s,2.4H),2.89-2.77(m,2H),2.43-2.35(m,2H),2.37(s,3H)。(比例为1:4的顺式异构体/反式异构体的混合物)。m/z:[ESI$^+$]456(M+H)$^+$。

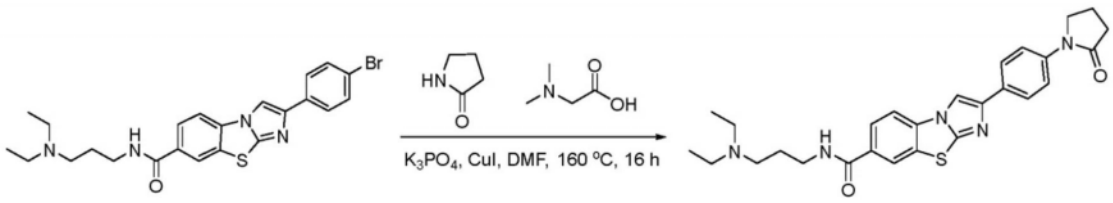
[1691] 步骤3:N-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(138)

[1692] 

[1693] 在室温在氮气气氛下,向3-(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)环丁基甲磺酸酯(360mg,0.790mmol)在乙腈(12mL)中的搅拌的溶液添加哌啶(74mg,0.869mmol)、K_2CO_3(220mg,1.592mmol)和NaI(12mg,0.080mmol)。将所得到的混合物在80℃在氮气气氛下搅拌过夜。在冷却至室温之后,将所得到的混合物过滤,并且将滤液在减压下浓缩。残余物通过反相快速色谱法用以下条件纯化:柱:Spherical C18,20-40μm,330g;流动相A:水(加10mM NH_4HCO_3);流动相B:ACN;流量:80mL/min;梯度:在20min内45%B-65%B;检测器:UV 220/254nm。收集包含期望的产物的级分并且在减压下浓缩,以提供作为灰白色固体的N-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺。

[1694] 收率24mg(7%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.81(s,1H),8.73(d,J=7.8Hz,1H),8.50(s,1H),8.05(d,J=2.2Hz,2H),7.71(s,1H),7.67(d,J=7.8Hz,1H),7.33(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),7.13(d,J=7.6Hz,1H),4.26-4.13(m,1H),2.47-2.41(m,3H),2.38(s,3H),2.35-2.21(m,4H),1.98-1.86(m,2H),1.57-1.47(m,4H),1.44-1.34(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]445(M+H)$^+$,($C_{26}H_{28}N_4OS$)。

[1695] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(179)

[1696] 

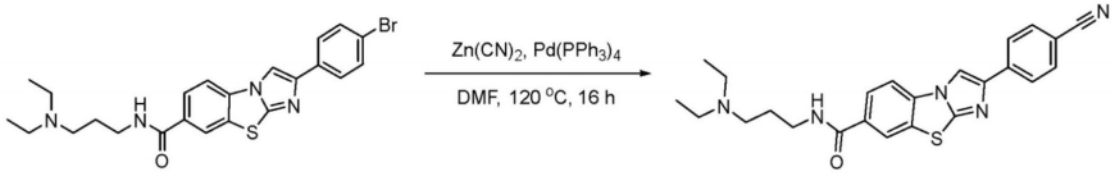
23-3 179

[1697] 方案69

[1698] 在室温在氮气气氛下,向2-(4-溴苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(150mg,0.309mmol)在DMF(6mL)中的搅拌的溶液添加吡咯烷酮(53mg,0.623mmol)、K_3PO_4(197mg,0.928mmol)、2-(二甲基氨基)乙酸(3mg,0.029mmol)和CuI(6mg,0.032mmol)。将所得到的混合物在160℃在氮气气氛下搅拌持续16h。在冷却至室温之后,将所得到的混合物用水(4mL)稀释。沉淀的固体通过过滤收集,并且用水(3×3mL)洗涤。粗制产物通过制备型CHIRAL-SFC用以下条件纯化(柱:Triart Diol-NP,20×250mm,5μm;流动相A:CO_2;流动相B:甲醇(加0.5%在甲醇中的2M NH_3);流量:50mL/min;梯度:35%B持续10min;检测器:UV 220/254nm。收集包含期望的产物的级分并且在减压下浓缩,以提供作为灰白色固体的N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺。

[1699] 收率:58mg(38%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.78(s,1H),8.62(t,J=5.4Hz,1H),8.48(d,J=1.6Hz,1H),8.05(d,J=8.4Hz,1H),8.01(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.87(d,J=8.8Hz,2H),7.75(d,J=8.8Hz,2H),3.88(t,J=7.0Hz,2H),3.37-3.29(m,2H),2.59-2.41(m,8H),2.10-2.08(m,2H),1.68-1.66(m,2H),0.96(t,J=7.0Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]490(M+H)$^+$,($C_{27}H_{31}N_5O_2S$)。

[1700] 2-(4-氰基苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(160)

[1701] 

23-3 160

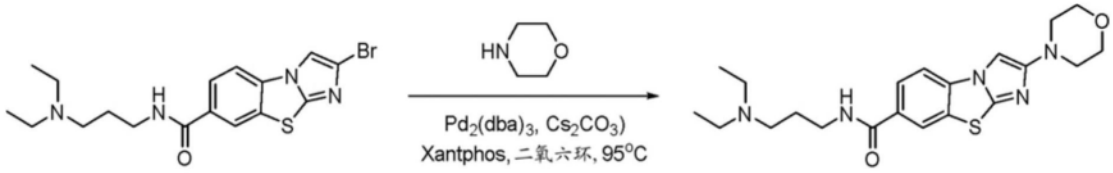
[1702] 方案70

[1703] 在室温在氮气气氛下,向2-(4-溴苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(0.30g,0.62mmol)在DMF(10mL)中的搅拌的溶液添加氰化锌(0.11g,0.94mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.21g,0.18mmol)。将所得到的混合物在120℃在氮气气氛下搅拌持续16h。在完成后,将所得到的混合物冷却至室温并且在减压下浓缩。残余物通过制备型HPLC用以下条件纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30×150mm,5μm;流动相A:水(加10mM NH_4HCO_3);流动相B:ACN;流量:60mL/min;梯度:在7min内32%B至45%B;检测器:UV 220/254nm。收集包含期望的产物的级分,在减压下浓缩并冻干,以提供作为灰白

色固体的2-(4-氰基苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺。

[1704] 收率:20mg(7%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.04(s,1H),8.64(t,J=5.4Hz,1H),8.50(d,J=1.6Hz,1H),8.08-8.01(m,4H),7.91(d,J=8.4Hz,2H),3.34-3.26(m,2H),2.50-2.43(m,6H),1.68-1.66(m,2H),0.96(t,J=7.0Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]432(M+H)$^+$,($C_{24}H_{25}N_5OS$)。

[1705] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-吗啉基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(162)

[1706] 

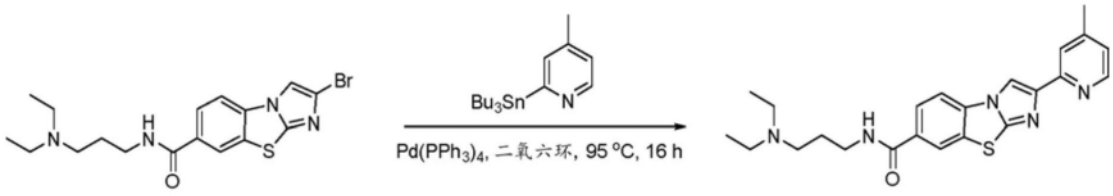
23-3 162

[1707] 方案71

[1708] 向2-溴-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(0.50g,1.22mmol)在二氧六环(15mL)中的搅拌的溶液添加Cs_2CO_3(1.59g,4.88mmol)、吗啉(0.21g,2.41mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(II)(0.11g,0.12mmol)和9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦基)呫吨(Xantphos)(0.14g,0.24mmol)。将所得到的混合物在95℃搅拌持续16h。在冷却至室温之后,将所得到的混合物用水(100mL)稀释并且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。残余物通过反相快速色谱法用以下条件纯化:柱:Spherical C18,20-40μm,330g;流动相A:水(加10mM甲酸);流动相B:ACN;流量:80mL/min;梯度:在20min内10%B-30%B;检测器:UV 220/254nm。收集包含期望的产物的级分并且在减压下浓缩,以提供作为棕色固体的N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-吗啉基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺。

[1709] 收率:17mg(3%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.64(t,J=5.6Hz,1H),8.43(s,1H),8.25(s,1H),7.97(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.91(d,J=8.4Hz,1H),7.54(s,1H),3.75(t,J=4.8Hz,4H),3.38-3.28(m,2H),3.10(t,J=4.8Hz,4H),2.69-2.55(m,6H),1.74-1.72(m,2H),1.02(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]416(M+H)$^+$,($C_{21}H_{29}N_5O_2S$)。

[1710] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-甲基吡啶-2-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐(194)

[1711] 

23-3 194

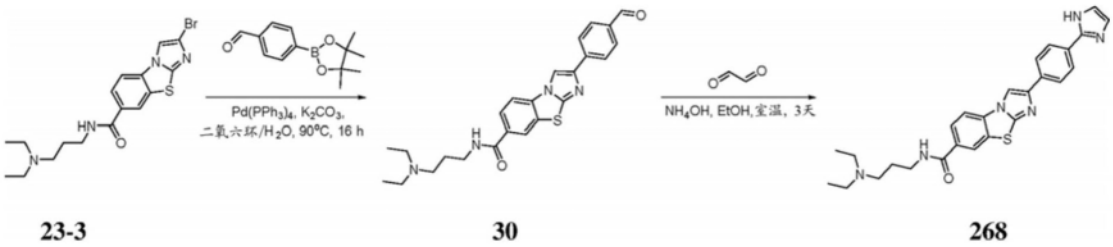
[1712] 方案72

[1713] 在室温在氮气气氛下,向2-溴-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(300mg,0.733mmol)在二氧六环(4mL)中的搅拌的溶液添加4-甲基-2-(三丁

基甲锡烷基)吡啶(280mg,0.733mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(140mg,0.125mmol)。将所得到的混合物在95℃搅拌持续16h。在冷却至室温之后,将所得到的混合物用水(100mL)稀释并且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。残余物通过反相快速色谱法用以下条件纯化:柱:Spherical C18,20-40μm,330g;流动相A:水(加10mM甲酸);流动相B:ACN;流量:80mL/min;梯度:在20min内10%B-30%B;检测器:UV 220/254nm。收集包含期望的产物的级分,在减压下浓缩并冻干,以提供作为灰白色固体的N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-甲基吡啶-2-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺。

[1714] 收率:15mg(5%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.91(s,1H),8.66(t,J=5.6Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.47-8.41(m,1H),8.22(d,J=8.4Hz,1H),8.00(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.89-7.78(m,1H),7.14(dd,J=1.6,5.2Hz,1H),3.33(q,J=6.6Hz,2H),2.60-2.50(m,6H),2.39(s,3H),1.72-1.69(m,2H),0.99(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]422(M+H)$^+$,($C_{23}H_{27}N_5OS$)。

[1715] 2-(4-(1H-咪唑-2-基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(268)

[1716] 

23-3 30 268

[1717] 方案73

[1718] 步骤1:N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-甲酰基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺

[1719] 在室温在氮气气氛下,向2-(4-溴苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(3.00g,7.33mmol)在二氧六环(16mL)中的搅拌的溶液添加水(4mL)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(2.55g,10.99mmol)、K_2CO_3(3.04g,22.00mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.85g,0.74mmol)。在90℃在氮气气氛下搅拌持续16h之后,将所得到的混合物冷却至室温并过滤。将滤液在减压下浓缩。残余物通过反相快速色谱法用以下条件纯化:柱:Spherical C18,20-40μm,330g;流动相A:水(加10mM NH_4HCO_3);流动相B:ACN;流量:80mL/min;梯度:在20min内60%B-80%B;检测器:UV 220/254nm。收集包含期望的产物的级分并且在减压下浓缩,以提供作为灰白色固体的N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-甲酰基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺。

[1720] 收率:2.00(63%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.00(s,1H),9.02(s,1H),8.63(t,J=5.4Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.08(d,J=8.0Hz,2H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.98(d,J=8.0Hz,2H),3.30-3.25(m,2H),2.50-2.42(m,6H),1.68-1.66(m,2H),0.95(t,J=7.0Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]435(M+H)$^+$。

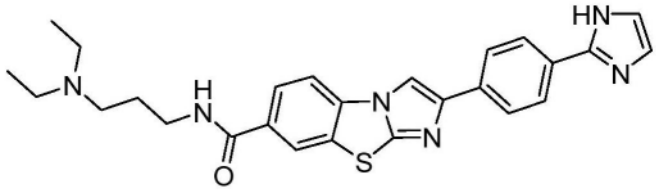
[1721] 根据上文描述的程序,使用2-溴-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺作为起始材料以2.44mmol规模合成以下化合物。

[1722] 4-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-氟苯甲酸:收率0.60g(52%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.76(t,J=

5.6Hz,1H),8.69(d,J＝3.6Hz,1H),8.47(d,J＝1.6Hz,1H),8.20(d,J＝8.4Hz,1H),8.12(dd,J＝1.6,8.0Hz,1H),7.99(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H),7.77(d,J＝8.2Hz,1H),7.66(d,J＝12.0Hz,1H),3.36(q,J＝6.4Hz,2H),2.86-2.75(m,6H),1.85-1.83(m,2H),1.09(t,J＝7.2Hz,6H)。m/z:[ESI+]469(M+H)$^+$。

[1723] (4-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯甲酸盐:收率145mg(34%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.77(s,1H),8.75(t,J＝5.6Hz,1H),8.50(s,1H),8.31(s,1H),8.04(s,2H),7.82(d,J＝8.0Hz,2H),7.42(dd,J＝1.6,6.2Hz,1H),7.31(d,J＝8.0Hz,2H),4.16(d,J＝6.2Hz,2H),3.36(q,J＝6.4Hz,2H),2.86-2.73(m,6H),1.82-1.80(m,2H),1.41(s,9H),1.08(t,J＝7.2Hz,6H)。m/z:[ESI+]536(M+H)$^+$。

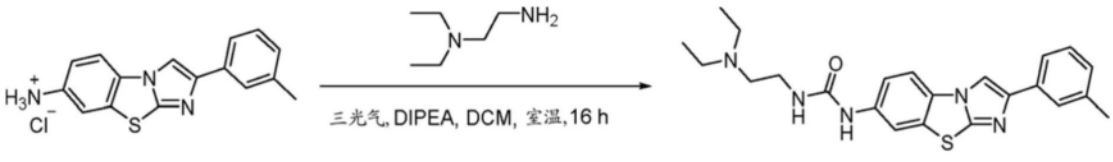
[1724] 步骤2:2-(4-(1H-咪唑-2-基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐(化合物268)

[1725] 

[1726] 在室温在氮气气氛下,向N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-甲酰基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(300mg,0.690mmol)在乙醇(5mL)中的搅拌的溶液添加草醛(45mg,0.775mmol)和NH_4OH于水(2.40g,16.90mmol)中的25%溶液。将所得到的混合物在室温在氮气气氛下搅拌持续3天。将所得到的混合物在减压下浓缩。残余物通过制备型HPLC用以下条件纯化:柱:Sunfire prep C18柱,30×150mm,5μm;流动相A:水(加0.1%甲酸,v/v);流动相B:ACN;流量:60mL/min;梯度:在8min内3%B至20%B;检测器:UV 220/254nm。收集包含期望的产物的级分并且在减压下浓缩,以提供作为浅棕色固体的2-(4-(1H-咪唑-2-基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐。

[1727] 收率:20mg(6%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ12.44(br s,1H),08.87(s,1H),8.67(t,J＝5.4Hz,1H),8.50(d,J＝1.6Hz,1H),8.06(d,J＝8.4Hz,1H),8.04(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H),8.02(d,J＝8.2Hz,2H),7.94(d,J＝8.2Hz,2H),7.16(s,2H),3.34(q,J＝6.4Hz,2H),2.65-2.58(m,6H),1.74-1.72(m,2H),1.00(t,J＝7.0Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]473(M+H)$^+$,($C_{26}H_{28}N_6OS$)。

[1728] 1-(2-(二乙基氨基)乙基)-3-(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)脲甲酸盐(267)

[1729] 

中间体I 267

[1730] 方案74

[1731] 向2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-氯化铵(150mg,0.475mmol)在DCM(10mL)中的搅拌的溶液添加DIPEA(123mg,0.952mmol)、三光气(70mg,0.236mmol)。将所得

到的混合物在0℃在氮气气氛下搅拌持续30min，随后添加(2-氨基乙基)二乙胺(110mg，0.947mmol)。将所得到的混合物在室温搅拌持续另外的16h。将所得到的混合物用饱和的含水$NaHCO_3$(20mL)猝灭并且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。残余物通过反相快速色谱法用以下条件纯化：柱：Spherical C18，20-40μm，120g；流动相A：水(加0.1％甲酸，v/v)；流动相B：ACN；流量：60mL/min；梯度：在20min内30％B-50％B；检测器：UV 220/254nm。收集包含期望的产物的级分并且在减压下浓缩，以提供作为浅黄色固体的1-(2-(二乙基氨基)乙基)-3-(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)脲甲酸盐。

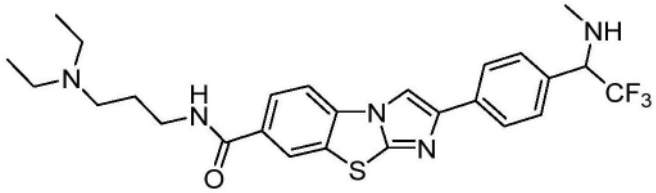
[1732] 收率：95mg(44％)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ9.13(br s，1H)，8.65(s，1H)，8.12(d，J＝2.0Hz，1H)，7.82(d，J＝8.6Hz，1H)，7.69(d，J＝2.0Hz，1H)，7.65(d，J＝7.6Hz，1H)，7.48(dd，J＝2.0，8.8Hz，1H)，7.31(t，J＝7.6Hz，1H)，7.09(d，J＝7.6Hz，1H)，6.39(br s，1H)，3.23(t，J＝6.0Hz，2H)，2.68-2.57(m，6H)，2.37(s，3H)，1.08-0.91(m，6H)。m/z：[ESI$^+$]422(M+H)$^+$，($C_{23}H_{27}N_5OS$)。

[1733] 一般Suzuki偶联程序：

[1734] 在室温在氮气气氛下，向2-(4-溴苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(1.00当量)在二氧六环(0.46M)中的搅拌的溶液添加水(4:1，v/v)、硼酸盐或硼酸(1.50当量)、K_2CO_3(0.67当量)和四(三苯基膦)钯(0)(0.10当量)。在90℃在氮气气氛下搅拌持续16h之后，将所得到的混合物冷却至室温并过滤。将滤液在减压下浓缩。残余物通过反相快速色谱法在添加NH_4HCO_3的情况下纯化以产生母体产物，而在添加甲酸的情况下产生作为甲酸盐形式的产物。收集包含期望的产物的级分并且在减压下浓缩，以提供相应的化合物。

[1735] 根据上文描述的方法制备的化合物的分析数据：

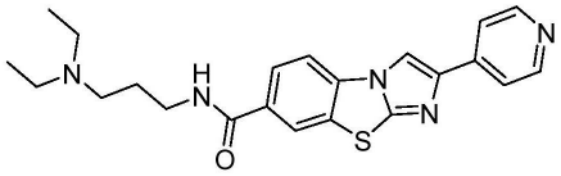
[1736] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(2,2,2-三氟-1-(甲基氨基)乙基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(218)

[1737] 

[1738] 从2-溴-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(300mg，0.733mmol)开始。收率18mg(5％)，作为灰白色固体。

[1739] ^{1}H NMR(400MHz，DMSO)δ8.85(s，1H)，8.63(t，J＝5.6Hz，1H)，8.49(d，J＝1.6Hz，1H)，8.07(d，J＝8.4Hz，1H)，8.02(dd，J＝1.6，8.4Hz，1H)，7.90(d，J＝8.0Hz，2H)，7.54(d，J＝8.0Hz，2H)，4.29(s，1H)，3.37-3.28(m，2H)，2.85(s，1H)，2.50-2.46(m，6H)，2.26(s，3H)，1.69-1.67(m，2H)，0.96(t，J＝7.2Hz，6H)。m/z：[ESI$^+$]518(M+H)$^+$，($C_{26}H_{30}F_3N_5OS$)。

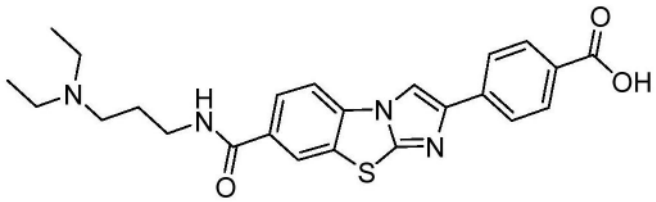
[1740] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(吡啶-4-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(161)

[1741] 

[1742] 从2-溴-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(200mg,0.489mmol)开始。收率35mg(18%),作为灰白色固体。

[1743] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.09(s,1H),8.65(t,J=5.6Hz,1H),8.62(d,J=6.2Hz,2H),8.51(d,J=1.6Hz,1H),8.08(d,J=8.4Hz,1H),8.03(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.81(d,J=6.2Hz,2H),3.31(d,J=6.3Hz,2H),2.55-2.50(m,6H),1.69(p,J=7.0Hz,2H),0.97(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]408(M+H)$^+$,($C_{22}H_{25}N_5OS$)。

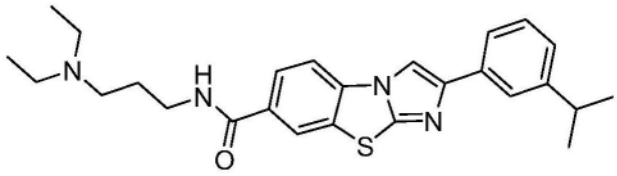
[1744] 4-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯甲酸半甲酸盐(172)

[1745] 

[1746] 从2-(4-溴苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(200mg,0.489mmol)开始。收率18mg(8%),作为灰白色固体。

[1747] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.97(s,1H),8.66(t,J=5.6Hz,1H),8.50(d,J=1.6Hz,1H),8.07(d,J=8.4Hz,1H),8.03(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),8.01(d,J=8.6Hz,2H),7.99(d,J=8.6Hz,2H),3.40-3.30(m,2H),2.60-2.50(m,6H),1.72-1.70(m,2H),0.99(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]451(M+H)$^+$,($C_{24}H_{26}N_4O_3S$)。

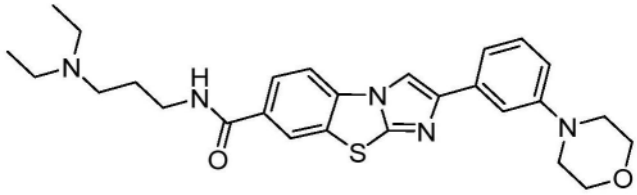
[1748] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(3-异丙基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐(169):

[1749] 

[1750] 从2-溴-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(300mg,0.733mmol)开始。收率142mg(41%),作为灰白色固体。

[1751] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.83(s,1H),8.65(t,J=5.6Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.78(d,J=1.8Hz,1H),7.68(dd,J=1.4,7.8Hz,1H),7.36(d,J=7.6Hz,1H),7.20(d,J=7.6Hz,1H),3.33(q,J=6.4Hz,2H),3.01-2.88(m,1H),2.59-2.51(m,6H),1.71-1.69(m,2H),1.27(d,J=7.0Hz,6H),0.98(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]449(M+H)$^+$,($C_{26}H_{32}N_4OS$)。

[1752] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(3-吗啉基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐(170):

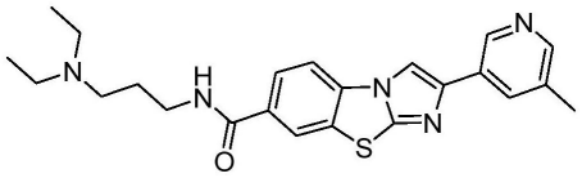
[1753] 

[1754] 从2-溴-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(300mg,

0.733mmol)开始。收率28mg(8%),白色固体。

[1755] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.82(s,1H),8.64(t,J=5.6Hz,1H),8.48(s,1H),8.03(s,2H),7.47(d,J=2.0Hz,1H),7.35-7.28(m,2H),6.91(dd,J=2.0,7.8Hz,1H),3.78(dd,J=3.6,6.0Hz,4H),3.33-3.26(m,2H),3.18(dd,J=3.6,6.0Hz,4H),2.60-2.50(m,6H),1.72-1.70(m,2H),0.99(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]492(M+H)$^+$,($C_{27}H_{33}N_5O_2S$)。

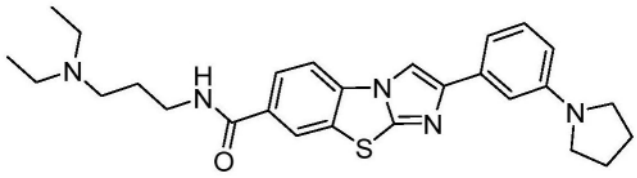
[1756] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(5-甲基吡啶-3-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐(165):

[1757] 

[1758] 从2-溴-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(300mg,0.733mmol)开始。收率19mg(6%),白色固体。

[1759] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.89(d,J=2.0Hz,1H),8.66(t,J=5.6Hz,1H),8.50(d,J=1.2Hz,1H),8.36(d,J=2.0Hz,1H),8.07-8.02(m,3H),3.33-3.26(m,2H),2.58-2.50(m,6H),2.37(s,3H),1.71-1.69(m,2H),0.98(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]422(M+H)$^+$,($C_{23}H_{27}N_5OS$)。

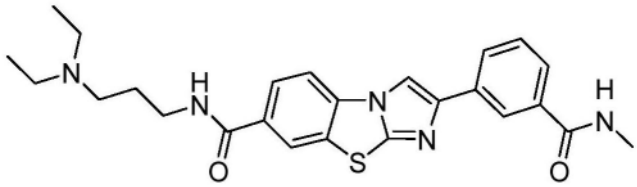
[1760] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(171):

[1761] 

[1762] 从2-溴-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(300mg,0.733mmol)开始。收率79mg(21%),白色固体。

[1763] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.77(s,1H),8.65(t,J=5.6Hz,1H),8.48(d,J=1.6Hz,1H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.22(dd,J=1.6,7.8Hz,1H),7.13-7.09(m,1H),7.09(dd,J=1.6,2.0Hz,1H),6.50(dd,J=2.4,8.0Hz,1H),3.40-3.31(m,6H),2.62-2.52(m,6H),2.05-1.93(m,4H),1.73-1.71(m,2H),1.00(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]476(M+H)$^+$,($C_{27}H_{33}N_5OS$)。

[1764] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(3-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(167):

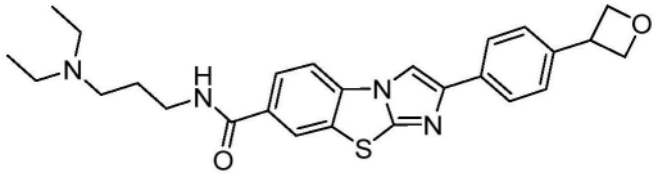
[1765] 

[1766] 从2-溴-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(150mg,0.366mmol)开始。收率23mg(14%),白色固体。

[1767] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.90(s,1H),8.64(t,J=5.6Hz,1H),8.54(q,J=4.4Hz,

1H),8.50(d,J＝1.6Hz,1H),8.37(d,J＝1.8Hz,1H),8.09(d,J＝8.4Hz,1H),8.03(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H),8.01-7.98(m,1H),7.78-7.73(m,1H),7.54(d,J＝7.6Hz,1H),3.33-3.26(m,2H),2.83(d,J＝4.4Hz,3H),2.58-2.51(m,6H),1.70-1.68(m,2H),0.97(t,J＝7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]464(M+H)$^+$,($C_{25}H_{29}N_5O_2S$)。

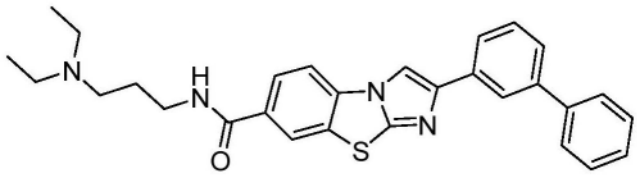
[1768] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(173):

[1769] 

[1770] 从2-溴-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(300mg,0.733mmol)开始。收率55mg(16%),白色固体。

[1771] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.82(s,1H),8.63(t,J＝5.6Hz,1H),8.48(d,J＝1.6Hz,1H),8.06(d,J＝8.4Hz,1H),8.02(d,J＝1.6,8.4Hz,1H),7.88(d,J＝8.4Hz,2H),7.49(d,J＝8.4Hz,2H),4.97(dd,J＝6.0,8.4Hz,2H),4.66(dd,J＝6.0,6.8Hz,2H),4.30-4.28(m,1H),3.33-3.26(m,2H),2.502.42(m,6H),1.69-1.67(m,2H),0.96(t,J＝7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]463(M+H)$^+$,($C_{26}H_{30}N_4O_2S$)。

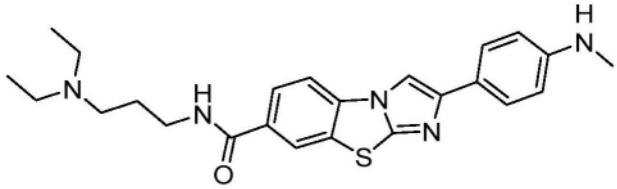
[1772] 2-([1,1'-联苯基]-3-基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(153):

[1773] 

[1774] 从2-(3-溴苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(200mg,0.412mmol)开始。收率17mg(9%),白色固体。

[1775] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.96(s,1H),8.66(t,J＝5.6Hz,1H),8.50(s,1H),8.17(dd,J＝1.6,2.0Hz,1H),8.05(s,2H),7.89(dd,J＝1.6,7.6Hz,1H),7.75-7.72(m,2H),7.62(dd,J＝1.6,7.6Hz,1H),7.58-7.50(m,3H),7.46-7.38(m,1H),3.33-3.26(m,2H),2.59-2.51(m,6H),1.73-1.71(m,2H),1.01(t,J＝7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]483(M+H)$^+$,($C_{29}H_{30}N_4OS$)。

[1776] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(甲基氨基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(164):

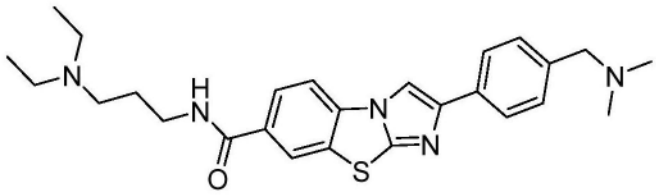
[1777] 

[1778] 从2-溴-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(300mg,0.733mmol)开始。收率12mg(4%),作为灰白色固体。

[1779] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.60(t,J＝5.6Hz,1H),8.51(s,1H),8.45(d,J＝1.2Hz,

1H),7.99(s,2H),7.61(d,J＝8.6Hz,2H),6.60(d,J＝8.6Hz,2H),5.81(q,J＝5.0Hz,1H),3.33-3.26(m,2H),2.72(d,J＝5.0Hz,3H),2.58-2.50(m,6H),1.68-1.66(m,2H),0.96(t,J＝7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]436(M+H)$^+$,($C_{24}H_{29}N_5OS$)。

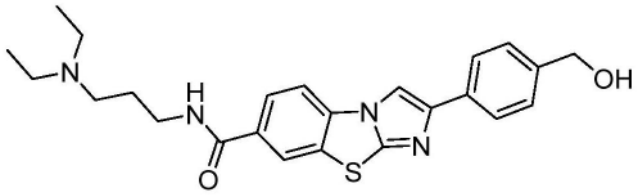
[1780] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(276):

[1781] 

[1782] 从2-溴-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(300mg,0.733mmol)开始。收率69mg(20%),白色固体。

[1783] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.78(s,1H),8.62(t,J＝5.6Hz,1H),8.48(d,J＝1.6Hz,1H),8.05(d,J＝8.4Hz,1H),8.01(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H),7.82(d,J＝8.0Hz,2H),7.35(d,J＝8.0Hz,2H),3.40(s,2H),3.32(q,J＝6.6Hz,2H),2.50-2.46(m,6H),2.16(s,6H),1.68-1.66(m,2H),0.95(t,J＝7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]464(M+H)$^+$,($C_{26}H_{33}N_5OS$)。

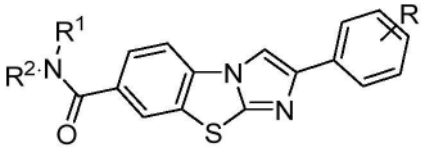
[1784] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(羟甲基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(277):

[1785] 

[1786] 从2-溴-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(300mg,0.733mmol)开始。收率127mg(36%),作为灰白色固体。

[1787] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.79(s,1H),8.67(t,J＝5.6Hz,1H),8.49(s,1H),8.26(s,1H),8.06(d,J＝8.4Hz,1H),8.02(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H),7.84(d,J＝8.0Hz,2H),7.39(d,J＝8.0Hz,2H),5.20(br s,1H),4.53(s,2H),3.34(d,J＝6.4Hz,2H),2.73-2.53(m,6H),1.75-1.73(m,2H),1.02(t,J＝7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]437(M+H)$^+$,($C_{24}H_{28}N_4O_2S$)。

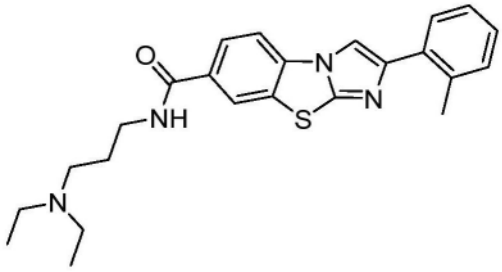
[1788] 一般程序B:

[1789] 

[1790] 在室温在氮气气氛下,向相应的溴化物(1.00当量)在DMF(1M)中的搅拌的溶液添加胺(3.00当量)、9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦基)呫吨(XantPhos)(0.10当量)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.20当量)。将所得到的混合物在110℃在一氧化碳气氛(气球)下搅拌持续3h。在冷却至室温之后,所得到的混合物通过反相快速色谱法在添加NH_4HCO_3的情况下纯化以产生母体产物,而在添加甲酸的情况下产生甲酸盐形式。收集包含期望的产物的级分并且在减压下浓缩,以提供相应的化合物。

[1791] 根据上文描述的方法制备的化合物的分析数据:

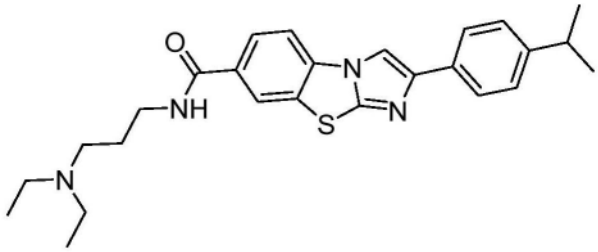
[1792] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(邻甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(123):

[1793] 

[1794] 从7-溴-2-(邻甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑(200mg,0.583mmol)开始。收率38mg(16%),白色固体。

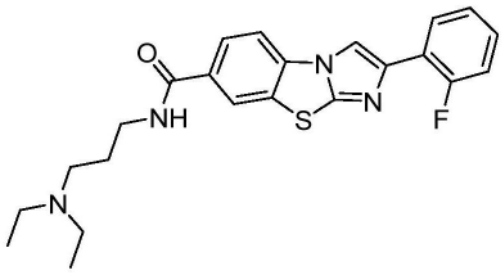
[1795] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.63(t,J=5.4Hz,1H),8.59(s,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.19(d,J=8.4Hz,1H),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.91(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),7.33-7.22(m,3H),3.33-3.30(m,2H),2.56(s,3H),2.46(m,6H),1.69-1.67(m,2H),0.96(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]421(M+H)$^+$,($C_{24}H_{28}N_4OS$)。

[1796] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-异丙基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(136):

[1797] 

[1798] 从7-溴-2-(4-异丙基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑(500mg,1.347mmol)开始。收率95mg(14%),黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.76(s,1H),8.68(t,J=5.4Hz,1H),8.49(s,1H),8.29(s,1H),8.10-7.98(m,2H),7.79(d,J=8.4Hz,2H),7.32(d,J=8.4Hz,2H),3.34(q,J=6.4Hz,2H),2.96-2.94(m,1H),2.62(m,6H),1.79-1.69(m,2H),1.24(d,J=6.8Hz,6H),1.04(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]449(M+H)$^+$,($C_{26}H_{32}N_4OS$)。

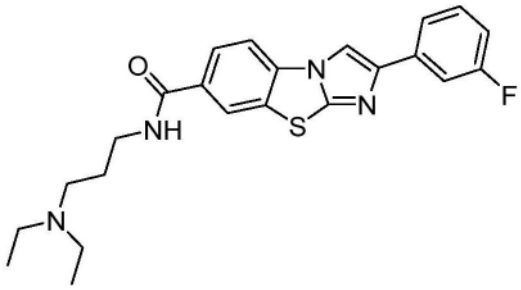
[1799] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(2-氟苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(129):

[1800] 

[1801] 从7-溴-2-(2-氟苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑(200mg,0.576mmol)开始。收率38mg(16%),白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.73(d,J=3.6Hz,1H),8.63(t,J=5.4Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.28(d,J=8.4Hz,1H),8.17(dd,J=2.0,8.0Hz,1H),8.01(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),7.39-7.29(m,3H),3.33-3.31(m,2H),2.51-2.44(m,6H),1.73-1.66(m,

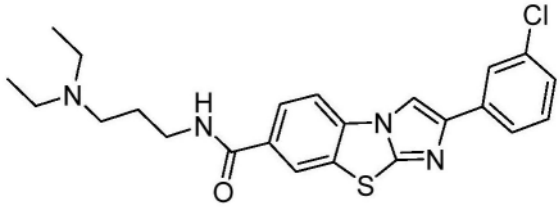
2H),0.97(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]425(M+H)$^+$,($C_{23}H_{25}FN_4OS$)。

[1802] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(3-氟苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(130):

[1803] 

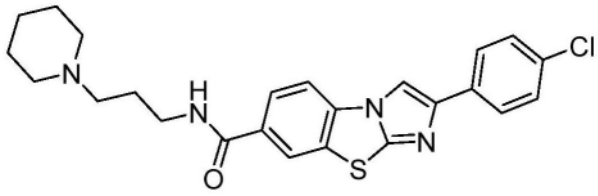
[1804] 从7-溴-2-(3-氟苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑(200mg,0.576mmol)开始。收率54mg(22%),黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.91(s,1H),8.64(t,J=5.4Hz,1H),8.49(d,J=1.2Hz,1H),8.03(s,2H),7.72(d,J=7.8Hz,1H),7.68-7.62(m,1H),7.50(dd,J=5.8,7.8Hz,1H),7.14(dd,J=2.8,8.6Hz,1H),3.32-3.30(m,2H),2.52-2.46(m,6H),1.72-1.66(m,2H),0.97(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]425(M+H)$^+$,($C_{23}H_{25}FN_4OS$)。

[1805] 2-(3-氯苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(131):

[1806] 

[1807] 从7-溴-2-(3-氯苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑(200mg,0.550mmol)开始。收率39mg(16%),浅黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.63(t,J=5.4Hz,1H),8.49(d,J=1.2Hz,1H),8.03(s,2H),7.92(d,J=1.8Hz,1H),7.87-7.80(m,1H),7.49(dd,J=1.6,8.0Hz,1H),7.37(dd,J=2.2,8.0Hz,1H),3.33-3.26(m,2H),2.51-2.46(m,6H),1.68-1.66(m,2H),0.96(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]441,443(M+H)$^+$,($C_{23}H_{25}ClN_4OS$)。

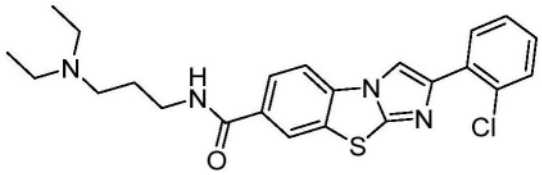
[1808] 2-(4-氯苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(132):

[1809] 

[1810] 从7-溴-2-(4-氯苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑(200mg,0.550mmol)开始。收率38mg(15%),白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.88(s,1H),8.65(t,J=5.4Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.05(d,J=8.4Hz,1H),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.89(d,J=8.6Hz,2H),7.52(d,J=8.6Hz,2H),3.33-3.26(m,2H),2.38-2.30(m,6H),1.72-1.70(m,2H),1.53-1.48(m,4H),1.42-1.35(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]453,455(M+H)$^+$,($C_{24}H_{25}ClN_4OS$)。

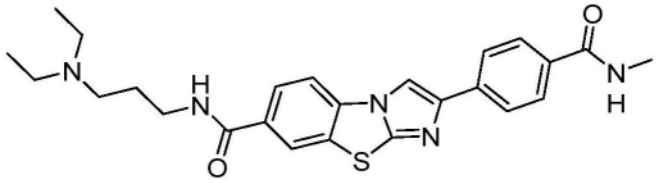
[1811] 2-(2-氯苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺

(124)：

[1812] 

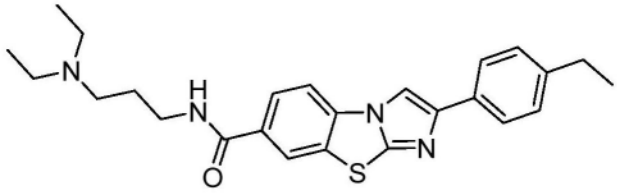
[1813] 从7-溴-2-(2-氯苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑(400mg,1.100mmol)开始。收率87mg(18%),白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.99(s,1H),8.64(t,J=5.4Hz,1H),8.50(d,J=1.6Hz,1H),8.30(d,J=8.4Hz,1H),8.21(dd,J=1.8,8.0Hz,1H),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.57(dd,J=1.2,8.0Hz,1H),7.46(dd,J=1.2,7.6Hz,1H),7.35(dd,J=1.8,7.6Hz,1H),3.33-3.26(m,2H),2.50-2.46(m,6H),1.69-1.67(m,2H),0.96(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]441,443(M+H)$^+$,($C_{23}H_{25}ClN_4OS$)。

[1814] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(125)：

[1815] 

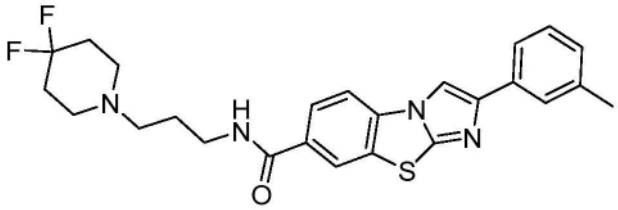
[1816] 从4-(7-溴苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-N-甲基苯甲酰胺(200mg,0.518mmol)开始。收率47mg(20%),白色固体。1H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.66(t,J=5.4Hz,1H),8.50(d,J=1.6Hz,1H),8.47-8.45(m,1H),8.07(d,J=8.4Hz,1H),8.03(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.96(d,J=8.6Hz,1H),7.92(d,J=8.6Hz,1H),3.33-3.26(m,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.51-2.46(m,6H),1.78-1.68(m,2H),1.01(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]464(M+H)$^+$,($C_{25}H_{29}N_5O_2S$)。

[1817] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-乙基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(126)：

[1818] 

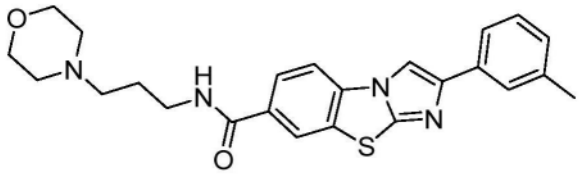
[1819] 从7-溴-2-(4-乙基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑(200mg,0.560mmol)开始。收率30mg(12%),浅黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.76(s,1H),8.62(t,J=5.4Hz,1H),8.48(s,1H),8.05(d,J=8.4Hz,1H),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.79(d,J=7.8Hz,2H),7.29(d,J=7.8Hz,2H),3.33-3.26(m,2H),2.64(q,J=7.6Hz,2H),2.50-2.46(m,6H),1.68-1.66(m,2H),1.22(t,J=7.6Hz,3H),0.96(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]435(M+H)$^+$,($C_{25}H_{30}N_4OS$)。

[1820] N-(3-(4,4-二氟哌啶-1-基)丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(133)：

[1821] 

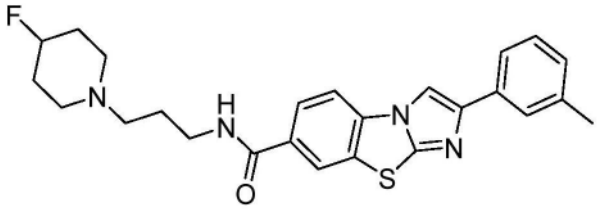
[1822] 从7-溴-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑(200mg,0.583mmol)开始。收率45mg(16%),白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.81(s,1H),8.60(t,J=5.4Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.72(d,J=1.8Hz,1H),7.67(d,J=7.6Hz,1H),7.34(d,J=7.6Hz,1H),7.15-7.11(m,1H),3.38-3.34(m,2H),2.53-2.48(m,4H),2.43(t,J=7.2Hz,2H),2.38(s,3H),2.00-1.89(m,4H),1.73-1.71(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]469(M+H)$^+$,($C_{25}H_{26}F_2N_4OS$)。

[1823] N-(3-吗啉基丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(134):

[1824] 

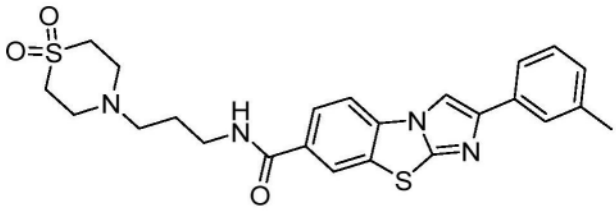
[1825] 从7-溴-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑(200mg,0.583mmol)开始。收率51mg(20%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.81(s,1H),8.61(t,J=5.4Hz,1H),8.48(d,J=1.6Hz,1H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.72(s,1H),7.67(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),7.34(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),7.13(d,J=7.6Hz,1H),3.58(t,J=4.6Hz,4H),3.33-3.26(m,2H),2.53-2.48(m,4H),2.38(s,3H),2.38-2.36(m,2H),1.72(t,J=7.2Hz,2H)。m/z:[ESI$^+$]435(M+H)$^+$,($C_{24}H_{26}N_4O_2S$)。

[1826] N-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(137):

[1827] 

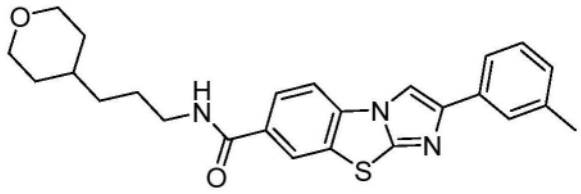
[1828] 从7-溴-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑(200mg,0.583mmol)开始。收率30mg(11%),白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.81(s,1H),8.61(t,J=5.4Hz,1H),8.48(d,J=1.6Hz,1H),8.05(d,J=8.4Hz,1H),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.72(s,1H),7.67(d,J=7.6Hz,1H),7.34(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),7.13(d,J=7.6Hz,1H),4.68(d,J=47.8Hz,1H),3.33-3.26(m,2H),2.55-2.48(m,4H),2.37(s,3H),2.32-2.25(m,2H),1.91-1.77(m,2H),1.75-1.68(m,4H)。m/z:[ESI$^+$]451(M+H)$^+$,($C_{25}H_{27}FN_4OS$)。

[1829] N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(135):

[1830] 

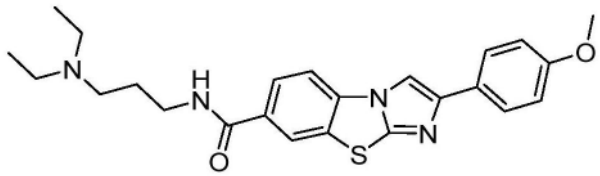
[1831] 从7-溴-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑(200mg,0.583mmol)开始。收率55mg(20%),白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.81(s,1H),8.58(t,J=5.4Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.72(d,J=2.0Hz,1H),7.67(d,J=7.8Hz,1H),7.34(t,J=1.6,7.6Hz,1H),7.16-7.09(m,1H),3.36-3.31(m,2H),3.09(t,J=5.2Hz,4H),2.94-2.87(m,4H),2.56(t,J=7.2Hz,2H),2.38(s,3H),1.72-1.70(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]483(M+H)$^+$,($C_{24}H_{26}N_4O_3S_2$)。

[1832] N-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(139):

[1833] 

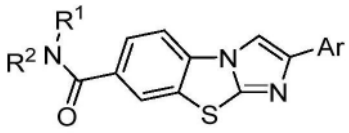
[1834] 从7-溴-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑(200mg,0.583mmol)开始。收率35mg(14%),白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.81(s,1H),8.59(t,J=5.4Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.05(d,J=8.4Hz,1H),8.03(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.72(s,1H),7.67(d,J=7.6Hz,1H),7.34(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),7.13(d,J=7.6Hz,1H),3.86-3.81(m,2H),3.33-3.23(m,4H),2.38(s,3H),1.62-1.44(m,5H),1.28(q,J=7.2Hz,2H),1.15(dq,J=4.2,12.0Hz,2H)。m/z:[ESI$^+$]434(M+H)$^+$,($C_{25}H_{27}N_3O_2S$)。

[1835] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-甲氧基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(142):

[1836] 

[1837] 从7-溴-2-(4-甲氧基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑(600mg,1.670mmol)开始。收率91mg(12%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.69(s,1H),8.62(t,J=5.4Hz,1H),8.47(d,J=1.6Hz,1H),8.03(d,J=8.4Hz,1H),8.00(d,J=1.6,8.4Hz,1H),7.80(d,J=8.6Hz,2H),7.02(d,J=8.6Hz,2H),3.80(s,3H),3.32-3.26(m,2H),2.50-2.46(m,6H),1.68-1.66(m,2H),0.95(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]437(M+H)$^+$,($C_{24}H_{28}N_4O_2S$)。

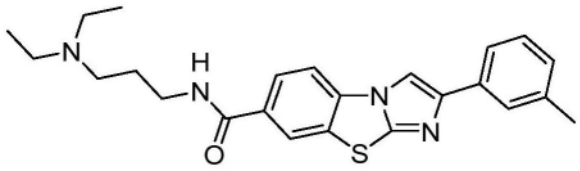
[1838] 用于酰胺形成的一般程序C:

[1839] 

[1840] 在室温在氮气气氛下,向相应的甲酸(1.00当量)在DMF(0.30M)中的搅拌的溶液添

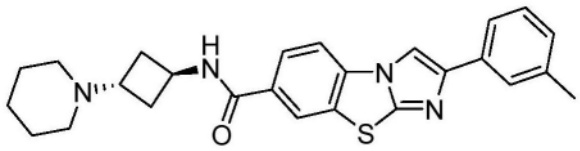
加HATU(1.30当量)、胺(1.20当量)和DIPEA(3.00当量)。将所得到的混合物在室温在氮气气氛下搅拌持续1h。所得到的混合物通过反相快速色谱法在添加NH_4HCO_3的情况下纯化,将产生母体产物,而在添加甲酸的情况下将产生作为甲酸盐形式的产物。收集包含期望的产物的级分,在减压下浓缩并冻干以产生相应的产物。

[1841] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(118):

[1842] 

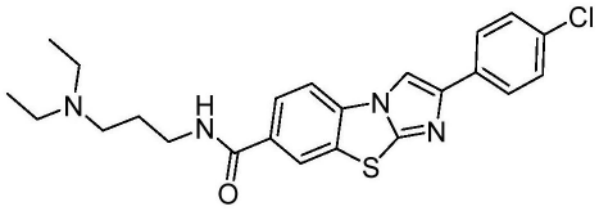
[1843] 从2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(100mg,0.324mmol)开始;收率45mg(33%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.75(s,1H),8.61(t,J=5.2Hz,1H),8.47(d,J=1.2Hz,1H),8.05-7.99(m,2H),7.77(d,J=8.0Hz,2H),7.26(d,J=8.0Hz,2H),3.34-3.30(m,2H),2.34(s,3H),2.51-2.46(m,6H),1.71-1.64(m,2H),0.96(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]421(M+H)$^+$,($C_{24}H_{28}N_4OS$)。

[1844] N-((1r,3r)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(151):

[1845] 

[1846] 从2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(700mg,2.270mmol)开始;收率163mg(16%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.81(s,1H),8.79(d,J=6.8Hz,1H),8.51(s,1H),8.06(s,2H),7.72(s,1H),7.67(d,J=7.6Hz,1H),7.33(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),7.13(d,J=7.6Hz,1H),4.32(d,J=6.8Hz,1H),2.87(s,1H),2.38(s,3H),2.30-2.20(m,6H),2.18-2.06(m,2H),1.57-1.50(m,4H),1.48-1.38(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]445(M+H)$^+$,($C_{26}H_{28}N_4OS$)。

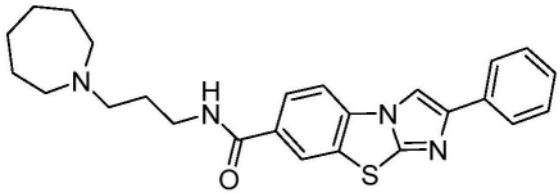
[1847] 2-(4-氯苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(111):

[1848] 

[1849] 从2-(4-氯苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.456mmol)开始;收率137mg(68%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.87(s,1H),8.62(dd,J=1.6,5.6Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.05(d,J=8.4Hz,1H),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.89(d,J=8.4Hz,2H),7.52(d,J=8.4Hz,2H),3.31-3.26(m,2H),2.50-2.46(m,6H),1.68(p,J=7.2Hz,2H),0.96(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]441,443(M+H)$^+$,($C_{23}H_{25}ClN_4OS$)。

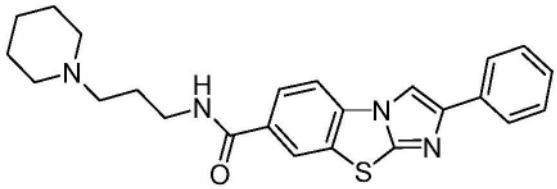
[1850] N-(3-(氮杂环庚烷-1-基)丙基)-2-苯基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺

(103)：

[1851] 

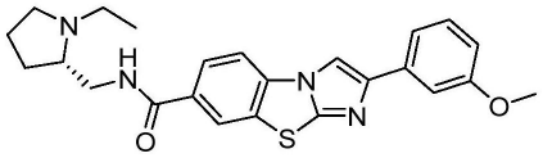
[1852] 从2-苯基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(200mg,0.680mmol)开始;收率72mg(24%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.83(s,1H),8.60(t,J=5.4Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.07(d,J=8.4Hz,1H),8.02(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),7.89(d,J=7.6Hz,2H),7.46(dd,J=1.6,7.6Hz,2H),7.31(dd,J=1.6,7.4Hz,1H),3.33-3.26(m,2H),2.59(t,J=5.4Hz,4H),2.52-2.49(m,2H),1.69(p,J=7.0Hz,2H),1.63-1.51(m,8H)。m/z:[ESI$^+$]433(M+H)$^+$,($C_{25}H_{28}N_4OS$)。

[1853] 2-苯基-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(101)：

[1854] 

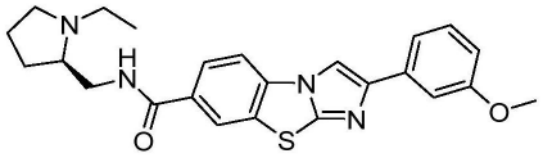
[1855] 从2-苯基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(200mg,0.680mmol)开始;收率120mg(42%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.83(s,1H),8.64(t,J=5.4Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.07(d,J=8.4Hz,1H),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.88(d,J=7.8Hz,2H),7.45(dd,J=1.6,7.6Hz,2H),7.31(dd,J=1.6,7.4Hz,1H),3.34-3.26(m,2H),2.362.31(m,6H),1.71-1.69(m,2H),1.51-1.49(m,4H),1.42-1.36(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]419(M+H)$^+$,($C_{24}H_{26}N_4OS$)。

[1856] (S)-N-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-2-(3-甲氧基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(119)：

[1857] 

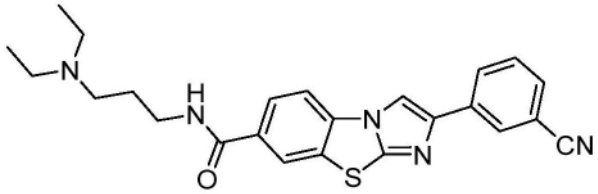
[1858] 从2-(3-甲氧基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.462mmol)开始;收率35mg(17%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.84(s,1H),8.51(t,J=5.8Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.07-8.01(m,2H),7.50-7.43(m,2H),7.40-7.32(m,1H),6.92-6.85(m,1H),3.83(s,3H),3.50-3.44(m,1H),3.16-3.03(m,2H),2.88(td,J=7.2,12.0Hz,1H),2.66-2.57(m,1H),2.39-2.25(m,1H),2.21-2.12(m,1H),1.88-1.77(m,1H),1.73-1.57(m,3H),1.07(t,J=7.2Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]435(M+H)$^+$,($C_{24}H_{26}N_4O_2S$)。

[1859] (R)-N-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-2-(3-甲氧基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(127)：

[1860] 

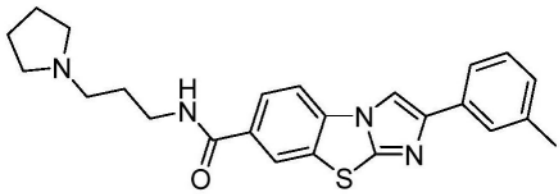
[1861] 从2-(3-甲氧基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.462mmol)开始;收率69mg(34%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.84(s,1H),8.52-8.47(m,2H),8.06-8.01(m,2H),7.48-7.45(m,2H),7.40-7.32(m,1H),6.93-6.80(m,1H),3.84(s,3H),3.50-3.43(m,1H),3.17-3.01(m,2H),2.90-2.83(m,1H),2.65-2.58(m,1H),2.35-2.24(m,1H),2.15(q,J=8.4Hz,1H),1.90-1.77(m,1H),1.73-1.56(m,3H),1.07(t,J=7.2Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]435(M+H)$^+$,($C_{24}H_{26}N_4O_2S$)。

[1862] 2-(3-氰基苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(145):

[1863] 

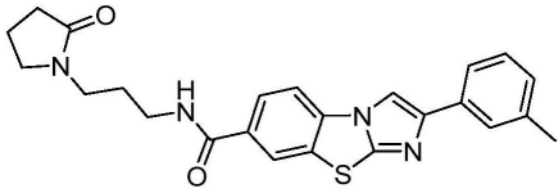
[1864] 从2-(3-氰基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(200mg,0.626mmol)开始;收率50mg(18%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.99(s Hz,1H),8.64(t,J=5.4Hz,1H),8.50(d,J=1.6Hz,1H),8.27(d,J=1.8Hz,1H),8.20(dd,J=1.8,8.0Hz,1H),8.06-8.00(m,2H),7.77(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),7.68(dd,J=1.2,7.8Hz,1H),3.33-3.26(m,2H),2.51-2.43(m,6H),1.69-1.67(m,2H),0.96(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]432(M+H)$^+$,($C_{24}H_{25}N_5OS$)。

[1865] N-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(149):

[1866] 

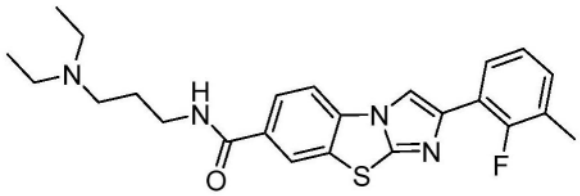
[1867] 从2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(100mg,0.324mmol)开始;收率84mg(62%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.81(s,1H),8.68(t,J=5.4Hz,1H),8.48(d,J=1.6Hz,1H),8.05(d,J=8.4Hz,1H),8.01(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.72(s,1H),7.67(d,J=7.8Hz,1H),7.33(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),7.13(d,J=7.6Hz,1H),3.34-3.26(m,2H),2.50-2.46(m,6H),2.38(s,3H),1.82-1.54(m,6H)。m/z:[ESI$^+$]419(M+H)$^+$,($C_{24}H_{26}N_4OS$)。

[1868] N-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(150):

[1869] 

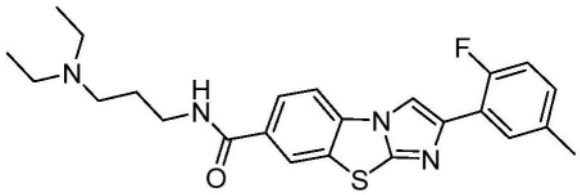
[1870] 从2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(100mg,0.324mmol)开始;收率80mg(57%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.81(s,1H),8.59(t,J=5.6Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.72(s,1H),7.67(d,J=7.6Hz,1H),7.33(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),7.13(d,J=7.6Hz,1H),3.37(t,J=7.0Hz,2H),3.27(dd,J=6.2,8.8Hz,4H),2.38(s,3H),2.24(t,J=8.0Hz,2H),1.95-1.93(m,2H),1.76-1.74(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]433(M+H)$^+$,($C_{24}H_{24}N_4O_2S$)。

[1871] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(2-氟-3-甲基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(143):

[1872] 

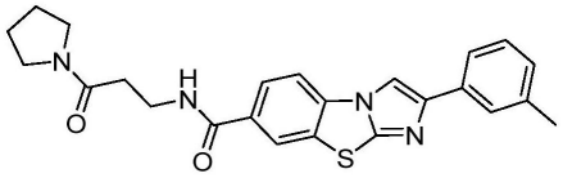
[1873] 从2-(2-氟-3-甲基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(200mg,0.613mmol)开始;收率24mg(9%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.73(d,J=4.0Hz,1H),8.63(t,J=5.4Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.26(d,J=8.4Hz,1H),8.01(dd,J=2.0,6.4Hz,1H),7.99(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.2-7.17(m,2H),3.33-3.26(m,2H),2.50-2.47(m,6H),2.34(d,J=2.2Hz,3H),1.69-1.67(m,2H),0.97(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]439(M+H)$^+$,($C_{24}H_{27}FN_4OS$)。

[1874] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(2-氟-5-甲基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(144):

[1875] 

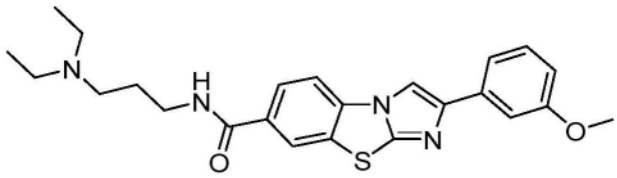
[1876] 从2-(2-氟-5-甲基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(200mg,0.613mmol)开始;收率22mg(8%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.70(d,J=3.6Hz,1H),8.63(t,J=5.4Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.27(d,J=8.4Hz,1H),8.05-7.97(m,2H),7.22(dd,J=8.4,11.2Hz,1H),7.16-7.14(m,1H),3.33-3.26(m,2H),2.50-2.46(m,6H),2.36(s,3H),1.70-1.68(m,2H),0.97(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]439(M+H)$^+$,($C_{24}H_{27}FN_4OS$)。

[1877] N-(3-氧代-3-(吡咯烷-1-基)丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(159):

[1878] 

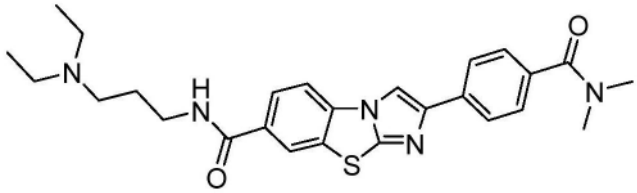
[1879] 从2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(100mg,0.324mmol)开始;收率33mg(24%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.81(s,1H),8.62(t,J=5.4Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.05(d,J=8.3Hz,1H),8.03(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.72(s,1H),7.67(d,J=7.6Hz,1H),7.34-7.32(m,1H),7.12(d,J=7.6Hz,1H),3.52(q,J=7.0Hz,2H),3.41(t,J=6.8Hz,2H),3.32-3.31(m,2H),2.57(t,J=7.2Hz,2H),2.38(s,3H),1.93-1.82(m,2H),1.82-1.72(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]433(M+H)$^+$,($C_{24}H_{24}N_4O_2S$)。

[1880] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(3-甲氧基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(152):

[1881] 

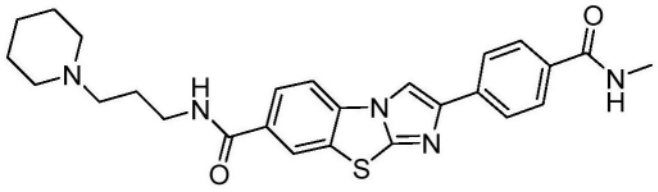
[1882] 从2-(3-甲氧基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(400mg,1.233mmol)开始;收率39mg(7%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.84(s,1H),8.63(t,J=5.4Hz,1H),8.48(d,J=1.6Hz,1H),8.05(d,J=8.4Hz,1H),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.49-7.42(m,2H),7.37-7.35(m,1H),6.88(dd,J=2.0,8.0Hz,1H),3.83(s,3H),3.33-3.26(m,2H),2.53-2.46(m,6H),1.70-1.68(m,2H),0.97(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]437(M+H)$^+$,($C_{24}H_{28}N_4O_2S$)。

[1883] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(154):

[1884] 

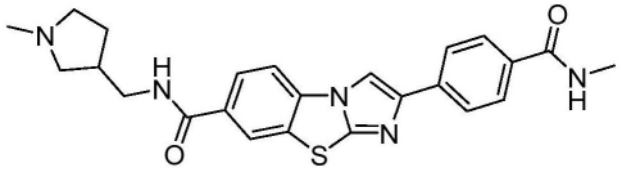
[1885] 从4-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯甲酸(120mg,0.266mmol)开始;收率27mg(19%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.91(s,1H),8.67(t,J=5.4Hz,1H),8.50(d,J=1.6Hz,1H),8.11-8.00(m,2H),7.92(d,J=8.6Hz,2H),7.50(d,J=8.6Hz,2H),3.33-3.26(m,2H),2.99(s,6H),2.65-2.56(m,6H),1.79-1.67(m,2H),1.01(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]478(M+H)$^+$,($C_{26}H_{31}N_5O_2S$)。

[1886] 2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(174):

[1887] 

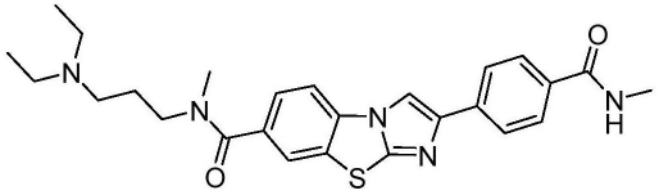
[1888] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(120mg,0.342mmol)开始;收率59mg(36%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.66(t,J=5.4Hz,1H),8.50(d,J=1.6Hz,1H),8.47-8.45(m,1H),8.10-8.00(m,2H),7.95(d,J=8.4Hz,2H),7.91(d,J=8.4Hz,2H),3.33-3.26(m,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.50-2.37(m,6H),1.80-1.72(m,2H),1.58-1.48(m,4H),1.43-1.34(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]476(M+H)$^+$,($C_{26}H_{29}N_5O_2S$)。

[1889] 2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(176):

[1890] 

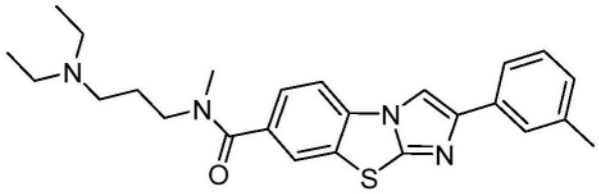
[1891] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始;收率13mg(7%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.95(s,1H),8.75(t,J=5.6Hz,1H),8.52(d,J=1.6Hz,1H),8.46(q,J=4.4Hz,1H),8.08(d,J=8.4Hz,1H),8.05(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.92(d,J=8.6Hz,2H),3.33-3.26(m,2H),3.18-2.90(m,3H),2.84-2.79(m,1H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.62(s,3H),2.64-2.50(m,1H),2.10-2.02(m,1H),1.69-1.67(m,1H)。m/z:[ESI$^+$]448(M+H)$^+$,($C_{24}H_{25}N_5O_2S$)。

[1892] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-N-甲基-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(180):

[1893] 

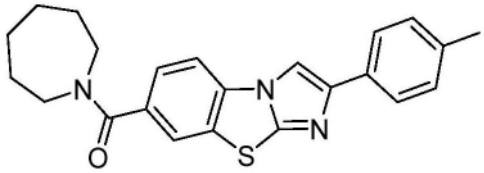
[1894] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(200mg,0.569mmol)开始;收率32mg(12%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.47-8.45(m,1H),8.14(s,1H),8.03(d,J=8.2Hz,1H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),7.60(s,1H),3.49(s,1H),3.24(s,1H),2.99(s,1.5H),2.96(s,1.5H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.50-2.46(m,3H),2.35-2.20(m,3H),1.75(s,1H),1.66(s,1H),1.00(s,3H),0.75(s,3H)。m/z:[ESI$^+$]478(M+H)$^+$,($C_{26}H_{31}N_5O_2S$)。

[1895] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-N-甲基-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(181):

[1896] 

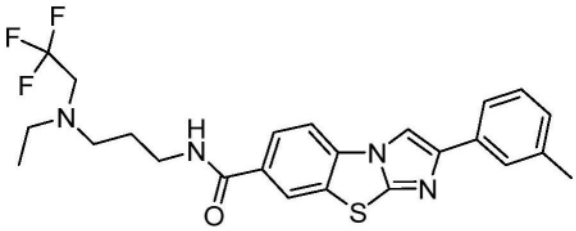
[1897] 从2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(200mg,0.649mmol)开始;收率54mg(17%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.66(s,1H),8.18(s,1H),8.04(s,1H),7.99(d,J=8.4Hz,1H),7.73(s,1H),7.67(d,J=8.0Hz,1H),7.55(dd,J=0.8,7.2Hz,1H),7.34-7.30(m,1H),7.12(d,J=7.6Hz,1H),3.42(t,J=7.2Hz,2H),2.99(s,3H),2.53-2.50(m,9H),1.76-1.69(m,2H),0.94-0.92(m,6H)。m/z:[ESI$^+$]435(M+H)$^+$,($C_{25}H_{30}N_4OS$)。

[1898] 氮杂环庚烷-1-基(2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)甲酮(102):

[1899] 

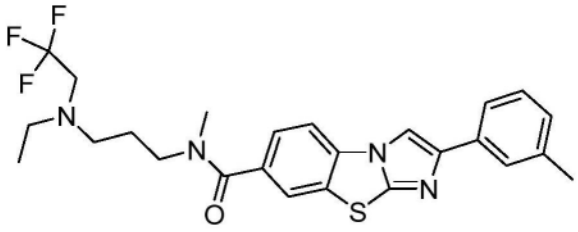
[1900] 从2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(300mg,0.973mmol)开始;收率0.16g(42%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.75(s,1H),8.10(d,J=1.6Hz,1H),8.00(d,J=8.4Hz,1H),7.77(d,J=8.0Hz,2H),7.56(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.26(d,J=8.0Hz,2H),3.59(t,J=5.8Hz,2H),3.36(t,J=11.2Hz,2H),2.34(s,3H),1.75(s,2H),1.65-1.50(m,6H)。m/z:[ESI$^+$]390(M+H)$^+$,($C_{23}H_{23}N_3OS$)。

[1901] N-(3-(乙基(2,2,2-三氟乙基)氨基)丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(177):

[1902] 

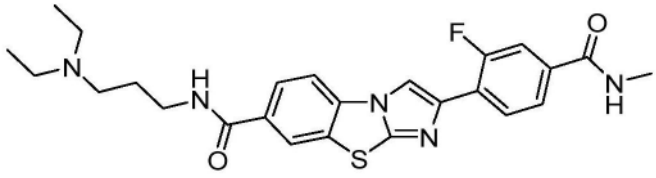
[1903] 从2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(75mg,0.243mmol)开始;收率8mg(7%),棕色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.80(s,1H),8.54(t,J=5.4Hz,1H),8.48(d,J=1.6Hz,1H),8.04(d,J=8.4Hz,1H),8.01(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.72(s,1H),7.67(d,J=7.8Hz,1H),7.34(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),7.13(d,J=7.1Hz,1H),3.34-3.26(m,2H),3.22-3.20(m,2H),2.70-2.62(m,4H),2.38(s,3H),1.71-1.69(m,2H),0.99(t,J=7.2Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]475(M+H)$^+$,($C_{24}H_{25}F_3N_4OS$)。

[1904] N-(3-(乙基(2,2,2-三氟乙基)氨基)丙基)-N-甲基-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(193):

[1905] 

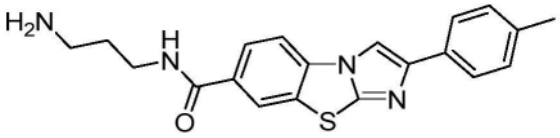
[1906] 从2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(200mg,0.649mmol)开始;收率93mg(29%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.67(s,1H),8.04(s,1H),8.00(d,J=8.2Hz,1H),7.73(s,1H),7.68(d,J=7.8Hz,1H),7.56(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.32(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),7.13(d,J=7.4Hz,1H),3.50(s,1H),3.30-3.20(m,2H),3.08(s,1H),2.99(s,1.5H),2.96(s,1.5H),2.50-2.46(m,4H),2.40(s,3H),1.76-1.74(m,1H),1.67-1.65(m,1H),1.03(t,J=7.2Hz,1.5H),0.80(t,J=7.2Hz,1.5H)。m/z:[ESI$^+$]489(M+H)$^+$,($C_{25}H_{27}F_3N_4OS$)。

[1907] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(166):

[1908] 

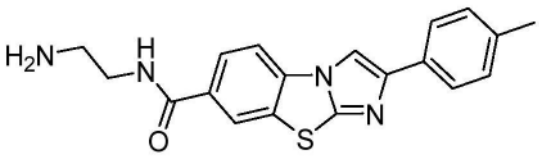
[1909] 从4-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-氟苯甲酸(300mg,0.534mmol)开始;收率143mg(46%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.83(d,J=3.6Hz,1H),8.63(t,J=5.4Hz,1H),8.58-8.56(m,1H),8.50(d,J=1.6Hz,1H),8.30(d,J=8.4Hz,1H),8.24(dd,J=1.6,8.0Hz,1H),8.01(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.83-7.74(m,2H),3.33-3.26(m,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.50-2.46(m,6H),1.68-1.66(m,2H),0.96(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]482(M+H)$^+$,($C_{25}H_{28}FN_5O_2S$)。

[1910] N-(3-氨基丙基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(115):

[1911] 

[1912] 从2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(1.00g,3.24mmol)开始;收率80mg(7%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.78(t,J=5.6Hz,0.5H),8.75(s,1H),8.63(t,J=5.6Hz,0.5H),8.51(s,1H),8.04(s,2H),7.77(d,J=8.0Hz,2H),7.26(d,J=8.0Hz,2H),3.37(t,J=6.0Hz,2H),2.74(t,J=7.0Hz,2H),2.34(s,3H),1.79-1.61(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]365(M+H)$^+$,($C_{20}H_{20}N_4OS$)。

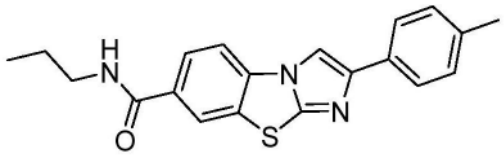
[1913] N-(2-氨基乙基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(122):

[1914] 

[1915] 从2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(1.00g,3.24mmol)开始;收

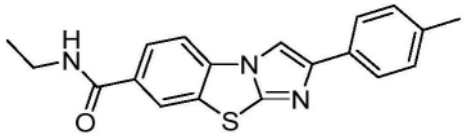
率74mg(7%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.76(s,1H),8.57(t,J=5.6Hz,1H),8.50(d,J=1.6Hz,1H),8.08-8.04(m,2H),7.77(d,J=7.8Hz,2H),7.26(d,J=7.8Hz,2H),3.30(s,2H),2.73(t,J=6.4Hz,2H),2.34(s,3H)。m/z:[ESI$^+$]351(M+H)$^+$,($C_{19}H_{18}N_4OS$)。

[1916] N-丙基-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(108):

[1917] 

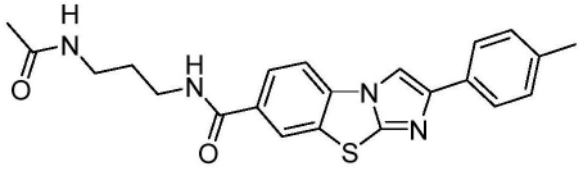
[1918] 从2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(100mg,0.324mmol)开始;收率37mg(33%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.76(s,1H),8.57(t,J=5.6Hz,1H),8.48(d,J=1.6Hz,1H),8.04(s,2H),7.77(d,J=8.0Hz,2H),7.26(d,J=8.0Hz,2H),3.33-3.26(m,2H),2.34(s,3H),1.62-1.50(m,2H),0.93(t,J=7.2Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]350(M+H)$^+$,($C_{20}H_{19}N_3OS$)。

[1919] N-乙基-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(109):

[1920] 

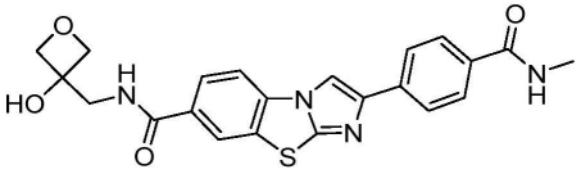
[1921] 从2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(300mg,0.973mmol)开始;收率0.24g(74%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.75(s,1H),8.58(t,J=5.6Hz,1H),8.48(dd,J=1.6,2.0Hz,1H),8.03(s,2H),7.76(d,J=8.0Hz,2H),7.26(d,J=8.0Hz,2H),3.39-3.28(m,2H),2.34(s,3H),1.16(t,J=7.2Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]336(M+H)$^+$,($C_{19}H_{17}N_3OS$)。

[1922] N-(3-乙酰胺基丙基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(110):

[1923] 

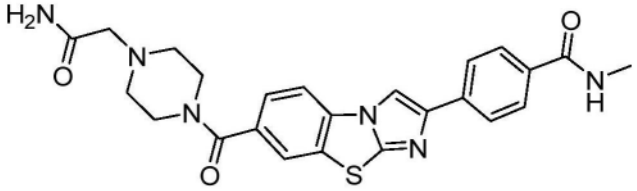
[1924] 从2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(100mg,0.324mmol)开始;收率74mg(56%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.76(s,1H),8.57(t,J=5.6Hz,1H),8.48(d,J=1.6Hz,1H),8.09(d,J=8.4Hz,1H),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.88-7.86(m,1H),7.77(d,J=8.0Hz,2H),7.26(d,J=8.0Hz,2H),3.32-3.26(m,2H),3.12(q,J=6.6Hz,2H),2.34(s,3H),1.82(s,3H),1.69-1.67(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]407(M+H)$^+$,($C_{22}H_{22}N_4O_2S$)。

[1925] N-((3-羟基氧杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(195):

[1926] 

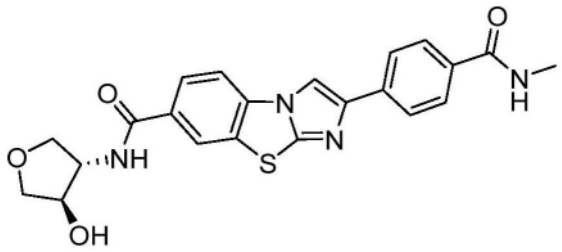
[1927] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(100mg,0.285mmol)开始;收率11mg(9%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.95(s,1H),8.72(t,J=5.6Hz,1H),8.55(d,J=1.6Hz,1H),8.46-8.44(m,1H),8.13-8.04(m,2H),7.95(d,J=8.4Hz,2H),7.91(d,J=8.4Hz,2H),5.90(s,1H),4.53(d,J=6.4Hz,2H),4.43(d,J=6.4Hz,2H),3.62(d,J=6.0Hz,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]437(M+H)$^+$,($C_{22}H_{20}N_4O_4S$)。

[1928] 4-(7-(4-(2-氨基-2-氧代乙基)哌嗪-1-羰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-N-甲基苯甲酰胺(250):

[1929] 

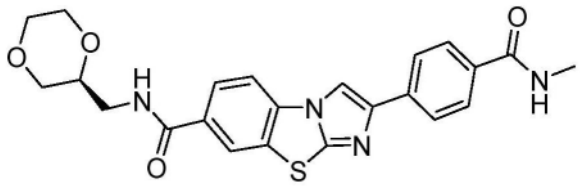
[1930] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始;收率19mg(9%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.46(q,J=4.4Hz,1H),8.15(d,J=1.6Hz,1H),8.02(d,J=8.4Hz,1H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),7.61(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.28(br s,1H),7.16(br s,1H),3.68(s,2H),3.46-3.44(m,2H),2.93-2.91(m,2H),2.80(d,J=4.4Hz,3H),2.50-2.46(m,4H)。m/z:[ESI$^+$]477(M+H)$^+$,($C_{24}H_{24}N_6O_3S$)。

[1931] N-((3S,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(219):

[1932] 

[1933] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始;收率18mg(10%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.61(d,J=6.4Hz,1H),8.53(d,J=1.6Hz,1H),8.45(q,J=4.4Hz,1H),8.11-8.02(m,2H),7.95(d,J=8.4Hz,2H),7.91(d,J=8.4Hz,2H),5.32(br s,1H),4.25(s,2H),4.03(dd,J=5.4,9.2Hz,1H),3.95(dd,J=4.4,9.4Hz,1H),3.68(dd,J=3.0,9.2Hz,1H),3.57(dd,J=2.0,9.2Hz,1H),2.81(d,J=4.4Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]437(M+H)$^+$,($C_{22}H_{20}N_4O_4S$)。

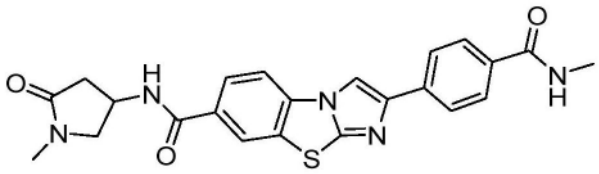
[1934] (S)-N-((1,4-二氧杂环己烷-2-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(182):

[1935] 

[1936] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(120mg,

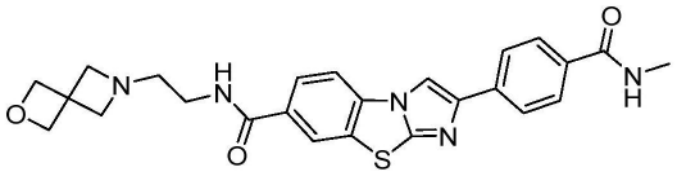
0.341mmol)开始;收率30mg(20%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.69(t,J=5.6Hz,1H),8.52(s,1H),8.46(q,J=4.4Hz,1H),8.06(s,2H),7.95(d,J=8.4Hz,2H),7.92(d,J=8.4Hz,2H),3.77(dt,J=2.4,11.6Hz,2H),3.73-3.62(m,2H),3.58(dt,J=2.4,11.0Hz,1H),3.48(dt,J=2.6,10.8Hz,1H),3.33-3.27(m,3H),2.81(d,J=4.4Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]451(M+H)$^+$,($C_{23}H_{22}N_4O_4S$)。

[1937] N-(1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(236):

[1938] 

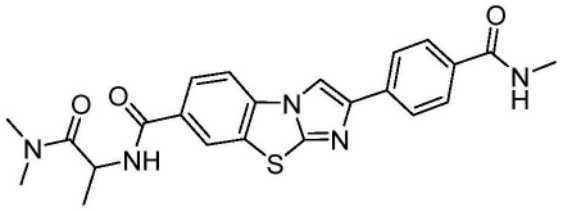
[1939] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始;收率48mg(25%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.90(d,J=6.6Hz,1H),8.53(d,J=1.6Hz,1H),8.44(q,J=4.4Hz,1H),8.07(s,2H),7.95(d,J=8.4Hz,2H),7.92(d,J=8.4Hz,2H),4.57(tt,J=3.2,7.2Hz,1H),3.74(dd,J=7.2,10.2Hz,1H),3.31-3.26(m,1H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.76(s,3H),2.72-2.64(m,1H),2.42-2.35(m,1H)。m/z:[ESI$^+$]448(M+H)$^+$,($C_{23}H_{21}N_5O_3S$)。

[1940] N-(2-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(183):

[1941] 

[1942] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始;收率44mg(20%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.58(t,J=5.6Hz,1H),8.50(s,1H),8.47(q,J=4.4Hz,1H),8.05(d,J=8.4Hz,2H),8.03(dd,J=1.6,8.4Hz,2H),7.95(d,J=8.4Hz,2H),7.91(d,J=8.4Hz,2H),4.60(s,4H),3.40(s,4H),3.25(t,J=6.2Hz,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.53(t,J=6.2Hz,2H)。m/z:[ESI$^+$]476(M+H)$^+$,($C_{25}H_{25}N_5O_3S$)。

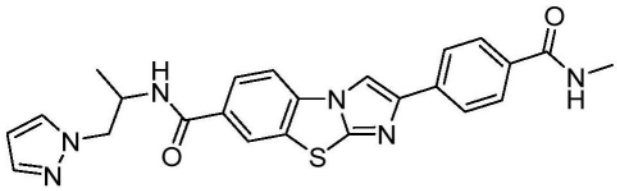
[1943] N-(1-(二甲基氨基)-1-氧代丙-2-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(197):

[1944] 

[1945] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始;收率50mg(26%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.70(d,J=7.4Hz,1H),8.56(d,J=1.6Hz,1H),8.45(q,J=4.4Hz,1H),8.11(dd,J=1.6,

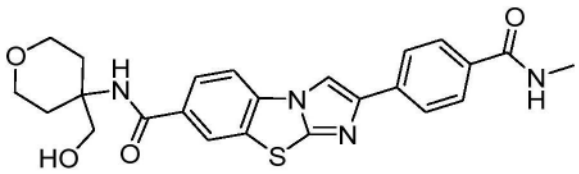
8.4Hz,1H),8.06(d,J＝8.4Hz,1H),7.95(d,J＝8.4Hz,2H),7.91(d,J＝8.4Hz,2H),5.01-4.90(m,1H),3.09(s,3H),2.87(s,3H),2.81(d,J＝4.4Hz,3H),1.32(d,J＝7.0Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]450(M+H)$^+$,($C_{23}H_{23}N_5O_3S$)。

[1946] N-(1-(1H-吡唑-1-基)丙-2-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(221):

[1947] 

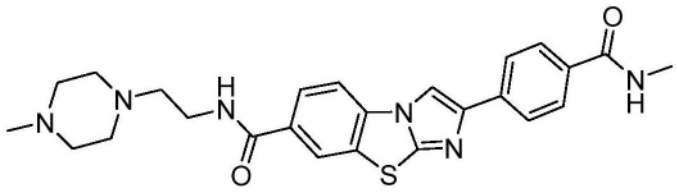
[1948] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始;收率37mg(19%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.49(d,J＝8.2Hz,1H),8.45(d,J＝1.6Hz,1H),8.44(q,J＝4.4Hz,1H),8.06(d,J＝8.4Hz,1H),7.99(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H),7.95(d,J＝8.6Hz,2H),7.92(d,J＝8.6Hz,2H),7.73(d,J＝2.2Hz,1H),7.45(d,J＝1.8Hz,1H),6.23(t,J＝2.0Hz,1H),4.50-4.38(m,1H),4.30(dd,J＝7.0,13.6Hz,1H),4.23(dd,J＝6.2,13.6Hz,1H),2.81(d,J＝4.4Hz,3H),1.14(d,J＝6.8Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]459(M+H)$^+$,($C_{24}H_{22}N_6O_2S$)。

[1949] N-(4-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(237):

[1950] 

[1951] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始;收率28mg(14%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.52(d,J＝1.6Hz,1H),8.45(q,J＝4.4Hz,1H),8.04(s,2H),7.95(d,J＝8.4Hz,2H),7.91(d,J＝8.4Hz,2H),7.77(s,1H),4.83(t,J＝5.8Hz,1H),3.70(dt,J＝3.8,11.6Hz,2H),3.67-3.57(m,4H),2.81(d,J＝4.4Hz,3H),2.23(d,J＝13.4Hz,2H),1.70-1.58(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]465(M+H)$^+$,($C_{24}H_{24}N_4O_4S$)。

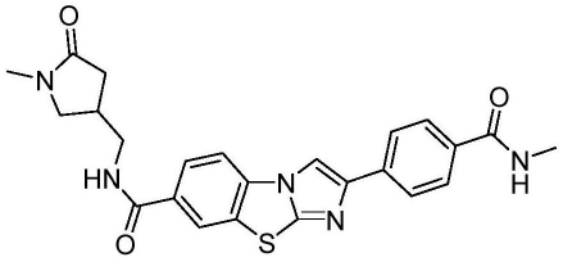
[1952] 2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(184):

[1953] 

[1954] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(100mg,0.285mmol)开始;收率23mg(17%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.54(t,J＝5.6Hz,1H),8.50(d,J＝1.6Hz,1H),8.46(q,J＝4.4Hz,1H),8.06(d,J＝8.4Hz,1H),8.03(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H),7.95(d,J＝8.4Hz,2H),7.91(d,J＝8.4Hz,2H),3.41(q,J

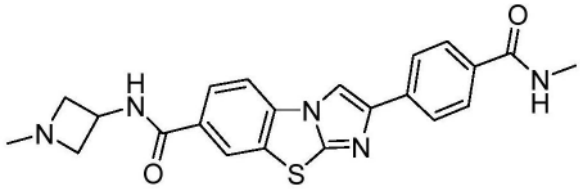
＝6.4Hz,2H),2.81(d,J＝4.4Hz,3H),2.51-2.25(m,10H),2.15(s,3H)。m/z:[ESI$^+$]477(M+H)$^+$,($C_{25}H_{28}N_6O_2S$)。

[1955] N-((1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(252):

[1956] 

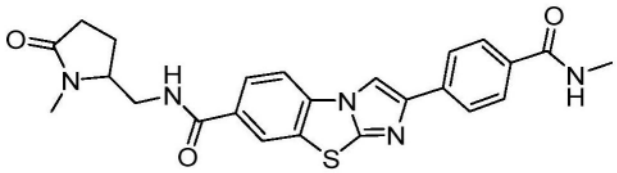
[1957] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始;收率39mg(20%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.76(t,J＝5.6Hz,1H),8.50(d,J＝1.6Hz,1H),8.46(q,J＝4.4Hz,1H),8.06(d,J＝8.4Hz,1H),8.03(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H),7.95(d,J＝8.4Hz,2H),7.91(d,J＝8.4Hz,2H),3.45(dd,J＝7.8,9.8Hz,1H),3.16(dd,J＝5.0,9.8Hz,1H),2.80(d,J＝4.4Hz,3H),2.71(s,3H),2.65-2.52(m,2H),2.43-2.29(m,2H),2.11(dd,J＝6.0,16.8Hz,1H)。m/z:[ESI$^+$]462(M+H)$^+$,($C_{24}H_{23}N_5O_3S$)。

[1958] N-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(198):

[1959] 

[1960] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始;收率25mg(13%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.99(d,J＝6.8Hz,1H),8.94(s,1H),8.52(s,1H),8.45(q,J＝4.4Hz,1H),8.21(s,1H),8.07(s,2H),7.95(d,J＝8.4Hz,2H),7.91(d,J＝8.4Hz,2H),4.53(q,J＝7.0Hz,1H),3.72(t,J＝7.6Hz,2H),3.18(t,J＝7.0Hz,2H),2.81(d,J＝4.4Hz,3H),2.37(s,3H)。m/z:[ESI$^+$]420(M+H)$^+$,($C_{22}H_{21}N_5O_2S$)。

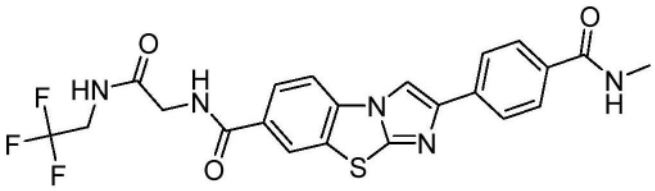
[1961] N-((1-甲基-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(254):

[1962] 

[1963] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始;收率24mg(12%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.70(t,J＝6.0Hz,1H),8.50(d,J＝1.6Hz,1H),8.45(q,J＝4.4Hz,1H),8.07(d,J＝8.4Hz,1H),8.02(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H),7.95(d,J＝8.4Hz,2H),7.91(d,J＝8.4Hz,2H),3.71(tt,

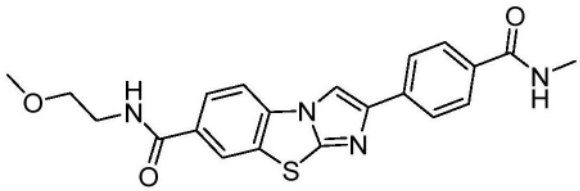
J＝4.0,8.2Hz,1H),3.60-3.45(m,2H),2.81(s,3H),2.80(s,3H),2.16(dd,J＝4.6,10.0Hz,1H),2.14-2.09(m,1H),2.09-2.00(m,1H),1.97-1.84(m,1H)。m/z:[ESI$^+$]462(M+H)$^+$,($C_{24}H_{23}N_5O_3S$)。

[1964] 2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(2-氧代-2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(255):

[1965] 

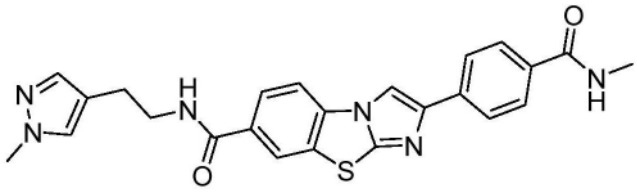
[1966] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始。收率8mg(4%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.96(t,J＝5.8Hz,1H),8.94(s,1H),8.65(t,J＝6.4Hz,1H),8.56(s,1H),8.46(q,J＝4.4Hz,1H),8.09(s,2H),7.96(d,J＝8.4Hz,2H),7.92(d,J＝8.4Hz,2H),3.99(d,J＝5.4Hz,2H),3.97-3.89(m,2H),2.81(d,J＝3.9Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]490(M+H)$^+$,($C_{22}H_{18}F_3N_5O_3S$)。

[1967] N-(2-甲氧基乙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(201):

[1968] 

[1969] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(100mg,0.285mmol)开始。收率28mg(24%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.92(s,1H),8.65(t,J＝5.2Hz,1H),8.51(s,1H),8.44(q,J＝4.4Hz,1H),8.06(s,2H),7.95(d,J＝8.4Hz,2H),7.91(d,J＝8.4Hz,2H),3.54-3.43(m,4H),3.29(s,3H),2.81(d,J＝4.4Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]409(M+H)$^+$,($C_{21}H_{20}N_4O_3S$)。

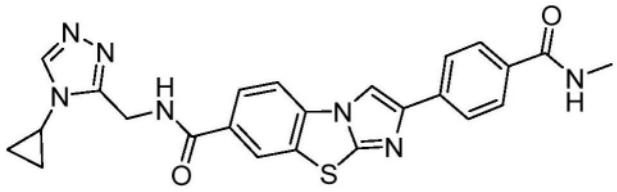
[1970] N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(202):

[1971] 

[1972] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(100mg,0.285mmol)开始。收率26mg(20%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.70(t,J＝5.6Hz,1H),8.50(s,1H),8.47(q,J＝4.4Hz,1H),8.08-8.02(m,2H),7.95(d,J＝8.4Hz,2H),7.91(d,J＝8.4Hz,2H),7.55(s,1H),7.31(s,1H),3.78(s,3H),3.44(q,J＝6.8Hz,2H),2.81(d,J＝4.4Hz,3H),2.69(t,J＝7.4Hz,2H)。m/z:[ESI$^+$]459(M+H)$^+$,($C_{24}H_{22}N_6O_2S$)。

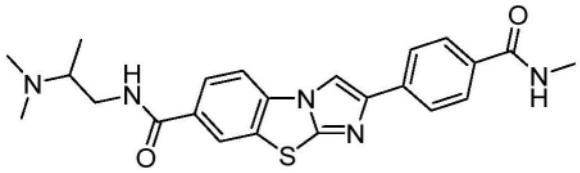
[1973] N-((4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并

[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(223)：

[1974] 

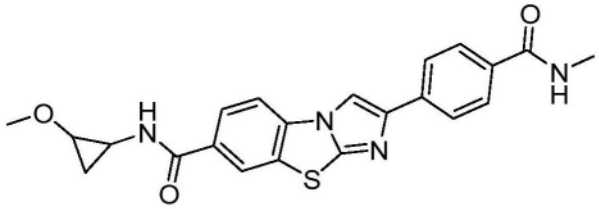
[1975] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg，0.427mmol)开始。收率40mg(20％)，作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.17(t,J＝5.4Hz,1H),8.93(s,1H),8.56(d,J＝1.6Hz,1H),8.51(s,1H),8.45(q,J＝4.4Hz,1H),8.10(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H),8.07(d,J＝8.4Hz,1H),7.95(d,J＝8.6Hz,2H),7.91(d,J＝8.6Hz,2H),4.77(t,J＝2.8Hz,2H),3.48-3.38(m,1H),2.81(d,J＝4.4Hz,3H),1.11-0.96(m,4H)。m/z:[ESI$^+$]472(M+H)$^+$,($C_{24}H_{21}N_7O_2S$)。

[1976] N-(2-(二甲基氨基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(239)：

[1977] 

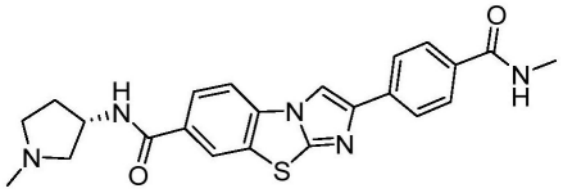
[1978] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg，0.427mmol)开始。收率24mg(13％)，作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.50(d,J＝1.6Hz,1H),8.45(q,J＝4.4Hz,1H),8.41(t,J＝5.6Hz,1H),8.06(d,J＝8.4Hz,1H),8.02(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H),7.95(d,J＝8.6Hz,2H),7.91(d,J＝8.6Hz,2H),3.36-3.30(m,1H),3.27-3.17(m,1H),2.80(d,J＝4.4Hz,3H),2.81-2.76(m,1H),2.22(s,6H),0.94(d,J＝6.4Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]436(M+H)$^+$,($C_{23}H_{25}N_5O_2S$)。

[1979] N-(2-甲氧基环丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(240)：

[1980] 

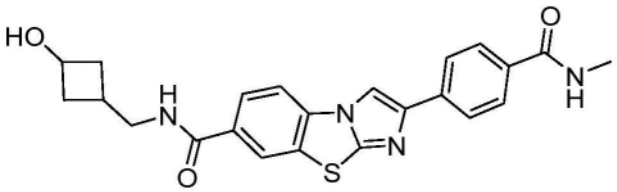
[1981] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg，0.427mmol)开始。收率30mg(17％)，作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.51(s,1H),8.48-8.42(m,2H),8.06(s,2H),7.95(d,J＝8.6Hz,2H),7.91(d,J＝8.6Hz,2H),3.28(s,3H),3.29-3.22(m,1H),2.90(qd,J＝5.2,8.8Hz,1H),2.81(d,J＝4.4Hz,3H),0.98(td,J＝6.8,8.8Hz,1H),0.92(dt,J＝4.0,6.0Hz,1H)。m/z:[ESI$^+$]421(M+H)$^+$,($C_{22}H_{20}N_4O_3S$)。

[1982] (S)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(225)：

[1983] 

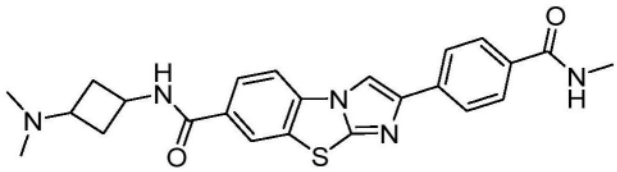
[1984] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始。收率18mg(10%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.62(d,J=6.8Hz,1H),8.52(d,J=1.6Hz,1H),8.45(q,J=4.4Hz,1H),8.08(d,J=8.4Hz,1H),8.06(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),4.46-4.44(m,1H),2.86-2.80(m,1H),2.81(d,J=4.3Hz,3H),2.71(d,J=7.2Hz,1H),2.59-2.51(m,2H),2.34(s,3H),2.28-2.15(m,1H),1.89-1.77(m,1H)。m/z:[ESI$^+$]434(M+H)$^+$,($C_{23}H_{23}N_5O_2S$)。

[1985] N-((3-羟基环丁基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(226):

[1986] 

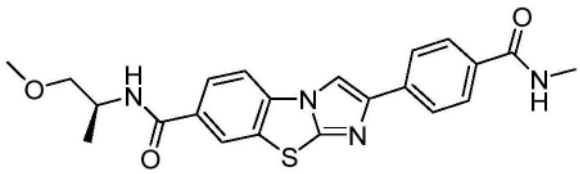
[1987] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始。收率50mg(27%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.92(s,1H),8.57(t,J=5.6Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.44(q,J=4.4Hz,1H),8.05(s,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),4.95(d,J=6.4Hz,1H),4.26-4.20(m,0.13H),3.97-3.84(m,0.86H),3.30-3.26(m,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.32-2.21(m,2H),2.13-2.03(m,0.3H),2.02-1.88(m,1H),1.57(m,1.7H)。(比例为1:6.6的顺式/反式的混合物)。m/z:[ESI$^+$]435(M+H)$^+$,($C_{23}H_{22}N_4O_3S$)。

[1988] N-(3-(二甲基氨基)环丁基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(269):

[1989] 

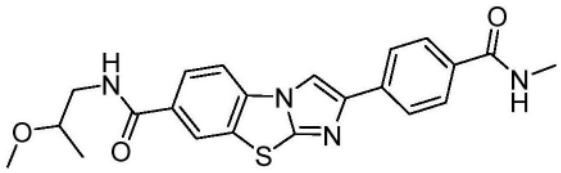
[1990] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始。收率15mg(8%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,0.4H),8.93(s,0.6H),8.80(d,J=6.8Hz,0.6H),8.73(d,J=7.6Hz,0.4H),8.51(s,0.4H),8.50(d,J=1.6Hz,0.6H),8.46(q,J=4.4Hz,1H),8.06(s,0.8H),8.05(s,1.2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),4.42-4.28(m,0.4H),4.20-4.08(m,0.6H),2.80(d,J=4.4Hz,3H),2.45-2.35(m,2H),2.28-2.20(m,1H),2.18-2.12(m,1H),2.10(s,3H),2.07(s,3H),1.95-1.81(m,1H)。(比例为3:2的顺式/反式的混合物)。m/z:[ESI$^+$]448(M+H)$^+$,($C_{24}H_{25}N_5O_2S$)。

[1991] (S)-N-(1-甲氧基丙-2-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(186)：

[1992] 

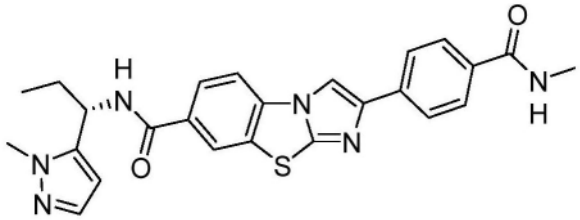
[1993] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(100mg，0.285mmol)开始。收率24mg(20％)，作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H)，8.51(s,1H)，8.46(q,J＝4.4Hz,1H)，8.38(d,J＝8.0Hz,1H)，8.06(s,2H)，7.95(d,J＝8.6Hz,2H)，7.91(d,J＝8.6Hz,2H)，4.29-4.18(m,1H)，3.44(dd,J＝6.4,9.6Hz,1H)，3.35-3.30(m,1H)，3.29(s,3H)，2.81(d,J＝4.4Hz,3H)，1.17(d,J＝6.8Hz,3H)。m/z：[ESI$^+$]423(M+H)$^+$，($C_{22}H_{22}N_4O_3S$)。

[1994] N-(2-甲氧基丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(203)：

[1995] 

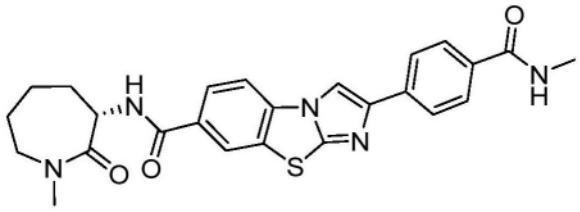
[1996] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg，0.427mmol)开始。收率36mg(20％)，作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H)，8.60(t,J＝6.4Hz,1H)，8.52(s,1H)，8.46(q,J＝4.4Hz,1H)，8.06(s,2H)，7.95(d,J＝8.6Hz,2H)，7.91(d,J＝8.6Hz,2H)，3.52-3.50(m,1H)，3.38-3.33(m,2H)，3.30(s,3H)，2.81(d,J＝4.4Hz,3H)，1.12(d,J＝6.2Hz,3H)。m/z：[ESI$^+$]473(M+H)$^+$，($C_{22}H_{22}N_4O_3S$)。

[1997] (S)-N-(1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(242)：

[1998] 

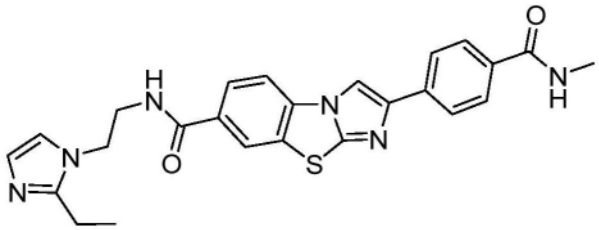
[1999] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg，0.427mmol)开始。收率37mg(18％)，作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H)，8.85(d,J＝8.4Hz,1H)，8.53(d,J＝1.6Hz,1H)，8.44(q,J＝4.4Hz,1H)，8.06(s,2H)，7.95(d,J＝8.6Hz,2H)，7.91(d,J＝8.6Hz,2H)，7.34(d,J＝1.6Hz,1H)，6.27(d,J＝1.6Hz,1H)，5.18(q,J＝7.8Hz,1H)，3.83(s,3H)，2.81(d,J＝4.4Hz,3H)，1.99-1.87(m,2H)，0.96(t,J＝7.2Hz,3H)。m/z：[ESI$^+$]473(M+H)$^+$，($C_{25}H_{24}N_6O_2S$)。

[2000] (S)-N-(1-甲基-2-氧代氮杂环庚烷-3-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(228)：

[2001] 

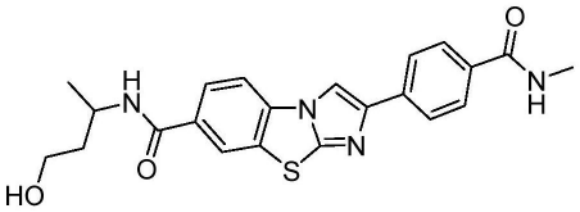
[2002] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始。收率33mg(16%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.56(d,J=1.6Hz,1H),8.45(d,J=4.4Hz,1H),8.07(s,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),4.82(dd,J=1.8,11.2Hz,1H),3.70(dd,J=11.2,15.2Hz,1H),3.33-3.26(m,1H),2.95(s,3H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),1.97-1.85(m,2H),1.80-1.72(m,2H),1.63-1.49(m,1H),1.47-1.37(m,1H)。m/z:[ESI$^+$]476(M+H)$^+$,($C_{25}H_{25}N_5O_3S$)。

[2003] N-(2-(2-乙基-1H-咪唑-1-基)乙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐(243):

[2004] 

[2005] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始。收率42mg(20%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.92(d,J=1.4Hz,1H),8.78(t,J=5.6Hz,1H),8.47(d,J=1.6Hz,1H),8.45(d,J=4.4Hz,1H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),8.00(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),7.08(d,J=1.2Hz,1H),6.78(d,J=1.2Hz,1H),4.11(t,J=6.4Hz,2H),3.62-3.55(m,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.71-2.60(m,2H),1.19(t,J=7.6Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]473(M+H)$^+$,($C_{25}H_{24}N_6O_2S$)。

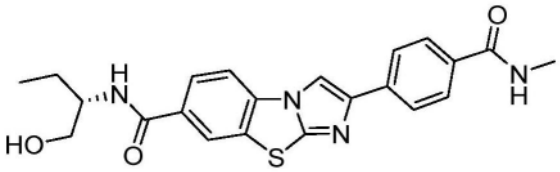
[2006] N-(4-羟基丁-2-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(187):

[2007] 

[2008] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(100mg,0.285mmol)开始。收率23mg(19%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.50(d,J=1.6Hz,1H),8.46(q,J=4.4Hz,1H),8.34(d,J=8.0Hz,1H),8.05(s,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),4.46(t,J=5.2Hz,1H),4.21-4.12(m,1H),3.52-3.43(m,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),1.81-1.60(m,2H),1.19(d,J=6.4Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]423(M+H)$^+$,($C_{22}H_{22}N_4O_3S$)。

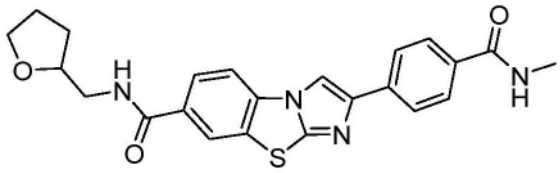
[2009] (S)-N-(1-羟基丁-2-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]

噻唑-7-甲酰胺(188)：

[2010] 

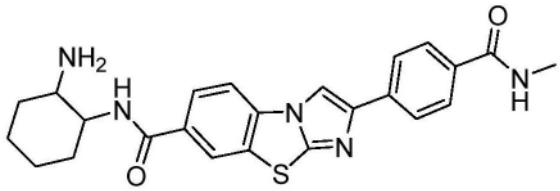
[2011] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(100mg，0.285mmol)开始。收率41mg(34％)，作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.95(s,1H)，8.53(d,J＝1.6Hz,1H)，8.46(q,J＝4.4Hz,1H)，8.16(d,J＝8.4Hz,1H)，8.12-8.02(m,2H)，7.95(d,J＝8.6Hz,2H)，7.91(d,J＝8.6Hz,2H)，4.71(t,J＝5.8Hz,1H)，3.95-3.84(m,1H)，3.55-3.37(m,2H)，2.81(d,J＝4.4Hz,3H)，1.75-1.64(m,1H)，1.55-1.42(m,1H)，0.91(t,J＝7.4Hz,3H)。m/z：[ESI$^+$]423(M+H)$^+$，($C_{22}H_{22}N_4O_3S$)。

[2012] 2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(204)：

[2013] 

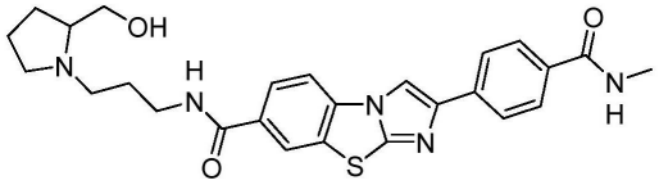
[2014] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(100mg，0.285mmol)开始。收率51mg(41％)，作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H)，8.67(t,J＝5.8Hz,1H)，8.52(d,J＝1.6Hz,1H)，8.46(q,J＝4.4Hz,1H)，8.06(s,2H)，7.95(d,J＝8.6Hz,2H)，7.91(d,J＝8.6Hz,2H)，4.02-4.00(m,1H)，3.80(dt,J＝6.4,8.0Hz,1H)，3.65(q,J＝7.2Hz,1H)，3.37-3.26(m,2H)，2.81(d,J＝4.4Hz,3H)，1.98-1.89(m,1H)，1.88-1.80(m,2H)，1.68-1.55(m,1H)。m/z：[ESI$^+$]435(M+H)$^+$，($C_{23}H_{22}N_4O_3S$)。

[2015] N-(2-氨基环己基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(205)：

[2016] 

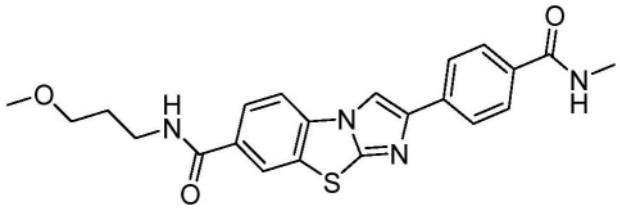
[2017] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(100mg，0.285mmol)开始。收率10mg(8％)，作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.95(s,1H)，8.55(d,J＝1.6Hz,1H)，8.47(q,J＝4.4Hz,1H)，8.40(d,J＝6.2Hz,1H)，8.12-8.05(m,2H)，7.95(d,J＝8.6Hz,2H)，7.91(d,J＝8.6Hz,2H)，4.03(s,0.3H)，3.67(d,J＝9.2Hz,0.7H)，2.81(d,J＝4.4Hz,3H)，2.75-2.68(m,1H)，1.95-1.86(m,1H)，1.73-1.46(m,3H)，1.40-1.20(m,4H)。(比例为3:7的顺式/反式的混合物)。m/z：[ESI$^+$]448(M+H)$^+$，($C_{24}H_{25}N_5O_2S$)。

[2018] (N-(3-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(271)：

[2019] 

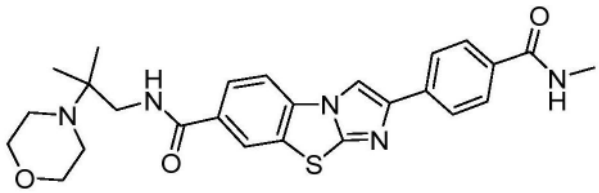
[2020] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始。收率27mg(12%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(d,J=1.6Hz,1H),8.70(t,J=6.8Hz,1H),8.50(d,J=1.6Hz,1H),8.46(q,J=4.4Hz,1H),8.21(s,1H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),8.03(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),3.47-3.35(m,4H),3.17-3.09(m,1H),3.00-2.90(m,1H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.65-2.53(m,1H),2.49-2.36(m,1H),2.31-2.17(m,1H),1.90-1.80(m,1H),1.79-1.66(m,3H),1.66-1.52(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]492(M+H)$^+$,($C_{26}H_{29}N_5O_3S$)。

[2021] N-(3-甲氧基丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(189):

[2022] 

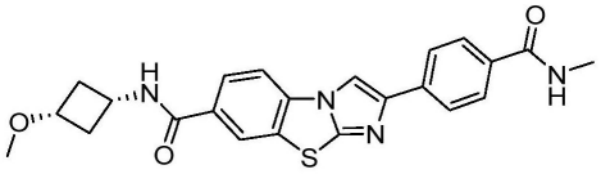
[2023] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始。收率32mg(18%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.61(t,J=5.6Hz,1H),8.50(s,1H),8.46(q,J=4.4Hz,1H),8.08-8.03(m,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),3.40(t,J=6.4Hz,2H),3.35-3.26(m,2H),3.26(s,3H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),1.79(p,J=6.6Hz,2H)。m/z:[ESI$^+$]423(M+H)$^+$,($C_{22}H_{22}N_4O_3S$)。

[2024] N-(2-甲基-2-吗啉基丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(244):

[2025] 

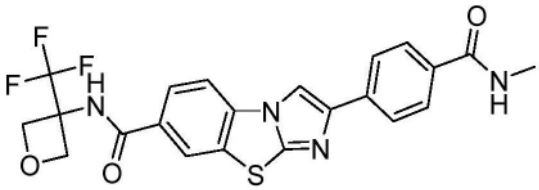
[2026] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始。收率72mg(34%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.51(d,J=1.6Hz,1H),8.45(q,J=4.4Hz,1H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),8.03(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),3.59(s,4H),3.33-3.26(m,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.54(s,4H),1.05(s,6H)。m/z:[ESI$^+$]492(M+H)$^+$,($C_{26}H_{29}N_5O_3S$)。

[2027] N-((1s,3s)-3-甲氧基环丁基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(245):

[2028] 

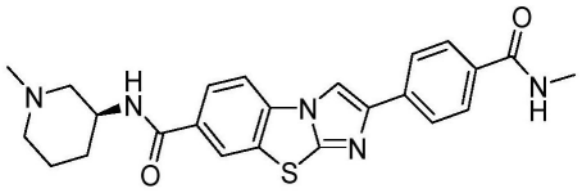
[2029] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始。收率32mg(17%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.74(d,J=7.6Hz,1H),8.50(s,1H),8.44(q,J=4.4Hz,1H),8.06(s,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),4.07(qt,J=7.6,9.2Hz,1H),3.70-3.59(m,1H),3.17(s,3H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.72-2.55(m,2H),2.04-1.92(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]435(M+H)$^+$,($C_{23}H_{22}N_4O_3S$)。

[2030] 2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(三氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(206):

[2031] 

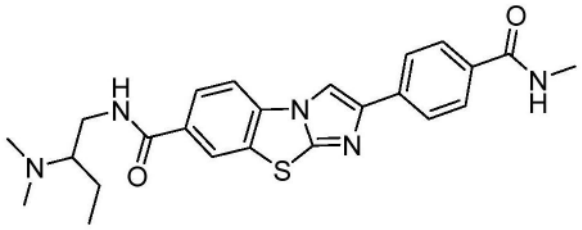
[2032] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始。收率20mg(10%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.56(s,1H),8.95(s,1H),8.55(d,J=1.6Hz,1H),8.45(q,J=4.4Hz,1H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),8.03(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),4.94(d,J=8.0Hz,2H),4.81(d,J=8.0Hz,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]475(M+H)$^+$,($C_{22}H_{17}F_3N_4O_3S$)。

[2033] (S)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(207):

[2034] 

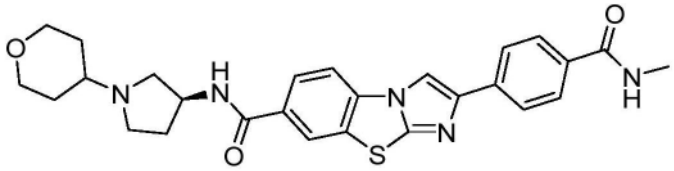
[2035] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始。收率53mg(28%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.50(d,J=1.6Hz,1H),8.44(q,J=4.4Hz,1H),8.05(s,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),3.96(tt,J=4.0,9.8Hz,1H),2.86-2.81(m,1H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.69-2.60(m,1H),2.19(s,3H),1.88(t,J=10.1Hz,2H),1.93-1.77(m,3H),1.71(td,J=3.6,12.8Hz,1H),1.56(dd,J=10.0,13.8Hz,1H),1.34(dq J=4.0,11.9Hz,1H)。m/z:[ESI$^+$]448(M+H)$^+$,($C_{24}H_{25}N_5O_2S$)。

[2036] N-(2-(二甲基氨基)丁基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(208):

[2037] 

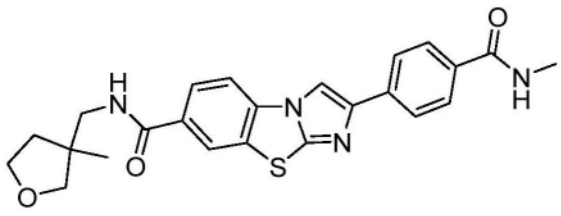
[2038] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(100mg,0.285mmol)开始。收率12mg(9%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.50(d,J=1.6Hz,1H),8.46(q,J=4.4Hz,1H),8.39(t,J=5.6Hz,1H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),8.03(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.96(d,J=8.6Hz,2H),7.92(d,J=8.6Hz,2H),3.44-3.34(m,1H),3.33-3.20(m,1H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.60-2.51(m,1H),2.27(s,6H),1.47(dq,J=7.2,14.6Hz,1H),1.36(qd,J=7.2,14.2Hz,1H),0.96(q,J=7.4Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]450(M+H)$^+$,($C_{24}H_{27}N_5O_2S$)。

[2039] (S)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(209):

[2040] 

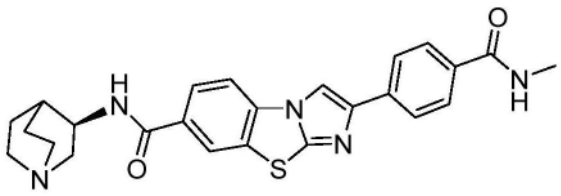
[2041] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(140mg,0.398mmol)开始。收率60mg(30%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.66(d,J=7.0Hz,1H),8.52(s,1H),8.47-8.45(m,1H),8.19(s,1H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),8.03(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),4.56-4.37(m,1H),3.91-3.79(m,2H),3.30(dt,J=2.2,11.8Hz,2H),2.94(dd,J=7.6,9.6Hz,1H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.83-2.76(m,1H),2.62(d,J=9.2Hz,2H),2.50-2.46(m,1H),2.23-2.13(m,1H),1.87-1.75(m,3H),1.49-1.33(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]504(M+H)$^+$,($C_{27}H_{29}N_5O_3S$)。

[2042] 2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(210):

[2043] 

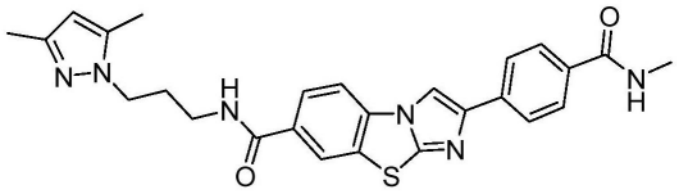
[2044] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(100mg,0.285mmol)开始。收率34mg(27%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.95(s,1H),8.61(t,J=6.4Hz,1H),8.53(d,J=1.2Hz,1H),8.47-8.45(m,1H),8.06(s,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),3.86-3.70(m,2H),3.66(d,J=8.4Hz,1H),3.40-3.25(m,3H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),1.92-1.90(m,1H),1.59-1.57(m,1H),1.09(s,3H)。m/z:[ESI$^+$]449(M+H)$^+$,($C_{24}H_{24}N_4O_3S$)。

[2045] (R)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(奎宁环-3-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(231):

[2046] 

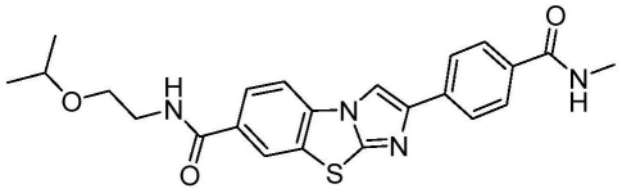
[2047] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始。收率19mg(9%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.95(s,1H),8.54(d,J=1.2Hz,1H),8.48(d,J=6.6Hz,1H),8.46-8.44(m,1H),8.24(s,1H),8.07(s,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),4.07(s,1H),3.32-3.22(m,1H),3.07-2.95(m,1H),2.88-2.75(m,4H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.00-1.87(m,2H),1.73-1.65(m,2H),1.49-1.37(m,1H)。m/z:[ESI$^+$]460(M+H)$^+$,($C_{25}H_{25}N_5O_2S$)。

[2048] N-(3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(232):

[2049] 

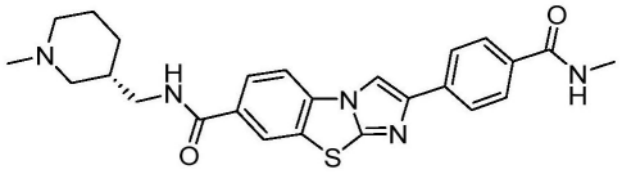
[2050] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始。收率42mg(20%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.62(t,J=5.6Hz,1H),8.50(d,J=1.6Hz,1H),8.46-8.44(m,1H),8.07(d,J=8.4Hz,1H),8.03(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),5.78(s,1H),4.00(t,J=7.0Hz,2H),3.33-3.26(m,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.20(s,3H),2.09(s,3H),2.00(p,J=7.0Hz,2H)。m/z:[ESI$^+$]487(M+H)$^+$,($C_{26}H_{26}N_6O_2S$)。

[2051] N-(2-异丙氧基乙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(211):

[2052] 

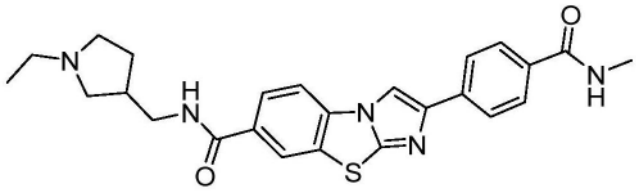
[2053] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(100mg,0.285mmol)开始。收率16mg(13%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.65(t,J=5.6Hz,1H),8.52(s,1H),8.47-8.45(m,1H),8.06(s,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),3.61-3.59(m,1H),3.52(t,J=6.0Hz,2H),3.44(t,J=5.8Hz,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),1.11(d,J=6.0Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]437(M+H)$^+$,($C_{23}H_{24}N_4O_3S$)。

[2054] (R)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-((1-甲基哌啶-3-基)甲基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(212):

[2055] 

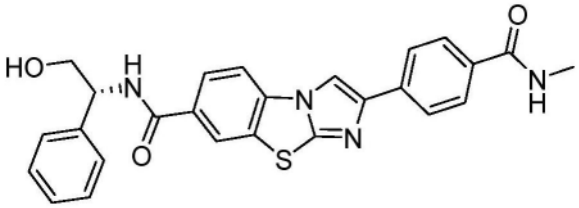
[2056] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始。收率41mg(21%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.61(t,J=5.6Hz,1H),8.51(s,1H),8.45-8.43(m,1H),8.24(s,1H),8.05(s,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),3.20(dq,J=6.8,13.2Hz,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.84-2.78(m,1H),2.50-2.46(m,1H),2.22(s,3H),2.01-1.82(m,2H),1.81-1.61(m,3H),1.54-1.40(m,1H),1.04-0.91(m,1H)。m/z:[ESI$^+$]462(M+H)$^+$,($C_{25}H_{27}N_5O_2S$)。

[2057] N-((1-乙基吡咯烷-3-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(233):

[2058] 

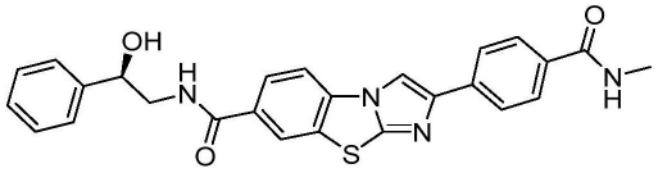
[2059] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始。收率22mg(11%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.65(t,J=5.6Hz,1H),8.50(d,J=1.6Hz,1H),8.46-8.44(m,1H),8.07(d,J=8.4Hz,1H),8.03(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),3.30-3.19(m,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.65-2.45(m,5H),2.39(t,J=7.2Hz,2H),1.95-1.82(m,1H),1.53-1.41(m,1H),1.03(t,J=7.2Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]462(M+H)$^+$,($C_{25}H_{27}N_5O_2S$)。

[2060] (R)-N-(2-羟基-1-苯基乙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(213):

[2061] 

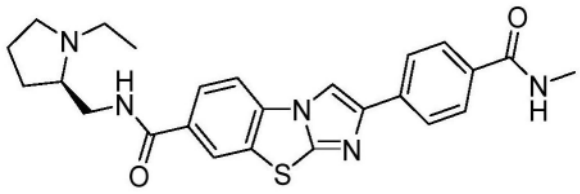
[2062] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(100mg,0.285mmol)开始。收率21mg(16%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.96(s,1H),8.86(d,J=8.0Hz,1H),8.58(d,J=1.6Hz,1H),8.48-8.46(m,1H),8.13(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),8.08(d,J=8.4Hz,1H),7.96-7.94(m,2H),7.92-7.90(m,2H),7.47-7.40(m,2H),7.35-7.33(m,2H),7.30-7.21(m,1H),5.11(q,J=7.2Hz,1H),4.99(t,J=5.8Hz,1H),3.80-3.63(m,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]471(M+H)$^+$,($C_{26}H_{22}N_4O_3S$)。

[2063] (R)-N-(2-羟基-2-苯基乙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(256):

[2064] 

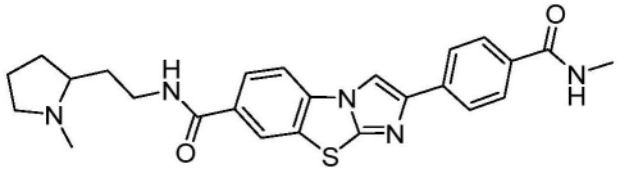
[2065] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始。收率6mg(3%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.69(t,J=5.6Hz,1H),8.52(s,1H),8.47-8.45(m,1H),8.06(s,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.92(d,J=8.6Hz,2H),7.40(d,J=7.6Hz,2H),7.36(dd,J=1.6,7.6Hz,2H),7.27(dd,J=1.6,7.2Hz,1H),5.58(s,1H),4.81(t,J=6.2Hz,1H),3.61-3.46(m,1H),3.40-3.30(m,1H),2.81(d,J=4.4Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]471(M+H)$^+$,($C_{26}H_{22}N_4O_3S$)。

[2066] (R)-N-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(214):

[2067] 

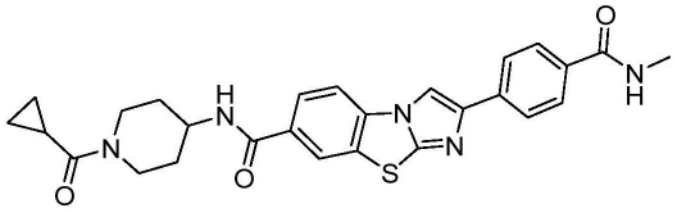
[2068] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始。收率75mg(38%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.50-8.46(m,1H),8.45-8.43(m,1H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),8.03(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),3.46(td,J=4.6,13.2Hz,1H),3.19-2.99(m,2H),2.91-2.83(m,1H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.65-2.56(m,1H),2.31-2.23(m,1H),2.14(q,J=8.4Hz,1H),1.83-1.81(m,1H),1.71-1.57(m,3H),1.06(t,J=7.2Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]462(M+H)$^+$,($C_{25}H_{27}N_5O_2S$)。

[2069] 2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐(257):

[2070] 

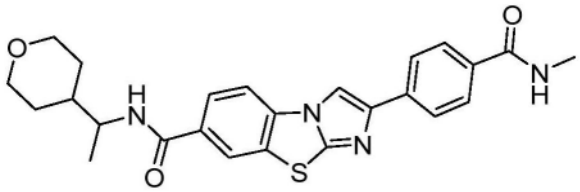
[2071] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始。收率23mg(11%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.64(t,J=5.6Hz,1H),8.49(s,1H),8.47-8.45(m,1H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),8.02(d,J=8.4Hz,1H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),3.33-3.26(m,2H),3.04-2.93(m,1H),2.80(d,J=4.4Hz,3H),2.26(s,3H),2.18-2.09(m,2H),2.03-1.88(m,2H),1.65(d,J=8.2Hz,2H),1.47(td,J=7.6,14.0Hz,2H)。m/z:[ESI$^+$]462(M+H)$^+$,($C_{25}H_{27}N_5O_2S$)。

[2072] N-(1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(190):

[2073] 

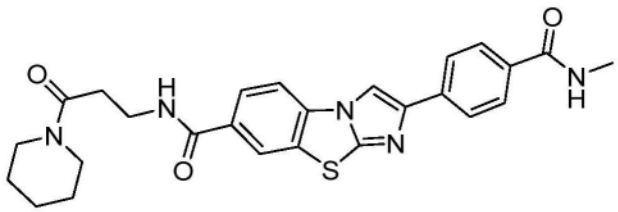
[2074] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(101mg,0.287mmol)开始。收率32mg(22%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.51(s,1H),8.50-8.42(m,2H),8.06(s,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),4.40-4.28(m,2H),4.12-4.10(m,1H),3.30-3.25(m,1H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.68(t,J=2.0Hz,1H),2.02(d,J=5.6Hz,1H),2.00-1.80(m,2H),1.60-1.35(m,2H),0.80-0.68(m,4H)。m/z:[ESI$^+$]502(M+H)$^+$,($C_{27}H_{27}N_5O_3S$)。

[2075] 2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(234):

[2076] 

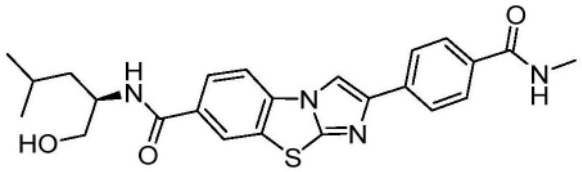
[2077] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(200mg,0.569mmol)开始。收率72mg(27%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.50(s,1H),8.47-8.65(m,1H),8.30(d,J=8.6Hz,1H),8.05(s,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),3.95-3.84m,3H),3.33-3.25(m,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),1.72-1.60(m,3H),1.32-1.19(m,2H),1.16(d,J=6.8Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]463(M+H)$^+$,($C_{25}H_{26}N_4O_3S$)。

[2078] 2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-氧代-3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(191):

[2079] 

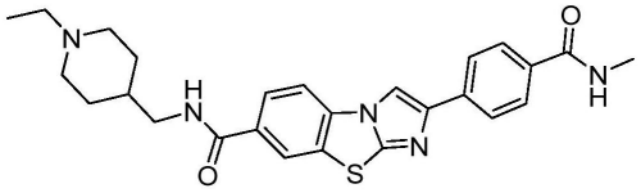
[2080] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(146mg,0.415mmol)开始。收率100mg(49%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.63(t,J=5.6Hz,1H),8.50(s,1H),8.47-8.45(m,1H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),8.03(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),3.50(q,J=6.8Hz,2H),3.43(td,J=5.6,12.8Hz,3H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.63(d,J=7.2Hz,2H),1.57(q,J=6.2Hz,2H),1.50(t,J=5.4Hz,2H),1.42(dd,J=4.0,7.2Hz,2H)。m/z:[ESI$^+$]490(M+H)$^+$,($C_{26}H_{27}N_5O_3S$)。

[2081] (R)-N-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(192):

[2082] 

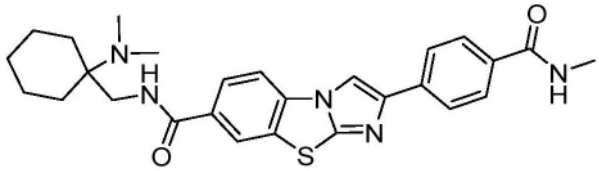
[2083] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(100mg,0.285mmol)开始。收率20mg(15%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.52(d,J=1.2Hz,1H),8.47-8.45(m,1H),8.16(d,J=8.6Hz,1H),8.06(s,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),4.73(t,J=5.8Hz,1H),4.15-4.02(m,1H),3.50-3.40(m,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),1.72-1.60(m,1H),1.55-1.35(m,2H),0.91(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]451(M+H)$^+$,($C_{24}H_{26}N_4O_3S$)。

[2084] N-((1-乙基哌啶-4-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(215):

[2085] 

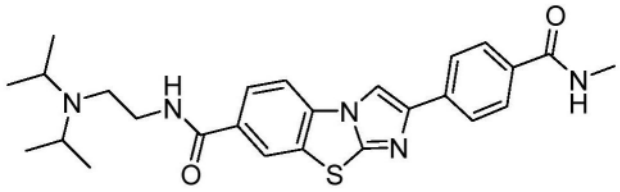
[2086] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始。收率47mg(23%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.59(t,J=5.8Hz,1H),8.50(d,J=1.2Hz,1H),8.46-8.44(m,1H),8.05(s,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),3.19(t,J=6.4Hz,2H),2.88(d,J=11.2Hz,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.36-2.30(m,2H),1.85(t,J=11.6Hz,2H),1.73-1.65(m,2H),1.62-1.52(m,1H),1.21-1.19(m,2H),0.99(t,J=7.2Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]476(M+H)$^+$,($C_{26}H_{29}N_5O_2S$)。

[2087] N-((1-(二甲基氨基)环己基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(216):

[2088] 

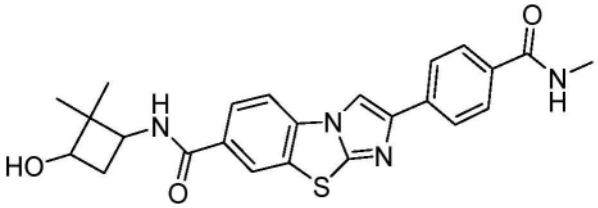
[2089] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(100mg,0.285mmol)开始。收率14mg(10%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.95(s,1H),8.51(s,1H),8.47-8.45(m,1H),8.20(t,J=5.6Hz,1H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),8.03(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),3.30-3.26(m,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.31(s,6H),1.80-1.68(m,2H),1.60-1.42(m,3H),1.40-1.20(m,5H)。m/z:[ESI$^+$]490(M+H)$^+$,($C_{27}H_{31}N_5O_2S$)。

[2090] N-(2-(二异丙基氨基)乙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(217):

[2091] 

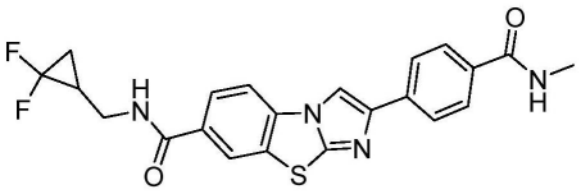
[2092] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(100mg,0.285mmol)开始。收率11mg(8%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.92(s,1H),8.51(t,J=5.6Hz,1H),8.49(s,1H),8.45-8.43(m,1H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),8.03(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),3.25(dd,J=6.4,8.8Hz,2H),3.01-2.99(m,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.70-2.60(m,2H),1.00(d,J=6.4Hz,12H)。m/z:[ESI$^+$]478(M+H)$^+$,($C_{26}H_{31}N_5O_2S$)。

[2093] N-(3-羟基-2,2-二甲基环丁基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(258):

[2094] 

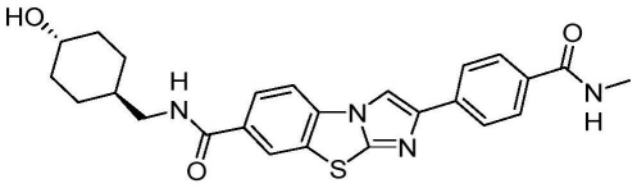
[2095] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始。收率25mg(13%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.91(s,1H),8.49(s,1H),8.47-8.45(m,1H),8.35(d,J=7.2Hz,1H),8.04(s,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),4.92(s,1H),4.10(td,J=6.2,9.0Hz,1H),3.85(t,J=6.2Hz,1H),2.80(d,J=4.4Hz,3H),2.42-2.28(m,1H),2.15-1.97(m,1H),1.34(s,1.5H),1.07(s,1.5H),0.91(s,1.5H),0.88(s,1.5H)。(比例为1:1的两种顺式/反式的混合物)。m/z:[ESI$^+$]449(M+H)$^+$,($C_{24}H_{24}N_4O_3S$)。

[2096] N-((2,2-二氟环丙基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(259):

[2097] 

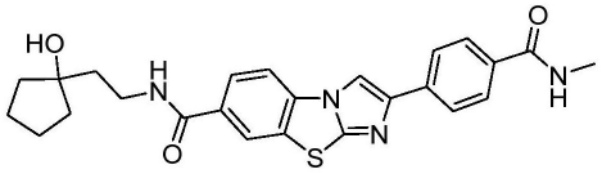
[2098] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始。收率28mg(15%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.89(t,J=5.6Hz,1H),8.53(s,1H),8.46-8.44(m,1H),8.07(s,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),3.43(d,J=6.4Hz,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.12-1.96(m,1H),1.63-1.61(m,1H),1.37-1.35(m,1H)。m/z:[ESI$^+$]441(M+H)$^+$,($C_{22}H_{18}F_2N_4O_2S$)。

[2099] N-(((1r,4r)-4-羟基环己基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(273):

[2100] 

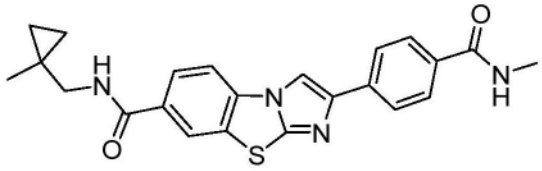
[2101] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始。收率23mg(12%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(d,J=2.0Hz,1H),8.56(t,J=5.6Hz,1H),8.50(s,1H),8.46-8.44(m,1H),8.04(s,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.92(d,J=8.6Hz,2H),4.49(s,1H),3.37-3.34(m,1H),3.14(t,J=6.4Hz,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),1.95-1.80(m,2H),1.80-1.68(m,2H),1.52-1.48(m,1H),1.13-1.11(m,2H),0.98-0.96(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]463(M+H)$^+$,($C_{25}H_{26}N_4O_3S$)。

[2102] N-(2-(1-羟基环戊基)乙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(260):

[2103] 

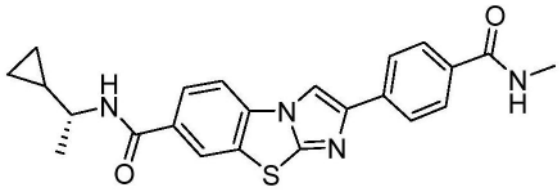
[2104] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始。收率13mg(7%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.92(s,1H),8.54(t,J=5.6Hz,1H),8.48(d,J=1.6Hz,1H),8.46-8.44(m,1H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),8.03(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),4.23(s,1H),3.49-3.39(m,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),1.84-1.77(m,2H),1.77-1.69(m,2H),1.69-1.54(m,2H),1.58-1.43(m,4H)。m/z:[ESI$^+$]463(M+H)$^+$,($C_{25}H_{26}N_4O_3S$)。

[2105] 2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-((1-甲基环丙基)甲基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(261):

[2106] 

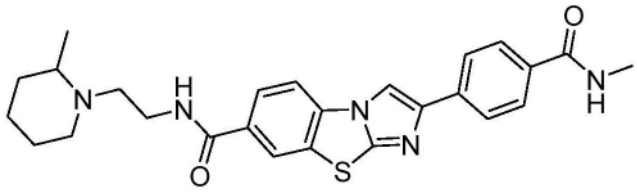
[2107] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始。收率8mg(5%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.57(t,J=6.0Hz,1H),8.52(dd,J=1.2,1.6Hz,1H),8.46-8.44(m,1H),8.06(s,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),3.24(d,J=6.0Hz,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),1.10(s,3H),0.52(dd,J=4.0,5.6Hz,2H),0.28(dd,J=4.0,5.6Hz,2H)。m/z:[ESI$^+$]419(M+H)$^+$,($C_{23}H_{22}N_4O_2S$)。

[2108] (R)-N-(1-环丙基乙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(274):

[2109] 

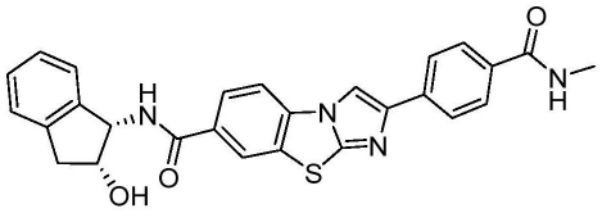
[2110] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始。收率38mg(21%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.51(t,J=1.2Hz,1H),8.46(m,2H),8.06(s,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.92(d,J=8.6Hz,2H),3.53-3.51(m,1H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),1.26(d,J=6.8Hz,3H),1.03-1.01(m,1H),0.49-0.47(m,1H),0.44-0.37(m,1H),0.35-0.33(m,1H),0.24-0.22(m,1H)。m/z:[ESI$^+$]419(M+H)$^+$,($C_{23}H_{22}N_4O_2S$)。

[2111] 2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(2-(2-甲基哌啶-1-基)乙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(262):

[2112] 

[2113] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始。收率22mg(11%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.56(t,J=5.6Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.46-8.44(m,1H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),3.50-3.35(m,2H),2.90-2.80(m,2H),2.80(d,J=4.4Hz,3H),2.50-2.18(m,3H),1.66-1.50(m,3H),1.50-1.38(m,1H),1.32-1.10(m,2H),1.06(d,J=6.2Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]476(M+H)$^+$,($C_{26}H_{29}N_5O_2S$)。

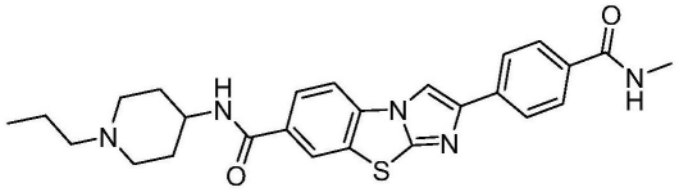
[2114] N-((1S,2R)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐(263):

[2115] 

[2116] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)开始。收率38mg(18%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.95(s,1H),8.67(d,J=1.6Hz,1H),8.49-8.41(m,2H),8.20(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),8.07(d,J=8.4Hz,1H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),7.29(dd,J=2.0,6.8Hz,2H),7.29-7.21(m,1H),7.25-7.17(m,1H),5.49(dd,J=5.2,8.6Hz,1H),5.15(d,J=4.4Hz,1H),4.57-4.54(m,1H),3.14(dd,J=5.2,16.2Hz,1H),2.92(dd,J=2.0,16.2Hz,1H),2.81(d,J=4.4Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]483(M+H)$^+$,($C_{27}H_{22}N_4O_3S$)。

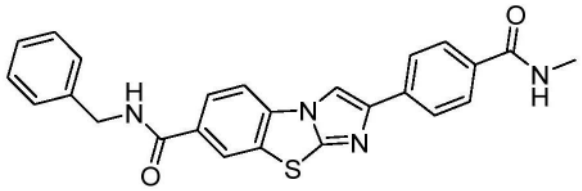
[2117] 2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(1-丙基哌啶-4-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻

唑-7-甲酰胺半甲酸盐(264)：

[2118] 

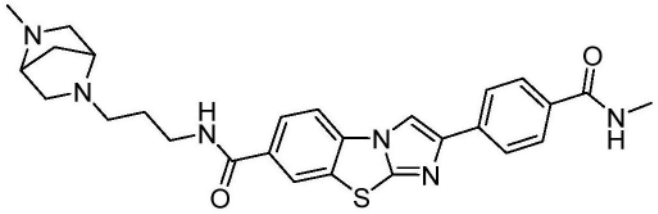
[2119] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg，0.427mmol)开始。收率37mg(18%)，作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H)，8.50(d,J＝1.2Hz,1H)，8.46-8.44(m,1H)，8.39(d,J＝7.6Hz,1H)，8.05(s,2H)，7.95(d,J＝8.6Hz,2H)，7.91(d,J＝8.6Hz,2H)，3.85-3.73(m,1H)，2.89(d,J＝11.2Hz,2H)，2.80(d,J＝4.4Hz,3H)，2.27(dd,J＝6.4,8.4Hz,2H)，2.05-1.95(m,2H)，1.87-1.78(m,2H)，1.59(dq,J＝3.8,12.4Hz,2H)，1.46-1.44(m,2H)，0.86(t,J＝7.2Hz,3H)。m/z：[ESI$^+$]476(M+H)$^+$，($C_{26}H_{29}N_5O_2S$)。

[2120] N-苄基-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(275)：

[2121] 

[2122] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(300mg，0.854mmol)开始。收率6mg(2%)，作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.18(t,J＝6.0Hz,1H)，8.94(s,1H)，8.57(s,1H)，8.46(q,J＝4.4Hz,1H)，8.10(d,J＝8.4Hz,1H)，8.07(d,J＝8.4Hz,1H)，7.95(d,J＝8.6Hz,2H)，7.92(d,J＝8.6Hz,2H)，7.42-7.31(m,4H)，7.27(dd,J＝2.4,5.6Hz,1H)，4.53(d,J＝5.8Hz,2H)，2.81(d,J＝4.4Hz,3H)。m/z：[ESI$^+$]441(M+H)$^+$，($C_{25}H_{20}N_4O_2S$)。

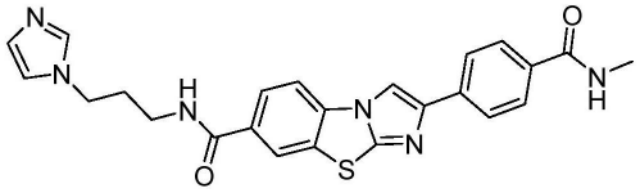
[2123] N-(3-(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(249)：

[2124] 

[2125] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg，0.427mmol)开始。收率21mg(9%)，作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H)，8.67(t,J＝5.6Hz,1H)，8.49(d,J＝1.6Hz,1H)，8.45(d,J＝4.4Hz,1H)，8.28(s,1H)，8.06(d,J＝8.4Hz,1H)，8.04(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H)，7.95(d,J＝8.6Hz,2H)，7.91(d,J＝8.6Hz,2H)，3.35-3.26(m,2H)，2.89(s,1H)，2.81(d,J＝4.4Hz,3H)，2.76-2.40(m,7H)，2.41(s,3H)，1.80-1.60(m,4H)。m/z：[ESI$^+$]503(M+H)$^+$，($C_{27}H_{30}N_6O_2S$)。

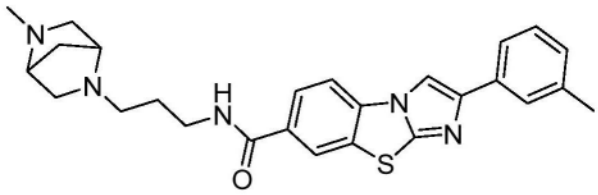
[2126] N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-

b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐(235)：

[2127] 

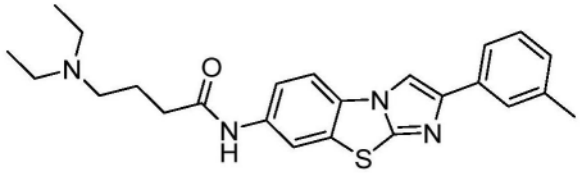
[2128] 从2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg，0.427mmol)开始。收率23mg(11％)，作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H)，8.65(t,J＝5.6Hz,1H)，8.51(d,J＝1.6Hz,1H)，8.45(q,J＝4.4Hz,1H)，8.07(d,J＝8.4Hz,1H)，8.04(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H)，7.95(d,J＝8.6Hz,2H)，7.91(d,J＝8.6Hz,2H)，7.74(s,1H)，7.26(s,1H)，6.94(s,1H)，4.07(t,J＝6.8Hz,2H)，3.33-3.27(m,2H)，2.81(d,J＝4.4Hz,3H)，2.00(q,J＝6.6Hz,2H)。m/z：[ESI$^+$]459(M+H)$^+$，($C_{24}H_{22}N_6O_2S$)。

[2129] N-(3-(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(248)：

[2130] 

[2131] 从2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(100mg,0.324mmol)开始。收率10mg(7％)，作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.80(s,1H)，8.68(t,J＝5.4Hz,1H)，8.47(d,J＝1.6Hz,1H)，8.05(d,J＝8.4Hz,1H)，8.01(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H)，7.71(s,1H)，7.67(d,J＝7.8Hz,1H)，7.33(dd,J＝1.6,7.6Hz,1H)，7.12(d,J＝7.6Hz,1H)，3.25(s,1H)，3.09(s,1H)，2.62-2.52(m,4H)，2.48-2.40(m,4H)，2.44(s,3H)，2.24(s,3H)，1.64-1.62(m,2H)，1.55(q,J＝9.6Hz,2H)。m/z：[ESI$^+$]460(M+H)$^+$，($C_{26}H_{29}N_5OS$)。

[2132] 4-(二乙基氨基)-N-(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)丁酰胺(266)：

[2133] 

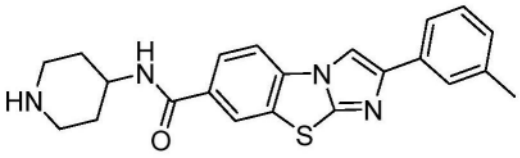
[2134] 从2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-氯化铵(150mg,0.475mmol)和4-(二乙基氨基)丁酸(103mg,0.647mmol)开始。收率12mg(5％)，作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.19(s,1H)，8.68(s,1H)，8.32(d,J＝2.0Hz,1H)，7.89(d,J＝8.6Hz,1H)，7.70(s,1H)，7.68-7.60(m,2H)，7.31(dd,J＝1.6,7.6Hz,1H)，7.10(d,J＝7.6Hz,1H)，2.49-2.35(m,8H)，2.37(s,3H)，1.73-1.71(m,2H)，0.95(t,J＝7.2Hz,6H)。m/z：[ESI$^+$]421(M+H)$^+$，($C_{24}H_{28}N_4OS$)。

[2135] 用于de-Boc的一般程序D：

[2136] 将相应的底物(1.00当量)在HCl于二氧六环(0.10M)中的4M溶液中的溶液在室温在氮气气氛下搅拌持续2h-16h。在完成后，将所得到的混合物在减压下浓缩，并且通过反相

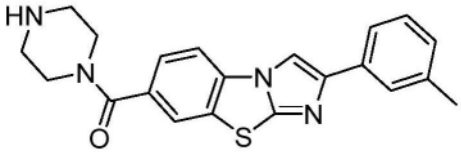
快速色谱法在添加NH_4HCO_3的情况下纯化，将产生母体产物，而在添加甲酸的情况下将产生作为甲酸盐形式的产物。收集包含期望的产物的级分，在减压下浓缩并冻干以产生相应的产物。

[2137] N-(哌啶-4-基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(140)：

[2138] 

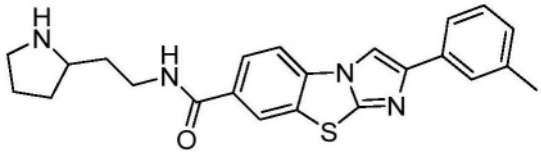
[2139] 从4-(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.41g,0.84mmol)开始;收率0.17g(52%)，作为灰白色固体。^{1}HNMR(400MHz,DMSO)δ8.81(s,1H),8.49(s,1H),8.39(d,J=7.8Hz,1H),8.04(s,2H),7.71(s,1H),7.66(d,J=7.8Hz,1H),7.33(t,J=7.6Hz,1H),7.12(d,J=7.4Hz,1H),3.92-3.80(m,1H),3.03-2.93(m,2H),2.60-2.50(m,2H),2.37(s,3H),1.82-1.72(m,2H),1.44(dq,J=4.0,11.8Hz,2H)。m/z:[ESI$^+$]391(M+H)$^+$,($C_{22}H_{22}N_4OS$)。

[2140] 哌嗪-1-基(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)甲酮(141)：

[2141] 

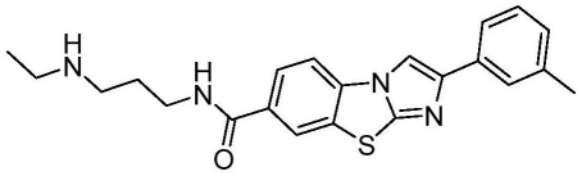
[2142] 从4-(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.42g,0.88mmol)开始;收率0.23g(69%)，作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.80(s,1H),8.12(d,J=1.6Hz,1H),8.01(d,J=8.4Hz,1H),7.71(s,1H),7.67(d,J=7.8Hz,1H),7.58(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.33(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),7.12(d,J=7.6Hz,1H),3.55(s,2H),3.33(s,2H),2.71(s,4H),2.37(s,3H)。m/z:[ESI$^+$]377(M+H)$^+$,($C_{21}H_{20}N_4OS$)。

[2143] N-(2-(吡咯烷-2-基)乙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(156)：

[2144] 

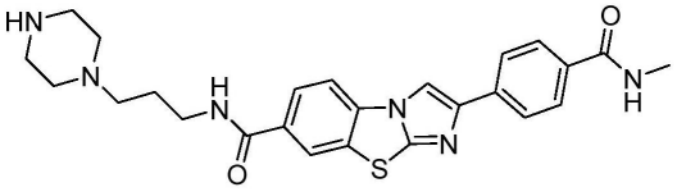
[2145] 从2-(2-(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.396mmol)开始。收率45mg(28%)，作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.81(s,1H),8.77(t,J=5.6Hz,1H),8.50(s,1H),8.06-8.02(m,2H),7.72(s,1H),7.67(d,J=7.8Hz,1H),7.33(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),7.13(d,J=7.6Hz,1H),3.34-3.26(m,2H),3.10-3.08(m,1H),2.94-2.90(m,1H),2.84-2.80(m,1H),2.38(s,3H),1.98-1.86(m,1H),1.81-1.51(m,4H),1.29(qd,J=8.4,12.2Hz,1H)。m/z:[ESI$^+$]405(M+H)$^+$,($C_{23}H_{24}N_4OS$)。

[2146] N-(3-(乙基氨基)丙基)-2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(155)：

[2147] 

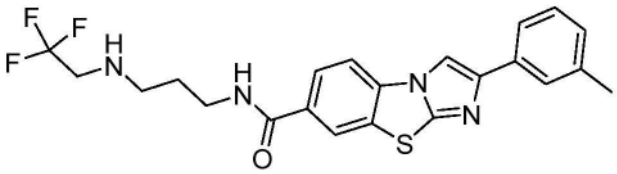
[2148] 从乙基(3-(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,0.812mmol)开始。收率120mg(38%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.81(d,J=1.2Hz,1H),8.73(t,J=5.6Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.05(d,J=8.4Hz,1H),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.72(s,1H),7.67(d,J=7.8Hz,1H),7.33(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),7.13(d,J=7.6Hz,1H),3.38-3.34(m,2H),2.64-2.53(m,4H),2.38(s,3H),1.70-1.68(m,2H),1.03(t,J=7.2Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]393(M+H)$^+$,($C_{22}H_{24}N_4OS$)。

[2149] 2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌嗪-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(175):

[2150] 

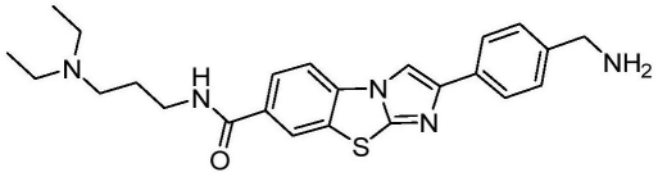
[2151] 从4-(3-(2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.173mmol)开始。收率21mg(25%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.63(t,J=5.6Hz,1H),8.50(d,J=1.6Hz,1H),8.46(q,J=4.4Hz,1H),8.05(d,J=8.4Hz,1H),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),3.31-3.26(m,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.72(t,J=4.8Hz,4H),2.40-2.36(m,6H),1.72-1.70(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]477(M+H)$^+$,($C_{25}H_{28}N_6O_2S$)。

[2152] 2-(间甲苯基)-N-(3-((2,2,2-三氟乙基)氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(178):

[2153] 

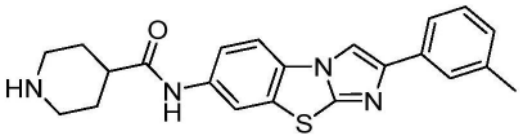
[2154] 从(3-(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)丙基)(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,0.732mmol)开始。收率180mg(55%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.81(s,1H),8.60(t,J=5.6Hz,1H),8.48(d,J=1.6Hz,1H),8.05(d,J=8.4Hz,1H),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.72(d,J=1.8Hz,1H),7.67(d,J=7.8Hz,1H),7.33(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),7.13(d,J=7.5Hz,1H),3.36(t,J=7.0Hz,2H),3.24(q,J=10.2Hz,2H),2.68(t,J=7.0Hz,2H),2.38(s,3H),1.70-1.68(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]447(M+H)$^+$,($C_{22}H_{21}F_3N_4OS$)。

[2155] 2-(4-(氨基甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(163):

[2156] 

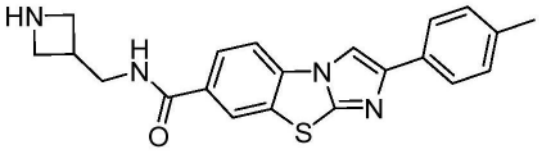
[2157] 从(4-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(1.00g,1.87mmol)开始。收率98mg(12%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.83(s,1H),8.65(t,J=6.0Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.34(s,1H),8.05(d,J=8.4Hz,1H),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.88(d,J=8.0Hz,2H),7.50(d,J=8.0Hz,2H),3.96(s,2H),3.36-3.30(m,2H),2.50-2.46(m,6H),1.70(p,J=7.2Hz,2H),0.98(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]436(M+H)$^+$,($C_{24}H_{29}N_5OS$)。

[2158] N-(2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)哌啶-4-甲酰胺(168):

[2159] 

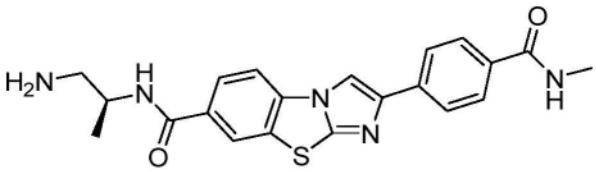
[2160] 从4-((2-(间甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg,0.306mmol)开始。收率30mg(25%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.13(br s,1H),8.69(s,1H),8.33(d,J=2.0Hz,1H),7.89(d,J=8.8Hz,1H),7.70(d,J=2.0Hz,1H),7.68-7.62(m,2H),7.31(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),7.10(d,J=7.2Hz,1H),3.04-2.96(m,2H),2.55-2.53(m,1H),2.49-2.41(m,2H),2.37(s,3H),1.71(d,J=12.4Hz,2H),1.54(dq,J=4.0,12.2Hz,2H)。m/z:[ESI$^+$]391(M+H)$^+$,($C_{22}H_{22}N_4OS$)。

[2161] N-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(117):

[2162] 

[2163] 从3-((2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.35g,0.73mmol)开始。收率18mg(7%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.71(d,J=1.6Hz,1H),8.37(s,1H),7.96(d,J=8.4Hz,1H),7.91(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.76(d,J=8.0Hz,2H),7.25(d,J=8.0Hz,2H),4.61(br s,1H),3.48(dd,J=4.4,13.2Hz,2H),3.40(d,J=6.4Hz,2H),3.11(dd,J=8.6,13.6Hz,2H),2.34(s,3H),1.83(s,1H)。m/z:[ESI$^+$]377(M+H)$^+$,($C_{21}H_{20}N_4OS$)。

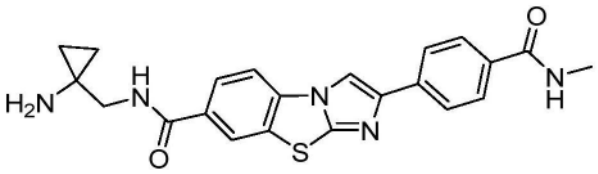
[2164] (S)-N-(1-氨基丙-2-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(220):

[2165] 

[2166] 从(S)-(2-(2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺

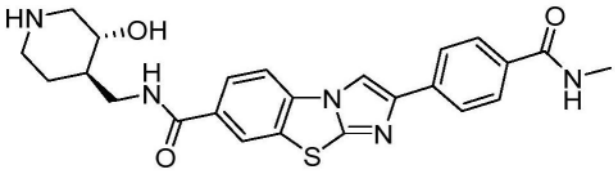
基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.296mmol)开始。收率30mg(25%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.62(d,J=7.8Hz,1H),8.56(d,J=1.6Hz,1H),8.45(q,J=4.4Hz,1H),8.36(s,1H),8.10(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.92(d,J=8.6Hz,2H),4.19(q,J=6.6Hz,1H),2.87(d,J=6.4Hz,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),1.21(d,J=6.6Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]408(M+H)$^+$,($C_{22}H_{23}N_5O_4S$)。

[2167] N-((1-氨基环丙基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(251):

[2168] 

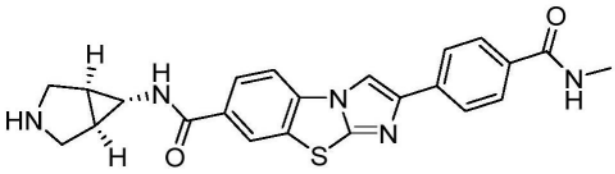
[2169] 从(1-((2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)甲基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.289mmol)开始。收率10mg(8%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.81(t,J=5.6Hz,1H),8.56(d,J=1.6Hz,1H),8.46(q,J=4.4Hz,1H),8.05(d,J=8.4Hz,1H),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),3.43(d,J=5.6Hz,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),0.72-0.59(m,4H)。m/z:[ESI$^+$]420(M+H)$^+$,($C_{22}H_{21}N_5O_2S$)。

[2170] N-(((3R,4R)-3-羟基哌啶-4-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(196):

[2171] 

[2172] 从(3R,4R)-3-羟基-4-((2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg,0.266mmol)开始。收率27mg(20%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.59(s,1H),8.52(s,1H),8.45(q,J=4.4Hz,1H),8.32(s,1H),8.06(s,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),3.61(d,J=11.8Hz,1H),3.36(s,1H),3.28(dt,J=7.2,14.0Hz,1H),3.11(d,J=11.4Hz,1H),3.02(d,J=12.2Hz,1H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.55-2.50(m,1H),2.44(d,J=10.6Hz,1H),1.82(d,J=13.4Hz,1H),1.64(s,1H),1.28(s,1H)。m/z:[ESI$^+$]464(M+H)$^+$,($C_{24}H_{25}N_5O_3S$)。

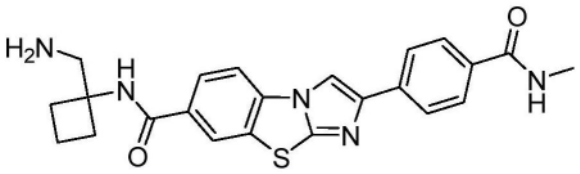
[2173] N-((1R,5S,6s)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(253):

[2174] 

[2175] 从(1R,5S,6s)-6-(2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(100mg,0.188mmol)开始。收率11mg

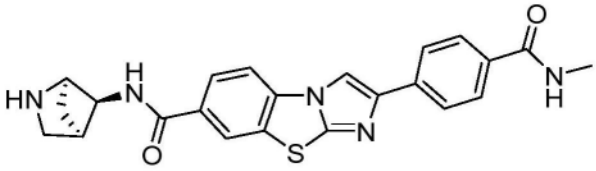
(12%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.97-8.89(m,1H),8.61(d,J=11.8Hz,1H),8.51-8.43(m,2H),8.07-7.98(m,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),3.15(s,2H),3.05-2.92(m,2H),2.86(s,1H),2.81(d,J=4.0Hz,3H),1.78(d,J=12.4Hz,2H)。m/z:[ESI$^+$]432(M+H)$^+$,($C_{23}H_{21}N_5O_2S$)。

[2176] N-(1-(氨基甲基)环丁基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(199):

[2177] 

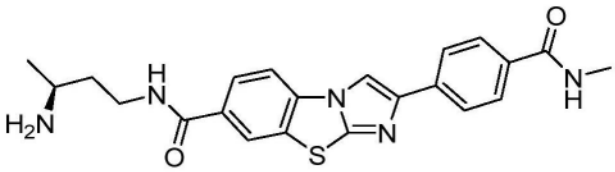
[2178] 从((1-(2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)环丁基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(130mg,0.244mmol)开始。收率24mg(23%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.92(s,1H),8.51(d,J=1.6Hz,1H),8.44(q,J=4.4Hz,1H),8.39(d,J=7.4Hz,1H),8.06(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),8.03(d,J=8.4Hz,1H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.92(d,J=8.6Hz,2H),2.94(s,1H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.31(dq,J=5.2,9.6Hz,2H),2.18-2.05(m,2H),1.91-1.67(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]434(M+H)$^+$,($C_{23}H_{23}N_5O_2S$)。

[2179] N-((1R,4R,5S)-2-氮杂双环[2.1.1]己-5-基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(238):

[2180] 

[2181] 从(1R,4R,5S)-5-(2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)-2-氮杂双环[2.1.1]己烷-2-甲酸叔丁酯(150mg,0.282mmol)开始。收率31mg(25%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.92(s,1H),8.50(s,1H),8.45(q,J=4.4Hz,1H),8.13-8.07(m,1H),8.03(s,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),3.71(s,1H),3.59(d,J=5.2Hz,1H),2.85-2.81(m,6H),1.44(d,J=7.2Hz,1H),1.04(d,J=7.2Hz,1H)。m/z:[ESI$^+$]432(M+H)$^+$,($C_{23}H_{21}N_5O_2S$)。

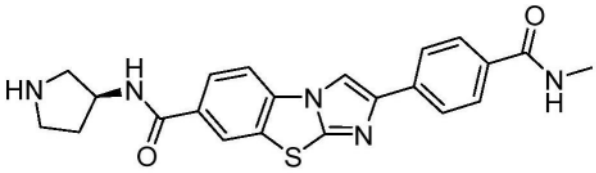
[2182] (S)-N-(3-氨基丁基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(200):

[2183] 

[2184] 从(S)-(4-(2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.288mmol)开始。收率32mg(26%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.72(t,J=5.6Hz,1H),8.49(s,1H),8.46(q,J=4.4Hz,1H),8.10-7.99(m,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),3.45-3.35(m,2H),

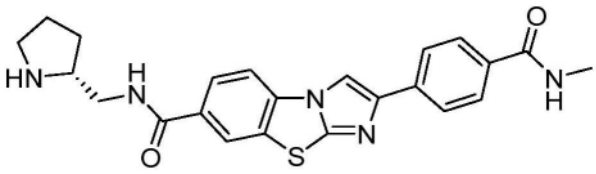
2.92-2.84(m,1H),2.81(d,J＝4.4Hz,4H),1.66-1.40(m,2H),1.03(d,J＝6.4Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]422(M+H)$^+$,($C_{22}H_{23}N_5O_2S$)。

[2185] (S)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(吡咯烷-3-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(222):

[2186] 

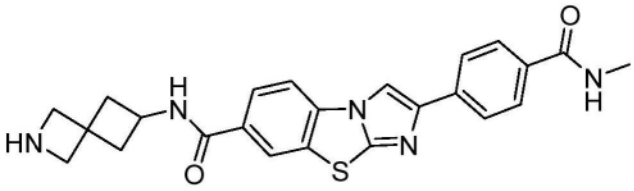
[2187] 从(S)-3-(2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(110mg,0.212mmol)开始。收率31mg(35%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.69(d,J＝6.8Hz,1H),8.53(d,J＝1.6Hz,1H),8.45(q,J＝4.4Hz,1H),8.06(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H),8.03(d,J＝8.4Hz,1H),7.95(d,J＝8.6Hz,2H),7.91(d,J＝8.6Hz,2H),4.52-4.35(m,1H),3.62-3.50(m,1H),3.10-2.95(m,1H),2.90-2.73(m,1H),2.81(d,J＝4.4Hz,3H),2.14(s,1H),2.10-1.90(m,1H),1.76(s,1H)。m/z:[ESI$^+$]420(M+H)$^+$,($C_{22}H_{21}N_5O_2S$)。

[2188] (R)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(吡咯烷-2-基甲基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(224):

[2189] 

[2190] 从(R)-2-((2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(150mg,0.281mmol)开始。收率:87mg(65%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.43(s,1H),8.91(s,1H),8.56(s,1H),8.47(q,J＝4.4Hz,1H),8.46(s,1H),8.11(d,J＝8.6Hz,1H),8.05(d,J＝8.6Hz,1H),7.95(d,J＝8.6Hz,2H),7.91(d,J＝8.6Hz,2H),3.59(dd,J＝4.8,14.2Hz,2H),3.46(d,J＝10.0Hz,1H),3.12(t,J＝6.8Hz,1H),3.08(t,J＝6.8Hz,1H),2.81(d,J＝4.4Hz,3H),2.01-1.99(m,1H),1.90-1.73(m,2H),1.60(dq,J＝7.8,16.0Hz,1H)。m/z:[ESI$^+$]434(M+H)$^+$,($C_{23}H_{23}N_5O_2S$)。

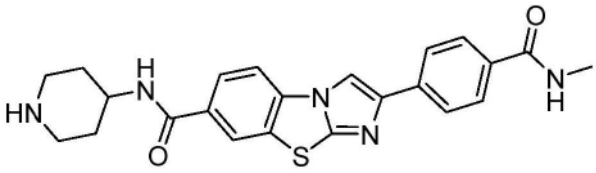
[2191] 2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(241):

[2192] 

[2193] 从6-(2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(120mg,0.220mmol)开始。收率14mg(13%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.76(d,J＝7.2Hz,1H),8.49(s,1H),8.46(q,J＝4.4Hz,1H),8.44(s,1H),8.06(d,J＝8.6Hz,1H),8.03(d,J＝8.6Hz,1H),7.95(d,J＝8.6Hz,2H),7.91(d,J＝8.6Hz,2H),4.32-4.28(m,1H),3.92(s,2H),3.81(s,2H),2.81(d,J＝

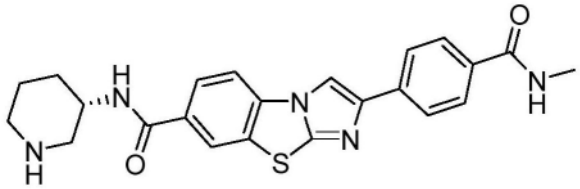
4.4Hz,3H),2.60-2.55(m,2H),2.32-2.20(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]446(M+H)$^+$,($C_{24}H_{23}N_5O_2S$)。

[2194] 2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(哌啶-4-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(185):

[2195] 

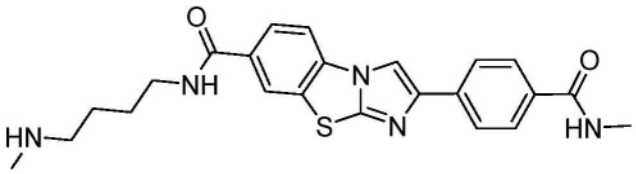
[2196] 从4-(2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(120mg,0.225mmol)开始。收率24mg(25%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.51(s,1H),8.46(q,J=4.4Hz,1H),8.41(d,J=7.6Hz,1H),8.05(s,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),3.92-3.80(m,1H),2.99(qd,J=3.8,11.2Hz,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.60-2.56(m,2H),1.84-1.74(m,2H),1.46(dq,J=4.0,12.0Hz,2H)。m/z:[ESI$^+$]434(M+H)$^+$,($C_{23}H_{23}N_5O_2S$)。

[2197] (S)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(哌啶-3-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(227):

[2198] 

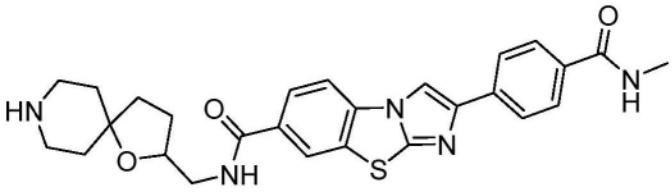
[2199] 从(S)-3-(2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg,0.281mmol)开始。收率60mg(45%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.54(s,2H),8.45(q,J=4.4Hz,1H),8.33(s,1H),8.07(s,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),4.09-4.01(m,1H),3.17(dd,J=4.0,12.0Hz,1H),3.03-2.96(m,1H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.68-2.60(m,2H),1.92-1.90(m,1H),1.84-1.77(m,1H),1.59(t,J=9.2Hz,2H)。m/z:[ESI$^+$]434(M+H)$^+$,($C_{23}H_{23}N_5O_2S$)。

[2200] N-(4-(甲基氨基)丁基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(229):

[2201] 

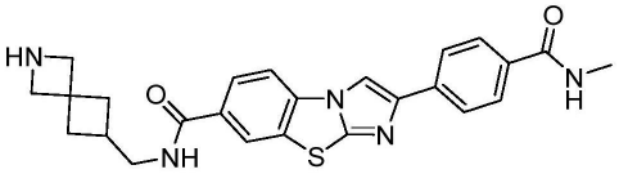
[2202] 从甲基(4-(2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)丁基)氨基甲酸叔丁酯(220mg,0.411mmol)开始。收率16mg(9%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.70(s,1H),8.51(s,1H),8.46(q,J=4.4Hz,1H),8.40(s,1H),8.06(s,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),3.33-3.31(m,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.75(s,2H),2.43(s,3H),1.59(s,4H)。m/z:[ESI$^+$]436(M+H)$^+$,($C_{23}H_{25}N_5O_2S$)。

[2203] N-((1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(230):

[2204] 

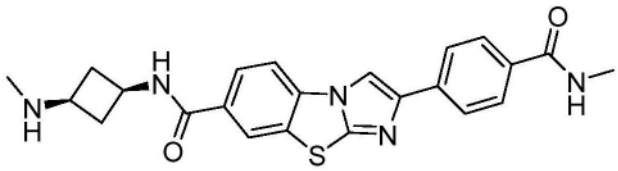
[2205] 从2-((2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)甲基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(160mg,0.265mmol)开始。收率44mg(30%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.68(d,J=6.0Hz,1H),8.52(d,J=1.2Hz,1H),8.47(q,J=4.4Hz,1H),8.40(s,1H),8.09-8.03(m,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),4.13-4.11(m,1H),3.46-3.30(m,2H),3.06-2.87(m,4H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.07-1.97(m,1H),1.81-1.72(m,3H),1.65(d,J=10.6Hz,4H)。m/z:[ESI$^+$]504(M+H)$^+$,($C_{27}H_{29}N_5O_3S$)。

[2206] N-((2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)甲基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(272):

[2207] 

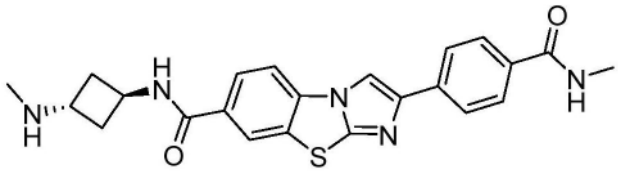
[2208] 从6-((2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(150mg,0.268mmol)开始。收率40mg(32%),作为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.80(s,1H),8.44(d,J=1.2Hz,1H),8.27(t,J=6.0Hz,1H),8.14(d,J=4.8Hz,1H),8.03(d,J=1.2Hz,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),3.53(s,2H),3.48(s,2H),3.32(dd,J=5.6,7.2Hz,2H),2.84(d,J=4.4Hz,3H),2.40(p,J=7.4Hz,1H),2.27-2.17(m,2H),1.95-1.84(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]460(M+H)$^+$,($C_{25}H_{25}N_5O_2S$)。

[2209] N-((1s,3s)-3-(甲基氨基)环丁基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(246):

[2210] 

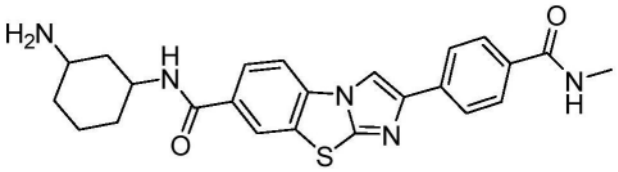
[2211] 从甲基((1s,3s)-3-(2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.187mmol)开始。收率16mg(18%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.98(d,J=7.2Hz,1H),8.92(s,1H),8.53(d,J=1.6Hz,1H),8.46(q,J=4.4Hz,1H),8.09(d,J=8.6Hz,1H),8.05(d,J=8.6Hz,1H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),4.28-4.15(m,1H),3.16-3.14(m,1H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.62-2.58(m,2H),2.34(s,3H),2.09(dq,J=3.2,10.6Hz,2H)。m/z:[ESI$^+$]434(M+H)$^+$,($C_{23}H_{23}N_5O_2S$)。

[2212] N-((1r,3r)-3-(甲基氨基)环丁基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(247):

[2213] 

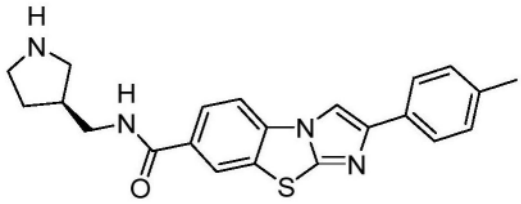
[2214] 从甲基((1r,3r)-3-(2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.375mmol)开始。收率99mg(61%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.75(d,J=7.2Hz,1H),8.50(s,1H),8.45(q,J=4.4Hz,1H),8.06(s,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),4.57-4.42(m,1H),3.23-3.20(m,1H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.24-2.16(m,2H),2.21(s,3H),2.09(dt,J=4.0,8.2Hz,2H)。m/z:[ESI$^+$]434(M+H)$^+$,($C_{23}H_{23}N_5O_2S$)。

[2215] N-(3-氨基环己基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(270):

[2216] 

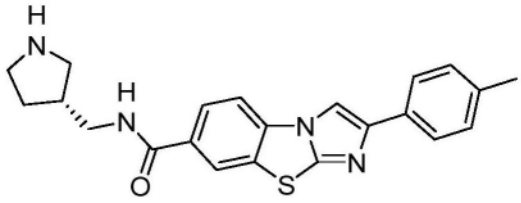
[2217] 从(3-(2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.274mmol)开始。收率12mg(9%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.95(s Hz,1H),8.52(s,1H),8.46(q,J=4.4Hz,1H),8.37(s,1H),8.29(d,J=7.2Hz,1H),8.06(s,2H),7.95(d,J=8.6Hz,2H),7.91(d,J=8.6Hz,2H),4.30(s,0.8H),3.90(s,0.2H),3.30-3.26(m,0.8H),3.10-3.00(m,0.2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),1.93-1.80(m,1H),1.75-1.62(m,4H),1.55(s,1H),1.45(s,1H),1.38-1.21(m,1H)。(比例为1:4的顺式异构体/反式异构体的混合物)。m/z:[ESI$^+$]448(M+H)$^+$,($C_{24}H_{25}N_5O_2S$)。

[2218] (S)-N-(吡咯烷-3-基甲基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(114):

[2219] 

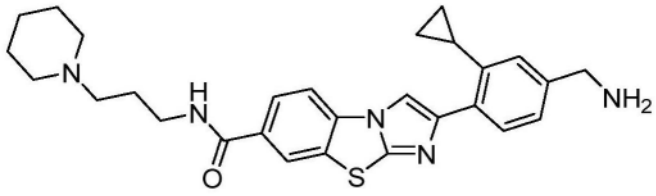
[2220] 从3-((2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(400mg,0.203mmol)开始。收率14mg(4%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.85(s,1H),8.76(s,1H),8.51(s,1H),8.40(s,1H),8.04(s,2H),7.77(d,J=8.0Hz,2H),7.26(d,J=8.0Hz,2H),3.44-3.29(m,3H),3.22-3.13(m,2H),3.09-2.98(m,1H),2.89(s,1H),2.34(s,3H),1.97(dq,J=7.6,13.6Hz,1H),1.63(dq,J=7.6,14.4Hz,1H)。m/z:[ESI$^+$]391(M+H)$^+$,($C_{22}H_{22}N_4OS$)。

[2221] (R)-N-(吡咯烷-3-基甲基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(116):

[2222] 

[2223] 从3-((2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(400mg,0.815mmol)开始。收率23mg(7%),作为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.85(s,1H),8.76(s,1H),8.51(s,1H),8.40(s,1H),8.04(s,2H),7.77(d,J=8.0Hz,2H),7.26(d,J=8.0Hz,2H),3.44-3.29(m,3H),3.22-3.13(m,2H),3.09-2.98(m,1H),2.89(s,1H),2.34(s,3H),1.97(dq,J=7.6,13.6Hz,1H),1.63(dq,J=7.6,14.4Hz,1H)。m/z:[ESI$^+$]391(M+H)$^+$,($C_{22}H_{22}N_4OS$)。

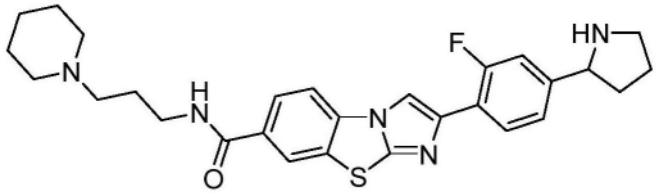
[2224] 2-(4-(氨基甲基)-2-环丙基苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺二甲酸盐(370)

[2225] 

[2226] 化合物2-(4-(氨基甲基)-2-环丙基苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺二甲酸盐由(3-环丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.170mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅黄色固体被分离。

[2227] 收率23mg(24%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.69-8.65(m,2H),8.50(d,J=1.6Hz,1H),8.42-8.29(m,1.74H,甲酸),8.23(d,J=8.4Hz,1H),8.08-7.99(m,1H),7.93(dd,J=2.0,8.0Hz,1H),7.36-7.27(m,1H),7.25-7.17(m,1H),3.98-3.94(m,2H),3.38 -3.31(m,2H),2.55-2.53(m,7H),1.80-1.66(m,2H),1.55-1.47(m,4H),1.45-1.35(m,2H),1.17-1.07(m,2H),0.84-0.72(m,2H)。未观察到NH_2质子。m/z:[ESI$^+$]488(M+H)$^+$,($C_{28}H_{33}N_5OS$)。

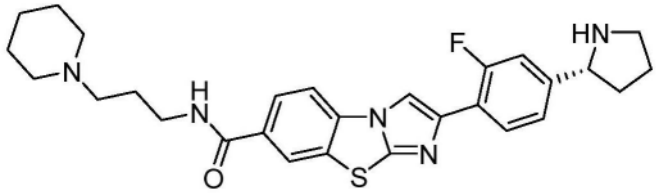
[2228] 2-(2-氟-4-(吡咯烷-2-基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺二甲酸盐(416)

[2229] 

[2230] 化合物2-(2-氟-4-(吡咯烷-2-基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺二甲酸盐由2-(3-氟-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(300mg,0.495mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为黄色固体被分离。

[2231] 收率32mg(11%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.75-8.67(m,2H),8.50(d,J=1.6Hz,1H),8.36-8.29(m,2H,甲酸),8.27(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),8.16-8.12(m,1H),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.45(dd,J=1.6,12.4Hz,1H),7.37(d,J=8.0Hz,1H),4.51-4.32(m,1H),3.39-3.30(m,2H),3.28-3.10(m,2H),2.65-2.53(m,6H),2.35-2.26(m,1H),2.06-1.72(m,5H),1.64-1.51(m,4H),1.47-1.36(m,2H)。未观察到脂肪族NH质子。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-112.83。m/z:[ESI^{+}]506(M+H)$^{+}$,($C_{28}H_{32}FN_5OS$)。

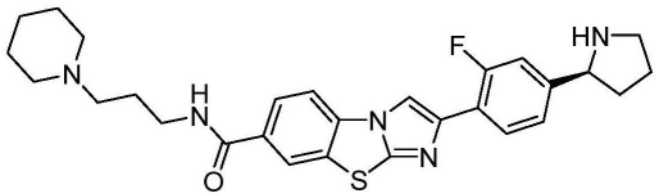
[2232] (R)-2-(2-氟-4-(吡咯烷-2-基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺二盐酸盐(417)

[2233] 

[2234] 化合物(R)-2-(2-氟-4-(吡咯烷-2-基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺二盐酸盐由(R)-2-(3-氟-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(130mg,0.215mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[2235] 收率64mg(52%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.26(br s,2H,NH_2^{+}),9.18(br s,1H,NH^{+}),8.92(t,J=5.6Hz,1H),8.80(d,J=3.6Hz,1H),8.58(d,J=1.6Hz,1H),8.31(d,J=8.4Hz,1H),8.26-8.15(m,1H),8.10(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.63(dd,J=1.6,12.4Hz,1H),7.48(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),4.66-4.55(m,1H),3.47-3.34(m,5H),3.34-3.24(m,1H),3.14-3.03(m,2H),2.91-2.78(m,2H),2.48-2.36(m,1H),2.19-1.92(m,5H),1.84-1.75(m,4H),1.74-1.65(m,1H),1.45-1.30(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-112.75。m/z:[ESI^{+}]506(M+H)$^{+}$,($C_{28}H_{32}FN_5OS$)。

[2236] (S)-2-(2-氟-4-(吡咯烷-2-基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺二盐酸盐(418)

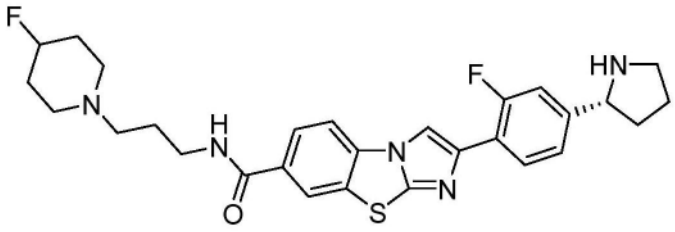
[2237] 

[2238] 化合物(S)-2-(2-氟-4-(吡咯烷-2-基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺二盐酸盐由(S)-2-(3-氟-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(130mg,0.215mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[2239] 收率86mg(69%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.26(br s,2H,NH_2^{+}),9.18(br s,1H,NH^{+}),8.92(t,J=5.6Hz,1H),8.80(d,J=3.6Hz,1H),8.58(d,J=1.6Hz,1H),8.31(d,J=8.4Hz,1H),8.26-8.15(m,1H),8.10(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.63(dd,J=1.6,12.4Hz,1H),

7.48(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H),4.66-4.55(m,1H),3.47-3.34(m,5H),3.34-3.24(m,1H),3.14-3.03(m,2H),2.91-2.78(m,2H),2.48-2.36(m,1H),2.19-1.92(m,5H),1.84-1.75(m,4H),1.74-1.65(m,1H),1.45-1.30(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-112.75。m/z:[ESI$^+$]506(M+H)$^+$,($C_{28}H_{32}FN_5OS$)。

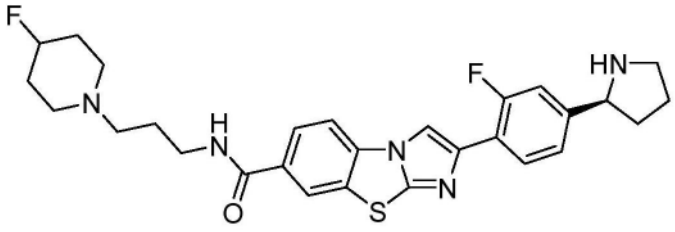
[2240] (R)-2-(2-氟-4-(吡咯烷-2-基)苯基)-N-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺二盐酸盐(419)

[2241] 

[2242] 化合物(R)-2-(2-氟-4-(吡咯烷-2-基)苯基)-N-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺二盐酸盐由(R)-2-(3-氟-4-(7-((3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.321mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅黄色固体被分离。

[2243] 收率123mg(64%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.72(br s,1H,NH$^+$),10.20(br s,1H,NH$^+$),9.14(br s,1H,NH$^+$),8.88(t,J＝5.6Hz,1H),8.80(d,J＝3.6Hz,1H),8.57(d,J＝1.6Hz,1H),8.31(d,J＝8.4Hz,1H),8.27-8.15(m,1H),8.09(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H),7.62(dd,J＝1.6,12.4Hz,1H),7.48(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H),5.01(d,J＝48.0Hz,0.70H),4.93-4.70(m,0.30H),4.67-4.55(m,1H),3.58-3.48(m,1H),3.48-3.35(m,4H),3.35-3.22(m,1H),3.21-2.96(m,4H),2.47-2.36(m,1H),2.30-1.95(m,9H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-112.76,-175.58(0.30F),-186.62(0.70F)。m/z:[ESI$^+$]524(M+H)$^+$,($C_{28}H_{31}F_2N_5OS$)。

[2244] (S)-2-(2-氟-4-(吡咯烷-2-基)苯基)-N-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺二盐酸盐(420)

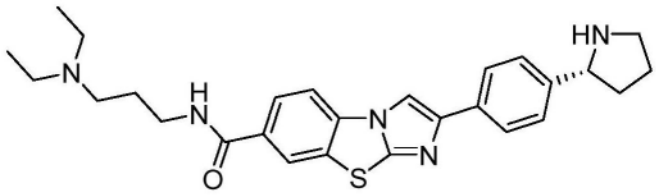
[2245] 

[2246] 化合物(S)-2-(2-氟-4-(吡咯烷-2-基)苯基)-N-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺二盐酸盐由(S)-2-(3-氟-4-(7-((3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.321mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅黄色固体被分离。

[2247] 收率116mg(61%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.72(br s,1H,NH$^+$),10.20(br s,1H,NH$^+$),9.14(br s,1H,NH$^+$),8.88(t,J＝5.6Hz,1H),8.80(d,J＝3.6Hz,1H),8.57(d,J＝1.6Hz,1H),8.31(d,J＝8.4Hz,1H),8.27-8.15(m,1H),8.09(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H),7.62(dd,J＝1.6,12.4Hz,1H),7.48(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H),5.01(d,J＝48.0Hz,0.70H),4.93-

4.70(m,0.30H),4.67-4.55(m,1H),3.58-3.48(m,1H),3.48-3.35(m,4H),3.35-3.22(m,1H),3.21-2.96(m,4H),2.47-2.36(m,1H),2.30-1.95(m,9H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-112.76,-175.58(0.30F),-186.62(0.70F)。m/z:[ESI$^+$]524(M+H)$^+$,($C_{28}H_{31}F_2N_5OS$)。

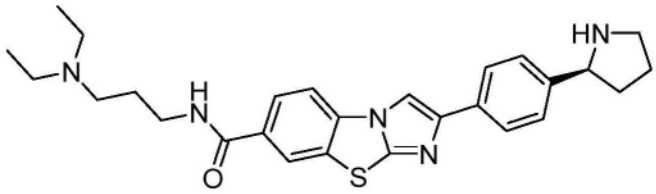
[2248] (R)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(吡咯烷-2-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺二盐酸盐(414)

[2249] 

[2250] 化合物(R)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(吡咯烷-2-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺二盐酸盐由(R)-2-(4-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.347mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为白色固体被分离。

[2251] 收率79mg(41%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.94(br s,2H,NH_2^+),8.91(s,1H),8.99-8.82(m,2H),8.56(s,1H),8.14-8.06(m,2H),7.95(d,J=8.0Hz,2H),7.61(d,J=8.0Hz,2H),4.63-4.52(m,1H),3.46-3.26(m,4H),3.19-3.05(m,6H),2.45-2.37(m,1H),2.20-2.00(m,3H),1.99-1.88(m,2H),1.22(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]476(M+H)$^+$,($C_{27}H_{33}N_5OS$)。

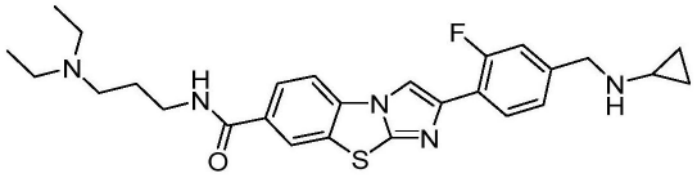
[2252] (S)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(吡咯烷-2-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺二盐酸盐(415)

[2253] 

[2254] 化合物(S)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(吡咯烷-2-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺二盐酸盐由(S)-2-(4-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.347mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[2255] 收率113mg(59%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.37-9.98(m,2H,NH_2^+),9.08-8.85(m,3H),8.58(s,1H),8.14-8.06(m,2H),7.94(d,J=8.0Hz,2H),7.62(d,J=8.0Hz,2H),4.63-4.52(m,1H),3.48-3.25(m,4H),3.20-3.01(m,6H),2.46-2.36(m,1H),2.20-1.89(m,5H),1.22(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]476(M+H)$^+$,($C_{27}H_{33}N_5OS$)。

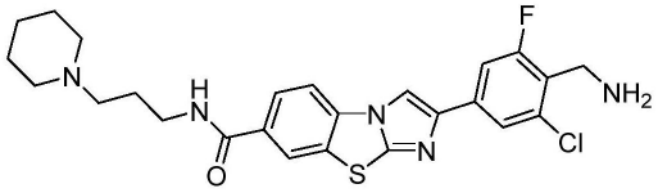
[2256] 2-(4-((环丙基氨基)甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(331)

[2257] 

[2258] 化合物2-(4-((环丙基氨基)甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺由环丙基(4-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯(2.40g,4.04mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[2259] 收率779mg(39%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.67(d,J=3.6Hz,1H),8.61(t,J=5.6Hz,1H),8.48(d,J=1.6Hz,1H),8.25(d,J=8.4Hz,1H),8.10-8.04(m,1H),8.00(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.32-7.21(m,2H),3.76(s,2H),3.38-3.33(m,2H),2.85(br s,1H),2.49-2.42(m,6H),2.10-2.01(m,1H),1.74-1.60(m,2H),0.96(t,J=7.2Hz,6H),0.40-0.33(m,2H),0.30-0.22(m,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-114.23。m/z:[ESI^{+}]494(M+H)$^{+}$,($C_{27}H_{32}FN_5OS$)。

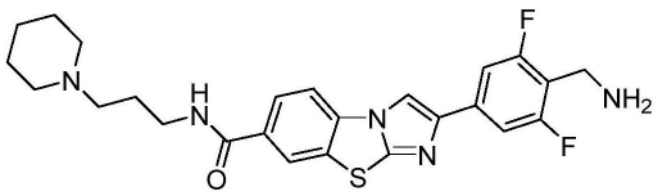
[2260] 2-(4-(氨基甲基)-3-氯-5-氟苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐(384)

[2261] 

[2262] 化合物2-(4-(氨基甲基)-3-氯-5-氟苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐由(2-氯-6-氟-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.333mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[2263] 收率24mg(12%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.00(s,1H),8.75-8.65(m,1H),8.51(d,J=1.6Hz,1H),8.31-8.22(m,1.98H,甲酸),8.07-7.95(m,2H),7.81(s,1H),7.69-7.63(m,1H),3.99-3.85(m,2H),3.38-3.26(m,2H),2.48-2.36(m,6H),1.81-1.66(m,2H),1.61-1.47(m,4H),1.45-1.34(m,2H)。未观察到NH_2质子。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-113.53。m/z:[ESI^{+}]500,502(M+H)$^{+}$,($C_{25}H_{27}ClFN_5OS$)。

[2264] 2-(4-(氨基甲基)-3,5-二氟苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐(383)

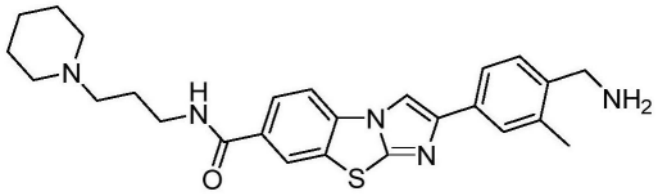
[2265] 

[2266] 化合物2-(4-(氨基甲基)-3,5-二氟苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑

并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐由(2,6-二氟-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,0.514mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[2267] 收率35mg(12%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.96(s,1H),8.68(t,J=5.6Hz,1H),8.51(d,J=1.6Hz,1H),8.26(s,2.17H,甲酸),8.04(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.98(d,J=8.4Hz,1H),7.56(m,2H),3.88(s,2H),3.39-3.27(m,2H),2.50-2.32(m,6H),1.83-1.69(m,2H),1.63-1.49(m,4H),1.46-1.32(m,2H)。未观察到NH_2质子。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-115.07。m/z:[ESI$^+$]484(M+H)$^+$,($C_{25}H_{27}F_2N_5OS$)。

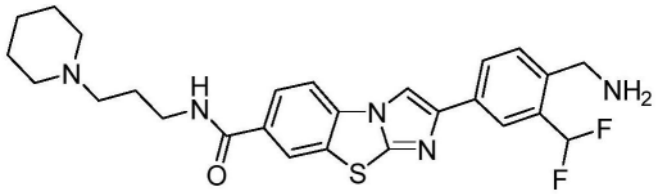
[2268] 2-(4-(氨基甲基)-3-甲基苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐(381)

[2269] 

[2270] 化合物2-(4-(氨基甲基)-3-甲基苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐由(2-甲基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(251mg,0.447mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为棕色固体被分离。

[2271] 收率82mg(33%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.82(s,1H),8.67(t,J=5.6Hz,1H),8.49(s,1H),8.32(s,2.18H,甲酸),8.04(s,2H),7.76-7.70(m,2H),7.45(d,J=8.0Hz,1H),3.98(s,2H),3.38-3.28(m,2H),2.48-2.36(m,9H),1.78-1.69(m,2H),1.58-1.48(m,4H),1.45-1.35(m,2H)。未观察到NH_2质子。m/z:[ESI$^+$]462(M+H)$^+$,($C_{26}H_{31}N_5OS$)。

[2272] 2-(4-(氨基甲基)-3-(二氟甲基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐(379)

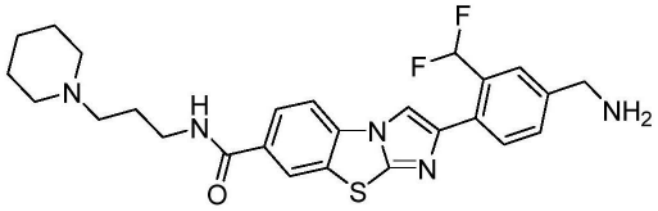
[2273] 

[2274] 化合物2-(4-(氨基甲基)-3-(二氟甲基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐由(2-(二氟甲基)-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.167mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅黄色固体被分离。

[2275] 收率20mg(21%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.95(s,1H),8.69(t,J=5.6Hz,1H),8.50(d,J=1.6Hz,1H),8.29(s,1.42H,甲酸),8.13-8.00(m,4H),7.67(d,J=8.0Hz,1H),7.38(t,J=54.8Hz,1H),4.04(s,2H),3.39-3.28(m,2H),2.49-2.42(m,6H),1.79-1.69(m,

2H),1.58-1.48(m,4H),1.45-1.34(m,2H)。未观察到NH_2质子。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-111.50。m/z:[ESI^+]498$(M+H)^+$,($C_{26}H_{29}F_2N_5OS$)。

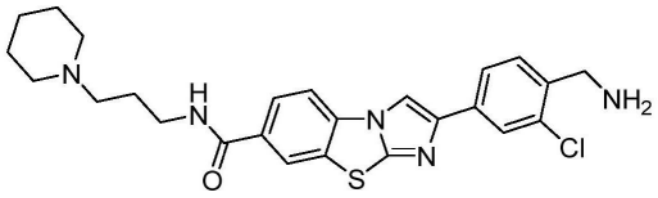
[2276] 2-(4-(氨基甲基)-2-(二氟甲基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐(371)

[2277] 

[2278] 化合物2-(4-(氨基甲基)-2-(二氟甲基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐由(3-(二氟甲基)-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.335mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[2279] 收率66mg(33%)。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ8.81-8.65(m,2H),8.52(s,1H),8.41-8.27(m,2.11H,甲酸),8.16(d,J=8.4Hz,1H),8.05(d,J=8.4Hz,1H),7.92-7.82(m,2H),7.75(t,J=55.2Hz,1H),7.72-7.65(m,1H),4.12-4.01(m,2H),3.39-3.29(m,2H),2.49-2.42(m,6H),1.85-1.69(m,2H),1.63-1.48(m,4H),1.45-1.27(m,2H)。未观察到NH_2质子。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-109.73。m/z:[ESI^+]498$(M+H)^+$,($C_{26}H_{29}F_2N_5OS$)。

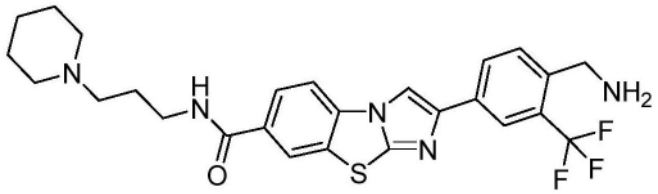
[2280] 2-(4-(氨基甲基)-3-氯苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐(376)

[2281] 

[2282] 化合物2-(4-(氨基甲基)-3-氯苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐由(2-氯-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(139mg,0.239mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为白色固体被分离。

[2283] 收率71mg(55%)。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.65(t,J=5.6Hz,1H),8.50(d,J=1.6Hz,1H),8.19(s,1.37H,甲酸),8.06-8.00(m,2H),7.93(d,J=2.0Hz,1H),7.86(dd,J=1.6,8.0Hz,1H),7.64(d,J=8.0Hz,1H),3.95(s,2H),3.34-3.32(m,2H),2.45-2.36(m,6H),1.78-1.68(m,2H),1.57-1.48(m,4H),1.44-1.35(m,2H)。未观察到NH_2质子。m/z:[ESI^+]482,484$(M+H)^+$,($C_{25}H_{28}ClN_5OS$)。

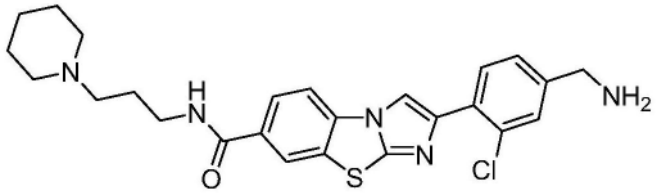
[2284] 2-(4-(氨基甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐(378)

[2285] 

[2286] 化合物2-(4-(氨基甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐由(4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-2-(三氟甲基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(160mg,0.260mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅黄色固体被分离。

[2287] 收率83mg(47%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.00(s,1H),8.71(d,J=5.6Hz,1H),8.51(s,1H),8.36(s,3.58H,甲酸),8.19-8.12(m,2H),8.06-8.01(m,2H),7.88(d,J=8.0Hz,1H),3.98(s,2H),3.37-3.28(m,2H),2.47-2.35(m,6H),1.78-1.68(m,2H),1.56-1.48(m,4H),1.44-1.36(m,2H)。未观察到NH_2质子。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-58.70。m/z:[ESI$^+$]516(M+H)$^+$,($C_{26}H_{28}F_3N_5OS$)。

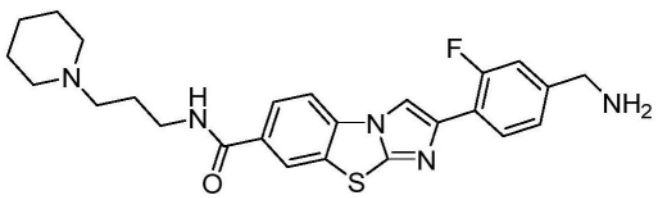
[2288] 2-(4-(氨基甲基)-2-氯苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺二盐酸盐(369)

[2289] 

[2290] 化合物2-(4-(氨基甲基)-2-氯苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺二盐酸盐由(3-氯-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(230mg,0.395mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅黄色固体被分离。

[2291] 收率19mg(9%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.29(br s,1H,NH^+),9.04(s,1H),8.92(d,J=5.6Hz,1H),8.58(t,J=1.6Hz,1H),8.53(s,3H,NH_3^+),8.32(d,J=8.4Hz,1H),8.23(d,J=8.0Hz,1H),8.11(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.77(d,J=1.6Hz,1H),7.57(dd,J=1.6,8.0Hz,1H),4.13-4.02(m,2H),3.47-3.34(m,4H),3.14-3.05(m,2H),2.91-2.79(m,2H),2.07-1.97(m,2H),1.85-1.66(m,5H),1.45-1.29(m,1H)。m/z:[ESI$^+$]482,484(M+H)$^+$,($C_{25}H_{28}ClN_5OS$)。

[2292] 2-(4-(氨基甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(374)

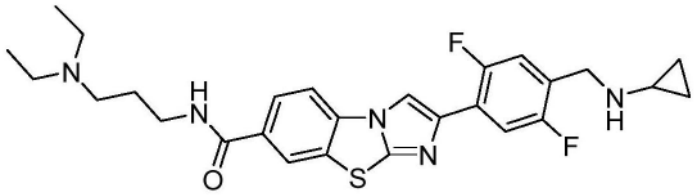
[2293] 

[2294] 化合物2-(4-(氨基甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,

1-b]噻唑-7-甲酰胺由(3-氟-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,0.530mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为白色固体被分离。

[2295] 收率20mg(8%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.68(d,J=3.6Hz,1H),8.64(t,J=5.6Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.26(d,J=8.4Hz,1H),8.08(t,J=8.0Hz,1H),8.01(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.33(d,J=12.4Hz,1H),7.26(dd,J=1.6,8.0Hz,1H),3.78(s,2H),3.33-3.30(m,2H),2.52-2.50(m,2H),2.39-2.31(m,4H),1.78-1.63(m,2H),1.58-1.40(m,4H),1.43-1.28(m,2H)。未观察到NH_2质子。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-114.11。m/z:[ESI$^+$]466(M+H)$^+$,($C_{25}H_{28}FN_5OS$)。

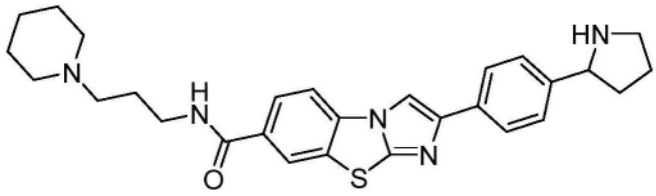
[2296] 2-(4-((环丙基氨基)甲基)-2,5-二氟苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐(334)

[2297] 

[2298] 化合物2-(4-((环丙基氨基)甲基)-2,5-二氟苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐由环丙基(4-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-2,5-二氟苄基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,0.490mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[2299] 收率25mg(9%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.75(d,J=3.6Hz,1H),8.70(t,J=5.6Hz,1H),8.50(d,J=1.6Hz,1H),8.28(d,J=8.4Hz,1H),8.22(s,0.68H,甲酸),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.79(dd,J=6.0,10.4Hz,1H),7.42(dd,J=6.0,11.2Hz,1H),3.78(s,2H),3.38-3.26(m,2H),2.78-2.60(m,6H),2.16-2.01(m,1H),1.86-1.69(m,2H),1.04(t,J=7.2Hz,6H),0.43-0.34(m,2H),0.29-0.22(m,2H)。未观察到脂肪族NH质子。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-119.06,-119.11,-124.25,-124.29。m/z:[ESI$^+$]512(M+H)$^+$,($C_{27}H_{31}F_2N_5OS$)。

[2300] N-(3-(哌啶-1-基)丙基)-2-(4-(吡咯烷-2-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺二甲酸盐(373)

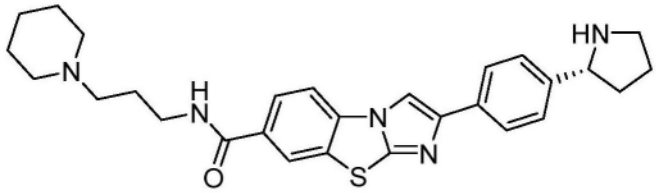
[2301] 

[2302] 化合物N-(3-(哌啶-1-基)丙基)-2-(4-(吡咯烷-2-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺二甲酸盐由2-(4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(400mg,0.681mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色

固体被分离。

[2303] 收率22mg(6%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.85(s,1H),8.70(t,J=5.6Hz,1H),8.50(d,J=1.6Hz,1H),8.32(s,2H,甲酸),8.10-8.01(m,2H),7.90(d,J=8.0Hz,2H),7.54(d,J=8.0Hz,2H),4.50-4.40(m,1H),3.45-3.13(m,4H),2.50-2.44(m,6H),2.38-2.25(m,1H),2.11-1.86(m,3H),1.80-1.73(m,2H),1.59-1.52(m,4H),1.45-1.35(m,2H)。未观察到脂肪族NH质子。m/z:[ESI$^+$]488(M+H)$^+$,($C_{28}H_{33}N_5OS$)。

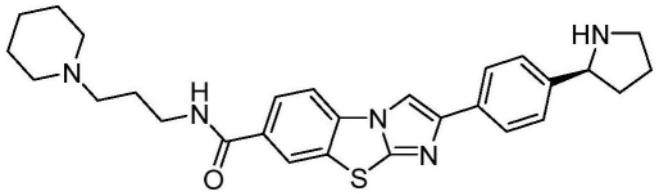
[2304] (R)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)-2-(4-(吡咯烷-2-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐(412)

[2305] 

[2306] 化合物(R)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)-2-(4-(吡咯烷-2-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐由(R)-2-(4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(350mg,0.595mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅黄色固体被分离。

[2307] 收率141mg(42%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.86(s,1H),8.74(t,J=5.6Hz,1H),8.51(s,1H),8.32(s,1.79H,甲酸),8.08-8.02(m,2H),7.90(d,J=8.0Hz,2H),7.56(d,J=8.0Hz,2H),4.59-4.30(m,1H),3.41-3.14(m,4H),2.62-2.53(m,6H),2.39-2.27(m,1H),2.13-1.91(m,3H),1.89-1.70(m,2H),1.66-1.48(m,4H),1.49-1.35(m,2H)。未观察到脂肪族NH质子。m/z:[ESI$^+$]488(M+H)$^+$,($C_{28}H_{33}N_5OS$)。

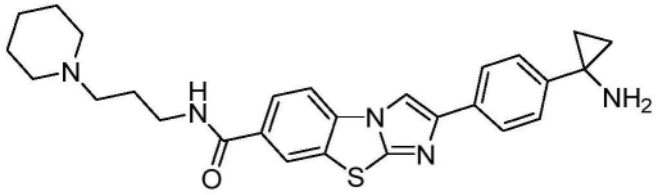
[2308] (S)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)-2-(4-(吡咯烷-2-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺二甲酸盐(413)

[2309] 

[2310] 化合物(S)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)-2-(4-(吡咯烷-2-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺二甲酸盐由(S)-2-(4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(350mg,0.595mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅黄色固体被分离。

[2311] 收率107mg(31%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.86(s,1H),8.74(t,J=5.6Hz,1H),8.51(s,1H),8.32(s,2H,甲酸),8.10-8.00(m,2H),7.90(d,J=8.0Hz,2H),7.56(d,J=8.0Hz,2H),4.59-4.30(m,1H),3.41-3.14(m,4H),2.55-2.52(m,6H),2.39-2.27(m,1H),2.13-1.91(m,3H),1.89-1.70(m,2H),1.66-1.48(m,4H),1.49-1.35(m,2H)。未观察到脂肪族NH质子。m/z:[ESI$^+$]488(M+H)$^+$,($C_{28}H_{33}N_5OS$)。

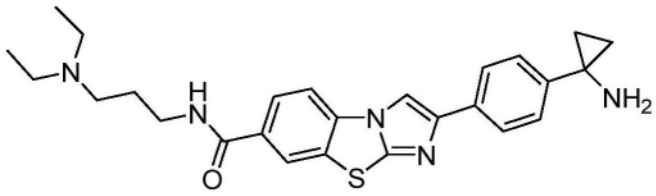
[2312] 2-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(332)

[2313] 

[2314] 化合物2-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺由(1-(4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(1.50g,2.61mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅黄色固体被分离。

[2315] 收率974mg(79%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.77(s,1H),8.64(t,J=5.6Hz,1H),8.48(d,J=1.6Hz,1H),8.09-7.98(m,2H),7.77(d,J=8.4Hz,2H),7.37(d,J=8.4Hz,2H),3.35-3.25(m,2H),2.41-2.30(m,6H),1.85-1.63(m,2H),1.58-1.43(m,4H),1.43-1.33(m,2H),0.99(t,J=2.4Hz,2H),0.96(t,J=2.4Hz,2H)。未观察到NH_2质子。m/z:[ESI$^+$]474(M+H)$^+$,($C_{27}H_{31}N_5OS$)。

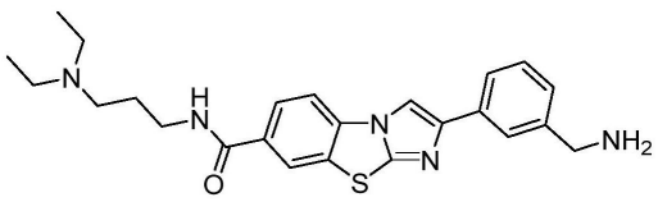
[2316] 2-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺二甲酸盐(318)

[2317] 

[2318] 化合物2-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺二甲酸盐由(1-(4-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.356mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为棕色固体被分离。

[2319] 收率40mg(20%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.78(s,1H),8.68(t,J=5.6Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.24(s,2H,甲酸),8.09-7.99(m,2H),7.80(d,J=8.4Hz,2H),7.39(d,J=8.4Hz,2H),3.45-3.16(m,2H),2.67-2.62(m,6H),1.81-1.69(m,2H),1.14-0.97(m,10H)。未观察到NH_2质子。m/z:[ESI$^+$]462(M+H)$^+$,($C_{26}H_{31}N_5OS$)。

[2320] 2-(3-(氨基甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐(299)

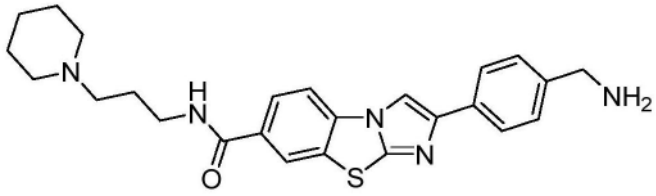
[2321] 

[2322] 化合物2-(3-(氨基甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]

噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐由(3-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,0.747mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为白色固体被分离。

[2323] 收率4mg(1%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.96-8.74(m,2H),8.51(s,1H),8.42(s,1.67H,甲酸),8.16-7.95(m,3H),7.83(d,J=7.6Hz,1H),7.60-7.42(m,1H),7.39(d,J=7.6Hz,1H),4.15-3.94(m,2H),3.42-3.16(m,2H),2.81-2.63(m,6H),1.97-1.58(m,2H),1.03(t,J=7.2Hz,6H)。未观察到NH_2质子。m/z:[ESI$^+$]436(M+H)$^+$,($C_{24}H_{29}N_5OS$)。

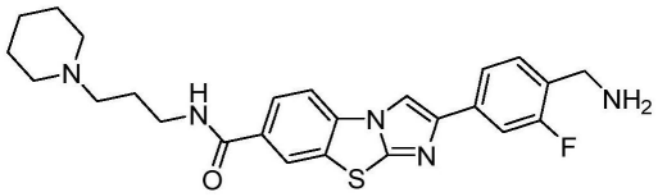
[2324] 2-(4-(氨基甲基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺二甲酸盐(290)

[2325] 

[2326] 化合物2-(4-(氨基甲基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺二甲酸盐由(4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.365mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[2327] 收率36mg(18%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.84(s,1H),8.67(t,J=5.6Hz,1H),8.50(s,1H),8.42-8.20(m,2H,甲酸),8.10-7.95(m,2H),7.89(d,J=7.6Hz,2H),7.51(d,J=7.6Hz,2H),4.06-3.92(m,2H),3.39-3.31(m,2H),2.43-2.29(m,6H),1.79-1.66(m,2H),1.63-1.48(m,4H),1.47-1.29(m,2H)。未观察到NH_2质子。m/z:[ESI$^+$]448(M+H)$^+$,($C_{25}H_{29}N_5OS$)。

[2328] 2-(4-(氨基甲基)-3-氟苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(375)

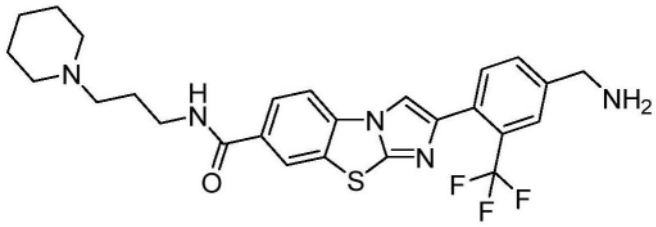
[2329] 

[2330] 化合物2-(4-(氨基甲基)-3-氟苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺由(2-氟-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.177mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[2331] 收率26mg(32%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.73(d,J=2.4Hz,1H),8.42(s,1H),8.36(t,J=5.6Hz,1H),8.03-7.96(m,2H),7.66(d,J=8.0Hz,1H),7.61-7.45(m,2H),3.80(s,2H),3.39-3.24(m,2H),2.36-2.33(m,6H),1.78-1.66(m,2H),1.51-1.44(m,4H),1.44-

1.32(m,2H)。未观察到NH_2质子。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-119.78。m/z:[ESI^+]466$(M+H)^+$,($C_{25}H_{28}FN_5OS$)。

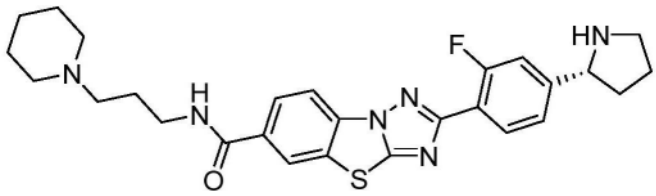
[2332] 2-(4-(氨基甲基)-2-(三氟甲基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺二甲酸盐(372)

[2333] 

[2334] 化合物2-(4-(氨基甲基)-2-(三氟甲基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺二甲酸盐由(4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.325mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅黄色固体被分离。

[2335] 收率45mg(23%)。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ8.70(t,J=5.6Hz,1H),8.58-8.50(m,2H),8.31(s,2H,甲酸),8.24(d,J=8.4Hz,1H),8.03(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.96(d,J=1.6Hz,1H),7.89(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),4.08(s,2H),3.36-3.28(m,2H),2.48-2.43(m,6H),1.79-1.71(m,2H),1.56-1.50(m,4H),1.45-1.35(m,2H)。未观察到NH_2质子。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-56.87。m/z:[ESI^+]516$(M+H)^+$,($C_{26}H_{28}F_3N_5OS$)。

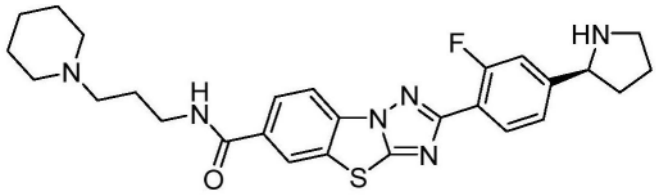
[2336] (R)-2-(2-氟-4-(吡咯烷-2-基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺二盐酸盐(421)

[2337] 

[2338] 化合物(R)-2-(2-氟-4-(吡咯烷-2-基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺二盐酸盐由(R)-2-(3-氟-4-(6-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.330mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为棕色固体被分离。

[2339] 收率78mg(41%)。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ10.32(br s,1H,NH^+),10.21(br s,1H,NH^+),9.28(br s,1H,NH^+),8.99(t,J=5.6Hz,1H),8.76(d,J=1.2Hz,1H),8.25-8.18(m,1H),8.17-8.15(m,2H),7.70(dd,J=1.6,12.0Hz,1H),7.57(dd,J=1.6,8.0Hz,1H),4.69-4.61(m,1H),3.47-3.27(m,6H),3.14-3.04(m,2H),2.93-2.79(m,2H),2.48-2.41(m,1H),2.19-1.95(m,5H),1.84-1.74(m,4H),1.73-1.66(m,1H),1.47-1.31(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-110.54。m/z:[ESI^+]507$(M+H)^+$,($C_{27}H_{31}FN_6OS$)。

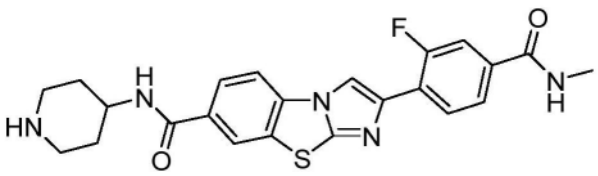
[2340] (S)-2-(2-氟-4-(吡咯烷-2-基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺二盐酸盐(422)

[2341] 

[2342] 化合物(S)-2-(2-氟-4-(吡咯烷-2-基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺二盐酸盐由(S)-2-(3-氟-4-(6-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.330mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为棕色固体被分离。

[2343] 收率63mg(33%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.53-10.24(m,2H,NH_2^+),9.35(br s,1H,NH^+),9.00(t,J=5.6Hz,1H),8.77(d,J=1.6Hz,1H),8.26-8.11(m,3H),7.71(dd,J=2.0,12.0Hz,1H),7.57(dd,J=1.6,8.0Hz,1H),4.72-4.59(m,1H),3.48-3.31(m,6H),3.14-3.04(m,2H),2.92-2.79(m,2H),2.49-2.43(m,1H),2.22-1.97(m,5H),1.85-1.75(m,4H),1.73-1.64(m,1H),1.46-1.29(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-110.54。m/z:[ESI^+]507(M+H)$^+$,($C_{27}H_{31}FN_6OS$)。

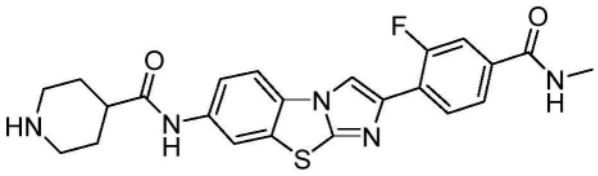
[2344] 2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(哌啶-4-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(363)

[2345] 

[2346] 化合物2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(哌啶-4-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺由4-(2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(270mg,0.489mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为白色固体被分离。

[2347] 收率9mg(4%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.83(d,J=3.6Hz,1H),8.57(q,J=4.4Hz,1H),8.51(s,1H),8.40(d,J=7.6Hz,1H),8.29(d,J=8.4Hz,1H),8.26-8.20(m,1H),8.05(d,J=8.4Hz,1H),7.82-7.73(m,2H),3.99(br s,1H),3.92-3.85(m,1H),3.01-2.96(m,2H),2.82(d,J=4.4Hz,3H),2.57-2.54(m,2H),1.79-1.75(m,2H),1.49-1.39(m,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-113.11。m/z:[ESI^+]452(M+H)$^+$,($C_{23}H_{22}FN_5O_2S$)。

[2348] N-(2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)哌啶-4-甲酰胺(364)

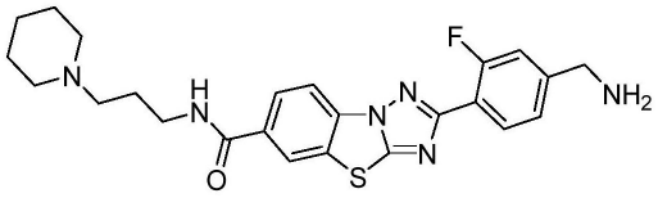
[2349] 

[2350] 化合物N-(2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)哌啶-4-甲酰胺由4-((2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg,0.544mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-

溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为白色固体被分离。

[2351] 收率25.7mg(10%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.35(s,1H),8.70-8.68(m,1H),8.58-8.54(m,1H),8.41-8.34(m,2H),8.21(t,J=8.0Hz,1H),8.12(d,J=8.8Hz,1H),7.82-7.73(m,2H),7.67(d,J=8.8Hz,1H),3.25-3.18(m,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.78-2.73(m,2H),2.63-2.57(m,1H),1.91-1.85(m,2H),1.79-1.70(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]452(M+H)$^+$,($C_{23}H_{22}FN_5O_2S$)。

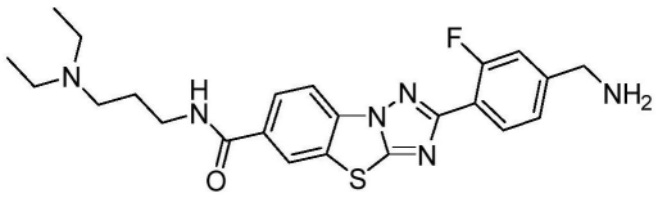
[2352] 2-(4-(氨基甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺半甲酸盐(387)

[2353] 

[2354] 化合物2-(4-(氨基甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺半甲酸盐由(3-氟-4-(6-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.176mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅黄色固体被分离。

[2355] 收率32mg(34%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.75(t,J=5.6Hz,1H),8.68(d,J=1.6Hz,1H),8.28(s,1.47H,甲酸),8.19-8.07(m,3H),7.47(d,J=12.0Hz,1H),7.40(d,J=8.0Hz,1H),3.96(s,2H),3.39-3.28(m,2H),2.43-2.35(m,6H),1.80-1.67(m,2H),1.57-1.47(m,4H),1.43-1.35(m,2H)。未观察到NH_2质子。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-111.56。m/z:[ESI$^+$]467(M+H)$^+$,($C_{24}H_{27}FN_6OS$)。

[2356] 2-(4-(氨基甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺半甲酸盐(388)。

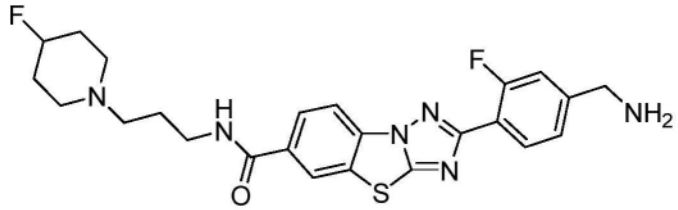
[2357] 

[2358] 化合物2-(4-(氨基甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺半甲酸盐由(4-(6-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-3-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯(160mg,0.288mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅黄色固体被分离。

[2359] 收率61mg(40%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.80(t,J=5.6Hz,1H),8.70(s,1H),8.28(s,1.49H,甲酸),8.21-8.08(m,3H),7.53(d,J=12.0Hz,1H),7.44(d,J=8.0Hz,1H),4.04(s,2H),3.40-3.30(m,2H),2.69-2.58(m,6H),1.79-1.70(m,2H),1.03(t,J=7.2Hz,6H)。未观察到NH_2质子。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-111.35。m/z:[ESI$^+$]455(M+H)$^+$,

($C_{23}H_{27}FN_6OS$)。

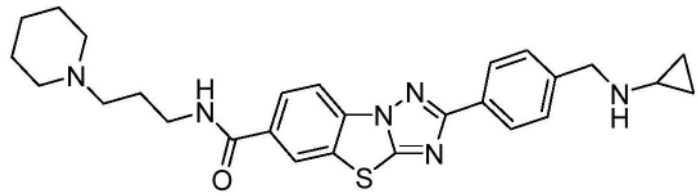
[2360] 2-(4-(氨基甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺二甲酸盐(390)

[2361] 

[2362] 化合物2-(4-(氨基甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺二甲酸盐由(3-氟-4-(6-((3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.342mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅黄色固体被分离。

[2363] 收率16mg(8%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.79-8.57(m,2H),8.30(s,2H,甲酸),8.23-7.94(m,3H),7.55-7.36(m,2H),4.77-4.55(m,1H),4.12-3.98(m,2H),3.45-3.22(m,2H),2.56-2.52(m,2H),2.43-2.19(m,4H),1.94-1.78(m,2H),1.78-1.63(m,4H)。未观察到NH_2质子。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-111.26。未观察到4-氟哌啶的^{19}F NMR信号。m/z:[ESI$^+$]485(M+H)$^+$,($C_{24}H_{26}F_2N_6OS$)。

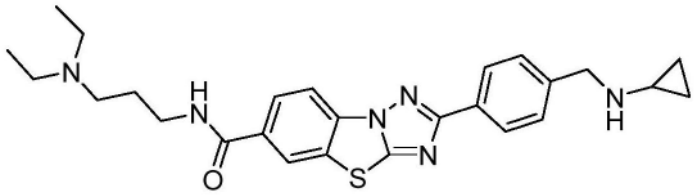
[2364] 2-(4-((环丙基氨基)甲基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺(393)

[2365] 

[2366] 化合物2-(4-((环丙基氨基)甲基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺由环丙基(4-(6-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(250mg,0.425mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅黄色固体被分离。

[2367] 收率36mg(17%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.71(t,J=5.6Hz,1H),8.65(s,1H),8.21-8.03(m,4H),7.50(d,J=8.0Hz,2H),3.80(s,2H),3.36-3.33(m,2H),2.77(br s,1H),2.38-2.27(m,6H),2.13-2.05(m,1H),1.75-1.65(m,2H),1.54-1.45(m,4H),1.42-1.32(m,2H),0.40-0.33(m,2H),0.30-0.25(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]489(M+H)$^+$,($C_{27}H_{32}N_6OS$)。

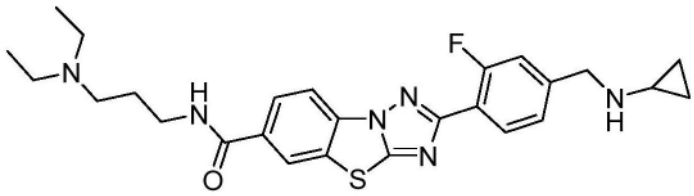
[2368] 2-(4-((环丙基氨基)甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺(394)

[2369] 

[2370] 化合物2-(4-((环丙基氨基)甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺由环丙基(4-(6-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,0.520mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[2371] 收率70mg(28%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.70(t,J=5.6Hz,1H),8.65(s,1H),8.15-8.06(m,4H),7.50(d,J=8.0Hz,2H),3.80(s,2H),3.36-3.30(m,2H),2.75(br s,1H),2.55-2.40(m,6H),2.12-2.05(m,1H),1.72-1.63(m,2H),0.96(t,J=7.2Hz,6H),0.40-0.32(m,2H),0.30-0.24(m,2H)。m/z:[ESI^{+}]477(M+H)$^{+}$,($C_{26}H_{32}N_6OS$)。

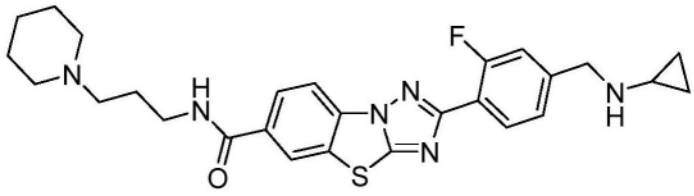
[2372] 2-(4-((环丙基氨基)甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺(395)

[2373] 

[2374] 化合物2-(4-((环丙基氨基)甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺由环丙基(4-(6-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-3-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.252mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅黄色固体被分离。

[2375] 收率30mg(24%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.71(t,J=5.6Hz,1H),8.65(d,J=1.6Hz,1H),8.14-8.00(m,3H),7.42-7.24(m,2H),3.80(s,2H),3.31-3.22(m,2H),2.91(br s,1H),2.53-2.39(m,6H),2.11-2.00(m,1H),1.73-1.62(m,2H),0.98(d,J=7.2Hz,6H),0.42-0.31(m,2H),0.31-0.22(m,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-112.08。m/z:[ESI^{+}]495(M+H)$^{+}$,($C_{26}H_{31}FN_6OS$)。

[2376] 2-(4-((环丙基氨基)甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺(396)

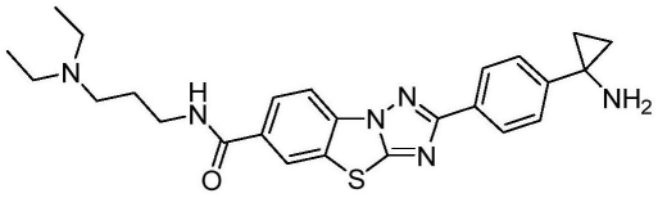
[2377] 

[2378] 化合物2-(4-((环丙基氨基)甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺由环丙基(3-氟-4-(6-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,

0.494mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅黄色固体被分离。

[2379] 收率107mg(43%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.83-8.54(m,2H),8.24-7.94(m,3H),7.43-7.26(m,2H),3.94-2.79(m,2H),2.95-2.77(m,2H),2.45-2.28(m,6H),2.17-2.00(m,1H),1.75-1.63(m,2H),1.60-1.43(m,4H),1.41-1.28(m,2H),0.42-0.33(m,2H),0.30-0.18(m,2H)。未观察到脂肪族NH质子。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-112.09。m/z:[ESI$^+$]507(M+H)$^+$,($C_{27}H_{31}FN_6OS$)。

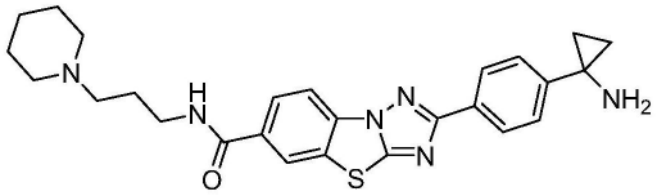
[2380] 2-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺半甲酸盐(397)

[2381] 

[2382] 化合物2-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺半甲酸盐由(1-(4-(6-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(195mg,0.347mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[2383] 收率37mg(20%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.76(t,J=5.6Hz,1H),8.66(s,1H),8.23(s,1.81H,甲酸),8.16-8.10(m,2H),8.08(d,J=8.4Hz,2H),7.48(d,J=8.4Hz,2H),3.41-3.30(m,2H),2.70-2.60(m,6H),1.82-1.69(m,2H),1.14-0.96(m,10H)。未观察到NH_2质子。m/z:[ESI$^+$]463(M+H)$^+$,($C_{25}H_{30}N_6OS$)。

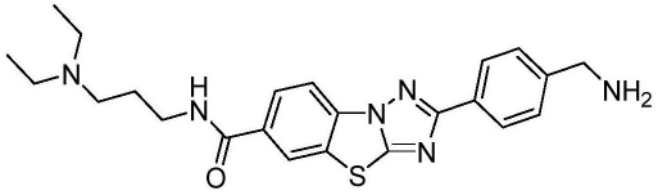
[2384] 2-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺半甲酸盐(398)

[2385] 

[2386] 化合物2-(4-(1-氨基环丙基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺半甲酸盐由(1-(4-(6-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.348mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[2387] 收率75mg(39%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.73(t,J=5.6Hz,1H),8.65(d,J=1.6Hz,1H),8.21(s,1.69H,甲酸),8.14-8.10(m,2H),8.08(d,J=8.4Hz,2H),7.48(d,J=8.4Hz,2H),3.38-3.31(m,2H),2.50-2.37(m,6H),1.79-1.67(m,2H),1.58-1.50(m,4H),1.44-1.36(m,2H),1.09-1.05(m,2H),1.05-1.02(m,2H)。未观察到NH_2质子。m/z:[ESI$^+$]475(M+H)$^+$,($C_{26}H_{30}N_6OS$)。

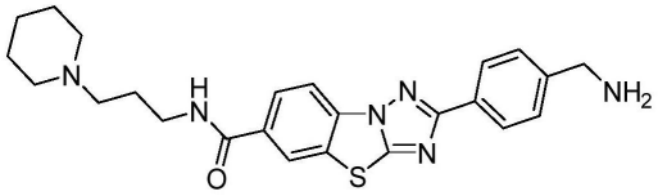
[2388] 2-(4-(氨基甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺二盐酸盐(348)

[2389] 

[2390] 化合物2-(4-(氨基甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺二盐酸盐由(4-(6-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(80mg,0.149mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[2391] 收率43mg(57%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.51(br s,1H,NH^+),9.00(t,J=5.6Hz,1H),8.76(d,J=1.6Hz,1H),8.58(br s,3H,NH_3^+),8.19(d,J=8.0Hz,2H),8.18-8.17(m,1H),8.13(d,J=8.4Hz,1H),7.69(d,J=8.0Hz,2H),4.16-4.05(m,2H),3.49-3.35(m,2H),3.20-3.03(m,6H),2.08-1.91(m,2H),1.23(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI^+]437$(M+H)^+$,($C_{23}H_{28}N_6OS$)。

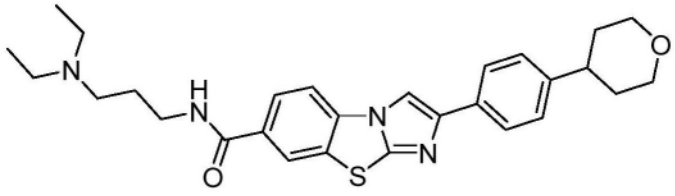
[2392] 2-(4-(氨基甲基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺(392)

[2393] 

[2394] 化合物2-(4-(氨基甲基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺由(4-(6-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(270mg,0.492mmol)遵循与针对4-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)丁-1-酮盐酸盐的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[2395] 收率26mg(12%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.70(t,J=5.6Hz,1H),8.65(s,1H),8.17-8.06(m,4H),7.51(d,J=8.0Hz,2H),3.81(s,2H),3.36-3.30(m,2H),2.40-2.26(m,6H),1.78-1.65(m,2H),1.56-1.45(m,4H),1.43-1.32(m,2H)。未观察到NH_2质子。m/z:[ESI^+]449$(M+H)^+$,($C_{24}H_{28}N_6OS$)。

[2396] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(314)

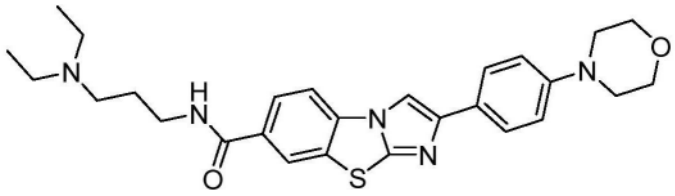
[2397] 

[2398] 化合物N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)苯并[d]咪唑

并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺由2-溴-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(200mg,0.489mmol)和(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)硼酸(202mg,0.980mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[2399] 收率36mg(15%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.77(s,1H),8.62(t,J=5.6Hz,1H),8.48(d,J=1.6Hz,1H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),8.01(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.81(d,J=8.4Hz,2H),7.36(d,J=8.4Hz,2H),4.06-3.88(m,2H),3.55-3.40(m,2H),3.32-3.29(m,2H),2.89-2.73(m,1H),2.49-2.40(m,6H),1.77-1.58(m,6H),0.95(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]491(M+H)$^+$,($C_{28}H_{34}N_4O_2S$)。

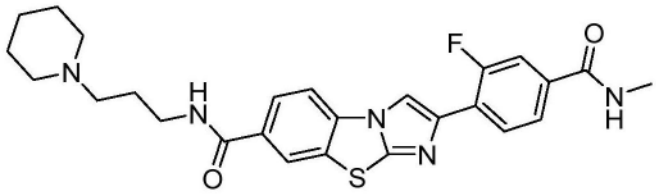
[2400] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-吗啉基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐(307)

[2401] 

[2402] 化合物N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-吗啉基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐由2-溴-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(300mg,0.733mmol)和(4-吗啉基苯基)硼酸(300mg,1.449mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为棕色固体被分离。

[2403] 收率74mg(19%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.69(t,J=5.6Hz,1H),8.64(d,J=1.6Hz,1H),8.48(s,1H),8.28-8.15(m,0.75H,甲酸),8.06-8.00(m,2H),7.73(d,J=8.4Hz,2H),7.02(d,J=8.4Hz,2H),3.85-3.66(m,4H),3.36-3.35(m,2H),3.27-3.10(m,4H),2.82-2.68(m,6H),1.83-1.72(m,2H),1.06(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]492(M+H)$^+$,($C_{27}H_{33}N_5O_2S$)。

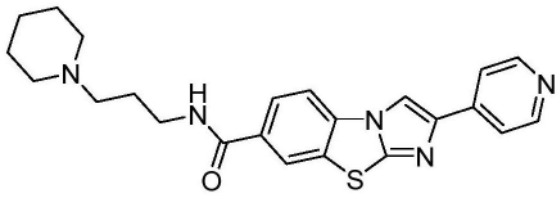
[2404] 2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(281)

[2405] 

[2406] 化合物2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺由2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(300mg,0.712mmol)和(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)硼酸(210mg,1.066mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为白色固体被分离。

[2407] 收率13mg(4%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.84-8.78(m,1H),8.67(s,1H),8.57(q,J=5.6Hz,1H),8.52-8.45(m,1H),8.29(t,J=7.6Hz,1H),8.26-8.21(m,1H),8.02(dd,J=2.0,8.4Hz,1H),7.83-7.70(m,2H),3.36-3.32(m,2H),2.81(d,J=5.6Hz,3H),2.45-2.38(m,6H),1.80-1.68(m,2H),1.56-1.50(m,4H),1.42-1.36(m,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-113.08。m/z:[ESI^{+}]494(M+H)$^{+}$,($C_{26}H_{28}FN_5O_2S$)。

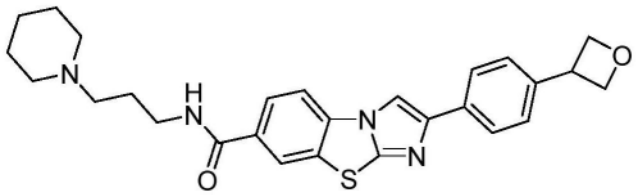
[2408] N-(3-(哌啶-1-基)丙基)-2-(吡啶-4-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(306)

[2409] 

[2410] 化合物N-(3-(哌啶-1-基)丙基)-2-(吡啶-4-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺由2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(200mg,0.475mmol)和吡啶-4-基硼酸(117mg,0.952mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[2411] 收率27mg(14%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.09(s,1H),8.66(t,J=5.6Hz,1H),8.63(d,J=6.0Hz,2H),8.51(d,J=1.6Hz,1H),8.09(d,J=8.4Hz,1H),8.04(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.81(d,J=6.0Hz,2H),3.32-3.30(m,2H),2.43-2.32(m,6H),1.82-1.67(m,2H),1.60-1.45(m,4H),1.45-1.34(m,2H)。m/z:[ESI^{+}]420(M+H)$^{+}$,($C_{23}H_{25}N_5OS$)。

[2412] 2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(315)

[2413] 

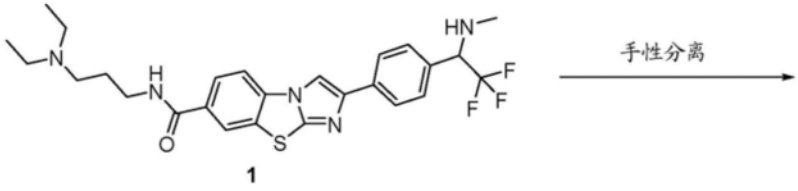
[2414] 化合物2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺由2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(300mg,0.712mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)苯基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(371mg,1.426mmol)遵循与针对(3-环丙基-4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[2415] 收率61mg(18%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.82(s,1H),8.65(t,J=5.6Hz,1H),8.48(d,J=1.6Hz,1H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.88(d,J=8.4Hz,2H),7.49(d,J=8.4Hz,2H),4.97(dd,J=6.0,8.4Hz,2H),4.66(dd,J=6.0,6.8Hz,2H),4.38-4.18(m,1H),3.32-3.28(m,2H),2.38-2.25(m,6H),1.78-1.64(m,2H),1.54-1.44(m,4H),1.42-1.32(m,2H)。m/z:[ESI^{+}]475(M+H)$^{+}$,($C_{27}H_{30}N_4O_2S$)。

[2416] (S)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(2,2,2-三氟-1-(甲基氨基)乙基)苯基)苯

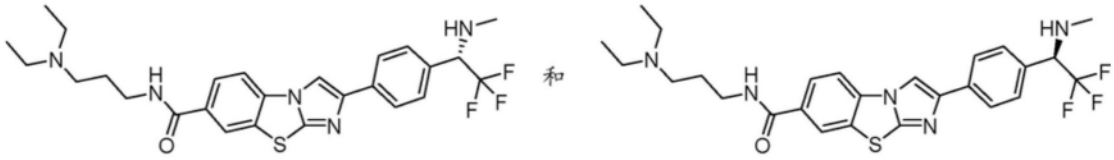
并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(294)

[2417] (R)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(2,2,2-三氟-1-(甲基氨基)乙基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(293)



1

[2418]



294 293

[2419] 方案75

[2420] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(2,2,2-三氟-1-(甲基氨基)乙基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(550mg,1.063mmol)通过手性HPLC用以下条件分离(柱:CHIRALPAK IG,2×25cm,5μm;流动相A:己烷(0.2%二乙胺),流动相B:乙醇:二氯甲烷=1:1;流量:20mL/min;梯度:在15min内0%B至30%B;220/254nm;RT1:11.5;RT2:13.552)。将较快的洗脱峰在减压下浓缩,以提供作为灰白色固体的(S)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(2,2,2-三氟-1-(甲基氨基)乙基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺。

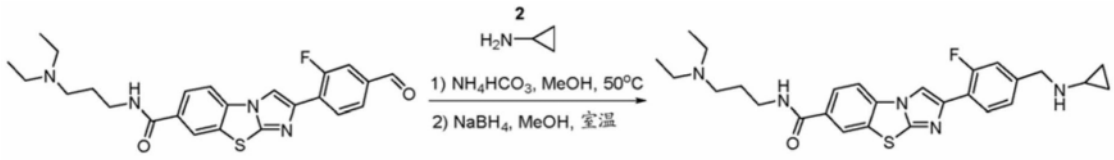
[2421] 收率39mg(7%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.85(s,1H),8.63(t,J=5.6Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.07(d,J=8.4Hz,1H),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.90(d,J=8.0Hz,2H),7.54(d,J=8.0Hz,2H),4.41-4.17(m,1H),3.32-3.28(m,2H),3.00-2.75(m,1H),2.52-2.40(m,6H),2.26(d,J=5.6Hz,3H),1.71-1.56(m,2H),0.96(t,J=7.2Hz,6H)。^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-73.99。m/z:[ESI^+]518$(M+H)^+$,($C_{26}H_{30}F_3N_5OS$)。

[2422] 将较慢的洗脱峰在减压下浓缩,以提供作为灰白色固体的(R)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(2,2,2-三氟-1-(甲基氨基)乙基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺。

[2423] 收率39mg(7%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.85(s,1H),8.63(t,J=5.6Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.07(d,J=8.4Hz,1H),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.90(d,J=8.0Hz,2H),7.54(d,J=8.0Hz,2H),4.41-4.17(m,1H),3.32-3.28(m,2H),3.00-2.75(m,1H),2.52-2.40(m,6H),2.26(d,J=5.6Hz,3H),1.71-1.56(m,2H),0.96(t,J=7.2Hz,6H)。^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-73.99。m/z:[ESI^+]518$(M+H)^+$,($C_{26}H_{30}F_3N_5OS$)。

[2424] 2-(4-((环丙基氨基)甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(331)

[2425]



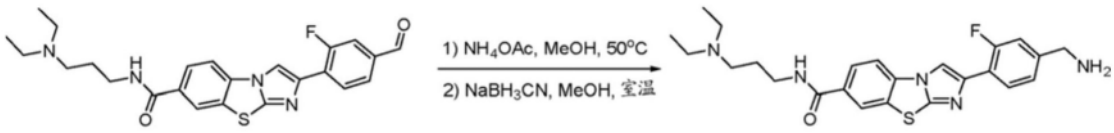
331

[2426] 方案76

[2427] 向N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(2-氟-4-甲酰基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(260mg,0.575mmol)和环丙胺(66mg,1.156mmol)在甲醇(3mL)中的搅拌的溶液添加碳酸氢铵(91mg,1.151mmol)。将反应混合物在50℃搅拌持续0.5h。在室温在5min内,向上述混合物分批添加硼氢化钠(44mg,1.163mmol)。将混合物在室温搅拌持续另外的16h。将所得到的混合物在减压下浓缩。残余物通过制备型HPLC用以下条件纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30×150mm,5μm;流动相A:水(加10mmol/L碳酸氢铵),流动相B:乙腈;流量:60mL/min;梯度:在8min内23%B至40%B;检测器:UV 254/220nm。收集包含期望的产物的级分,在减压下浓缩并冻干,以提供作为灰白色固体的2-(4-((环丙基氨基)甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺。

[2428] 收率59mg(21%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.68(d,J=3.6Hz,1H),8.63(t,J=5.6Hz,1H),8.48(d,J=1.6Hz,1H),8.26(d,J=8.4Hz,1H),8.11-8.03(m,1H),8.00(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.28(dd,J=1.6,12.4Hz,1H),7.25(dd,J=1.6,8.0Hz,1H),3.76(s,2H),3.32-3.25(m,2H),2.48-2.42(m,6H),2.11-2.01(m,1H),1.72-1.61(m,2H),0.95(t,J=7.2Hz,6H),0.41-0.30(m,2H),0.30-0.22(m,2H)。未观察到脂肪族NH质子。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-114.22。m/z:[ESI^{+}]494(M+H)$^{+}$,($C_{27}H_{32}FN_5OS$)。

[2429] 2-(4-(氨基甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺二甲酸盐(298)

[2430] 

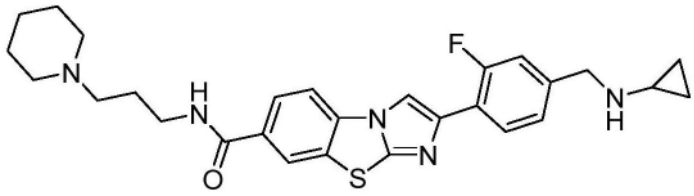
298

[2431] 方案77

[2432] 将N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(2-氟-4-甲酰基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(600mg,1.326mmol)和乙酸铵(307mg,3.983mmol)在甲醇(20mL)中的混合物在50℃搅拌持续30min。在室温,向上述混合物添加氰基硼氢化钠(167mg,2.658mmol)。将混合物在室温搅拌持续另外的2h。所得到的混合物通过反向快速色谱法用以下条件纯化:柱,C18,20-40μm,330g;流动相A:水(加10mM甲酸);流动相B:乙腈;流量:80mL/min;梯度:在25min内25%B-40%B;检测器:UV 254/220nm。收集期望的级分,在减压下浓缩并冻干,以提供作为白色固体的2-(4-(氨基甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺二甲酸盐。

[2433] 收率47mg(7%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.72(d,J=3.6Hz,1H),8.69(t,J=5.6Hz,1H),8.50(d,J=1.6Hz,1H),8.33(s,2H,甲酸),8.27(d,J=8.4Hz,1H),8.18-8.12(m,1H),8.02(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.44(dd,J=1.6,12.4Hz,1H),7.35(dd,J=1.6,8.0Hz,1H),3.99(s,2H),3.38-3.29(m,2H),2.65-2.52(m,6H),1.78-1.67(m,2H),1.01(t,J=7.2Hz,6H)。未观察到脂肪族NH_2质子。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-113.53。m/z:[ESI^{+}]454(M+H)$^{+}$,($C_{24}H_{28}FN_5OS$)。

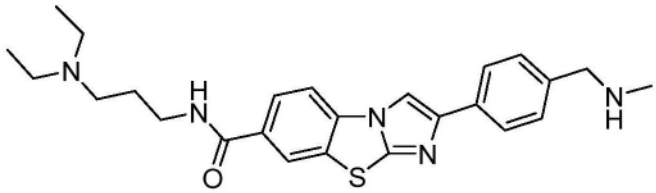
[2434] 2-(4-((环丙基氨基)甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(368)

[2435] 

[2436] 化合物2-(4-((环丙基氨基)甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺由2-(2-氟-4-甲酰基苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(210mg,0.452mmol)和环丙胺(39mg,0.683mmol)遵循与针对2-(4-((环丙基氨基)甲基)-2-氟苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[2437] 收率16mg(7%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.68(d,J=3.6Hz,1H),8.63(t,J=5.6Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.26(d,J=8.4Hz,1H),8.11-8.04(m,1H),8.01(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.32-7.22(m,2H),3.77(s,2H),3.37-3.32(m,2H),2.85(br s,1H),2.40-2.27(m,6H),2.12-2.02(m,1H),1.76-1.64(m,2H),1.57-1.43(m,4H),1.42-1.32(m,2H),0.41-0.33(m,2H),0.34-0.23(m,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-114.24。m/z:[ESI^{+}]506(M+H)$^{+}$,($C_{28}H_{32}FN_5OS$)。

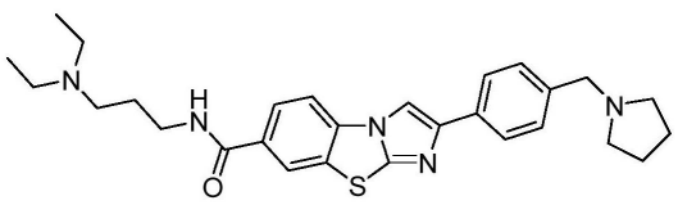
[2438] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐(288)

[2439] 

[2440] 化合物N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-((甲氨基)甲基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐由N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-甲酰基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(300mg,0.690mmol)和甲胺盐酸盐(70mg,1.044mmol)遵循与针对(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为白色固体被分离。

[2441] 收率34mg(9%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.84(s,1H),8.72(t,J=5.6Hz,1H),8.50(d,J=1.6Hz,1H),8.34(s,1.92H,甲酸),8.09-8.00(m,2H),7.89(d,J=8.0Hz,2H),7.51(d,J=8.0Hz,2H),3.98(s,2H),3.39-3.30(m,2H),2.70-2.60(m,6H),2.47(s,3H),1.81-1.69(m,2H),1.03(t,J=7.2Hz,6H)。未观察到脂肪族NH质子。m/z:[ESI^{+}]450(M+H)$^{+}$,($C_{25}H_{31}N_5OS$)。

[2442] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐(289)

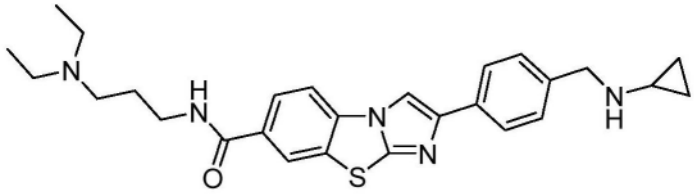
[2443] 

[2444] 化合物N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)苯并[d]咪唑并

[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐由N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-甲酰基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(200mg,0.460mmol)和吡咯烷(49mg,0.689mmol)遵循与针对(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为白色固体被分离。

[2445] 收率13mg(5%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.79(s,1H),8.65(d,J=5.6Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.22(s,1.26H,甲酸),8.12-7.98(m,2H),7.82(d,J=8.0Hz,2H),7.38(d,J=8.0Hz,2H),3.63(s,2H),3.35-3.30(m,2H),2.64-2.56(m,10H),1.78-1.66(m,6H),1.04-0.96(m,6H)。m/z:[ESI$^+$]490(M+H)$^+$,($C_{28}H_{35}N_5OS$)。

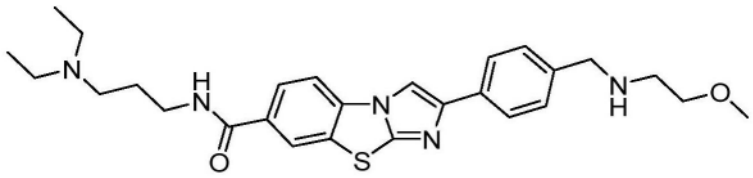
[2446] 2-(4-((环丙基氨基)甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(300)

[2447] 

[2448] 化合物2-(4-((环丙基氨基)甲基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺由N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-甲酰基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(200mg,0.460mmol)和环丙胺(39mg,0.683mmol)遵循与针对(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为黄色固体被分离。

[2449] 收率82mg(37%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.78(s,1H),8.63(t,J=5.6Hz,1H),8.48(d,J=1.6Hz,1H),8.09-7.98(m,2H),7.81(d,J=8.0Hz,2H),7.39(d,J=8.0Hz,2H),3.75(s,2H),3.33-3.28(m,2H),2.73(br s,1H),2.49-2.41(m,6H),2.12-2.02(m,1H),1.73-1.61(m,2H),0.96(t,J=7.2Hz,6H),0.41-0.33(m,2H),0.32-0.23(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]476(M+H)$^+$,($C_{27}H_{33}N_5OS$)。

[2450] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(((2-甲氧基乙基)氨基)甲基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐(292)

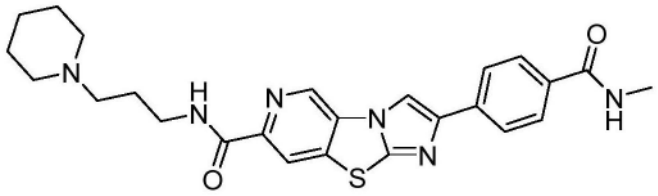
[2451] 

[2452] 化合物N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(((2-甲氧基乙基)氨基)甲基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐由N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-甲酰基苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(300mg,0.690mmol)和2-甲氧基乙-1-胺(78mg,1.038mmol)遵循与针对(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为黄色固体被分离。

[2453] 收率129mg(32%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.81(s,1H),8.70(t,J=5.6Hz,1H),8.50(d,J=1.6Hz,1H),8.27(s,2.13H,甲酸),8.09-8.00(m,2H),7.83(d,J=8.0Hz,2H),7.44(d,J=8.0Hz,2H),3.84(s,2H),3.47(t,J=5.6Hz,2H),3.37-3.31(m,2H),3.26(s,

3H),2.77(t,J＝5.6Hz,2H),2.72-2.62(m,6H),1.82-1.70(m,2H),1.03(t,J＝7.2Hz,6H)。未观察到脂肪族NH质子。m/z:[ESI$^+$]494(M+H)$^+$,($C_{27}H_{35}N_5O_2S$)。

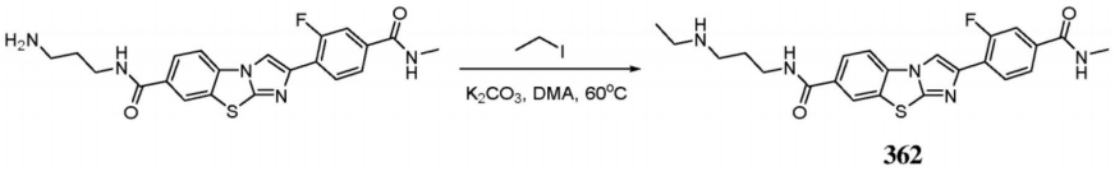
[2454] 2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺(406)

[2455] 

[2456] 化合物2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺由4-(7-氯咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-N-甲基苯甲酰胺(2.00g,5.83mmol)和3-(哌啶-1-基)丙-1-胺(3.32g,23.34mmol)遵循与针对(4-(7-((3-(哌啶-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)苄基)氨基甲酸叔丁酯的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为白色固体被分离。

[2457] 收率22mg(1%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.35(t,J＝5.6Hz,1H),9.24(s,1H),9.07(s,1H),8.83(s,1H),8.48(q,J＝4.4Hz,1H),7.98-7.90(m,4H),3.44-3.37(m,2H),2.81(d,J＝4.4Hz,3H),2.43-2.28(m,6H),1.76-1.67(m,2H),1.64-1.54(m,4H),1.49-1.40(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]477(M+H)$^+$,($C_{25}H_{28}N_6O_2S$)。

[2458] N-(3-(乙基氨基)丙基)-2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(362)

[2459] 

362

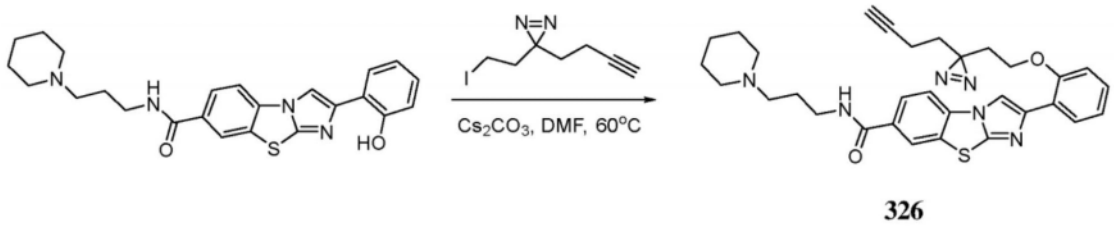
[2460] 方案78

[2461] 在室温,向N-(3-氨基丙基)-2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐(650mg,1.379mmol)和乙基碘(274mg,1.767mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(20mL)中的搅拌的溶液分批添加碳酸钾(486mg,3.517mmol)。将所得到的混合物在60℃在氮气气氛下搅拌持续2h。允许混合物冷却至室温,并且通过反相快速色谱法用以下条件纯化:柱:WelFlash TM C18-I,20-40μm,330g;洗脱液A:水(加10mmol/L甲酸);洗脱液B:乙腈;梯度:在25min内40%-60%B;流量:80mL/min;检测器:UV 220/254nm。收集包含期望的产物的级分,在减压下浓缩并冻干,以提供作为浅黄色固体的N-(3-(乙基氨基)丙基)-2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺甲酸盐。

[2462] 收率80mg(12%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.86-8.78(m,2H),8.59-8.56(m,1H),8.53(d,J＝1.6Hz,1H),8.37(s,1H,甲酸),8.30(d,J＝8.4Hz,1H),8.24(t,J＝8.0Hz,1H),8.04(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H),7.83-7.75(m,2H),3.40-3.35(m,2H),2.87(d,J＝4.4Hz,3H),2.86-2.71(m,4H),1.82-1.76(m,2H),1.11(t,J＝7.2Hz,3H)。未观察到脂肪族NH质子。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-113.10。m/z:[ESI+]454(M+H)$^+$,($C_{23}H_{24}FN_5O_2S$)。

[2463] 2-(2-(2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-双吖丙啶-3-基)乙氧基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-

基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐(326)

[2464] 

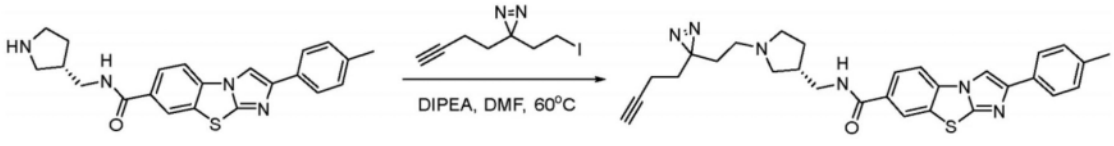
326

[2465] 方案79

[2466] 在室温,向2-(2-羟基苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(100mg,0.230mmol)和碳酸铯(224mg,0.687mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的搅拌的溶液逐滴添加3-(丁-3-炔-1-基)-3-(2-碘乙基)-3H-双吖丙啶(228mg,0.919mmol)。将混合物在60℃搅拌持续3h。所得到的混合物通过反相快速色谱法用以下条件纯化:柱:Spherical C18,20-40μm,330g;流动相A:水(加10mM甲酸);流动相B:乙腈;流量:40mL/min;梯度:在20min内50%B-70%B;检测器:UV 254/215nm。在60%B收集包含期望的产物的级分并且在减压下浓缩,以提供作为灰白色固体的2-(2-(2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-双吖丙啶-3-基)乙氧基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐。

[2467] 收率57mg(44%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.71(s,1H),8.67(t,J=5.6Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.31(s,0.21H,甲酸),8.19(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),8.13(d,J=8.4Hz,1H),8.04(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.34-7.22(m,1H),7.11(d,J=8.4Hz,1H),7.06(dd,J=7.6,8.4Hz,1H),4.07(t,J=6.0Hz,2H),3.38-3.28(m,2H),2.76(t,J=2.4Hz,1H),2.48-2.36(m,6H),2.13(t,J=6.0Hz,2H),2.06(dt,J=2.4,7.2Hz,2H),1.79-1.67(m,4H),1.59-1.46(m,4H),1.45-1.33(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]555(M+H)$^+$,($C_{31}H_{34}N_6O_2S$)。

[2468] (R)-N-((1-(2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-双吖丙啶-3-基)乙基)吡咯烷-3-基)甲基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(324)

[2469] 

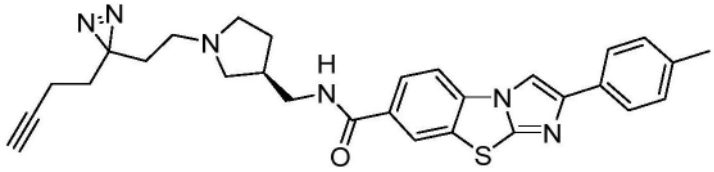
324

[2470] 方案80

[2471] 将(S)-N-(吡咯烷-3-基甲基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺盐酸盐(143mg,0.335mmol)、3-(丁-3-炔-1-基)-3-(2-碘乙基)-3H-双吖丙啶(70mg,0.282mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(109mg,0.843mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液在60℃在氮气气氛下在黑暗中搅拌持续16h。将所得到的溶液冷却至室温,并且通过反向快速色谱法用以下条件纯化:柱,C18硅胶;流动相A:水(加5mM碳酸氢铵);流动相B:乙腈;流量:40mL/min;梯度:在20min内70%B-85%B;检测器:UV 254/215nm。收集包含期望的产物的级分,在减压下浓缩并冻干,以提供作为灰白色固体的(R)-N-((1-(2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-双吖丙啶-3-基)乙基)吡咯烷-3-基)甲基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺。

[2472] 收率68mg(40%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO)δ8.75(s,1H),8.60(t,J=5.7Hz,1H),8.46(d,J=1.2Hz,1H),8.06-7.97(m,2H),7.76(d,J=8.1Hz,2H),7.25(d,J=8.1Hz,2H),3.31-3.20(m,3H),2.81(t,J=2.7Hz,1H),2.43-2.24(m,7H),2.18(t,J=7.5Hz,2H),2.00(dt,J=2.7,7.5Hz,2H),1.93-1.79(m,1H),1.62-1.51(m,4H),1.52-1.39(m,1H)。m/z:[ESI$^+$]511(M+H)$^+$,($C_{29}H_{30}N_6OS$)。

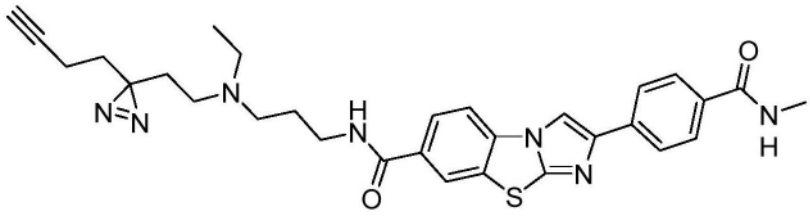
[2473] (S)-N-((1-(2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-双吖丙啶-3-基)乙基)吡咯烷-3-基)甲基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(325)

[2474] 

[2475] 化合物(S)-N-((1-(2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-双吖丙啶-3-基)乙基)吡咯烷-3-基)甲基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺由(R)-N-(吡咯烷-3-基甲基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺盐酸盐(143mg,0.335mmol)和3-(丁-3-炔-1-基)-3-(2-碘乙基)-3H-双吖丙啶(99mg,0.399mmol)遵循与针对(R)-N-((1-(2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-双吖丙啶-3-基)乙基)吡咯烷-3-基)甲基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[2476] 收率75mg(44%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO)δ8.75(s,1H),8.60(t,J=5.7Hz,1H),8.46(d,J=1.2Hz,1H),8.06-7.97(m,2H),7.76(d,J=8.1Hz,2H),7.25(d,J=8.1Hz,2H),3.31-3.20(m,3H),2.81(t,J=2.7Hz,1H),2.43-2.24(m,7H),2.18(t,J=7.5Hz,2H),2.00(dt,J=2.7,7.5Hz,2H),1.93-1.79(m,1H),1.62-1.51(m,4H),1.52-1.39(m,1H)。m/z:[ESI$^+$]511(M+H)$^+$,($C_{29}H_{30}N_6OS$)。

[2477] N-(3-((2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-双吖丙啶-3-基)乙基)(乙基)氨基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐(323)

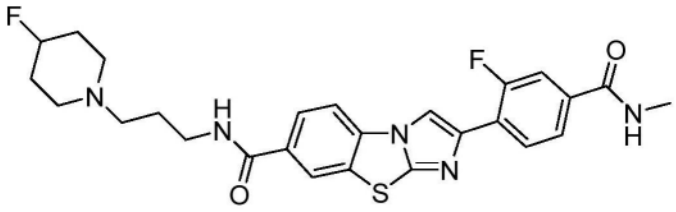
[2478] 

[2479] 化合物N-(3-((2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-双吖丙啶-3-基)乙基)(乙基)氨基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐由N-(3-(乙基氨基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺2,2,2-三氟乙酸盐(150mg,0.273mmol)和3-(丁-3-炔-1-基)-3-(2-碘乙基)-3H-双吖丙啶(76mg,0.306mmol)遵循与针对(R)-N-((1-(2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-双吖丙啶-3-基)乙基)吡咯烷-3-基)甲基)-2-(对甲苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅黄色固体被分离。

[2480] 收率72mg(46%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO)δ8.91(s,1H),8.56(t,J=5.7Hz,1H),8.48(s,1H),8.44(q,J=4.5Hz,1H),8.27(s,0.41H,甲酸),8.09-7.98(m,2H),7.98-7.87

(m,4H),3.37-3.25(m,2H),2.80(d,J＝4.5Hz,3H),2.79(t,J＝2.7Hz,1H),2.47-2.35(m,4H),2.22(t,J＝7.2Hz,2H),2.00(dt,J＝2.7,7.2Hz,2H),1.71-1.44(m,6H),0.92(t,J＝7.2Hz,3H)。m/z:[ESI$^+$]556(M+H)$^+$,($C_{30}H_{33}N_7O_2S$)。

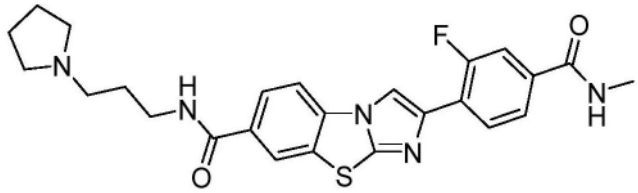
[2481] 2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(320)

[2482] 

[2483] 化合物2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺由2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(400mg,1.083mmol)和3-(4-氟哌啶-1-基)丙-1-胺二盐酸盐(303mg,1.300mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为深黄色固体被分离。

[2484] 收率18mg(3%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.83(d,J＝3.6Hz,1H),8.61(t,J＝5.6Hz,1H),8.56(q,J＝4.4Hz,1H),8.50(d,J＝1.6Hz,1H),8.30(d,J＝8.4Hz,1H),8.24(t,J＝8.0Hz,1H),8.02(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H),7.84-7.74(m,2H),4.76-4.70(m,0.5H),4.64-4.55(m,0.5H),3.36-3.34(m,2H),2.82(d,J＝4.4Hz,3H),2.69-2.65(m,2H),2.41-2.32(m,2H),2.32-2.26(m,2H),1.95-1.77(m,2H),1.74-1.66(m,4H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-113.08。未观察到4-氟哌啶的氟信号。m/z:[ESI$^+$]512(M+H)$^+$,($C_{26}H_{27}F_2N_5O_2S$)。

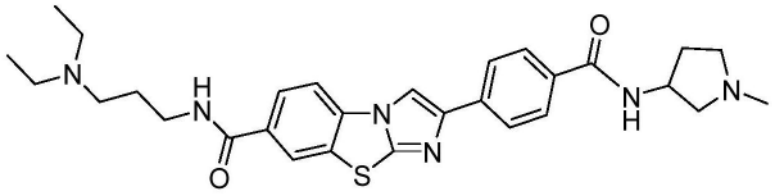
[2485] 2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(321)

[2486] 

[2487] 化合物2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺由2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(400mg,1.083mmol)和3-(吡咯烷-1-基)丙-1-胺(167mg,1.302mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[2488] 收率13mg(3%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.82(d,J＝3.6Hz,1H),8.69(t,J＝5.6Hz,1H),8.57(q,J＝4.4Hz,1H),8.49(d,J＝1.6Hz,1H),8.29(d,J＝8.4Hz,1H),8.23(t,J＝8.0Hz,1H),8.01(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H),7.82-7.74(m,2H),3.38-3.31(m,2H),2.81(d,J＝4.4Hz,3H),2.49-2.39(m,6H),1.77-1.64(m,6H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-113.08。m/z:[ESI$^+$]480(M+H)$^+$,($C_{25}H_{26}FN_5O_2S$)。

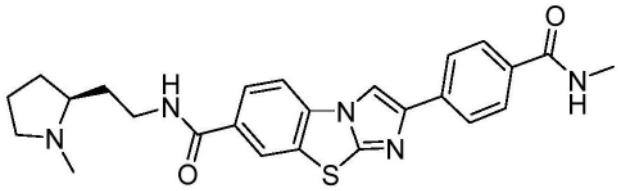
[2489] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺二甲酸盐(286)

[2490] 

[2491] 化合物N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺二甲酸盐由4-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯甲酸(200mg,0.444mmol)和1-甲基吡咯烷-3-胺(45mg,0.449mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为深黄色固体被分离。

[2492] 收率63mg(23%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.69(t,J=5.6Hz,1H),8.56(d,J=7.2Hz,1H),8.51(d,J=1.6Hz,1H),8.24-8.22(m,2H,甲酸),8.10-8.01(m,2H),7.98-7.93(m,4H),4.50-4.39(m,1H),3.37-3.32(m,2H),2.87-2.83(m,1H),2.79-2.63(m,7H),2.62-2.54(m,2H),2.34(s,3H),2.27-2.15(m,1H),1.90-1.80(m,1H),1.77-1.71(m,2H),1.03(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]533(M+H)$^+$,($C_{29}H_{36}N_6O_2S$)。

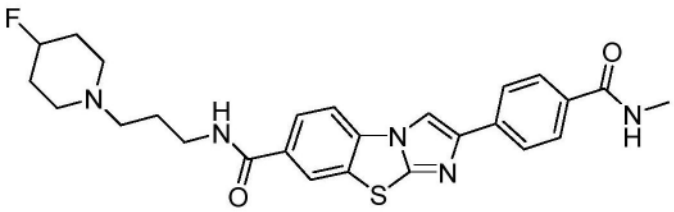
[2493] (S)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(303)

[2494] 

[2495] 化合物(S)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺由2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(500mg,1.423mmol)和(S)-2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙-1-胺二盐酸盐(343mg,1.705mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为白色固体被分离。

[2496] 收率71mg(11%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93(s,1H),8.62(t,J=5.6Hz,1H),8.49(d,J=1.6Hz,1H),8.45(q,J=4.4Hz,1H),8.08-8.01(m,2H),7.97-7.89(m,4H),3.36-3.30(m,2H),2.97-2.92(m,1H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.22(s,3H),2.13-2.01(m,2H),2.01-1.85(m,2H),1.70-1.58(m,2H),1.51-1.41(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]462(M+H)$^+$,($C_{25}H_{27}N_5O_2S$)。

[2497] N-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(309)

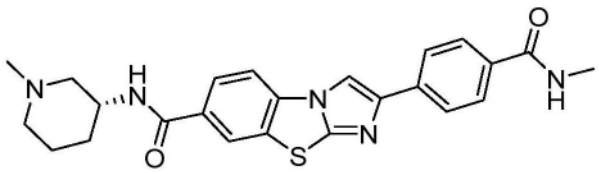
[2498] 

[2499] 化合物N-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑

并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺由2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(300mg,0.854mmol)和3-(4-氟哌啶-1-基)丙-1-胺二盐酸盐(239mg,1.025mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[2500] 收率39mg(9%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.62(t,J=5.6Hz,1H),8.50(d,J=1.6Hz,1H),8.46(q,J=4.4Hz,1H),8.09-8.01(m,2H),7.98-7.89(m,4H),4.78-4.70(m,0.5H),4.65-4.56(m,0.5H),3.33-3.29(m,2H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.57-2.52(m,2H),2.39-2.33(m,2H),2.31-2.25(m,2H),1.93-1.78(m,2H),1.75-1.63(m,4H)。未观察到4-氟哌啶的氟信号。m/z:[ESI$^+$]494(M+H)$^+$,($C_{26}H_{28}FN_5O_2S$)。

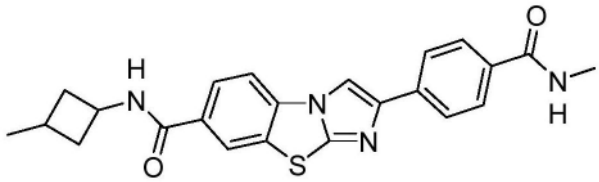
[2501] (R)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(301)

[2502] 

[2503] 化合物(R)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺由2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(300mg,0.854mmol)和(R)-1-甲基哌啶-3-胺(120mg,1.05mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[2504] 收率120mg(31%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.53-8.51(m,1H),8.47-8.43(q,J=4.4Hz,1H),8.32(d,J=8.0Hz,1H),8.07-8.04(m,2H),7.98-7.89(m,4H),4.01-3.94(m,1H),2.91-2.83(m,1H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.71-2.64(m,1H),2.22(s,3H),1.97-1.88(m,2H),1.84-1.79(m,1H),1.75-1.70(m,1H),1.60-1.51(m,1H),1.42-1.28(m,1H)。m/z:[ESI$^+$]448(M+H)$^+$,($C_{24}H_{25}N_5O_2S$)。

[2505] 2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-甲基环丁基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(280)

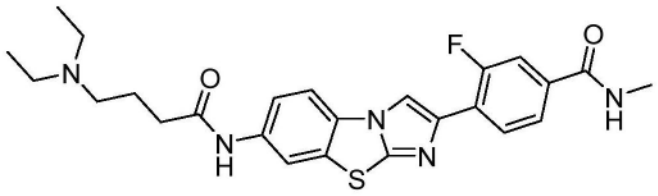
[2506] 

[2507] 化合物2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-甲基环丁基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺由2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酸(150mg,0.427mmol)和3-甲基环丁-1-胺(44mg,0.517mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[2508] 收率15mg(8%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94(s,1H),8.75(d,J=7.2Hz,0.6H),8.68(d,J=7.2Hz,0.4H),8.52-8.49(m,1H),8.45(q,J=4.4Hz,1H),8.06-8.04(m,2H),7.98-7.88(m,4H),4.63-4.52(m,0.6H),4.32-4.23(m,0.4H),2.81(d,J=4.4Hz,3H),2.48-

2.39(m,1H),2.38-2.33(m,0.6H),2.32-2.19(m,1H),2.23-2.00(m,0.4H),2.00-1.88(m,1H),1.73-1.65(m,1H),1.17(d,J＝6.8Hz,1.8H),1.09(d,J＝6.8Hz,1.2H)。m/z:[ESI$^+$]419(M+H)$^+$,($C_{23}H_{22}N_4O_2S$)。

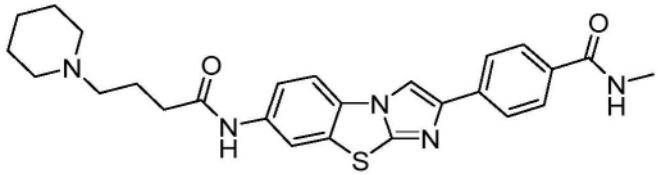
[2509] 4-(7-(4-(二乙基氨基)丁酰胺基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-氟-N-甲基苯甲酰胺(365)

[2510] 

[2511] 化合物4-(7-(4-(二乙基氨基)丁酰胺基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-氟-N-甲基苯甲酰胺由4-(7-氨基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-3-氟-N-甲基苯甲酰胺(300mg,0.881mmol)和4-(二乙基氨基)丁酸(280mg,1.758mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[2512] 收率17mg(4%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.22(br s,1H),8.71(d,J＝3.6Hz,1H),8.56(q,J＝4.4Hz,1H),8.35(d,J＝2.0Hz,1H),8.22(t,J＝8.0Hz,1H),8.12(d,J＝8.4Hz,1H),7.82-7.73(m,2H),7.64(dd,J＝2.0,8.4,1H),2.81(d,J＝4.4Hz,3H),2.48-2.36(m,8H),1.77-1.69(m,2H),0.96(t,J＝7.2Hz,6H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-113.30。m/z:[ESI$^+$]482(M+H)$^+$,($C_{25}H_{28}FN_5O_2S$)。

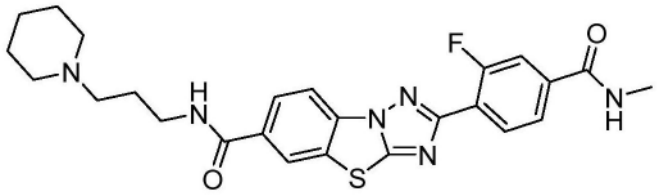
[2513] N-甲基-4-(7-(4-(哌啶-1-基)丁酰胺基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯甲酰胺(312)

[2514] 

[2515] 化合物N-甲基-4-(7-(4-(哌啶-1-基)丁酰胺基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯甲酰胺由4-(7-氨基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-N-甲基苯甲酰胺(100mg,0.310mmol)和4-(哌啶-1-基)丁酸盐酸盐(77mg,0.371mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为白色固体被分离。

[2516] 收率41mg(28%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.18(br s,1H),8.82(s,1H),8.44(q,J＝4.4Hz,1H),8.34(d,J＝2.0Hz,1H),7.99-7.88(m,5H),7.66(dd,J＝2.0,8.4,1H),2.80(d,J＝4.4Hz,3H),2.37(t,J＝7.2Hz,2H),2.31-2.25(m,6H),1.80-1.72(m,2H),1.53-1.44(m,4H),1.41-1.32(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]476(M+H)$^+$,($C_{26}H_{29}N_5O_2S$)。

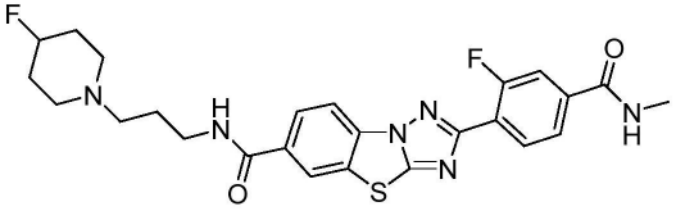
[2517] 2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺甲酸盐(386)

[2518] 

[2519] 化合物2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺甲酸盐由2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸(180mg,0.486mmol)和3-(哌啶-1-基)丙-1-胺(104mg,0.731mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为浅黄色固体被分离。

[2520] 收率11mg(4%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.74(t,J=5.6Hz,1H),8.70-8.65(m,2H),8.29 -8.24(m,1H),8.23(s,1H,甲酸),8.17-8.09(m,2H),7.89-7.80(m,2H),3.36-3.28(m,2H),2.83(d,J=4.4Hz,3H),2.47-2.36(m,6H),1.80-1.68(m,2H),1.58-1.48(m,4H),1.44-1.34(m,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-110.74。m/z:[ESI^{+}]495(M+H)$^{+}$,($C_{25}H_{27}FN_6O_2S$)。

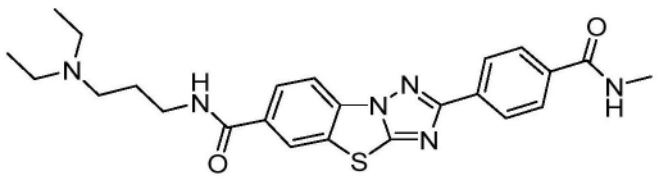
[2521] 2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺半甲酸盐(389)

[2522] 

[2523] 化合物2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺半甲酸盐由2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸(200mg,0.540mmol)和3-(4-氟哌啶-1-基)丙-1-胺二盐酸盐(151mg,0.648mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为棕黄色固体被分离。

[2524] 收率14mg(5%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.77-8.64(m,3H),8.32(s,1.23H,甲酸),8.29-8.21(m,1H),8.18-8.08(m,2H),7.89-7.79(m,2H),4.80-4.70(m,0.5H),4.68-4.56(m,0.5H),3.33(d,J=6.8Hz,2H),2.83(d,J=4.4Hz,3H),2.61-2.58(m,2H),2.41-2.35(m,2H),2.34-2.25(m,2H),1.93-1.78(m,2H),1.77-1.63(m,4H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-110.73。未观察到4-氟哌啶的氟信号。m/z:[ESI^{+}]513(M+H)$^{+}$,($C_{25}H_{26}F_2N_6O_2S$)。

[2525] N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺(328)

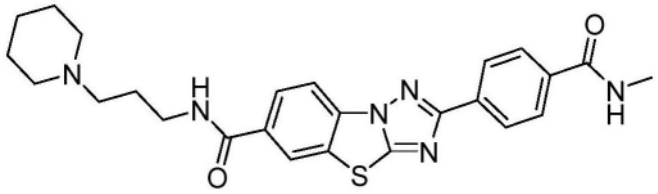
[2526] 

[2527] 化合物N-(3-(二乙基氨基)丙基)-2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[4,5]噻唑

并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺由2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸(250mg,0.709mmol)和N^1,N^1-二乙基丙烷-1,3-二胺(120mg,0.921mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为白色固体被分离。

[2528] 收率54mg(16%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.71(t,J=5.6Hz,1H),8.66(d,J=1.6Hz,1H),8.58(q,J=4.4Hz,1H),8.23(d,J=8.4Hz,2H),8.16-8.07(m,2H),8.00(d,J=8.4Hz,2H),3.33-3.28(m,2H),2.82(d,J=4.4Hz,3H),2.48-2.41(m,6H),1.72-1.60(m,2H),0.95(t,J=7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]465(M+H)$^+$,($C_{24}H_{28}N_6O_2S$)。

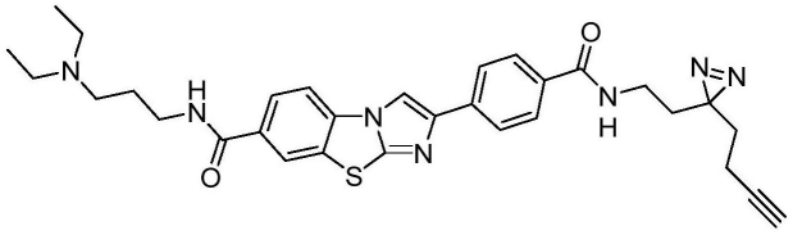
[2529] 2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺(319)

[2530] 

[2531] 化合物2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酰胺由2-(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[4,5]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸(250mg,0.709mmol)和3-(哌啶-1-基)丙-1-胺(131mg,0.921mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为灰白色固体被分离。

[2532] 收率48mg(14%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.72(t,J=5.6Hz,1H),8.66(d,J=1.6Hz,1H),8.58(q,J=4.4Hz,1H),8.26-8.20(m,2H),8.16-8.08(m,2H),8.04-7.96(m,2H),3.33-3.29(m,2H),2.82(d,J=4.4Hz,3H),2.36-2.25(m,6H),1.75-1.65(m,2H),1.53-1.45(m,4H),1.42-1.33(m,2H)。m/z:[ESI$^+$]477(M+H)$^+$,($C_{25}H_{28}N_6O_2S$)。

[2533] 2-(4-((2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-双吖丙啶-3-基)乙基)氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐(322)

[2534] 

[2535] 化合物2-(4-((2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-双吖丙啶-3-基)乙基)氨基甲酰基)苯基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺半甲酸盐由4-(7-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯甲酸(200mg,0.444mmol)和2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3H-双吖丙啶-3-基)乙-1-胺(61mg,0.445mmol)遵循与针对2-溴-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺的合成所描述的程序类似的程序来制备,并且作为白色固体被分离。

[2536] 收率45mg(17%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO)δ8.96(s,1H),8.69(t,J=5.7Hz,1H),8.55-8.47(m,2H),8.26(s,0.63H,甲酸),8.12-8.01(m,2H),7.98(d,J=8.4Hz,2H),7.93

(d,J＝8.4Hz,2H),3.41-3.30(m,2H),3.25-3.16(m,2H),2.87(t,J＝2.7Hz,1H),2.62-2.50(m,6H),2.05(dt,J＝2.7,7.2Hz,2H),1.81-1.62(m,6H),1.01(t,J＝7.2Hz,6H)。m/z:[ESI$^+$]570(M+H)$^+$,($C_{31}H_{35}N_7O_2S$)。

[2537] 实施例4

[2538] 本发明的化合物的生物学活性

[2539] 本发明的所有化合物的生物学活性结果在表2中概述。

[2540] 表2.本发明的化合物在免疫荧光测定中的细胞LogEC$_{50}$值。

[2541]

化合物编号	Myc效力 (-LogEC$_{50}$)
100	++
101	+++
102	+
103	+++
104	+
105	+
106	+
107	++
108	++
109	++
110	-
111	++
112	+
114	++
115	+
116	++
117	+
118	+++
119	++
122	+
123	++
124	++
125	++
126	++
127	+
129	++
130	++
131	++
132	++
133	++
134	+
135	+
136	++

[2542]

137	++
138	++
139	+
140	++
141	+
142	++
143	++
144	+
145	++
149	++
150	+
151	+
152	++
153	+
154	+
155	++
156	++
157	++
158	++
159	+
160	+
161	+++
162	-
163	+++
164	+++
165	+
166	+++
167	+
168	++
169	++
170	++
171	++
172	-
173	++
174	+++
175	-
176	-
177	+
178	+
179	+
180	+
181	++
182	-

[2543]

183	+
184	+
185	++
186	+
187	-
188	+
189	-
190	+
191	+
192	-
193	+
194	+
195	-
196	+
197	+
198	+
199	+
200	+
201	+
202	-
203	+
204	+
205	+
206	-
207	++
208	+
209	+
210	+
211	-
212	+
213	+
214	+
215	-
216	+
217	+
218	++
219	+
220	+
221	+
222	+
223	-
224	-
225	+

[2544]

226	-
227	++
228	+
229	+
230	+
231	-
232	-
233	-
234	+
235	+
236	-
237	-
238	-
239	+
240	+
241	+
242	+
243	+
244	-
245	-
246	+
247	-
248	+
249	-
250	+
251	-
252	+
253	+
254	+
255	-
256	-
257	++
258	+
259	+
260	-
261	-
262	+
263	-
264	+++
265	+
266	+
267	+
268	+

[2545]

269	+
270	+
271	+
272	-
273	-
274	+
275	-
276	+++
277	++
278	-
279	-
280	++
281	++
282	+
283	+
284	+
285	+
286	++
287	+
288	+++
289	+++
290	+++
291	+
292	+++
293	++
294	++
295	++
296	+
297	+
298	+++
299	++
300	+++
301	+
303	+
306	++
307	++
308	+
309	++
310	+
312	++
314	+
315	++
317	+

[2546]

318	++
319	++
320	+++
321	++
322	+
323	+++
324	++
325	++
326	++
327	+
328	++
329	+
330	+
331	+++
332	+++
333	+
334	++
348	++
362	++
363	++
364	++
365	++
368	+++
369	+++
370	+++
371	++
372	++
373	+++
374	+++
375	+++
376	+++
378	+++
379	+++
381	+++
383	++
384	++
386	+++
387	+++
388	++
389	++
390	++
392	+++
393	+++

[2547]

394	++
395	++
396	++
397	++
398	++
406	++
412	+++
413	+++
414	+++
415	+++
416	+++
417	+++
418	+++
419	+++
420	+++
421	++
422	+++

[2548] 活性(-$LogEC_{50}$)：

[2549] -≤3

[2550] +>3且<5

[2551] ++≥5且<6

[2552] +++≥6

[2553] 通过使用高含量图像分析在表达c-Myc的肿瘤细胞系中测试化合物活性。使用PSM测定来测定c-Myc mRNA翻译速率，使用c-Myc特异性抗体通过免疫荧光测定c-Myc蛋白水平和细胞内定位，并且使用特异性荧光探针测试c-Myc mRNA水平和细胞内定位，如下文的实验方法中详述的(实施例6)。通过共转染c-Myc特异性siRNA来示出对c-Myc的di-tRNA翻译速率测量特异性。相对于用非相关siRNA转染的细胞，用c-Myc特异性siRNA转染标记的di-tRNA减少了源自翻译c-Myc的核糖体的FRET信号(图1)。

[2554] 化合物不影响全局翻译。将A549细胞与活性化合物一起孵育，并且用荧光蛋氨酸代谢标记持续4小时脉冲(点击化学修饰的蛋氨酸)。将细胞固定，并且通过使用采用荧光检测器的点击化学检测新合成的蛋白质(图2)。全局核糖体抑制剂环己酰亚胺(CHX)完全减少了修饰的蛋氨酸的掺入(图2，比较中间图和左图)。然而，代表性化合物不抑制修饰的蛋氨酸的掺入，指示全局翻译不受化合物的影响(图2，分别比较右图和左图)。

[2555] 化合物减少了A549细胞中c-Myc蛋白的积累，而不影响c-Myc转录。将A549细胞与化合物一起孵育持续24小时(图3，上图)，并且通过免疫荧光检测c-Myc蛋白。并行地，将A549细胞与化合物一起孵育持续4小时，并且c-Myc mRNA使用加c-Myc mRNA特异性荧光标签的探针通过显微镜可视化(图3，下图)。一般转录抑制剂放线菌素D和本发明的化合物两者均减少了c-Myc蛋白(图3，上图)。放线菌素D抑制转录位点(图3，中下图，细胞核内的斑点)和细胞质中mRNA积累(图3，中下图，细胞质中的斑点)。然而，经化合物处理的细胞不影响转录位点的强度或数量(图3，右下图，细胞核内的斑点是明显的)，但是确实影响细胞质中mRNA的稳态水平(图3，右下图，相对于DMSO对照，细胞质中斑点的减少)。这指示本发明的

化合物通过影响c-Myc mRNA的更换率(turn over rate)或通过抑制其被核糖体募集来影响c-Myc稳态mRNA水平。

[2556] 将A549人类非小细胞肺癌细胞用增加的化合物浓度处理持续24小时,将细胞固定并且用细胞核染色(DAPI)和抗c-Myc荧光抗体染色。通过图像分析来定量c-Myc信号,并且使用TIBCO Spotfire® (TIBCO Corporation)导出和分析数据。产生剂量响应曲线,并且用对数回归拟合以计算效价(EC_{50}值)。所有化合物的效价值在表2中呈现,并且示出了选定化合物的效价值(图4)。

[2557] 实施例5

[2558] 本发明的化合物的体内活性

[2559] 裸小鼠中的A549异种移植物模型。

[2560] 6-8周龄的NMRI裸雌性小鼠在运输>4天之后适应。将在100μl的Matrigel:PBS(50:50)中的5×10^6个A549细胞皮下注射到小鼠的胁腹中。当肿瘤大小达到80mm^3至200mm^3时,将小鼠分组,每组中具有相似的平均肿瘤大小,每组10只动物。将化合物溶解在10%DMSO、10%Solutol、80%水中。将化合物以3mg/kg i.p.给予持续49天,每周两次。每周两次进行肿瘤大小的卡尺测量。

[2561] 化合物332在体内抑制c-Myc依赖性肿瘤生长。图5示出了在将NMRI雌性裸小鼠中的A549异种移植物用3mg/kg的化合物332每周两次处理持续49天之后,该A549异种移植物的相对肿瘤体积。误差条代表在每个时间点的中值±SEM,n=10只小鼠,并且通过Prism中的单尾T检验分析,以得到*p<0.05。

[2562] 实施例6

[2563] 实验方法

[2564] 用于鉴定c-Myc调节剂的高含量筛选

[2565] 使用特异性PSM测定使用tRNAgln和tRNAser同功受体进行化合物对人类非小细胞肺癌细胞系A549中c-Myc的翻译的影响,如下文描述的。以30μM的最终浓度使用各种小分子文库(90,000种化合物)。使用Anima的专有算法进行图像分析和数据分析。消除假阳性化合物和毒性化合物。总计3,307种化合物被鉴定为命中,化合物在c-Myc翻译期间增加或减少由核糖体产生的FRET信号。

[2566] 在特异性PSM测定中使用tRNAgln和tRNAser重新筛选阳性命中,使用Anima的专有算法对命中进行评分,并且选择选择性地抑制特异性PSM测定中的c-Myc合成的348种化合物作为确认的命中。这些化合物作为粉末被购买以确认活性。在特异性PSM测定(tRNAgln-tRNAser)和抗c-Myc免疫荧光中以及在反向测定(counter assay)中测试重新购买的命中,以消除全局翻译调节剂:(1)主体tRNA和(2)使用Click-IT™AHA(L-叠氮高丙氨酸)的代谢标记。

[2567] 细胞培养

[2568] 将A549细胞(ATCC® CCL-185™)保持在含有10%胎牛血清、1%L-谷氨酰胺和1%青霉素-链霉素溶液的DMEM低葡萄糖培养基(Biological Industries,目录01-050-1A)中。

[2569] 将SK-N-F1细胞(ATCC® CRL-2142™)保持在含有10%胎牛血清、2%L-谷氨酰胺、1%青霉素-链霉素溶液、1%丙酮酸钠和1%非必需氨基酸的DMEM高葡萄糖培养基

(Biological Industries,目录01-055-1A)中。

[2570] 特异性tRNA(tRNA同功受体)分离与标记

[2571] 使用与涵盖D-环和反密码子的序列互补的生物素化寡核苷酸从面包酵母(Roche)中分离出特异性tRNAgln(TTG)和tRNAser(CGA)。将生物素化寡核苷酸与总酵母tRNA混合,并且加热高至82℃持续10min,随后添加TMA缓冲液(20mM Tris,pH 7.6,1.8M四甲基氯化铵,0.2mM EDTA)。将混合物在68℃孵育持续10min,并且通过缓慢冷却至37℃来退火。然后将tRNA:DNA寡核苷酸混合物与链霉亲和素连接的琼脂糖珠一起在室温孵育持续30min,同时进行摇动。通过离心去除未结合的tRNA和tRNA:DNA复合物,并且将珠用10mM Tris-HCl(pH 7.6)洗涤。通过在45℃或55℃孵育持续7min,随后离心并收集上清液以清洁管,从树脂中洗脱靶tRNA。

[2572] 使用荧光偏振测定确认分离的tRNA同功受体的纯度。将纯化的tRNA退火成在3'端处用Cy3加标签的互补寡核苷酸。将退火的纯化的tRNA同功受体FP信号与从退火到同一Cy3-寡核苷酸的tRNA同功受体寡核苷酸的退火得到的信号进行比较。选择具有超过80%纯度的样品进行标记。

[2573] 靶tRNA或总酵母tRNA的二氢尿苷如美国专利第8,785,119号中所描述地标记。标记的tRNA通过反相HPLC纯化,并且用乙醇梯度洗脱。

[2574] 蛋白质合成监测(PSM)测定

[2575] 用每384孔0.4μl HiPerFect(Qiagen)转染主体或特异性的Cy3标记的tRNA和Cy5标记的tRNA。首先,将HiPerFect与DMEM混合并孵育持续5min;接下来,将6纳克Cy3标记的tRNAgln和6ng Cy5标记的tRNAser(或9ng的Cy3标记的主体tRNA和Cy5标记的主体tRNA中的每一个)在1xPBS中稀释并且然后添加到HiPerFect:DMEM混合物(cocktail),并在室温孵育持续10min。将转染混合物自动分散到384孔黑板中。然后将细胞以每孔3,500个细胞接种在完全培养基中,并且在37℃、5%CO_2孵育。转染后四十八小时,以30μM的最终浓度添加化合物。处理后四小时,将细胞用4%多聚甲醛固定,并且使用x20高NA物镜用Operetta显微镜(Perkin Elmer)捕获图像。

[2576] 代谢标记测定

[2577] 将A549细胞以每孔3,200个细胞接种在完全培养基中。将板在37℃、5%CO_2孵育过夜。在孵育48小时之后,抽吸生长培养基,并且将细胞用HBSS洗涤三次。将含有10%透析的FBS、1%青霉素-链霉素和1%L-谷氨酰胺的代谢标记培养基DMEM(-Cys-Met)添加到细胞持续30min。然后用含有25μM L-叠氮高丙氨酸(AHA,ThermoFisher)和最终浓度为30μM的测试化合物的代谢标记培养基替换培养基,并且将细胞在37℃、5%CO_2孵育持续4小时。将细胞通过HBSS在37℃洗涤持续15min,然后用4%多聚甲醛固定。将细胞用在PBS中的3%BSA洗涤两次,然后用在PBS中的0.5%Triton X-100透化持续20min。根据制造商方案,用Alexa Fluor™555炔烃进行AHA染色。使用x20高NA物镜用Operetta显微镜(Perkin Elmer)捕获图像。

[2578] c-Myc免疫荧光测定

[2579] 将A549细胞在384孔板(Perkin Elmer,目录6057300)中生长持续48小时,用化合物处理,并且然后在4%多聚甲醛中固定持续20min。之后,使用在PBS中的0.1%Triton X-100进行透化持续20min。在室温进行初级抗c-Myc抗体(Abcam,ab32072)染色持续90min。然

后将细胞用PBS洗涤两次,并且在室温与二级抗体(Abcam,ab150075)一起孵育持续90min。将细胞核用DAPI染色持续10min,并且用PBS洗涤两次。

[2580] 用Operetta(Perkin Elmer,USA)(一种广角荧光显微镜)以20x放大率拍摄细胞图像。在采集之后,将图像传输到Columbus软件(Perkin-Elmer)进行图像分析。在Columbus中,使用“查找细胞核(Find Nuclei)”模块通过细胞的细胞核鉴定细胞,并且基于二级抗体通道检测细胞质。随后,在经鉴定的细胞区域中计数荧光信号。然后将数据导出到美国的Tibco Spotfire的数据分析和可视化软件。

[2581] 荧光原位杂交(FISH)测定

[2582] 将A549细胞在384孔板(Perkin Elmer,目录6057300)中生长持续48小时,用化合物处理持续4小时,并且然后在4%多聚甲醛中固定持续20min。第二天,使用70%乙醇在4℃进行透化持续90min。然后,将细胞与在10%盐水-柠檬酸钠中的10%甲酰胺一起孵育持续10min。将靶向c-Myc(Cy3,BioSearch Technologies,目录SMF-1063-5)和GAPDH(Cy5,BioSearch Technologies,目录SMF-2019-1)mRNA的荧光标记的定制DNA探针在37℃在暗室中于10%甲酰胺中杂交过夜。第二天,将细胞用10%甲酰胺洗涤两次,持续30min。接下来,将细胞核用DAPI(SIGMA,目录5MG-D9542)复染,并且然后将细胞用PBS洗涤两次。根据探针制造商的粘附细胞方案进行FISH实验。

[2583] 在RNA FISH实验之后,用Operetta(Perkin Elmer,USA)(一种广角荧光显微镜)以x63放大率拍摄细胞的图像。在采集之后,将图像传输到Columbus软件进行图像分析。在Columbus中,使用“查找细胞核”模块通过细胞的细胞核鉴定细胞,基于FISH通道检测细胞质,并且使用“查找斑点(Find Spots)”模块检测细胞质中的单一mRNA和细胞核中的转录位点。随后,在经鉴定的区域:细胞核、细胞质和斑点中收集每个通道的荧光信号。将数据导出到美国的Tibco Spotfire的数据分析和可视化软件。

[2584] 裸小鼠中的A549异种移植物模型。

[2585] 6-8周龄的NMRI裸雌性小鼠在运输>4天之后适应。将在100μl的Matrigel:PBS(50:50)中的5×10^6个A549细胞皮下注射到小鼠的胁腹中。当肿瘤大小达到80mm^3至200mm^3时,将小鼠分组,每组中具有相似的平均肿瘤大小,每组10只动物。将化合物溶解在10%DMSO、10%Solutol、80%水中。将化合物以3mg/kg i.p.给予持续49天,每周两次。每周两次进行肿瘤大小的卡尺测量。

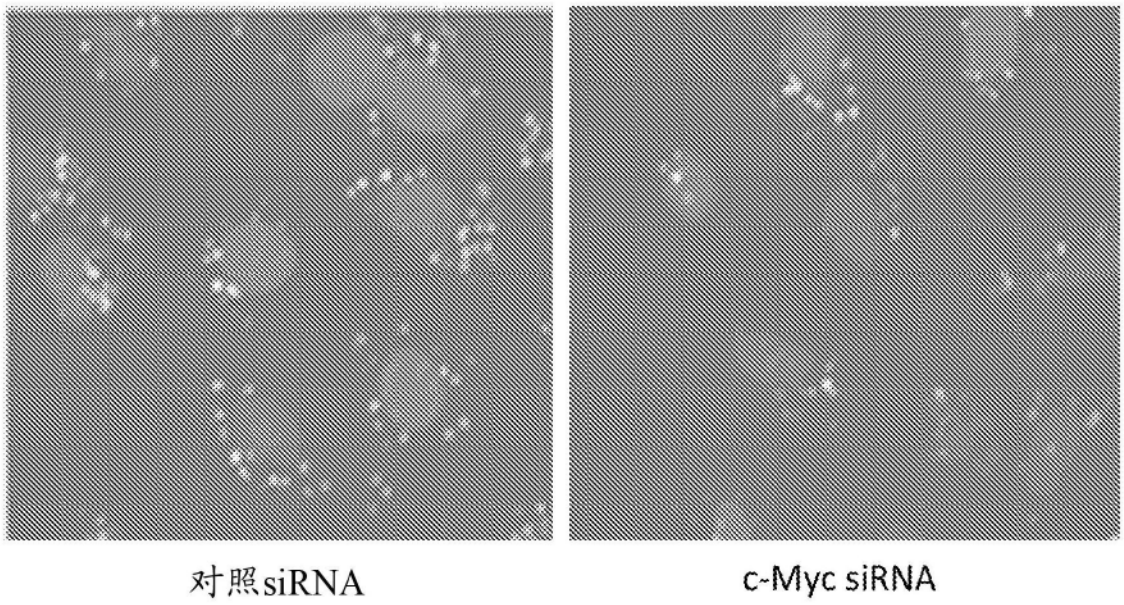


图1

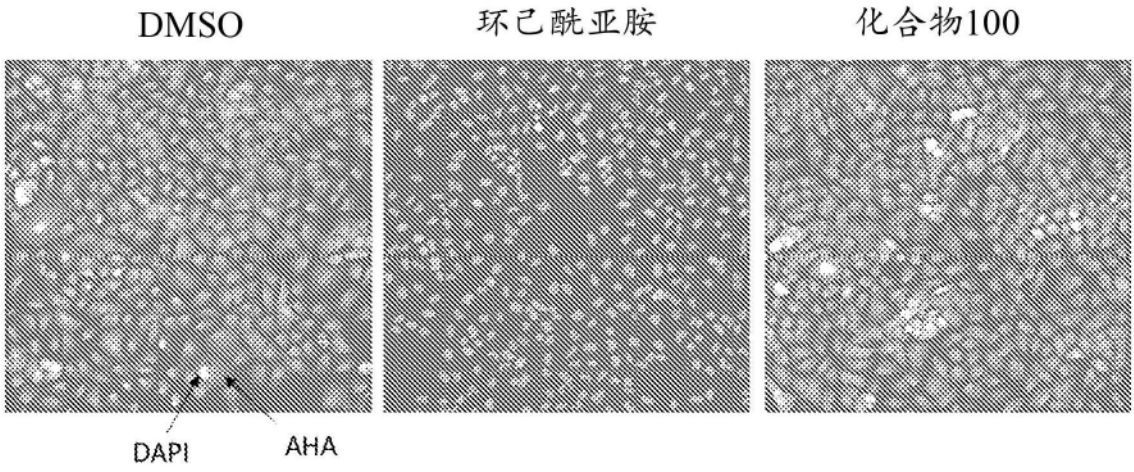


图2

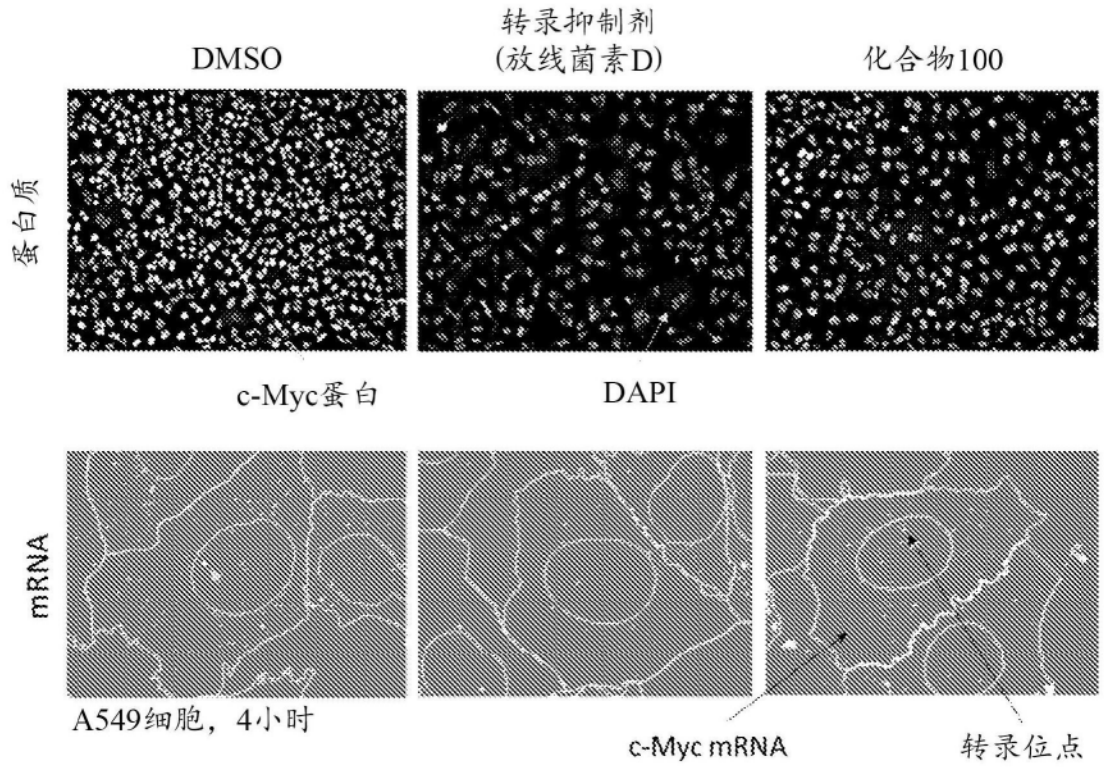

转录抑制剂
(放线菌素D)
DMSO
化合物100
蛋白质
c-Myc蛋白
DAPI
mRNA
A549细胞，4小时
c-Myc mRNA
转录位点

图3

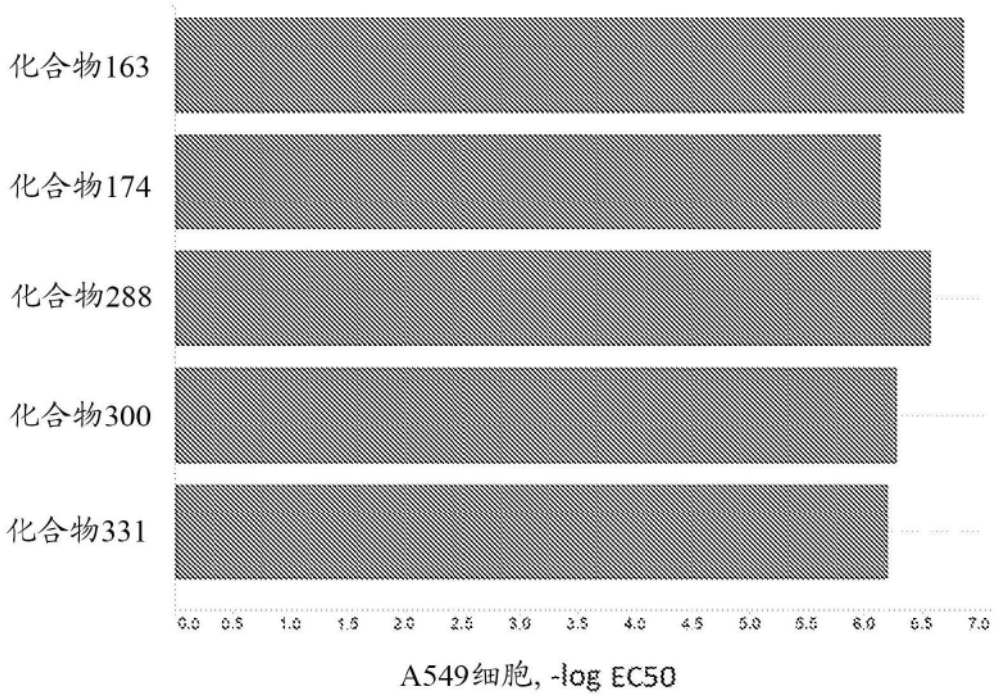

化合物163
化合物174
化合物288
化合物300
化合物331
0.0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 6.0 6.5 7.0
A549细胞, -log EC50

图4

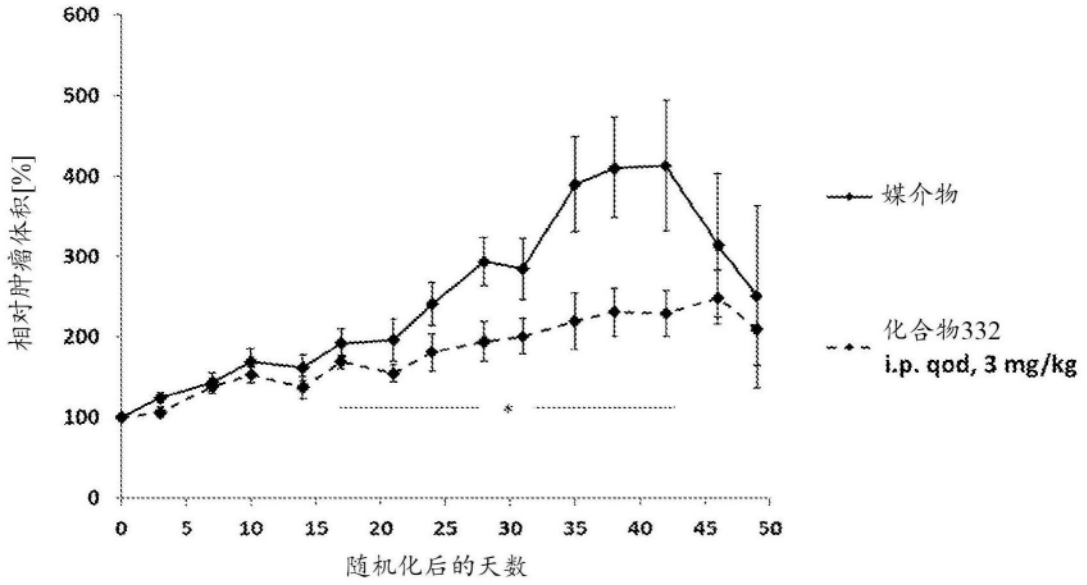

600
500
400
300
200
100
0
相对肿瘤体积[%]
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
随机化后的天数
*
媒介物
化合物332
i.p. qod, 3 mg/kg

图5