



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101743242 A

(43) 申请公布日 2010.06.16

(21) 申请号 200880022610.4

(22) 申请日 2008.06.30

(30) 优先权数据

60/947,319 2007.06.29 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009.12.29

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/068789 2008.06.30

(87) PCT申请的公布数据

W02009/006404 EN 2009.01.08

(71) 申请人 苏尼西斯制药有限公司

地址 美国加利福尼亚州

申请人 比奥根艾迪克 MA 公司

(72) 发明人 詹妮弗·科斯洛 关冰

亚历克西·伊什肯科

约翰·H·琼斯

格纳纳萨姆班达姆·库玛拉维尔
亚力克西·卢戈夫斯科伊 彭海若
诺埃尔·鲍威尔 布赖恩·雷蒙多
田中弘子 杰弗里·维瑟尔斯
托马斯·温 辛智利

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

代理人 陈桢

(51) Int. Cl.

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61P 417/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

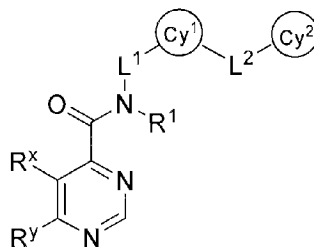
权利要求书 4 页 说明书 157 页

(54) 发明名称

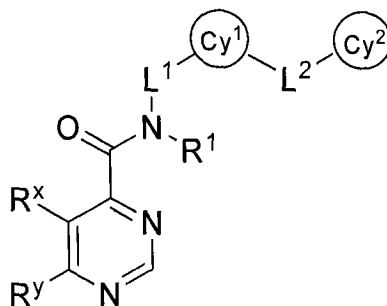
用作 RAF 激酶抑制剂的杂环化合物

(57) 摘要

本发明提供用作 Raf 蛋白激酶抑制剂的化合物。本发明还提供其组合物和治疗 Raf 介导的疾病的方法。式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐,其中: Cy¹ 是任选取代的苯基,或具有 1-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 5-6 元饱和环、部分不饱和环或芳香环; Cy² 是任选取代的 5-10 元饱和、部分不饱和或芳香单环或双环,其具有 0-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子; L¹ 是直接的键或任选取代的直链或支链 C₁₋₆ 亚烷基链; L² 是直接的键或任选取代的直链或支链 C₁₋₆ 亚烷基链,其中 L² 的 1 或 2 个亚甲基单元任选地和独立地被 -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -N(R)SO₂-, -OC(O)-, -C(O)O- 或 3-6 元环亚烷基置换; 每一 R 独立为氢或任选取代的 C₁₋₆ 脂族基。



1. 式 I 的化合物：



I

或其药学上可接受的盐，其中：

Cy¹ 是任选取代的苯基，或具有 1-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 5-6 元饱和环、部分不饱和环或芳香环；

Cy² 是任选取代的 5-10 元饱和、部分不饱和或芳香单环或双环，其具有 0-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子；

L¹ 是直接的键或任选取代的直链或支链 C₁₋₆ 亚烷基链；

L² 是直接的键或任选取代的直链或支链 C₁₋₆ 亚烷基链，其中 L² 的 1 或 2 个亚甲基单元任选地和独立地被 -O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)N(R)-、-SO₂-、-SO₂N(R)-、-N(R)SO₂-、-OC(O)-、-C(O)O- 或 3-6 元环亚烷基置换；

每一 R 独立为氢或任选取代的 C₁₋₆ 脂族基；

R¹ 是氢或任选取代的 C₁₋₆ 脂族基；和

R^x 和 R^y 与它们的间插原子一起形成：

(a) 具有 0-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元部分不饱和或芳香稠环，或

(b) 具有 0-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 7 元部分不饱和稠环，

其中由 R^x 和 R^y 形成的环上的任意可取代碳任选地取代有 -R²、氧代、- 卤、-NO₂、-CN、-OR²、-SR²、-N(R³)₂、-C(O)R²、-CO₂R²、C(O)C(O)R²、-C(O)CH₂C(O)R²、-S(O)R²、-S(O)₂R²、-C(O)N(R³)₂、-SO₂N(R³)₂、-OC(O)R²、-N(R³)C(O)R²、-N(R³)N(R³)₂、-C = NN(R³)₂、-C = NOR²、-N(R³)C(O)N(R³)₂、-N(R³)SO₂N(R³)₂、-N(R³)SO₂R² 或 -OC(O)N(R³)₂，以及

其中由 R^x 和 R^y 形成的环上的任意可取代氮任选地取代有 -R²、-C(O)R²、-CO₂R²、C(O)C(O)R²、-C(O)CH₂C(O)R²、-S(O)R²、-S(O)₂R²、-C(O)N(R³)₂、-SO₂N(R³)₂、-OC(O)R² 或 -OC(O)N(R³)₂；

每一 R² 独立为氢或任选取代的基团，所述基团选自 C₁₋₆ 脂族、C₆₋₁₀ 单环或双环芳环、或具有 1-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 5-10 元饱和、部分不饱和或芳香单环或双环；以及

每一 R³ 独立为 R²，或同一氮上的两个 R³ 与所述氮一起形成具有 1-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 5-8 元饱和环、部分不饱和环或芳香环。

2. 权利要求 1 所述的化合物，其中 R^x 和 R^y 与它们的间插原子一起形成具有 0-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元部分不饱和或芳香稠环。

3. 权利要求 2 所述的化合物，其中 R^x 和 R^y 与它们的间插原子一起形成具有 1-3 个独

立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元部分不饱和稠环。

4. 权利要求 3 所述的化合物,其中 R^x 和 R^y 与它们的间插原子一起形成具有 1-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香稠环。

5. 权利要求 4 所述的化合物,其中 R^x 和 R^y 与它们的间插原子一起形成任选取代的咪唑啉酮或吡咯啉酮环。

6. 权利要求 5 所述的化合物,其中 R^x 和 R^y 与它们的间插原子一起形成吡咯并、吡唑并、咪唑并、三唑并、噻吩并、呋喃并、噻唑并、异噻唑并、噻二唑并、噁唑并、异噁唑并或噁二唑并稠环。

7. 权利要求 1 所述的化合物,其中 R^x 和 R^y 与它们的间插原子一起形成具有 0-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 7 元部分不饱和稠环。

8. 权利要求 7 所述的化合物,其中 R^x 和 R^y 与它们的间插原子一起形成具有 1-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 7 元部分不饱和稠环。

9. 权利要求 8 所述的化合物,其中 R^x 和 R^y 与它们的间插原子一起形成具有 1-2 个氮原子的 7 元部分不饱和稠环。

10. 权利要求 9 所述的化合物,其中 R^x 和 R^y 与它们的间插原子一起形成氮杂萘并、二氮杂萘并、氮杂萘酮并或二氮杂萘酮并稠环。

11. 权利要求 1 所述的化合物,其中 R^1 是氢以及 L^1 是任选取代的直链或支链 C_{1-4} 亚烷基链。

12. 权利要求 11 所述的化合物,其中 L^1 是任选取代的支链 C_{1-4} 亚烷基链。

13. 权利要求 1 所述的化合物,其中 Cy^1 是具有 1-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 5 元饱和环、部分不饱和环或芳香环。

14. 权利要求 13 所述的化合物,其中 Cy^1 是任选取代的吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基或噁二唑基基团。

15. 权利要求 1 所述的化合物,其中 L^2 是直接的键或任选取代的直链或支链 C_{1-4} 亚烷基链,其中 L^2 的 1 或 2 个亚甲基单元被 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)O-$ 置换。

16. 权利要求 15 所述的化合物,其中 L^2 是直接的键。

17. 权利要求 15 所述的化合物,其中 L^2 是 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)O-$ 。

18. 权利要求 17 所述的化合物,其中 L^2 是 $-C(O)N(H)-$ 或 $-N(H)C(O)-$ 。

19. 权利要求 1 所述的化合物,其中 Cy^2 是任选取代的选自下列的基团:

(a) 具有 1-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元饱和、部分不饱和或芳香单环;

(b) 苯基或具有 1-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 6 元饱和、部分不饱和或芳香单环;或

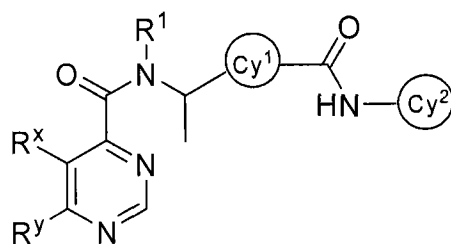
(c) 具有 0-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5-10 元饱和、部分不饱和或芳香双环。

20. 权利要求 19 所述的化合物,其中 Cy^2 是任选取代的选自下列的基团:

- (a) 具有 1-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元杂芳环；
 (b) 苯基或具有 1-3 个氮原子的 6 元杂芳环；或
 (c) 具有 1-4 个选自氧、硫或氮的杂原子的 5,6- 稠合双环杂芳环。

21. 权利要求 20 所述的化合物, 其中 Cy^2 是任选取代的选自下列的基团: 苯基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁吩基、呋喃基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、四嗪基、吡咯烷基 (pyrroliziny) 、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、吲唑基、嘌呤基、噌啉基、喹唑啉基、2,3- 二氮杂萘基、萘啶基 (naphthridinyl) 、喹喔啉基、硫茛基 (thianaphthenyl) 或苯并呋喃基。

22. 权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物具有式 II:



II

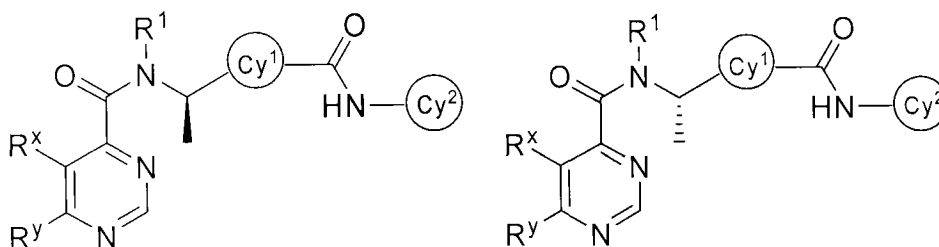
或其药学上可接受的盐, 其中:

R^1 、 R^x 和 R^y 中的每一个如上文限定, 并描述在本文的类型和亚类中;

Cy^1 是具有 1-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 5-6 元饱和环、部分不饱和环或芳香环; 和

Cy^2 是任选取代的苯基或具有 1-3 个氮原子的任选取代的 6- 元芳香环。

23. 权利要求 22 所述的化合物, 其中所述的化合物具有式 II-a 或 II-b:



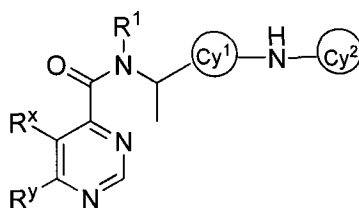
II-a

II-b.

24. 权利要求 22 所述的化合物, 其中 Cy^1 是具有 1-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元杂芳环。

25. 权利要求 23 所述的化合物, 其中 Cy^1 是具有 1-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元杂芳环。

26. 权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物具有式 IV:



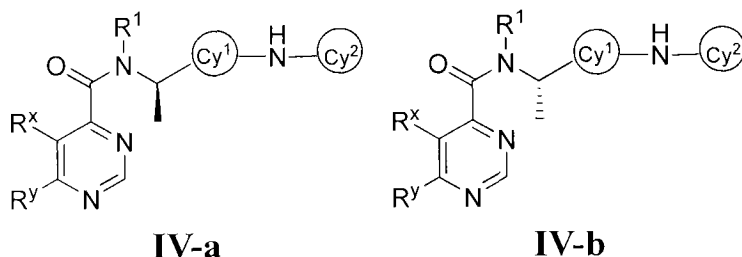
IV

或其药学上可接受的盐,其中:

Cy¹ 是具有 1-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 5-6 元饱和环、部分不饱和环或芳香环;和

Cy² 是任选取代的苯基或具有 1-4 个氮原子的任选取代的 6- 元芳香环。

27. 权利要求 26 所述的化合物,其中所述化合物具有式 IV-a 或 IV-b:



28. 权利要求 27 所述的化合物,其中 Cy¹ 是具有 1-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元杂芳环。

29. 权利要求 1 所述的化合物,其中所述化合物选自在表 1、表 2、表 3、表 4 或表 5 中描述的那些化合物或它们的药学上可接受的盐。

30. 药物组合物,包含权利要求 1 所述的化合物和药学上可接受的载体、辅助剂或运载体。

31. 权利要求 30 所述的组合物,其联合选自下列的治疗剂:化学治疗剂或抗增殖剂、抗炎剂、免疫调节或免疫抑制剂、神经营养因子、治疗心血管疾病的药剂、治疗破坏性骨疾病的药剂、治疗肝脏疾病的药剂、抗病毒剂、治疗血液疾病的药剂、治疗糖尿病的药剂或治疗免疫缺陷疾病的药剂。

32. 抑制患者或生物样品中 Raf 激酶活性的方法,所述方法包括给予所述患者权利要求 1 所述的化合物或其药物组合物,或使所述生物样品与权利要求 1 所述的化合物或其药物组合物接触。

33. 治疗哺乳动物中 Raf- 介导的疾病或减轻哺乳动物中 Raf- 介导的疾病的严重性的方法,所述哺乳动物患有所述 Raf- 介导的疾病,其中所述疾病选自:增殖性疾病、心脏病、神经变性疾病、自身免疫病、与器官移植有关的状况、炎性疾病、免疫介导的疾病、病毒疾病或骨疾病,所述方法包括向所述患者给予权利要求 1 所述的化合物或其药物组合物的步骤。

34. 权利要求 33 所述的方法,其中所述疾病选自:黑素瘤、白血病、结肠癌、乳腺癌、胃部癌、卵巢癌、肺癌、脑癌、喉癌、宫颈癌、肾癌、淋巴系统癌、泌尿生殖道癌(包括膀胱癌和前列腺癌)、胃癌、骨癌、淋巴瘤、神经胶质瘤、乳头状甲状腺癌、成神经细胞瘤和胰腺癌。

35. 权利要求 33 所述的方法,包括向所述患者给予选自下列的另外的治疗剂的另外的步骤:化学治疗剂或抗增殖剂、抗炎剂、免疫调节或免疫抑制剂、神经营养因子、治疗心血管疾病的药剂、治疗破坏性骨疾病的药剂、治疗肝脏疾病的药剂、抗病毒剂、治疗血液疾病的药剂、治疗糖尿病的药剂或治疗免疫缺陷疾病的药剂,其中:

所述另外的治疗剂适于被治疗的所述疾病;以及

所述另外的治疗剂作为单一剂型与所述组合物一起给药或作为多剂型的一部分与所述组合物分开给药。

用作 RAF 激酶抑制剂的杂环化合物

相关申请的交叉参考

[0001] 本发明要求 2007 年 6 月 29 日提交的美国临时专利申请序列号 60/947,319 的优先权,其全部内容并入本文作为参考。

发明技术领域

[0002] 本发明涉及用作蛋白激酶抑制剂的化合物。本发明也提供包含本发明化合物的药学上可接受的组合物以及在多种病症的治疗中应用所述组合物的方法。

发明背景

[0003] 癌症由控制细胞分裂、分化和凋亡性细胞死亡的正常过程的失调而引起。蛋白激酶在此调节过程中起重要作用。这些激酶的部分非限制性列举包括 ab1、ATK、bcr-ab1、B1k、Brk、Btk、c-kit、c-met、c-src、CDK1、CDK2、CDK4、CDK6、cRaf1、CSF1R、CSK、EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4、ERK、Fak、fes、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGFR5、Fgr、FLK4、flt-1、Fps、Frk、Fyn、Hck、IGF-1R、INS-R、Jak、KDR、Lck、Lyn、MEK、p38、PDGFR、PIK、PKC、PYK2、ros、tie₁、tie₂、TRK、Yes 和 Zap70。在哺乳动物生物学中,这些蛋白激酶包括促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号传导途径。MAPK 信号传导途径通过多种常见的疾病相关机制而被不适当地激活,所述机制如 ras 基因突变和生长因子受体下调 (Magnuson et al., Seminars in Cancer Biology ;1994 (5), 247-252)。

[0004] 此外,蛋白激酶作为靶标牵涉在中枢神经系统病症 (如阿尔海默茨病)、炎性疾病 (如牛皮癣、关节炎)、骨疾病 (如骨质疏松症)、动脉硬化、再狭窄、血栓症、代谢性疾病 (如糖尿病) 和感染性疾病 (如病毒和真菌感染) 中。

[0005] 被最通常研究的涉及激酶调节的途径之一是从细胞表面受体到细胞核的细胞内信号传导。这一途径的一个实例包括激酶级联,其中生长因子受体酪氨酸激酶的成员 (如 EGF-R、PDGF-R、VEGF-R、IGF1-R、胰岛素受体) 通过磷酸化为其它激酶如 Src 酪氨酸激酶以及 Raf、Mek 和 Erk 丝氨酸 / 苏氨酸激酶家族输送信号。这些激酶中的每一种由几个家族成员表示,其起相关但功能上不同的作用。生长因子信号传导途径的丢失是癌症以及其它疾病状态中的常见事件。

[0006] 也已示出,由激酶介导的信号通过调节细胞周期过程来控制细胞的生长、死亡和分化。经由真核细胞周期的进展通过被称为细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDKs) 的激酶家族来控制。CDK 激活的调节是复杂的,但要求 CDK 与调节亚基的细胞周期蛋白家族的成员缔合。进一步水平的调节通过激活和失活 CDK 亚基磷酸化而发生。不同细胞周期蛋白 /CDK 复合体的协调激活和失活是经由真核细胞周期正常进展所需的。关键的 G1-S 和 G2-M 转变都通过不同细胞周期蛋白 /CDK 活性的激活来控制。在 G1,认为细胞周期蛋白 D/CDK4 和细胞周期蛋白 E/CDK2 都介导 S- 期的开始。通过 S- 期的进展要求细胞周期蛋白 A/CDK2 的活性,而细胞周期蛋白 A/cdc2 (CDK1) 和细胞周期蛋白 B/cdc2 的激活是中期的开始所需的。因此,CDK 调节丢失是高增殖性疾病和癌症中的常见事件,这并非是令人惊讶的。

[0007] Raf 蛋白激酶是特定细胞外刺激引起哺乳动物细胞中精确细胞应答的信号转导途径的关键成分。激活的细胞表面受体激活质膜内面的 ras/rap 蛋白,这进而募集并激活 Raf 蛋白。激活的 Raf 蛋白磷酸化并激活细胞内蛋白激酶 MEK1 和 MEK2。进而,激活的 MEKs 催化 p42/p44 促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 的磷酸化和活化。激活的 MAPK 的多种细胞质和细胞核底物是已知的,其直接或间接地有助于对环境改变的细胞应答。编码 Raf 蛋白——A-Raf、B-Raf 和 C-Raf (也称为 Raf-1)——的三种不同基因已在哺乳动物中得以鉴定,以及 mRNA 差别剪接产生的同种型变体是已知的。

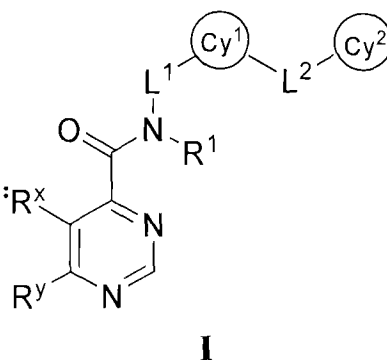
[0008] Raf 激酶的抑制剂已被建议用于破坏肿瘤细胞生长并从而用于癌症治疗,所述癌症例如组织细胞性淋巴瘤、肺腺癌、小细胞肺癌以及胰腺癌和乳腺癌;并且也用于与缺血事件引起的神经元变性有关的病症的治疗和/或预防,所述病症包括心搏停止后的脑缺血、中风和多发梗塞痴呆,并且也在脑缺血事件后,如头部损伤、手术和/或分娩期间引起的那些病症。

[0009] 因此,对开发用作蛋白激酶抑制剂的化合物存在巨大需求。具体而言,开发用作 Raf 抑制剂的化合物将是期望的。

发明概述

[0010] 现在已发现,本发明化合物及其药学上可接受的组合物作为一种或更多种蛋白激

酶的抑制剂是有效的。这些化合物具有式 I



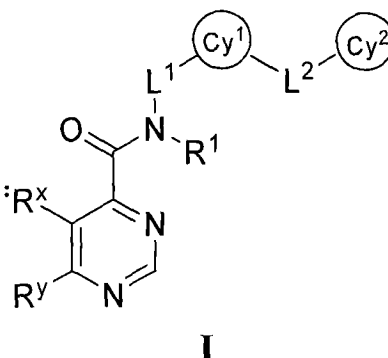
或是其药学上可接

受的盐,其中 R^x 、 R^y 、 R^1 、 L^1 、 L^2 、 Cy^1 和 Cy^2 中的每一个如本文的类型和亚类中所限定,以及其药物组合物,如一般性地描述的和在本文的亚类中描述的,所述化合物用作蛋白激酶(例如 Raf)的抑制剂,并且因此用于例如治疗 Raf-介导的疾病。

[0011] 在某些其它实施方式中,本发明提供包含本发明化合物的药物组合物,其中所述化合物以有效抑制 Raf 活性的量存在。在某些其它实施方式中,本发明提供包含本发明化合物并且任选地包含另外的治疗剂的药物组合物。在另外其它实施方式中,另外的治疗剂是用于治疗癌症的药剂。

[0012] 在又一实施方式中,本发明提供抑制患者或生物样品中激酶(例如, Raf)活性的方法,包括给予所述患者有效抑制量的本发明化合物或使所述生物样品与有效抑制量的本发明化合物接触。又一方面,本发明提供治疗涉及 Raf 活性的任何病症的方法,包括给予需要的对象治疗有效量的本发明化合物。本发明某些实施方式的详述 1. 本发明化合物的一般描述:

[0013] 在某些实施方式中,本发明提供式 I 化合物或其药



学上可接受的盐,其中: Cy^1 是任选取代的苯基,或具有 1-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 5-6 元饱和环、部分不饱和环或芳香环 (aromatic ring); Cy^2 是任选取代的 5-14 元饱和、部分不饱和或芳香单环、双环或三环,其具有 0-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子; L^1 是直接的键或任选取代的直链或支链 C_{1-6} 亚烷基链; L^2 是直接的键或任选取代的直链或支链 C_{1-6} 亚烷基链,其中 L^2 的 1 或 2 个亚甲基单元任选地和独立地被 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 或 3-6 元环亚烷基置换;每一 R 独立为氢或任选取代的 C_{1-6} 脂族基; R^1 是氢或任选取代的 C_{1-6} 脂族基;以及 R^x 和 R^y 与它们的间插原子 (intervening atoms) 一起形成:(a) 具有 0-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元部分不饱和或芳香稠环,或 (b) 具有 0-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 7 元部分不饱和稠环,其中由 R^x 和 R^y 形成的环上的任意可取代碳任选地取代有 $-R^2$ 、氧代、- 卤、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NN(R^3)_2$ 、 $-C=NOR^2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 或 $-OC(O)N(R^3)_2$, 以及其中由 R^x 和 R^y 形成的环上的任意可取代氮任选地取代有 $-R^2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 或 $-OC(O)N(R^3)_2$;每一 R^2 独立为氢或任选取代的基团,所述基团选自 C_{1-6} 脂族、 C_{6-10} 单环或双环芳环 (aryl ring)、或 5-10 元饱和、部分不饱和或芳香单环或双环——具有 1-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子;以及每一 R^3 独立为 R^2 , 或同一氮上的两个 R^3 与该氮一起形成具有 1-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 5-8 元饱和环、部分不饱和环或芳香环。

[0014] 本发明化合物包括上文一般列出的和本文具体描述的那些化合物,并且部分通过本文公开的多种类型、亚属和种类进行说明。此外,本发明提供本发明化合物的药学上可接受衍生物,和应用这些化合物、其药物组合物、或其中之一联合一种或更多种另外的治疗剂来治疗对象的方法。2. 化合物和定义:

[0015] 具体官能团和化学术语的定义在下文更详细描述。对于本发明的目的,化学元素按照 Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., 封面内页的元素周期表 CAS 版本来确定,并且具体官能团一般性地如其中所述而定义。此外,有机化学的一般原则以及具体官能部分和反应性在 organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March March's Advanced organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; Carruthers, Some Modern

Methods of organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987 中描述, 每一文献的全部内容都并入本文作为参考。

[0016] 本发明的某些化合物可以包含一个或更多个非对称中心, 并且因而可以以多种异构体形式存在, 例如, 立体异构体和 / 或非对映异构体。因此, 本发明化合物及其药物组合物可以是单独的对映体、非对映异构体或几何异构体的形式, 或可以是立体异构体混合物的形式。在某些实施方式中, 本发明化合物是对映体纯的化合物。在某些其它实施方式中, 立体异构体或非对映异构体的混合物被提供。

[0017] 而且, 如果没有另外指出, 如本文所述, 某些化合物可具有能够作为 Z 或 E 异构体存在的一个或更多个双键。本发明另外包括这样的化合物, 其作为基本不含其它异构体的单独异构体, 或可选地作为多种异构体的混合物, 例如, 立体异构体的外消旋混合物。除上述化合物本身外, 本发明也包括这些化合物的药学上可接受的衍生物以及包含一种或更多种化合物的组合物。

[0018] 在某些实施方式中, 在优选特定对映体的情况下, 其可以基本不含相应于对映体而被提供, 并且也可以被称为“旋光富集的”。如本文所用, “旋光富集的 (Optically-enriched)” 意味着化合物由明显较大部分的一种对映体组成。在某些实施方式中, 化合物由按重量计至少约 90% 的优选对映体组成。在其它实施方式中, 化合物由按重量计至少约 95%、98% 或 99% 的优选对映体组成。优选对映体可以通过本领域技术人员已知的方法分离自外消旋混合物, 所述方法包括高压液相色谱 (HPLC) 以及手性盐的形成和结晶, 或通过不对称合成制备。参见, 例如, Jacques, et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E. L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。

[0019] 术语“杂原子”意味着氧、硫、氮、磷或硅中的一种或更多种 (包括氮、硫、磷或硅的氧化形式; 任何碱性氮的季铵化形式; 或杂环的可取代氮, 例如 N (如在 3, 4-二氢-2H-吡咯基中)、NH (如在吡咯烷基中) 或 NR⁺ (如在 N-取代的吡咯烷基中))。

[0020] 如本文所用, “直接的键 (direct bond)” 或“共价键”是指单键、双键或三键。在某些实施方式中, “直接的键”是指单键。

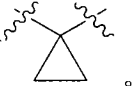
[0021] 如本文所用, 术语“卤”和“卤素”是指选自氟 (氟基, -F)、氯 (氯基, -Cl)、溴 (溴基, -Br) 和碘 (碘基, -I) 的原子。

[0022] 如本文所用, 术语“脂族 (aliphatic)” 或“脂族基 (aliphatic group)” 指烃部分, 其可以是直链 (即, 不饱和)、支链或环状的 (包括稠合、桥连和螺稠合的多环), 并且可以是完全饱和的或可以包含一个或更多个不饱和单元, 但不是芳族的。如果没有另外指出, 脂族基包含 1-6 个碳原子。在一些实施方式中, 脂族基包含 1-4 个碳原子, 以及在又一实施方式中, 脂族基包含 1-3 个碳原子。适当的脂族基包括但不限于线性或分支的烷基、链烯基和炔基基团, 以及其杂化物如 (环烷基) 烷基、(环烯基) 烷基或 (环烷基) 链烯基。

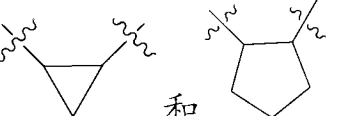
[0023] 如本文所用, 术语“不饱和”意味着具有一个或更多个不饱和单元的部分。

[0024] 术语“环脂族”、“碳环”、“碳环基”、“碳环-”或“碳环的”单独应用或作为较大部分的一部分应用, 是指如本文所述的饱和或部分不饱和环状脂族单环或双环系统, 其具有 3

至 10 个成员,其中脂族环系统如上文所限定并如本文所述被任选取代。环脂族基非限制性地包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基、环辛基、环辛烯基和环辛二烯基。在一些实施方式中,环烷基具有 3-6 个碳。术语“环脂族”、“碳环”、“碳环基”、“碳环-”或“碳环的”也包括与一个或多个芳香环或非芳香环如十氢萘基或四氢萘基稠合的脂族环,其中连接基团或连接点在脂族环上。

[0025] 如本文所用,术语“环亚烷基”是指二价环烷基基团。在某些实施方式中,环亚烷基基团是 1,1- 环亚烷基基团(即,螺-稠环)。示例性 1,1- 环亚烷基基团包括 。

在其它实施方式中,环亚烷基基团是 1,2- 环亚烷基基团或 1,3- 环亚烷基基团。示例性 1,

2- 环亚烷基基团包括 。

[0026] 如本文所用,术语“烷基”是指饱和直链或支链烃基,其通过去除一个氢原子而衍生自包含 1 至 6 个碳原子的脂族部分。在一些实施方式中,本发明中应用的烷基基团包含 1-5 个碳原子。在另一实施方式中,所应用的烷基基团包含 1-4 个碳原子。在又一实施方式中,烷基基团包含 1-3 个碳原子。在又一实施方式中,烷基基团包含 1-2 个碳原子。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、仲戊基、异戊基、叔丁基、正戊基、新戊基、正己基、仲己基、正庚基、正辛基、正癸基、正十一基、十二基等。

[0027] 如本文所用,术语“链烯基”指通过去除一个氢原子而衍生自具有至少一个碳碳双键的直链或支链脂族部分的单价基团。在某些实施方式中,本发明中应用的链烯基基团包含 2-6 个碳原子。在某些实施方式中,本发明中应用的链烯基基团包含 2-5 个碳原子。在一些实施方式中,本发明中应用的链烯基基团包含 2-4 个碳原子。在另一实施方式中,所应用的链烯基基团包含 2-3 个碳原子。链烯基基团包括,例如,乙烯基、丙烯基、丁烯基、1- 甲基-2- 丁烯-1- 基等。

[0028] 如本文所用,术语“炔基”是指通过去除一个氢原子而衍生自具有至少一个碳碳三键的直链或支链脂族部分的单价基团。在某些实施方式中,本发明中应用的炔基基团包含 2-6 个碳原子。在某些实施方式中,本发明中应用的炔基基团 2-5 个碳原子。在一些实施方式中,本发明中应用的炔基基团 2-4 个碳原子。在另一实施方式中,所应用的炔基基团 2-3 个碳原子。代表性炔基基团包括但不限于乙炔基、2- 丙炔基(炔丙基)、1- 丙炔基等。

[0029] 术语“芳基”单独应用或作为较大部分中的一部分应用——如在“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”中,是指具有总共 5 至 10 个环成员的单环和双环系统,其中系统中的至少一个环是芳族的并且其中系统中的每一环包含 3 至 7 个环成员。术语“芳基”可以与术语“芳环”互换应用。在本发明的某些实施方式中,“芳基”是指芳香环系统,包括但不限于:苯基、联苯基、萘基、蒽基等,其可以带有一个或多个取代基。如本文所用,术语“芳基”范围内也包括这样的基团,其中芳香环与一个或多个非芳香环稠合,如茚满基、邻苯二甲酰亚胺基、萘甲酰胺基(naphthimidyl)、phenantriidynyl 或四氢萘基等。

[0030] 术语“杂芳基”和“杂芳-”单独应用或作为较大部分例如“杂芳烷基”或“杂芳烷氧基”的一部分应用,是指这样的基团:其具有 5 至 10 个环原子,优选 5、6 或 9 个环原子;具有环排列中共享的 6、10 或 14 个 π 电子;并且除碳原子外还具有 1 至 5 个杂原子。术语

“杂原子”是指氮、氧或硫，并且包括氮或硫的任何氧化形式以及碱性氮的季铵化形式。杂芳基基团非限制性地包括：噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、中氮茛基、嘌呤基、茶啶基和喹啶基。如本文所用，术语“杂芳基”和“杂芳-”也包括这样的基团：其中杂芳香环与一个或更多个芳环、环脂族环或杂环基环稠合，其中连接基团或连接点在杂芳香环上。非限制性实例包括吡啶基、异吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、2,3-二氮杂萘基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、卡啶基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基和吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。杂芳基基团可以是单环的或双环的。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳环”、“杂芳基基团”或“杂芳基的”互换应用，所述术语中的任一个包括被任选取代的环。术语“杂芳烷基”是指被杂芳基取代的烷基基团，其中烷基和杂芳基部分独立地是任选取代的。

[0031] 如本文所用，术语“杂环”、“杂环基”、“杂环基团”和“杂环环”可互换应用，并且是指稳定的4至7元单环或7-10元双环杂环部分，其或是饱和的或是部分不饱和的，并且除碳原子外还具有一个或更多个、优选1至4个如上限定的杂原子。当涉及杂环的环原子应用时，术语“氮”包括取代的氮。作为一个实例，在具有选自氧、硫或氮的0-3个杂原子的饱和或部分不饱和环中，氮可以是N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或⁺NR(如在N-取代的吡咯烷基中)。

[0032] 杂环环可以在得到稳定结构的任何杂原子或碳原子处与其侧基连接，并且任何环原子可以被任选取代。这种饱和或部分不饱和杂环基团的实例非限制性地包括四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶基、吡咯啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊环基、二氮杂萘基、氧氮杂萘基、硫氮杂萘基、吗啉基和奎宁环基。术语“杂环”、“杂环基”、“杂环基环”、“杂环基团”、“杂环部分”和“杂环基团”在本文中可替换应用，并且也包括这样的基团，其中杂环基环与一个或更多个芳环、杂芳环或环脂族环如二氢吡啶基、3H-吡啶基、苯并二氢呋喃基、菲啶基或四氢喹啉基稠合，其中连接基团或连接点在杂环基环上。杂环基基团可为单环或双环。术语“杂环基烷基”是指被杂环基取代的烷基基团，其中烷基和杂环基部分独立为任选取代的。

[0033] 如本文所用，术语“部分不饱和”是指在环原子之间包括至少一个双键或三键的环部分。术语“部分不饱和”意图包括具有多个不饱和位点的环，但是不意图包括如本文所限定的芳基或杂芳基部分。

[0034] 术语“亚烷基”是指二价烷基基团。“亚烷基链”是聚亚甲基基团，即， $-(CH_2)_n-$ ，其中n是正整数，优选从1至6、从1至4、从1至3、从1至2或从2至3。取代的亚烷基链是聚亚甲基基团，其中一个或更多个亚甲基氢原子用取代基置换。合适的取代基包括下文针对取代的脂族基描述的那些取代基。

[0035] 如本文所限定，亚烷基链也可以任选地被官能团置换。当内部亚甲基单元被官能团置换时，亚烷基链被该官能团“置换”。合适的“中断(interrupting)官能团”的实例描述在本文的说明书和权利要求书中。

[0036] 如本文所述，本发明化合物可包含“任选取代的”部分。一般地，术语“取代的”——不论在前有无术语“任选地”——意味着所指部分的一个或更多个氢被合适的取代基所置

换。如果没有另外指明,“任选取代的”基团可在该基团的每一可取代位置具有合适的取代基,并且在任何给定结构中的多于一个位置可用选自指定基团的多于一个取代基取代时,取代基在每一位置可相同或不同。本发明预期的取代基的组合优选为导致形成稳定的或化学上可行的化合物的那些组合。如本文所用,术语“稳定的”是指在经历允许其产生、检测以及在某些实施方式中其回收、纯化和用于本文公开的一个或更多个目的的应用的条件时基本不改变的化合物。

[0037] “任选取代的”基团的可取代碳原子上的合适的单价取代基独立为:卤素; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$; $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$,其可用 R° 取代; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$,其可用 R° 取代; $-\text{CH}=\text{CHPh}$,其可用 R° 取代; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$, $\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{OR}^\circ_2$; SiR°_3 ; $-(\text{C}_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $0-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$;或 $-(\text{C}_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $\text{C}(\text{O})0-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$,其中每一 R° 可如下文所限定被取代,并且独立为氢、 C_{1-6} 脂族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 或具有独立地选自氮、氧、或硫的0-4个杂原子的5-6-元饱和环、部分不饱和环或芳环,或尽管存在上面的限定,两个独立出现的 R° 与它们的间插原子(一个或更多个)一起形成具有独立地选自氮、氧、或硫的0-4个杂原子的3-12-元饱和、部分不饱和或芳香单环或双环,其可如下文所限定被取代。

[0038] R^\bullet (或两个独立出现的 R^\bullet 与它们的间插原子一起形成的环)上的合适的单价取代基独立为卤素、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{卤}\text{R}^\bullet)$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}(\text{OR}^\bullet)_2$ 、 $0(\text{卤}\text{R}^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\bullet_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SiR}^\bullet_3$ 、 $-\text{OSiR}^\bullet_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\bullet$ 、 $-(\text{C}_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 或 $-\text{SSR}^\bullet$,其中每一 R^\bullet 是未取代的或在在前存在“卤”的情况下只用一个或更多个卤素取代,并且独立地选自 C_{1-4} 脂族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 或具有独立地选自氮、氧、或硫的0-4个杂原子的5-6-元饱和环、部分不饱和环或芳环。 R° 的饱和碳原子上的合适的二价取代基包括 $=\text{O}$ 和 $=\text{S}$ 。

[0039] “任选取代的”基团的饱和碳原子上的合适的二价取代基包括下列: $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NNR}^*_2$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^*$ 、 $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^*$ 、 $=\text{NR}^*$ 、 $=\text{NOR}^*$ 、 $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{O}$ 或 $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{S}$,其中每一独立出现的 R^* 选自氢、 C_{1-6} 脂族——其可如下文所限定被取代、或具有独立地选自氮、氧、或硫的0-4个杂原子的未取代的5-6-元饱和环、部分不饱和环或芳环。与“任选取代的”基团的邻近可取代碳连接的合适的二价取代基包括: $-\text{O}(\text{CR}^*_2)_{2-3}\text{O}$,其中每一独立出现的 R^* 选自氢、 C_{1-6} 脂族——其可如下文所限定被取代、或具有独立地选自氮、氧、或硫的0-4个杂原子的未取代的5-6-元饱和环、部分不饱和环或芳环。

[0040] R^* 的脂族基上的合适的取代基包括卤素、 $-\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{卤}\text{R}^\bullet)$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^\bullet$ 、 $0(\text{卤}\text{R}^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^\bullet$ 、 $-\text{NR}^\bullet_2$ 或 $-\text{NO}_2$,其中每一 R^\bullet 是未取代的或在在前

存在“卤”的情况下只用一个或更多个卤素取代,并且独立为 C_{1-4} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有独立地选自氮、氧、或硫的 0-4 个杂原子的 5-6-元饱和环、部分不饱和环或芳环。

[0041] “任选取代的”基团的可取代氮上的合适的取代基包括 $-R^\dagger$ 、 $-NR^\dagger_2$ 、 $-C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)OR^\dagger$ 、 $-C(O)C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$ 、 $-$

$S(O)_2R^\dagger$ 、 $-S(O)_2NR^\dagger_2$ 、 $-C(S)NR^\dagger_2$ 、 $-C(NH)NR^\dagger_2$ 或 $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; 其中每一 R^\dagger 独立为氢、 C_{1-6} 脂族——其可如下文所限定被取代、未取代的 $-OPh$ 或具有独立地选自氮、氧、或硫的 0-4 个杂原子的未取代的 5-6-元饱和环、部分不饱和环或芳环,或尽管存在上面的限定,两个独立出现的 R^\dagger 与它们的间插原子(一个或更多个)一起形成具有独立地选自氮、氧、或硫的 0-4 个杂原子的 3-12 元饱和、部分不饱和或芳香单环或双环。

[0042] R^\bullet 的脂族基上的合适的取代基独立为卤素、 $-R^\bullet$ 、 $-(\text{卤 } R^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(\text{卤 } R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 或 $-NO_2$, 其中每一 R^\bullet 是未取代的或在在前存在“卤”的情况下只用一个或更多个卤素取代,并且独立为 C_{1-4} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有独立地选自氮、氧、或硫的 0-4 个杂原子的 5-6-元饱和环、部分不饱和环或芳环。

3. 示范性化合物描述:

[0043] 如上文限定的, R^x 和 R^y 与它们的间插原子一起形成:(a) 具有 0-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5-元部分不饱和或芳香稠环,或 (b) 具有 0-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 7-元部分不饱和稠环,其中由 R^x 和 R^y 形成的环上的任意可取代碳任选地取代有 $-R^2$ 、氧代、-卤、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NN(R^3)_2$ 、 $-C=NOR^2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 或 $-OC(O)N(R^3)_2$, 其中由 R^x 和 R^y 形成的环上的任意可取代氮任选取代有 R^2 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 或 $-OC(O)N(R^3)_2$, 以及其中基团 R^2 和 R^3 为上文所限定的和本文所描述的。

[0044] 在某些实施方式中, R^x 和 R^y 与它们的间插原子一起形成具有 0-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元部分不饱和或芳香稠环,其中所述环如上文限定的和本文描述的那样任选被取代。

[0045] 在又一实施方式中, R^x 和 R^y 与它们的间插原子一起形成 5 元部分不饱和或芳香稠合碳环,其中所述环如上文限定的和本文描述的那样任选被取代。在一些实施方式中, R^x 和 R^y 与它们的间插原子一起形成 5 元部分不饱和稠合碳环,其中所述环如上文限定的和本文描述的那样任选被取代。在某些实施方式中 R^x 和 R^y 与它们的间插原子一起形成 5 元芳香稠合碳环,其中所述环如上文限定的和本文描述的那样任选被取代。在又一实施方式中, R^x 和 R^y 一起形成环戊烯基或环戊二烯基环,其中所述环如上文限定的和本文描述的那样任选被取代。

[0046] 在某些实施方式中, R^x 和 R^y 与它们的间插原子一起形成具有 1-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元部分不饱和稠环,其中所述环如上文限定的和本文描述的那样任选被取代。在一些实施方式中, R^x 和 R^y 与它们的间插原子一起形成具有 1-3 个氮杂原子的 5 元部分不饱和稠环,其中所述环如上文限定的和本文描述的那样任选被取代。在其它实施方式中, R^x 和 R^y 与它们的间插原子一起形成具有 1-2 个氮杂原子的 5 元部分不饱和稠环,

其中所述环如上文限定的和本文描述的那样任选被取代。在又一实施方式中, R^x 和 R^y 一起形成咪唑啉酮、噁唑啉酮 (oxazolidinone) 或吡咯啉酮 (pyrrolidinone) 环, 其中所述环如上文限定的和本文描述的那样任选被取代。在一些实施方式中, R^x 和 R^y 一起形成咪唑啉酮或吡咯啉酮环, 其中所述环如上文限定的和本文描述的那样任选被取代。

[0047] 在某些实施方式中, R^x 和 R^y 与它们的间插原子一起形成具有 1-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香稠环, 其中所述环如上文限定的和本文描述的那样任选被取代。在一些实施方式中, R^x 和 R^y 与它们的间插原子一起形成具有 1 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香稠环, 其中所述环如上文限定的和本文描述的那样任选被取代。在其它实施方式中, R^x 和 R^y 与它们的间插原子一起形成具有 2 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香稠环, 其中所述环如上文限定的和本文描述的那样任选被取代。根据一个方面, R^x 和 R^y 与它们的间插原子一起形成具有 2 个氮原子的 5 元芳香稠环, 其中所述环如上文限定的和本文描述的那样任选被取代。

[0048] 在一些实施方式中, R^x 和 R^y 与它们的间插原子一起形成具有氮原子和硫原子的 5 元芳香稠环, 其中所述环如上文限定的和本文描述的那样任选被取代。在其它实施方式中, R^x 和 R^y 与它们的间插原子一起形成具有氮原子和氧原子的 5 元芳香稠环, 其中所述环如上文限定的和本文描述的那样任选被取代。在又其它实施方式中, R^x 和 R^y 与它们的间插原子一起形成具有 3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元芳香稠环, 其中所述环如上文限定的和本文描述的那样任选被取代。在一些实施方式中, R^x 和 R^y 与它们的间插原子一起形成具有 3 个氮原子的 5 元芳香稠环, 其中所述环如上文限定的和本文描述的那样任选被取代。在其它实施方式中, R^x 和 R^y 一起形成吡咯并、吡唑并、咪唑并、三唑并、噁吩并、呋喃并、噻唑并、异噻唑并、噻二唑并、噁唑并、异噁唑并或噁二唑并稠环, 其中所述环如上文限定的和本文描述的那样任选被取代。在又其它实施方式中, R^x 和 R^y 一起形成吡咯并、吡唑并、咪唑并、三唑并或噻唑并稠环, 其中所述环如上文限定的和本文描述的那样任选被取代。

[0049] 在某些实施方式中, R^x 和 R^y 与它们的间插原子一起形成具有 0-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 7 元部分不饱和稠环, 其中所述环如上文限定的和本文描述的那样任选被取代。

[0050] 在一些实施方式中, R^x 和 R^y 与它们的间插原子一起形成 7 元部分不饱和稠环, 其中所述环如上文限定的和本文描述的那样任选被取代。在某些实施方式中, R^x 和 R^y 一起形成环庚烯并、环庚二烯并或环庚三烯并稠环, 其中所述环如上文限定的和本文描述的那样任选被取代。

[0051] 在某些实施方式中, R^x 和 R^y 与它们的间插原子一起形成具有 1-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 7 元部分不饱和稠环, 其中所述环如上文限定的和本文描述的那样任选被取代。在其它实施方式中, R^x 和 R^y 与它们的间插原子一起形成具有 1 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 7 元部分不饱和稠环, 其中所述环如上文限定的和本文描述的那样任选被取代。

[0052] 在一些实施方式中, R^x 和 R^y 与它们的间插原子一起形成具有 2 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 7 元部分不饱和稠环, 其中所述环如上文限定的和本文描述的那样任选被取代。在某些实施方式中, R^x 和 R^y 与它们的间插原子一起形成具有 3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 7 元部分不饱和稠环, 其中所述环如上文限定的和本文描述的那

样任选被取代。在某些实施方式中, R^x 和 R^y 一起形成氧杂萘并 (oxepino)、氧杂萘酮并 (oxepinono)、硫杂萘并 (thiepino)、硫杂萘酮并 (thiepinono)、氮杂萘并 (azepino)、二氮杂萘并 (diazapino)、氮杂萘酮并 (azepinono) 或二氮杂萘酮并 (diazepinono) 稠环, 其中所述环如上文限定的和本文描述的那样任选被取代。在某些实施方式中, R^x 和 R^y 一起形成氮杂萘并、氮杂萘酮并或二氮杂萘酮并稠环, 其中所述环如上文限定的和本文描述的那样任选被取代。

[0053] 在某些实施方式中, 由 R^x 和 R^y 形成的环上的任意可取代碳任选取代有氢、- 卤、氧代或任选取代的基团, 所述任选取代的基团选自 C_{1-6} 脂族、 C_{6-10} 单环或双环芳环、或具有 1-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5-10 元饱和、部分不饱和或芳香单环或双环。在一些实施方式中, 由 R^x 和 R^y 形成的环上的任意可取代碳任选取代有氢、氧代或任选取代的 C_{1-6} 脂族基。在其它实施方式中, 由 R^x 和 R^y 形成的环上的任意可取代碳任选取代有氢、氧代或甲基基团。

[0054] 在某些实施方式中, 由 R^x 和 R^y 形成的环上的任意可取代氮任选取代有氢、任选取代的基团, 所述任选取代的基团选自 C_{1-6} 脂族、 C_{6-10} 单环或双环芳环、或具有 1-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5-10 元饱和、部分不饱和或芳香单环或双环。在一些实施方式中, 由 R^x 和 R^y 形成的环上的任意可取代氮任选取代有氢或任选取代的 C_{1-6} 脂族基。在其它实施方式中, 由 R^x 和 R^y 形成的环上的任意可取代氮任选取代有氢、或任选取代的甲基、乙基或正丙基基团。在另外其它实施方式中, 由 R^x 和 R^y 形成的环上的任意可取代氮任选取代有氢或甲基基团。

[0055] 如上文限定的, R^1 是氢或任选取代的 C_{1-6} 脂族基。在某些实施方式中, R^1 是氢。在其它实施方式中, R^1 任选取代的 C_{1-6} 脂族基。在某些实施方式中, R^1 是任选取代的 C_{1-6} 烷基基团。在一些实施方式中, R^1 任选取代的 C_{1-3} 烷基基团。在某些实施方式中, R^1 是任选取代的甲基或乙基基团。在某些实施方式中, R^1 是任选取代的甲基基团。

[0056] 如上文限定的, L^1 是直接的键或任选取代的直链或支链 C_{1-6} 亚烷基链。在一些方面, L^1 是直接的键。在某些实施方式中, L^1 是任选取代的直链或支链 C_{1-5} 亚烷基链。在一些实施方式中, L^1 是任选取代的直链或支链 C_{1-4} 亚烷基链。在其它实施方式中, L^1 是任选取代的直链或支链 C_{1-3} 亚烷基链。根据一些实施方式, L^1 是任选取代的直链或支链 C_{1-2} 烷基链。

[0057] 在某些实施方式中, L^1 是任选取代的直链或支链 C_1 亚烷基链。在一些实施方式中, L^1 是任选取代的直链或支链 C_2 亚烷基链。在其它实施方式中, L^1 是任选取代的直链或支链 C_3 亚烷基链。根据一些实施方式, L^1 是任选取代的直链或支链 C_4 亚烷基链。在某些方面, L^1 是任选取代的直链或支链 C_5 亚烷基链。在某些方面, L^1 是任选取代的直链或支链 C_6 亚烷基链。

[0058] 在某些实施方式中, L^1 是任选取代的直链 C_{1-6} 亚烷基链。在一些实施方式中, L^1 是直链 C_{1-6} 亚烷基链。在其它实施方式中, L^1 是任选取代的支链 C_{1-6} 亚烷基链。在某些方面, L^1 是支链 C_{1-6} 亚烷基链。在某些实施方式中, L^1 是 $-\text{CH}(C_{1-6} \text{ 烷基})-$ 、 $-\text{CH}(C_{1-5} \text{ 烷基})-$ 、 $-\text{CH}(C_{1-4} \text{ 烷基})-$ 、 $-\text{CH}(C_{1-3} \text{ 烷基})-$ 或 $-\text{CH}(C_{1-2} \text{ 烷基})-$ 。在某些实施方式中, L^1 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 。

[0059] 如上文一般性地限定, Cy^1 是任选取代的苯基或具有独立地选自氮、氧或硫的 1-3 个杂原子的任选取代的 5-6 元饱和环、部分不饱和环或芳香环。在一些实施方式中, Cy^1 是任选取代的苯基。在某些实施方式中, Cy^1 是具有独立地选自氮、氧或硫的 1-3 个杂原子的

任选取代的 6 元饱和环、部分不饱和环或芳香环。在其它实施方式中, Cy^1 是具有独立地选自氮、氧或硫的 1-3 个杂原子的任选取代的 5- 元饱和环、部分不饱和环或芳香环。在某些方面, Cy^1 是具有独立地选自氮、氧或硫的 2 个杂原子的任选取代的 5- 元杂芳环。在其它实施方式中, Cy^1 是具有独立地选自氮和氧的 2 个杂原子的任选取代的 5- 元杂芳环。在一些实施方式中, Cy^1 是具有独立地选自氧和硫的 2 个杂原子的任选取代的 5- 元杂芳环。

[0060] 示范性 Cy^1 基团包括任选取代的吡咯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁吩基、呋喃基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基或噁二唑基基团。在某些实施方式中, Cy^1 是任选取代的噻唑基或异噁唑基基团。在其它实施方式中, Cy^1 是任选取代的噻唑基基团。在一些实施方式中, Cy^1 是未取代的噻唑基基团。在某些方面, Cy^1 是任选取代的异噁唑基基团。根据另一方面, Cy^1 是未取代的异噁唑基基团。

[0061] 如上文一般性地限定, L^2 是直接的键或是任选取代的直链或支链 C_{1-6} 亚烷基链, 其中 L^2 的 1 或 2 个亚甲基单元任选地和独立地被 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 或 3-6 元环亚烷基置换。在某些实施方式中, L^2 是直接的键。

[0062] 在某些实施方式中, L^2 是任选取代的直链或支链 C_{1-6} 亚烷基链, 其中 L^2 的 1 或 2 个亚甲基单元被 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)O-$ 置换; 其中每一 R 如上文限定和本文所述。在一些实施方式中, L^2 是任选取代的直链或支链 C_{1-4} 亚烷基链, 其中 L^2 的 1 或 2 个亚甲基单元被 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)O-$ 置换。在其它实施方式中, L^2 是任选取代的直链或支链 C_{1-2} 亚烷基链, 其中 L^2 的 1 个亚甲基单元被 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)O-$ 置换。在某些方面, L^2 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)O-$ 。在其它实施方式中, L^2 是 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)O-$ 。在某些方面, L^2 是 $-C(O)N(R)-$ 或 $-N(R)C(O)-$ 。在某些实施方式中, L^2 是 $-C(O)N(H)-$ 或 $-N(H)C(O)-$ 。在某些实施方式中, L^2 是 $-C(O)N(H)-$ 。

[0063] 如上文一般性地限定, Cy^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的 0-4 个杂原子的任选取代的 5-14 元饱和、部分不饱和或芳香单环、双环或三环。

[0064] 在某些实施方式中, Cy^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 5-10 元饱和、部分不饱和或芳香单环。在其它实施方式中, Cy^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 5-6 元饱和、部分不饱和或芳香单环。

[0065] 在某些实施方式中, Cy^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的 1-3 个杂原子的任选取代的 5- 元饱和、部分不饱和或芳香单环。在一些实施方式中, Cy^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的 1-2 个杂原子的任选取代的 5- 元饱和、部分不饱和或芳香单环。在其它实施方式中, Cy^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的 1-3 个杂原子的任选取代的 5- 元杂芳环。在另外其它实施方式中, Cy^2 是具有独立地选自氮的 1-2 个杂原子的任选取代的 5- 元杂芳环。示范性 Cy^2 基团包括任选取代的吡咯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁吩基、呋喃基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基或噁二唑基基团。

[0066] 在某些实施方式中, Cy^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 6- 元饱和、部分不饱和或芳香单环。在一些实施方式中, Cy^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的 1-2 个杂原子的任选取代的 6- 元饱和、部分不饱和或芳香单环。在其它实施方式中, Cy^2 是具有 1-4 个氮原子的任选取代的 6- 元杂芳环。在某些方面, Cy^2 是具有 1-3 个氮原子的任选取代的 6- 元杂芳环。在一些实施方式中, Cy^2 是具有 1-2 个氮原子的任选取代的 6- 元杂芳环。示范性 Cy^2 基团包括任选取代的吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基或四嗪基基团。在一些实施方式中, Cy^2 是任选取代的吡啶基、嘧啶基或哒嗪基基团。

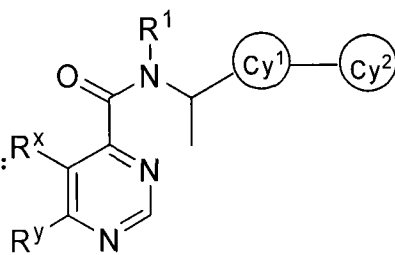
[0067] 在某些实施方式中, Cy^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 5-10 元饱和、部分不饱和或芳香双环。在一些实施方式中, Cy^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 5,5- 稠合、5,6- 稠合或 6,6- 稠合的饱和、部分不饱和或芳香双环。在其它实施方式中, Cy^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 5,5- 稠合、5,6- 稠合或 6,6- 稠合杂芳环。在某些方面, Cy^2 是具有 1-4 个氮原子的任选取代的 5,5- 稠合、5,6- 稠合或 6,6- 稠合杂芳环。在其它实施方式中, Cy^2 是具有 1-4 个氮原子的任选取代的 5,6- 稠合杂芳环。示范性 Cy^2 基团包括任选取代的吡咯烷基 (pyrrolizinylyl)、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、吲唑基、嘌呤基、噌啉基、喹唑啉基、2,3- 二氮杂萘基、萘啶基 (naphthridinylyl)、喹喔啉基、硫茛基 (thianaphtheneylyl) 或苯并呋喃基基团。在某些方面, Cy^2 是任选取代的苯并咪唑基、咪唑并吡啶基或嘌呤基基团。

[0068] 在某些实施方式中, Cy^2 是任选取代的 8-10 元饱和、部分不饱和或芳香单环或双环碳环。在一些实施方式中, Cy^2 是任选取代的 5-10 元饱和、部分不饱和或芳香单环或双环碳环。在其它实施方式中, Cy^2 是任选取代的 5-6 元饱和、部分不饱和或芳香单环碳环。在某些方面, Cy^2 是任选取代的 5- 元饱和或部分不饱和碳环。根据一个实施方式, Cy^2 是任选取代的 6 元饱和环、部分不饱和环或芳香环。在另外其它实施方式中, Cy^2 是任选取代的苯基基团。

[0069] 在某些实施方式中, Cy^2 是任选取代的 5,5- 稠合、5,6- 稠合或 6,6- 稠合的饱和、部分不饱和或芳香双环。在一些实施方式中, Cy^2 是任选取代的 5,5- 稠合、5,6- 稠合或 6,6- 稠合芳香双环。在其它实施方式中, Cy^2 是任选取代的萘基、茛满基或茛基基团。

[0070] 在某些实施方式中, 如上文和本文所述, Cy^2 任选取代有一个或多个基团, 所述基团选自 $-R^o$ 、- 卤、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^o$ 、 $-\text{SR}^o$ 、 $-\text{N}(\text{R}^o)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^o$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^o$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^o$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^o$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^o$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^o$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^o)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^o)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^o$ 、 $-\text{N}(\text{R}^o)\text{C}(\text{O})\text{R}^o$ 、 $-\text{N}(\text{R}^o)\text{N}(\text{R}^o)_2$ 、 $-\text{C} = \text{NN}(\text{R}^o)_2$ 、 $-\text{C} = \text{NOR}^o$ 、 $-\text{N}(\text{R}^o)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^o)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^o)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^o)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^o)\text{SO}_2\text{R}^o$ 或 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^o)_2$; 其中 R^o 如上文限定和本文所述。在其它实施方式中, Cy^2 任选取代的有 C_{1-6} 脂族或卤素。在一些实施方式中, Cy^2 任选取代有 Cl 、 F 、 CF_3 或 C_{1-4} 烷基。 Cy^2 上的示范性取代基包括甲基、叔丁基和 1- 甲基环丙基。在其它实施方式中, Cy^2 被单取代或双取代。在某些方面, Cy^2 在间位或对位用上述取代基中的任一个任选取代。

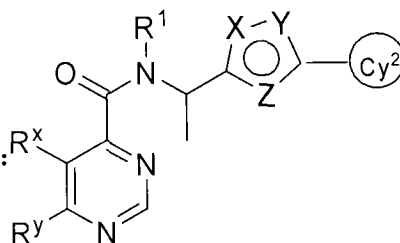
[0075] 根据另一方面,本发明提供式 III 化合物: 或其药学



III

上可接受的盐,其中: R^1 、 R^x 和 R^y 中的每一个如上文限定,并描述在本文的类型和亚类中; Cy^1 是具有独立地选自氮、氧或硫的 1-3 个杂原子的任选取代的 5-元饱和环、部分不饱和环或芳香环;和 Cy^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 8-10 元饱和、部分不饱和或芳香双环。

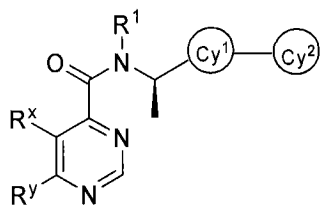
[0076] 根据某些实施方式,本发明提供式 III' 化合物: 或其



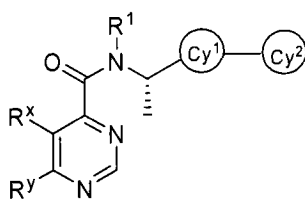
III'

药学上可接受的盐,其中: R^1 、 R^x 和 R^y 中的每一个如上文限定,并描述在本文的类型和亚类中; X、Y 和 Z 的每一个独立为 -CH-、氮、氧或硫,其中 X、Y 或 Z 的至少一个是杂原子,并且包含 X、Y 和 Z 的环中描述的圆圈表示所述环是芳族的;和 Cy^2 是任选取代的苯基或具有 1-4 个氮原子的任选取代的 6-元芳香环。

[0077] 在某些方面,本发明提供式 III-a 和 III-b 的化合物:



III-a

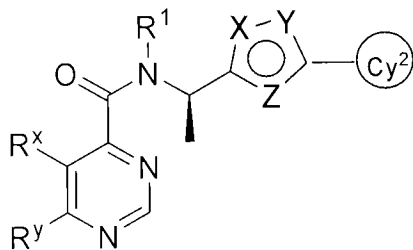


III-b

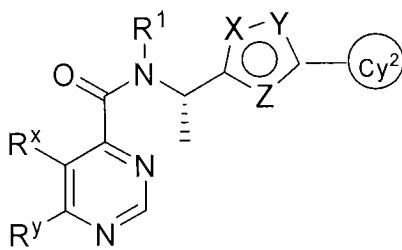
或其药学上可接受的盐,其中: R^1 、 R^x

和 R^y 中的每一个如上文限定,并描述在本文的类型和亚类中; Cy^1 是具有独立地选自氮、氧或硫的 1-3 个杂原子的任选取代的 5-元饱和环、部分不饱和环或芳香环;和 Cy^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 8-10 元饱和、部分不饱和或芳香双环。

[0078] 在某些实施方式中,本发明提供式 III-c 和 III-d 的化合物:



III-c

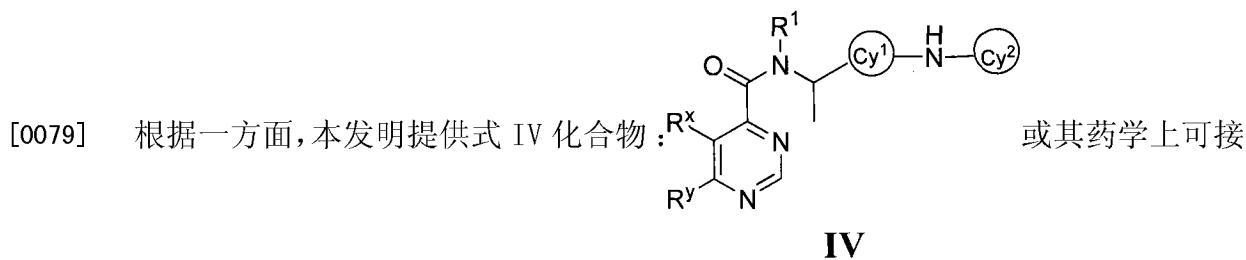


III-d

或其药学上可接受的盐,其

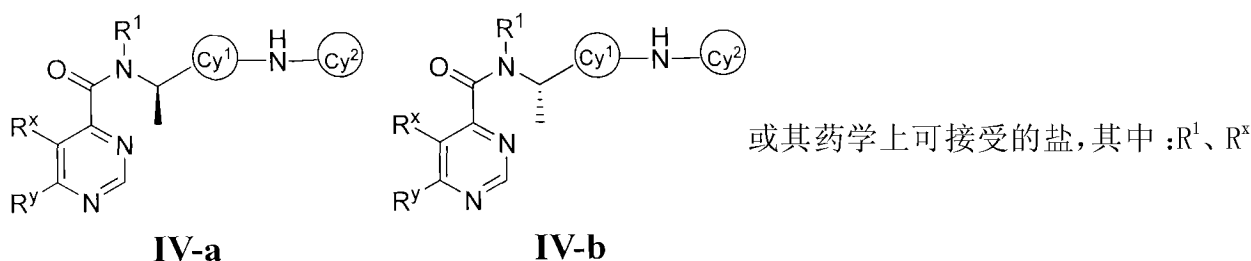
中: R^1 、 R^x 和 R^y 中的每一个如上文限定,并描述在本文的类型和亚类中; X、Y 和 Z 的每一个

独立为 -CH-、氮、氧或硫,其中 X、Y 或 Z 的至少一个是杂原子,并且包含 X、Y 和 Z 的环中描述的圆圈表示所述环是芳族的;和 Cy^2 是任选取代的苯基或具有 1-4 个氮原子的任选取代的 6-元芳香环。



受的盐,其中: R^1 、 R^x 和 R^y 中的每一个如上文限定,并描述在本文的类型和亚类中; Cy^1 是具有独立地选自氮、氧或硫的 1-3 个杂原子的任选取代的 5-6 元饱和环、部分不饱和环或芳香环;和 Cy^2 是任选取代的苯基或具有 1-3 个氮原子的任选取代的 6-元芳香环。

[0080] 本发明的又一方面提供式 IV-a 和 IV-b 化合物:



和 R^y 中的每一个如上文限定,并描述在本文的类型和亚类中; Cy^1 是具有独立地选自氮、氧或硫的 1-3 个杂原子的任选取代的 5-6 元饱和环、部分不饱和环或芳香环;和 Cy^2 是任选取代的苯基或具有 1-3 个氮原子的任选取代的 6-元芳香环。

[0081] 在某些实施方式中,本发明提供式 IV、IV-a 或 IV-b 的化合物,其中 Cy^1 是具有独立地选自氮、氧或硫的 1-3 个杂原子的 5-元杂芳环。

[0082] 在某些实施方式中, R^1 、 R^x 、 R^y 、 L^1 、 L^2 、 Cy^1 和 Cy^2 中的每一个选自下文在方案中和在表 1、2、3、4 和 5 中描述的那些基团。

[0083] 本发明的示范性化合物在下文方案中的实施例中和在表 1 至 5 中列出。在某些实施方式中,本发明提供选自表 1 中列出的那些化合物的化合物,或其药学上可接受的盐。在一些实施方式中,本发明提供选自表 2 中列出的那些化合物的化合物,或其药学上可接受的盐。在其它实施方式中,本发明提供选自表 3 中列出的那些化合物的化合物,或其药学上可接受的盐。在某些实施方式中,本发明提供选自表 4 中列出的那些化合物的化合物,或其药学上可接受的盐。在一些实施方式中,本发明提供选自表 5 中列出的那些化合物的化合物,或其药学上可接受的盐。

4. 应用、配制和给药药学上可接受的组合物

[0084] 如上文所论述,本发明提供为蛋白激酶(例如, Raf 激酶)抑制剂的化合物,并且因而本发明化合物用于治疗 Raf 激酶介导的疾病、病症和状况。在某些实施方式中,本发明提供治疗 Raf-介导的病症的方法。如本文所用,术语“Raf-介导的病症”包括 Raf 激酶介导的疾病、病症和状况。这些 Raf-介导的病症包括黑素瘤、白血病或癌症如结肠癌、乳腺癌、胃部癌、卵巢癌、肺癌、脑癌、喉癌、宫颈癌、肾癌、淋巴系统癌、泌尿生殖道(包括膀胱和前列腺)癌、胃癌、骨癌、淋巴瘤、黑素瘤、神经胶质瘤、乳头状甲状腺癌、成神经细胞瘤和胰腺癌。

[0085] Raf- 介导的病症进一步包括影响哺乳动物的疾病,其特征在于细胞增殖。这些疾病包括,例如,血管增殖性病症、纤维变性病症、系膜细胞增殖性病症和代谢性疾病。血管增殖性病症包括例如,关节炎和再狭窄。纤维变性病症包括例如,肝硬化和动脉粥样硬化。系膜细胞增殖性病症包括例如,肾小球肾炎、糖尿病性肾病、恶性肾硬变、血栓性微血管病综合征、器官移植排斥和肾小球病。代谢性疾病包括例如,牛皮癣、糖尿病、慢性创伤愈合、炎症和神经变性疾病。

[0086] 在本发明的另一方面,提供药学上可接受的组合物,其中这些组合物包括如本文所述的任一化合物,并任选地包括药学上可接受的载体、辅助剂或运载体。在某些实施方式中,这些组合物任选地进一步包括一种或更多种另外的治疗剂。

[0087] 也将知道,本发明的某些化合物可以以游离形式存在用于治疗,或在适当时为其药学上可接受的衍生物。根据本发明,药学上可接受的衍生物包括但不限于药学上可接受的盐、酯、这些酯的盐、或任何其它加合物或衍生物——其在给予需要的患者时能够直接或间接地提供本文另外描述的化合物或其代谢物或残基。

[0088] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指这些盐:其在合理的医学判断范围内适合接触人或动物组织进行应用,而没有过多的毒性、刺激、过敏反应等,并且提供以合理的益处/风险比。“药学上可接受的盐”意味着本发明化合物的任何至少基本上无毒的盐或酯的盐,其在给予受者后能够直接或间接地提供本发明化合物或其抑制活性代谢物或残基。如本文所用,术语“其抑制代谢物或残基 (inhibitory metabolite or residue thereof)”意味着其代谢物或残基也是 Raf 激酶抑制剂。

[0089] 药学上可接受的盐是本领域公知的。例如, S. M. Berge et al. 在 J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 中详细描述了药学上可接受盐,所述文献并入本文作为参考。本发明化合物的药学上可接受的盐包括衍生自合适的无机和有机酸和碱的那些盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是氨基盐,其用无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸形成,或用有机酸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸形成,或通过应用本领域中的其它方法如离子交换形成。其它药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、亚硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟碱酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。衍生自合适的碱的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4} \text{烷基})_4$ 盐。本发明也预期本文公开化合物的任何碱性含氮基团的季铵化。水或油溶性或可分散产物可通过这种季铵化得到。代表性碱金属盐或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。在适当时,另外的药学上可接受的盐包括无毒铵、季铵和胺阳离子,其应用抗衡离子如卤根、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳烷基磺酸根和芳基磺酸根形成。

[0090] 如上述,本发明的药学上可接受组合物另外包括药学上可接受的载体、辅助剂或运载体,如本文所用,适于期望的具体剂型,其包括任何和所有溶剂、稀释剂或其它液体运

载体、分散或悬浮助剂、表面活性剂、等张剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘结剂、润滑剂等。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) 公开了用于配制药学上可接受组合物的多种载体和用于其制备的已知技术。任何常规载体介质的应用都考虑在本发明范围内, 除非其与本发明化合物不相容, 如产生任何不期望的生物效应或另外地以有害方式与药学上可接受的组合物的任何其它成分(一种或更多种)相互作用。可以作为药学上可接受的载体的物质的一些实例包括但不限于: 离子交换剂, 铝, 硬脂酸铝, 卵磷脂, 血清蛋白如人血清白蛋白, 缓冲物质如磷酸盐、甘氨酸, 山梨酸或山梨酸钾, 饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物, 水, 盐, 或电解质如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、硫酸氢钾、氯化钠, 锌盐, 胶体二氧化硅, 三硅酸镁, 聚乙烯吡咯烷酮, 聚丙烯酸酯, 蜡, 聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物, 羊毛脂, 糖如乳糖、葡萄糖和蔗糖; 淀粉如玉米淀粉和马铃薯淀粉; 纤维素及其衍生物, 如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素; 西黄蓍胶粉; 麦芽; 明胶; 云母; 赋形剂如可可脂和栓剂蜡; 油如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油; 甘醇如丙二醇或聚乙二醇; 酯如油酸乙酯和月桂酸乙酯; 琼脂; 缓冲剂如氢氧化镁和氢氧化铝; 藻酸; 无致热原水; 等张盐水; 林格液; 乙醇和磷酸盐缓冲液, 以及其它无毒相容性润滑剂如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁, 以及着色剂、释放剂、包衣剂、湿润剂、矫味剂和香料, 根据配制者的判断, 防腐剂和抗氧化剂也可在组合物中存在。化合物和药学上可接受的组合物的应用

[0091] 根据本发明, 所提供的化合物可在本领域中已知用于鉴定具有激酶抑制活性的化合物的任何可用的试验中进行检测。例如, 试验可为细胞的或非细胞的, 体内或体外的, 高通量或低通量形式等。

[0092] 在某些示范性实施方式中, 检测本发明化合物抑制蛋白激酶的能力, 更具体而言, 检测其抑制 Raf 的能力。

[0093] 因此, 一方面, 特别感兴趣的本发明化合物包括这样的化合物, 其: • 是蛋白激酶抑制剂; • 表现抑制 Raf 激酶的能力; • 对于治疗患有 Raf- 介导的疾病或状况的哺乳动物(例如, 人)或动物是有用的, 并且对于帮助预防或延迟这种疾病或状况的发生是有用的; • 表现有利的治疗性质(例如, 安全性、有效性和稳定性)。

[0094] 在某些实施方式中, 本发明化合物是 Raf 激酶抑制剂。在某些示范性实施方式中, 本发明化合物是 Raf 抑制剂。在某些示范性实施方式中, 本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀值 ≤ 100 μM。在某些其它实施方式中, 本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀值 ≤ 75 μM。在某些其它实施方式中, 本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀值 ≤ 50 μM。在某些其它实施方式中, 本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀值 ≤ 25 μM。在某些其它实施方式中, 本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀值 ≤ 10 μM。在某些其它实施方式中, 本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀值 ≤ 7.5 μM。在某些其它实施方式中, 本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀值 ≤ 5 μM。在某些其它实施方式中, 本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀值 ≤ 2.5 μM。在某些其它实施方式中, 本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀值 ≤ 1 μM。在某些其它实施方式中, 本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀值 ≤ 800nM。在某些其它实施方式中, 本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀值 ≤ 600nM。在某些其它实施方式中, 本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀值 ≤ 500nM。在某些其它实施方式中, 本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀值 ≤ 300nM。在某些其它实施方式中, 本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀值 ≤ 200nM。在某些其它实施方式中, 本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀值 ≤ 100nM。

[0095] 在又一实施方式中,提供治疗 Raf- 介导的疾病或状况或减轻 Raf- 介导的疾病或状况的严重性的方法,包括给予需要的对象有效量的化合物或包含化合物的药学上可接受的组合物。在本发明的某些实施方式中,“有效量”的化合物或药学上可接受的组合物是指有效治疗 Raf- 介导的疾病或状况或减轻 Raf- 介导的疾病或状况的严重性的量。根据本发明方法,化合物和组合物可应用有效治疗 Raf- 介导的疾病或状况或减轻 Raf- 介导的疾病或状况的严重性的任何量和任何给药途径来给予。所需的精确量将随对象而不同,这取决于对象的物种、年龄和一般状态,感染的严重程度,具体药剂,其给药方式等。在某些实施方式中,为了给药便宜性和剂量均一性,本发明化合物以剂量单位形式配制。如本文所用,表述“剂量单位形式”是指适于待治疗患者的药剂的物理不连续单位。但应知晓,本发明化合物和组合物的每日总应用将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。对任何具体患者或有机体的具体有效剂量水平将取决于多种因素,包括被治疗的病症和病症的严重程度;所应用的具体化合物的活性;所应用的具体组合物;患者的年龄、体重、一般健康状态、性别和饮食;给药时间、给药途径和所应用具体化合物的排泄率;治疗持续时间;与所应用具体化合物联合或同时应用的药物以及医学领域中公知的类似因素。如本文所用,术语“患者”意味着动物,优选哺乳动物,最优选人。

[0096] 本发明的药学上可接受的组合物可以口服、直肠、胃肠外、脑池内、阴道内、腹膜内、外部(如通过粉末、软膏或滴剂)、经口、作为口或鼻喷雾等给予人和其它动物,这取决于被治疗的感染的严重程度。在某些实施方式中,本发明化合物可口服或胃肠外给予,剂量水平为每日每千克对象体重约 0.01mg 至约 50mg 和优选约 1mg 至约 25mg,每日一次或更多次,以便获得期望的疗效。

[0097] 口服给药的液体剂型包括但不限于:药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮剂、糖浆和酏剂。除了活性化合物外,液体剂型还可包含本领域常用的惰性稀释剂如,例如,水或其它溶剂;增溶剂和乳化剂如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(具体地,棉籽油、落花生油、玉米油、胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和失水山梨糖醇脂肪酸酯、和它们的混合物。除惰性稀释剂外,口服组合物也可以包括佐剂如湿润剂、乳化和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

[0098] 注射剂例如无菌注射水性或油性悬浮剂可根据已知技术应用合适的分散剂或湿润剂及悬浮剂来配制。无菌注射剂也可作为无毒胃肠外可接受稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液、悬浮液或乳液,例如,1,3-丁二醇中的溶液。可应用的可接受运载体和溶剂包含水、林格液、U. S. P. 和等张氯化钠溶液。此外,无菌不挥发油被常规用作溶剂或悬浮介质。对于此目的,任何温和的不挥发油都可以应用,包括合成的甘油一酯或甘油二酯。此外,脂肪酸如油酸在注射剂制备中被应用。

[0099] 注射剂可以被灭菌,例如,通过阻留细菌的滤器(bacterial-retaining filter)过滤或通过将灭菌剂以无菌固体组合物形式掺入,其在应用前可以溶解或分散在无菌水或其它无菌注射介质中。

[0100] 为了延长本发明化合物的作用,常常期望减缓化合物从皮下或肌肉注射的吸收。这可以通过应用水溶性差的晶体或无定型材料的液体悬浮剂来实现。那么,化合物的吸收速率取决于其溶解速率,溶解速率又可取决于晶粒大小和晶型。可选地,胃肠外给予的化合物形式的延迟吸收通过将化合物溶解或悬浮在油运载体中而实现。注射贮库(depot)形式

通过形成可生物降解聚合物如聚丙交酯-聚乙交酯中的化合物微包封基质而制备。取决于化合物与聚合物的比例和所应用的具体聚合物的性质,化合物释放的速率可以被控制。其它可生物降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酐)。贮库注射剂也通过将化合物夹陷在与机体组织可相容的脂质体或微乳剂中而制备。

[0101] 直肠或阴道给药的组合物优选栓剂,其可以通过混合本发明化合物与合适的非刺激性赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡而制备,所述赋形剂或载体在环境温度下是固态的,但在体温下是液态的,并且从而在直肠或阴道腔内融化和释放活性化合物。

[0102] 口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、散剂和颗粒。在这些固体剂型中,活性化合物与至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或 a) 填充剂或增量剂如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅胶, b) 粘结剂如例如,羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶, c) 保湿剂如甘油, d) 崩解剂如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠, e) 溶解阻滞剂如石蜡, f) 吸收促进剂如季铵化合物, g) 湿润剂如,例如,十六醇和单硬脂酸甘油酯, h) 吸收剂如高岭土和膨润土,以及 i) 润滑剂如云母、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠和它们的混合物混合。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型也可包括缓冲剂。

[0103] 类似类型的固体组合物也可用作软和硬填充明胶胶囊中的填料,其中应用这样的赋形剂如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等。片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒的固体剂型可以用包衣和外壳制备,如肠衣和制药领域中公知的其它包衣。它们可任选地包含遮光剂并且也可为这样的组合物:其仅在肠道的某部分释放活性成分(一种或更多种),或优先地在肠道的某部分释放活性成分(一种或更多种),任选地以延迟方式释放。可应用的包埋组分的实例包括聚合物和蜡。类似类型的固体组合物也可用作软和硬填充明胶胶囊中的填料,其中应用这样的赋形剂如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等。

[0104] 活性化合物也可以是带有上述一种或更多种赋形剂的微胶囊化形式。片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒的固体剂型可以用包衣和外壳制备,如肠衣、控释包衣和制药领域中公知的其它包衣。在这些固体剂型中,活性化合物可与至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖或淀粉混合。作为通常的实践,这些剂型也可包括惰性稀释剂外的另外的物质,例如,压片润滑剂和其它压片助剂如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型也可包括缓冲剂。它们可任选地包含遮光剂并且也可为这样的组合物:其仅在肠道的某部分释放活性成分(一种或更多种),或优先地在肠道的某部分释放活性成分(一种或更多种),任选地以延迟方式释放。可应用的包埋组分的实例包括聚合物和蜡。

[0105] 本发明化合物的外部或透皮给药剂型包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。按照需要,活性成分在无菌条件下与药学上可接受的载体和任何需要的防腐剂或缓冲剂混合。眼制剂、滴耳剂和滴眼剂也考虑在本发明范围内。此外,本发明考虑应用透皮贴剂,其具有提供化合物对机体的控制输送的附加优势。这些剂型可以通过将化合物溶解或分散在适当介质中进行制备。吸收增强剂也可用于增加化合物跨皮肤的通量。速率可以通过提供速率控制膜或通过将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制。

[0106] 如上文一般性描述的,本发明化合物用作蛋白激酶抑制剂。在一个实施方式中,本

发明化合物是 Raf 激酶抑制剂,并且因而——不希望被任何具体理论所限——所述化合物和组合物特别用于治疗疾病、状况或病症或减轻疾病、状况或病症的严重性,其中 Raf 激酶的激活牵涉在所述疾病、状况或病症中。当 Raf 激酶的激活牵涉在具体疾病、状况或病症中时,所述疾病、状况或病症也可被称为“Raf- 介导的疾病”。因此,在另一方面,本发明提供治疗疾病、状况或病症或减轻疾病、状况或病症的严重性的方法,其中 Raf 激酶的激活牵涉在所述疾病状态中。

[0107] 在本发明中用作 Raf 激酶抑制剂的化合物的活性可在体外、体内、离体或在细胞系中检测。体外检测包括确定激活的 Raf 的磷酸化活性或 ATP 酶活性的抑制的检测。可选的体外检测对抑制剂结合 Raf 的能力进行定量。抑制剂结合可这样测定:在结合前放射性标记抑制剂(例如,合成抑制剂以便包括放射性同位素),分离抑制剂/Raf 复合体和确定结合的放射性标记的量。可选地,抑制剂结合可这样通过进行竞争试验确定,其中新的抑制剂与与已知放射性配体结合的 Raf 温育。

[0108] 如本文所用,术语“可测量地抑制”意味着包含所述组合物和 Raf 激酶的样品以及包含 Raf 激酶而无所述组合物的等价样品之间的 Raf 活性的可测量变化。

[0109] 也将理解,本发明的化合物和药学上可接受的组合物可以用于联合治疗中,即,化合物和药学上可接受的组合物可以与一种或更多种其它期望的治疗或医学过程同时给予、在其之前给予或在其后给予。联合疗法中应用的具体的治疗联合(疗法或过程)将考虑期望的疗法和/或过程的相容性,以及期望要实现的疗效。也将理解,所应用的治疗可实现对同一病症的期望的效果(例如,本发明化合物可与用于治疗同一病症的另一药剂同时给予),或者它们可实现不同的效果(例如,控制任何副作用)。如本文所用,通常被给予以便治疗或预防特定疾病或状况的另外的治疗剂被称为“适于被治疗的疾病或状况”。

[0110] 例如,其它治疗、治疗剂或其它抗增殖剂可与本发明化合物联合,以便治疗增殖性疾病和癌症。可与本发明的抗癌剂联合应用的治疗或抗癌剂的实例包括手术、放疗(例如, γ -辐射、中子束放疗、电子束放疗、质子疗法、近距离放射疗法和全身放射性同位素)、内分泌疗法、生物反应调节剂(例如,干扰素、白介素和肿瘤坏死因子(TNF))、过热和冷冻疗法、减弱任何副作用的药剂(例如,止吐剂)和其它许可的化疗药。可用作与本发明化合物联合的第二活性药剂的化疗抗癌剂的实例包括但不限于烷化剂(例如,氮芥、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、美法兰、异磷酰胺),抗代谢物(例如,甲氨喋呤),嘌呤拮抗剂和嘧啶拮抗剂(例如,6-巯嘌呤、5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷、吉西他滨),纺锤体毒剂(例如,长春碱、长春新碱、长春瑞滨、紫杉醇),鬼臼毒素(例如,依托泊甙、依立替康、托泊替康),抗生素(例如,阿霉素、柔红霉素、博来霉素、丝裂霉素),亚硝基脲(例如,卡莫司汀、罗莫司汀),无机离子(例如,铂复合体如顺铂、卡铂),酶(例如,天冬酰胺酶),激素(例如,它莫西芬、亮丙瑞林、氟他米特和甲地孕酮),拓扑异构酶 II 抑制剂或毒剂,EGFR(Her1、ErbB-1)抑制剂(例如,吉非替尼),抗体(例如,利妥昔单抗),IMiDs(例如,沙立度胺、来那度胺),多种靶向剂(例如,HDAC 抑制剂如 vorinostat、Bcl-2 抑制剂、VEGF 抑制剂);蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米(bortezomib)),细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂和地塞米松。

[0111] 对更新的癌症治疗的更广泛论述参见 The Merck Manual, Seventeenth Ed. 1999,其全部内容并入本文作为参考。也参见国立癌症研究所(National Cancer Institute(CNI))网站(www.nci.nih.gov)和食品药品监督管理局(Food and Drug

Administration (FDA)) 网站, 查找 FDA 批准的肿瘤学药物 (www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe- 参见 Appendix)。

[0112] 本发明抑制剂也可以与之联合的药剂的其它例子非限制性地包括: 阿尔茨海默病的治疗如 Aricept[®] 和 Exelon[®]; 帕金森病的治疗如 L-DOPA/ 卡比多巴、恩他卡朋、罗吡尼洛、普拉克索、溴麦角环肽、培高利特、trihexphenidyl 和金刚烷胺; 治疗多发性硬化 (MS) 的药剂如 β 干扰素 (例如, Avonex[®] 和 Rebif[®])、Copaxone[®] 和米托蒽醌; 哮喘的治疗如沙丁胺醇和 Singulair[®]; 治疗精神分裂症的药剂如再普乐、维思通、思瑞康和氟派啶醇; 抗炎剂如皮质激素、TNF 阻滞剂、IL-1RA、硫唑嘌呤、环磷酰胺和柳氮磺吡啶; 免疫调节剂, 包括免疫抑制剂如环孢霉素、他克莫司、雷帕霉素、麦考酚酸莫酯、干扰素、皮质激素、环磷酰胺、硫唑嘌呤和柳氮磺吡啶; 神经营养因子如乙酰胆碱酯酶抑制剂、MAO 抑制剂、干扰素、抗惊厥剂、离子通道阻滞剂、利鲁唑和抗帕金森剂; 治疗心血管疾病的药剂, 如 β -阻滞剂、ACE 抑制剂、利尿剂、硝酸酯、钙离子通道阻滞剂和他汀类; 治疗肝病的药剂如皮质激素、消胆胺、干扰素和抗病毒剂; 治疗血液病症的药剂如皮质激素、抗白血病剂和生长因子; 以及治疗免疫缺陷病症的药剂如 γ 球蛋白。

[0113] 这些另外的药剂可作为多重给药方案的一部分与包含本发明化合物的组合物分开给予。可选地, 这些药剂可为单一剂型的一部分、与本发明化合物在单一组合物中混合在一起。如果作为多重给药方案的一部分给予, 两种活性剂可同时、相继或在一段时间内彼此给予, 通常在 5 小时内彼此给予。

[0114] 本发明组合物中存在的另外的药剂的量将不多于在包含该治疗剂作为唯一活性剂的组合物中通常给予的量。优选地, 目前公开的组合物中的另外的药剂的量的范围将是在包含该药剂作为唯一的治疗活性剂的组合物中通常存在的量的约 50% 至 100%。

[0115] 本发明化合物或其药学上可接受的组合物也可掺入用于涂布可植入医疗设备的组合物中, 所述设备如假体、人工瓣膜、血管移植物、支架和导管。因此, 本发明在另一方面包括用于涂布可植入设备的组合物, 所述组合物包括上文一般性描述的和在本文的类型和亚类中的本发明化合物以及适于涂布所述可植入设备的载体。又一方面, 本发明包括用组合物涂布的可植入设备, 所述组合物包括上文一般性描述的和在本文的类型和亚类中的本发明化合物以及适于涂布所述可植入设备的载体。

[0116] 例如, 血管支架已用于克服再狭窄 (损伤后血管壁的再狭窄)。然而, 应用支架或其它可植入设备的患者具有血块形成或血小板激活的风险。这些不希望的影响可通过用包含激酶抑制剂的药学上可接受的组合物预涂布所述设备而防止或减轻。合适的涂层和涂布的可植入设备的一般制造在美国专利 6, 099, 562、5, 886, 026 和 5, 304, 121 中描述。涂层一般是可生物相容的聚合物材料如水凝胶聚合物、聚甲基二硅氧烷、聚己酸内酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯醋酸乙烯和它们的混合物。涂层可任选地进一步被氟硅酮、多糖、聚乙二醇、磷脂或它们的组合的合适表层 (topcoat) 覆盖, 以便在组合物中赋予控释特性。

[0117] 本发明的另一方面涉及抑制生物样品或患者中的 Raf 活性, 所述方法包括给予所述患者本发明化合物或包含所述化合物的组合物, 或使所述生物样品与本发明化合物或包含所述化合物的组合物接触。如本文所用, 术语“生物样品”非限制性地包括细胞培养物或其提取物; 得自哺乳动物的活组织检查材料或其提取物; 和血液、唾液、尿、便、精液、泪液

或其它机体流体或其提取物。

[0118] 生物样品中 Raf 激酶活性的抑制对本领域技术人员已知的多种目的是有用的。这些目的的实例包括但不限于输血、器官移植、生物样品储存和生物试验。治疗试剂盒

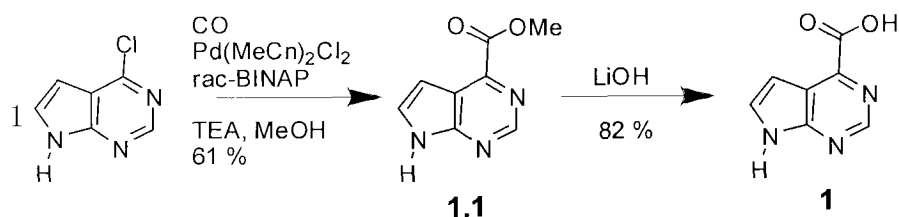
[0119] 在其它实施方式中,本发明涉及用于便利和有效地实施根据本发明的方法的试剂盒。通常地,药包或药物试剂盒包括一个或更多个容器,所述容器填充本发明药物组合物的成分中的一种或更多种。这种试剂盒特别适于输送固体口服形式如片剂或胶囊。这种试剂盒优选包括许多单位剂量,并且也可包括按它们的意图应用次序而定向的带有剂量的卡片。如果期望,可以提供记忆辅助工具 (memory aid),例如,以数字、字母或其它标记的形式,或带有日历插页,指出该剂量可以被给予的治疗时间表中的天数。可选地,安慰剂剂量或钙饮食补充剂——其形式或是类似于或是不同于药物组合物的剂量——可以被包含,以便提供其中剂量被每日服用的试剂盒。任选地与这种容器(一个或更多个)相连的可以是管理药物产品生产、应用或销售的政府机构规定的形式的布告 (notice),所述布告反映出得到生产、应用或销售用于人类给药的机构的批准。等价物

[0120] 下面的代表性实施例意图帮助说明本发明,并且不意图也不应被解释为限制本发明的范围。确实地,根据本文件的全部内容,包括下面的实施例和对本文引用的科学文献和专利文献的参考,除本文示出和描述的那些之外,本发明的各种修改和其许多进一步的实施方式对本领域技术人员都将是显而易见的。应当进一步理解,这些引用的参考文献的内容并入本文作为参考,以便帮助说明技术状态。

[0121] 下列实施例包含重要的附加信息、例证和指导,它们可适于本发明的各种实施方式及其等价物的实践。

实施例

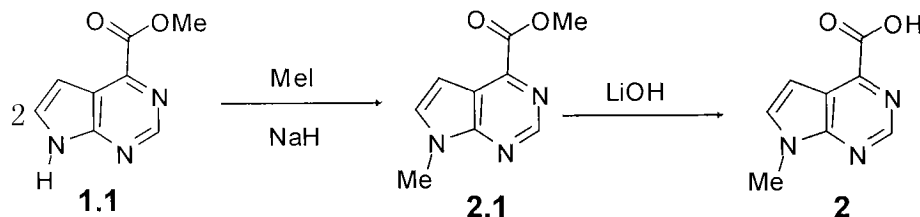
[0122] 如下面的实施例所描述的那样,在某些示范性实施方式中,根据下述一般方法来制备化合物。可以理解的是,尽管合成方法和方案描述了本发明某些化合物的合成,但下述方法和本领域普通技术人员已知的其它方法可以用于所有化合物和这些化合物中的每一个的亚类和种类,如本文所描述的那样稠合嘧啶(“左手侧”)基团的合成方案



[0123] 化合物 1.1 的合成。将 4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (3g, 1.96mmol)、[2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-二萘基]氯化钯 (II) (156mg, 0.192mmol) 和三乙胺 (2.56g, 26mmol) 在甲醇 (60ml) 中的混合物在 CO (75psi) 下加热 (100°C) 16 小时 (hr)。在真空中除去一半溶剂,过滤混合物,得到棕色固体的化合物 1.1 (2.5g, 44%)。¹H NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ = 12.50 (bs, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.79 (d, J = 3.4Hz, 1H), 6.87 (d, J = 3.4Hz, 1H), 3.95 (s, 3H)。MS m/z 178 [M+1]⁺。

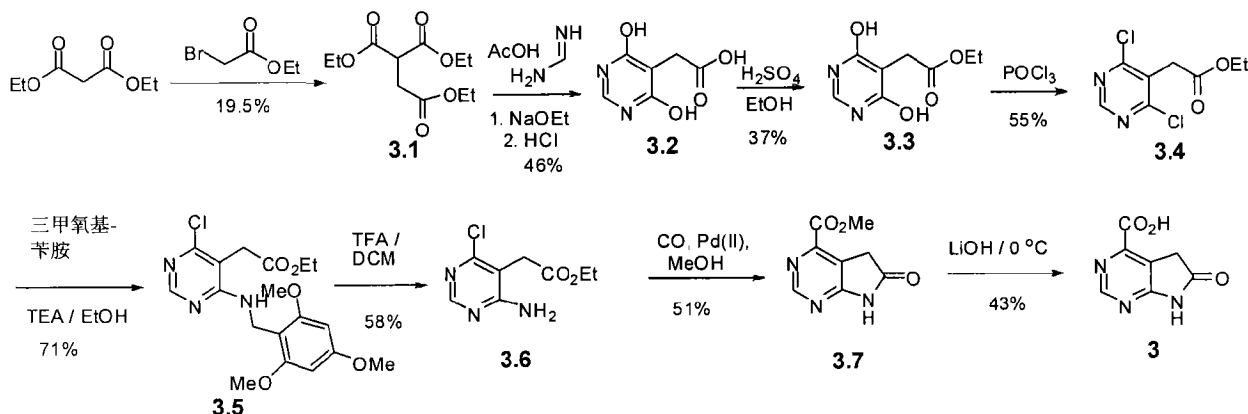
[0124] 化合物 1 的合成。将 LiOH (0.236g, 10.2mmol) 的水 (4ml) 溶液在 0°C 下加入到化合物 1.1 (1.4g, 7.9mmol) 的 THF (20ml) 溶液中。2hr 后,用浓 HCl 使反应混合物酸化成

pH 2。在真空中除去 THF 并且将所形成的溶液冷却至 0°C。通过过滤收集沉淀并且干燥，得到白色固体的化合物 1 (1.1g, 85%)。¹H NMR (200MHz, DMSO-d₆) : δ = 12.80 (bs, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.8Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.8Hz, 1H)。MS m/z 164[M+1]⁺。方案



[0125] 化合物 2.1 的合成。将氢化钠 (60%, 矿物油中, 75mg) 在 0°C 下加入到化合物 1.1 (193mg, 1.09mmol) 的 THF (5mL) 和 DMF (5mL) 溶液中。1.5hr 后, 在 0°C 下加入 MeI (88 μL, 1.42mmol) 到反应中。30 分钟 (min) 后, 将反应加入到 NH₄Cl (饱和) 中。水层用水稀释, 然后二氯甲烷萃取。有机层干燥 (Na₂SO₄) 以及蒸发, 得到棕色固体的化合物 2.1 (120mg)。¹H NMR (400.13MHz, DMSO-d₆) δ = 8.95 (s, 1H), 7.86 (d, J = 3.5Hz, 1H), 6.92 (d, J = 3.5Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)。

[0126] 化合物 2 的合成。将 1M LiOH (0.63mL) 液在 0°C 下加入到化合物 2.1 (120mg, 0.63mmol) 的 THF (8mL, 0.1mol) 溶液中。然后将反应加温到室温 (RT)。30 分钟后, 观察到白色沉淀。加入 1N HCl 中和反应混合物, 然后在真空中除去溶剂, 得到化合物 2。¹H NMR (400.13MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 1H), 7.89 (d, J = 3.5Hz, 1H), 6.97 (d, J = 3.5Hz, 1H), 3.9 (s, 3H)。方案 3



[0127] 化合物 3.1 的合成。在 0°C 下向氢化钠 (60%, 矿物油中, 5g, 0.125mol) 在 THF (200ml) 中的悬浮液逐滴加入丙二酸二乙酯 (20g, 0.125mol)。向反应混合物加入溴乙酸乙酯 (16.4g, 0.097mol), 维持温度在 0°C 下 20 分钟。将反应混合物在 RT 下搅拌 16hr, 然后在 0°C 下用饱和氯化铵溶液 (100ml) 猝灭。用乙酸乙酯 (3x100ml) 萃取反应混合物。合并的有机萃取物干燥 (Na₂SO₄), 在真空下浓缩以及用分馏纯化, 得到白色液体的化合物 2 (6g, 20%)。¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 4.3-4.2 (m, 6H), 3.83 (t, J = 7.2Hz, 1H), 2.95 (d, J = 7.2Hz, 2H), 1.2-1.4 (m, 9)。MS m/z 247[M+1]⁺。

[0128] 化合物 3.2 的合成。在 25 分钟内, 向乙氧基钠 (36g, 0.529mol) 的乙醇 (430ml) 冰冷溶液逐滴加入化合物 3.1 (43.5g, 0.177mol)。将乙酸甲脒 (18.3g, 0.176mol) 分批加入到反应混合物中。30min 后, 将反应混合物回流 16hr。冷却反应混合物, 然后在真空中蒸发。向残渣加入水 (50mL), 冷却到 0°C, 用 5N HCl 酸化到 pH = 2。过滤沉淀, 得到黄色固体的化合物 3.2 (14g, 46%)。¹H NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 12.00 (bs, 1H), 8.0 (s, 1H), 3.2 (s,

2H)。MS m/z 171[M+1]⁺。

[0129] 化合物 3.3 的合成。向化合物 3.2(14g, 0.082mol) 的乙醇 (140ml) 悬浮液加入硫酸 (0.3ml) 并且在 85°C 下加热 24hr。过滤热反应混合物; 滤液冷却至 0°C, 在此期间, 黄色固体析出, 将其过滤以及干燥, 得到化合物 3.3(6g, 37%)。¹H NMR(200MHz, DMSO-d₆) δ 12.00(bs, 2H), 8.0(s, 1H) 4.0(q, J = 6.8Hz, 2H), 3.2(s, 2H), 1.19(t, J = 6.8Hz, 3H)。MS m/z 199[M+1]⁺。

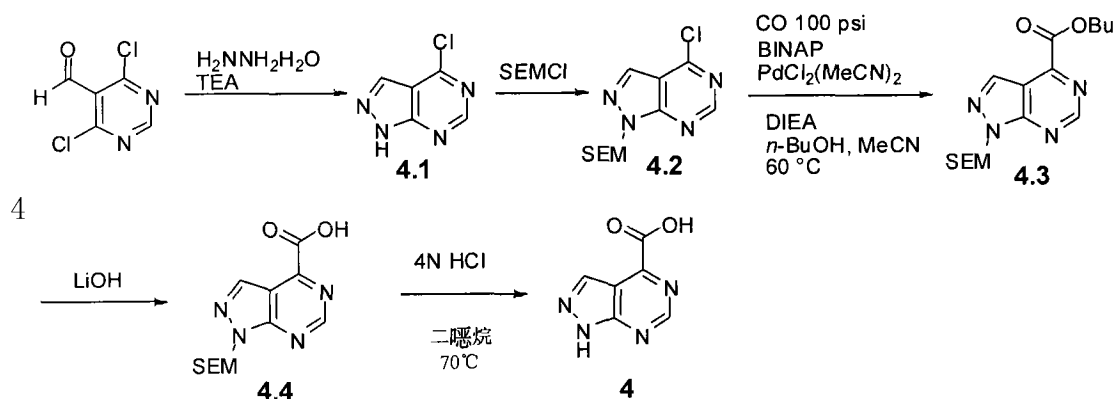
[0130] 化合物 3.4 的合成。向化合物 3.3(7.5g, 37.8mmol) 的甲苯 (100ml) 溶液加入三乙胺 (5.2ml, 37.3mmol) 并且将混合物加热至 105°C。向反应混合物逐滴加入 POCl₃(10.5ml, 113mmol) 的甲苯 (20ml) 溶液。2hr 后, 将反应混合物冷却至 0°C, 加入水 (50mL, 4°C) 并且用 EtOAc 萃取 (3x150ml)。将有机层干燥 (Na₂SO₄) 并且在真空中蒸发。使用己烷/EtOAc (SiO₂, 5/95) 作为洗脱剂, 通过快速色谱将残渣纯化, 得到固体化合物 3.4(4.9g, 55%)。¹H NMR(200MHz, CDCl₃) δ 8.75(s, 1H), 4.3(q, J = 7Hz, 2H), 4.00(2H, s), 1.3(t, J = 7Hz, 3H)。MS m/z 235[M+1]⁺。

[0131] 化合物 3.5 的合成。将化合物 3.4(5g, 0.021mol)、三乙胺 (3.7ml, 0.021mol) 和三甲氧基苄基胺 (4.65g, 0.023mol) 在乙醇 (50ml) 中的混合物加热至 80°C。4hr 后, 将反应混合物冷却至 0°C 并且过滤, 得到棕色固体的化合物 3.5(6.0g, 71%)。¹H NMR(200MHz, DMSO-d₆) δ = 8.25(s, 1H), 6.9(bs, 1H), 6.25(s, 2H), 4.40(d, J = 4Hz, 2H), 4.15(q, J = 7.2Hz, 2H), 3.80(s, 3H), 3.75(s, 6H), 3.70(s, 2H), 1.17(t, J = 7.2Hz, 3H)。MS m/z 396[M+1]⁺。

[0132] 化合物 3.6 的合成。在 0°C 下向化合物 3.5(5.0g, 0.0125mol) 的二氯甲烷 (25ml) 溶液逐滴加入 TFA(25ml)。将反应混合物加温到 RT, 然后搅拌 16hr。在真空中除去溶剂, 以及将所形成的液体冷却至 0°C 并且用 NaHCO₃(饱和) 中和。反应混合物用乙酸乙酯萃取 (3x75ml)。有机层干燥 (Na₂SO₄) 并且在真空中蒸发。使用己烷/EtOAc (SiO₂, 30/70) 作为洗脱剂, 通过快速色谱对残渣纯化, 得到白色固体的化合物 3.6(1.6g, 58%)。¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ = 8.30(s, 1H), 5.60(bs, 2H), 4.2(q, J = 7.2Hz, 2H), 3.70(s, 2H), 1.30(t, J = 7.2Hz, 3H), MS m/z 215.9[M+1]⁺。

[0133] 化合物 3.7 的合成。将化合物 3.6(11g, 51mmol)、[2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-二萘基]氯化钯(II)(407mg, 0.5mmol) 和三乙胺 (6.7g, 66mmol) 在甲醇 (330ml) 中的混合物在 CO(75psi) 下加热 (100°C)。16hr 后, 在真空中除去一半溶剂, 将所形成的混合物过滤, 得到化合物 3.7(5g, 50%)。¹H NMR(200MHz, DMSO-d₆): δ 11.65(bs, 1H), 8.72(s, 1H), 3.90(s, 3H), 3.78(s, 2H)。MS m/z 194[M+1]⁺。

[0134] 化合物 3 的合成。将 LiOH(114mg, 2.7mmol) 的水 (5ml) 溶液在 0°C 下加入到化合物 3.7(0.5g, 2.5mmol) 的 THF(20ml) 溶液中。2hr 后, 用浓 HCl 使反应混合物酸化到 pH = 2。在真空中除去 THF 并且冷却溶液 (0°C)。过滤棕色固体, 得到化合物 3(0.2g, 43%)。¹H NMR(200MHz, DMSO-d₆) δ 11.70(bs, 1H), 8.80(s, 1H), 3.78(s, 2H)。MS m/z 179[M+1]⁺。方案



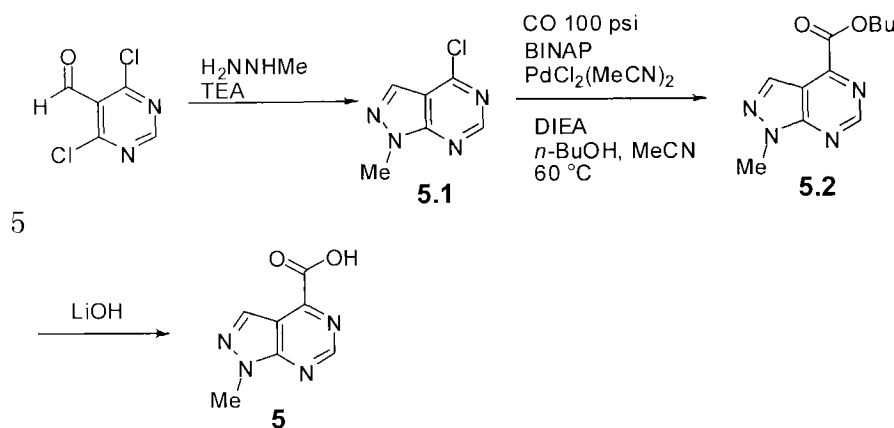
[0135] 化合物 4.1 的合成。将水合肼 (11.5mL, 23.7mmol) 缓缓加入到 4,6-二氯-嘧啶-5-甲醛 (40.0g, 22.6mmol) 和三乙胺 (30mL, 22mmol) 的 1,4-二噁烷 (600mL) 溶液中, 同时冷却以维持内部温度在 20°C 以下。完成添加后, 将反应加温到 RT。1hr 后, 过滤反应。在真空中除去溶剂, 得到淡黄色固体的化合物 4.1 (29g, 83%)。¹H NMR (400.13MHz, DMSO-d₆) δ 14.52 (br. s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.45 (s, 1H)。MS m/z 155 [M+1]⁺。

[0136] 化合物 4.2 的合成。将二异丙基乙胺 (35mL, 0.20mol) 在 -20°C 下加入到化合物 4.1 (25g, 0.16mol)、[β-(三甲硅基)乙氧基]氯甲烷 (36mL, 0.20mol) 的 THF (200mL, 2mol) 和 DMF (100mL, 1mol) 溶液中。1hr 后, 将反应混合物加温到 RT。反应混合物用二氯甲烷稀释, 0.5N HCl 洗涤, 然后浓缩。残渣使用己烷/EtOAc (SiO₂, 100/0 至 0/100) 通过快速色谱纯化, 得到澄清油状物的化合物 4.2 (26g, 56%)。¹H NMR (400.13MHz, CDCl₃) 8.84, (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 5.86, (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 0.03 (s, 9H)。MS m/z 285 [M+1]⁺。

[0137] 化合物 4.3 的合成。将化合物 4.2 (6.4g, 22mmol)、BINAP (2.80g, 4.49mmol)、Pd(CH₃CN)₂Cl₂ (1.16g, 4.49mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (430μL, 24.7mmol)、乙腈 (230mL) 和 1-丁醇 (230mL) 的溶液在 CO (100psi) 下加热 (60°C)。3hr 后, 通过 C 盐过滤反应混合物并且除去溶剂。残渣使用二氯甲烷/EtOAc (SiO₂, 100/0 至 50/50) 作为洗脱剂通过快速色谱纯化, 得到油状的化合物 4.3 (5.96g, 76%)。¹H-NMR (400.13MHz, CDCl₃) 9.25 (s, 1H) 8.59 (s, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.57 (t, J = 6.6Hz, 2H), 3.68 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.02 (t, J = 8.0Hz, 3H), 0.95 (m, 2H), 0.04 (s, 9H)。MS m/z 351 [M+1]⁺。

[0138] 化合物 4.4 的合成。将 1M LiOH (16.8mL) 溶液加入到化合物 4.3 (5.88g, 0.0168mol) 的 THF (54mL) 溶液中。在完成水解后, 真空中除去溶剂。将固体与 EtOAc 研制。将固体溶于 EtOAc 和 1N HCl 中。有机层干燥 (MgSO₄) 和蒸发, 得到白色固体化合物 4.4 (4g, 81%)。¹H NMR (400.13MHz, CDCl₃) 9.33 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.91 (m, 1H), 0.96 (m, 1H), -0.03 (s, 9H)。MS m/z 195 [M+1]⁺。

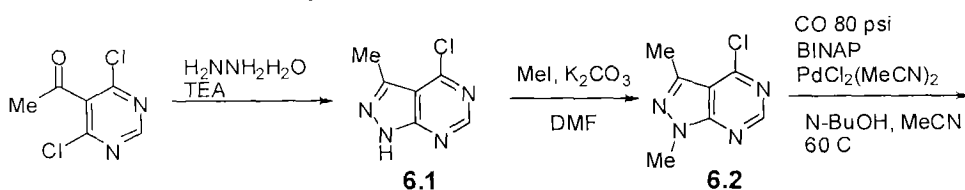
[0139] 化合物 4 的合成。将化合物 4.4 (4.0g, 13.7mmol) 和 4M 盐酸在 1,4-二噁烷 (70mL) 中的混合物加热 (70°C)。3hr 后, 将反应加入到二氯甲烷 (130mL) 中。过滤固体, 得到灰白色固体的化合物 4 (2.54g)。¹H-NMR (400.13MHz, DMSO-d₆) 9.19 (s, 1H), 8.56 (s, 1H)。方案



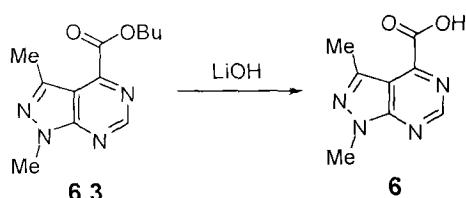
[0140] 化合物 5.1 的合成。将 N-甲基肼 (316 μ L, 5.9mmol) 在 8 $^{\circ}$ C 下缓缓加入到 4,6-二氯-嘧啶-5-甲醛 (1.0g, 5.7mmol) 和三乙胺 (0.76mL, 5.4mmol) 的 1,4-二噁烷 (17.6mL) 溶液中。在添加完成后,将反应加温到 RT。1hr 后,将反应混合物过滤以及蒸发。残渣使用二氯甲烷/EtOAc (SiO₂, 100/0 至 0/100) 作为洗脱剂通过快速色谱纯化,得到灰白色固体的化合物 5.1 (840mg)。¹H-NMR (400.13MHz, CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 4.17 (s, 3H)。MS m/z 169 [M+1]⁺。

[0141] 化合物 5.2 的合成。将化合物 5.1 (394mg, 2.4mmol)、BINAP (290mg, 0.47mmol)、Pd(CH₃CN)₂Cl₂ (120mg, 4.7mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (450 μ L, 2.58mmol)、乙腈 (24mL) 和 1-丁醇 (24mL) 的溶液在 CO (100psi) 下加热 (60 $^{\circ}$ C) 过夜。通过 C 盐过滤反应混合物并在真空中除去溶剂。残渣使用己烷/EtOAc (SiO₂, 100/0 至 0/100) 作为洗脱剂通过快速色谱纯化,得到化合物 5.2 (640mg)。¹H NMR (400.13MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 4.45 (t, J = 6.5Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.3Hz, 3H)。MS m/z 235 [M+1]⁺。

[0142] 化合物 5 的合成。将 1M LiOH (2.7mL) 溶液加入到化合物 5.2 (549mg, 2.35mmol) 和 MeOH (500 μ L) 的 THF (5mL) 溶液中。反应完成后,除去溶剂。将残渣溶于水中并且用二氯甲烷萃取。水层用 1N HCl 酸化。过滤沉淀得到灰白色的化合物 5 (92mg)。¹H-NMR (400.13MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 4.05 (s, 3H)。MS m/z 179 [M+1]⁺。方



案 6



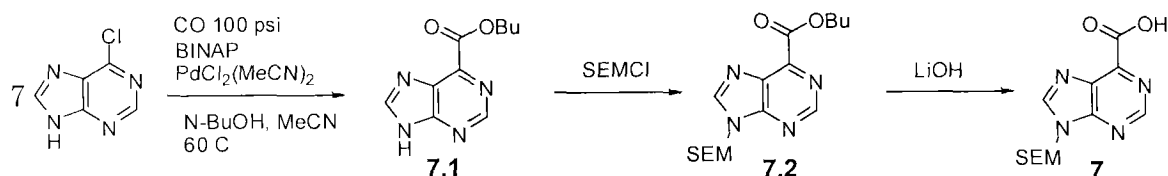
[0143] 化合物 6.1 的合成。在 8 $^{\circ}$ C 下将水合肼 (107 μ L, 2.20mmol) 缓缓加入到 1-(4,6-二氯-嘧啶-5-基)-乙酮 (Clark, J. et al J. Chem. Soc. 1976, 9, 1004) (400mg, 2.09mmol) 和三乙胺 (280 μ L, 2.0mmol) 的 1,4-二噁烷 (7mL) 溶液中。添加完成后,将反应混合物加温到 RT。2.5hr 后,通过 C 盐过滤反应混合物,然后蒸发,得到黄色固体的化合物 6.1 (200mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400.13MHz, DMSO-d_6) 14.07 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 2.64 (s, 3H)。MS m/z 169 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0144] 化合物 6.2 的合成。在 RT 下搅拌化合物 6.1 (200mg, 1mmol)、MeI (81uL, 1.3mmol) 和 K_2CO_3 (490mg, 3.6mmol) 在 DMF (2mL, 30mmol) 中的混合物。1hr 后, 过滤反应并且蒸发。残渣使用二氯甲烷 /EtOAc (SiO_2 , 100/0 至 0/100) 作为洗脱剂通过快速色谱纯化, 得到化合物 6.2 (74mg)。 $^1\text{H-NMR}$ (400.13MHz, CDCl_3) δ 8.71 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.74 (s, 3H)。MS m/z 183 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0145] 化合物 6.3 的合成。在 CO (80psi) 下加热 (60°C) 化合物 6.2 (74mg, 0.40mmol)、[(R)-(+)-2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-二萘基]氯化钯 (II) (60mg, 0.08mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (140uL, 0.81mmol)、1-丁醇 (6mL) 和乙腈 (6mL) 的混合物过夜。残渣使用己烷 /EtOAc (SiO_2 , 100/0 至 0/100) 作为洗脱剂通过快速色谱纯化, 得到无色油状物的化合物 6.3 (35mg)。 $^1\text{H-NMR}$ (400.13MHz, CDCl_3) δ 9.09 (s, 1H), 4.53 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 4.11 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.00 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H)。MS m/z 249 $[\text{M}+1]^+$ 。

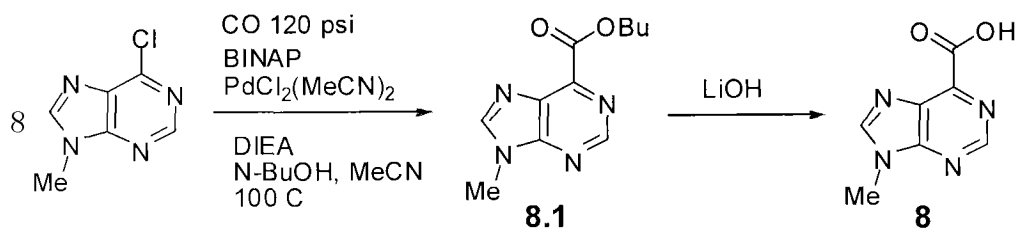
[0146] 化合物 6 的合成。在 RT 下搅拌化合物 6.3 (35mg, 0.10mmol)、1M 氢氧化锂水溶液 (120uL) 的 THF (1mL) 溶液。2hr 后, 将 1M HCl (0.10mL) 加入到反应混合物中。在真空中除去溶剂, 得到白色固体的化合物 6 (24mg)。 $^1\text{H-NMR}$ (400.13MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。MS m/z 193 $(\text{M}+1)^+$ 。方案



[0147] 化合物 7.1 的合成。在 CO (60psi) 下加热 (80°C) 6-氯嘌呤 (3g, 0.02mol)、[(R)-(+)-2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-二萘基]氯化钯 (II) (100mg, 0.0001mol)、N,N-二异丙基乙胺 (3700uL, 0.021mol)、乙腈 (30mL) 和 1-丁醇 (30mL) 的混合物。2hr 后, 再加入 100mg 催化剂。在 CO (120psi) 下加热 (110°C) 反应。2 天后, 过滤反应混合物并且蒸发。残渣使用二氯甲烷 /EtOAc (SiO_2 , 100/0 至 0/100) 作为洗脱剂通过快速色谱纯化, 得到黄色固体的化合物 7.1 (734mg)。 $^1\text{H-NMR}$ (400.13MHz, CDCl_3) δ 9.38 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 4.56 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 1.87 (quint, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 1.48 (sext, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 0.97 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H)。MS m/z 221 $[\text{M}+1]^+$ 。

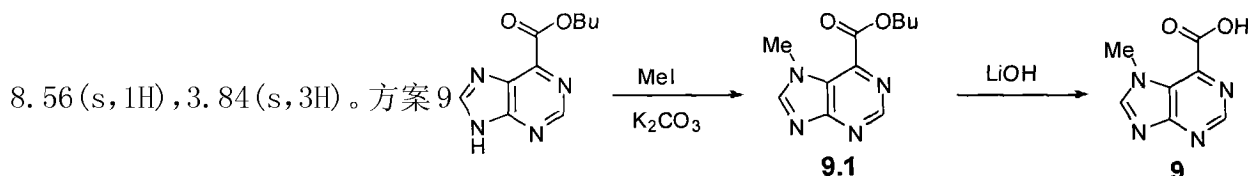
[0148] 化合物 7.2 的合成。在 RT 下搅拌 [β -(三甲硅基)乙氧基]氯甲烷 (110uL, 0.64mmol)、化合物 7.1 (0.1g, 0.4mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (100uL, 0.59mmol) 的 THF (2mL) 溶液过夜。除去溶剂, 残渣使用二氯甲烷 /EtOAc (SiO_2 , 100/0 至 0/100) 作为洗脱剂通过快速色谱纯化, 得到无色油状物的化合物 7.2 (68mg)。MS m/z 351 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0149] 化合物 7 的合成。将 1M LiOH (0.39mL) 溶液加入到化合物 7.2 (68mg, 0.19mmol) 的 THF (2mL) 溶液中。5min 后, 用 4N HCl 的 1,4-二噁烷溶液使反应酸化并且除去溶剂, 得到白色固体的化合物 7 (35mg)。方案



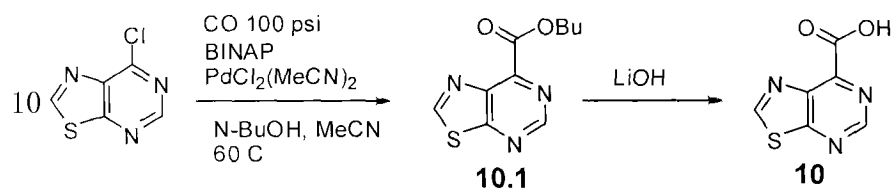
[0150] 化合物 8.1 的合成。在 CO(120psi) 下加热 (100 °C) 6-氯-9-甲基-9H-嘌呤 (950mg, 5.6mmol)、[(R)-(+)-2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-二萘基]氯化钯(II) (902mg, 1.13mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (2mL, 0.011mol)、1-丁醇 (80mL) 和乙腈 (80mL) 的混合物过夜。过滤反应并且在真空中除去溶剂。残渣使用二氯甲烷/EtOAc(SiO₂, 100/0 至 0/100) 作为洗脱剂通过快速色谱纯化, 得到油状物的化合物 8.1 (850mg)。¹H-NMR(400.13MHz, CDCl₃) δ = 9.06(s, 1H), 8.26(s, 1H), 4.49(t, J = 7.0Hz, 2H), 3.93(s, 3H), 1.80(m, 2H), 1.44(m, 2H), 0.91(t, J = 7.6Hz, 3H)。MS m/z 235[M+1]⁺。

[0151] 化合物 8 的合成。将 1M 的 LiOH(3.6mL) 溶液加入到化合物 8.1 (850mg, 3.6mmol) 的 THF(20mL) 溶液中。反应完成后, 除去溶剂。将残渣置于 MeOH 中并且加入 4M 盐酸的 1,4-二噁烷 (0.646mL) 溶液。浓缩混合物, 得到 8。¹H-NMR(400.13MHz, DMSO-d₆) δ = 8.83(s, 1H),



8.56(s, 1H), 3.84(s, 3H)。方案 9 化合物 9.1 的合成。加热 (40 °C) 化合物 7.1(100mg, 0.454mmol)、MeI(28uL, 0.00045mol) 和 K₂CO₃(310mg, 0.0023mol) 在 DMF(2mL) 中的混合物。30min 后, 过滤反应并且除去溶剂。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ = 9.13(s, 1H), 8.44(s, 1H), 4.41(t, J = 7.0Hz, 2H), 4.06(s, 3H), 1.80(m, 2H), 1.44(m, 2H), 0.87(t, J = 7.6Hz, 3H)。MS m/z 235[M+1]⁺。

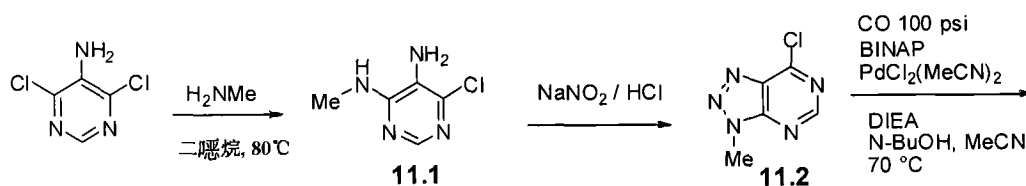
[0153] 化合物 9 的合成。将 1M LiOH(0.45mL) 溶液加入到化合物 9.1 (0.227mmol) 的 THF(2mL) 溶液中。1hr 后, 将水加入到反应混合物中并且将 pH 调节为 pH = 5。在真空中除去溶剂。¹H-NMR(400.13MHz, DMSO-d₆) δ = 8.76(s, 1H), 8.53(s, 1H), 3.98(s, 3H)。方案



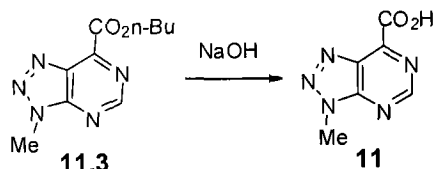
[0154] 化合物 10.1 的合成。在 CO(60psi) 下加热 (70 °C) 噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-7-氯化物 (1.00g, 0.005mol) (Marchal, L. et al. Bull. Soc. Chim. Belg. 1960 69 177-193)、BINAP(500mg, 0.000625mol)、N,N-二异丙基乙胺 (1.01mL, 0.0058mol)、乙腈 (10mL) 和 1-丁醇 (10mL, 0.8mol)。24hr 后, 冷却反应混合物并且过滤。在真空中除去溶剂。将残渣溶于 EtOAc(100mL) 中, 用水 (3X) 和盐水 (1X) 洗涤。残渣使用己烷/EtOAc(SiO₂, 100/0 至 40/60) 作为洗脱剂通过快速色谱纯化, 得到灰白色固体的化合物 10.1 (910mg)。H¹ NMR(400.13MHz, CDCl₃) δ = 9.01(s, 1H), 8.73(s, 1H), 4.67(t, J = 4.0Hz, 2H), 1.93(m, 2H), 1.55(m, 2H), 1.01(t, J = 4.0Hz, 3H)。MS m/z 238[M+1]⁺。

[0155] 化合物 10.2 的合成。将 LiOH(24mg, 2.5mmol) 的水 (5mL) 溶液加入到化合物

10.1 (400mg 1.6mmol) 的溶液中。在 RT 下搅拌反应混合物 3hr, 然后在真空中除去溶剂。将所形成的白色固体与水研磨并且干燥, 得到灰白色固体的化合物 10.2 (300mg)。方案



11

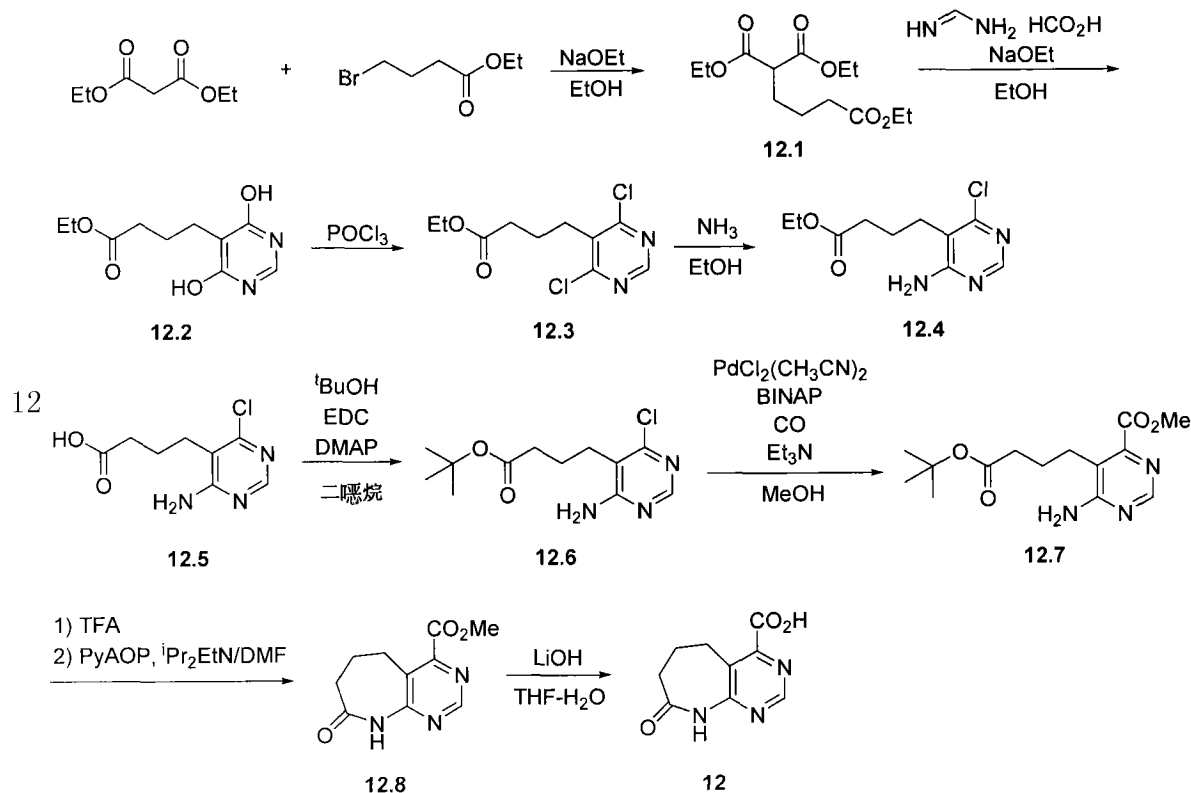


[0156] 化合物 11.1 的合成。加热 (80°C) 4,6-二氯嘧啶-5-胺 (10g, 6.09mmol) 和甲胺 (20mL, 40% 的水溶液) 在 1,4-二噁烷中的混合物。16hr 后, 冷却 (0°C) 反应混合物, 过滤固体, 用水 (2x100mL) 洗涤以及干燥, 得到白色固体的化合物 11.1 (8g, 83%)。¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ = 7.73 (s, 1H), 6.82 (bs, 1H), 4.92 (bs, 2H), 2.87 (d, J = 4.4Hz, 3H)。MS m/z 159 [M+1]⁺。

[0157] 化合物 11.2 的合成。将浓 HCl (15mL)、乙醇 (35mL) 和亚硝酸钠 (2.4g 34.7mmol) 的溶液在 0°C 下加入到化合物 11.1 (5g, 31.6mmol) 在 1N HCl (35mL) 中的混合物中。1hr 后, 过滤固体并且干燥, 得到白色固体的化合物 11.2 (2g, 37%)。¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ = 9.08 (s, 1H), 4.31 (s, 3H)。MS m/z 170 [M+1]⁺。

[0158] 化合物 11.3 的合成。在 CO (100psi) 下加热 (70°C) 化合物 11.2 (1g, 5.91mmol)、Pd(CH₃CN)₂Cl₂ (306mg, 1.18mmol)、BINAP (736mg, 1.18mmol) 和二异丙基乙胺 (992mg, 7.6mmol) 在正丁醇 (15mL) 和乙腈 (15mL) 中的混合物。24hr 后, 除去溶剂, 残渣使用己烷 / EtOAc (SiO₂, 74/26) 作为洗脱剂通过快速色谱纯化, 得到灰黄色固体的化合物 11.3 (700mg, 50%)。¹H NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (s, 1H), 4.49 (t, J = 6.6Hz, 2H), 4.34 (s, 3H), 1.80-1.71 (m, 2H), 1.54-1.43 (m, 2H), 0.94 (t, 3H)。MS m/z 236 [M+1]⁺。

[0159] 化合物 11 的合成。将 1N NaOH (2.8mL) 溶液在 0°C 下加入到化合物 11.3 (0.6g, 2.55mmol) 的 THF (4.2ml) 溶液中。30min 后, 在真空中除去 THF 并且使混合物酸化成 pH = 4 (浓 HCl)。过滤分离沉淀, 得到白色固体的化合物 11 (0.4g, 88%)。¹H NMR (200MHz, DMSO-d₆) : δ = 9.20 (bs, 1H), 4.29 (s, 3H)。MS 180 [M+1]⁺。方案



[0160] 化合物 12.1 的合成。将金属钠 (1.52g, 66mmol) 溶于乙醇 (130mL) 中, 以制备乙氧基钠溶液。在室温下加入丙二酸二乙酯 (10.0mL, 66mmol) 和溴丁酸乙酯 (9.54mL, 66mmol) 并且将反应搅拌三天。减压除去乙醇, 将反应混合物分配在水和醚之间。用醚将产物萃取三次, 合并的有机层用盐水洗涤并且经无水硫酸钠干燥。在除去醚后, 得到化合物 12.1 (16g), 其不需进一步纯化即可使用。

[0161] 化合物 12.2 的合成。将金属钠 (2.86g, 124mmol) 溶于乙醇 (120mL) 中, 以制备乙氧基钠溶液。在室温下加入乙酸甲脒 (6.72g, 64.5mmol) 并且将混合物搅拌 1hr。沉降不可溶解的盐并将上清液加入到化合物 12.1 (16g, 58.5mmol) 中。在 RT 下搅拌反应过夜。将反应浓缩至大约一半体积, 加入 3N-HCl (40mL)。过滤收集沉淀。获得的产物为乙酯和甲酯的混合物 (6.84g, 31.9mmol)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.66 (br, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.00 (q, 2H, J = 6.9Hz), 2.27 (t, 2H, J = 7.3Hz), 2.21 (t, 2H, J = 7.3Hz), 1.63 (tt, 2H, J = 7.3, 7.3Hz) 1.15 (t, 3H, J = 6.9Hz)。MS m/z 227 [M+1]⁺。

[0162] 化合物 12.3 的合成。将磷酰氯 (20mL, 216mmol) 在室温下加入到化合物 12.2 (5.54g, 24.5mmol) 中。在 125°C 下将反应搅拌 3hr。在减压除去过量的磷酰氯后, 加入冰以猝灭反应。将反应分配在醚和水之间, 水层用醚萃取两次。合并的醚层用盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥。在减压除去溶剂后, 粗产物使用己烷和乙酸乙酯梯度作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化, 得到化合物 12.3 (2.21g, 34%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.63 (s, 1H), 4.14 (q, 2H, J = 7.3Hz), 2.95 (t, 2H, J = 7.3Hz), 2.43 (t, 2H, J = 7.3Hz), 1.94 (tt, 2H, J = 7.3, 7.3Hz), 1.26 (t, 3H, J = 7.3Hz)。MS m/z 264 [M+1]⁺。

[0163] 化合物 12.4 的合成。在密封的试管中将氨的乙醇 (5mL) 饱和溶液加入到化合物 12.3 (1.33g, 5.04mmol) 中。在 85°C 下加热反应过夜。减压除去过量的氨和溶剂, 粗反应混合物使用硅胶柱色谱纯化。使用己烷: 乙酸乙酯 (5 : 1) 至 (1 : 2) 的梯度, 得到化合物

12.4 (930mg, 76%)。MS m/z 244[M+1]⁺。

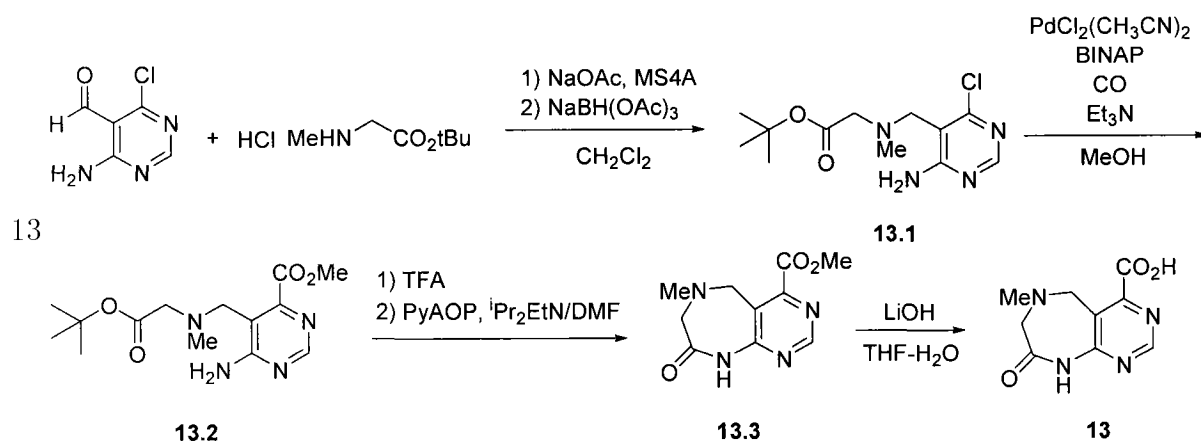
[0164] 化合物 12.5 的合成。通过将其溶于 THF(4mL) 中并且添加 1N-氢氧化锂溶液 (1.3mL, 1.3mmol) 和足够的甲醇 (~ 1.5mL) 以获得均匀的溶液来水解 4-(4-氨基-6-氯-嘧啶-5-基)-丁酸乙酯 (298mg, 1.22mmol)。在室温下将反应搅拌 3hr 并且加入 3N-HCl 溶液 (435 μ L) 中和。在除去大部分 THF 后, 过滤酸, 并且用水漂洗和干燥, 以 88% 的收率得到产物 (230mg, 1.07mmol)。MS m/z 216[M+1]⁺。

[0165] 化合物 12.6 的合成。将 4-(4-氨基-6-氯-嘧啶-5-基)-丁酸 (230mg, 1.07mmol)、^tBuOH(1mL)、EDC(512mg, 2.67mmol) 和二甲基氨基吡啶 (326mg, 2.67mmol) 溶于二噁烷 (1mL) 中并且在 RT 下搅拌过夜。将水加入到反应混合物以及产物用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂以及粗物质使用硅胶柱色谱纯化。使用己烷: 乙酸乙酯 (3 : 1) 至 (3 : 2) 梯度, 以 56% 的收率得到产物 (163mg, 0.599mmol)。MS m/z 272[M+1]⁺。

[0166] 化合物 12.7 的合成。在带有压力计的高压釜中, 加入 4-(4-氨基-6-氯-嘧啶-5-基)-丁酸叔丁酯 (320mg, 1.18mmol)、外消旋 BINAP(73.3mg, 0.112mmol)、PdCl₂(CH₃CN)₂(31.2mg, 0.120mmol)、三乙胺 (247 μ L, 1.77mmol) 和甲醇 (25mL)。用 CO 将反应容器冲洗三次, 然后将其充入 CO 至 60psi。将反应加热至 100°C 过夜。在滤除不溶物后浓缩反应。将粗浓缩物直接装载在硅胶柱上。使用己烷: 乙酸乙酯 (2 : 1) 至 (0 : 100) 梯度, 获得期望的产物, 为叔丁酯和甲酯的混合物 (共 178mg), 其不需进一步分离即可用在下一步骤中。利用 NMR 测定叔丁酯的收率是 36%。以 36% 的收率回收原料。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.47(s, 1H), 3.95(s, 3H), 2.64-2.70(m, 2H), 2.41(t, 2H, J = 5.9Hz), 1.76-1.81(m, 2H), 1.47(s, 9H)。MS m/z 296[M+1]⁺。

[0167] 化合物 12.8 的合成。将三氟乙酸 (1mL) 加入到 6-氨基-5-(3-叔丁氧基羰基-丙基)-嘧啶-4-羧酸甲酯 (178mg, 期望原料的 ~ 0.423mmol) 并且在 RT 下搅拌 4hr, 直至叔丁酯已经裂解。将反应与甲苯共沸一次, 以除去三氟乙酸。添加 DMF (4mL), 接着添加 PyAOP(287mg, 0.550mmol) 和二异丙基乙胺 (368 μ L, 2.11mmol)。在 RT 下将反应搅拌过夜。减压除去一些 DMF 并且将反应分配在水和乙酸乙酯之间。从水层萃取产物 3 次。合并的有机层经无水硫酸钠干燥。在减压除去溶剂后, 粗物质使用硅胶柱色谱进行纯化。采用己烷: 乙酸乙酯 (2 : 1) 至 (1 : 2) 的梯度, 产物作为与 HOAt 的混合物被洗脱。将混合物溶于乙酸乙酯中并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。将水相用乙酸乙酯反萃取 3 次, 得到化合物 12.8 (66mg, 71%)。¹H NMR(CD₃OD) δ 8.81(s, 1H), 6.97(s, 3H), 2.95(dd, 2H, J = 6.9, 7.3Hz), 2.50(dd, 2H, J = 6.9, 7.3Hz), 2.31(tt, 3H, J = 6.9, 7.3Hz)。MS m/z 222[M+1]⁺。

[0168] 化合物 12 的合成。在 RT 下将化合物 12.8 (66.4mg, 0.300mmol) 溶于 THF(1mL) 中。添加氢氧化锂 (1M-水溶液, 0.3mL) 并且将混合物搅拌 3hr。添加 3N-盐酸 (105 μ L) 并且将混合物与甲苯共沸, 接着冻干。粗冻干的 12 不需进一步纯化即可使用。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 10.5(s, 1H), 8.80(s, 1H), 2.76(t, 2H, J = 6.8Hz), 2.35(t, 2H, J = 7.3Hz), 2.14(tt, 2H, J = 6.8, 7.3Hz)。MS m/z 208[M+1]⁺。方案

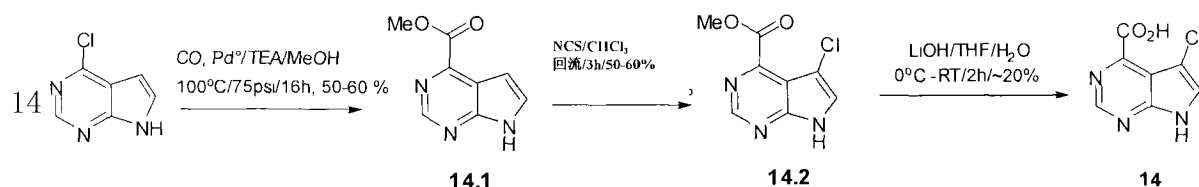


[0169] 化合物 13.1 的合成。在 RT 下将肌氨酸叔丁酯盐酸盐 (898mg, 4.95mmol) 溶于二氯甲烷 (10mL) 中。加入乙酸钠 (328mg, 3.99mmol) 并且将反应混合物超声, 以获得均匀的悬浮液。加入分子筛 4A (粉末, 589mg) 和 4-氨基-6-氯-嘧啶-5-甲醛 (601mg, 3.81mmol) 以及将反应在 RT 下搅拌 2hr。加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.21g, 5.69mmol) 并且将反应在 RT 下搅拌过夜。将反应用二氯甲烷稀释以及用饱和碳酸氢钠溶液中中和。在 C 盐过滤除去分子筛后, 将层分离, 水层用二氯甲烷再萃取两次。合并的有机层经无水硫酸钠干燥。在减压除去溶剂后, 粗物质使用己烷: 乙酸乙酯 (3 : 1) 至 (2 : 1) 梯度通过硅胶柱色谱进行纯化。以 38% 的收率获得产物 (417mg, 1.45mmol)。MS m/z 287 $[M+1]^+$ 。

[0170] 化合物 13.2 的合成。将 [(4-氨基-6-氯-嘧啶-5-基甲基)-甲基-氨基]-乙酸叔丁酯 (1.07g, 3.72mmol)、外消旋 BINAP (232mg, 0.373mmol)、 $PdCl_2(CH_3CN)_2$ (96.4mg, 0.372mmol)、三乙胺 (778uL, 5.58mmol) 和甲醇 (30mL) 装入带有压力计的高压气体贮罐。将高压气体贮罐用 CO 冲洗三次然后填充至 60psi。将高压气体贮罐加热至 100°C 过夜。在滤除不溶物后, 将反应浓缩并且装载在硅胶柱上。使用己烷: 乙酸乙酯 (2 : 1) 至 (1 : 2) 梯度, 以 63% 的收率得到产物 (722mg, 2.33mmol), 以及回收的原料为 26% (280mg, 0.977mmol)。 1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.29 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)。MS m/z 311 $[M+1]^+$ 。

[0171] 化合物 13.3 的合成。将三氟乙酸 (2.5mL) 加入到 6-氨基-5-[(叔丁氧基羰基甲基)-甲基-氨基]-嘧啶-4-羧酸甲酯 (722mg, 期望原料的 2.33mmol) 并且在 RT 下搅拌 4hr。加入更多的 TFA (1mL) 且进一步搅拌。再加入 TFA (1mL) 后, 叔丁酯的裂解完成。将反应与甲苯共沸一次以除去三氟乙酸。加入 DMF (20mL) 接着加入 PyAOP (1.46g, 2.80mmol) 和二异丙基乙胺 (2mL, 11.5mmol)。将反应在 RT 下搅拌过夜。减压除去一些 DMF 并且将反应分配在碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间。从水层萃取产物 7 次。合并的有机层经无水硫酸钠干燥。在减压除去溶剂后, 粗物质通过硅胶柱色谱进行纯化。使用己烷: 乙酸乙酯 (1 : 1) 至 (0 : 100) 梯度, 以约 64% 收率获得产物 (551mg, 1.53mmol), 其包含一些 DMF 和二异丙基乙胺。 1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.87 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.32 (s, 3H)。MS m/z 237 $[M+1]^+$ 。

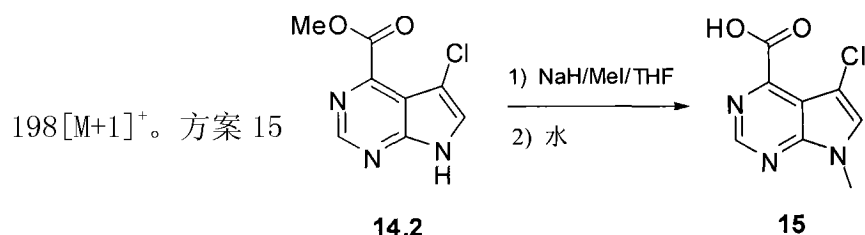
[0172] 化合物 13 的合成。在 RT 下在 THF (626uL) 和 1N-氢氧化锂溶液 (208uL) 的混合物中将化合物 13.3 (54.8mg, 0.232mmol) 搅拌 6.5hr。向反应混合物加入 3N-盐酸 (70uL) 并且将反应冻干。粗冻干的 13 不需进一步纯化即可使用。MS m/z 223 $[M+1]^+$ 。方案



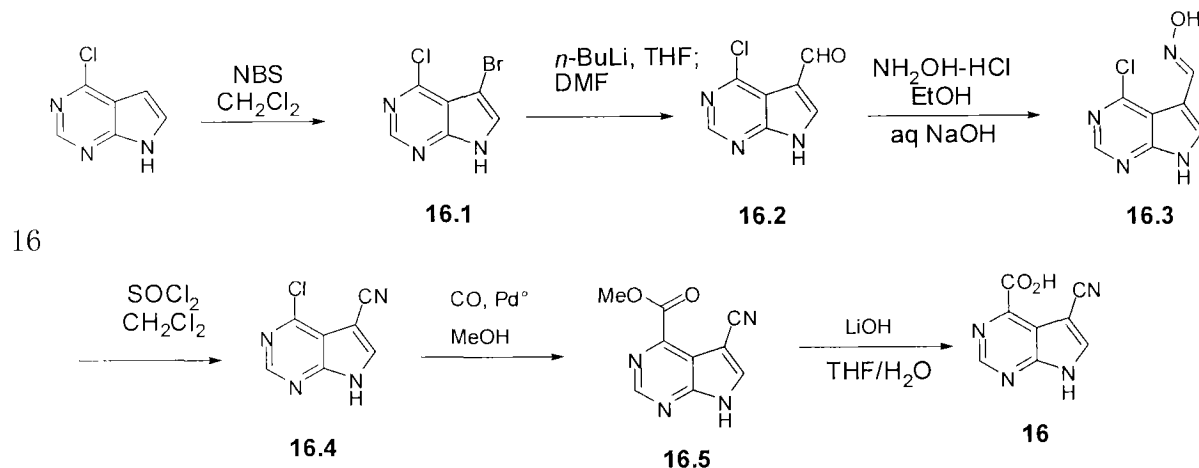
[0173] 化合物 14.1 的合成。在 CO(100psi) 下加热 (100°C) 4-氯-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (6g, 39mmol)、(BINAP)PdCl₂ (318mg, 0.38mmol)、TEA (5.13g, 50.7mmol) 在 MeOH(20mL) 中的混合物。16hr 后, 减压除去 MeOH, 滤除沉淀并且研制 (EtOAc), 得到化合物 14.1 (4.4g, 65%)。¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆) δ = 12.48(s, 1H), 8.81(s, 1H), 7.95(s, 1H), 6.87(s, 1H), 3.95(s, 3H)。MS m/z 178[M+1]⁺。

[0174] 化合物 14.2 的合成。回流化合物 14.1 (1g, 0.56mmol)、NCS (980mg, 7.33mmol) 的 CHCl₃ (50ml) 溶液。3hr 后, 在真空中除去溶剂。将残渣溶解 (EtOAc), 以及将有机层洗涤 (水), 干燥 (Na₂SO₄) 和蒸发。将残渣研制 (MeOH), 得到淡黄色固体的化合物 14.2 (700mg, 58%)。¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆) δ = 12.88(s, 1H), 8.89(s, 1H), 7.97(s, 1H), 3.97(s, 3H)。MS 212[M+1]⁺。

[0175] 化合物 14 的合成。在 0°C 下向化合物 14.2 (1.5g, 7.10mmol) 的 THF/H₂O (12ml, 1:2) 溶液加入 1M LiOH (10.6mmol) 溶液。然后将反应加温到 RT。2hr 后, 用 1N HCl 将反应混合物酸化到 pH 2。在真空中除去 THF, 以及滤除所形成的固体, 得到化合物 14 (1.1g, 78%)。¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ = 12.78(s, 1H), 8.85(s, 1H), 9.93(s, 1H)。MS



[0176] 化合物 15.1 的合成。在 0°C 下将氢化钠 (60%, 油中, 340mg, 14.2mmol) 加入到化合物 14.2 (1.5g, 7.1mmol) 的 THF (40mL) 溶液。将反应加温到 RT。1hr 后, 向反应加入 MeI (1.36ml, 21.2mmol)。16hr 后, 用水猝灭反应混合物。在真空中除去 THF。水层用 1N HCl 酸化到 pH ~ 2, 过滤掉所形成的固体, 得到化合物 15 (1.1g, 73%)。¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ = 14.28(s, 1H), 8.86(s, 1H), 7.88(s, 1H), 3.80(s, 3H)。MS 212[M+1]⁺。方案



[0177] 化合物 16.1 的合成。在 RT 下向 4-氯-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (2g, 13mmol)

的 DCM(80ml) 搅拌溶液加入 N- 溴琥珀酰胺 (3.2g, 18mmol)。1 小时后, 在真空中除去溶剂, 然后洗涤 (水) 固体并重结晶 (MeOH), 得到灰白色固体的化合物 16.1 (2g, 66%)。¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆) δ 12.96(bs, 1H), 8.62(s, 1H), 7.95(s, 1H)。MS m/z 234[M+1]⁺。

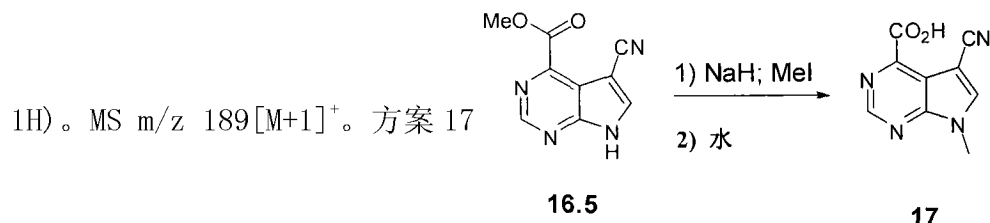
[0178] 化合物 16.2 的合成。在 -78℃ 下将 1.6M 正 -BuLi 的己烷 (18.8ml, 40mmol) 溶液加入到化合物 16.1 (5g, 20mmol) 的 THF(200ml) 溶液。1hr 后, 于 -78℃ 下添加 DMF(8ml)。30min 后, 在 1hr 内将反应加温到 RT。向反应添加水 (2ml) 并且在真空中除去溶剂。将粗物质溶解 (EtOAc), 洗涤 (水, 然后饱和 NH₄Cl) 以及蒸发。研制 (EtOAc) 所形成的固体, 得到白色固体的化合物 16.2 (2.8g, 74%)。¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ = 13.54(bs, 1H), 10.22(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.58(s, 1H)。MS m/z 181[M+]⁺。

[0179] 化合物 16.3 的合成。在 RT 下向化合物 16.2 (3g, 16mmol) 的乙醇 (30mL) 搅拌溶液加入 NH₂OH·HCl (1.3g, 19mmol) 和 2M NaOH(5ml)。3hr 后, 将反应加热 (50℃) 2h。冷却反应, 过滤固体并且洗涤 (水), 得到白色固体的化合物 16.3 (2.4g, 75%)。¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) : δ 12.94(bs, 1H), 11.72(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.07(s, 1H)。MS m/z 197[M+1]⁺。

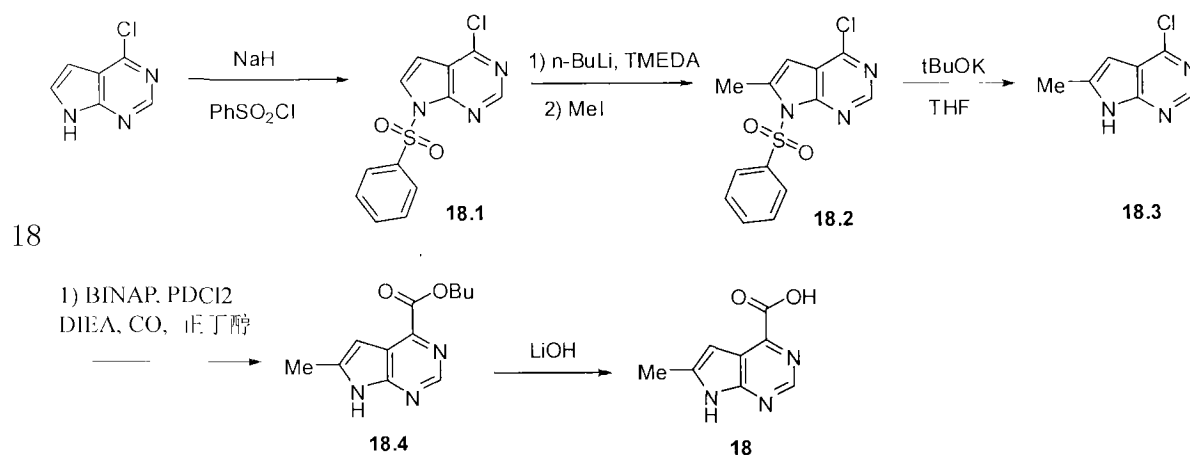
[0180] 化合物 16.4 的合成。在 RT 下向化合物 16.3 (3g, 15mmol) 的 DCM(60ml) 溶液加入 SOCl₂(11ml, 153mmol)。5hr 后, 将 SOCl₂(5ml) 加入到反应。16hr 后, 将反应加热 (40℃) 1hr。在真空中除去溶剂。将残渣溶解 (EtOAc), 洗涤 (饱和 NaHCO₃), 干燥 (Na₂SO₄) 以及蒸发, 得到灰白色固体的化合物 16.4 (2.1g, 77%)。¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 13.64(bs, 1H), 8.76(s, 1H), 8.67(s, 1H)。MS m/z 179[M+1]⁺。

[0181] 化合物 16.5 的合成。在 CO(100psi) 下将化合物 16.4 (600mg, 3.4mmol)、DIPEA(0.8ml, 4.4mmol) 和 Pd(dppf)₂Cl₂(27mg, 0.04mmol) 的 MeOH(12ml) 溶液加热 (100℃) 16hr。在真空中除去溶剂, 将残渣研制 (EtOAc), 得到灰白色固体的化合物 16.5 (400mg, 58%)。¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 13.64(bs, 1H), 9.06(s, 1H), 8.80(s, 1H), 3.98(s, 3H)。MS m/z 203[M+1]⁺。

[0182] 化合物 16 的合成。将氢氧化锂 (280mg, 6.7mmol) 在 0℃ 下加入到化合物 16.5 (900mg, 4.4mmol) 的 THF/H₂O(10ml, 5 : 1) 溶液, 然后在 RT 下将反应搅拌 2hr。用 2N HCl 将反应酸化至 pH ~ 2。在真空中除去溶剂, 残渣用 (EtOAc) 研制, 得到灰白色固体的化合物 16 (780mg, 93%)。¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) : δ 13.64(bs, 1H), 8.99(s, 1H), 8.71(s,



[0183] 化合物 17 的合成。在 0℃ 将氢化钠 (60%, 矿物油中, 350mg, 8.9mmol) 加入到化合物 16.5 (1.2g, 5.9mmol) 的 THF(12ml) 溶液。将反应混合物加温至 RT。1hr 后, 向反应加入甲基碘 (1.1ml, 17mmol)。16hr 后, 用水 (30ml) 猝灭反应混合物, 然后用醚 (2x50ml) 洗涤。水层用 2N HCl 酸化, 过滤掉沉淀的物质, 得到灰白色固体的化合物 17 (1g, 83%)。¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) : δ 13.14(bs, 1H), 9.08(s, 1H), 8.75(s, 1H), 3.90(s, 3H)。MS m/z 203[M+1]⁺。方案



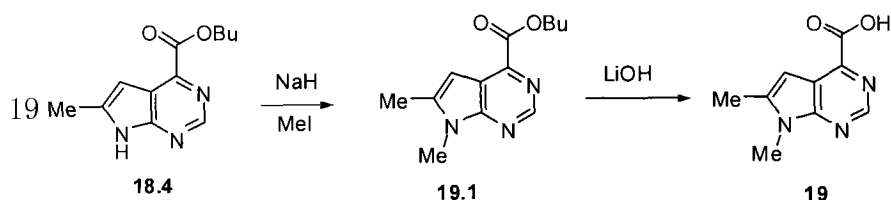
[0184] 化合物 18.1 的合成。在 0℃ 下将氢化钠 (60%, 油中, 0.97g, 40mmol) 加入到 4-氯-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (2.5g, 16.2mmol) 在 THF (75ml) 中的混合物。3hr 后, 加入苯磺酰氯 (4.3g, 24mmol), 并将反应加温到 RT。6hr 后, 将反应混合物倾倒进饱和 NH₄Cl 中并且用 EtOAc (3×100ml) 萃取。将有机层洗涤 (盐水), 干燥 (Na₂SO₄) 和蒸发。残渣与己烷 (3×100ml) 研制, 得到化合物 18.1 (3.5g, 73%)。¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.12-8.15 (m, 3H), 7.77 (t, J = 4.5Hz, 1H), 7.66-7.67 (m, 2H), 6.96 (d, J = 3.7Hz, 1H)。MS m/z 294[M+1]⁺。

[0185] 化合物 18.2 的合成。在 -78℃ 下将 N,N,N,N-四甲基乙烷-1,2-二胺 (0.8ml, 0.057mol) 和 1.6M 正-BuLi 的己烷 (3.62ml, 0.057mol) 溶液同时在 5min 内加入到化合物 18.1 (1g, 34mmol) 的 THF (30ml) 溶液。3min 后, 向反应加入甲基碘 (1.1ml, 0.017mol)。3hr 后, 在 1hr 内将反应加温到 20℃。冷却反应混合物至 -78℃ 并且加入饱和 NH₄Cl。将反应萃取 (EtOAc 3×50ml), 干燥 (Na₂SO₄) 和蒸发。残渣使用己烷/DCM (SiO₂, 95/5) 作为洗脱剂通过快速色谱纯化, 得到化合物 18.2 (450mg, 43%)。¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.16-8.12 (m, 2H), 7.76-7.60 (m, 3H), 6.74 (s, 1H)。MS m/z 308[M+1]⁺。

[0186] 化合物 18.3 的合成。将叔丁醇钾 (450mg, 4mmol) 和化合物 18.2 (250mg, 0.8mmol) 在 THF (7.5ml) 中的混合物搅拌 16hr。向反应加入饱和 NaHCO₃。将反应萃取 (EtOAc 3×100ml), 然后将有机层洗涤 (水, 然后盐水), 干燥 (Na₂SO₄) 和蒸发。残渣使用己烷/EtOAc (SiO₂, 100/0 至 0/100) 作为洗脱剂通过快速色谱纯化, 得到化合物 18.3 (118mg, 87%)。¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 12.5 (bs, 1H), 8.47 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 2.42 (s, 3H)。MS m/z 168[M+1]⁺。

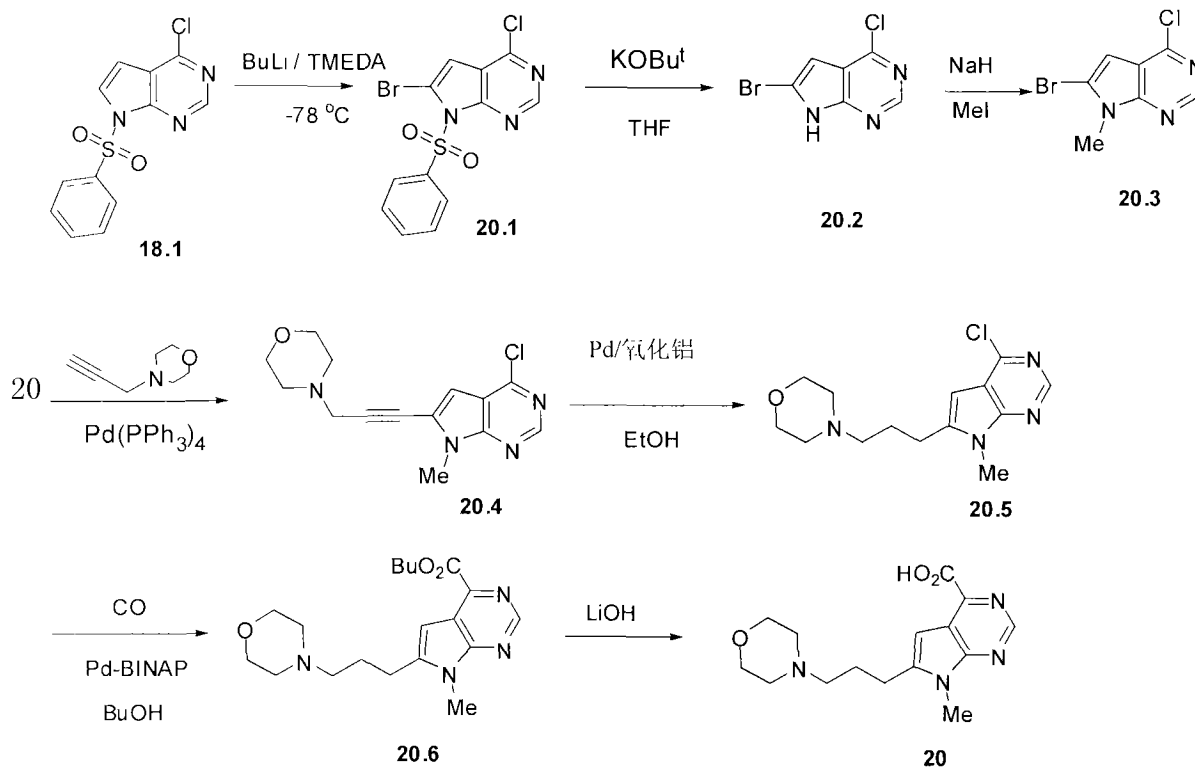
[0187] 化合物 18.4 的合成。在 CO 气 (100psi) 下将化合物 18.3 (0.5g, 2.9mmol)、PdCl₂(BINAP) (486mg, 0.59mmol) 和 DIPEA (0.7ml, 8mmol) 在正丁醇 (7.5ml) 和乙腈 (7.5ml) 中的混合物加热 (100℃) 16hr。在真空中除去溶剂, 残渣使用己烷/EtOAc (SiO₂, 100/0 至 0/100) 作为洗脱剂通过快速色谱纯化, 得到化合物 18.4 (350mg, 50%)。¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 12.35 (bs, 1H), 8.78 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.37 (t, J = 6.6Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.49-1.38 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.4Hz, 3H)。MS m/z 234[M+1]⁺。

[0188] 化合物 18 的合成。将 1M LiOH (0.85ml, 0.85mmol) 溶液在 0℃ 下加入到化合物 18.4 (100mg, 0.42mmol) 的 THF (1.3ml) 溶液。在 RT 下搅拌反应 2hr, 然后在真空中除去溶剂, 得到化合物 18 (78mg, 为锂盐)。¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 2.32 (s, 3H)。MS m/z 184[M+1]⁺。方案



[0189] 化合物 19.1 的合成。将氢化钠 (60%, 矿物油中, 20mg, 0.5mmol) 在 0℃ 下加入到化合物 18.4 (100mg, 0.42mmol) 的 THF (3ml) 溶液。然后将反应加温到 RT。1hr 后, 向反应加入 MeI (80μL, 1.3mmol)。16hr 后, 猝灭 (水) 反应并且萃取 (EtOAc 3x25ml)。将有机层洗涤 (盐水), 干燥 (Na₂SO₄) 和蒸发, 得到化合物 19.1 (85mg, 80%)。¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ = 8.83 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.37 (t, J = 6.6Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.44-1.40 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.4Hz, 3H)。MS m/z 248 [M+1]⁺。

[0190] 化合物 19 的合成。将 1M LiOH (1mL, 1mmol) 溶液在 0℃ 下加入到化合物 19.1 (125mg, 0.5mmol) 的 THF (1.5ml) 溶液。加温反应至 RT。2hr 后, 在真空中除去 THF。用 11N HCl 将水溶液酸化成 pH 4。将获得的白色固体过滤和干燥, 得到化合物 19 (40mg, 42%)。¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ = 8.84 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)。MS m/z 192 [M+1]⁺。方案



[0191] 化合物 20.1 的合成。在 -78℃ 下将 N,N,N,N-四甲基乙烯二胺 (0.5ml, 3.5mmol) 和 1.6M 正-BuLi 的己烷 (2.13ml, 3.4mmol) 溶液同时在 5min 内加入到化合物 18.1 (500mg, 1.7mmol) 的 THF (10ml) 溶液。3min 后, 在 -78℃ 下添加 1,2-二溴四氯乙烷 (1.1g, 3.4mmol) 的 THF (5mL) 溶液。3hr 后于 -78℃ 下, 将反应在 1hr 内加温到 RT。冷却反应至 -78℃, 然后用 NH₄Cl (饱和) 猝灭。将混合物萃取 (EtOAc 3x50ml), 干燥 (Na₂SO₄) 和蒸发。残渣使用己烷/DCM (SiO₂, 100/0 至 0/100) 作为洗脱剂通过快速色谱纯化, 得到化合物 20.1 (400mg, 63%)。¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ = 8.83 (s, 1H), 8.17-8.07 (m, 2H), 7.84-7.64 (m, 3H), 7.30 (s, 1H)。MS m/z 374 [M+1]⁺。

[0192] 化合物 20.2 的合成。将叔丁醇钾 (1.2g, 10mmol) 加入到化合物 20.1 (800mg, 2.2mmol) 的 THF (24ml) 溶液。16hr 后, 向反应加入饱和 NaHCO_3 , 萃取 (EtOAc 3×100ml) 反应。将有机层洗涤 (水然后盐水), 干燥 (Na_2SO_4) 和蒸发。残渣使用己烷/EtOAc (SiO_2 , 100/0 至 0/100) 作为洗脱剂通过快速色谱纯化, 得到化合物 20.2 (400mg, 80%)。 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6) δ 13.41 (bs, 1H), 8.57 (s, 1H), 6.79 (s, 1H)。MS m/z 232 $[\text{M}+1]^+$ 。

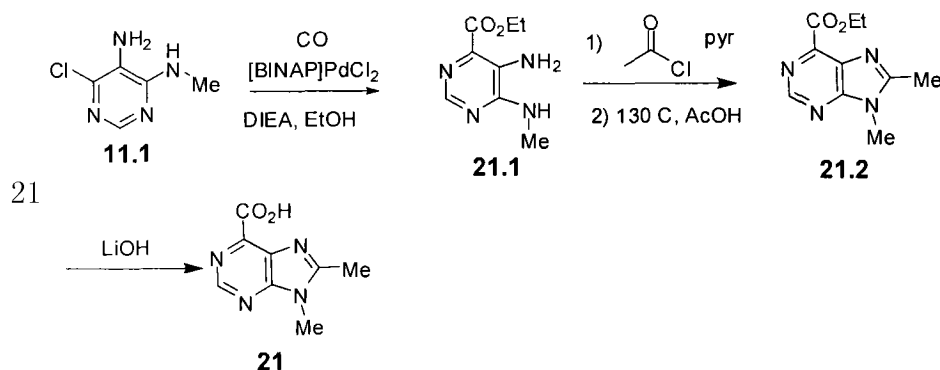
[0193] 化合物 20.3 的合成。将氢化钠 (60%, 矿物油中, 103mg, 2.5mmol) 在 0°C 下加入到化合物 20.2 (400mg, 1.7mmol) 的 THF (16.4ml) 溶液。加温反应至 RT。1hr 后, 向反应混合物加入甲基碘 (73mg, 5.3mmol)。16hr 后, 猝灭 (水) 反应并且萃取 (EtOAc 3x25ml)。将有机层洗涤 (盐水), 干燥 (Na_2SO_4) 和蒸发。残渣使用己烷/EtOAc (SiO_2 , 100/0 至 0/100) 作为洗脱剂通过快速色谱纯化, 得到化合物 20.3 (250mg, 60%)。 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.79 (s, 3H)。MS m/z 245 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0194] 化合物 20.4 的合成。加热 (70°C) 化合物 20.3 (500mg, 2.02mmol)、炔丙基吗啉 (propargyl morpholine) (250mg, 2.04mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (117mg, 0.10mmol)、 CuI (38mg, 0.2mmol) 和 DIEA (394mg, 3.5mmol) 的水 (15ml) 溶液。冷却 (0°C) 反应, 并且加入水 (50ml, 在 0°C 下)。萃取 (乙醚, 3x100ml) 混合物, 然后将有机层干燥 (Na_2SO_4) 和蒸发。残渣使用 DCM/MeOH (SiO_2 , 97/3) 作为洗脱剂通过快速色谱纯化, 得到化合物 20.4 (200mg, 34%)。 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.68 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.61 (t, J = 8.8Hz, 4H), 2.55 (t, J = 8.8Hz, 4H)。MS m/z 291 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0195] 化合物 20.5 的合成。在 H_2 (气球) 下将化合物 20.4 (400mg, 1.4mmol)、5% 在氧化铝 (100mg) 上的 Pd 在 EtOH (20ml) 中的混合物搅拌 2hr。通过 Celite[®] 过滤反应, 在真空中除去溶剂。残渣使用 DCM/MeOH (SiO_2 , 97/3) 作为洗脱剂通过快速色谱纯化, 得到化合物 20.5 (220mg, 54%)。 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, MeOD- d_4) δ = 8.51 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (t, J = 9.4Hz, 4H), 2.93 (t, J = 7.4Hz, 2H), 2.58-2.50 (m, 6H), 2.02 (m, 2H)。MS m/z 295 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0196] 化合物 20.6 的合成。在 CO 气 (100psi) 下加热 (80°C) 化合物 20.5 (220mg, 0.74mmol)、(BINAP) PdCl_2 (121mg, 0.14mmol) 和 DIEA (144mg, 1.1mmol) 在正丁醇 (3.3ml) 和乙腈 (3.3ml) 中的混合物。16hr 后, 在真空中除去溶剂, 残渣使用 hex/EtOAc (SiO_2 , 100/0 至 0/100) 作为洗脱剂通过快速色谱纯化, 得到化合物 20.6 (92mg, 34.4%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, MeOD- d_4) δ 8.81 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.49 (t, J = 13Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (t, J = 4Hz, 4H), 2.98 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.57-2.5 (m, 6H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.57-1.53 (m, 2H), 1.05 (t, J = 14.5Hz, 3H)。MS m/z 361 $[\text{M}+1]^+$ 。

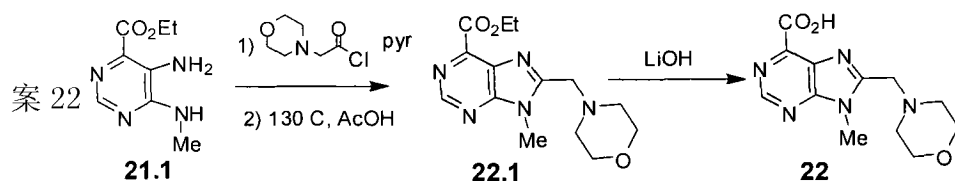
[0197] 化合物 20 的合成。将 1M LiOH (0.2ml, 0.23mmol) 溶液在 0°C 下加入到化合物 20.6 (80mg, 0.22mmol) 的 THF (0.3ml) 溶液。2h 后于 RT 下, 在真空中除去 THF, 用 11N HCl 使水层酸化至 pH 1。将获得的固体过滤和干燥, 得到化合物 20 (50mg, 74%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (bs, 4H), 3.07 (bs, 6H), 2.88 (bs, 2H), 2.07 (bs, 2H)。MS m/z 305 $[\text{M}+1]^+$ 。方案



[0198] 化合物 21.1 的合成。在 CO (120psi) 下加热 (130°C) 化合物 11.1 (1.5g, 9.4mmol)、BINAP (1g, 2mmol)、双(乙腈)氯化钯(II) (0.450g, 1.73mmol)、DIEA (1.97mL, 11.3mmol) 和 EtOH (22mL) 在 MeCN (22mL) 中的混合物。4hr 后, 通过 C 盐过滤反应, 在真空中除去溶剂。残渣使用 DCM/EtOAc (SiO₂, 100/0 至 0/100) 作为洗脱剂通过快速色谱纯化, 得到黄色固体的化合物 21.1 (338mg, 18%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ = 7.88 (s, 1H), 7.19 (q, J = 4.5Hz, 1H), 6.43 (br. s., 2H), 4.26 (q, J = 7.2Hz, 2H), 2.91 (d, J = 4.5Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.2Hz, 3H)。

[0199] 化合物 21.2 的合成。在 RT 下搅拌化合物 21.1 (60mg, 0.30mmol)、乙酰氯 (54μL, 0.74mmol)、三乙胺 (64μL, 0.46mmol)、吡啶 (100μL 1mmol) 和二氯甲烷 (1mL, 0.02mol) 的混合物。向反应加入 MeOH 并且在真空中除去溶剂。MS m/z 239[M+1]⁺。在微波中于 130°C 将残渣和乙酸 (2mL, 0.04mol) 溶液加热 30min。除去溶剂, 残渣使用水/MeCN——带有 10mM NH₄HCO₃ (C18, 90/10 至 10/90) 作为洗脱剂通过 HPLC 纯化, 得到化合物 21.2 (6mg, 9%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.93 (s, 1H), 4.43 (q, J = 7.1Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.1Hz, 3H) MS m/z 221[M+1]⁺。

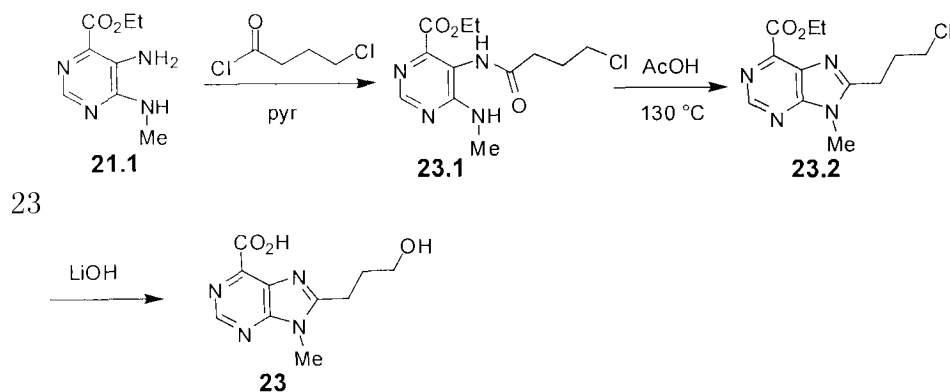
[0200] 化合物 21 的合成。将 1M 氢氧化锂 (1mL) 溶液加入到化合物 21.2 (6mg, 0.3mmol) 的四氢呋喃 (3mL, 0.04mol) 溶液。30min 后, 在真空中除去溶剂, 残渣使用水/MeCN——带有 0.1TFA (C18, 90/10 至 10/90) 作为洗脱剂通过 HPLC 纯化, 得到棕色固体的化合物 21。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.93 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)。MS m/z 193[M+1]⁺。方



[0201] 化合物 22.1 的合成。将草酰氯的混合物 (87μL, 1.0mmol) 加入到 2-吗啉代乙酸盐 (93mg, 0.51mmol)、TEA (70μL, 0.5mmol) 和 DMF (1 滴) 在乙腈 (1mL) 中的混合物并且搅拌。1hr 后, 在真空中除去溶剂。将酰基氯再溶于乙腈 (1mL) 中并且加入到化合物 21.1 (80mg, 0.4mmol) 的吡啶 (300μL, 4mmol) 溶液。在真空中除去溶剂。MS m/z 324[M+1]⁺。在微波中于 130°C 将残渣的乙酸 (1mL) 溶液加热 10min。在真空中除去溶剂, 得到化合物 22.1 (20mg, 20%) MS m/z 306[M+1]⁺。

[0202] 化合物 22 的合成。将 1M 氢氧化锂 (98μL) 溶液加入到化合物 22.1 (20mg, 0.06mmol) 的 THF (0.6mL) 溶液并且加入几滴甲醇。将 4M 盐酸的 1,4-二噁烷 (20μL) 溶液加入到该溶液, 以及除去溶剂。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ = 9.20 (s, 1H),

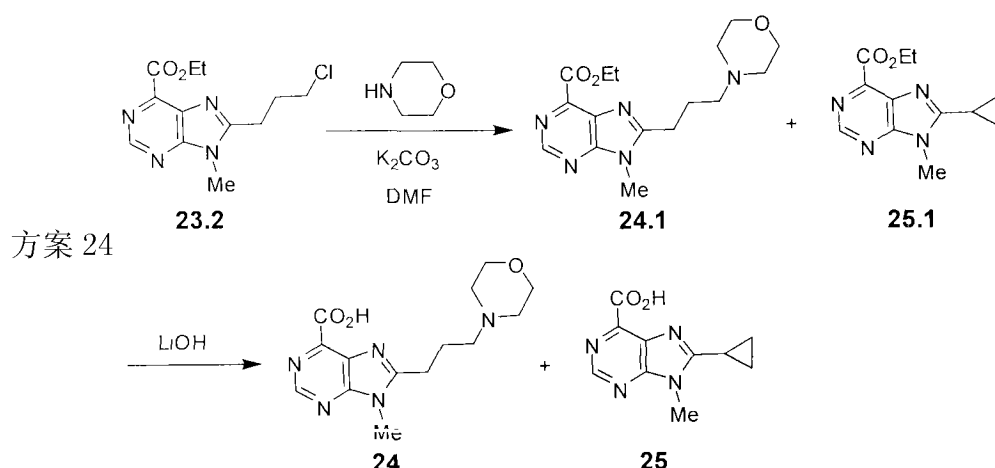
5. 11 (s, 2H), 4. 08 (br. s., 4H), 4. 04 (s, 3H), 3. 74 (m, 4H)。MS m/z 278 $[M+1]^+$ 。 方案



[0203] 化合物 23. 1 的合成。将 4- 氯丁酰氯 (340 μ L, 3. 0mmol) 在 0 $^{\circ}$ C 下加入到化合物 21. 1 (300mg, 1. 53mmol) 和吡啶 (1. 2mL, 15. 3mmol) 在乙腈 (5mL) 中的混合物。30min 后, 向反应加入 EtOH, 以及在真空中除去溶剂。残渣使用 DCM/EtOAc (SiO_2 , 100/0 至 0/100) 作为洗脱剂通过快速色谱纯化, 得到淡黄色固体的化合物 23. 1 (226mg 49%)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 9. 74 (br. s., 1H), 8. 57 (s, 1H), 6. 43 (br. s., 1H), 4. 45 (q, J = 7. 2Hz, 2H), 3. 65 (t, J = 6. 2Hz, 2H), 3. 06 (d, J = 4. 8Hz, 3H), 2. 69 (t, J = 7. 2Hz, 2H), 2. 20 (quin, J = 6. 7Hz, 2H), 1. 44 (t, J = 7. 1Hz, 3H)。

[0204] 化合物 23. 2 的合成。在微波中将化合物 23. 1 (228mg, 0. 76mmol) 的乙酸 (3mL) 溶液加热 (110 $^{\circ}$ C) 10min。除去溶剂, 残渣使用 DCM/EtOAc (SiO_2 , 100/0 至 0/100) 作为洗脱剂通过快速色谱纯化, 得到澄清油状物的化合物 23. 2 (83mg, 38%), 并且回收。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 9. 04 (s, 1H), 4. 58 (q, J = 7. 1Hz, 2H), 3. 89 (s, 3H), 3. 75 (t, J = 6. 0Hz, 2H), 3. 23-3. 15 (m, 2H), 2. 47 (dt, J = 6. 7, 13. 5Hz, 2H), 1. 49 (t, J = 7. 1Hz, 3H)。MS m/z 283 $[M+1]^+$ 。

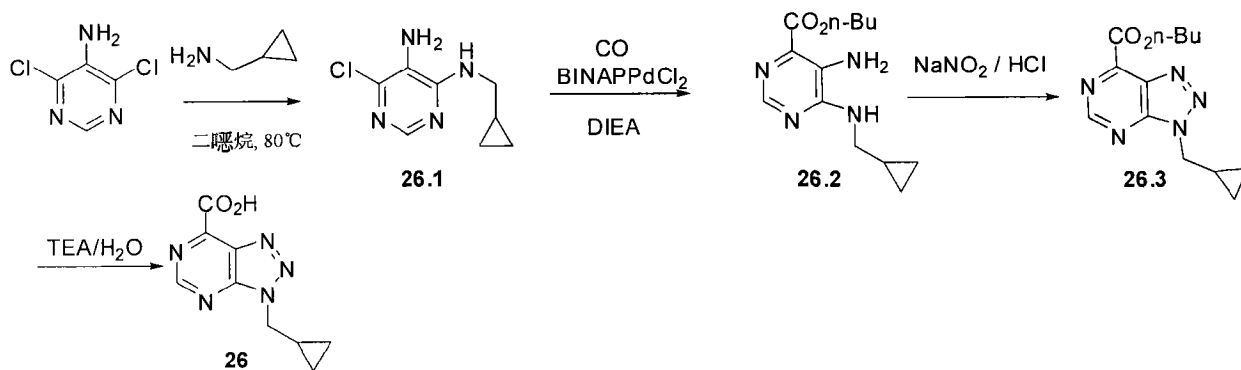
[0205] 化合物 23 的合成。将 1M 氢氧化锂 (70 μ L) 溶液加入到化合物 23. 2 (10mg, 0. 035mmol) 在四氢呋喃 (1mL) 中的混合物并且加入几滴 MeOH。30min 后, 向反应加入 4M 盐酸的 1, 4- 二噁烷 (20 μ L) 溶液, 在真空中除去溶剂, 得到化合物 23。MS m/z 237 $[M+1]^+$ 。



[0206] 化合物 24. 1 和 25. 1 的合成。搅拌化合物 23. 2 (15mg, 0. 05mmol)、吗啉 (6. 9 μ L, 0. 08mmol) 和 K_2CO_3 (40mg, 0. 3mmol) 在 DMF (2mL) 中的混合物。过滤反应并且除去溶剂。质子 NMR 显示化合物 24. 1 与化合物 25. 1 的比率为 1 : 3。化合物 24. 1 1H -NMR 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 9. 03 (s, 1H), 4. 59 (q, J = 7. 2Hz, 2H), 3. 88 (s, 3H), 3. 65-3. 60 (m,

4H), 3.10-3.04(m, 2H), 2.49(t, J = 6.8Hz, 2H), 2.44(d, J = 4.5Hz, 4H), 2.12-2.09(m, 2H), 1.49(t, J = 7.1Hz, 3H)。化合物 24. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ = 8.99(s, 1H), 4.57(q, J = 7.1Hz, 2H), 3.95(s, 3H), 1.52-1.43(m, 3H), 1.48(t, J = 7.2Hz, 3H), 1.29-1.22(m, 2H)。

[0207] 化合物 24 和 25 的合成。将 1M 氢氧化锂 (0.10mL) 溶液加入到化合物 24.1 和化合物 25.1 (0.053mmol) 的四氢呋喃 (2mL) 和乙醇 (几滴) 溶液。2.5hr 后, 向反应加入 4M 盐酸的 1,4-二噁烷 (50 μL) 溶液, 在真空中除去溶剂, 得到化合物 24 和化合物 25。化合物 24MS m/z 304[M+1]⁻。化合物 25MS m/z 217[M+1]⁻。方案 26

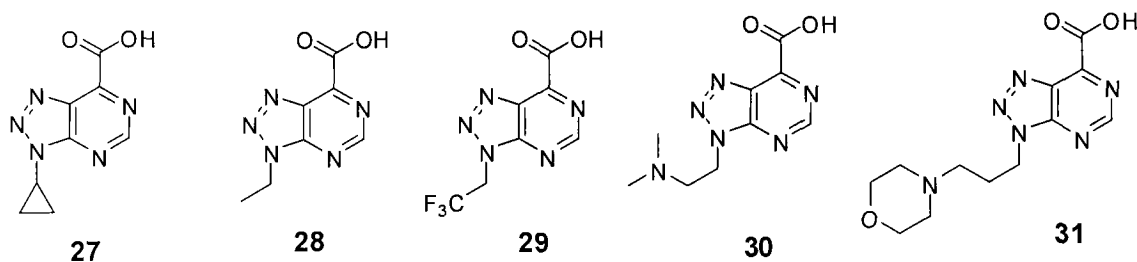


[0208] 化合物 26.1 的合成。将 4,6-二氯-5-氨基嘧啶 (4g, 24.3mmol)、环丙基甲胺 (3.3g, 29.7mmol)、DIEA (7.5g, 61mmol) 的 1,4-二噁烷 (9ml) 溶液回流 16hr。在真空中除去溶剂, 残渣通过柱色谱纯化, 得到化合物 26.1 (2.5g, 53%)。 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6) δ 7.70(s, 1H), 6.92(t, J = 5.4Hz, 1H), 5.04(s, 1H), 3.24(t, J = 5.4Hz, 2H), 1.06-1.02(m, 1H), 0.47-0.40(m, 2H), 0.25-0.20(m, 2H)。MS 199[M+1]⁺。

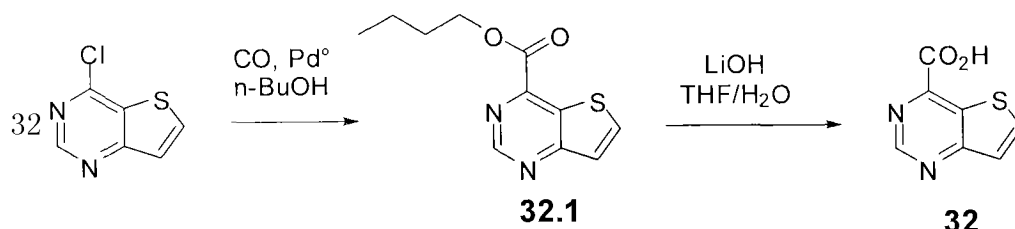
[0209] 化合物 26.2 的合成。在 CO (100psi) 下加热 (150 °C) 化合物 26.1 (700mg, 3.5mmol)、(BINAP)PdCl₂ (600mg, 0.70mmol)、DIEA (600mg, 4.5mmol) 在 MeCN (7.5mL) 和正丁醇 (7.5mL) 中的混合物。5hr 后, 在真空中除去溶剂, 残渣通过柱色谱纯化, 得到化合物 26.2 (250mg, 27%)。 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6) δ = 7.82(s, 1H), 7.20(t), 6.54(s, 2H), 4.22-4.16(m, 2H), 3.25-3.21(m, 2H), 1.71-1.57(m, 2H), 1.41-1.30(m, 2H), 1.15-1.05(m, 1H), 0.90(t, J = 7.2Hz, 3H), 0.50-0.44(m, 2H), 0.25-0.20(m, 2H)。MS m/z 265[M+1]⁺。

[0210] 化合物 26.3 的合成。向化合物 26.2 (250mg, 0.94mmol) 的乙醇 (3mL) 和 DCM (7mL) 搅拌溶液加入 1N HCl (1.4mL), 11N HCl (0.6mL), 接着加入 NaNO₂ (71mg) 并且在 0 °C 下搅拌。2hr 后, 萃取 (DCM) 反应。将有机层干燥 (Na_2SO_4) 和蒸发, 残渣通过柱色谱纯化, 得到化合物 26.3 (70mg, 26%)。 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6) δ = 9.41(s, 1H), 4.65(d, J = 7.4Hz, 2H), 4.49(t, J = 6.2Hz, 2H), 1.80-1.73(m, 2H), 1.55-1.44(m, 3H), 0.96(t, J = 14.2Hz, 3H), 0.58-0.52(m, 4H)。MS m/z 276[M+1]⁺。

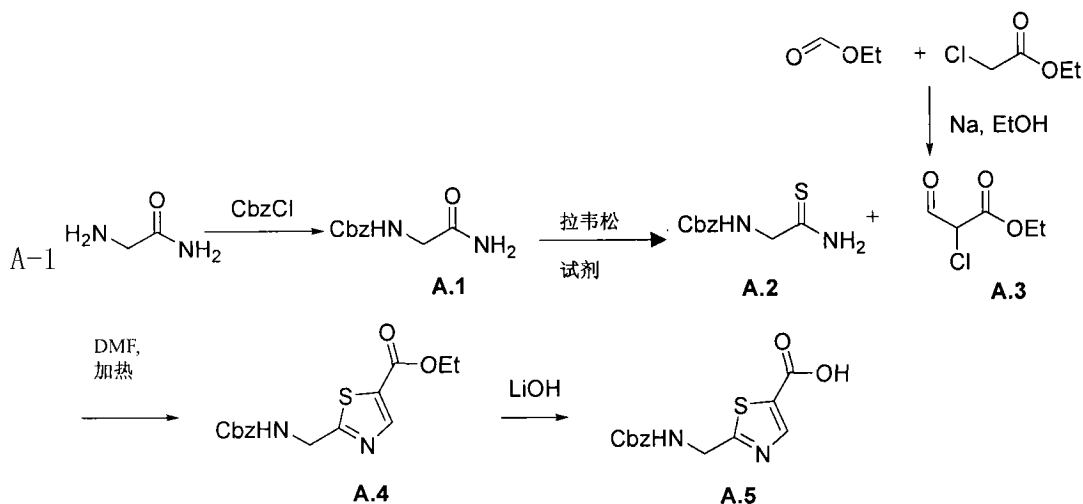
[0211] 化合物 26 的合成。将三乙胺 (30 μl , 0.21mmol) 在 0 °C 下加入到化合物 26.3 (60mg, 0.22mmol) 的 THF/H₂O (2ml, 1 : 1) 溶液。然后将反应升温到 RT。2hr 后, 在真空中除去溶剂, 得到化合物 26 (60mg)。 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6) δ = 8.98(s, 1H), 4.53(d, J = 7.4Hz, 2H), 1.17-0.48(m, 5H)。



化合物 27、28、29、30 和 31 的合成。按照方案 26，以适合的胺替代环丙基甲胺，完成化合物 27、28、29、30 和 31 的合成。方案



[0212] 化合物 32 的合成。按照化合物 4.4 的合成，以 4-氯噻吩并 [3,2-d] 嘧啶替代化合物 4.2，完成化合物 23 的合成。 $-L^1-Cy^1-L^2-Cy^2$ 部分的合成 (1) 噻唑缩合方案



[0213] 化合物 A.1 的合成。向 2-氨基-乙酰胺 (100g, 0.90mol) 的水/二噁烷 (1200mL, 1 : 1) 冰冷溶液缓缓加入 CbzCl (130mL, 0.90mol)。使得反应至室温，并且在 RT 下搅拌 12hr。减压除去二噁烷，过滤反应混合物并且空气干燥，得到白色固体的化合物 A.1 (167.0g, 88%)。 $^1\text{H NMR}$: (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ : 7.4 (s, 5H), 6.8 (1H, D₂O 可交换), 6.2 (1H, D₂O 可交换), 6.1 (1H, D₂O 可交换), 5.1 (s, 2H), 3.8 (d, 2H, J = 5Hz) ; MS : m/z 209.3 [M+1]⁺。

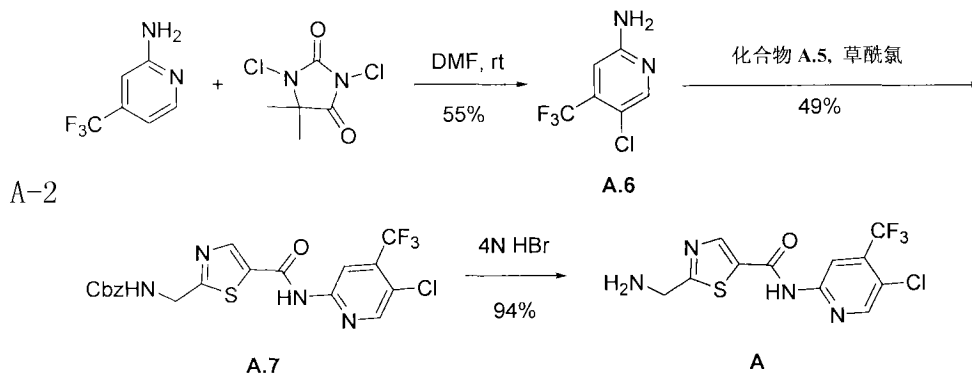
[0214] 化合物 A.2 的合成。向化合物 A.1 (0.5g, 0.0024mol) 的二噁烷 (7mL) 溶液加入拉韦松试剂 (0.5g, 0.0013mol)。在 60°C 下将反应加热 30-45min。使反应至 RT 并且再搅拌 4hr。减压除去二噁烷。用 EtOAc (3mL) 稀释反应混合物，有机层用饱和 NaHCO₃ (2mL) 洗涤。水层再用 EtOAc (2x5mL) 萃取。合并的有机萃取物再用饱和 NaHCO₃ (3x5mL) 洗涤，干燥 (Na₂SO₄) 和减压浓缩，得到淡黄色固体的化合物 A.2 (0.42g, 79%)。 $^1\text{H NMR}$: (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ : 7.4 (s, 5H), 6.4 (1H, D₂O 可交换), 5.2 (s, 2H), 4.2 (d, 2H, J = 5Hz) ; MS : m/z 224.9 [M+1]⁺。

[0215] 化合物 A.3 的合成。将氯乙酸乙酯 (50g, 0.409mol) 和甲酸乙酯 (30.3g, 0.409mol)

置于无水甲苯中 (500mL) 并且冷却至 0°C。分批加入 NaOEt (33g, 0.485mol)。在 0°C 下将反应混合物搅拌 5hr, 然后在 RT 下搅拌 12hr。将反应混合物用水 (250mL) 猝灭, 用 Et₂O (2x250mL) 洗涤。冷却水层至 0°C 并且使用 5N HCl 酸化至 pH 4。将水层用 Et₂O (3x300mL) 萃取。合并的有机层干燥 (Na₂SO₄) 和减压浓缩, 得到淡棕色油状物的化合物 A. 3 (54g, 88%), 其不需进一步纯化即可使用。

[0216] 化合物 A. 4 的合成。向醛 A. 3 (54g, 0.36mol) 的无水 DMF (42mL) 溶液加入化合物 A. 2 (40.3g, 0.18mol) 的无水 DMF (320mL) 溶液。将反应在 50°C 下加热 3 天。冷却混合物至 0°C, 缓缓加入 Et₂O (390mL), 接着缓缓加入饱和 NaHCO₃ 溶液 (200mL)。在相分离后, 用 Et₂O (2x300mL) 萃取水层。合并的有机萃取物用饱和 NaHCO₃ (3x500mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 和减压浓缩, 得到稠棕色油状物的粗物质, 其通过柱色谱 (EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到棕色固体的化合物 A. 4 (22g, 19%)。¹H NMR: (CDCl₃, 200MHz) δ : 8.3 (s, 1H), 7.4 (s, 5H), 5.6 (brs, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.7 (d, 2H, J = 5Hz), 4.4 (m, 2H), 1.4 (m, 3H); MS : m/z 320.9 [M+1]⁺。

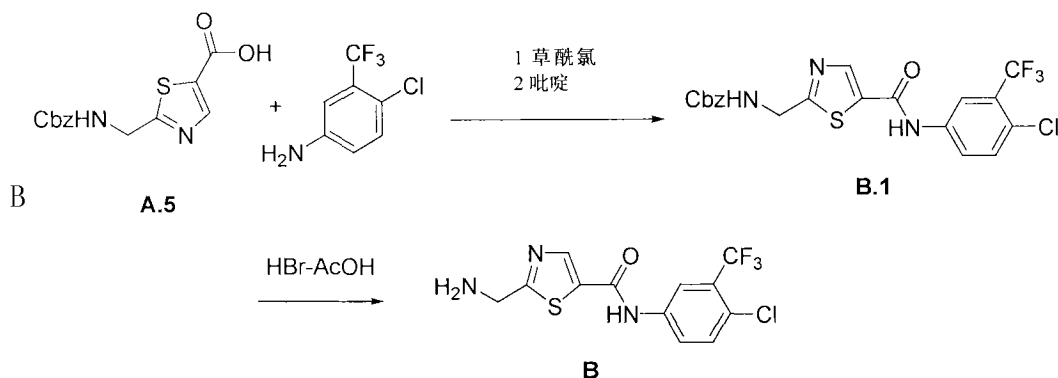
[0217] 化合物 A. 5 的合成。向化合物 A. 4 (10g, 0.0311mol) 的 THF/H₂O (80mL, 1 : 1) 冰冷溶液加入 LiOH (2.6g, 0.062mol)。将反应搅拌 3hr, 然后减压除去 THF 并且用 Et₂O (2x50mL) 萃取水层。冷却水层至 0°C, 并用 3N HCl (20mL) 酸化, 在酸化期间, 沉淀出固体。将固体过滤, 用水 (2x100mL) 洗涤和干燥, 得到白色固体的化合物 A. 5 (7g, 77%)。¹H NMR: (CDCl₃-DMSO-d₆) δ 8.2 (s, 1H), 7.4 (s, 5H), (brs, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (d, 2H, J = 4Hz); ¹³C NMR: (DMSO-d₆, 60MHz) : 176.33, 162.04, 156.39, 147.62, 136.78, 130.25, 128.3, 127.7, 65.9, 42.71, 40.34; MS : m/z 292.8 [M+1]⁺。(2) 草酰氯偶联方案



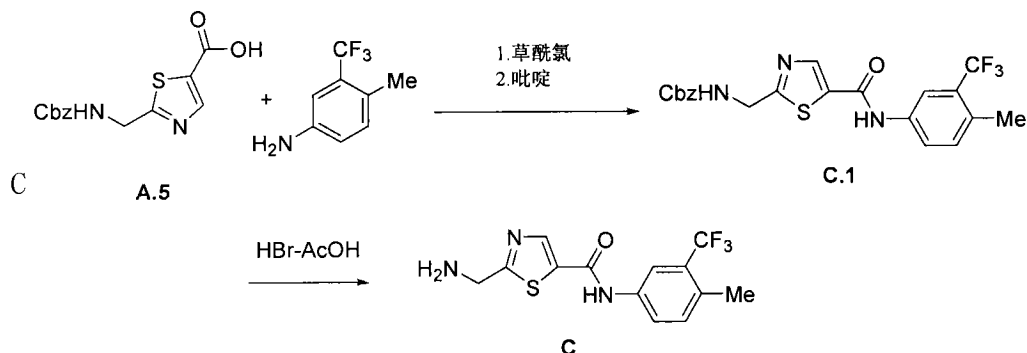
[0218] 化合物 A. 6 的合成。向 2-氨基-4-三氟吡啶 (2.00g, 0.0123mol) 的 DMF (4mL, 0.05mol) 溶液逐滴加入 1,3-二氯-5,5-二甲基乙内酰脲 (1.4g, 0.0074mol) 的 DMF (4mL) 溶液。将反应在 RT 下搅拌 2hr, 然后用醚 (80mL) 稀释反应混合物并且用水 (10mL) 洗涤。有机相干燥和浓缩, 得到粗产物, 其在 combiflash (0-20% EtOAc/ 己烷) 上纯化, 得到淡黄色油状物的化合物 A. 6。(65% 收率); ¹H NMR: (DMSO-d₆) δ 8.16 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.76 (brs, 1H); MS : m/z 197 [M+1]⁺。

[0219] 化合物 A. 7 的合成。将化合物 A. 5 (191.8mg, 0.0006561mol)、二氯甲烷 (3.0mL)、2.0M 草酰氯的二氯甲烷 (390 μL) 溶液和 DMF (10.0 μL, 0.000129mol) 装入 20mL 管形瓶中。在 RT 下搅拌反应混合物 15 分钟, 然后真空浓缩, 将所形成的残渣置于乙腈 (3.0mL) 中。向该溶液加入化合物 A. 6 (129mg, 0.000656mol) 和吡啶 (0.5mL, 0.006mol) 的乙腈 (1.5mL) 溶液。在 RT 下搅拌反应混合物过夜。减压除去溶剂, 残渣通过 combiflash (0-30% EtOAc/ CH₂Cl₂) 纯化, 以 49% 的收率得到化合物 A. 7。MS : m/z 471 [M+1]⁺。

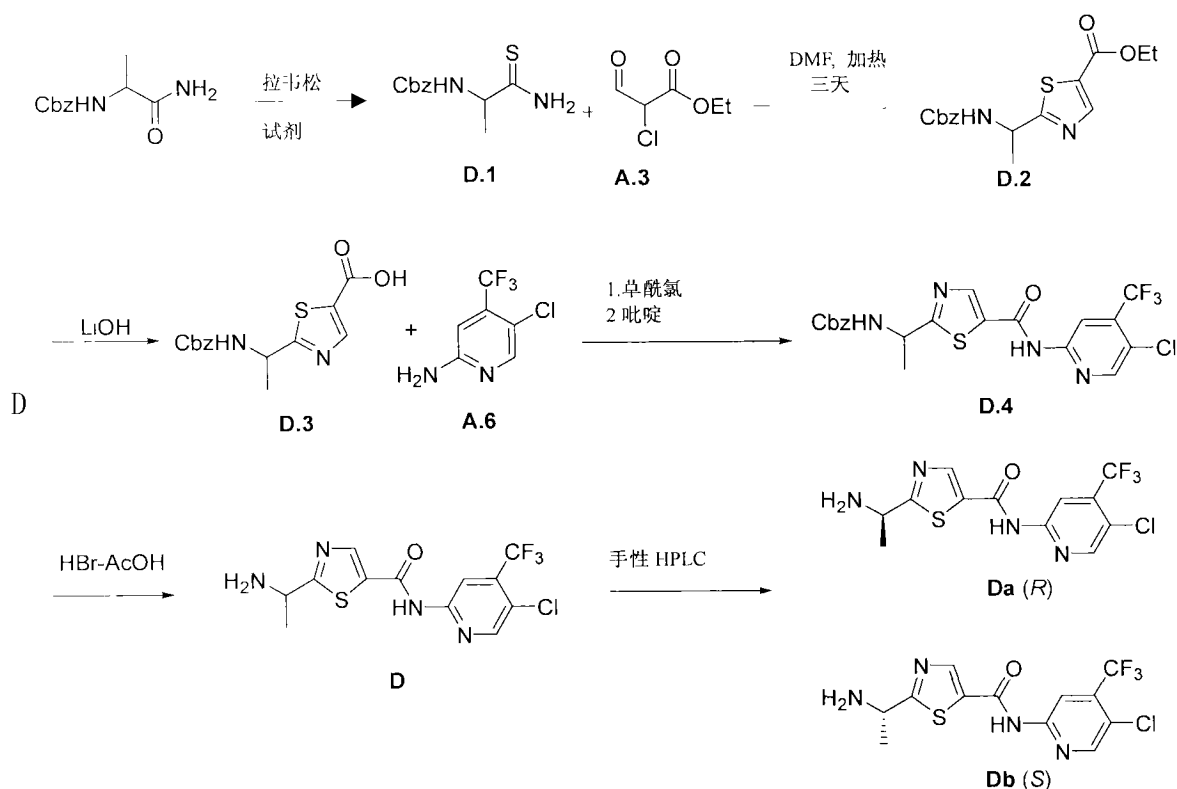
[0220] 化合物A的合成。将化合物A.7(1.0E2mg,0.00021mol)、乙酸(1.0mL,0.018mol)和溴化氢(300 μ L,4M/乙酸)装入管形瓶中。将反应混合物在RT下搅拌2hr。用甲醇稀释反应混合物并且减压浓缩。残渣用NaHCO₃水溶液和乙酸乙酯稀释。在相分离后,将有机层用NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并且浓缩得到浅棕色的化合物A(73%收率),其不需进一步纯化即可使用。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 8.85(s,1H),8.79(s,1H),8.57(s,1H),4.48(brs,2H)。MS:m/z 337[M+1]⁺。方案



[0221] 化合物B的合成。根据在化合物A的制备中描述的方法,将化合物A.5偶联到4-氯-3-三氟甲基-苯胺并且脱保护。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.40(s,1H),8.21(d, J = 2.6Hz,1H),7.96(dd, J¹ = 8.7Hz, J² = 2.6,1H),7.60(d, J = 8.7Hz,1H),4.48(brs,2H);MS:m/z 336[M+1]⁺。方案



[0222] 化合物C的合成:根据在化合物A的制备中描述的方法,将化合物A.5偶联到4-甲基-3-三氟甲基-苯胺并且脱保护。化合物C.1。¹H NMR:(MeOD-d₄,400MHz) δ :8.3(s,1H),7.9(s,1H),7.7(d,1H, J = 8Hz),7.3-7.2(m,8H),5.0(s,2H),4.5(s,2H),2.4(s,3H);MS:m/z450.1[M+1]⁺;R_f = 0.2(50% EtOAc/乙烷)。化合物C。MS:m/z 316.1[M+1]⁺。方案



[0223] 如方案 D 中所示,使用 Z-丙氨酸-NH₂ 作为原料,按照先前在方案 A-1 和 A-2 中所详述的相同的方法合成化合物 D。

[0224] 化合物 D.1 的合成。向 Z-丙氨酸-NH₂ (5g, 22.5mmol) 的二噁烷 (100mL) 溶液加入拉韦松试剂 (5.4g, 13.5mmol)。在 60℃ 下将反应加热过夜。减压除去溶剂,用饱和的 NaHCO₃ 水溶液:H₂O (100mL) 1:1 的混合物稀释所得到的残渣,以及用乙酸乙酯 (3x100mL) 萃取。将合并的萃取物用盐水 (100mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,以及在真空中浓缩。利用快速柱色谱纯化 (10-60% EtOAc/己烷) 得到白色固体的化合物 D.1 (4.7g, 90%)。MS :m/z :239[M+1]⁺。

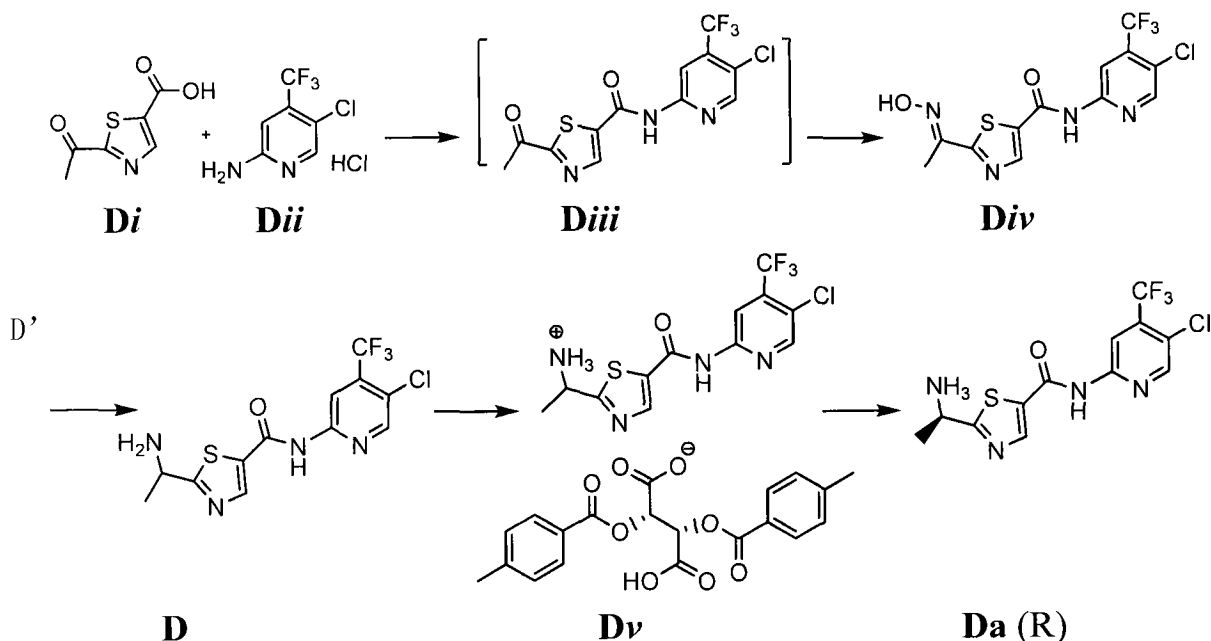
[0225] 化合物 D.2 的合成。根据先前描述的方法 (方案 A-1),将化合物 D.1 与化合物 A.3 缩合,得到浅黄色固体的化合物 D.2 (50% 收率)。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz) : δ 8.3 (s, 1H), 7.3-7.5 (m, 5H), 5.4-5.5 (m, 1H), 5.1 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 2H), 1.6-1.7 (d, 2H), 1.3-1.4 (t, 3H) ;MS :m/z 335[M+1]⁺。

[0226] 化合物 D.3 的合成。根据先前描述的方法 (方案 A-1),水解化合物 D.2 得到白色固体的化合物 D.3 (83.5% 收率)。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz) : δ 8.2 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H), 5.1 (m, 2H), 4.8-4.9 (m, 1H), 1.3-1.5 (d, 2H) ;¹³C NMR (75MHz, DMSO-d₆) : δ 181.12, 162.22, 155.81, 147.85, 136.89, 130.05, 128.46, 128.0, 127.89, 65.86, 20.47 ;MS :m/z 307[M+1]⁺。

[0227] 化合物 D.4 的合成。根据先前描述的方法 (方案 A-2),将化合物 D.3 偶联到化合物 A.6,得到化合物 D.4 (60% 收率)。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz) : δ 8.6 (s, 1H), 8.4 (s, 2H, 1H D₂O 可交换的), 8.2 (s, 1H), 7.2 (s, 5H), 5.4-5.5 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 1.7 (d, J = 7Hz, 3H) ;MS :m/z 484.9[M+1]⁺。

[0228] 化合物 D 的合成。根据先前描述方法 (方案 A-2),将化合物 D.4 脱保护,得到化合物 D (85% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.77 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 4.22 (q, J = 7.0Hz, 1H), 1.39 (d, J = 7.0Hz, 2H) ;MS :m/z 351[M+1]⁺。

[0229] 化合物 Da 和 化合物 Db 的合成。使用 CHIRALCEL OJ 柱以及 己烷/IPA/EtOH(80 : 15 : 5) 作为为流动相, 通过制备型手性 HPLC, 对 化合物 D 进行分离, 得到 化合物 Da 和 化合物 Db。方案



[0230] 可选地, 如上述方案 D' 所显示, 制备化合物 Da (R)。

[0231] 化合物 Diii 的合成。在氮气氛围下, 向干净干燥的烧瓶中加入 21.83g (127.5mmols, 1.06eq) 2-乙酰基噻唑-5-羧酸 (化合物 Di)、40.5mL 1,2-二甲氧基乙烷和 42.8mg (5mol%) N,N-二甲基甲酰胺。在 20-30°C 下搅拌所形成的混合物, 同时在 30 分钟内逐滴加入 15.85g (123.8mmoles, 1.03eq) 草酰氯。在 25°C 下将所形成的反应溶液搅拌至少 3hr。在氮气氛围下, 在单独的烧瓶中加入 28.07g (120.5mmoles, 1eq) 5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺盐酸盐 (化合物 Dii)、87mL 乙腈和 29.1mL (360.3mmoles, 2.99eq) 吡啶。在搅拌下将所形成的溶液冷却至 10°C。在 30 分钟内逐滴向冷却的 Di 溶液加入活化的 Di 溶液。将最终合并的溶液加热到 RT, 以及继续再搅拌 2 小时。该溶液不需分离即可用于下一步骤中。然而, 此时, 通过逐滴加入水直至得到稠浆液, 可以从溶液分离化合物 Diii。

[0232] 化合物 Div 的合成。将利用上述方法得到的 Diii 溶液加热到 45°C, 同时维持搅拌和氮气氛围。在 5 分钟内向加热的溶液逐滴加入 9.30g NH_2OH 。在加完后, 在 45°C 下继续再搅拌 4hr。然后将反应溶液加热到 60°C, 以及在 1hr 的时间内加入 215mL 水。将所形成的浆液冷却至室温并且过滤, 以收集固体。滤饼用 25% v/v 乙腈/水洗涤, 然后用水洗涤, 以及在 RT 下干燥至恒定重量。产生化合物 Div 共计 44.26g, 收率为 98%。质谱显示分子离子 $[\text{M}+1]^+$ 为 365.01。

[0233] 化合物 D 的合成。在氮气氛围下, 向干净干燥的烧瓶中加入 11.5g (31.5mmoles, 1eq) 化合物 Div、4.6g (70.3mmoles, 2.23eq) 锌粉、35mL 水以及 57mL 1-丁醇。在剧烈搅拌的同时, 将所形成的混合物冷却至 0-5°C。向冷的混合物逐滴加入 10.8mL (188.7mmoles, 6eq) 乙酸, 同时保持内部反应温度为 < 10°C。一旦加入完成, 将反应加热到 30°C, 并且继续再搅拌 3-4hr。在反应溶液老化后, 将烧瓶的内容物冷却到 ~ 5°C, 以及逐滴加入 56mL NH_4OH , 同时保持内部反应温度 < 10°C。将两相混合物加热至 35°C, 以及除去水相。用 24mL NH_4OH 和 24mL 水的混合物在 35°C 下再次洗涤有机层。除去水相并且向有机层加入 16mL 庚烷。然后

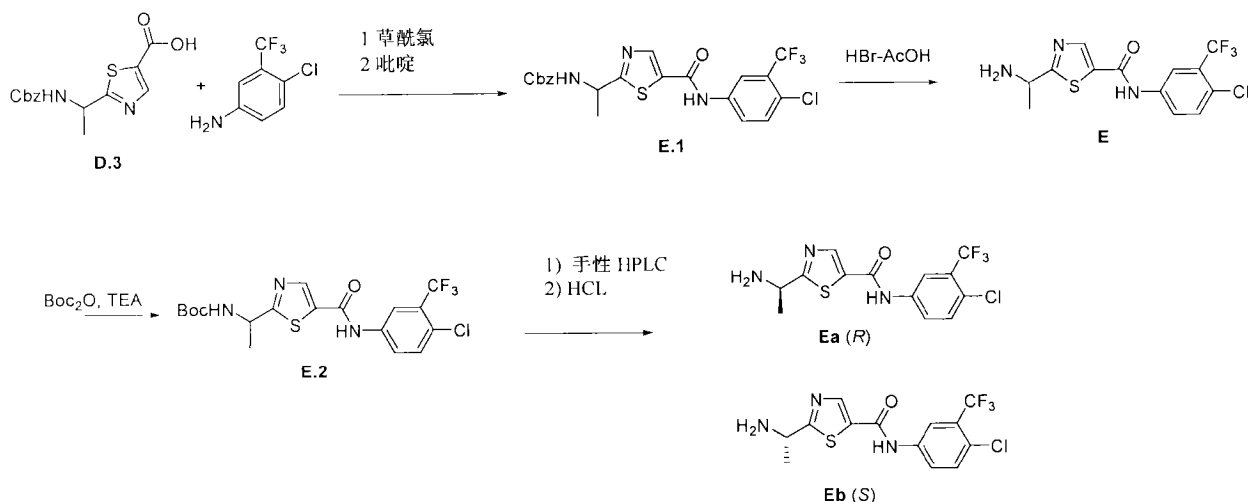
在 35℃ 下用 1.15g EDTA 在 50mL 水中的溶液洗涤有机溶液。除去水相,在 35℃ 下将有机相滤过 4-5.5 微米过滤漏斗进入另一个干净干燥的烧瓶。在 1hr 的时间内在周围温度下在搅拌下向过滤的溶液加入 215mL 庚烷。将浆液冷却至 0-5℃,搅拌下保持另外 3hr。通过过滤收集固体,以及用 35mL 庚烷分两次洗涤。湿固体在高真空下于 50℃ 干燥 30hr。以 77% 的收率分离化合物 D, 8.52g, 为淡粉红色固体。质谱显示分子离子 $[M+1]^+$ 为 351.35。

[0234] 化合物 Dv 的合成。在氮气氛下,向干净干燥的烧瓶装入 80g (228mmoles, 1eq) 化合物 D、263g 2-丙醇以及 263mL 水。将所形成的混合物加热至 53℃ 并且搅拌直至所有固体溶解。在氮气氛下,在另一个干净干燥的烧瓶中装入 59.2g (153mmoles, 0.67eq) D-二甲苯酰酒石酸、481g 2-丙醇以及 206g 水。在 RT 下搅拌酒石酸溶液直至所有固体溶解,然后通过粗 (coarse) 过滤漏斗以保持化合物 D 溶液的内部温度为 45-53℃ 的速度将其加入到化合物 D 溶液。粗过滤漏斗用另外 40mL 3 : 1 2-丙醇 : 水溶液洗涤。在漏斗洗涤后立即停止搅拌合并溶液,以及将烧瓶的内容物维持在 45℃ 下 9hr。在老化后,将反应混合物冷却至 20℃,以及恢复搅拌。在搅拌下将烧瓶的内容物维持在 20℃ 下大约 12hr。然后通过过滤收集固体,以及用 80mL 冷 2-丙醇 : 水 (3 : 1) 溶液分两份洗涤湿固体。然后在真空下于 50℃ 干燥湿固体至恒定重量。得到化合物 Dv 共计 74.2g, 收率为 88%。

[0235] 通过下述方法,进一步提高化合物 Dv 的立体化学纯度。在氮气氛下,向干净干燥的烧瓶装入 66.5g (90mmoles, 1eq) 化合物 Dv、335g 水以及 1330g 2-丙醇。在搅拌下,将烧瓶的内容物加热至 60℃,以及在所述温度下保持 1hr。在老化后,停止搅拌,将烧瓶的内容物在 4hr 内冷却至 0℃。在所述冷却期间,开始搅拌以及在大约 20 秒后停止搅拌,以均匀的时间间隔进行 5 次。在不搅拌的情况下将烧瓶的内容物保持在 0℃ 下 2hr。在老化后,通过过滤收集固体。在真空下于 50℃ 将湿固体干燥至恒定重量。得到化合物 Dv 共计 53.8g, 收率为 81%。质谱分析显示 (正离子模式) 显示分子离子为 351.43 $[M+1]^+$ 。

[0236] 化合物 Da (R) 的合成。在氮气氛下,向干净干燥的烧瓶装入 156g (217mmoles, 1eq) 化合物 Dv、1560mL 甲基叔丁基醚以及 80mL 甲醇。然后在 RT 下搅拌烧瓶的内容物,并且缓缓加入 250g (1110mmoles, 5.26eq) 碳酸氢钠在 2340mL 水中的溶液,以维持内部温度 $\leq 30^\circ\text{C}$ 。在 30℃ 下将所形成的混合物搅拌另一小时。老化后,搅拌停止并且使有机层和水层分离。除去水层,在真空下浓缩有机层,以得到稠浆液。向浆液加入 1000mL 庚烷,将所形成的混合物冷却至 0-5℃。通过过滤从冷溶液收集固体。然后在真空下于 50℃ 将湿固体干燥至恒定重量。得到化合物 Da 共计 68.7g, 收率为 92%。质谱分析显示分子离子 $[M+1]^+$ 为 351.35。

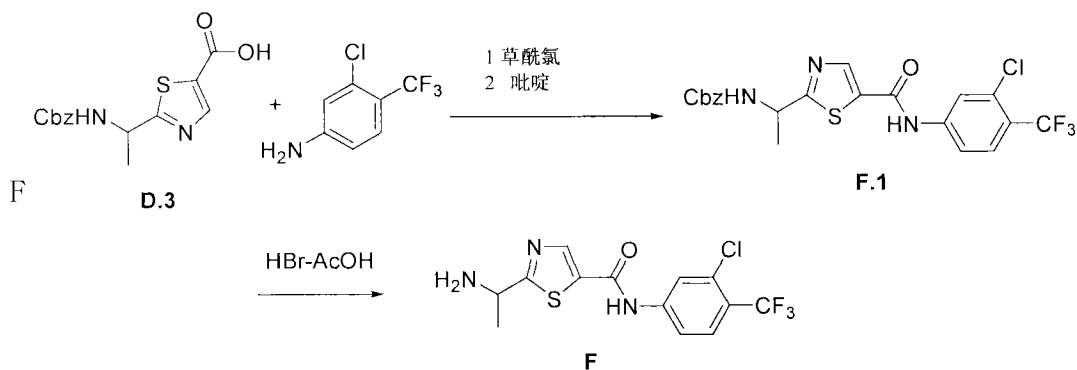
方案 E



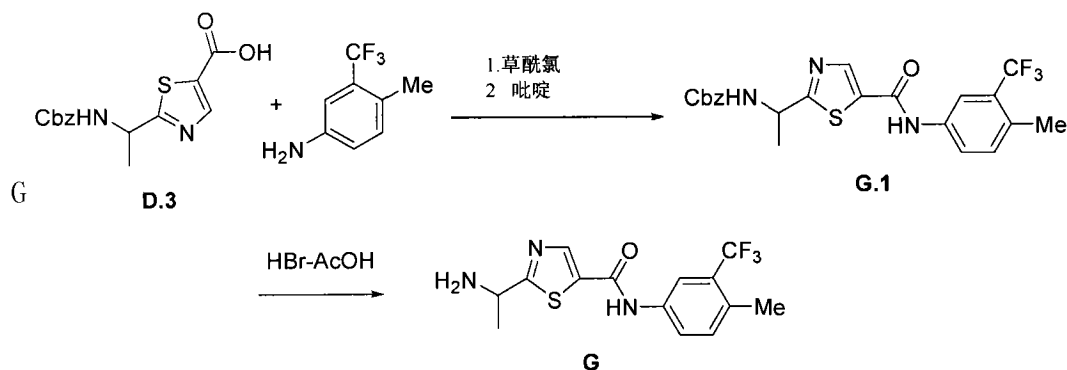
[0237] 化合物 E 的合成。根据在化合物 A 的制备中描述的方法,将化合物 D.3 偶联到 4-氯-3-三氟甲基-苯胺并且脱保护。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ 11.54(s, 1H), 9.06(s, 1H), 8.92(br. s, 3H), 8.30(d, J = Hz, 1H), 8.05(dd, J = 8.8, 2Hz, 1H), 7.86(d, J = 8.8Hz, 1H), 4.91(五重峰, J = 6Hz, 1H), 1.65(d, J = 6.8Hz, 3H)。MS :m/z 350[M+1]⁺。

[0238] 化合物 E.2 的合成。在 RT 下向包含化合物 E(10.3mg, 0.0294mmol) 的烧瓶加入碳酸二叔丁酯(17.6mg, 0.0799mmol) 的 CH₂Cl₂(0.6mL) 溶液。添加三乙胺(8 μL) 并且在 RT 下搅拌反应过夜。将水和乙酸乙酯加入至反应混合物并且将层分离。水层再次用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空中浓缩。利用柱色谱(EtOAc/己烷)纯化得到白色固体的化合物 E.2(8.2mg, 62%)。R_f = 0.1(100% EtOAc); MS :m/z :450[M+1]⁺。

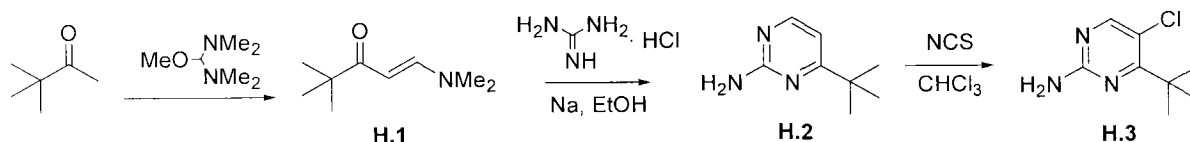
[0239] 化合物 E.a 和 E.b 的合成。使用 CHIRALPAK AD 柱和己烷/EtOH(85 : 15) 作为流动相,通过制备型手性 HPLC,分离化合物 E.2。通过在 RT 下用 4M-盐酸的二噁烷溶液处理使化合物脱保护,以得到化合物 E.a 和化合物 E.b。MS :m/z :350[M+1]⁺。方案



[0240] 化合物 F 的合成。根据在化合物 A 的制备中描述的方法,将化合物 D.3 偶联到 3-氯-4-三氟甲基-苯胺并且脱保护。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ 11.38(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.87(br. s, 3H), 8.42(d, J = 2.4Hz, 1H), 8.18(dd, J = 9, 2.6Hz, 1H), 7.73(d, J = 9Hz, 1H), 4.91(br. s, 1H), 1.65(d, J = 6.8Hz, 3H); MS :m/z 350[M+1]⁺。方案



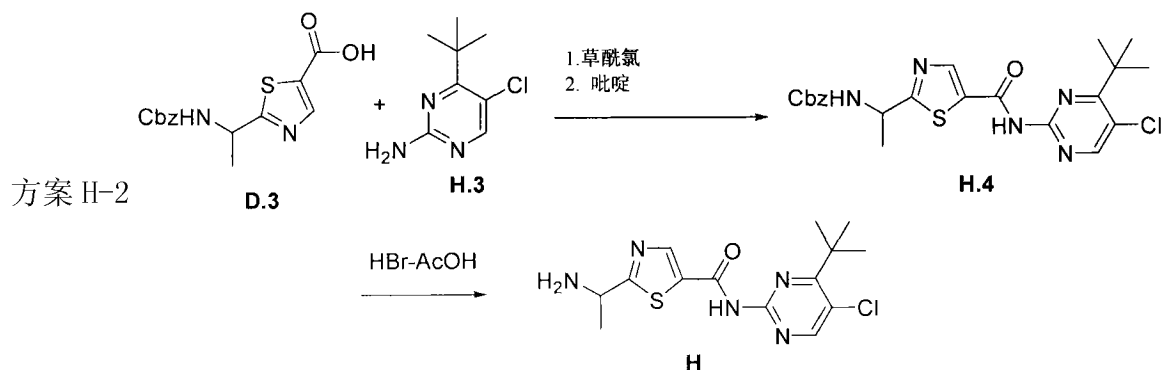
[0241] 化合物G的合成:根据在化合物A的制备中描述的方法,将化合物D.3偶联到3-甲基-4-三氟甲基-苯胺并且脱保护。化合物G.1。¹H NMR:(MeOD-d₄,400MHz) δ :8.3(s,1H),7.9(s,1H),7.7(d,1H,J = 8Hz),7.3-7.2(m,8H),5.0(s,2H),5.0-4.9(m,1H),2.4(s,3H),1.49(d,1H,J = 4Hz);MS:m/z 464.1[M+1]⁺;R_f = 0.5(50% EtOAc/hexanes)。化合物G。MS:m/z 330.1[M+1]⁺。方案H-1



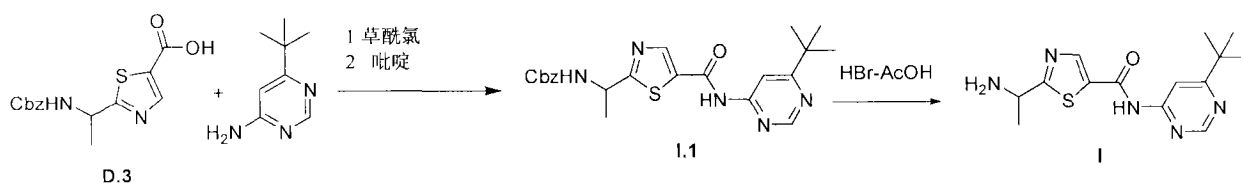
[0242] 化合物H.1的合成。在50mL圆底烧瓶中,在氮气下于110℃加热频哪酮(6.2mL,50.0mmol)和甲氧基-双(二甲基氨基)甲烷(10mL)。18hr后,减压除去溶剂。粗产物利用快速色谱(己烷/EtOAc 50/50至33/66)纯化,得到黄色油状物的化合物H.1(5.94g,77%),其静置后凝固。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ 7.56(d,J = 12.7Hz,1H),5.20(d,J = 12.7Hz,1H),2.92(br s,6H),1.11(s,9H);MS:m/z 156[M+1]⁺。

[0243] 化合物H.2的合成。向Na(74mg,3.22mmol)的EtOH(21mL)溶液加入盐酸胍(308mg,3.22mmol)。在RT下搅拌所形成的悬浮液,30min后,加入化合物H.1(500mg,3.22mmol)的EtOH(2.1mL)溶液。将反应在氮气下回流过夜。在20hr后,减压除去溶剂。向残渣加入Et₂O和H₂O。用Et₂O将水层萃取三次。合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,以及浓缩。通过快速色谱(己烷/EtOAc = 1:1 → 1:3)纯化粗产物,得到化合物H.2,379mg(78%)。R_f = 0.3(50% EtOAc/己烷);¹H NMR(400MHz,MeOD-d₄):δ 8.11(d,J = 5.38Hz,1H),6.69(d,J = 5.38Hz,1H),1.27(s,9H);MS:m/z 152[M+1]⁺。

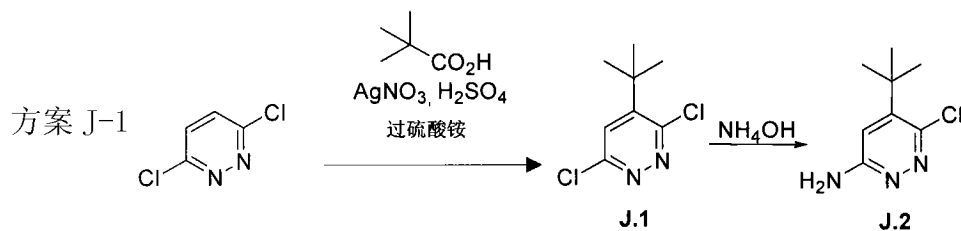
[0244] 化合物H.3的合成。回流化合物H.2(200mg,1.32mmol)和N-氯琥珀酰亚胺(185mg,1.39mmol)的氯仿(3.4mL)溶液。1.5hr后,加入饱和NaHCO₃水溶液和EtOAc。水层用EtOAc萃取三次。合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤以及浓缩。通过快速色谱(己烷/EtOAc = 5:1 → 3:1)纯化粗产物,得到白色固体的化合物H.3,200mg(81%)。¹H NMR(400MHz,MeOD-d₄):δ 8.02(s,1H),1.40(s,9H);MS:m/z 186[M+1]⁺。



[0245] 化合物 H 的合成。根据在方法 4 中描述的方法, 将化合物 D. 3 偶联到 4-叔-丁基-5-氯-嘧啶-2-基胺并且脱保护。Rf = 0.2 (5% MeOH/EtOAc); MS: m/z 340 [M+1]⁺。方案 I

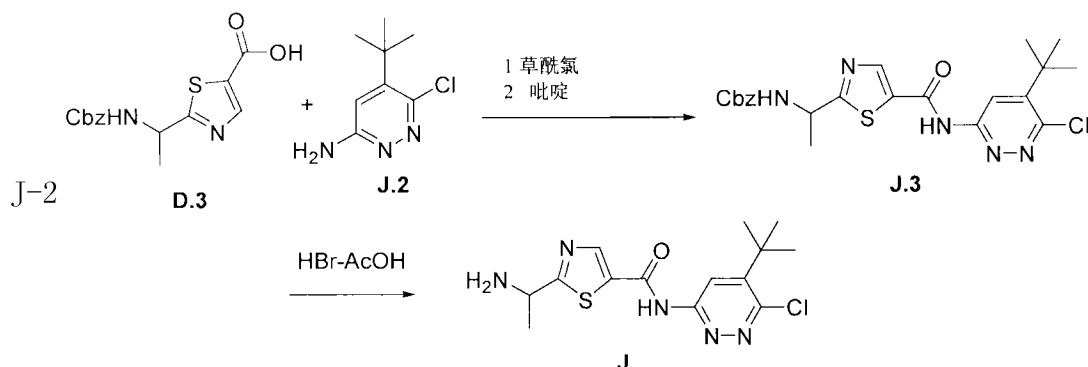


[0246] 化合物 I 的合成。根据在化合物 A 的制备中描述的方法, 将化合物 D. 3 偶联到 6-叔-丁基-嘧啶-4-基胺并且脱保护。Rf = 0.1 (5% MeOH/EtOAc); MS: m/z 306 [M+1]⁺。

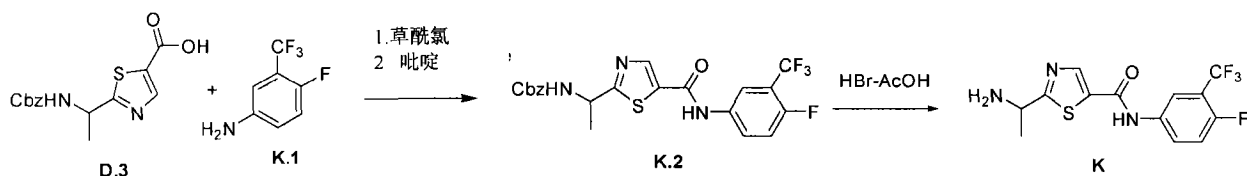


[0247] 化合物 J. 1 的合成。将 3,6-二氯嘧啶 (1.49g, 0.01mol, 1.0equiv)、硝酸银 (0.17g, 0.001mol, 0.1equiv)、水 (30mL)、新戊酸 (3.57g, 0.035mol, 3.5equiv) 以及硫酸 (1.6mL, 0.03mol, 3.0equiv) 装入烧瓶。将混合物加热至 70°C 并且在 10 分钟内逐滴加入过硫酸铵 (2.28g, 0.01mol, 1.0equiv) 的水 (10mL) 溶液。于 70°C 将反应搅拌 1 小时, 然后冷却至 RT。将反应混合物倾倒入冰水中, 然后用氢氧化铵水溶液将其调节至 pH 8。用 CH_2Cl_2 (2x250mL) 萃取含水混合物。将合并的有机萃取物过滤穿过棉花塞, 用 1N NaOH 水溶液 (70mL) 洗涤, 将无水 MgSO_4 干燥以及减压浓缩。通过快速柱色谱 (20% EtOAc/ 己烷) 纯化得到为白色固体的标题化合物 (1.32g, 64%)。¹H NMR: (CDCl₃, 400MHz) δ : 7.5 (s, 1H), 1.5 (s, 9H); R_f = 0.5 (80% EtOAc/ 己烷)。

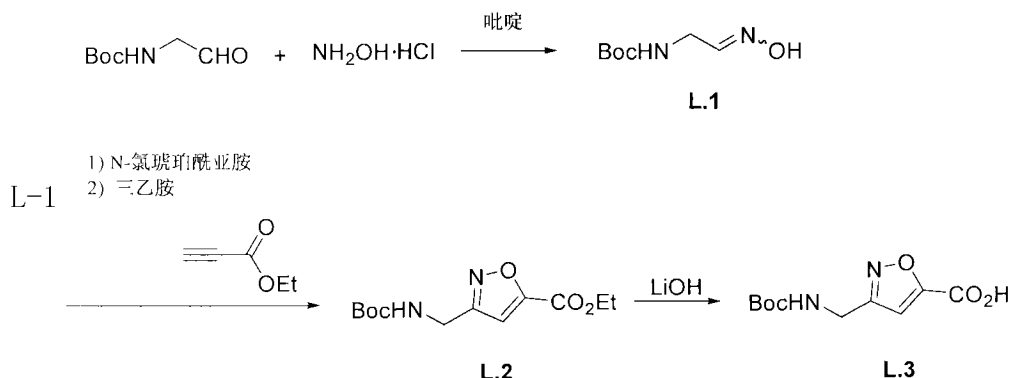
[0248] 化合物 J. 2 的合成。向化合物 J. 1 (1.32g, 0.006mol) 的 EtOH (1mL) 溶液加入 50% 氢氧化铵水溶液 (10mL)。反应混合物于 140°C 搅拌 19hr, 然后再加入氢氧化铵水溶液 (10mL) 并且将混合物于 130°C 搅拌 1 小时。冷却至 RT 后, 减压浓缩反应混合物并且将所形成的残渣悬浮于水中。固体过滤, 用水和 Et₂O 洗涤, 以及干燥, 得到桃红色固体的化合物 J. 2 (0.27g, 23%)。¹H NMR: (CDCl₃) δ 7.01 (s, 1H), 1.5 (s, 9H); MS: m/z 186.1 [M+1]⁺。方案



[0249] 化合物 J 的合成:根据在化合物 A 的制备中描述的方法,将化合物 D.3 偶联到化合物 J.2,5-叔-丁基-6-氯-吡嗪-3-基胺,并且脱保护。化合物 J.3。MS :m/z 474.1[M+1]⁺; R_f = 0.4(50% EtOAc/己烷)。化合物 J。MS :m/z 340.1[M+1]⁺。方案 K



[0250] 化合物 K 的合成:根据在化合物 A 的制备中描述的方法,将化合物 D.3 偶联到化合物 K.1,4-氟-3-三氟甲基-苯胺,并且脱保护。化合物 K.2。R_f = 0.2(50% EtOAc/己烷);MS :m/z 468[M+1]⁺。化合物 K。R_f = 0.1(100% EtOAc);MS :m/z 334[M+1]⁺。方案

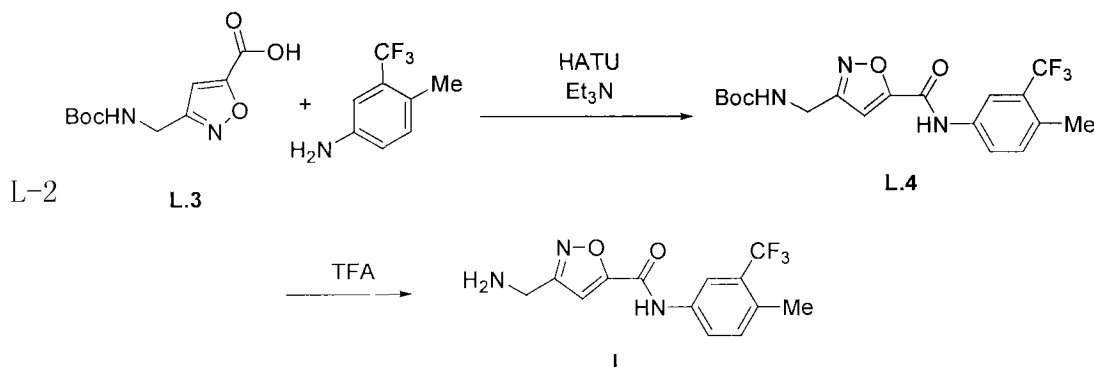


[0251] 化合物 L.1 的合成。将 (2-氧代-乙基)-氨基甲酸叔丁酯 (1.0g, 6.28mmol)、盐酸羟胺 (647mg, 9.31mmol) 和吡啶 (5mL) 溶于甲醇 (40mL) 中并且将反应在 RT 下搅拌过夜。减压除去溶剂,将反应分配在氯仿和水之间。水层用氯仿萃取 (2x)。合并的有机层经无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂得到粗 L.1,其不需进一步纯化即可使用。

[0252] 化合物 L.2 的合成。在 RT 下向 L.1 (~1.2g, ~6.28mmol) 的 DMF (35mL) 溶液加入 N-氯琥珀酰亚胺 (1.05g, 7.86mmol)。在 60°C 下将反应混合物加热 1 小时。冷却反应混合物至 0°C 并且加入丙炔酸乙酯 (1.8mL, 17.8mmol)。在 30 分钟内逐滴加入三乙胺 (1.06mL, 7.61mmol) 的 DMF (8mL) 溶液。缓缓将反应混合物加温至 RT。用乙酸乙酯和水稀释反应混合物。将层分离,以及用乙酸乙酯 (2x) 萃取水层。合并的有机层用水洗涤,接着用盐水洗涤,以及经无水硫酸钠干燥。在减压除去溶剂后,通过硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/己烷) 纯化粗物质,得到 L.2 (1.68g, 86%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 6.93(s, 1H), 5.02(br, 1H), 4.42(s, 2H), 4.41(q, 2H, J = 6.9Hz), 1.45(s, 9H), 1.39(t, 3H, J = 6.9Hz); MS :m/z 271[M+1]⁺。

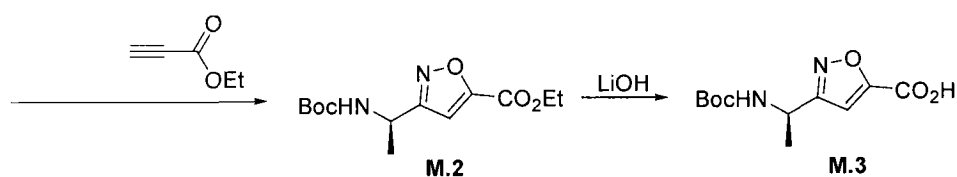
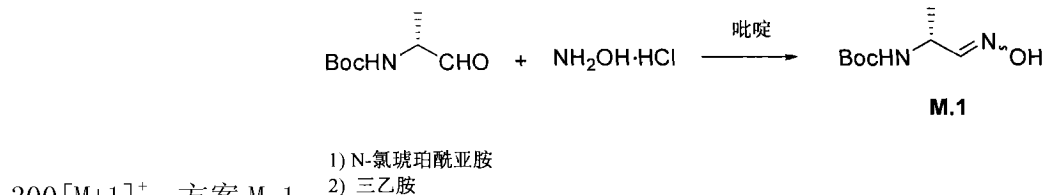
[0253] 化合物 L.3 的合成。将化合物 L.2 (1.68g, 6.22mmol) 在 0°C 下溶于

THF(20mL) 中。加入氢氧化锂水溶液(1M-溶液,6.5mL,6.5mmol) 并且将反应搅拌 1 小时。减压除去 THF,用己烷洗涤反应混合物。使用 3N- 盐酸使反应混合物酸化,并用氯仿萃取(3x)。合并的有机层经无水硫酸钠干燥。在减压除去溶剂后,得到粗 L.3(743mg,49%),其不需进一步纯化即可使用。MS :m/z 243[M+1]⁺。方案

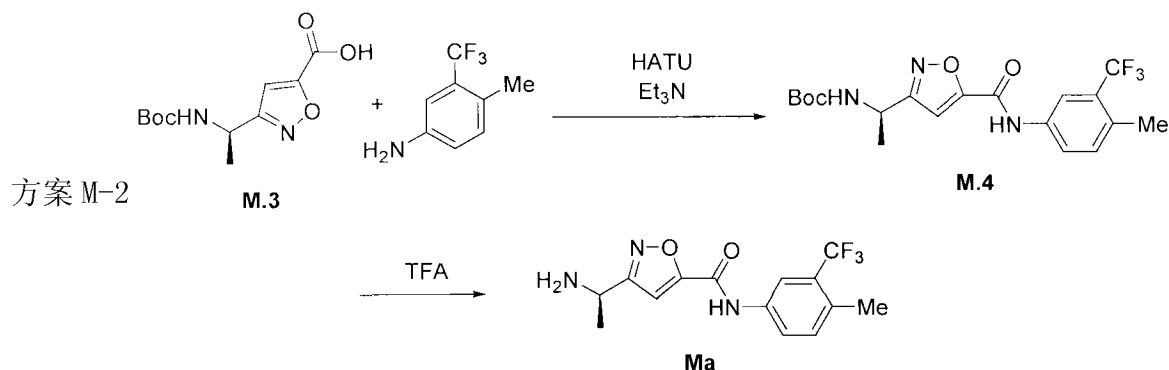


[0254] 化合物 L.4 的合成。将化合物 L.3(51.0mg,0.211mmol) 和 4-甲基-3-三氟甲基-苯胺(33 μ L,0.230mmol) 在 RT 下溶于 DMF(1mL) 中。加入 HATU(98.0mg,0.258mmol) 和三乙胺(74 μ L,0.531mmol),在 RT 下将反应混合物搅拌过夜。将乙酸乙酯和水加入到反应混合物,使层分离。水层用乙酸乙酯(2x) 萃取以及合并的层经无水硫酸钠干燥。在减压除去溶剂后,得到白色固体的粗 L.4,其不需进一步纯化即可使用。MS :m/z 400[M+1]⁺。

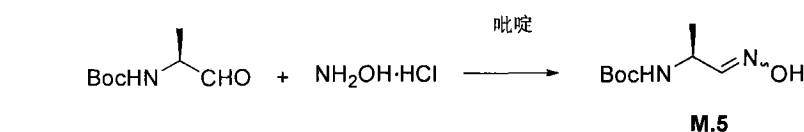
[0255] 化合物 L 的合成。将化合物 L.4(< 0.211mmol) 在 0 $^{\circ}$ C 下溶于 20% TFA 的二氯甲烷(1mL) 溶液。在 1 小时内将反应加温至 RT。加入苯,以及减压除去溶剂。将反应混合物溶于二氯甲烷以及加入饱和的碳酸氢钠溶液。在相分离后,用二氯甲烷(2x) 萃取水层。合并的有机层经无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂,得到的粗 L 不需进一步纯化即可使用。MS :m/z



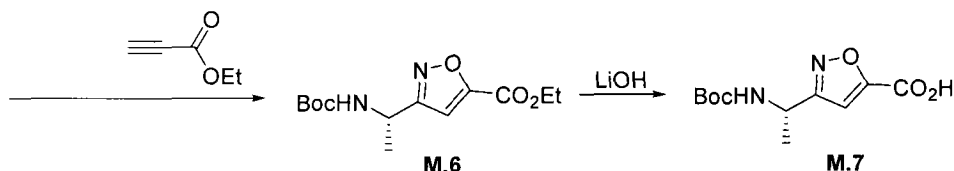
[0256] 化合物 M.2 和化合物 M.3 的合成:如方案 M-1 中所示,使用 (1R)-(1-甲基-2-氧代-乙基)-氨基甲酸叔丁酯原料,按照先前在方案 L-1 和 L-2 中详述的相同的方法,合成化合物 M.2 和 M.3。化合物 M.2。使用化合物 L.2 所述的方法制备该化合物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 6.88(s,1H),4.97(br,1H),4.41(q,2H, J = 7.4Hz),1.53(d,3H, J = 4.9Hz),1.44(s,9H),1.39(t,3H, J = 7.4Hz);MS :m/z 285[M+1]⁺。化合物 M.3。使用方案 L-1 中化合物 L.3 所述的方法制备该化合物,以及产物不需进一步纯化即可使用。MS :m/z 225[M+1]⁺。



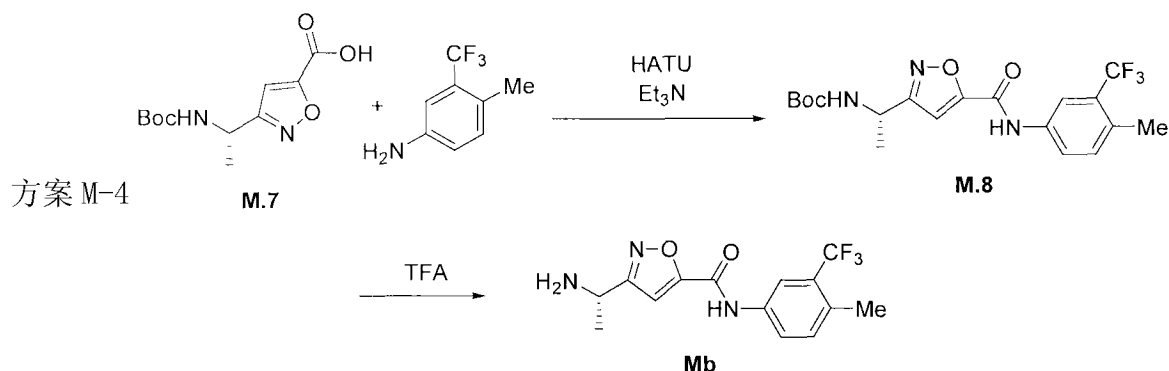
[0257] 化合物 Ma 的合成。根据化合物 L 的合成中描述的方法, 将化合物 M. 3 偶联到 4- 甲基 -3- 三氟甲基 - 苯胺并且脱保护。MS :m/z 314[M+1]⁺。方案



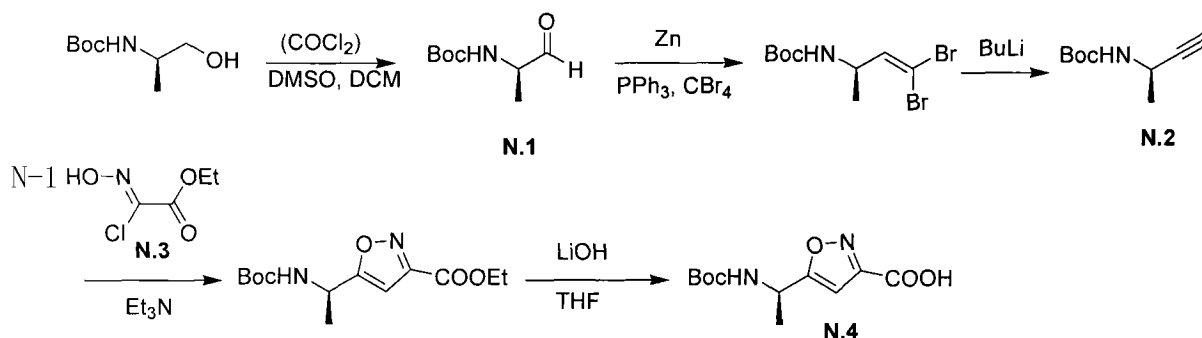
1) N-氯代琥珀酰亚胺
2) 三乙胺



[0258] 化合物 M. 6 和 M. 7 的合成: 如方案 M-3 中所示, 使用 (1S)-(1- 甲基 -2- 氧代 - 乙基) - 氨基甲酸叔 - 丁基酯作为原料, 按照先前在方案 L-1 和 L-2 中详述的相同的方法, 合成化合物 Mb。化合物 M. 6。使用化合物 L. 2 所述的方法, 制备该化合物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) : δ 6. 88(s, 1H), 4. 97(br, 1H), 4. 41(q, 2H, J = 7. 4Hz), 1. 53(d, 3H, J = 4. 9Hz), 1. 44(s, 9H), 1. 39(t, 3H, J = 7. 4Hz) ;MS :m/z 285[M+1]⁺。化合物 M. 7。使用方案 L-1 中化合物 L. 3 所述的方法, 制备该化合物, 以及产物不需进一步纯化即可使用。MS :m/z 225[M+1]⁺。



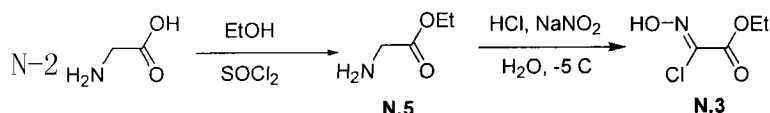
[0259] 化合物 Mb 的合成。根据在化合物 L 的合成中描述的方法, 将化合物 M. 7 偶联到 4- 甲基 -3- 三氟甲基 - 苯胺并且脱保护。MS :m/z 314[M+1]⁺。方案



[0260] 化合物 N. 1 的合成。向草酰氯 (90mL, 1.03mol) 的 CH₂Cl₂ 冷却 (-78℃) 溶液逐滴加入 DMSO (100mL, 1.41mol) 的 CH₂Cl₂ 溶液。将混合物搅拌在 -78℃ 下搅拌 1hr, 加入 (R) 1- 羟基丙 -2- 基氨基甲酸叔丁酯 (90g, 0.51mol) 的 CH₂Cl₂ 溶液。在搅拌 3hr 后, 加入 500mL 三乙胺, 将反应混合物于 -78℃ 下再搅拌 3hr。用 1% HCl 猝灭反应并且将反应混合物加温至 RT。分离有机层以及用 CH₂Cl₂ 萃取水层。有机层用水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 以及蒸发, 得到化合物 N. 1 (76.0g, 85.4%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 9.56 (s, 1H), 4.23 (br s, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.32 (s, 3H)。

[0261] 化合物 N. 2 的合成。将锌 (135g, 2.08mol)、PPh₃ (545g, 2.08mol) 和 CBr₄ (682g, 4.08mol) 的 CH₂Cl₂ (2L) 溶液于 0℃ 下搅拌 1.5hr。将化合物 N. 1 (114g, 0.66mol) 的 DCM 溶液一次加入, 以及在 0℃ 下再搅拌反应混合物 3hr。将混合物快速通过硅胶, 蒸发溶剂得到粗 (R) 4, 4- 二溴丁 -3- 烯 -2- 基氨基甲酸叔丁酯。在氮气下向粗化合物 (R) 4, 4- 二溴丁 -3- 烯 -2- 基氨基甲酸叔丁酯的 THF (2L) 冷却 (-78℃) 溶液逐滴加入 2.5M BuLi (0.75L, 1.88mol)。用水猝灭反应并且分离有机层。水层用乙酸乙酯萃取。有机层合并, 用水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤以及浓缩, 得到化合物 N. 2, 其不需进一步纯化即可使用。¹H NMR (CDCl₃) δ = 4.47 (br s, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.27 (s, 3H)。

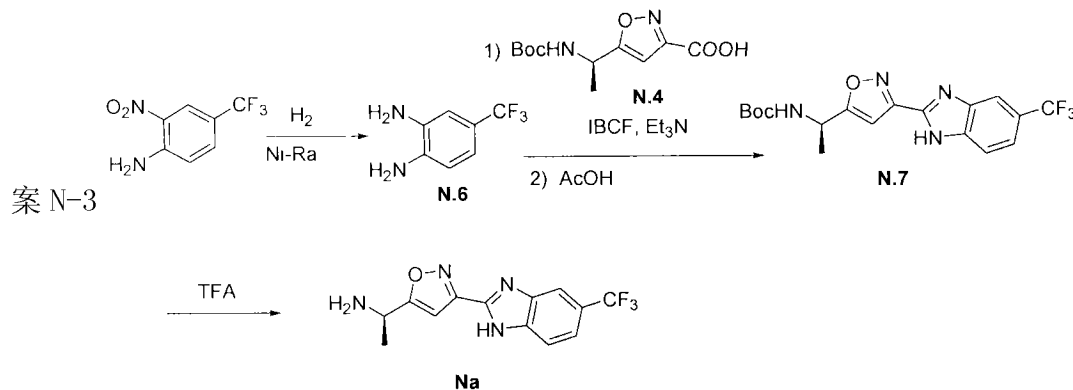
[0262] 化合物 N. 4 的合成。在 90℃ 下向化合物 N. 2 (262.5g, 1.56mol) 和化合物 N. 3 (78.2g, 0.52mol) 的 DMF (1L) 搅拌溶液逐滴加入 Et₃N (216mL, 1.56mol)。搅拌混合物 5hr, 然后在真空中浓缩。将残渣再溶于乙酸乙酯中。乙酸乙酯溶液用水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 以及蒸发, 得到粗化合物 (R) -5-(1-(叔-丁氧基羰基氨基)乙基)异噁唑-3-羧酸乙酯。在 RT 下向 (R) -5-(1-(叔-丁氧基羰基氨基)乙基)异噁唑-3-羧酸乙酯的 THF (2L) 溶液加入 2.5N LiOH 水溶液 (1L)。将混合物搅拌 1hr, 然后减压蒸发除去 THF。将残渣分配在水 (1L) 和乙酸乙酯 (0.5L) 之间。分离有机层, 水层用乙酸乙酯萃取两次。用 10% HCl 将水层调整为 pH 2 并用乙酸乙酯 (2x1L) 萃取。合并所有有机层, 用水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤以及减压浓缩。残渣在真空下干燥, 得到化合物 N. 4 (55g, 45%), 其不需进一步纯化即可使用。¹H NMR (CDCl₃) δ = 6.57 (s, 1H), 4.12 (q, 1H), 1.56 (d, 3H), 1.37 (s, 9H)。方案



[0263] 化合物 N. 5 的合成。在 -5℃ 下向甘氨酸 (300g, 4mol) 的乙醇 (1500mL) 悬浮液逐滴加入 SOCl₂。在加完后, 将混合物加热至回流并且搅拌 3hr。冷却反应混合物至 0℃, 加入甲基叔丁醚 (500mL)。过滤所形成的悬浮液, 滤饼用甲基叔丁醚洗涤, 在真空下干燥, 得到白色固体的纯化合物 N. 5, 2- 氨基乙酸乙酯 (482g, 86.7%)。¹H NMR (D₂O) δ 4.21 (q, 2H),

3. 84 (s, 2H), 1. 21 (t, 3H)。

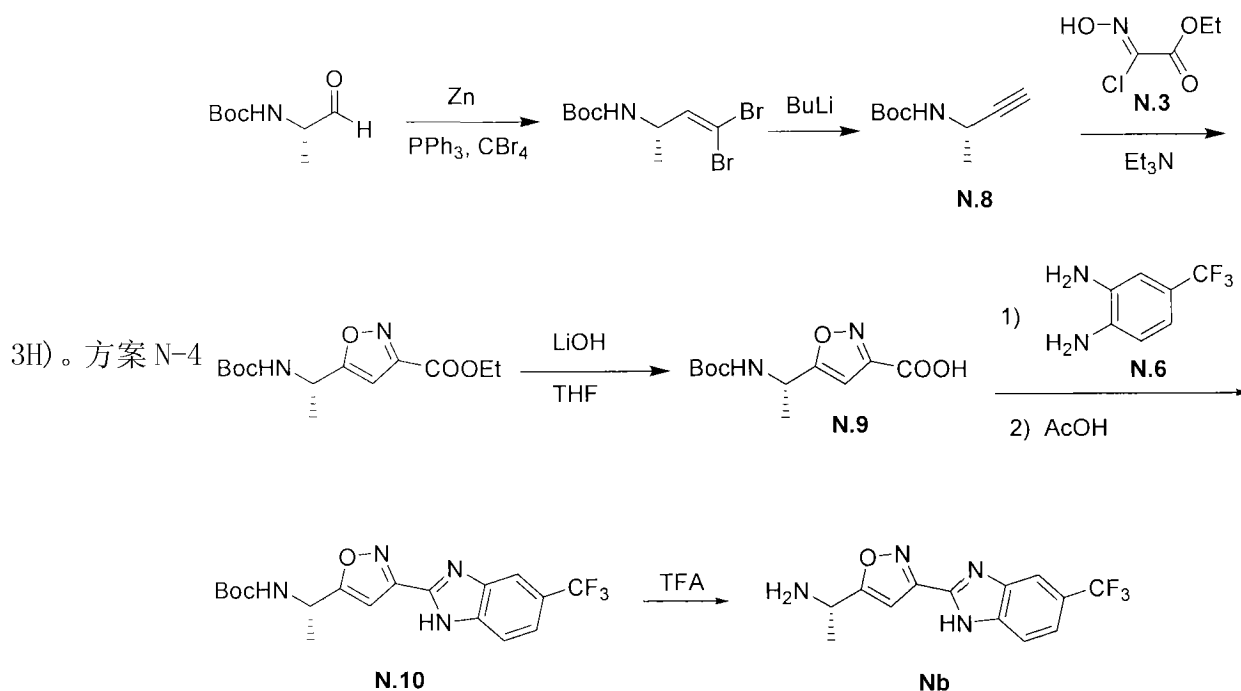
[0264] 化合物 N. 3 的合成。于 -5°C 下向化合物 2-氨基乙酸乙酯 (30. 0g, 0. 24mol) 的水 (50mL) 和 36% HCl (36mL) 溶液逐滴加入 NaNO_2 的水 (100mL) 溶液。反应混合物用乙酸乙酯萃取。有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤以及浓缩, 得到化合物 N. 3, (Z)-2-氯-2-(羟基亚胺基) 乙酸乙酯 (17. 4g, 42. 1%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13. 41 (s, 1H), 4. 25 (q, 2H), 1. 24 (t, 3H)。方



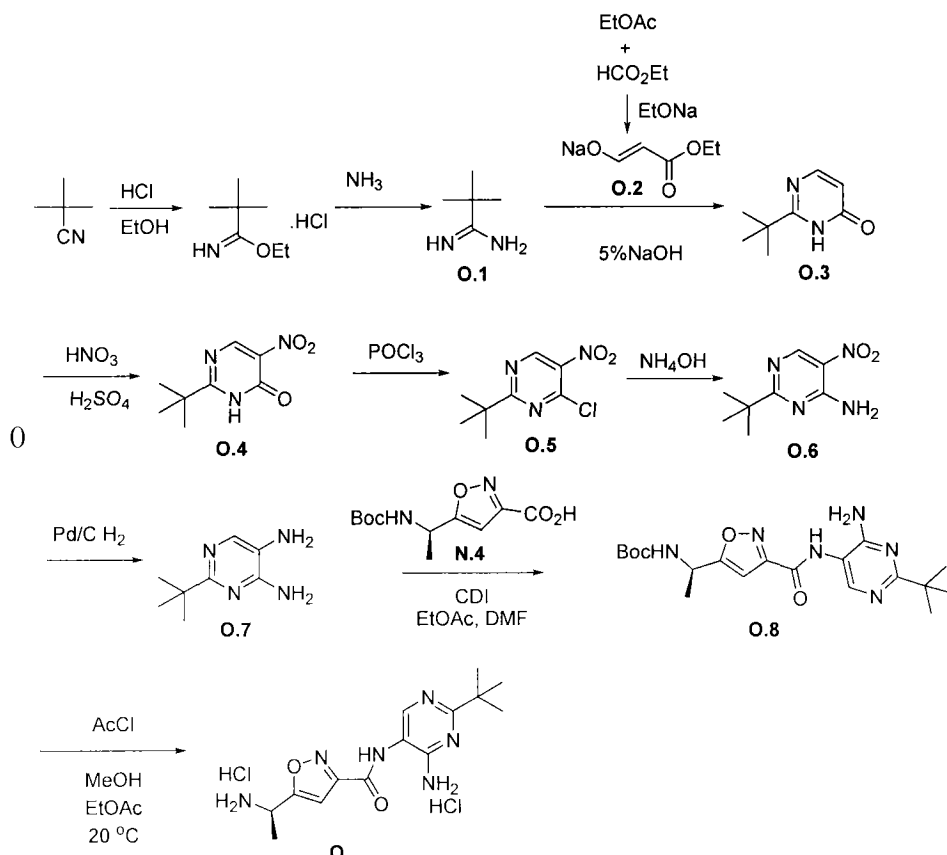
[0265] 化合物 N. 6 的合成。在氢气 (50psi) 下于 RT 下将 2-硝基-4-三氟甲基-苯胺 (240g, 1. 16mol) 和雷尼镍 (10g) 在甲醇 (2400mL) 中的混合物搅拌过夜。反应混合物过滤以及浓缩, 得到化合物 N. 6 (197. 7g, 96. 4%)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 6. 98 (d, 1H), 6. 93 (s, 1H), 6. 71 (d, 2H)。

[0266] 化合物 N. 7 的合成。在 -20°C 下向化合物 N. 4 (55g, 0. 215mol) 和 Et_3N (36mL, 0. 26mol) 的 THF (2L) 溶液逐滴加入氯甲酸异丁酯 (33mL, 0. 26mol)。搅拌反应混合物 1hr, 加入化合物 N. 6 (45. 4g, 0. 26mol) 的 THF 溶液。于 -20°C 下搅拌 2hr 后, 将混合物加温至 RT 并且再搅拌 2hr。加入水来猝灭反应并减压蒸发反应混合物, 以除去 THF。水层用乙酸乙酯 (2x) 萃取。合并的有机层用水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤和浓缩。将残渣再溶于乙酸 (250mL) 中, 于 90°C 下搅拌 2hr。将溶液在真空下浓缩以及用酸乙酯和水进行分配。将有机层分离, 用水、 Na_2CO_3 溶液和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤以及浓缩。粗产物通过柱色谱纯化, 得到化合物 N. 7 (75. 7g, 88. 8%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7. 8 (m, 4H), 6. 9 (s, 1H), 4. 91 (m, 1H), 1. 46 (d, 3H), 1. 39 (s, 9H)。

[0267] 化合物 Na 的合成。在 RT 下将化合物 N. 7 (86. 5g, 0. 22mol) 在 TFA (300mL) 中的混合物搅拌 2hr。反应混合物在真空中浓缩以及再溶于乙酸乙酯中。用 K_2CO_3 和水洗涤乙酸乙酯溶液, 经 Na_2SO_4 干燥, 以及浓缩。粗产物通过柱色谱纯化, 得到化合物 Na (30. 2g, 46. 7%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7. 98 (s, 1H), 7. 78 (d, 1H), 7. 56 (d, 1H), 6. 94 (s, 1H), 4. 16 (q, 1H), 1. 36 (d,



[0268] 化合物 Nb 的合成。从 (1S)-(1-甲基-2-氧代-乙基)-氨基甲酸叔丁酯开始, 以在方案 N-1 ~ N-3 中化合物 Na 所述的相同的方式, 合成该化合物。方案



[0269] 化合物 0.1 的合成。将三甲基乙腈 (13g, 157mmol) 溶于无水乙醇 (50mL) 中以及在盐-冰浴中冷却。将 HCl 气体鼓泡通过该溶液 1hr, 用以使所述溶液饱和。将反应加温至 RT。3hr 后, 在真空中除去溶剂, 得到白色固体的三甲基亚胺乙酯 (16g, 62%)。将粗三甲基亚胺乙酯 (16g, 97mmol) 置于无水乙醇 (20mL) 中并且加入用氨饱和的无水乙醇 (30mL)。在 RT 下搅拌反应混合物 3hr, 然后滤除氯化铵并且用乙醇洗涤盐。滤出液在真空中浓缩, 将

得到的固体在真空下干燥,得到化合物 0.1, pivalimidamide (10g, 76%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 200MHz): δ 8.6 (br s, 1H), 1.2 (s, 9H); MS m/z 101[M+1]⁺。

[0270] 化合物 0.2 的合成。将金属钠 (15g, 0.65moles) 加入无水甲苯中并且将混合物加热至 120°C。通过加料漏斗逐滴加入乙醇 (38mL, 0.847g), 在加入后, 将混合物回流 3hr。冷却反应至 RT, 加入无水醚 (400mL)。向所形成的悬浮液逐滴加入甲酸乙酯 (45mL, 75mmol) 和乙酸乙酯 (54.7mL, 88mmol) 的混合物。在 RT 下将反应搅拌 3 天。蒸发溶剂, 得到固体 0.2, (E)-3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-酸酯 (60g, 67%), 其不需进一步纯化即可使用。

[0271] 化合物 0.3 的合成。将 0.1 (25g, 182mmol)、0.2 (50g, 363mmol) 和 5% 氢氧化钠水溶液 (320mL) 的混合物在 RT 下搅拌过夜。用浓盐酸使反应混合物 pH 为 ~ 5.0 以及产物用 DCM (3x) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄) 以及在真空中浓缩。所形成的粗残渣通过柱色谱纯化, 得到黄色固体的化合物 0.3, 2-叔-丁基嘧啶-4(3H)-酮 (15g, 54%)。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz) δ: 12.2 (br s, D₂O 可交换的, 1H), 8.0 (d, J = 6.9Hz, 1H), 6.3 (d, J = 6.9Hz, 1H), 1.4 (s, 9H); MS: m/z 153[M+1]⁺。

[0272] 化合物 0.4 的合成。将化合物 0.3 (10g, 66mmol) 置于浓硫酸 (64mL) 中, 并且加热至 110°C。在 110°C 下向反应混合物 4 等份滴加浓硝酸 (64mL)。在 70% 转化后, 将反应混合物倾倒入冰水中并进行萃取 (DCM)。将有机层干燥 (Na₂SO₄) 以及在真空中浓缩, 得到白色固体的化合物 0.4, 2-叔-丁基-5-硝基嘧啶-4(3H)-酮 (5.0g, 39%)。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz) δ: 12.0 (br s, 1H), 9.0 (s, 1H), 1.4 (s, 9H); MS m/z 198[M+1]⁺。

[0273] 化合物 0.5 的合成。将化合物 0.4 (12g, 60.9mmol) 的磷酰氯 (96mL) 溶液在回流下搅拌 5hr。冷却反应混合物至 RT 并且在真空中浓缩过量的磷酰氯。将残渣加入至冰-水中并且萃取入 DCM 中。将有机层干燥 (Na₂SO₄) 并且在真空中除去, 得到棕色液体的化合物 0.5, 2-叔-丁基-4-氯-5-硝基嘧啶 (12g, 92%), 其不需进一步纯化即可使用。

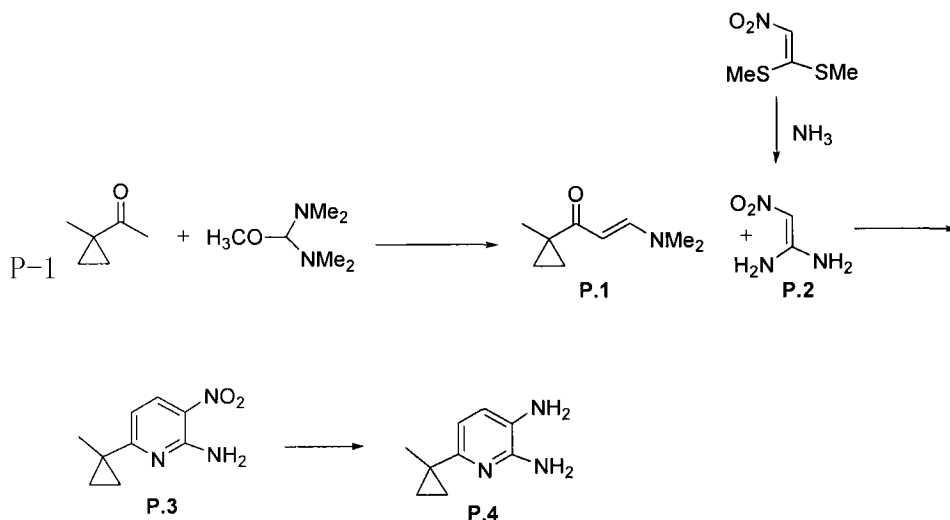
[0274] 化合物 0.6 的合成。在 0-5°C 下向化合物 0.5 (12g, 55.7mmol) 的甲醇 (96mL) 搅拌溶液加入氢氧化铵溶液 (156mL)。将反应加温至 RT 并且搅拌过夜。在真空中浓缩混合物, 将残渣溶于水并且用 DCM 萃取。将有机层干燥 (Na₂SO₄) 以及在真空中浓缩, 得到淡绿色固体的化合物 0.6, 2-叔-丁基-5-硝基嘧啶-4-胺 (8.4g, 77%)。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 9.2 (s, 1H), 7.8 (br. s, 1H), 6.0 (br. s, 1H), 1.38 (s, 9H); MS: m/z 197.0[M+1]⁺。

[0275] 化合物 0.7 的合成。向化合物 0.6 (8.0g, 40mmol) 的甲醇 (200mL) 搅拌溶液加入 10% 钨碳 (1.0g)。于 RT 下在氢常压下将反应搅拌 6hr。通过 C 盐过滤混合物并且在真空中浓缩溶液, 得到灰白色固体的化合物 0.7, 2-叔-丁基嘧啶-4,5-二胺 (6.7g, 98.96%)。¹H NMR: (CDCl₃, 200MHz) δ 7.8 (s, 1H), 4.7 (br. s, 2H), 3.0 (br. s, 2H), 1.35 (s, 9H); ¹³C NMR: (CDCl₃, 60MHz) δ 167.9, 155.9, 138.4, 125.2, 38.9, 30.2; MS: m/z 167.1[M+1]⁺。

[0276] 化合物 0.8 的合成。在 RT 下向装有温度计、磁搅拌器和氮入口的三颈圆底烧瓶加入乙酸乙酯 (50.0mL) 和 CDI (9.7g, 59.9mmol)。在 1hr 内于 RT 下向形成的浆液加入化合物 N.4 5-(1-(叔-丁氧基羰基氨基)乙基)异噁唑-3-羧酸 (15.7g, 60mmol) 的乙酸乙酯 (80.0mL) 溶液。再将澄清的溶液加热至 40°C, 10min。冷却反应至 RT 并且在 30min 内向其加入化合物 0.7 (10.0g, 59.9mmol) 的 DMF (20mL) 溶液。将反应混合物在 RT 下再搅拌 5hr, 然后加入乙酸乙酯 (150mL)。用水 (3x110mL) 洗涤混合物并且减压浓缩有机层, 得到玻璃状固体的化合物 0.8, (R)-1-(3-(4-氨基-2-叔-丁基嘧啶-5-基氨基甲酰)异噁唑-5-基)

乙基氨基甲酸叔丁酯 (25.7g, 91.2%)。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz) δ :8.3(s, 1H), 8.2(s, 1H), 6.65(s, 1H), 5.1-5.2(m, 1H), 1.6(d, 3H), 1.4(s, 9H), 1.3(s, 9H); MS :m/z 405.2[M+1]⁺。

[0277] 化合物 0 的合成。在 RT 下向装有温度计、磁搅拌器和氮入口的三颈圆底烧瓶加入化合物 0.8 (17.6g, 37.4mmol) 和甲醇 (60.0mL)。然后向所形成的澄清溶液加入乙酰氯 (16.5mL, 232mmol), 同时维持反应温度在 40℃ 以下。将溶液在 RT 下再搅拌 1 至 2hr, 然后加入乙酸乙酯 (95mL)。产物开始从反应混合物结晶以及在 1hr 内再加入乙酸乙酯 (265mL)。将所形成的浆液再搅拌 1hr 并且过滤。湿饼用乙酸乙酯 (3x50mL) 洗涤以及在真空下干燥, 得到白色固体的化合物 0, (R)-N-(4-氨基-2-叔-丁基嘧啶-5-基)-5-(1-氨基乙基)异噻唑-3-甲酰胺二盐酸盐 (13.11g, 91.9%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.64(s, 1H), 9.19(br s, 3H), 8.83(s, 1H), 7.17(s, 1H), 4.83(br. s, 1H), 1.64(d, J = 7Hz, 3H), 1.41(s, 9H); MS :m/z 305.3[M+1]⁺。 方案



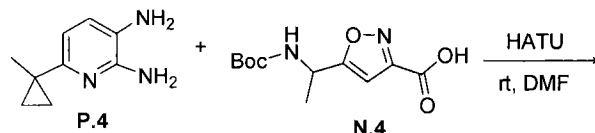
[0278] 化合物 P.1 的合成。将 1-(1-甲基环丙基)乙酮 (8g, 81.5mmol) 和甲氧基双 (N, N-二甲基) 甲烷 (14g, 16.2ml, 106.0mmol) 在 110℃ 下加热 18hr。通过在真空中浓缩来除去过量的甲氧基双 (N, N-二甲基) 甲烷, 得到黄色晶体的化合物 P.1 (11.1g, 88.2%)。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz) δ :7.60(d, J = 11.3Hz, 1H), 5.20(d, J = 11.3Hz, 1H), 1.4(s, 3H), 1.1-1.2(m, 2H), 0.7-0.8(m, 2H); MS :m/z 154.2[M+1]⁺。

[0279] 化合物 P.2 的合成。在 350mL 密封的烧瓶中, 将 (2-硝基乙烯-1,1-二基) 双 (甲基硫烷) (15g, 90mmol) 溶于 7M 氨的甲醇 (150mL) 溶液中并且在 50℃ 下搅拌过夜。18hr 后, 在真空中除去溶剂, 得到的固体用 DCM 洗涤, 得到橙色固体的 P.2 (7.2g, 76.9%)。¹H NMR(DMSO-D₆, 200MHz) δ :6.6(s, 1H)。

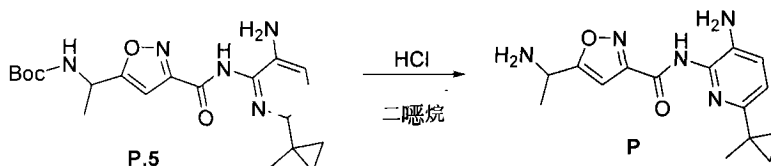
[0280] 化合物 P.3 的合成。将化合物 P.1 (8.0g, 52.3mmol) 和化合物 P.2 (5.38g, 52.3mmol) 溶于 AcOH : EtOH(1 : 4)。将反应混合物在 100℃ 下加热 16hr, 然后冷却至 RT 并在真空中浓缩。将所形成的残渣溶于 1M NaOH 中并用乙酸乙酯 (3x) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥和在真空中浓缩。粗产物通过柱色谱纯化 (50-100% DCM/ 己烷), 得到化合物 P.3 (4.8g, 47.6%)。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz) : δ 8.25(d, J = 8.5Hz, 1H), 6.6-6.7(d, J = 8.5Hz, 1H), 1.5(s, 3H), 1.2-1.3(m, 1H), 0.8-0.9(m, 1H); MS :m/z 194.1[M+1]⁺。

[0281] 化合物 P.4 的合成。将化合物 P.3 (5.0g, 25.9mmol) 溶于甲醇 (200mL) 中并

且加入钯 /C(1.0g)。在氢常压下将反应混合物搅拌 4hr 并且通过 C 盐过滤。滤液在真空中浓缩得到残渣,所述残渣通过柱色谱纯化(2% 甲醇 /DCM),得到化合物 P. 4(2g, 47.4%)。¹H NMR:(CDCl₃, 200MHz) δ 6.85(d, J = 8.5Hz, 1H), 6.7-6.8(brs, J = 8.5Hz, 1H), 4.1-4.3(br s, 2H, NH), 3.1-3.3(brs, 2H, NH), 1.4(s, 3H), 1.0-1.1(m, 2H), 0.6-0.8(m, 2H); ¹³C NMR(CDC13, 60MHz): δ 154.03, 148.50, 125.75, 123.08, 111.17, 23.24, 19.65, 15.80;

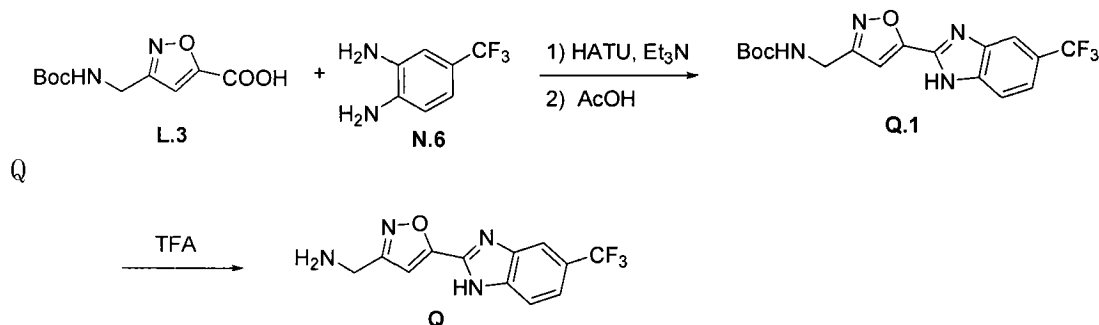


MS :m/z 164.2[M+1]⁺。方案 P-2



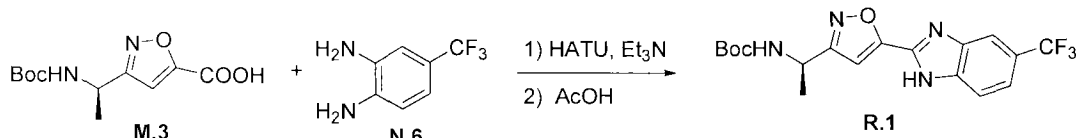
[0282] 化合物 P. 5 的合成。将化合物 N. 4(1g, 0.004mol) 溶于 DMF(30mL) 中。加入化合物 P. 4(0.64g, 0.004mol)、HATU(2.4g, 0.006mol) 和二异丙基乙胺(3.0mL, 0.02mol) 并且将反应混合物在 RT 下搅拌 1hr。在真空中除去溶剂,将粗反应混合物溶于 EtOAc,用饱和的 NaHCO₃(3x) 水溶液和盐水(1x) 洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空中浓缩。粗产物通过柱色谱纯化(0-5% MeOH/DCM),得到化合物 P. 5(1.28g, 80%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 200MHz): δ 9.89(s, 1H, NH), 7.64(d, J = 7.6Hz, 1H, NH), 7.39(d, J = 6.6Hz, 1H), 6.62(s, 1H), 6.59(d, J = 7.6Hz, 1H), 5.64(br s, 1H), 4.91-4.84(m, 1H), 1.44(s, 3H), 1.49-1.39(m, 12H), 1.08(dd, J = 3.4Hz, J = 2.6Hz, 2H), 0.68(dd, J = 3.4Hz, J = 2.6Hz, 2H); MS :m/z 402.5[M+1]⁺。

[0283] 化合物 P 的合成。将化合物 P. 5(1.0g, 0.0025mol) 的 4NHCl/二噁烷(5mL) 溶液搅拌 3hr 以及在真空中浓缩。所形成的残渣(0.65g, 86%) 不需进一步纯化即可使用。MS :m/z 302.5[M+1]⁺。方案

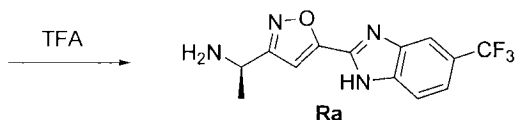


[0284] 化合物 Q. 1 的合成。将化合物 L. 3(73.8mg, 0.305mmol)、化合物 N. 6(59.5mg, 0.338mmol) 和 HATU(139.7mg, 0.367mmol) 在 RT 下溶于 DMF(1.5mL) 中。加入三乙胺(106 μL, 0.761mmol) 并室温下搅拌反应过夜。反应混合物用乙酸乙酯稀释并加入水。将层分离,水层用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。使用硅胶柱色谱(乙酸乙酯/己烷)纯化粗物质,以定量收率得到偶联的产物。将该化合物溶于乙酸(1mL),将反应在 80℃ 下搅拌 1 小时。冷却后,在真空下除去乙酸,粗产物使用硅胶柱色谱(乙酸乙酯/己烷)纯化,得到化合物 Q. 1(85.4mg, 73%)。MS :m/z 383[M+1]⁺。

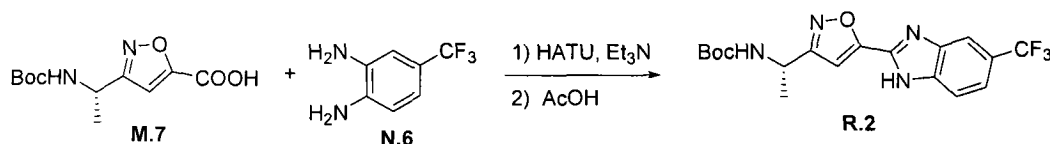
[0285] 化合物 Q 的合成。将化合物 Q.1 (85.4mg, 0.223mmol) 于 0 °C 下溶于 20 % TFA 的二氯甲烷 (1mL) 溶液中以及将反应混合物在 1 小时内逐渐加温至 RT。加入苯, 并且减压除去溶剂。将形成的残渣溶于二氯甲烷中, 并且加入饱和碳酸氢钠溶液。将层分离, 水层用二氯甲烷萃取两次, 合并的有机层经无水硫酸钠干燥以及减压浓缩, 得到化合物 Q, 其不需进一步纯化即可使用。MS :m/z 283[M+1]⁺。方案



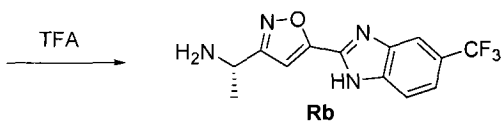
R-1



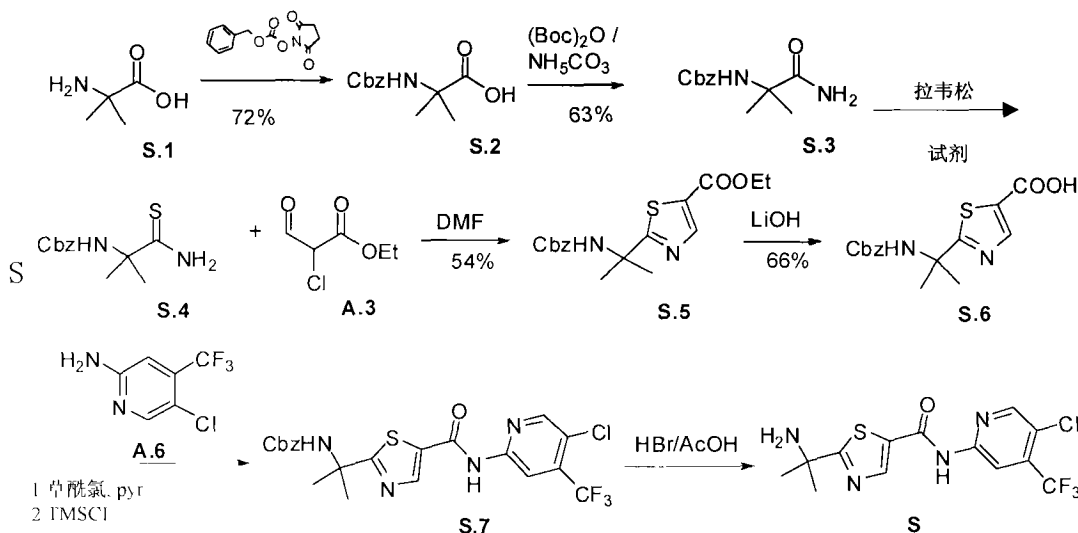
[0286] 化合物 R 的合成。使用化合物 M.3 代替 L.3, 按照方案 Q-1 以及与化合物 Q 相同的方式合成该化合物。MS :m/z 297[M+1]⁺。方案



R-2



[0287] 化合物 Rb 的合成。使用化合物 M.7 代替 L.3, 按照方案 Q 以及与化合物 Q 相同的方式合成该化合物。MS :m/z 297[M+1]⁺。方案



[0288] 化合物 S.2 的合成。在 0 °C 下向 S.1 (10g, 0.0969mol) 的 THF (60ml) 和水 (60mL) 溶液加入碳酸氢钠 (16.27g, 0.193mole), 接着加入 N-(苄氧基羰基) 琥珀酰亚胺 (60.37g, 0.242mol)。将反应混合物在 RT 下搅拌 12hr。在真空下除去 THF, 水相用醚 (2x100mL) 洗涤。将水相冷却至 0 °C 并且用 5N HCL (50mL) 使其酸化成 pH = 2。用乙酸乙酯萃取反应混合物 (2x100mL); 合并的有机层经硫酸钠干燥以及减压浓缩。粗物质通过柱色谱纯化 (在二

氯甲烷中的 1% MeOH), 得到 S. 2 (16g, 72%)。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 7.45-7.32 (m, 5H), 5.40 (bs, 1H), 5.12 (s, 2H), 1.82 (s, 6H); MS :m/z 238 [M+1]⁺。

[0289] 化合物 S. 3 的合成。向 S. 2 (20g, 0.0843mol) 的乙腈 (400mL) 悬浮液加入二碳酸二叔丁酯 (24mL, 0.107mol)、碳酸氢铵 (8g, 0.101mol) 和吡啶 (5.2mL)。将反应混合物在 RT 下搅拌 3hr, 然后减压除去乙腈。用水 (50mL) 稀释反应混合物并且通过过滤除去所产生的固体。固体用水洗涤并且干燥, 得到灰白色固体 S. 3 (12g, 63%)。该物质不需进一步纯化即可用于下一个反应。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 7.41-7.38 (m, 5H), 6.30 (bs, 1H), 5.40 (bs, 2H), 5.15 (s, 2H), 1.78 (s, 6H); MS :m/z 236 [M+1]⁺。

[0290] 化合物 S. 4 的合成。将拉韦松试剂 (10.28g, 0.0254mol) 在 RT 下加入到 S. 3 (10g, 0.04237mol) 的二噁烷 (58mL) 悬浮液。将反应混合物在 60°C 下加热 30 分钟, 冷却 RT 并且再搅拌 1.5hr。减压浓缩所形成的溶液, 残渣用饱和碳酸氢钠 (50mL) 稀释。将得到的固体过滤, 用水洗涤以及在真空下干燥, 得到灰白色固体 S. 4 (8.0g, 75%), 其不需进一步纯化即可用于下一步骤中。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 7.90 (bs, 1H) 7.72 (bs, 1H) 7.41-7.7.38 (m, 5H), 5.58 (bs, 1H), 5.12 (s, 2H), 1.72 (s, 6H). MS :m/z 253 [M+1]⁺。

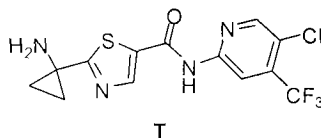
[0291] 化合物 S. 5 的合成。将 A. 3 (9.5g, 0.0635mol) 的 DMF (64mL) 溶液加入到硫代酰胺 S. 4 (8g, 0.031mol)。将反应混合物在氮气氛下于 50°C 搅拌过夜。冷却至 RT 后, 加入醚 (70mL)。将溶液冷却至 0°C, 并缓缓加入饱和碳酸氢钠 (30mL)。用醚 (2X50mL) 萃取反应混合物, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠 (1X50mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥和在真空下浓缩, 得到棕色油状物。通过柱色谱纯化 (20% 乙酸乙酯/己烷) 得到棕色固体化合物 S. 5 (6g, 54%)。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.13 (s, 1H) 7.40-7.35 (m, 5H) 5.70 (bs, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.35 (q, J = 7.2Hz, 2H) 1.80 (s, 6H), 1.37 (t, J = 7.2Hz, 3H). MS m/z :349 [M+1]⁺。

[0292] 化合物 S. 6 的合成。向 S. 5 (300mg, 0.86mmol) 的 THF (4mL) 和水 (4mL) 0°C 溶液加入氢氧化锂 (200mg, 0.0258mol) 的水 (1mL) 溶液。反应混合物在 RT 下搅拌 2.5h, 然后减压除去溶剂。水层用醚 (2x15mL) 洗涤, 冷却至 0°C 并用 5N HCl 酸化成 pH = 2。获得的沉淀过滤和干燥, 得到 S. 6 (180mg, 66%)。¹H NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 13.45 (bs, 1H), 8.20 (bs, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.40-7.38 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 1.60 (s, 6H). MS m/z :320.9 [M+1]⁺。

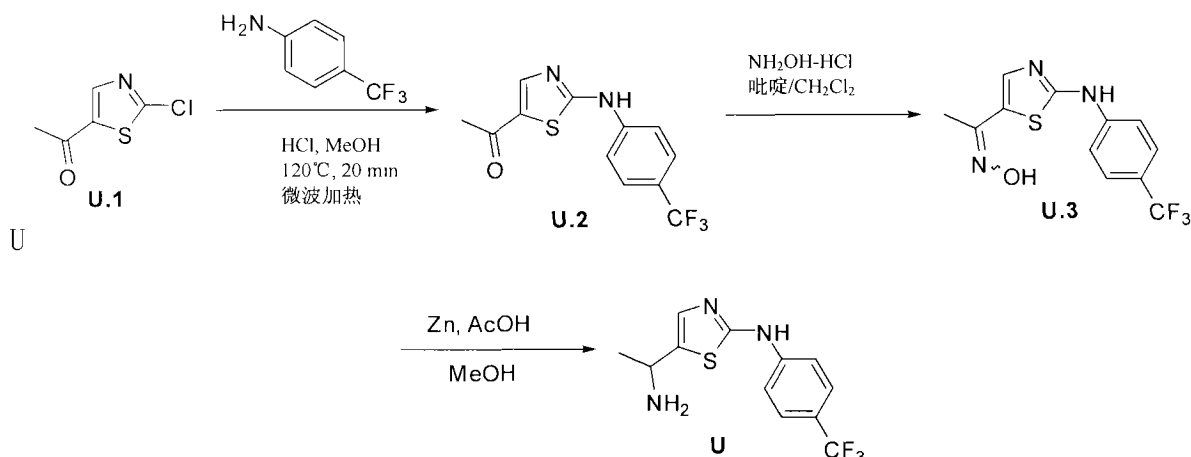
[0293] 化合物 S. 7 的合成。在 RT 下向 S. 6 (205mg, 0.64mmol) 的二氯甲烷 (4mL) 溶液加入草酰氯 (160 μL, 0.0019mol), 接着加入 DMF (50 μL) 并且在 RT 下搅拌 1hr。分别在 RT 下搅拌 A. 6 (132mg, 0.000672mol)、乙腈 (2mL) 和吡啶 (520 μL, 0.0065mol) 的溶液, 接着加入三甲基氯硅烷 (100 μL, 0.0008mol)。减压浓缩酰基氯为黄褐色固体并且将其再溶于乙腈 (2mL)。向酰基氯溶液加入活化的苯胺。3hr 后, 反应混合物乙酸乙酯 (75mL) 稀释并且用稀释的柠檬酸 (50mL)、碳酸氢钠水溶液 (50mL) 和水洗涤。有机层经硫酸钠干燥并且浓缩成残渣, 所述残渣通过纯化, 得到化合物 S. 7。MS m/z :498.95 [M+1]⁺。

[0294] 化合物 S 的合成。向 S. 7 (80mg, 0.16mmol) 的乙酸 (3mL) 溶液加入 4M 溴化氢的乙酸 (1mL, 0.004mol) 溶液并且在 RT 下搅拌 4hr。将反应混合物浓缩成残渣, 将所述残渣用饱和碳酸氢钠研制。将残渣溶于乙酸乙酯并用饱和碳酸氢钠洗涤。有机层经硫酸钠干燥以

及浓缩得到 S。MS m/z :364.97 [M+1]⁺。方案 T



[0295] 化合物 T 的合成。按照方案 S, 以 1-氨基-环丙烷羧酸替代 2-氨基-2-甲基-丙酸 (S.1), 来完成 T 的合成。方案

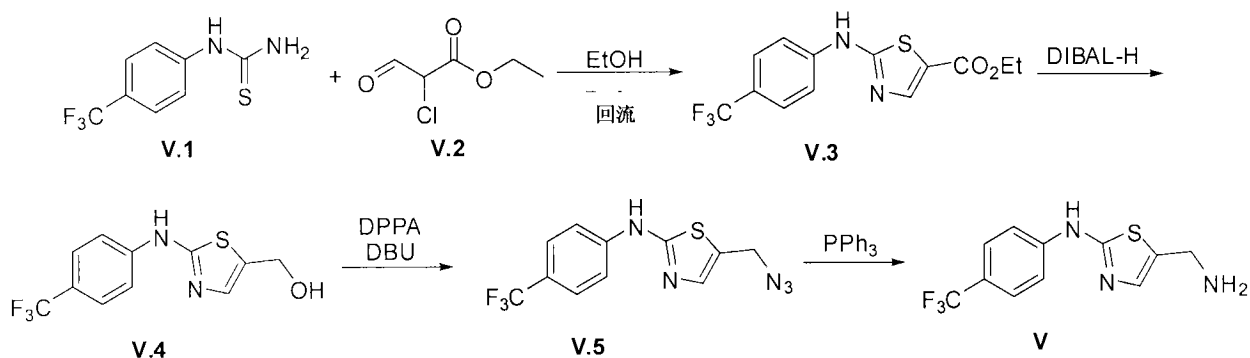


[0296] 化合物 U.2 的合成。向 2mL 反应管形瓶装入 U.1 (50mg, 0.2mmol)、4-三氟甲基苯胺 (30 μ L, 0.24mmol)、MeOH (500 μ L) 以及 4M HCl 的 1,4-二噁烷 (5 μ L, 0.02mmol) 溶液。在微波中, 将混合物在 120°C 下加热 20min。利用制备型 HPLC 来纯化所述粗混合物, 得到 U.2 (30mg, 50%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 11.2 (br s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.8-7.9 (d, 2H), 7.7-7.8 (d, 2H), 2.4 (s, 3H); m/z 287 [M+1]⁺。

[0297] 化合物 U.3 的合成。在 0°C 下向 U.2 (1.0g, 3.49mmol) 的甲醇 (20mL) 溶液加入吡啶 (1.17mL, 13.98mmol) 和盐酸羟胺 (485mg, 6.99mmol)。RT 下搅拌过夜后, 除去甲醇, 用水稀释残渣。通过过滤收集形成的固体, 得到化合物 U.3 (800mg, 80%)。¹H NMR (顺式、反式异构体的混合物, DMSO-d₆ 200MHz) δ : 11.4 和 11.1 (1H, -OH), 10.7-10.8 (br s, 1H), 7.8-7.9 (d, 2H), 7.8 和 7.6 (s, 1H), 7.6-7.7 (d, 2H), 2.1 和 2.2 (s, 3H); m/z 302 [M+1]⁺。

[0298] 化合物 U 的合成。向 U.3 (800mg, 2.65mmol) 在 1:1 乙醇和乙酸 (30mL) 中的混合物加入 Zn 粉 (1g, 15.9mmol)。在 RT 下搅拌过夜后, 蒸馏掉溶剂并将残渣置于水中。溶液用 NH⁴OH 碱化, 萃取入 EtOAc 以及浓缩。粗化合物使用 DCM 至 DCM 中的 2-4% MeOH 作为洗脱剂通过柱色谱纯化, 得到棕色固体 U (500mg, 65.61%)。¹H NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ : 10.4-10.6 (br s, 1H), 7.8-7.9 (d, 2H), 7.6-7.7 (d, 2H), 7.1 (s, 1H), 4.2-4.3 (m, 1H), 1.3-1.4 (d, 3H); m/z 288 [M+1]⁺。

[0299] 化合物 Ua 和 Ub 的合成。以 60mL/min, 在 100 巴下, 用 30% 异丙醇 (0.1% Et₂NH) / CO₂ 的洗脱液, 在 Chiralpak AS-H (2x25cm) 上进行化合物 U (440mg) 的制备型手性 SFC 并且在 220nm 处检测, 提供作为第一洗脱峰的 Ub (ee > 99%) 206mg 以及作为第二洗脱峰的 Ua (ee > 99%) 186mg。方案 V

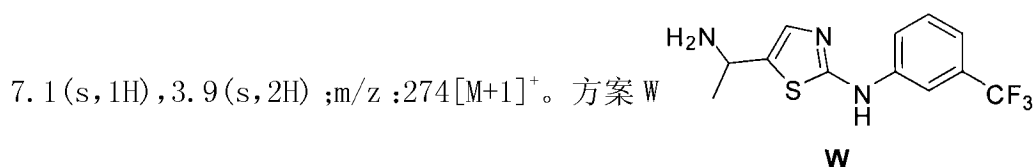


[0300] 化合物 V.3 的合成。用 V.2(10.26g,68.18mmol, Plouvier, B.; Bailly, C.; Houssin, R.; Henichart, J.P. Heterocycles 1991,32,693-701) 处理 V.1(10g,45.45mmol) 的乙醇(100mL) RT 溶液,以及将反应混合物在回流下加热 16hr。蒸馏掉乙醇溶剂,残渣溶于 EtOAc 中。有机层用碳酸氢钠溶液、水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤以及在真空下浓缩。通过快速柱色谱(SiO_2 ,100%己烷至 12% EtOAc-己烷)纯化得到黄色固体 V.3(10g,69.63%)。 ^1H NMR(CDCl_3 ,200MHz) δ 9.3-9.4(br s,1H, D_2O 可交换),8.0(s,1H),7.6-7.7(d,2H),7.3-7.4(d,2H),4.2-4.4(q,2H),1.3-1.4(t,3H); m/z :317[M+1] $^+$ 。

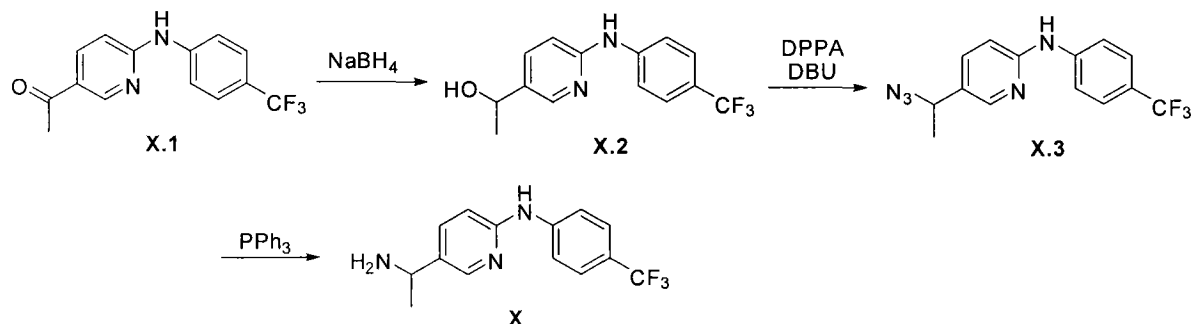
[0301] 化合物 V.4 的合成。将 V.3(4g,12.65mmol) 的无水 DCM(60mL) 溶液在 N_2 气氛下冷却至 -78°C ,并用 DIBAL-H(38mL,1M 甲苯溶液,38mmol) 进行处理。将反应在 -78°C 下搅拌 2hr,然后通过加入饱和 NH_4Cl 溶液来猝灭反应,并且将其缓缓升温至 RT。通过 C 盐过滤反应混合物,滤饼用 DCM 洗涤。将有机层分离并经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤以及在真空下浓缩。通过快速柱色谱(SiO_2 ,100%己烷至 25% 乙酸乙酯-己烷)纯化得到白色固体 V.4(1.8g,52%)。 ^1H NMR(200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :10.5(s,1H, D_2O 可交换),7.7-7.8(d,2H),7.5-7.6(d,2H),7.1(s,1H),5.3(t,1H, D_2O 可交换的),4.5(s,2H); m/z :274.9[M+1] $^+$ 。

[0302] 化合物 V.5 的合成。将 V.4(1.8g,6.57mmol) 的甲苯(30mL) 和 THF(10mL) 溶液于 0°C 下冷却在冰浴中,并且用叠氮磷酸二苯酯(2.835g,13.139mmol) 和 DBU(2g,13.139mmol) 进行处理。将反应混合物在 RT 下搅拌过夜。在真空下浓缩混合物,以及残渣通过快速柱色谱纯化得到黄色固体 V.5(1g,51%)。 ^1H NMR(1H, CDCl_3 ,200MHz) δ :7.6-7.7(d,2H),7.5-7.6(d,2H),7.3(s,1H),4.4(s,2H); m/z :300[M+1] $^+$ 。

[0303] 化合物 V 的合成。将 SBN-69-5(500mg,1.672mmol) 的 THF(20mL) 和水(1mL) 溶液用三苯基膦(657mg,2.508mmol) 处理。混合物在 RT 下搅拌过夜。蒸发溶剂,以及残渣通过柱色谱纯化(SiO_2 ,100% DCM 至 2.5% MeOH/DCM),得到棕色固体产物(300mg,65.78%)。 ^1H NMR:(1H, $\text{DMSO}-D_6$,200MHz) δ :10.4-10.6(br s,1H),7.7-7.9(d,2H),7.6-7.7(d,2H),



[0304] 化合物 W 的合成。按照方案 U,以 3-三氟甲基苯胺代替 4-三氟甲基苯胺,完成 W 的合成。MS m/z 288[M+1] $^+$ 。方案 X



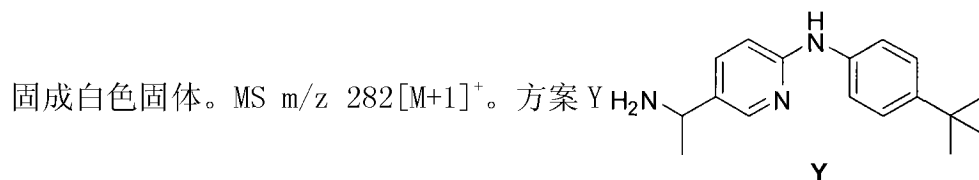
[0305] 化合物 X.1 的合成。按照方案 U,以 1-(6-氯-3-吡啶基)-1-乙酮替代 1-(2-氯噻唑-5-基)乙酮(U.1)来完成 X.1 的合成。

[0306] 化合物 X.2 的合成。将 X.1(804mg,2.87mmole) 的 30mL 乙醇悬浮液用硼氢化钠(0.217g,5.74mmol) 处理,并且将反应混合物在 RT 下搅拌 16hr。浓缩混合物至干燥,将残

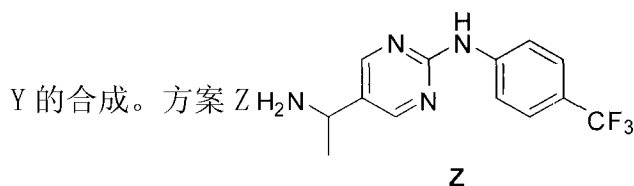
渣溶于 EtOAc 和 H₂O 中。将有机层分离,经 MgSO₄ 干燥,过滤和浓缩,吸附在 10gSiO₂ 上。通过快速柱色谱 (40g SiO₂, 10% EtOAc/ 己烷 5min, 然后在 15min 内梯度变为 60% EtOAc/ 己烷) 纯化得到 738mg (91%) 澄清油状物 X. 2, 其慢慢凝固成白色固体。MS, m/z = 284[M+1]⁺。

[0307] 化合物 X. 3 的合成。将 X. 2 (738mg, 2.61mmol) 的无水 DCM (10mL) 溶液冷却在冰浴中, 逐滴用叠氮磷酸二苯酯 (0.817mL, 3.79mmol) 处理, 以及搅拌 15min。逐滴加入 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一-7-烯 (0.567mL, 3.79mmol)。将反应混合物在冰浴中搅拌 1hr, 升温至 RT 并且搅拌 16hr。将反应混合物分配在 EtOAc 和 H₂O 之间。有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤以及浓缩, 吸附在 5g SiO₂ 上。通过快速柱色谱 (40g SiO₂, 5% EtOAc/ 己烷, 然后梯度变为 40% EtOAc/ 己烷) 纯化得到黄色粘性油状物 X. 3 (464mg, 58%)。MS m/z 292[M+1]⁺。

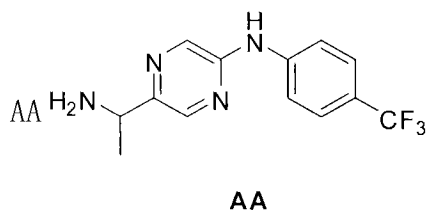
[0308] 化合物 X 的合成。将 X. 3 (463mg, 1.51mmol) 的 THF (10mL) H₂O (3mL) 溶液用三苯基膦 (0.593g, 2.26mmol) 处理并且在 60°C 下加热 16hr。将反应混合物冷却至 RT, 用 EtOAc 稀释以及用 1N HCl (2x10mL) 萃取。通过加入 10% NaOH 使水层呈碱性并用 EtOAc (2x) 萃取。合并的有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤以及浓缩, 得到粘性油状物 X (316mg, 75%), 其静置后凝



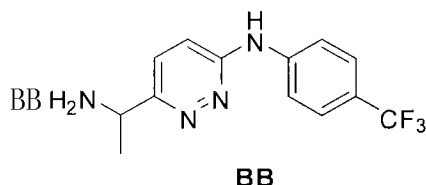
[0309] 化合物 Y 的合成。按照方案 X, 以 4-叔丁基-苯胺替代 4-三氟甲基苯胺, 来完成



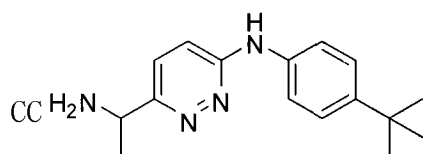
[0310] 化合物 Z 的合成。按照方案 U 和 X, 以 1-(2-氯嘧啶-5-基) 乙酮 (Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 3707) 替代 1-(2-氯噻唑-5-基) 乙酮 (U. 1), 来完成 Z 的合成。方案



[0311] 化合物 AA 的合成。按照方案 U 和 X, 以 1-(2-氯吡嗪-5-基) 乙酮 (Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 3707) 替代 1-(2-氯噻唑-5-基) 乙酮 (U. 1), 来完成 AA 的合成。方案

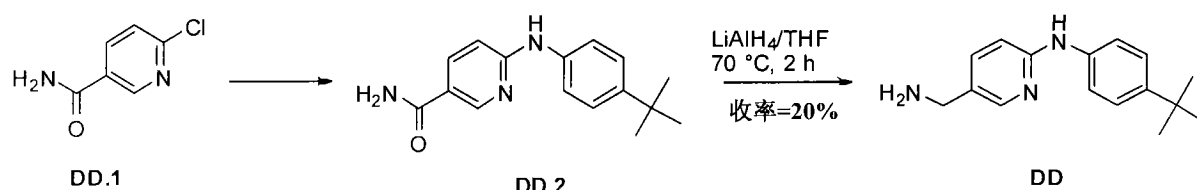


[0312] 化合物 BB 的合成。照方案 U, 以 1-(2-氯哒嗪-5-基) 乙酮 (Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 3707) 替代 1-(2-氯噻唑-5-基) 乙酮 (U. 1), 来完成 BB 的合成。方案



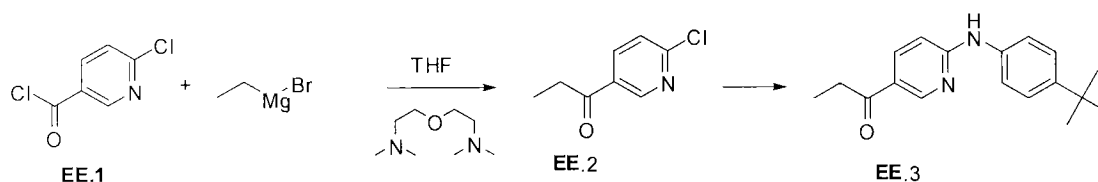
CC

[0313] 化合物 CC 的合成。按照方案 U, 以 1-(2-氯吡啶-5-基)乙酮 (Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 3707) 替代 1-(2-氯嘧啶-5-基)乙酮 (U. 1) 以及以 4-叔丁基苯胺替代 4-三氟甲基苯胺, 来完成 CC 的合成。方案 DD

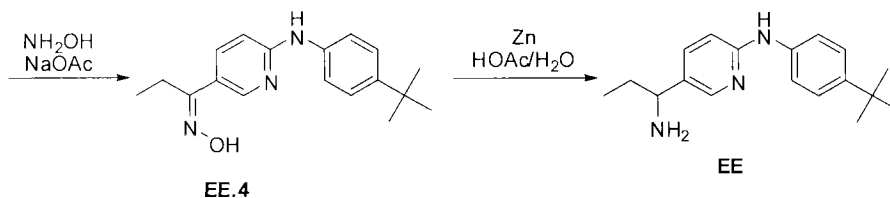


[0314] 化合物 DD. 2 的合成。如在化合物 U. 2 的合成中描述的那样, 合成化合物 DD. 2。m/z 270[M+1]⁺。

[0315] 化合物 DD 的合成。向 DD. 2 (200mg, 0.7mmol) 在 THF (5mL) 中的混合物加入四氢化铝锂 (90mg, 2.0mmol) 并且将其在 70 °C 下加热 2hr。冷却至 25 °C 后, 用冰水猝灭混合物, 接着加入 1N NaOH。通过过滤除去形成的固体, 滤液浓缩以及利用制备型 HPLC 进一步纯化, 得到 DD (40mg, 20%)。m/z 256[M+1]⁺。方案

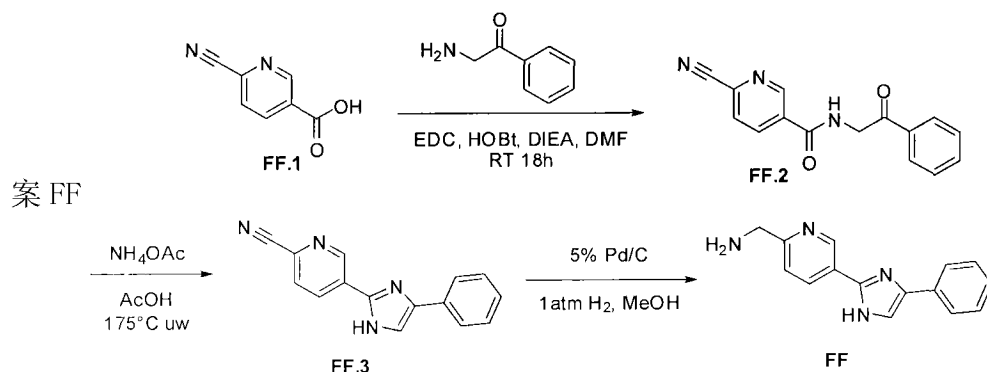


EE



[0316] 化合物 EE. 2 的合成。在 0 °C 下向 2, 2'-氧双 [N, N-二甲基-乙胺] (0.50mL, 2.6mmol) 的四氢呋喃 (7.0mL) 溶液 (在火焰干燥的管形瓶中) 加入 1.0M 乙溴化镁的四氢呋喃 (2.6mL, 2.6mmol) 溶液。在 0-5 °C 下搅拌 15min 后, 在 10min 内于 -60 °C 下将该混合物缓缓加入到 EE. 1 (350mg, 2.0mmol) 的四氢呋喃 (4.0mL) 溶液 (在火焰干燥的管形瓶中) 并且将所形成的混合物在 -60 °C 下进一步搅拌 8min。然后用氯化铵水溶液猝灭混合物。水层用 EtOAc 萃取。有机层浓缩得到白色固体 EE. 2 (250mg, 74%)。m/z 170[M+1]⁺。

[0317] 化合物 EE 的合成。如在方案 U 中所描述的那样, 合成化合物 EE。m/z 284[M+1]⁺。方



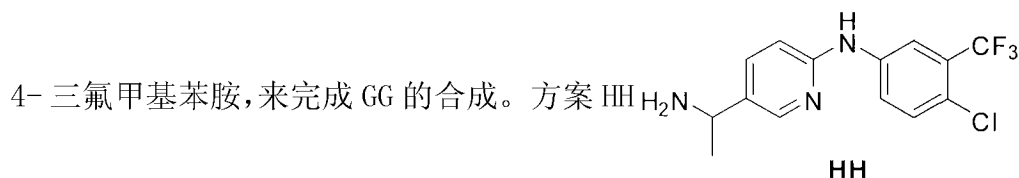
[0318] 化合物 FF. 2 的合成。在 50mL 圆底烧瓶中, 将 FF. 1 (0. 949g, 0. 641mmole)、2-氨基-1-苯乙酮 (1. 10g, 0. 00641mmole) 和 1-羟基苯并三唑 (0. 866g, 0. 641mmole) 溶于 DMF (20mL)。用 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (1. 474g, 0. 7691mmole) 和 N,N-二异丙基乙胺 (1. 12mL, 0. 641mmole) 处理混合物。将黄色反应混合物在 RT 下搅拌 18hr, 然后用 200mL EtOAc 稀释。用 2x50mL 水洗涤有机层。FF. 2 作为白色固体沉淀, 其通过过滤收集。将滤液用 50mL 盐水洗涤, 经干 Na_2SO_4 干燥以及浓缩。合并的固体用 Et_2O 研制, 得到 1. 55g (0. 0064mol, 91%) FF. 2。

[0319] 化合物 FF. 3 的合成。在 20mL 微波反应管形瓶中, 将 FF. 2 (1. 5g, 0. 0565mmole) 和乙酸铵 (0. 262g, 0. 023mmole) 悬浮在乙酸 (10. 0mL) 中。然后在 RT 下搅拌混合物 1hr, 然后在微波照射下于 175°C 加热 15min。然后在真空中除去乙酸, 将所形成的残渣在 200mL EtOAc 存在的情况下用固体以及 100ml 饱和 NaHCO_3 (aq) 和固体中和至 pH7。用 2x75mL EtOAc 洗涤水层。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤以及浓缩, 得到橙色焦油状物。通过快速柱色谱 (SiO_2 , 50% EtOAc/ 己烷梯度至 100% EtOAc), 得到 250mg (18%) FF. 3。

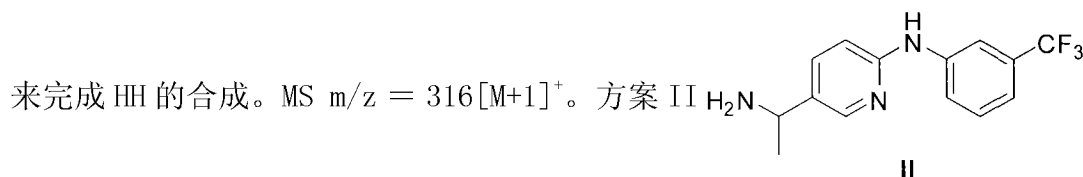
[0320] 化合物 FF 的合成。在 5mL 微波反应管形瓶中, 将 FF. 3 (0. 250g, 1. 02mmole) 和 5% Pd/C (0. 2g) 置于甲醇 (4mL) 中。将反应于 RT 下在 H_2 气球下搅拌 24hr。混合物通过 C 盐



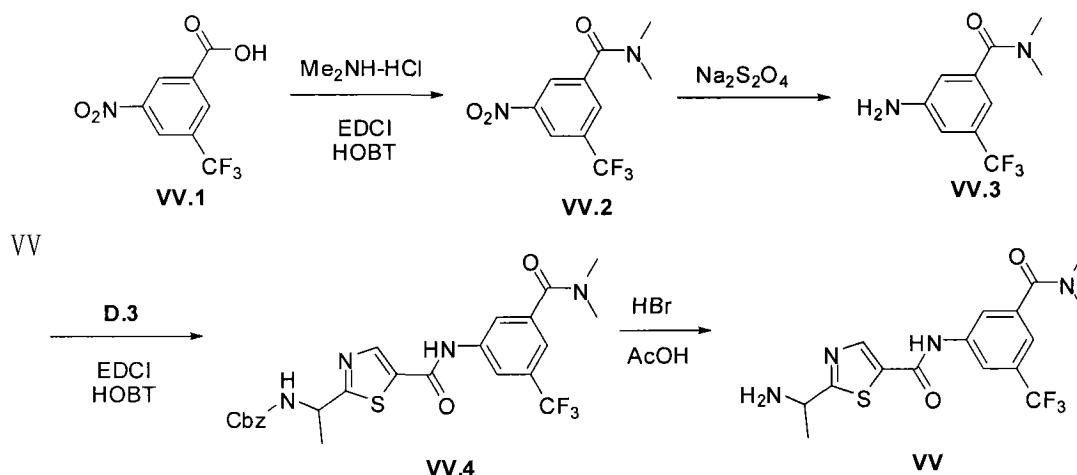
[0321] 化合物 GG 的合成。按照方案 U 和方案 X, 以 1-(2-氯嘧啶-5-基)乙酮 (Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 3707) 替代 1-(2-氯噻唑-5-基)乙酮 (U. 1) 和以 4-叔丁基苯胺替代



[0322] 化合物 HH 的合成。按照方案 X, 以 4-氯-3-三氟甲基苯胺替代 4-三氟甲基苯胺,



[0323] 化合物 II 的合成。按照方案 X, 以 3-三氟甲基苯胺替代 4-三氟甲基苯胺, 来完成 II 的合成。

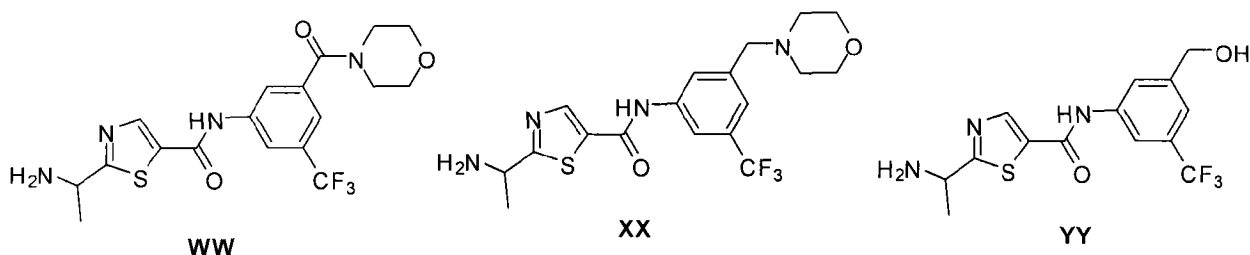


[0326] VV.2 的合成。将 VV.1 (2g, 0.0085mol)、二甲基胺盐酸盐 (1g, 0.0127mol)、EDCI (4.0g, 0.0212mol)、HOBT (574mg, 0.0042mol) 和 DIPEA (1.4g, 0.0110mol) 的 DMF (20ml) 溶液于 80℃ 搅拌 16hr。将反应混合物用水 (50ml) 稀释以及用乙酸乙酯 (3x100ml) 萃取。合并的有机层用水 (3x50ml) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥以及减压浓缩。所形成的粗物质通过柱色谱纯化, 得到棕色液体 VV.2 (1.4g, 63%) ; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) : δ 8.61 (s, 1H), 8.58 (s, 1H) ; 8.11 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.13 (s, 3H) ; m/z : 263 [M+1]⁺。

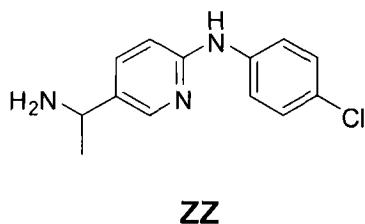
[0327] VV.3 的合成。将 VV.2 (1.3g, 0.0049mol)、连二硫酸钠 (3.4g, 0.0198mol)、碳酸钠 (1g, 0.0099mol) 的 MeOH (13ml) 和水 (13ml) 溶液于 RT 下搅拌 2hr。减压除去挥发物并用乙酸乙酯 (3x100ml) 萃取。合并的有机层经 Na₂SO₄ 干燥和减压浓缩, 得到淡黄色固体 VV.3 (600mg, 54.5%) 。¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 7.0 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.13 (s, 3H) ; m/z : 233 [M+1]⁺。

[0328] VV.4 的合成。如方案 D 中化合物 D.4 描述的那样, 合成化合物 VV.4。m/z : 521 [M+1]⁺。

[0329] VV 的合成。如方案 D 中化合物 D 描述的那样, 合成化合物 VV。¹H-NMR (CD₃OD, 200MHz) : δ 8.58 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.40-5.38 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 1.80 (d, J = 7.0Hz, 2H) ; m/z : 387 [M+1]⁺。

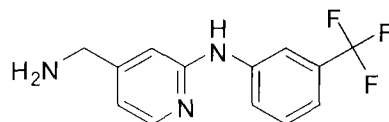


[0330] 化合物 WW-YY。使用适合的胺, 如方案 VV 中所例示的那样, 可以合成下列胺。



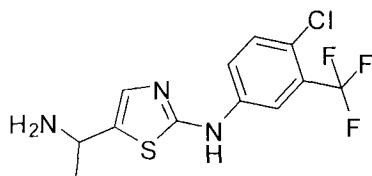
[0331] 化合物 ZZ 的合成。按照方案 X, 以 4-氯苯胺替代 4-三氟甲基苯胺, 来完成化合物

ZZ 的合成。MS m/z 248.1 $[M+1]^+$ 。

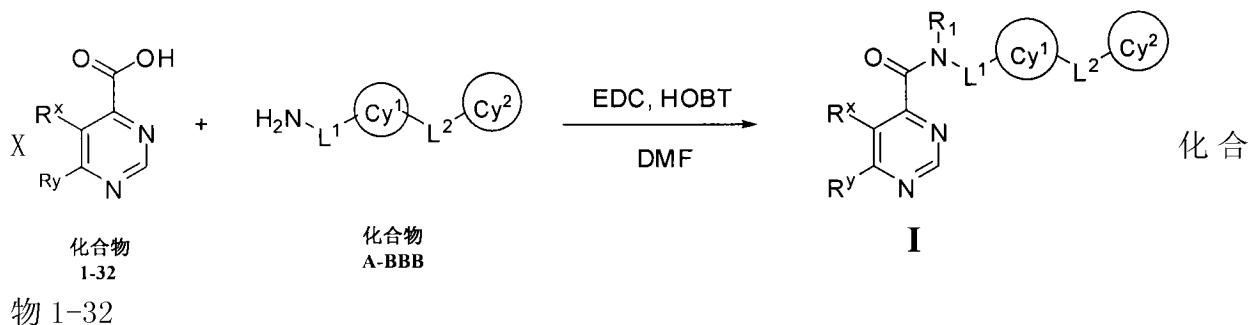


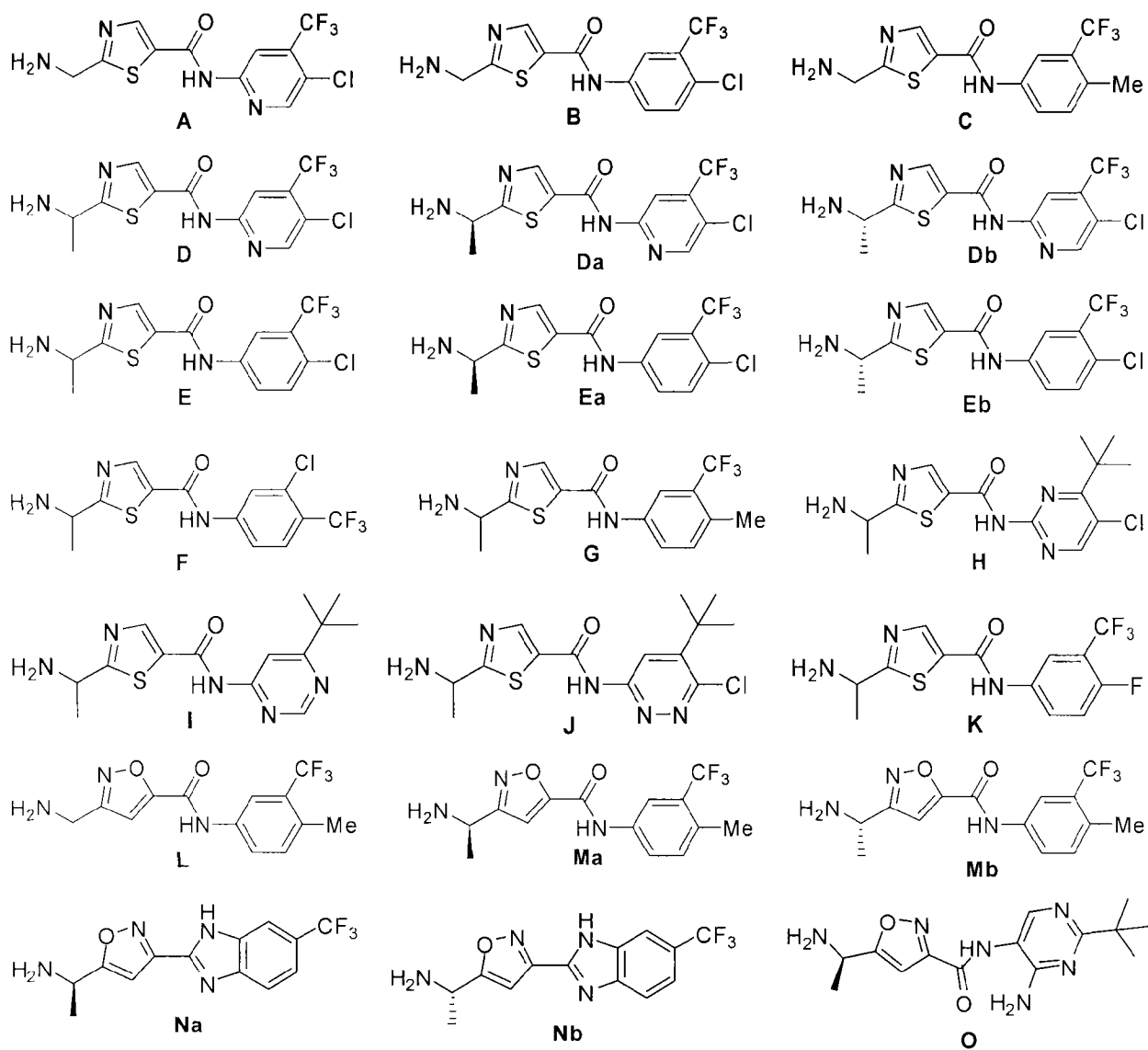
AAA

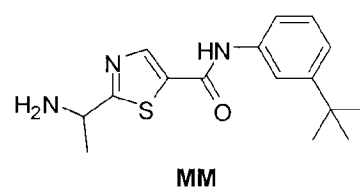
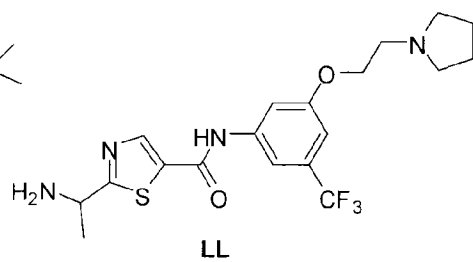
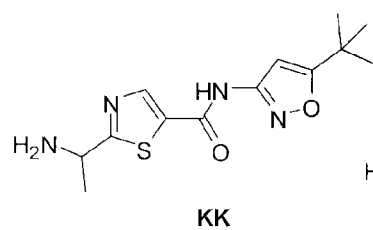
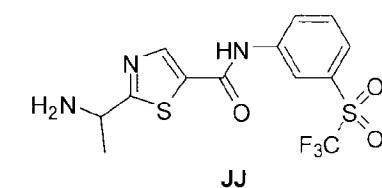
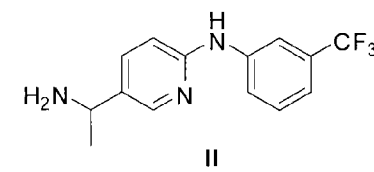
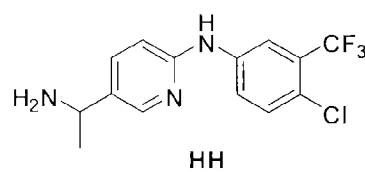
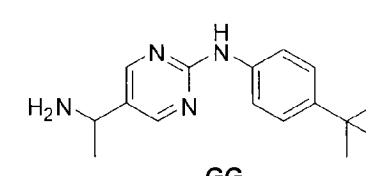
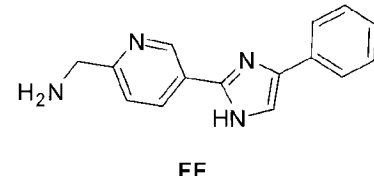
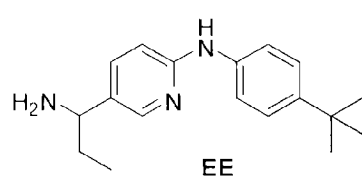
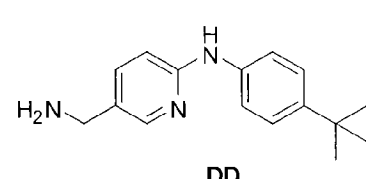
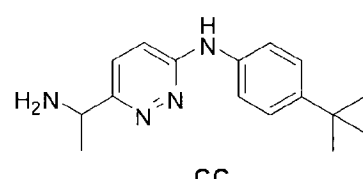
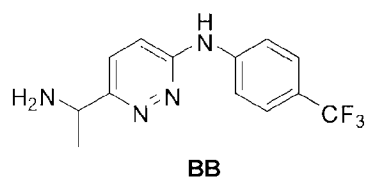
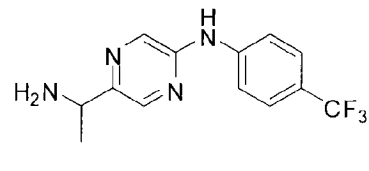
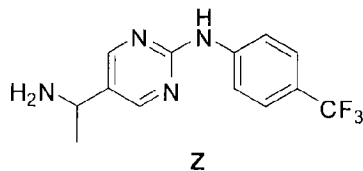
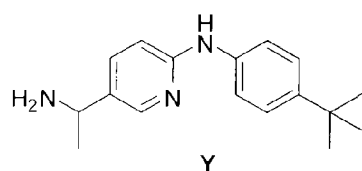
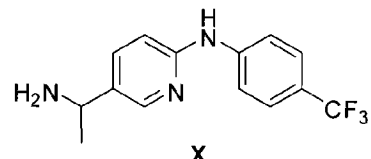
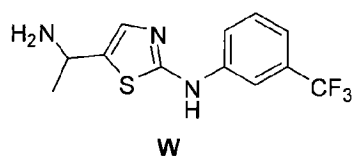
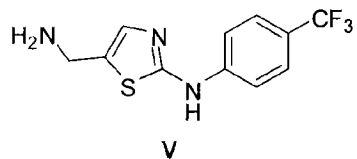
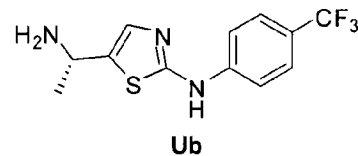
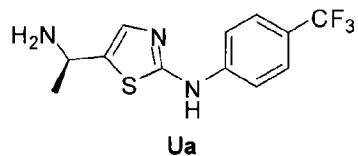
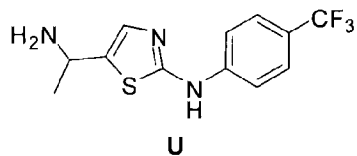
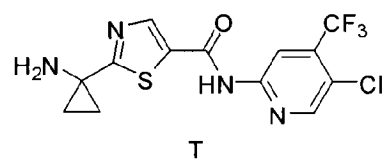
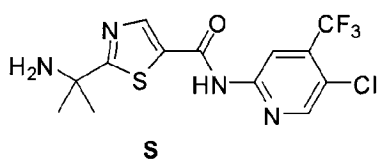
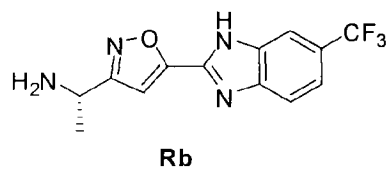
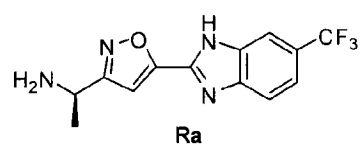
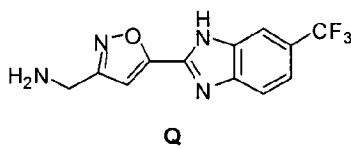
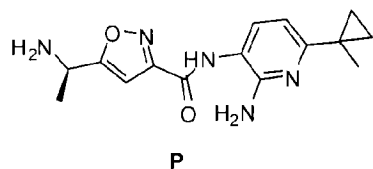
[0332] 化合物 AAA 的合成。按照方案 DD, 以 2-氯异烟酰胺替代化合物 DD.1 和以 3-三氟甲基苯胺替代 4-叔丁基苯胺, 来完成化合物 AAA 的合成。MS m/z 268 $[M+1]^+$ 。

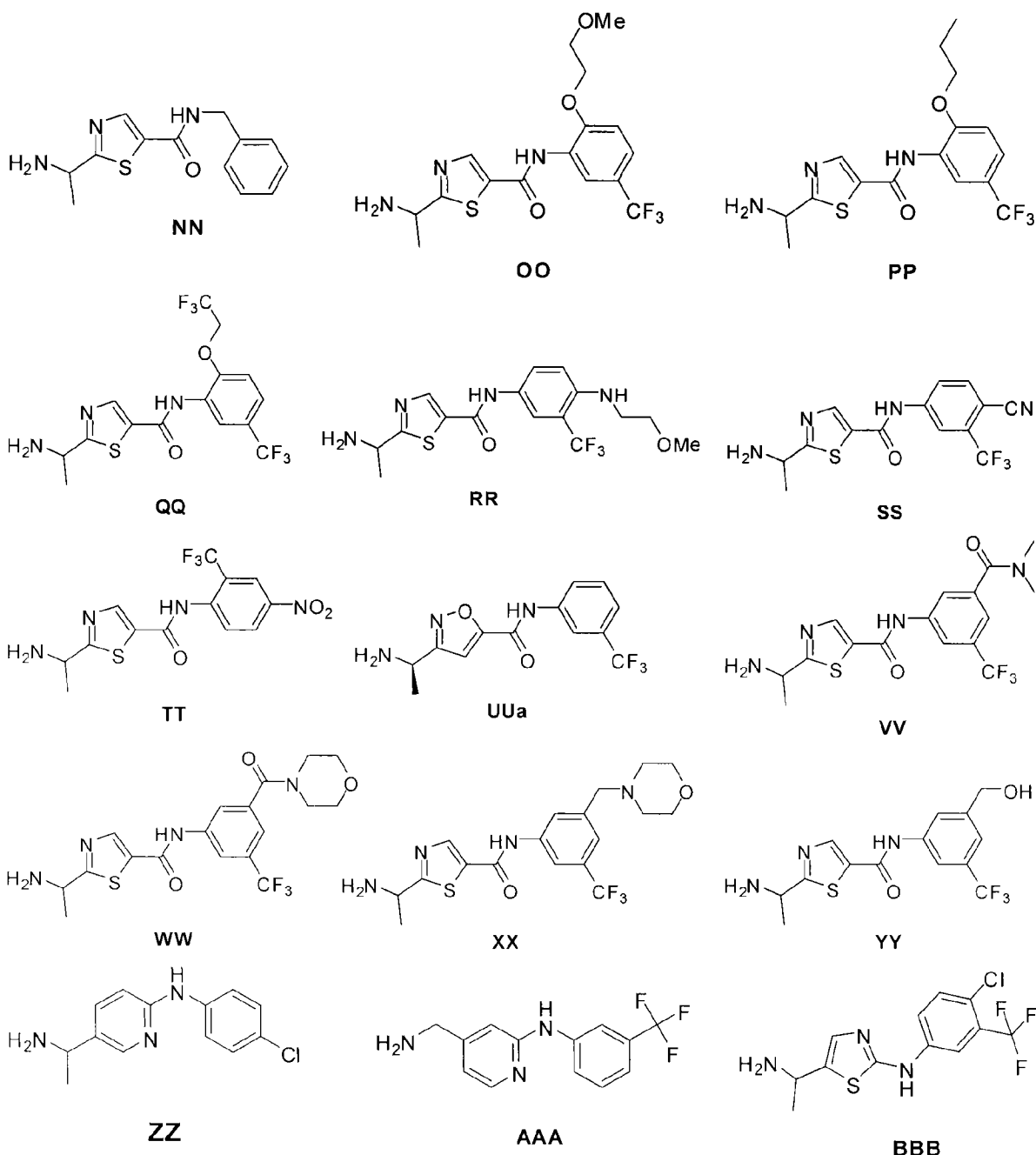


[0333] 化合物 BBB 的合成。按照方案 U, 以 4-氯-3-(三氟甲基)苯胺替代 4-三氟甲基苯胺, 来完成化合物 BBB 的合成。MS m/z 322 $[M+1]^+$ 。稠合嘧啶 (“左手侧”) 和 $-L^1-Cy^1-L^2-Cy^2$ 部分的一般偶联方案

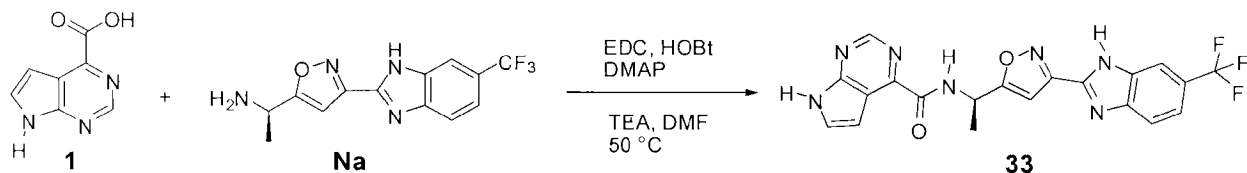






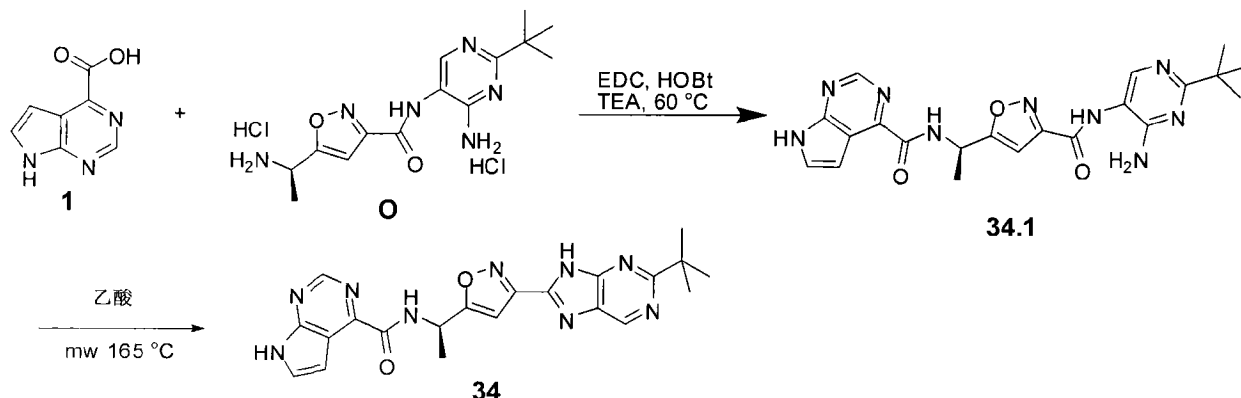


方案 33



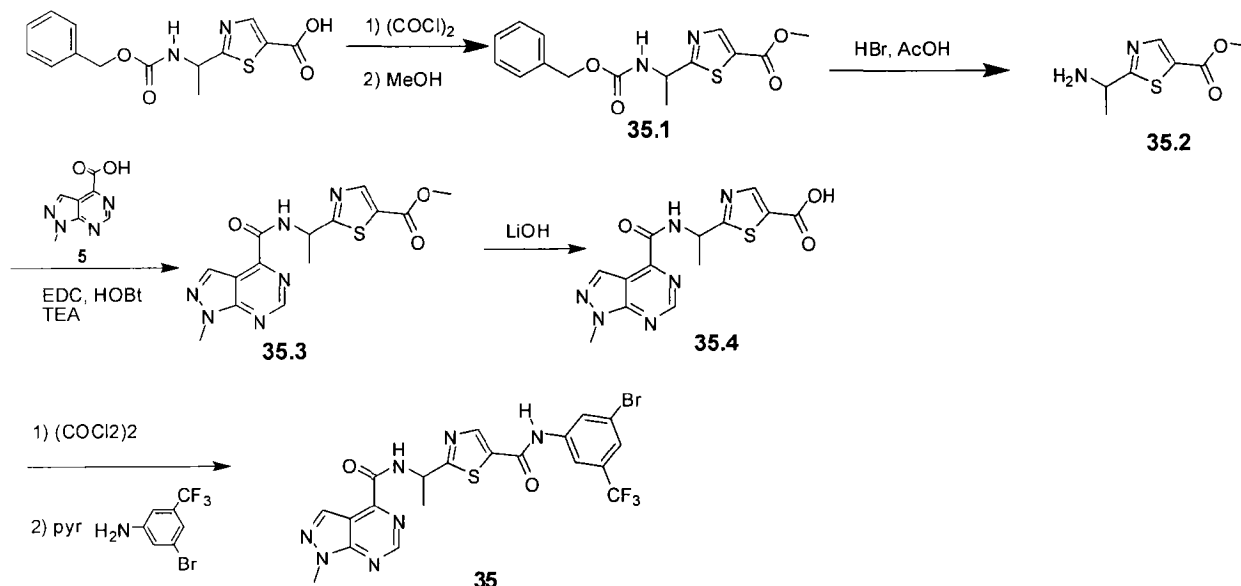
[0334] 化合物 33 的合成。向化合物 1 (60mg, 0.4mmol)、EDC (100mg, 0.55mmol)、HOBT (74mg, 0.55mmol)、DMAP (2mg, 0.02mmol) 和三乙胺 (200 μ L, 1mmol) 在 DMF 中的混合物加入化合物 Na (120mg, 0.40mmol)。将反应混合物于 50 $^{\circ}$ C 搅拌 3hr。将反应混合物用二氯甲烷稀释, 并用饱和 NaHCO_3 洗涤, 然后用 1N HCl 洗涤。除去溶剂, 残渣通过 HPLC 纯化, 得到浅黄色固体的化合物 33 (22mg)。 ^1H NMR (400.13MHz, MeOD-d_4) δ 8.68 (s, 1H), 7.80 (br. s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.46 (br. d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J = 0.9\text{Hz}$, 1H), 5.46 (q, $J = 7.4$, 1H), 1.63 (d, $J = 7.1$, 3H)。MS m/z

442[M+1]⁺。方案 34



[0335] 化合物 34.1 的合成。将化合物 1 (60mg, 0.37mmol)、EDC (106mg, 0.55mmol)、HOBt (74mg, 0.55mmol)、DMF (1mL, 0.01mol) 和三乙胺 (200 μ L, 1mmol) 在 DMF 中的混合物加热至 60 $^{\circ}$ C。10min 后, 加入化合物 0 (120mg, 0.40mmol), 以及在 50 $^{\circ}$ C 下搅拌反应混合物。2hr 后, 将反应混合物用二氯甲烷稀释, 饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 以及浓缩, 得到化合物 34.1。MS m/z 450[M+1]⁺。

[0336] 化合物 34 的合成。将化合物 34 溶于乙酸 (2.5mL, 0.044mol) 并且在微波中于 165 $^{\circ}$ C 加热 30min。在真空中除去溶剂。将粗固体预吸附在 SiO₂ 上并通过小二氧化硅塞洗脱 (二氯甲烷至 EtOAc), 得到黄色固体的化合物 34 (58mg)。¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 14.27 (br. s, 1H), 12.43 (s, 1H), 9.65 (d, J = 8.5Hz), 9.15 (br. s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 3.3, 2.4Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 3.6, 1.8Hz, 1H), 5.54 (quint., J = 7.6Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.9Hz, 1H), 1.42 (s, 1H)。MSm/z 432[M+1]⁺。方案 35



[0337] 化合物 35.1 的合成。将化合物 D.3 (10g, 33mmol)、草酰氯 (5.52mL, 65.3mmol) 和 DMF (200 μ L) 的乙腈 (100mL) 溶液于 RT 下搅拌。1hr 后, 加入 MeOH (100mL) 至反应。1.5hr 后, 在真空中除去溶剂。将残渣置于 DCM 中, 然后将其洗涤 (饱和 NaHCO₃), 干燥 (Na₂SO₄) 以及蒸发, 得到黄色油状物的化合物 35.1 (10.4g, 99%)。¹HNMR (CDCl₃, 200MHz) δ : 8.28 (s, 1H), 7.38 (s, 5H), 5.4-5.5 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.9 (s, 3H), 1.7-1.6 (d, 3H)。MS m/z 321[M+1]⁺。

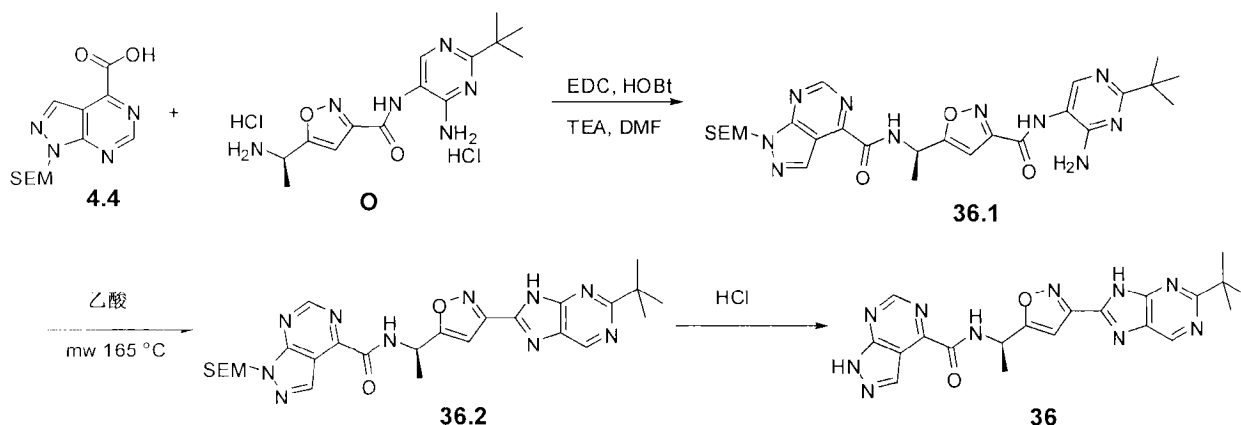
[0338] 化合物 35.2 的合成。将化合物 35.1 (8.89g, 27.7mmol) 和乙酸 (100mL) 中 4M 溴化

氢的混合物于 40℃ 下搅拌 4hr。减压干燥橙色溶液。将混合物溶于 130mL 水中并用 55mL 份的乙酸乙酯洗涤三次。将水相在冰-水浴中冷却至 0℃ 并且用 7.5mL 50% NaOH 使其碱化, 然后用氯仿萃取 3 次 (每次约 80mL)。有机层干燥 (Na_2SO_4) 和蒸发, 得到灰白色固体的化合物 35.2 (2.75g, 53%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) $\delta = 8.30$ (s, 1H), 4.21 (q, $J = 6.7\text{Hz}$, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.38 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H)。MS m/z 187 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0339] 化合物 35.3 的合成。将化合物 5 (3.2g, 18mmol)、HOBT (1g, 8mmol)、化合物 35.2 (3.36g, 18mmol) 在乙腈 (49mL) 中的混合物搅拌。然后将 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (4.9g, 26mmol) 加入至反应。5hr 后, 将反应稀释 (DCM 80mL), 洗涤 (NaHCO_3 然后 0.5N HCl), 干燥 (Na_2SO_4) 以及蒸发, 得到灰白色固体的化合物 35.3 (5.69g)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) $\delta = 10.01$ (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 5.58-5.48 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 1.72 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H)。MS m/z 347 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0340] 化合物 35.4 的合成。将化合物 35.3 (1.4g, 4.1mmol)、THF (41mL) 以及 1M LiOH (4mL) 和 MeOH (2mL) 的混合物搅拌 16hr。加入另外一半当量的 LiOH (2mL) 并且将反应再搅拌 16hr。在真空中除去溶剂, 将残渣置于水中。使溶液酸化 (1N HCl) 并且萃取 (EtOAc)。在真空中除去有机层, 得到淡黄色固体 (1.43g)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 -d) $\delta = 9.05$ (s, 1H), 8.79 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 5.72-5.62 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 1.84 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H)。MS m/z 333 $[\text{M}+1]^+$ 。

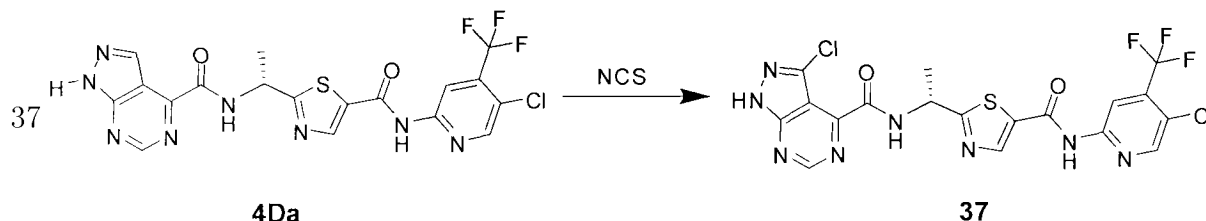
[0341] 化合物 35 的合成。将化合物 35 (100mg, 0.3mmol)、 $(\text{COCl})_2$ (51 μL , 0.6mmol) 和 DMF (一滴) 的 MeCN (0.9mL) 溶液在 RT 下搅拌。1hr 后, 在真空中除去溶剂。将残渣与 MeCN 共沸。将残渣的 MeCN 溶液加入至 3-溴-5-(三氟甲基)苯胺 (43 μL , 0.3mmol) 的吡啶 (243 μL) 溶液。1hr 后, 在真空中除去溶剂。然后将残渣溶解 (DCM), 以及将有机层洗涤 (NaHCO_3 然后 30% HCl), 干燥 (Na_2SO_4) 和蒸发, 得到黄色油状物的化合物 35 (89mg, 54%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) = 9.04 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (br. s., 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.66 (quin, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 4.19 (s, 3H), 1.86 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H)。MS m/z 554 $[\text{M}+1]^+$ 。方案 36



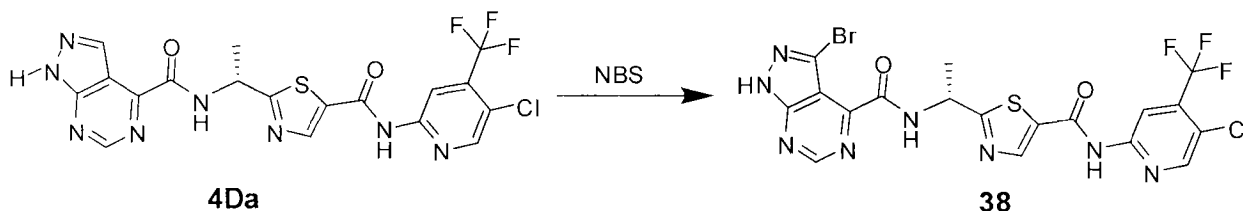
[0342] 化合物 36.1 的合成。在 RT 下搅拌化合物 4.4 (300mg, 1mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (280mg, 1.4mmol)、1-羟基苯并三唑 (40mg, 0.3mmol)、化合物 0 (293mg, 0.961mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (335 μL , 1.92mmol) 在乙腈 (2mL) 中的混合物。1hr 后, 将反应混合物用二氯甲烷稀释, 用饱和 NaHCO_3 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 和浓缩。

将残渣置于乙酸 (5mL, 0.09mol) 中并且将该溶液在微波中于 160°C 加热 25min。除去溶剂, 得到粗化合物 36.1, 其不需另外纯化即可使用。

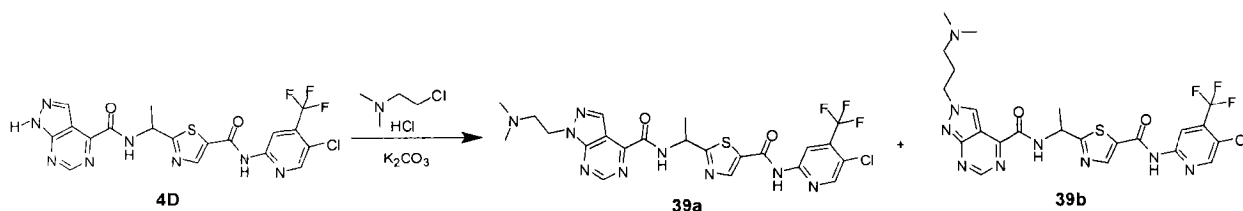
[0343] 化合物 36 的合成。在 70°C 下加热粗化合物 36.1 (0.96mmol) 和 4M 盐酸的 1,4-二噁烷 (3mL) 溶液。1hr 后, 除去溶剂, 残渣通过 HPLC 纯化, 得到灰白色固体的化合物 36 (34mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 9.89 (d, J = 8.5Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.56 (m, 1H), 1.72 (d, J = 7.2Hz, 3H), 1.42 (s, 19H)。MS m/z 433 [M+1]⁺。方案



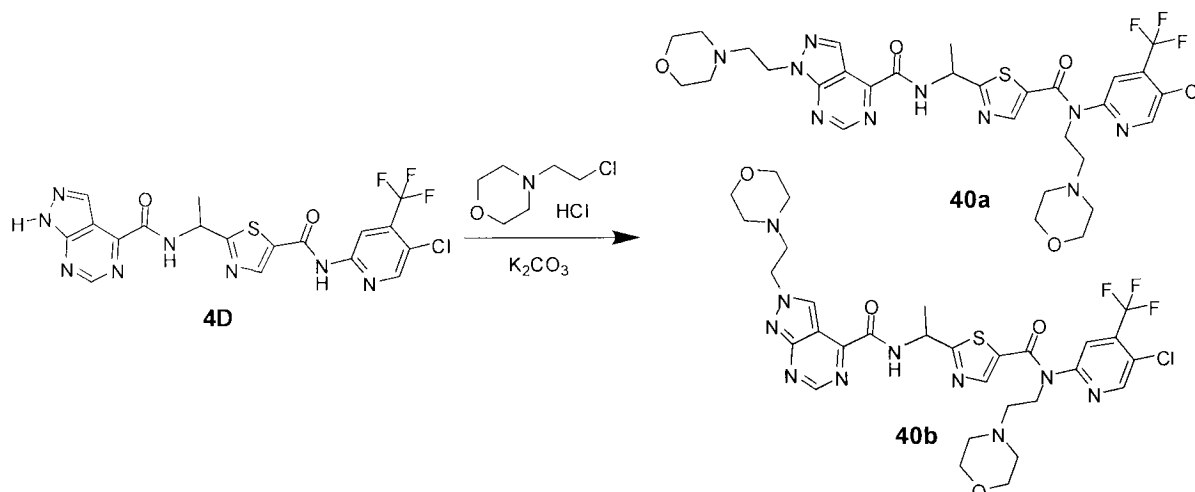
[0344] 化合物 37 的合成。将化合物 4Da (20mg, 0.04mmol) 和 N-氯琥珀酰亚胺 (40mg, 0.3mmol) 的乙腈 (500 μL) 溶液在微波中于 140°C 加热 60min。将反应混合物用 MeOH 稀释并且通过 HPLC 纯化, 得到化合物 37 (3.1mg)。¹H NMR (400.13MHz, CDCl₃) δ 10.79 (brs, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.61 (brs, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 5.72 (dq, J = 8.0, 7.0Hz, 1H), 1.87 (d, J = 7.0Hz, 3H)。MS m/z 531 [M+1]⁺。方案 38



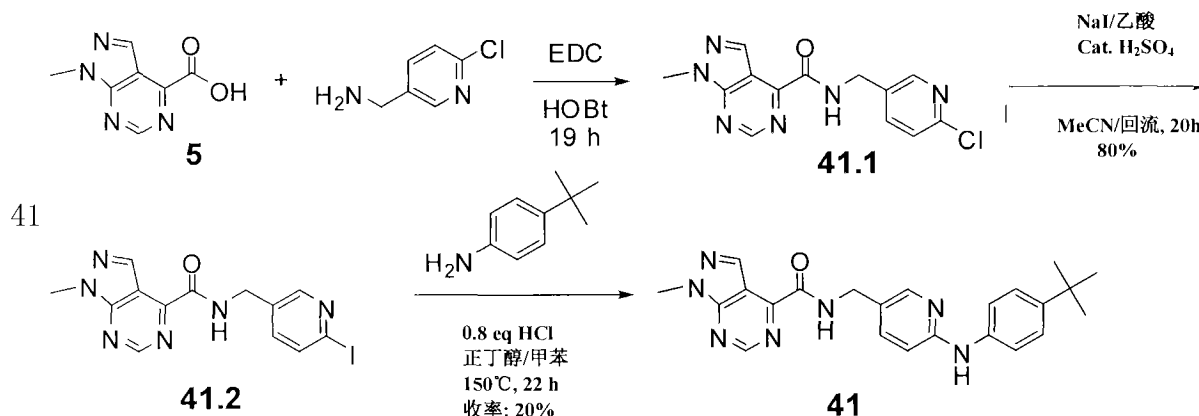
[0345] 化合物 38 的合成。将化合物 4Da (20mg, 0.04mmol) 和 N-溴琥珀酰亚胺 (20mg, 0.1mmol) 在乙腈 (1mL, 0.02mol) 中的混合物在微波中于 100°C 加热 10min。反应混合物通过 HPLC 纯化, 得到白色固体的化合物 38 (8.4mg)。¹H NMR (400.13MHz, DMSO-d₆) 14.77 (s, 1H), 11.78 (s, 1H), 9.83 (d, J = 8.0Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 5.52 (dq, J = 8.0, 7.0Hz, 1H), 1.69 (d, J = 7.0Hz, 1H)。MS m/z 575 [M+1]⁺。方案 39



[0346] 化合物 39a 和 39b 的合成。将 2-氯-N,N-二甲基乙胺盐酸盐 (210mg, 1.4mol)、化合物 4D (600mg, 1.0mol) 和 K₂CO₃ (834mg, 6.04mmol) 在 DMF (9mL) 中的混合物加热 (60°C) 过夜。过滤反应并且通过 HPLC 纯化, 得到化合物 39a 和 39b。化合物 39a ¹H NMR (400.13MHz, DMSO-d₆) 11.77 (s, 1H), 10.55 (brs, 1H), 10.06 (d, J = 7.7Hz, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 5.54 (dq, J = 8.4, 7.4Hz, 1H), 4.96 (t, J = 6.4, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.57 (s, 6H), 1.73 (d, J = 7.4Hz, 3H)。MS m/z 568 [M+1]⁺。化合物 39b ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) d = 11.77 (s, 1H), 10.45 (br. s., 1H), 10.01 (d, J = 8.1Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 5.52 (dq, J = 7.0, 8.0Hz, 1H), 5.07 (t, J = 6.1Hz, 2H), 3.78 (q, J = 6.0Hz, 2H), 2.82 (d, J = 4.5Hz, 6H), 1.72 (d, J = 6.9Hz, 3H)。MS m/z

568[M+1]⁺。方案 40

[0347] 化合物 40a 和 40b 的合成。将 4-(2-氯乙基)吗啉-4-鎓氯化物 (112mg, 0.604mmol)、化合物 4D (100mg, 0.20mmol) 和 K_2CO_3 (139mg, 1.01mmol) 在 DMF (2mL) 中的混合物加热 (60°C) 过夜。反应混合物过滤并且通过 HPLC 纯化, 得到化合物 40a (58mg) 和化合物 40b (22mg)。化合物 40a 1H NMR: (400.13MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 5.65 (dq, $J = 8.1, 7.0$ Hz, 1H), 4.84 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.56 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.79 (m, 8H), 3.24 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.04 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.83 (m, 4H), 2.76 (m, 4H), 1.84 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。MS m/z 723[M+1]⁺。化合物 40b 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.75 (d, $J = 8.08$, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 5.66-5.57 (m, 1H), 4.95-4.83 (m, 2H), 4.69-4.58 (m, 2H), 3.89-3.73 (m, 8H), 3.38 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.11 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.88-2.83 (m, 4H), 2.81-2.76 (m, 4H), 1.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。MS m/z 723[M+1]⁺。方案

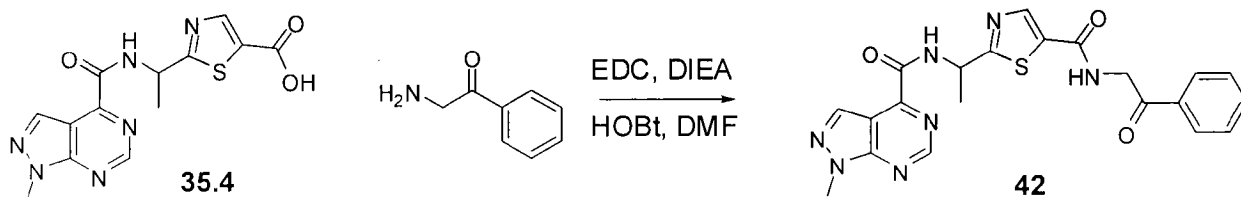


[0348] 化合物 41.1 的合成。向化合物 5 (1.33g, 7.5mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (6mL) 溶液加入 1-羟基苯并三唑 (0.760g, 5.6mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (1.79g, 9.4mmol) 以及 4-甲基吗啉 (0.99mL, 9.0mmol)。然后向所形成的棕色溶液加入 6-氯-吡啶-3-基-甲胺 (1.30g, 9.0mmol)。搅拌 19hr 后, 浓缩反应混合物, 以及该溶液在 RT 下变为固体。向该固体加入 30mL 异丙醇, 得到淡黄色固体悬浮液, 其通过过滤进行收集, 得到化合物 41.1。m/z 303[M+1]

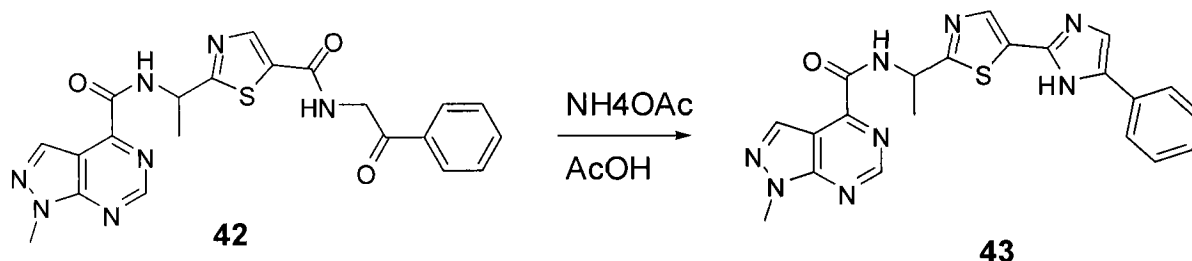
[0349] 化合物 41.2 的合成。向化合物 41.1 (0.60g, 2.0mmol)、乙酸 (0.450mL, 7.91mmol) 和碘化钠 (1.33mg, 8.91mmol) 在乙腈 (24mL) 中的悬浮液加入硫酸 (0.042mL, 0.792mmol)。

将反应混合物在 90℃ 下回流 70hr, 粗产物通过制备型 HPLC 纯化, 得到化合物 41. 2 (620mg, 80%)。m/z 395[M+1]⁺。

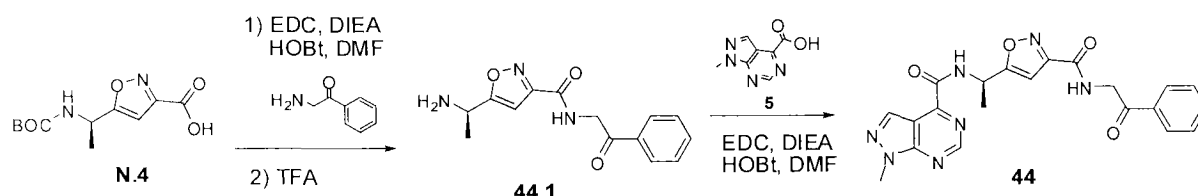
[0350] 化合物 41 的合成。向反应管形瓶装入化合物 41. 2 (20mg, 0.04mmol)、4-叔丁基-苯胺 (0.026mL, 0.166mmol)、1-丁醇 (2.0mL)、甲苯 (1.0mL) 和 4M HCl 的 1,4-二噁烷 (0.0083mL, 0.03mmol) 溶液。在 150℃ 搅拌 22hr 后, 粗产物通过制备型 HPLC 纯化, 得到化合物 41 (3mg, 20%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.70 (t, J = 6.3Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.14-7.91 (m, 2H), 7.77-7.64 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.8Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.8Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.3Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.19 (s, 9H); m/z 416[M+1]⁺。方案 42



[0351] 化合物 42 的合成。在反应中将化合物 35. 4 (40mg, 0.120mmol)、2-氨基-1-苯乙酮 HCl (22.7mg, 0.13mmol)、1-羟基苯并三唑 (16mg, 0.1204mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (2mL)。将形成的溶液在 RT 下搅拌 5min, 其后加入 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (28mg, 0.14mmol), 然后加入 N,N-二异丙基乙胺 (16mg, 0.12mmol)。将形成的反应混合物在 RT 下搅拌 16hr。反应混合物用 50mL EtOAc 稀释并且 3x 水 1x 盐水洗涤, 然后经 Na₂SO₄ 干燥。在真空中除去溶剂。将残渣置于 EtOAc 中并且通过 SiO₂ 塞用 EtOAc 洗脱进行过滤, 得到 50mg 化合物 42。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ = 9.02 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.24-8.19 (m, 1H), 7.93 (d, J = 7.1Hz, 2H), 7.59-7.50 (m, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 5.53 (q, J = 7.1Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 1.71 (d, J = 7.1Hz, 3H)。方案 43

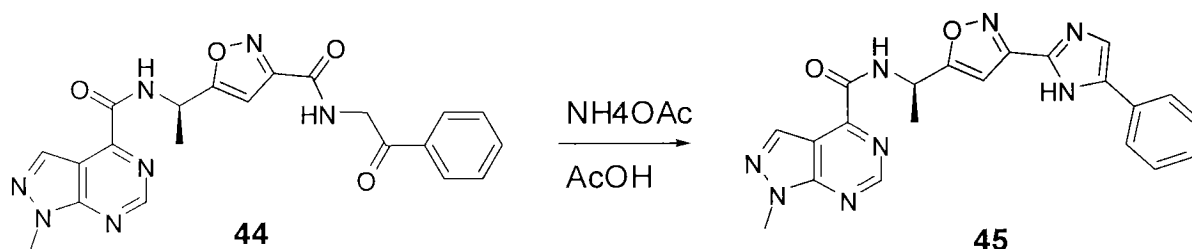


[0352] 化合物 43 的合成。在 5mL 微波反应管形瓶内, 将化合物 42 (50mg, 0.11mmol) 和乙酸铵 (43mg, 0.56mmol) 置于乙酸 (2.0mL) 中。将反应密封, 然后将反应以 200 瓦、175℃ 微波处理 15 分钟。冷却后, 用 50mL 饱和 Na₂CO₃ 和 75mL EtOAc 猝灭反应混合物。然后 2x Na₂CO₃ 1x 盐水洗涤反应混合物并且经 Na₂SO₄ 干燥。旋转蒸发溶剂, 得到黄色油状物。将该黄色油状物通过制备型反相 HPLC (10% -90% CH₃CN/ 水 0.1% TFA) 纯化, 得到 15mg 化合物 43。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ = 9.05-9.01 (m, 1H), 8.55-8.51 (m, 1H), 8.33-8.28 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.1Hz, 2H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 1H), 5.59 (q, J = 7.1Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 1.76 (d, J = 7.1Hz, 3H)。MS m/z 431[M+1]⁺。方案 44



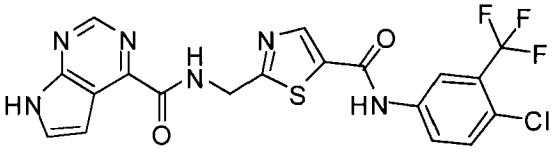
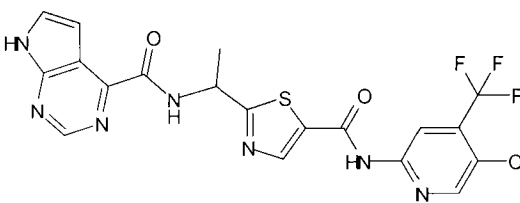
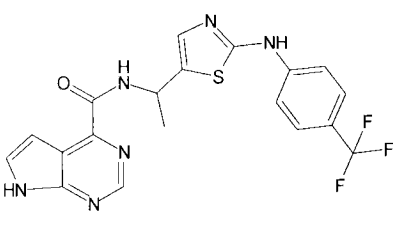
[0353] 化合物 44.1 的合成。在 10mL 管形瓶内,将化合物 N.4 (136mg, 0.530mmol)、2-氨基-1-苯乙酮 HCl (100mg, 0.58mmol)、1-羟基苯并三唑 (72mg, 0.53mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (92 μ L, 0.530mmol) 置于 N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 中,接着加入 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (122mg, 0.636mmol)。然后将所形成的反应混合物在 RT 下搅拌 16hr。16h 后将反应混合物用 100mL EtOAc 稀释以及 2x75mL 饱和 NaHCO₃、1x75mL 盐水洗涤并且将 EtOAc 层经 Na₂SO₄ 干燥。然后在真空中除去 EtOAc。MS m/z 317 (M-56)⁺。将残渣 (40mg, 0.107mmol) 置于三氟乙酸 (1mL, 10mmol) 中并在 RT 下搅拌。3hr 后,在真空中除去 TFA,得到油状物的化合物 44.1 (21mg)。

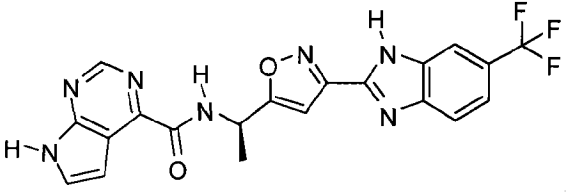
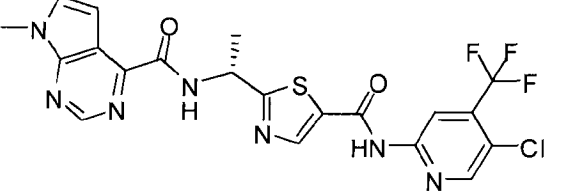
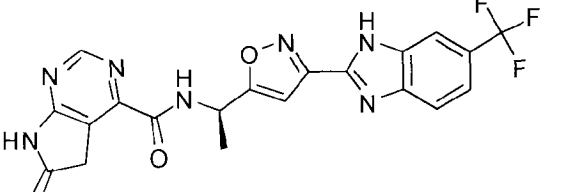
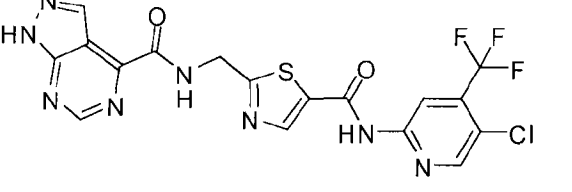
[0354] 化合物 44 的合成。将 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (0.0246g, 0.128mmol) 加入至化合物 44.1 (0.0210g, 0.118mmol)、1-羟基苯并三唑 (0.0144g, 0.107mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.0276g, 0.214mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (1mL, 10mmol) 溶液。18hr 后,将反应混合物用 EtOAc 稀释,1x 饱和 Na₂CO₃、1x 水、1x 盐水洗涤并且将有机层经 Na₂SO₄ 干燥。在真空中除去 EtOAc,将所形成的残渣用 MeOH 研制,得到化合物 44 (22mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.84 (d, J = 8.6Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.97 (t, J = 5.8Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.1Hz, 2H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.50 (t, 1H), 4.77 (d, J = 5.6Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 1.67 (d, 3H)。MS m/z 434 [M+1]⁺。方案 45

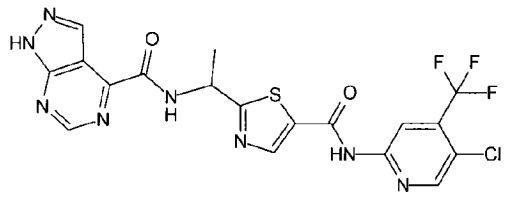
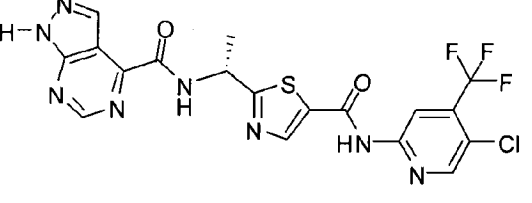
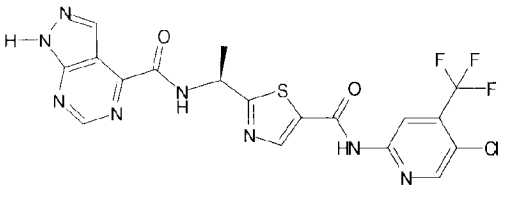
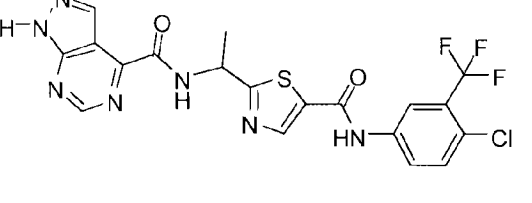


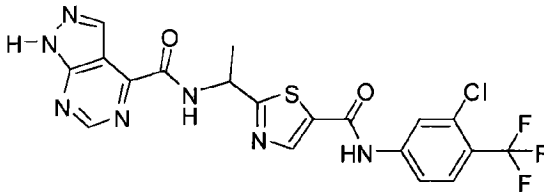
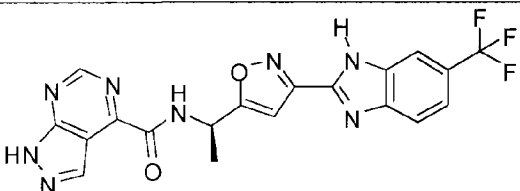
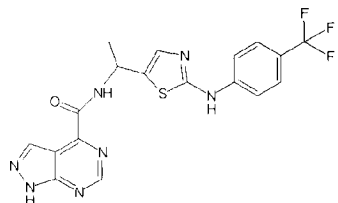
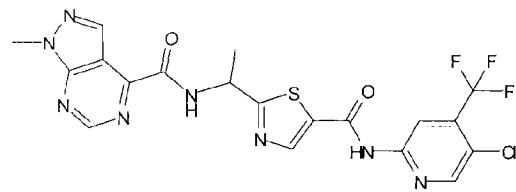
[0355] 化合物 45 的合成。在 5mL 微波反应管形瓶内,将化合物 44 (15mg, 0.035mmol) 和乙酸铵 (13mg, 0.173mmol) 置于乙酸 (1.0mL) 中。密封反应并且在 RT 下搅拌 5min。然后将反应以 200 瓦 175 $^{\circ}$ C 微波处理 15 分钟。用 75mL EtOAc 稀释反应并且用 50mL 饱和 Na₂CO₃ 猝灭反应。然后用 1x35mL 饱和 Na₂CO₃、1x35mL 水和 1x20mL 盐水洗涤有机层。然后将有机层经 Na₂SO₄ 干燥并且在真空中除去 EtOAc。所形成的棕色残渣然后通过制备型 HPLC (10% -90% CH₃CN/水 0.1% TFA 酸方法) 纯化,得到化合物 45 (3.5mg 19%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.87 (d, J = 8.6Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.84 (d, J = 5.6Hz, 3H), 7.39 (t, J = 7.6Hz, 2H), 7.29-7.23 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.57-5.47 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.70 (d, 3H)。MS m/z 415 [M+1]⁺。

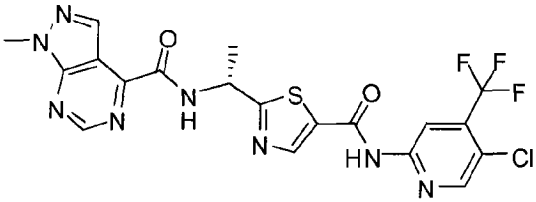
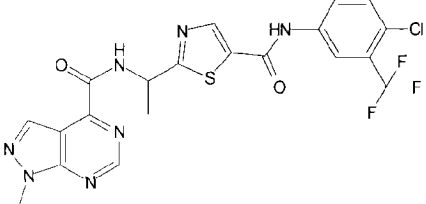
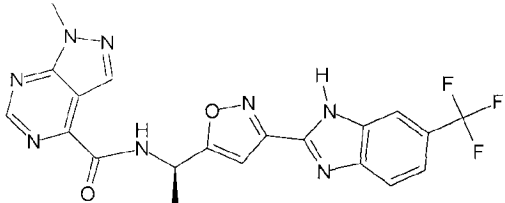
[0356] 在表 1 中提供的本发明的化合物使用相应的酸 (化合物 1-32) 和胺 (化合物 A-BBB) 通过在化合物 33 的合成中描述的类似方法进行制备。表 1

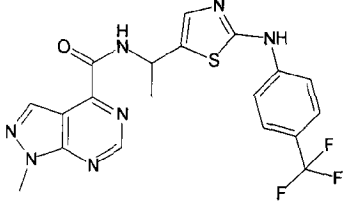
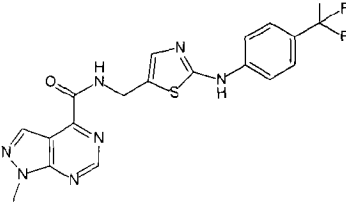
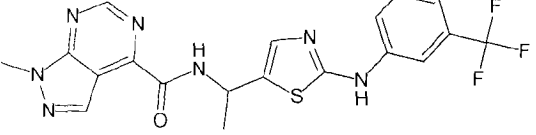
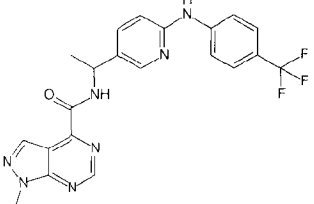
编号	结构	特征数据
1B		<p>¹H-NMR: (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 12.45 (s, 1 H), 10.72 (s, 1 H), 9.96 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.23 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.02 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 9.0 Hz), 7.05 (dd, J = 3.5, 1.5 Hz, 1 H), 4.85 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), MS: <i>m/z</i> 481 [M+1]⁺.</p>
1D		<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.45 (br. s., 1 H), 11.74 (s, 1 H), 9.74 (br. s., 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.76 (br. s., 1 H), 8.75 (br. s., 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.76 (br. s., 1 H), 5.56 - 5.45 (m, 1 H), 1.71 (d, J = 6.8 Hz, 3 H). MS <i>m/z</i> 496 [M+1]⁺.</p>
1U		<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 12.38 (bs, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.39-5.36 (m, 1H), 1.64 (d, J = 7 Hz, 3H); <i>m/z</i> 433 [M+1]⁺.</p>

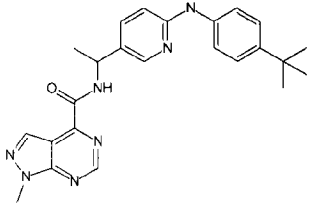
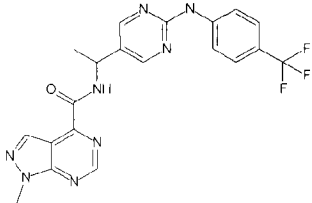
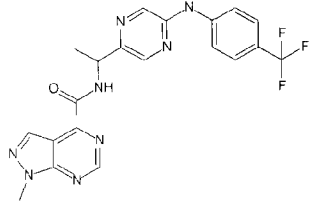
编号	结构	特征数据
1Na		<p>¹H NMR (400.13 MHz, MeOD-d₄) δ 8.68 (s, 1 H), 7.80 (br. s, 1 H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.45 (br. d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.448 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 5.46 (q, J = 7.4, 1 H), 1.63 (d, J = 7.1, 3 H). MS <i>m/z</i> 442 [M+1]⁺.</p>
2Da		<p>¹H NMR: (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 11.75 (s, 1H), 9.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.76 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.81 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.50 (dq, J = 8.1, 7.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.72 (d, J = 7.1 Hz, 3H) MS: <i>m/z</i> 510 [M+1]⁺.</p>
3Na		<p>¹H NMR (400.13 MHz, MeOD-d₄) δ 8.77 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.93 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 5.57 (q, J = 7.3 Hz, 1 H), 1.78 (d, J = 7.3 Hz, 3H) <i>m/z</i> 458 [M+1]⁺.</p>
4A		<p>MS <i>m/z</i> 483 [M+1]⁺.</p>

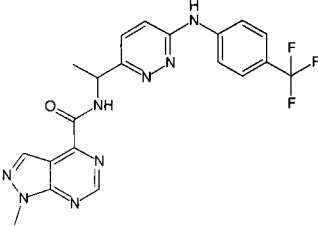
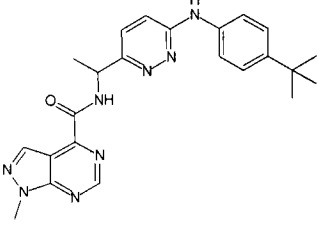
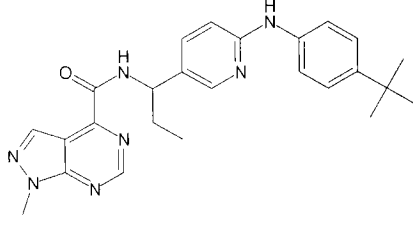
编号	结构	特征数据
4D		¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ = 9.12 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 5.70 - 5.62 (m, 1 H), 1.84 (d, J = 7.1 Hz, 3 H). MS m/s 497 [M+1] ⁺ .
4Da		¹ H NMR: (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.41 (s, 1H), 11.75 (s, 1H), 9.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.62 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 5.53 (dq, J = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 7.1 Hz, 3H), MS m/z 497 [M+1] ⁺ .
4Db		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.97 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 5.58 - 5.48 (m, 1 H), 1.73 (d, J = 7.1 Hz, 3 H). MS m/z 497 [M+1] ⁺ .
4E		¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.43 (s, 1 H), 10.34 (s, 1 H), 10.01 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 9.18 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.03 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.55 (dq, J = 8.0,

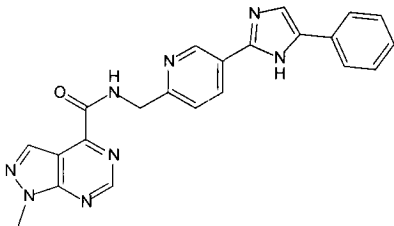
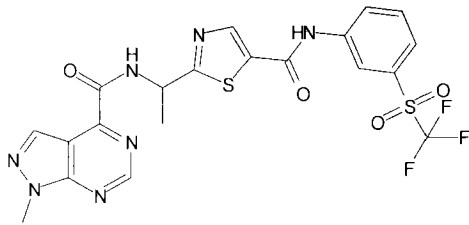
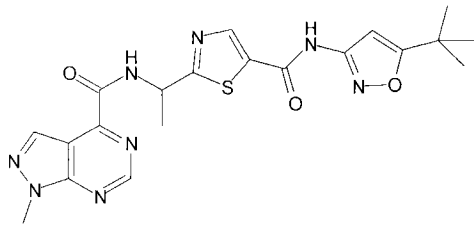
编号	结构	特征数据
		7.2 Hz, 1 H), 1.73 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). MS m/z 496 [M+1] ⁺ .
4F		¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.04 (br. s, 1H), 10.80 (s, 1 H), 10.01 (d, J = 8.5, 2 H), 9.18 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.56 (s, 1H), 8.1 (br. s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.85 (d, J = 1.6, 1 H), 5.55 (dq, J = 8.1, 6.5, 1 H), 1.74 (d, J = 7.1, 3 H). MS: m/z 496 [M+1] ⁺ .
4Na		¹ H NMR (400.13 MHz, MeOH-d ₄) 9.09 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 5.66 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 1.82 (d, J = 7.1 Hz, 3 H). MS m/z 443 [M+1] ⁺ .
4U		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 14.30 (bs, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.39-5.36 (m, 1H), 1.64 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 434 [M+1] ⁺ .
5D		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ= 11.75 (s, 1 H), 10.01 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.76 (d, J =

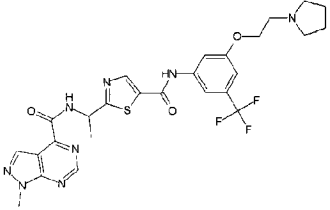
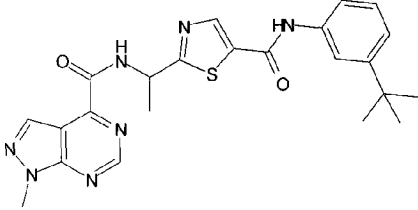
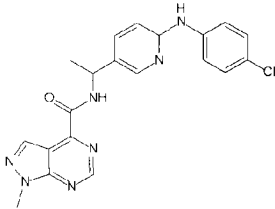
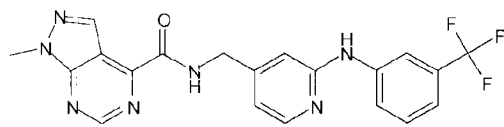
编号	结构	特征数据
		2.3 Hz, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 5.58 - 5.49 (m, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 1.73 (d, J = 7.1 Hz, 3 H) MS <i>m/z</i> 511 [M+1] ⁺ .
5Da		¹H NMR: (400.13 MHz, CDCl ₃) δ 9.08 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 5.70 (dq, J = 8.0, 7.0 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 1.87 (d, J = 7.0 Hz, 3H). MS <i>m/z</i> 511 [M+1] ⁺ .
5E		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.73 (s, 1H), 10.03 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.54- 5.51 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.72 (d, J = 5.0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 510 [M+1] ⁺ .
5Na		¹H NMR (400MHz ,CDCl ₃) δ = 8.96 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 7.94 (br. s., 1 H), 7.69 (br. s., 1 H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 5.66 - 5.55 (m, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 1.75 (d, J = 7.1 Hz, 3 H). MS <i>m/z</i> 457 [M+1] ⁺ .

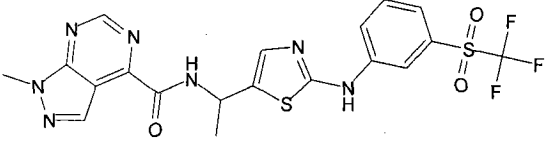
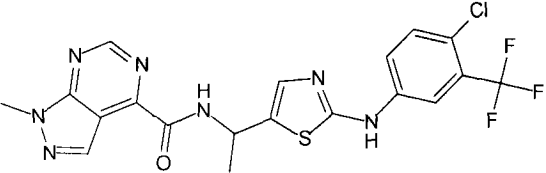
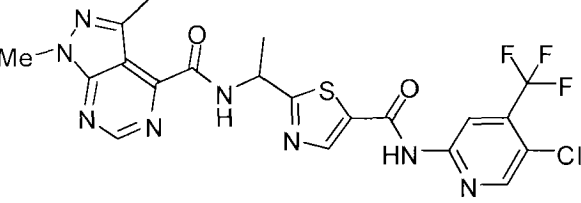
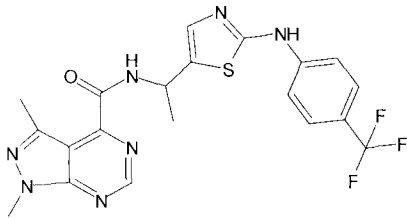
编号	结构	特征数据
5U		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.48 (s, 1H), 9.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.40-5.36 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 1.65 (d, J = 7 Hz, 3H)
5V		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.48 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.59 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H); <i>m/z</i> 434 [M+1] ⁺ .
5W		<i>m/z</i> 448 [M+1] ⁺ .
5X		¹H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) d = 9.53 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 9.49 (s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.30 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.78 (dd, J = 2.5, 8.6 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 5.22 (quin, J = 7.3 Hz, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 1.59 (d, J = 6.6 Hz, 3 H); <i>m/z</i> 442 [M+1] ⁺ .

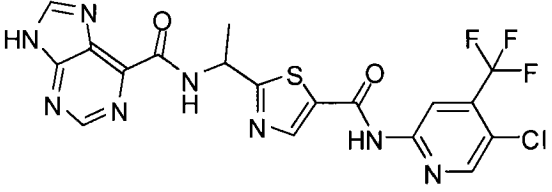
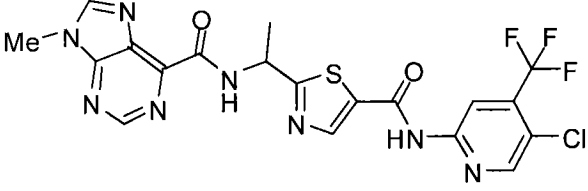
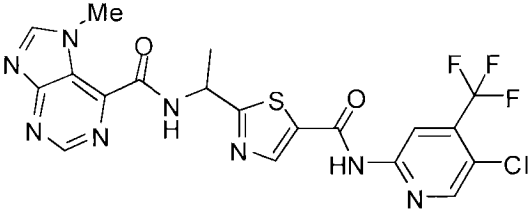
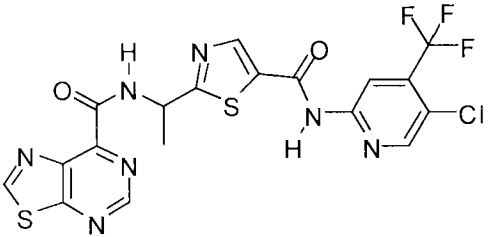
编号	结构	特征数据
5Y		<p>¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ = 9.45 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.21 - 8.17 (m, 1 H), 7.67 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1 H), 7.57 - 7.47 (m, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.29 - 7.20 (m, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.78 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 5.18 (quin, J = 7.3 Hz, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 1.57 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.25 (s, 9 H); m/z 430 [M+1]⁺.</p>
5Z		<p>¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ = 10.10 (s, 1 H), 9.63 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 8.66 (s, 2 H), 8.60 (s, 1 H), 8.01 - 7.92 (m, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.65 - 7.56 (m, J = 8.7 Hz, 2 H), 5.23 (quin, J = 7.4 Hz, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 1.62 (d, J = 7.2 Hz, 3 H); m/z 443 [M+1]⁺.</p>
5AA		<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.90 (s, 1H), 9.31 (d, J=4 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.32 (d, J=15 Hz, 2H), 7.88 (d, J=10 Hz, 2H), 7.62 (d, J=5 Hz, 2H), 5.30 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 1.58 (d, J=5 Hz, 3H); m/z 443 [M+1]⁺.</p>

编号	结构	特征数据
5BB		<p>¹H-NMR (DMSO- D₆, 500 MHz) δ 9.1 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 7.9 (d, J=10 Hz, 2H), 7.6 (d, J=10 Hz, 3H), 7.2 (d, J=10 Hz, 1H), 5.3 (m, 1H), 4.1 (s, 3H), 1.6 (s, 3H); m/z 443 [M+1]⁺.</p>
5CC		<p>¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 9.19 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.39- 7.28 (m, 5H), 7.07 (d, J=9 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.43-5.40 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 1.74 (d, J=7 Hz, 3H), 1.32 (s, 9H); m/z 431[M+1]⁺.</p>
5EE		<p>¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.49 - 9.43 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J = 2.5, 8.7 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.25 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.25 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 4.98 - 4.77 (m, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 2.12 - 1.95 (m, 1 H), 1.94 - 1.78 (m, 1 H), 1.25 (s, 9 H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3 H); m/z 444 [M+1]⁺.</p>

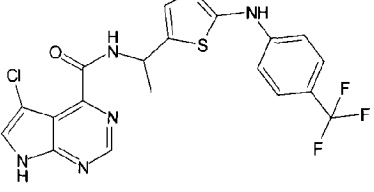
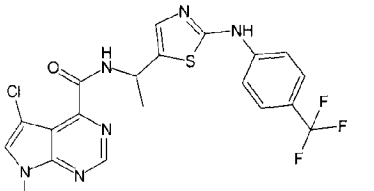
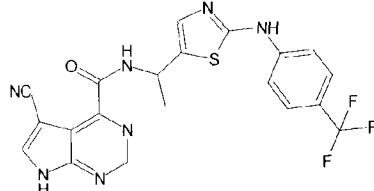
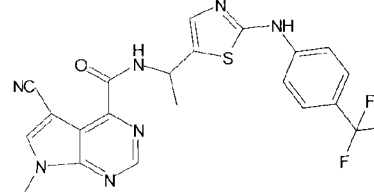
编号	结构	特征数据
5FF		<p>¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.85 (t, J = 6.1 Hz, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 9.19 - 9.12 (m, 1 H), 8.67 - 8.59 (m, 1 H), 8.43 - 8.30 (m, 1 H), 8.02 (br. s., 1 H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.39 - 7.30 (m, 1 H), 4.76 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 4.20 - 4.05 (m, 3 H) MS 411[M+]⁺.</p>
5JJ		<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.89 (s, 1H), 10.02 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.56 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 2H), 5.54-5.51 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.73 (d, J = 5.0 Hz, 3H); m/z 540 [M+]⁺.</p>
5KK		<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11.62 (s, 1H), 9.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.48-5.45 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.69 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H); m/z 455 [M+]⁺.</p>

编号	结构	特征数据
5LL		m/z 589 $[M+1]^+$.
5MM		^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 10.29 (s, 1 H), 9.98 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 7.68 - 7.62 (m, 1 H), 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.27 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.18 - 7.09 (m, 1 H), 5.62 - 5.45 (m, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 1.73 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.28 (s, 9 H); m/z 464 $[M+1]^+$.
5NN		^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 9.56 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 9.18 - 9.12 (m, 1 H), 8.61 - 8.56 (m, 1 H), 8.18 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.87 (dd, J = 2.3, 8.8 Hz, 1 H), 7.65 - 7.58 (m, 2 H), 7.37 - 7.29 (m, 2 H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.21 (quin, J = 7.3 Hz, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 1.57 (d, J = 7.0 Hz, 3 H).
500		^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 9.87 (t, 1 H), 9.53 (br. s., 1 H), 9.20 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.16 (br. s., 1 H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.56 -

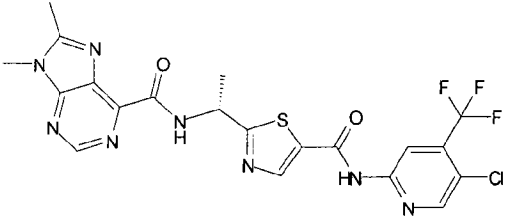
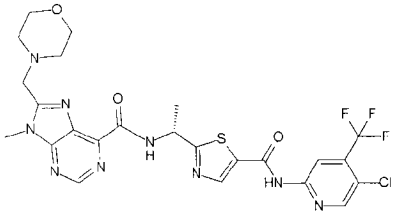
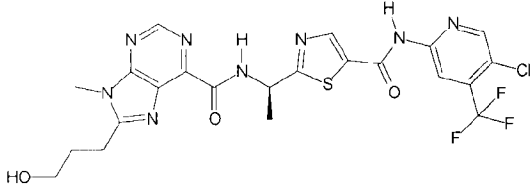
编号	结构	特征数据
		7.36 (m, 1 H), 7.20 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 6.93 - 6.75 (m, 2 H), 4.53 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.12 (s, 3 H); m/z 428 $[M+1]^+$.
5PP		m/z 512 $[M+1]^+$.
5BBB		m/z 482 $[M+1]^+$.
6D		$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 11.77 (s, 1H), 9.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 5.52 (dq, 8.0 7.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.70 (d, J = 7.0 Hz, 3H) MS m/z 525 $[M+1]^+$.
6U		$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10.49 (s, 1H), 9.44 (d, J = 8 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 5.39-5.36 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.63 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 462 $[M+1]^+$.

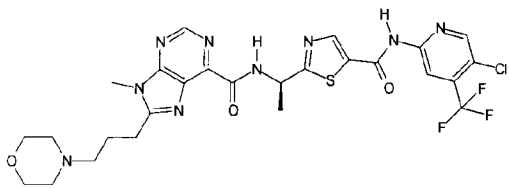
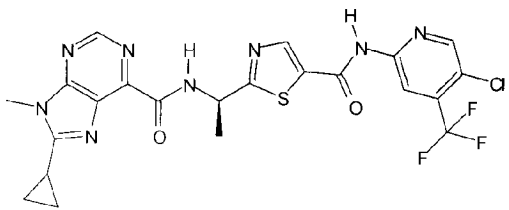
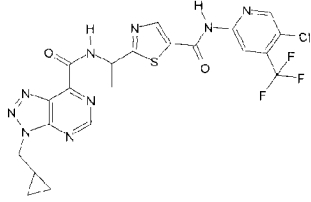
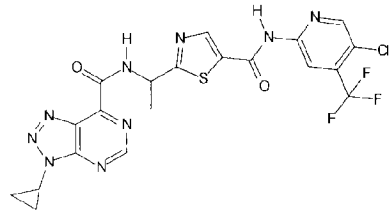
编号	结构	特征数据
7D		MS m/z 497[M+1] ⁺ .
8D		¹ HNMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.77 (s, 1H), 9.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 5.53 (dq, J = 7.7, 7.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.70 (d, J = 7.1 Hz, 3H). MS m/z 511 [M+1] ⁺ .
9D		¹ HNMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.76 (s, 1H), 9.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 5.51 (dq, J = 8.0 7.1 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 1.71 (d, J = 7.1 Hz, 3H). MS m/z 511 [M+1] ⁺ .
10D		¹ HNMR (400.13 MHz, CDCl ₃) δ 9.47 (m 1H), 9.39 (s 1H), 9.35 (s 1H), 8.65 (s 1H), 8.42 (s 1H), 8.36 (s 1H), 5.79 (m, 1H), 1.87 (ad, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.01 (t J = 4.0 Hz, 3H). MS m/z 514 [M+1] ⁺ .

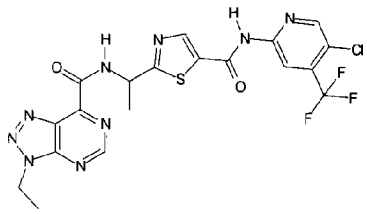
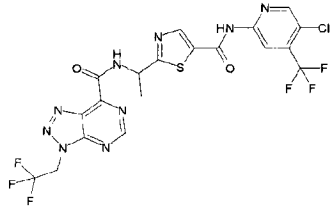
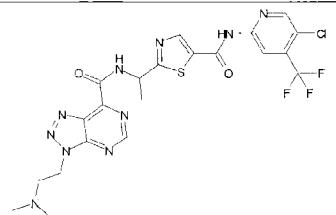
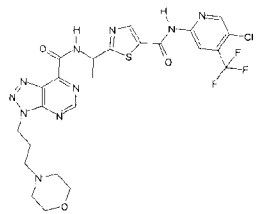
编号	结构	特征数据
11D		(DMSO-D6-200 MHz): δ 11.80 (bs, 1H), 9.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 5.58-5.50 (m, 1H), 4.34 (s, 3H), 1.69 (d, $J = 7$ Hz, 3H); m/z 512 $[M+1]^+$.
11Da		$^1\text{H-NMR}$: (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 11.76 (s, 1H), 10.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 5.52 (dq, $J = 8.2, 7.1$ Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 1.73 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H). MS m/z 512 $[M+1]^+$.
11V		$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d6): δ 10.51 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 4.63 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 4.33 (s, 3H); m/z 435 $[M+1]^+$.
12Da		MS m/z 540 $[M+1]^+$.
13Da		MS m/z 555 $[M+1]^+$.

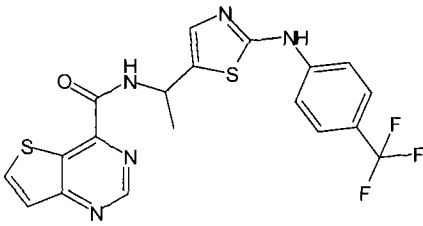
编号	结构	特征数据
14U		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.68 (bs, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.21 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.36-5.34 (m, 1H), 1.59 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 467 [M+1] ⁺ .
15U		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.48 (bs, 1H), 9.12 (bs, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.36-5.34 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.72 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 481 [M+1] ⁺ .
16U		¹H-NMR (DMSO-D ₆ + D ₂ O, 500 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.37-5.35 (m, 1H), 1.62 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 458 [M+1] ⁺ .
17U		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.49 (s, 1H), 9.44 (d, J = 8 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 5.41-5.39 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.64 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 472 [M+1] ⁺ .

编号	结构	特征数据
17Ua		<p>¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ = 10.51 (br. s., 1 H), 9.45 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.63 (d, J = 9.1 Hz, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 5.69 - 5.26 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 1.65 (d, J = 8.7 Hz, 3 H) MS m/z 472 [M+1]⁺.</p>
18D		<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 12.23 (bs, 1H), 11.76 (bs, 1H), 9.60 (bs, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.49-5.46 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.70 (d, J= 7.5 Hz, 3H); m/z 510 [M+1]⁺.</p>
19D		<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11.72 (bs, 1H), 9.68 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.49-5.46 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.70 (d, J= 7.5 Hz, 3H); m/z 524 [M+1]⁺.</p>
20Da		<p>¹H NMR (300MHz, MeOD-d₄) δ = 8.86 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 5.59 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.07 (d, J = 11.7 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H),</p>

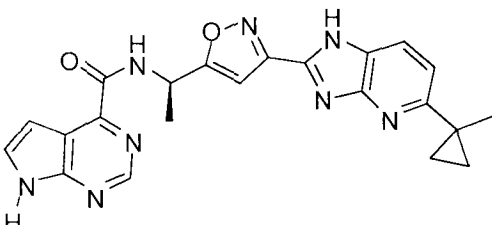
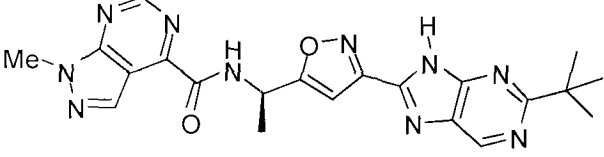
编号	结构	特征数据
		3.76 (t, J = 12.3 Hz, 2 H), 3.55 (d, J = 12.8 Hz, 2 H), 3.36 - 3.31 (m, 2 H), 3.25 - 3.12 (m, 2 H), 3.03 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.35 - 2.21 (m, 2 H), 1.81 (d, J = 6.8 Hz, 3 H) MS m/z 637 $[M+1]^+$.
21Da		1H NMR (400MHz, MeOD-d ₄) δ = 9.11 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 5.70 - 5.62 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 2.86 (s, 3 H), 1.82 (d, J = 6.9 Hz, 3 H) MS m/z 525 $[M+1]^+$.
22Da		1H NMR (400MHz, MeOD-d ₄) δ = 9.10 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 5.66 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.92 (s, 2 H), 4.03 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 3.94 (s, 3 H), 3.60 (br. s., 4 H), 1.83 (d, J = 7.1 Hz, 3 H) MS m/z 610 $[M+1]^+$.
23Da		1H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ = 8.60 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 5.40 (m, 1 H), 3.71 (br. s., 2 H), 3.61 - 3.46 (m, 2 H), 2.99 (br. s., 3 H), 2.24 (br. s., 2 H), 1.68 (d, J = 6.9 Hz, 3 H) MS m/z 569 $[M+1]^+$.

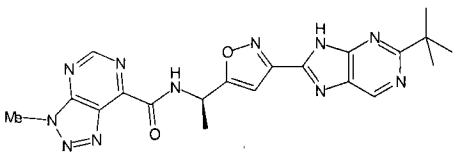
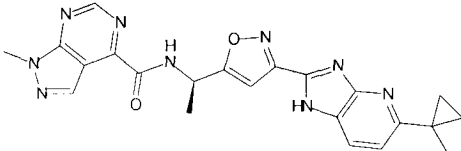
编号	结构	特征数据
24Da		¹ H NMR (300MHz, MeOD-d ₄) δ = 9.07 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 5.65 (m, 1 H), 4.01 (br. s., 4 H), 3.92 (s, 3 H), 3.68 (br. s., 4 H), 3.52 - 3.45 (m, 2 H), 3.29 - 3.05 (m, 2 H), 2.53 - 2.40 (m, 2 H), 1.87 (d, J = 7.1 Hz, 3 H). MS m/z 638 [M+1] ⁺ .
25Da		¹ H NMR (300MHz, MeOD-d ₄) δ = 9.07 (br. s., 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 5.67 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 2.49 (s, 1 H), 1.84 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.55 - 1.35 (m, 4 H)
26D		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.78 (s, 1H), 9.98 (d, J = 7 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.64 (d, J = 7 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.43-1.40 (m, 1H), 0.60-0.48 (m, 4H), MS m/z 552 [M+1] ⁺ .
27D		¹ H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.77 (s, 1H), 10.01 (d, NH), 9.38 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 5.58-5.50 (m, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 1.72 (d, J = 8 Hz, 3H),

编号	结构	特征数据
		1.40-1.23 (m, 4H); m/z 538 [M+1] ⁺ .
28D		¹H-NMR (500 MHz, MeOD-d ₄): δ 9.34 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 5.72-5.71 (m, 1H), 4.91-4.83 (m, 2H), 1.85 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.70 (t, J = 7.5 Hz, 3H); m/z 525 [M+1] ⁺ .
29D		¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.75 (s, 1H), 9.97 (d, NH), 9.49 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 6.00-5.86 (m, 2H), 5.59-5.52 (m, 1H), 1.72 (d, J = 6.6 Hz, 3H); m/z 580 [M+1] ⁺ .
30D		¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.77 (s, 1H), 10.01 (d, NH), 9.39 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 5.56-5.54 (m, 1H), 4.88 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.70 (d, J = 7.4 Hz, 3H); m/z 569 [M+1] ⁺ .
31D		¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.76 (s, 1H), 10.01 (d, NH), 9.39 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 5.59-5.52 (m, 1H), 4.82 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.37-3.24 (m, 10H), 2.15-2.11 (m, 2H), 1.72 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 624 [M] ⁺ .

编号	结构	特征数据
32U		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ = 10.49 (s, 1H), 9.89 (d, NH), 9.44 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 5.51- 5.40 (m, 1H), 1.64 (d, J = 8.0 Hz, 3H) MS m/z 450 [M+1] ⁺ .

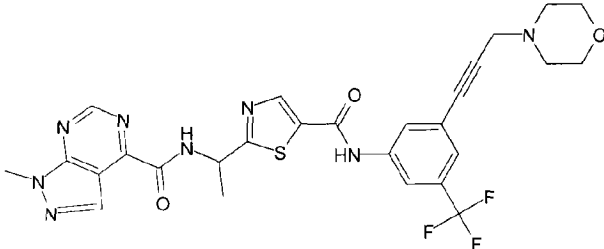
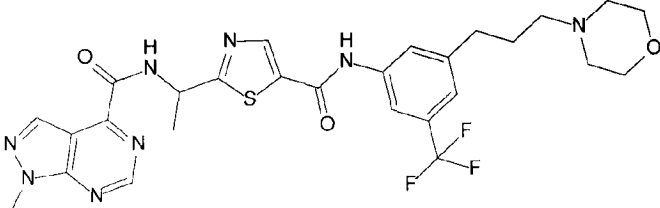
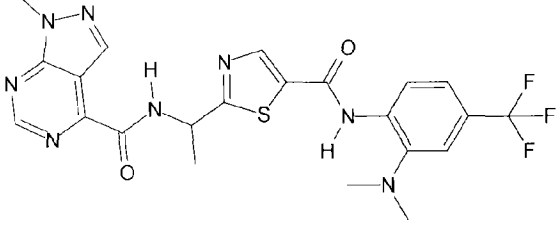
[0357] 表 2 中提供的本发明的化合物使用相应的酸 (化合物 1-11) 和胺 (化合物 A-Rb) 通过在化合物 15 的合成中所描述的类似的方法制备。表 2

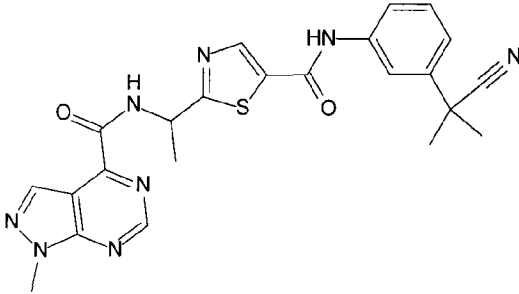
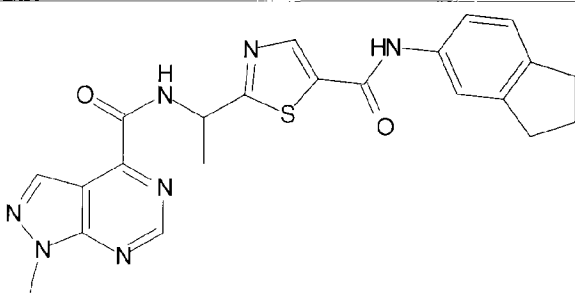
编号	结构	特征数据
1P		¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.74 (s, 1 H), 9.62 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J = 3.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1 H), 7.0 (s, 1 H), 5.52 (m, 1 H), 1.70 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 1.54 (s, 3 H), 1.21 (m, 2 H), 0.86 (m, 2 H) MS: m/z 429 [M+1] ⁺ .
50		¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.28 (s, 1H), 9.90 (d, J = 9.1 Hz), 9.19 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.08

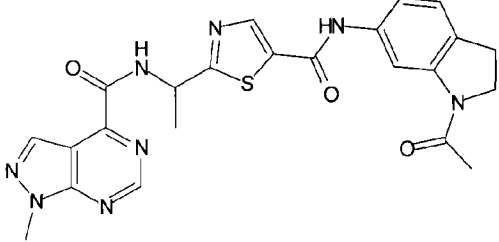
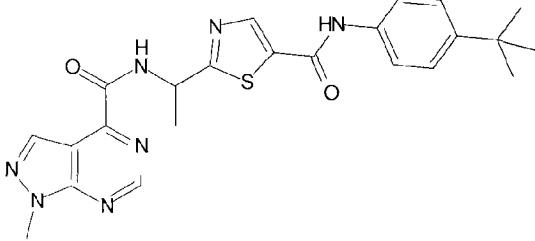
编号	结构	特征数据
		(s, 1H), 5.56 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 3H), 1.42 (s, 3H) MS: m/z 447 $[M+1]^+$.
110		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta = 9.27$ (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 8.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J = 0.8$ Hz, 1 H), 5.84 - 5.73 (m, 1 H), 4.44 (s, 3 H), 1.84 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.46 (s, 9 H) MS m/z 448 $[M+1]^+$.
5P		^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) $\delta = 9.89$ (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 9.19 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 7.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 5.63 - 5.45 (m, 2 H), 4.12 (s, 3 H), 1.71 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.53 (s, 3 H), 1.22 - 1.18 (m, 2 H), 0.88 - 0.83 (m, 2 H) MS m/z 444 $[M+1]^+$.

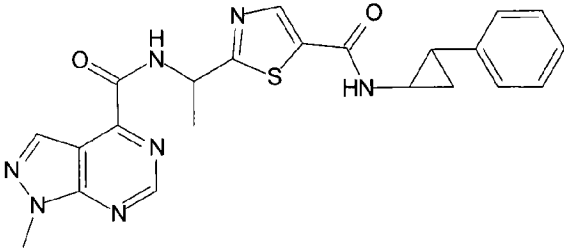
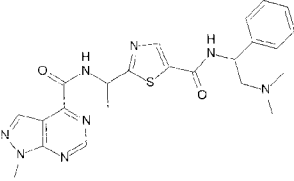
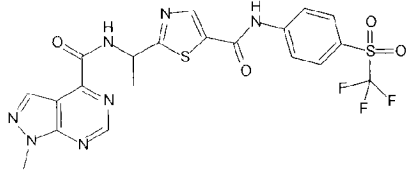
[0358] 除将 3-溴-5-(三氟甲基)苯胺用适合的胺替代之外,在表 3 中提供的本发明的化合物通过化合物 35 的合成中描述的类似的方法制备。表 3

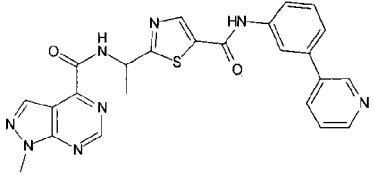
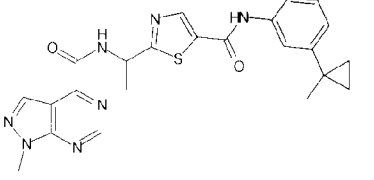
编号	结构	特征数据

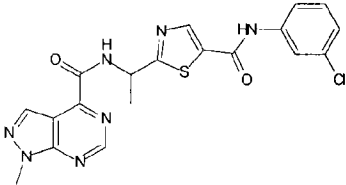
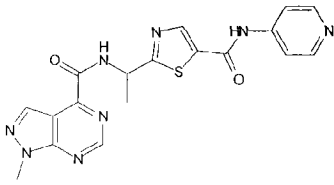
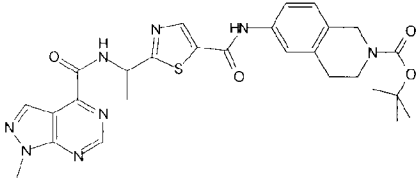
编号	结构	特征数据
46		<p>¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.08 (s, 1H), 8.78 (br. s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (1H, s), 7.43, (s, 1H), 5.69 (m, 1H), 4.21 (s 2H), 4.13 (m, 3H), 3.58 (m, 4H), 3.21 (m, 4H), 1.86 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz) MS <i>m/z</i> 599 [M+1]⁺.</p>
47		<p>¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 9.08 (s, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 8.78 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 5.73 - 5.61 (m, 1 H), 4.19 (s, 3 H), 4.07 - 3.90 (m, 4 H), 3.32 (br.s, 4H) 3.00 (m, 2 H), 2.92 - 2.76 (m, 2 H), 2.29 - 2.16 (m, 2 H), 1.84 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3 H) MS <i>m/z</i> 603 [M+1]⁺.</p>
48		<p>¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 9.15 (br. s., 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.64 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.33 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 5.58 - 5.48 (m, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 3.34 (s, 6 H), 1.70 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3 H) MS <i>m/z</i> 519 [M+1]⁺.</p>

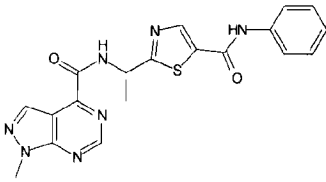
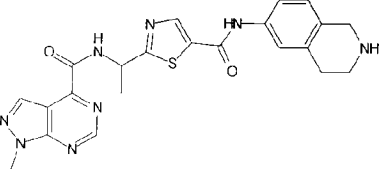
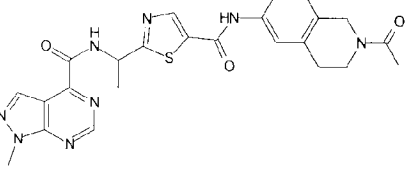
编号	结构	特征数据
49		<p>¹H NMR (400MHz, CDCl₃) Shift = 8.89 (s, 1 H), 8.62 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.55 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.49 (ddd, J = 0.9, 2.1, 8.1 Hz, 1 H), 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.10 (ddd, J = 0.9, 1.9, 7.9 Hz, 1 H), 5.50 (dq, J = 7.0, 8.1 Hz, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 1.68 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.57 (s, 6 H)</p> <p>MS <i>m/z</i> 475 [M+1]⁺.</p>
50		<p>¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) d = 10.25 (s, 1 H), 9.98 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 5.52 (quin, J = 7.3 Hz, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 2.83 (dt, J = 7.5, 11.9 Hz, 4 H), 2.01 (quin, J = 7.3 Hz, 2 H), 1.72 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); <i>m/z</i> 448 [M+1]⁺.</p>

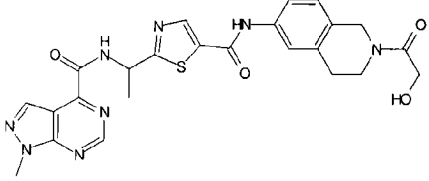
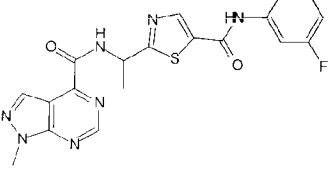
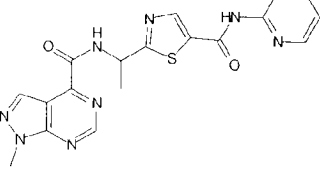
编号	结构	特征数据
51		¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ = 10.36 (s, 1 H), 9.97 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.30 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J = 1.7, 8.1 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 5.61 - 5.45 (m, 1 H), 4.18 - 4.03 (m, 5 H), 3.09 (t, J = 8.3 Hz, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.72 (d, 3 H); m/z 491 [M+1] ⁺ .
52		¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ = 10.30 (s, 1 H), 9.98 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 5.60 - 5.45 (m, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 1.73 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.27 (s, 9 H); m/z 464 [M+1] ⁺ .

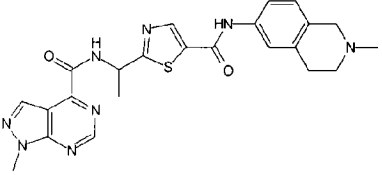
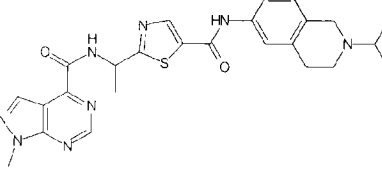
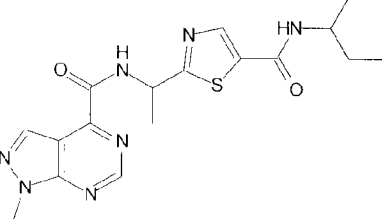
编号	结构	特征数据
53		<p>¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.95 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 9.22 - 9.17 (m, 1 H), 8.85 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.29 - 8.22 (m, 1 H), 7.31 - 7.22 (m, 2 H), 7.20 - 7.10 (m, 3 H), 5.55 - 5.43 (m, 1 H), 4.17 - 4.06 (m, 3 H), 3.00 - 2.90 (m, 1 H), 2.07 (ddd, J = 3.5, 6.2, 9.5 Hz, 1 H), 1.75 - 1.66 (m, 3 H), 1.34 - 1.26 (m, 1 H), 1.26 - 1.18 (m, 1 H); MS <i>m/z</i> 448 [M+1]⁺.</p>
54		<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.10 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.37-7.25 (m, 7H), 5.60-5.58 (m, 1H), 5.28-5.25 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.00-2.95 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 1.79 (d, J = 7.0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 479 [M+1]⁺.</p>
55		<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.99 (s, 1H), 10.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.61 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.12- 8.10 (m, 4H), 5.53-5.52 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.73 (d, J = 8.0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 540 [M+1]⁺.</p>

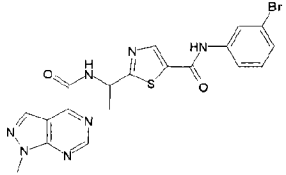
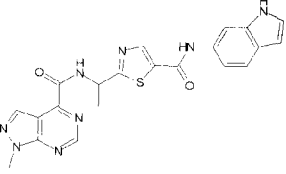
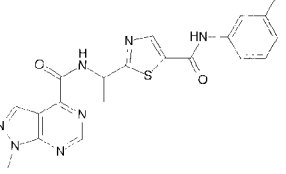
编号	结构	特征数据
56		<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) d = 10.50 (s, 1 H), 10.01 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.59 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.07 - 7.98 (m, 2 H), 7.77 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.55 - 7.44 (m, 3 H), 5.54 (quin, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 1.74 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); m/z 485 [M+1]⁺.</p>
57		<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) d = 10.28 (s, 1 H), 9.99 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.60 - 7.49 (m, 2 H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 5.53 (quin, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 1.73 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.84 - 0.70 (m, 4 H); m/z 462 [M+1]⁺.</p>

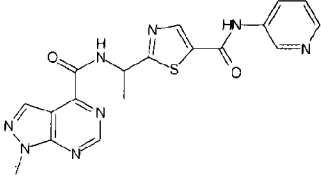
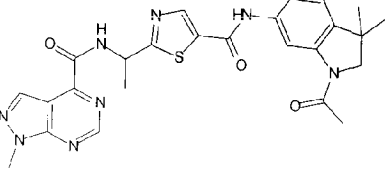
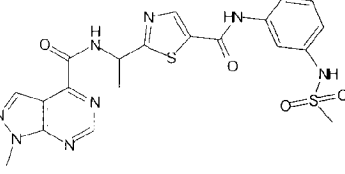
编号	结构	特征数据
58		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.51 (s, 1H), 10.01 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.39- 7.36 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.54- 5.51 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.0 Hz, 3H); m/z 442 [M+1] ⁺ .
59		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.67 (s, 1H), 10.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.54- 5.51 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.0 Hz, 3H); m/z 409 [M+ 1] ⁺ .
60		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.33 (s, 1H), 9.99 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.10- 7.06 (m, 1H), 5.52- 5.51 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.0 Hz, 3H); m/z 408 [M+1] ⁺ .

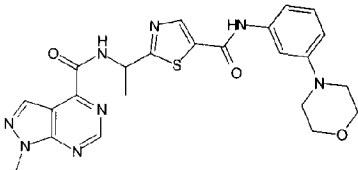
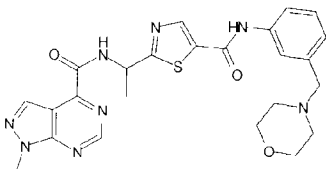
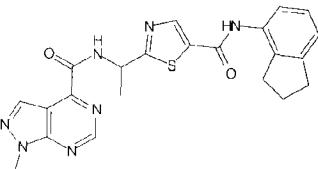
编号	结构	特征数据
61		<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.37 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52- 7.50 (m, 1H), 7.20- 7.18 (m, 1H), 5.53- 5.50 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.36-3.35 (m, 2H), 2.98-2.97 (m, 2H), 1.72 (d, J = 5.0 Hz, 3H); m/z 463 [M+1]⁺.</p>
62		<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.31 (s, 1H), 9.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.15 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.52-5.50 (m, 1H), 4.58- 4.53 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.64-3.61 (m, 2H), 2.72- 2.49 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.72 (d, J = 5.0 Hz, 3H); m/z 505 [M+1]⁺.</p>
63		<p>¹H-NMR (500 MHz, MeOD-d₄): δ 9.02 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.32- 7.28 (m, 2H), 7.17 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.53- 5.50 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.71- 3.70 (m, 1H), 3.57- 3.50 (m, 1H), 3.25- 3.20 (m, 2H), 2.96- 2.93 (m, 2H), 1.72 (d, J = 5.0 Hz, 3H); m/z 521 [M+1]⁺.</p>

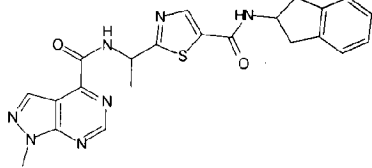
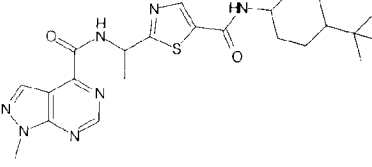
编号	结构	特征数据
64		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.52 (s, 1H), 10.01 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.63 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39- 7.37 (m, 1H), 6.94- 6.91 (m, 1H), 5.54- 5.51 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.0 Hz, 3H); m/z 426 [M+1] ⁺ .
65		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.14 (s, 1H), 9.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.49- 5.48 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 1.72 (d, J = 5.0 Hz, 3H); m/z 409 [M+1] ⁺ .
66		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.40 (s, 1H), 9.98 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.53 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.53- 5.50 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.64-3.05 (m, 6H), 2.92 (s, 3H), 1.72 (d, J = 5.0 Hz, 3H); m/z 477 [M+1] ⁺ .

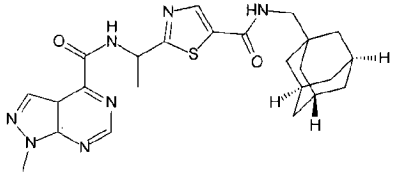
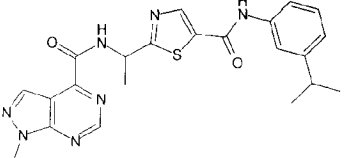
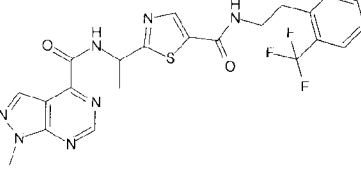
编号	结构	特征数据
67		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.41 (s, 1H), 9.99 (d, J = 10 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.51-5.50 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.63-3.12 (m, 7H), 1.72 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.33- 1.31 (q, 6H); m/z 505 [M+1] ⁺ .
68		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.35 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 5.48- 5.45 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.68 (bs, 1H), 1.78- 1.77 (m, 2H), 1.68 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.67- 1.66 (m, 2H), 1.65-1.64 (m, 2H), 1.25- 1.23 (m, 5H); m/z 414 [M+1] ⁺ .
69		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.47 (s, 1H), 10.00 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.66 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.31- 7.30 (m, 2H), 5.53- 5.51 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.0 Hz, 3H); m/z 486 [M+1] ⁺ .

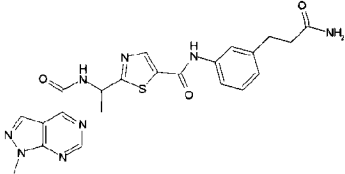
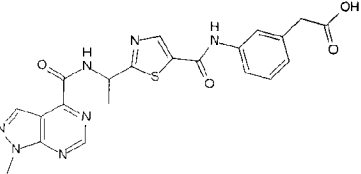
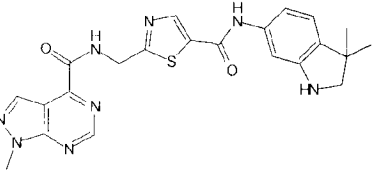
编号	结构	特征数据
70		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.05 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.98 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.47 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.19 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.53-5.51 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.73 (d, J = 10.0 Hz, 3H); m/z 447 [M+1] ⁺ .
71		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.27 (s, 1H), 9.98 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.49- 7.45 (m, 2H), 7.21 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.53- 5.50 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.0 Hz, 3H); m/z 422 [M+1] ⁺ .
72		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.49- 5.48 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 1.70 (d, J = 5.0 Hz, 3H); m/z 409 [M+1] ⁺ .

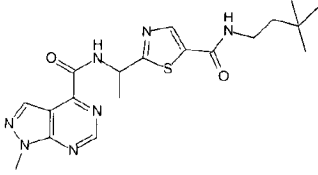
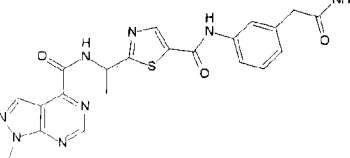
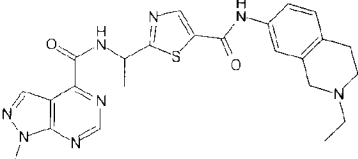
编号	结构	特征数据
73		¹H-NMR (CDCl ₃ , 200 MHz): δ 9.04 (s, 1H), 8.77-8.74 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.00-7.96 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.69-5.61 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 2.19 (s, 2H), 1.84 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.35 (s, 6H); m/z 519 [M+1] ⁺ .
74		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.42 (s, 1H), 9.99 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.52-5.51 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 1.72 (d, J = 5.0 Hz, 3H); m/z 501 [M+1] ⁺ .
75		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.23 (s, 1H), 9.90 (bs, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.21- 7.20 (m, 2H), 6.67 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.54- 5.51 (m, 1H), 4.56 -4.52 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.73 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.26- 1.25 (m, 6H); m/z 466 [M+1] ⁺ .

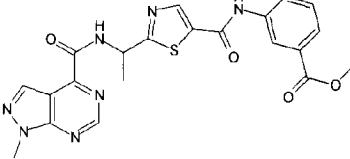
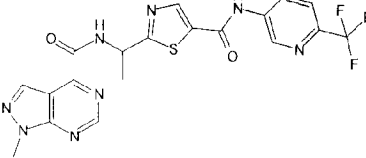
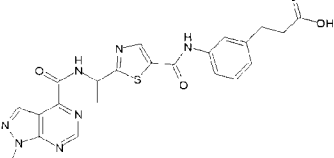
编号	结构	特征数据
79		<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.34 (s, 1H), 9.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.63 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.53- 5.50 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.55- 3.42 (m, 4H), 3.41 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.34- 2.30 (m, 4H), 1.72 (d, J = 5.0 Hz, 3H); m/z 507 [M+1]⁺.</p>
80		<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.30 (s, 1H), 9.98 (d, NH), 9.20 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.53-5.49 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.56 (s, 3H) 2.82-2.75 (m, 4H), 1.72 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 494 [M+1]⁺.</p>
81		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ = 10.10 (s, 1 H), 9.97 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.19 - 7.05 (m, 3 H), 5.61 - 5.44 (m, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 2.94 - 2.74 (m, 4 H), 1.97 (quin, J = 7.4 Hz, 2 H), 1.73 (d, 3 H); m/z 448 [M+1]⁺.</p>

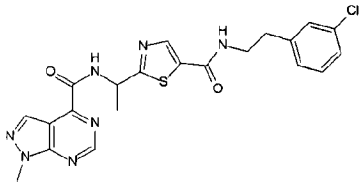
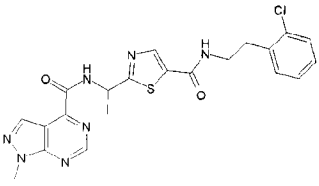
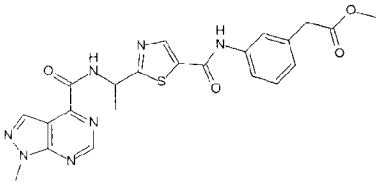
编号	结构	特征数据
82		<p>¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ = 9.93 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 9.20 (s, 1 H), 8.81 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.27 - 7.11 (m, 4 H), 5.56 - 5.42 (m, 1 H), 4.63 (sxt, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 3.23 (dd, J = 7.9, 15.9 Hz, 2 H), 2.91 (dd, J = 6.2, 16.1 Hz, 2 H), 1.69 (d, J = 7.2 Hz, 3 H); m/z 448 [M+1]⁺.</p>
83		<p>¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ = 9.92 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 9.20 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.05 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 5.55 - 5.41 (m, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 4.02 - 3.52 (m, 1 H), 1.99 - 0.89 (m, 12 H), 0.84 (s, 9 H); m/z 470 [M+1]⁺.</p>

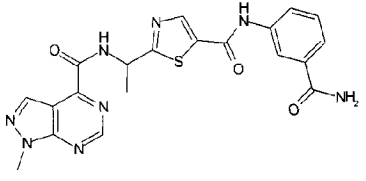
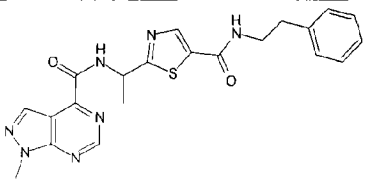
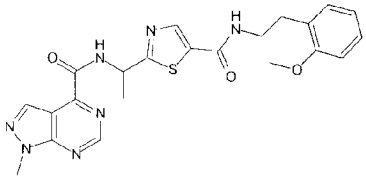
编号	结构	特征数据
84		<p>¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ = 9.92 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 9.20 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.44 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 5.56 - 5.41 (m, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 2.93 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 1.91 (br. s., 3 H), 1.74 - 1.51 (m, 9 H), 1.45 (d, J = 2.3 Hz, 6 H); m/z 480 [M+1]⁺.</p>
85		<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.28 (s, 1H), 9.98 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.53- 7.51 (m, 2H), 7.24 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.53- 5.50 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.86- 2.84 (m, 1H), 1.72 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.19- 1.18 (m, 6H); m/z 450 [M+1]⁺.</p>
86		<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.56- 7.49 (m, 4H), 5.48-5.45 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.47- 3.45 (m, 2H), 2.91-2.88 (m, 2H), 1.68 (d, J = 7.0 Hz, 3H); m/z 504 [M+1]⁺.</p>

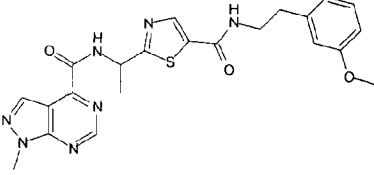
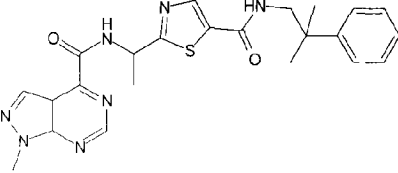
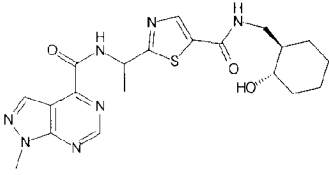
编号	结构	特征数据
87		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.13 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.65-5.63 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.94 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 8 Hz, 2H), 1.83 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 479 [M+1] ⁺ .
88		¹H-NMR (500 MHz, MeOD-d ₄): δ 9.13 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.66-5.62 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 1.83 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 466 [M+1] ⁺ .
89		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.04 (s, 1H), 9.56 (d, J=8.0 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 6.19 (m, 2H), 6.79 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.51 (q, J=8.0 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 1.71 (d, 3H), 1.18 (s, 9H); m/z 477 [M+1] ⁺ .

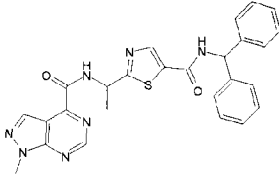
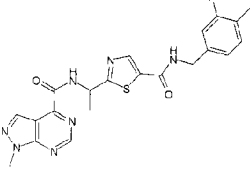
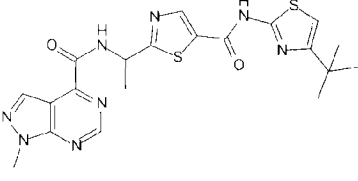
编号	结构	特征数据
90		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 5.45-5.41 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.21- 3.19 (m, 2H), 1.68 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.42- 1.38 (m, 2H), 0.89 (s, 9H); m/z 416 [M+1] ⁺ .
91		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.35 (s, 1H), 9.98 (d, NH), 9.20 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.53-7.56 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.25 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.53-5.49 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.72 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 465 [M+1] ⁺ .
92		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.41 (s, 1H), 9.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.53-5.50 (m, 1H), 4.51-4.484 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.71- 3.70 (m, 2H), 3.27- 3.25 (m, 2H), 3.10- 3.08 (m, 2H), 1.72 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.31- 1.28 (m, 3H); m/z 491 [M+1] ⁺ .

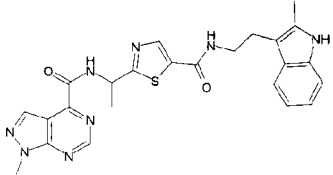
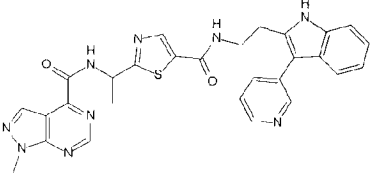
编号	结构	特征数据
93		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.56 (s, 1H), 10.00 (d, NH), 9.20 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8 Hz, 1H), 5.55-5.50 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.72 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 466 [M+1] ⁺ .
94		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.89 (s, 1H), 10.02 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.54-5.51 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.73 (d, J = 5.0 Hz, 3H); m/z 477 [M+1] ⁺ .
95		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.05 (bs, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.53-5.49 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.82-2.75 (m, 4H), 1.72 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 480 [M+1] ⁺ .

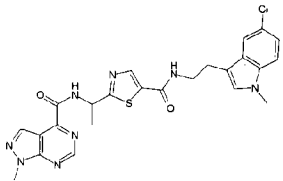
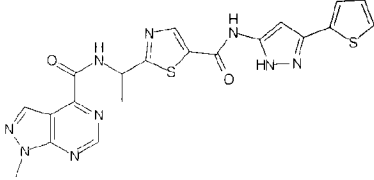
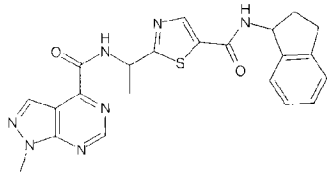
编号	结构	特征数据
96		<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.93 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.30- 7.15 (m, 4H), 5.48-5.45 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.44- 3.42 (m, 2H), 2.81-2.78 (m, 2H), 1.68 (d, J = 5.0 Hz, 3H); m/z 470 [M+ 1]⁺.</p>
97		<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.93 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.30- 7.15 (m, 4H), 5.48-5.45 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.44- 3.42 (m, 2H), 2.81-2.78 (m, 2H), 1.68 (d, J = 5.0 Hz, 3H); m/z 470 [M+1]⁺.</p>
98		<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.36 (s, 1H), 9.98 (d, NH), 9.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.28 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.53-5.49 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.65 (s, 2H) 3.60 (s, 3H), 1.72 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 480 [M+1]⁺.</p>

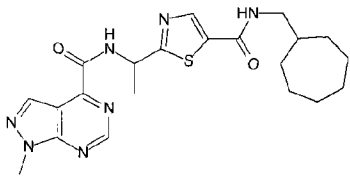
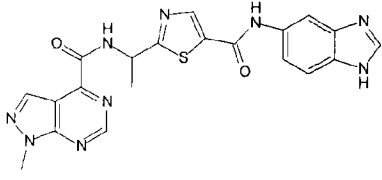
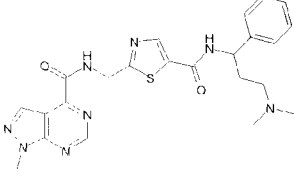
编号	结构	特征数据
99		<p>¹H-NMR (DMSO-D₆+D₂O, 500 MHz): δ 9.15 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 5.54-5.49 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.72 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 451 [M+1]⁺.</p>
100		<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.26- 7.17 (m, 5H), 5.54- 5.50 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.42- 3.40 (m, 2H), 2.80- 2.77 (m, 2H), 1.68 (d, J = 7.0 Hz, 3H); m/z 436 [M+1]⁺.</p>
101		<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.93 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.17- 7.08 (m, 2H), 6.94 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.47- 5.46 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.37- 3.35 (m, 2H), 2.78- 2.75 (m, 2H), 1.68 (d, J = 5.0 Hz, 3H); m/z 466 [M+1]⁺.</p>

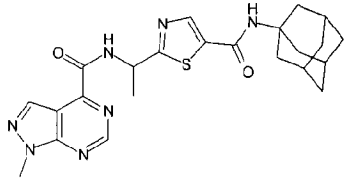
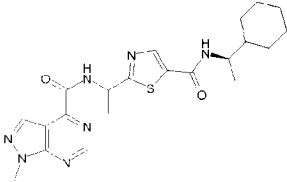
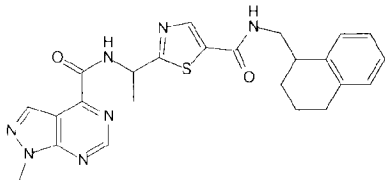
编号	结构	特征数据
102		<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.80 (bs, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.19- 7.16 (m, 1H), 6.76- 6.73 (m, 3H), 5.48- 5.46 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.44- 3.42 (m, 2H), 2.79- 2.76 (m, 2H), 1.70 (d, J = 5.0 Hz, 3H); m/z 466 [M+1]⁺.</p>
103		<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.18- 7.15 (m, 1H), 5.48-5.45 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.39 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.25 (s, 6H); m/z 464 [M+1]⁺.</p>
104		<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.26 (s, 1H), 5.48-5.45 (m, 1H), 4.61 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.44- 3.41 (m, 1H), 3.14- 3.06 (m, 2H), 1.69 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.60- 1.56 (m, 2H), 1.41- 1.37 (m, 2H), 1.15 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.1- 0.9 (m, 3H); m/z 444 [M+1]⁺.</p>

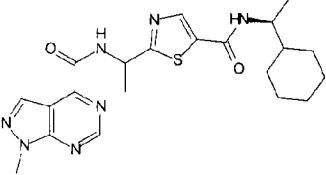
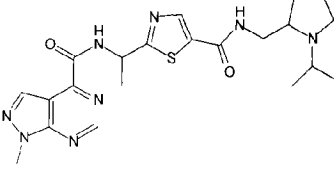
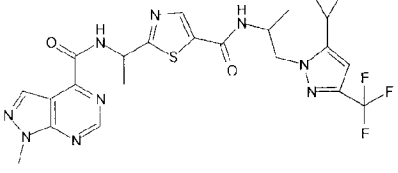
编号	结构	特征数据
105		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.94 (d, NH), 9.44 (d, NH), 9.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.35-7.24 (m, 10H), 6.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.49-5.46 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 1.69 (d, J = 7.0 Hz, 3H); m/z 498 [M+1] ⁺ .
106		¹H-NMR (CDCl ₃ , 500 MHz): δ 9.03 (s, 1H), 8.73- 8.70 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.14 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.99- 6.96 (m, 2H), 6.14 (bs, 1H), 5.62-5.49 (m, 1H), 4.55 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.81 (d, J = 7.0 Hz, 3H); m/z 454 [M+1] ⁺ .
107		¹H-NMR (CDCl ₃ , 500 MHz): δ 9.04 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.68-5.65 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 1.84 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.30(s, 9H); m/z 471 [M+1] ⁺ .

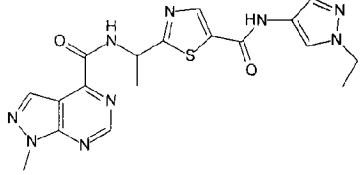
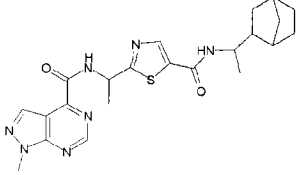
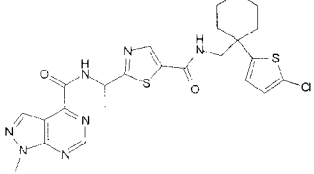
编号	结构	特征数据
108		<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.69 (s, 1H), 9.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.94-6.89 (m, 2H), 5.48-5.47 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.32-3.30 (m, 2H), 2.88-2.83 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.70 (d, J = 7.0 Hz, 3H); m/z 488.7 [M+1]⁺.</p>
109		<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11.35 (s, 1H), 9.94 (d, NH), 9.20 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14-7.00 (m, 2H), 5.50-5.47 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.45-3.42 (m, 2H), 3.06-3.04 (m, 2H), 1.69 (d, J = 7.5 Hz, 3H); m/z 552 [M+1]⁺.</p>

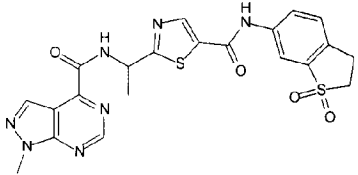
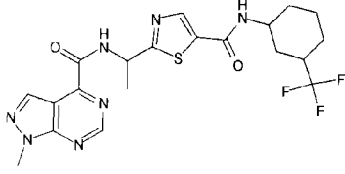
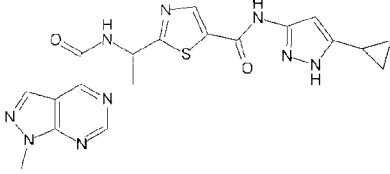
编号	结构	特征数据
110		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.93 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.49-5.46 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.42-3.40 (m, 2H), 2.86 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.69 (d, J = 7.0 Hz, 3H); m/z 523 [M+1] ⁺ .
111		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.09 (d, NH), 9.24 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.57-5.56 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 1.77 (d, J = 7.0 Hz, 3H); m/z 480 [M+1] ⁺ .
112		¹H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ = 10.10 (s, 1 H), 9.97 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.19 - 7.05 (m, 3 H), 5.61 - 5.44 (m, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 2.94 - 2.74 (m, 4 H), 1.97 (quin, J = 7.4 Hz, 2 H), 1.73 (d, 3 H); m/z 448 [M+1] ⁺ .

编号	结构	特征数据
113		<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.92 (d, NH), 9.18 (s, 1H), 8.60-8.58 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 5.46-5.45 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.03-3.01 (m, 2H), 1.68 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.63-1.10 (m, 13H); m/z 442 [M+1]⁺.</p>
114		<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.94-9.92 (m, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.03 (d, NH), 8.60 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 4H), 7.23-7.20 (m, 1H), 5.48-5.45 (m, 1H), 5.00-4.96 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.19-2.17 (m, 2H), 2.09 (s, 6H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.68 (d, J = 6.5 Hz, 3H); m/z 493 [M+1]⁺.</p>
115		<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.46-5.43 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.00 (s, 8H), 1.67- 1.61 (m, 9H); m/z 466 [M+1]⁺.</p>

编号	结构	特征数据
116		<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.48-5.45 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.76-3.71 (q, 1H), 1.68 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.67-1.58 (m, 6H), 1.37- 1.32 (m, 1H), 1.07- 1.06 (m, 5H), 0.98- 0.92 (m, 3H); m/z 442 [M+1]⁺.</p>
117		<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.18-7.05 (m, 4H), 5.50-5.47 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.45-3.42 (m, 2H), 2.98-2.96 (m, 1H), 2.70-2.65 (m, 3H), 1.74-1.71 (m, 3H), 1.70 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 476 [M+1]⁺.</p>
118		<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.19 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.48-5.45 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.76-3.71 (q, 1H), 1.69 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.67-1.62 (m, 6H), 1.37- 1.32 (m, 1H), 1.07- 1.06 (m, 5H), 0.98- 0.92 (m, 3H); m/z 442 [M+1]⁺.</p>

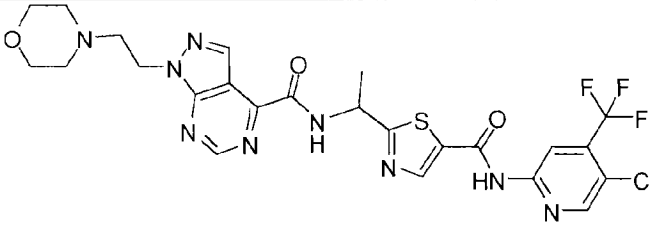
编号	结构	特征数据
119		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.94 (d, NH), 9.19 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 5.49-5.46 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.00-2.70 (m, 4H), 1.69 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.61-1.59 (m, 6H), 1.05-0.95 (m, 6H); m/z 457 [M+1] ⁺ .
120		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ = 9.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.1 Hz), 8.19 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.48-5.45 (m, 1H), 4.42-4.39 (m, 1H), 4.29-4.28 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 1.97-1.98 (m, 1H), 1.68 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.92-0.91 (m, 2H), 0.67-0.66 (m, 2H); m/z 548 [M+1] ⁺ .
121		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.55 (s, 1H), 9.94 (bs, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.53-5.50 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.08- 4.06 (m, 2H), 1.71 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 1.34- 1.31 (m, 3H); m/z 426 [M+ 1].-

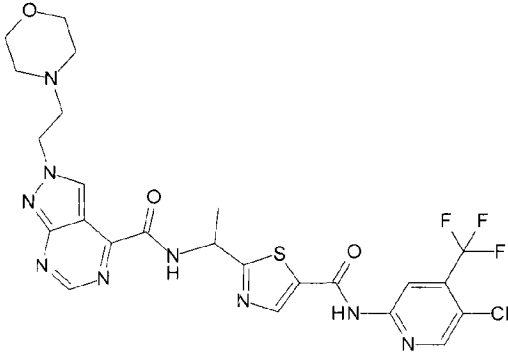
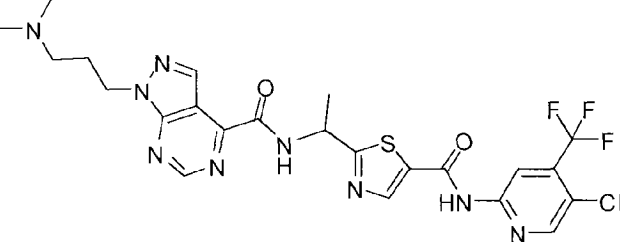
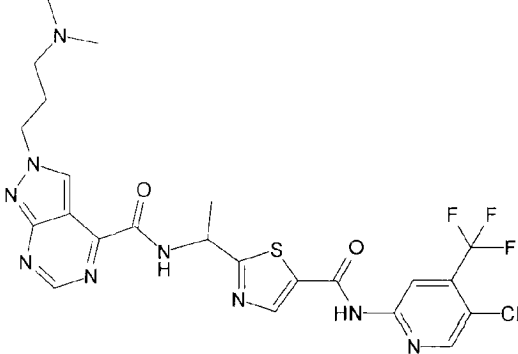
编号	结构	特征数据
122		<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.27-8.25 (m, 2H), 5.47-5.45 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.70-3.68 (m, 1H), 2.15-2.01 (m, 3H), 1.67 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.55-1.10 (m, 11H); m/z 454 [M+1]⁺.</p>
123		<p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (bs, 1H), 8.25 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.48-5.47 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.26- 3.24 (m, 2H), 1.88- 1.86 (m, 2H), 1.69 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.55- 1.50 (m, 4H), 1.28- 1.25 (m, 4H); m/z 544 [M+1]⁺.</p>
124		<p>¹H-NMR (500 MHz, MeOD-d₄): δ 9.14 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.65-5.64 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.64-3.55 (m, 2H), 3.42-3.37 (m, 2H), 1.82 (d, J = 6.5 Hz, 3H); m/z 498 [M+1]⁺.</p>

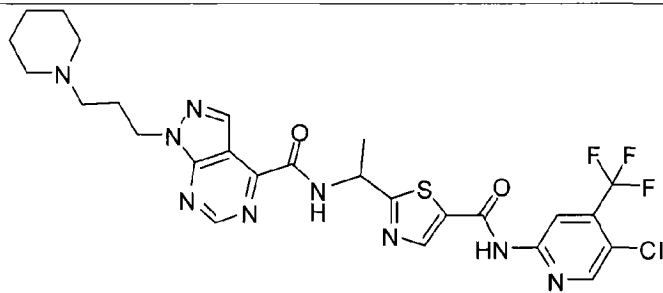
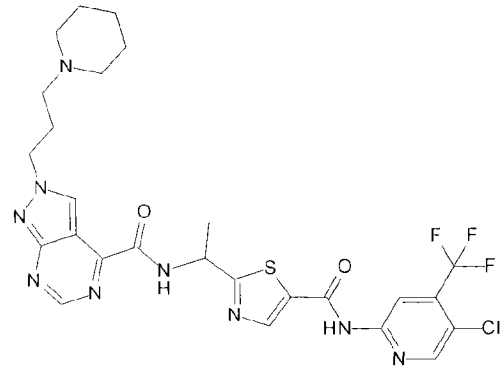
编号	结构	特征数据
125		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.93 (d, NH), 9.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.46 (d, NH), 8.26 (s, 1H), 5.48-5.47 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.82-3.80 (m, 1H), 1.97-1.70 (m, 9H), 1.67 (d, J = 7.0 Hz, 3H); m/z 482 [M+1] ⁺ .
126		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.09 (d, NH), 9.21 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 6.71 (s, 2H), 5.57-5.56 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.73 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.72-1.70 (m, 1H), 0.80-0.75 (m, 2H), 0.68-0.58 (m, 2H); m/z 438 [M+1] ⁺ .
127		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.93 (d, NH), 9.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.51 (d, NH), 8.19 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.48-5.45 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 4.17 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 4.10 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.68 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.0 Hz, 3H); m/z 522 [M+1] ⁺ .

编号	结构	特征数据
128		¹H-NMR (500 MHz, MeOD-d ₄): δ 9.14 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.66- 5.64 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 1.84 (d, J = 5.0 Hz, 3H); m/z 476 [M+ 1] ⁺ .
129		¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.37 (s, 1H), 9.93 (bs, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.63 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.32 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.53- 5.50 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 1.72 (d, J = 7.5 Hz, 3H); m/z 489 [M+ 1] ⁺ .

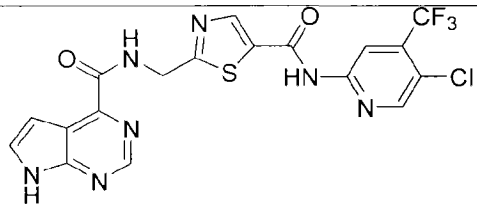
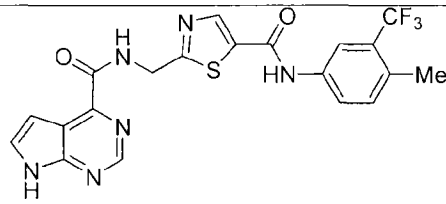
[0359] 除将 4-(2-氯乙基)吗啉-4-鎊氯化物用适合的烷基氯代替之外,在表 4 中提供的本发明的化合物通过在化合物 39 的合成中描述的类似方法制备。表 4

编号	结构	特征数据
132		¹H-NMR : (400.13 MHz, CDCl ₃) δ = 9.06 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.73, (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 5.69 (dq, J =

编号	结构	特征数据
		8.0, 7.3 Hz, 1H), 5.87 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.79 (m, 4H), 3.27 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.85 (m, 4H), 1.87 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H). MS m/z 610 $[M+1]^+$.
133		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta = 9.28$ (d, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 8.70 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 5.65 (dq, $J = 7.0, 8.1$ Hz, 2 H), 4.99 (br. s., 2 H), 3.90 - 3.83 (m, 3 H), 3.50 (s, 3 H), 2.87 (br. s., 3 H), 1.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H)
134		^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 10.02$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 5.53 (dq, $J = 8.0, 7.0$ Hz, 1H), 4.56 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.32 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.05 (quin, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS m/z 582 $[M+1]^+$.
135		^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) $\delta = 9.97$ (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 5.57 - 5.44 (m, 1 H), 4.60 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 3.33 (br. s., 7 H), 2.36 - 2.31 (m, 2 H), 2.22 (s, 7 H), 2.17 - 2.09 (m, 2 H), 1.72 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H)

编号	结构	特征数据
136		H) MS m/z 582 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 5.53 (dq, J = 8.0, 7.0 Hz, 1H). 4.56 (m, 2H), 2.31 (t, J = 7.0, 2H), 2.27 (m, 4H), 2.06 (quint, J = 7.0 Hz, 2), 1.73 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 1.38 (m, 4H), 1.32 (m, 2H). MS m/z 622 $[M+1]^+$.
137		^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 9.96 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 5.60 - 5.44 (m, 1 H), 4.60 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.33 - 2.21 (m, 6 H), 2.12 (m, 2 H), 1.72 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.44 (m, 4 H), 1.33 (m, 2 H) MS m/z 622 $[M+1]^+$.

[0360] 本发明的其它化合物可以根据一般方案 X 制备。这些化合物在下列表 5 中给出。
表 5

其它化合物	
1A	1C
	

其它化合物			
1D a		1D b	
1E a		1E b	
1F		1G	
1H		1I	
1J		1K	
1L		1M a	
1M b		1N b	

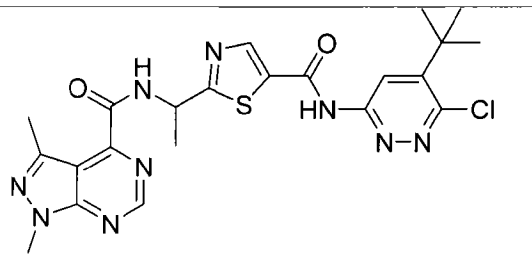
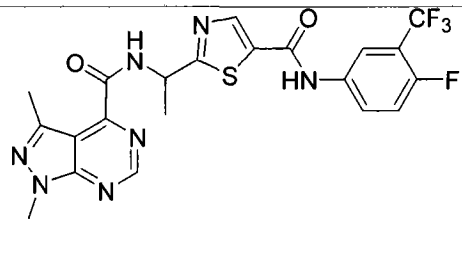
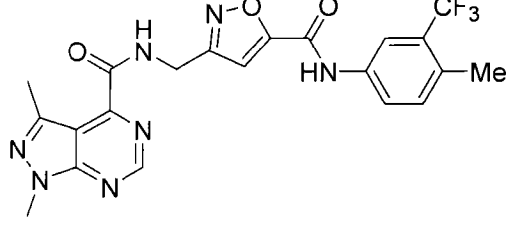
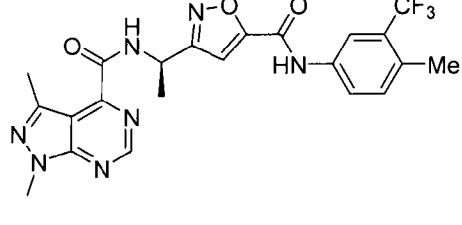
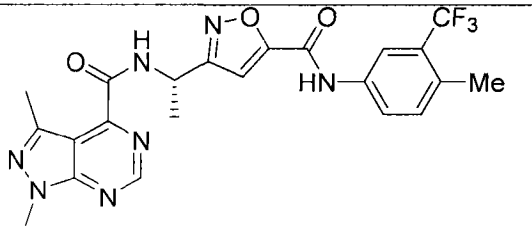
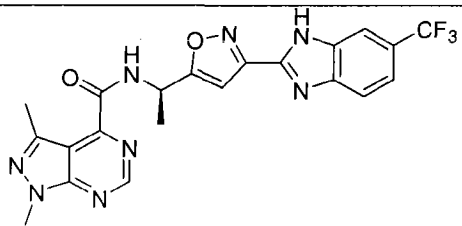
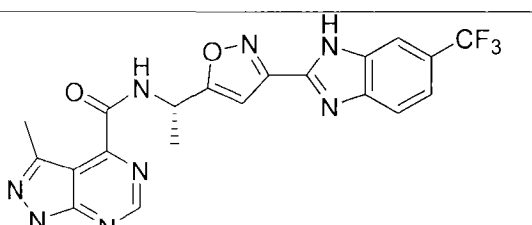
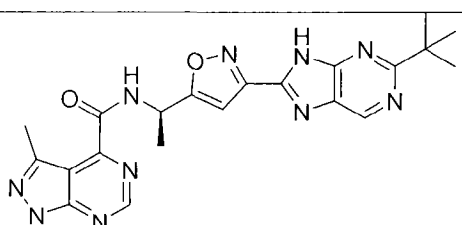
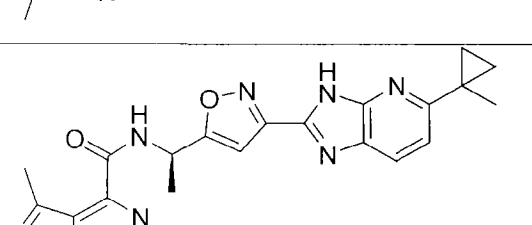
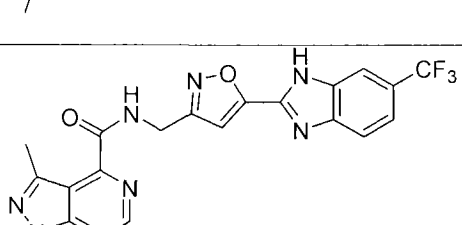
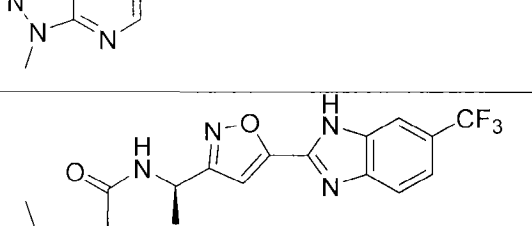
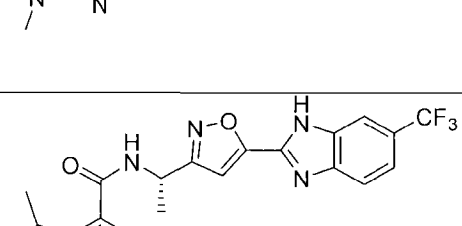
其它化合物	
2H	
2I	
2J	
2K	
2L	
2M a	
2M b	
2N a	
2N b	
2O	
2P	
2Q	

其它化合物			
2R a		2R b	
3A		3B	
3C		3D	
3D a		3D b	
3E		3E a	
3E b		3F	
3H		3I	

其它化合物	
3J	
3L	
3M	
3N	
3O	
3P	
3Q	
3R	
4B	
4C	

其它化合物			
5H		5I	
5J		5K	
5L		5M a	
5M b		5N a	
5N b		5O	
5P		5Q	

其它化合物	
5R a	
5R b	
6A	
6B	
6C	
6D	
6D b	
6E a	
6E b	
6F	
6G	
6H	
6I	

其它化合物			
6J		6K	
6L		6M a	
6M b		6N a	
6N b		6O	
6P		6Q	
6R a		6R b	

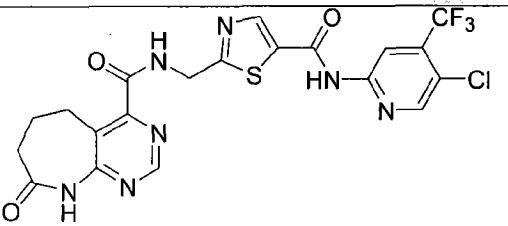
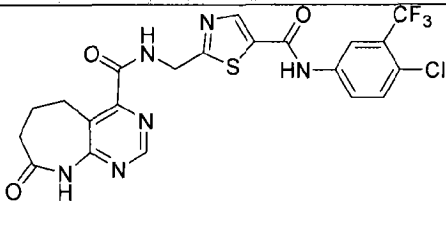
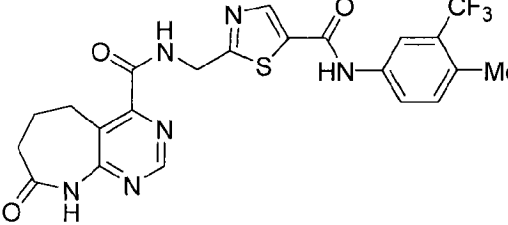
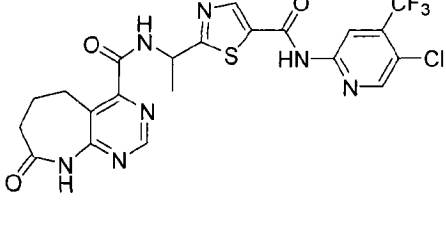
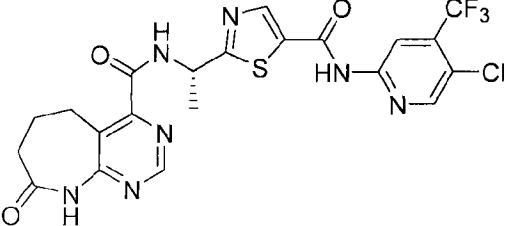
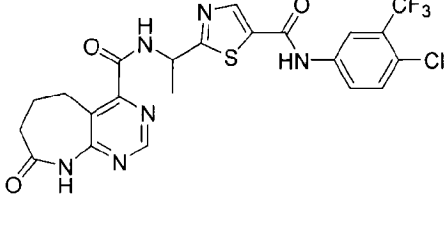
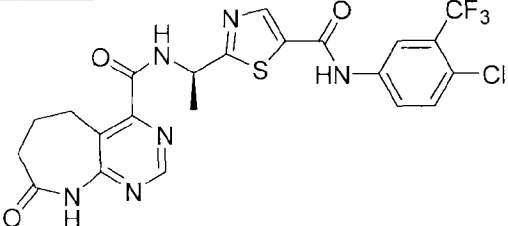
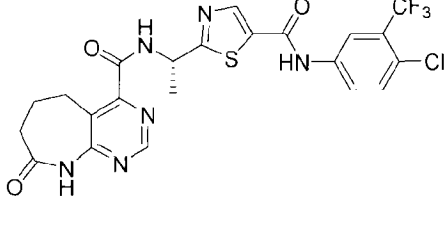
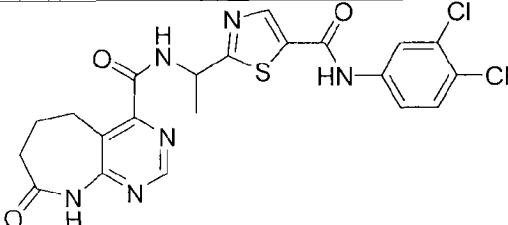
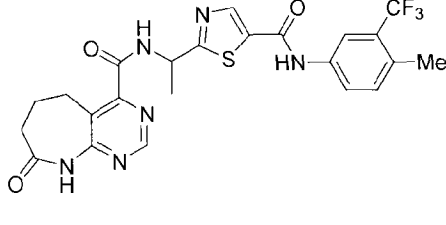
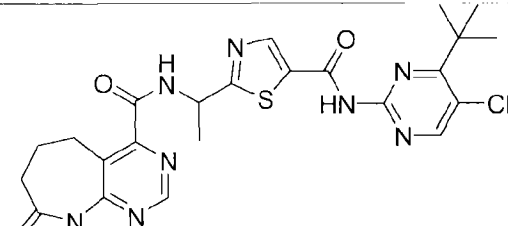
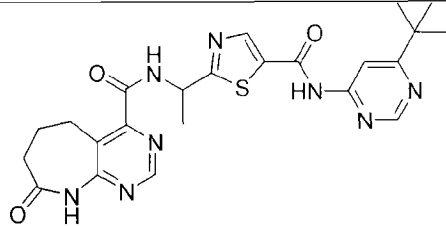
其它化合物	
8A	
8B	
8C	
8D	a
8D	b
8E	a
8E	b
8F	
8G	
8H	
8I	
8J	
8K	

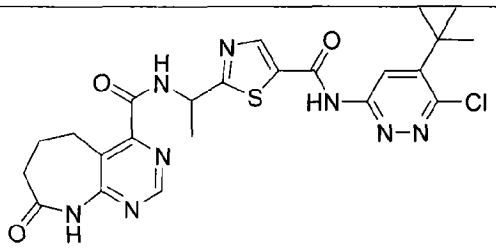
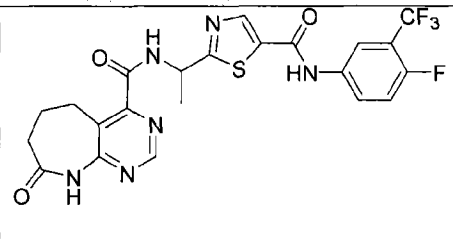
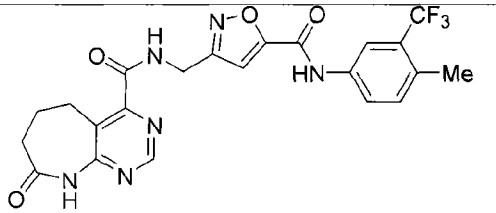
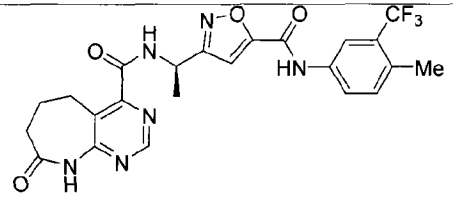
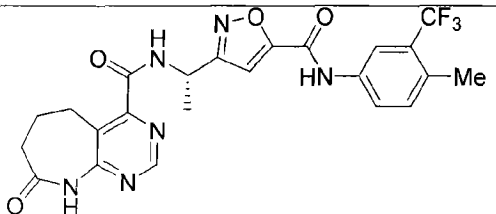
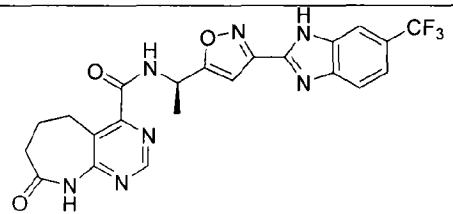
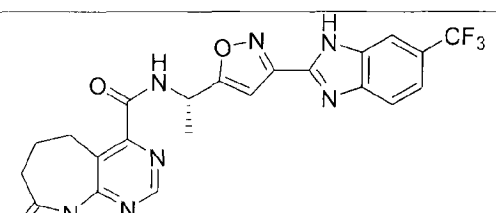
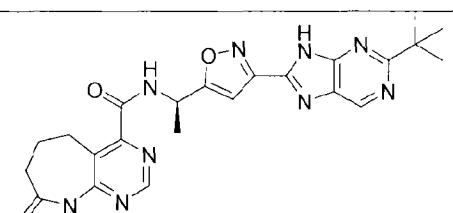
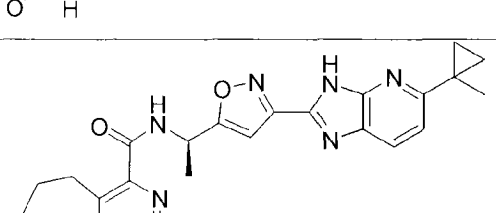
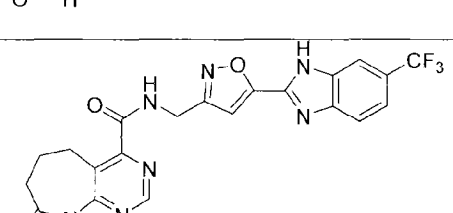
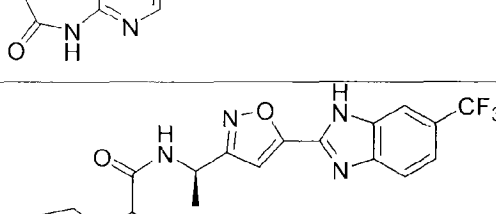
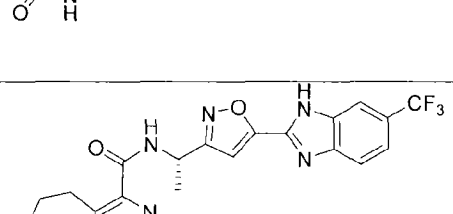
其它化合物	
8L	
8M	a
8M	b
8N	a
8N	b
8O	
8P	
8Q	
8R	a
8R	b
9A	
9B	
9C	
9D	a

其它化合物	
9N b	9O
9P	9Q
9R a	9R b
10 A	10 B
10 C	10 Da
10 Db	10 E
10 Ea	10 Eb

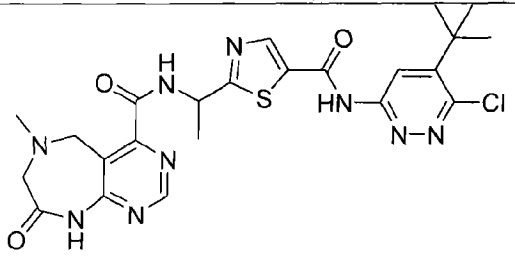
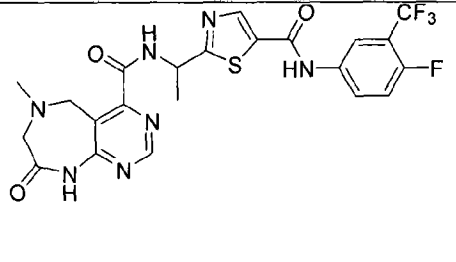
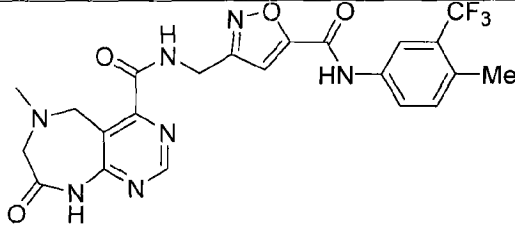
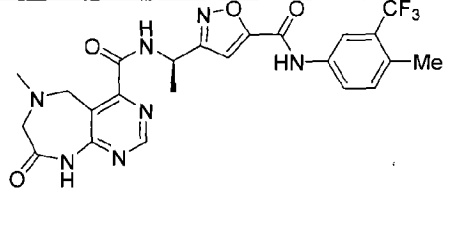
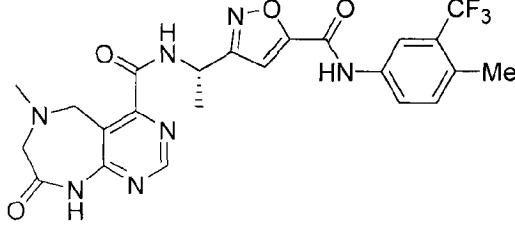
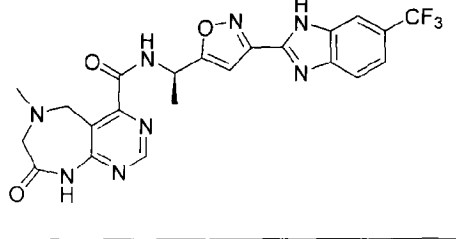
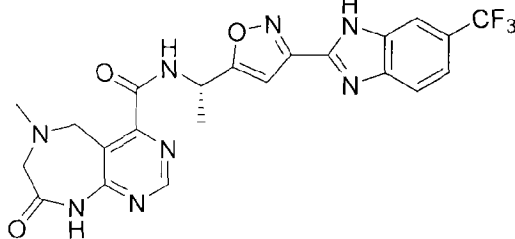
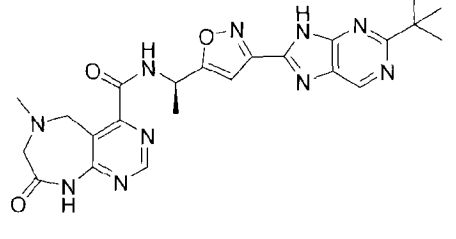
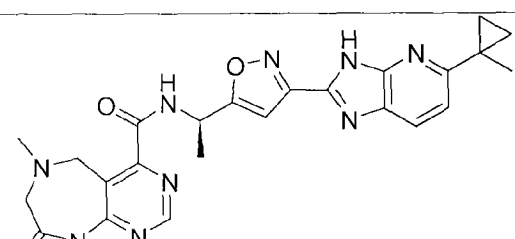
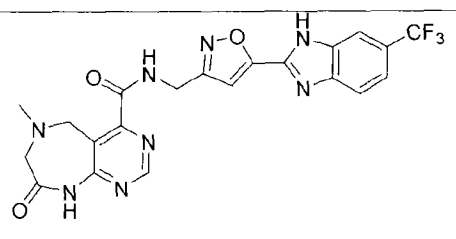
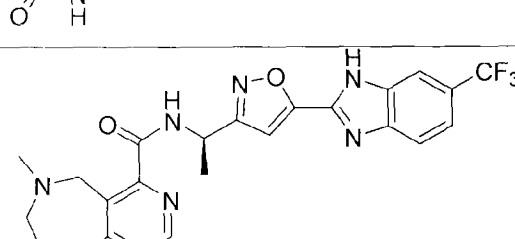
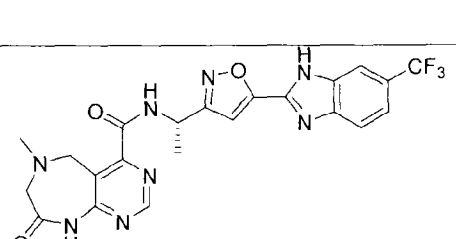
其它化合物			
10 F		10 G	
10 H		10I	
10J		10 K	
10 L		10 Ma	
10 Mb		10 Na	
10 Nb		10 O	
10 P		10 Q	

其它化合物			
10 Ra		10 Rb	
11 A		11 B	
11 C		11 D	
11 Db		11 E	
11 Ea		11 Eb	
11 F		11 G	
11 H		11 III	

其它化合物			
12 A		12 B	
12 C		12 D	
12 Db		12 E	
12 Ea		12 Eb	
12 F		12 G	
12 H		12I	

其它化合物			
12J		12 K	
12 L		12 Ma	
12 Mb		12 Na	
12 Nb		12 O	
12 P		12 Q	
12 Ra		12 Rb	

其它化合物			
13 A		13 B	
13 C		13 D	
13 Db		13 E	
13 Ea		13 Eb	
13 F		13 G	
13 H		13I	

其它化合物			
13J		13 K	
13 L		13 Ma	
13 Mb		13 Na	
13 Nb		13 O	
13 P		13 Q	
13 Ra		13 Rb	

生物学测定 (1) 生物化学 FRET 测定

[0361] 使用通过野生型 (WT) B-Raf 测定 MEK 磷酸化的方法作为定量分子抑制 WT-B-Raf 酶活性的能力的方法。

[0362] 在下述测定方法中,使用下列定义:“HEPES”指 4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙磺酸;

“MEK”指促分裂原活化的细胞外信号相关性激酶激酶；“DTT”指二硫苏糖醇；“APC”指异藻蓝蛋白；“TR-FRET”指时间分辨的荧光能量转移；“PBS”指磷酸缓冲盐水；“PMSF”指苯基甲基磺酰胺；以及“BSA”指牛血清白蛋白。表 6：试剂

名称	单位 / 量	来源	目录号	储存
生物素 -MEK1 (15 : 1)	DB021505 767 μ g/mL (10.8 μ M)	BiogenIdec.	Inhouse	-80 $^{\circ}$ C
ATP	10mM, 500 μ l	GibcoBRL	8330-019	-20 $^{\circ}$ C
B-Raf (WT)	12 μ g/480 μ l 54%纯 (2.1 μ M)	Upstate	14-530M	-80 $^{\circ}$ C
DMSO	100%	Fisher	D128-500	RT
链霉亲和素 异藻蓝蛋白 (SA-APC)	14.8M SA (2.20mg/ml)	Prozyme	PJ25S	4 $^{\circ}$ C, 暗 处
多克隆抗磷 酸 MEK1/2 (Ser 217/221) 抗体	265 μ g/ml (1.8M)	CellSignaling Technologies Inc.	9121	-20 $^{\circ}$ C
Lance Eu-W1024 抗 兔 IgG	880 μ g/ml (5.5 μ M)	PerkinElmer	AD083	4 $^{\circ}$ C
LANCE10X	N/A	PerkinElmer	CR97-100	4 $^{\circ}$ C

名称	单位 / 量	来源	目录号	储存
检测缓冲液				
SuperBlock 的 TBS 溶液	N/A	Pierce	37535	4 $^{\circ}$ C

表 7 :缓冲液

主要缓冲液	储存
50mMHepes, 60mMNaCl, 3mM MgCl ₂	4°C
1M 二硫苏糖醇 (DTT)	-20°C, 150 μ l 份
1MMnCl ₂	4°C
20% BSA, 0.002%叠氮化钠	4°C
20% Tween-20	室温 (~ 25°C)
1MEDTA 的 dH ₂ O 溶液	室温 (~ 25°C)

[0363] 仪器和材料 :Analyst AD, LJL BioSystems, ID1615 ;96 孔 1/2 面积黑色聚苯乙烯板。Costar 3694。测定方案 :1. 添加 10 μ L 4.5x B-Raf WT。2. 添加 10 μ L 4.5x 测试化合物 /DMSO。3. 添加 25 μ L 1.8x ATP/ 生物素 MEK 的混合物。4. 室温下温育 90 分钟。5. 添加 5 μ L 的 150mM EDTA 以中止反应 (最终浓度为 15mM ;中止反应的最终体积为 50 μ l)。6. 添加 50 μ L 的 2x 检测试剂 (SA-APC, 抗 p-MEK1/2, Eu- 抗兔 IgG)。7. 室温下温育 90 分钟。8. 在 Analyst 上读取。表 8

用于激酶反应的试剂 :
50 μ MATP

0. 125nMB-Raf (WT)
12.5nM 生物素 -MEK (15 : 1)
1% DMSO
50mMHepes, 60mMNaCl, 3mMMgCl ₂ , 2mMDTT, 0.25mM MnCl ₂ , 0.01% BSA, 0.01% Tween-20
用于检测反应的试剂
20nMSA-APC
2.5nM 多克隆抗 p-MEK1/2 (Ser217/221)

0.125nMB-Raf (WT)
2.5nMEu- 抗兔 IgG
1XLance 检测缓冲液
10% Superblock 的 TBS 溶液

WT Raf

[0364] 将抑制剂在 100 % DMSO 中稀释 4 倍并且加入到包含 12.5nM 生物素 -MEK, 50mM HEPES, pH 7.4, 60mM NaCl, 3mM MgCl₂, 2mM DTT, 0.25mM MnCl₂, 0.01 % BSA 和 0.01 % Tween-20 中的 0.125nM WT Raf 的溶液, 至最终浓度为 10 μM 至 40pM, 以及在室温下温育 2 小时。通过加入 50 μM ATP 至最终体积为 45 μl 来开始激酶反应并且使其进行 60 分钟。用 15mM EDTA 中止反应, 以及将 20nM 链霉亲和素 -APC、2.5nM 多克隆抗 p-MEK1/2(Ser217/221)、2.5nM Eu- 标记的抗兔 IgG 加入 Lance 检测缓冲液和 5 % Superblock 的 PBS 溶液中, 使最终体积为 100 μl。将检测反应在室温下温育 90 分钟, 然后使用标准 TR-FRET (时间分辨荧光共振能量转移) 设置在 Analyst 读板器上读取 Eu 和 APC。

突变 Raf

[0365] 将抑制剂在 100 % DMSO 中稀释 4 倍并且加入到包含 100nM 生物素 -MEK, 50mM HEPES, pH 7.4, 60mM NaCl, 3mM MgCl₂, 2mM DTT, 0.25mM MnCl₂, 0.01 % BSA 和 0.01 % Tween-20 中的 0.125nM V599E Raf 的溶液, 至最终浓度为 10 μM 至 40pM, 以及在室温下温育 20 分钟。通过加入 10 μM ATP 至最终体积为 45 μl 来开始激酶反应并且使其进行 60 分钟。用 15mM EDTA 中止反应, 以及将 20nM 链霉亲和素 -APC、2.5nM 多克隆抗 p-MEK1/2(Ser217/221)、2.5nM Eu- 标记的抗兔 IgG 加入 Lance 检测缓冲液和 5 % Superblock 的 PBS 溶液中, 使最终体积为 100 μl。将检测反应在室温下温育 90 分钟, 然后使用标准 TR-FRET (时间分辨荧光共振能量转移) 设置在 Analyst 读板器上读取 Eu 和 APC。

C-Raf

[0366] 将抑制剂在 100 % DMSO 中稀释 4 倍并且加入到包含 50nM 生物素 -MEK, 50mM HEPES, pH 7.4, 60mM NaCl, 3mM MgCl₂, 2mM DTT, 0.25mM MnCl₂, 0.01 % BSA 和 0.01 % Tween-20 中的 0.075nM C-Raf 的溶液, 至最终浓度为 10 μM 至 40pM, 以及在室温下温育 20 分钟。通过加入 10 μM ATP 至最终体积为 45 μl 来开始激酶反应并且使其进行 60 分钟。用 15mM EDTA 中止反应, 以及将 20nM 链霉亲和素 -APC、2.5nM 多克隆抗 p-MEK1/2(Ser217/221)、2.5nM Eu- 标记的抗兔 IgG 加入 Lance 检测缓冲液和 5 % Superblock 的 PBS 溶液中, 使最终体积为 100 μl。将检测反应在室温下温育 90 分钟, 然后使用标准 TR-FRET (时间分辨荧光共振能量转移) 设置在 Analyst 读板器上读取 Eu 和 APC。

[0367] 使用上述生物化学 FRET 测定来测定本发明的某些化合物, 并且发现它们是 Raf 激酶的抑制剂。(2)Raf 激酶活性的机械细胞测定 (mechanistic cellular assay)

[0368] 采用下述方法, 对源自黑素瘤的 WM-266-4 细胞 (野生型 BRaf 和突变 BRaf (V600D) 各自一个等位基因) 中的磷酸 ERK 定量, 作为用各种激酶抑制剂处理的细胞中 Raf 激酶活性的指示物。表 9

需要的材料	目录号
WM-266-4 细胞	(ATCC 号 :CRL-1676)
RPMI1640 细胞培养基	
胎牛血清 (FBS)	
磷酸缓冲盐水 (PBS)	
96 孔组织培养板	

需要的材料	目录号
组织培养 37°C 培养箱	
96 孔 V 形底板	
旋转板振荡器 (例如, BELLCOGLASS Mini 定轨振荡器)	
Bio-Plex 悬浮阵列系统	
Bio-Plex 细胞裂解试剂盒	(BioRadCatalog #171-304011)
苯甲磺酰氟 (PMSF)	
Bio-Plex 磷酸 ERK1/2 测定试剂盒	(BioRadCatalog #171-V22238)

第 1 天 :细胞种植 (1) 使用 0.25% 的胰蛋白酶从烧瓶分离粘附的 WM-266-4 细胞。将细胞重悬浮于生长培养基 (90% RPMI 1640, 10% FBS) 中并且测定细胞密度。(2) 将细胞以 10,000 个细胞 / 孔种植在 96 孔 (平底) 组织培养板 (36,000 个细胞 /cm²) 中。加入生长培养基至最终体积为 200 μ L / 孔并且在 37°C 下温育过夜。第 2 天 :细胞处理 (1) 如下所述制备化合物稀释液 (1000x, 在 DMSO 中)。以 DMSO 中的 5mM 化合物贮存液开始, 在 DMSO 中连续稀释 3 倍, 形成共计八个浓度 (5mM、1.67mM、0.556mM、0.185mM、0.062mM、0.021mM、0.007mM、0.002mM)。(2) 通过加入 1mL 处理培养基 (100% RPMI 1640, 不含 FBS) 至 1 μ L 化合物稀释液 (来自步骤 3) 来制备包含化合物的培养基。(3) 从培养箱移除板 (来自步骤 2)。抽吸培养基并且用 150 μ L 包含化合物的培养基替代。在 37°C 下温育 1-2hr。(4) 从培养箱

移除板（来自步骤 5），以及如下所述处理每个板：抽吸包含化合物的培养基并且用 300 μ L 冰冷的 1x PBS 替代，抽吸 PBS 并且用 45 μ L 裂解缓冲液（Biorad Bio-Plex 裂解缓冲液，包含 0.4% v/v 裂解缓冲因子 1, 0.2% v/v 裂解缓冲因子 2 和 PMSF，最终浓度为 2mM）替代，以及然后将板放置在冰上直至所有板被处理。（5）在所有的板均被处理后（步骤 6），将这些板放置在定轨振荡器上，于室温下振荡至少 15min。（6）最后，从振荡器移除板，以及将 40 μ L/ 孔的裂解液从每个板转移至新的相应的 96-孔 V 形底板。此时，样品可以冷冻并且储存在 -80°C 下。第 2 天：Bioplex 测定（1）解冻（如果需要）板（来自步骤 8）并且添加 40 μ L 磷酸-蛋白测定缓冲液至每 40 μ L 裂解液，进行 1 : 1 稀释。（2）通过用 Bioplex 洗涤缓冲液进行 1 : 50 稀释来制备磷酸-ERK1,2Bioplex 珠（对于待分析的每个样品，将 49 μ L 洗涤缓冲液与 1 μ L 磷酸-ERK1,2Bioplex 珠混合）。通过将管包裹在铝箔中来保护其免受光照并且在室温下保存。（3）通过添加 100 μ L/ 孔 Bioplex 洗涤缓冲液制备滤板以及通过真空过滤除去。（4）添加 50 μ L 珠溶液（来自步骤 10）至制备的滤板的每个孔（来自步骤 11）并且真空过滤。用 100 μ L/ 孔洗涤缓冲液洗涤 / 过滤 2 次。（5）添加 50 μ L 各自的裂解液至适合的滤板孔（来自步骤 12）。对于该步骤以及所有后续的板温育步骤，将板放置在倒放的板盖上（减少背景），并且包裹在铝箔中（以免受光照）。室温下振荡过夜。包括阳性（对照裂解液）和阴性（裂解缓冲液）对照。第 3 天：继续 Bioplex 测定（1）通过用检测抗体稀释缓冲液稀释成 1 : 25（对于待分析的每个样品，将 24 μ L 检测抗体稀释缓冲液与 1 μ L 磷酸-ERK1,2Ab 混合）来制备检测抗体（磷酸-ERK1,2Ab）。（2）从振荡器移除板（来自步骤 13）并且真空过滤。用 100 μ L/ 孔洗涤缓冲液将板洗涤 / 过滤 3 次。添加 25 μ L 稀释的抗体至每个孔。于 RT 下在振荡器上温育 30-45min。（3）通过用洗涤缓冲液稀释成 1 : 100（对于待分析的每个样品，将 49.5 μ L 洗涤缓冲液与 0.5 μ L 100x 链霉亲和素-PE 混合）来制备链霉亲和素-PE。保护其免受光照。（4）从振荡器移除板（来自步骤 15）并且真空过滤。用 100 μ L/ 孔洗涤缓冲液将板洗涤 / 过滤 3 次。添加 50 μ L 稀释的链霉亲和素-PE 溶液（来自步骤 16）至每个样品孔。在振荡器上温育 10-20min。（5）从振荡器移除板并且真空过滤。用 100 μ L/ 孔珠重悬浮缓冲液将板洗涤 / 过滤 3 次。在最后一次洗涤后将珠重悬浮于 125 μ L 珠重悬浮缓冲液中。将板放置在振荡器上 2-3 分钟，以确保珠充分重悬浮。（6）使用珠区 38 (bead region) (pERK1,2) 并且每区计数 50 个珠，通过在 Bio-Plex 读板器中读板（在该步骤之前运行启动和校准程序）而对磷酸-ERK 定量。

[0369] 将 WM-266-4 细胞以 10,000 个细胞 / 孔的密度种植在 96 孔平底中包含 10% FBS 的 RPMI 1640 细胞培养基中，并且在 37°C 下温育过夜。将抑制剂在 DMSO 中稀释 3 倍，加入到不含血清的 RPMI 1640 细胞培养基，至最终浓度范围为 5 μ M 至 2nM，以及用以在 37°C 下处理先前种植的 WM-266-4 细胞 1-2hr。细胞用冰冷的 PBS 洗涤，室温下在定轨振荡器上用 45 μ L 裂解缓冲液（Bio-Rad Bio-Plex 裂解缓冲液，Cat#171-304011，包含 0.4% v/v 裂解缓冲因子 1, 0.2% v/v 裂解缓冲因子 2 和 2mM PMSF）处理 15 分钟。使用磷酸-ERK Bioplex 试剂盒（Bio-Rad, Cat#171-304011）按照制造商的说明检测磷酸化的 ERK 以及在 Bio-Plex 读板器上检测，每区计数 50 个珠。

[0370] 使用上述 Raf 激酶活性的细胞测定来测定本发明的某些化合物，并且发现它们是 Raf 激酶的抑制剂。

[0371] 尽管我们已经描述了许多本发明的实施方式，但明显的是，可以改变我们的基本

实施例来提供采用本发明化合物和方法的其它实施方式。因此,可以理解,本发明的范围将由所附权利要求而不是由通过实施例方式来表示的特定实施方式进行限定。