



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102361859 A

(43) 申请公布日 2012. 02. 22

(21) 申请号 200980157708. 5

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 12. 30

C07D 261/08 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 409/12 (2006. 01)

61/141, 561 2008. 12. 30 US

C07D 413/14 (2006. 01)

C07D 417/12 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

C07D 417/14 (2006. 01)

2011. 08. 30

C07D 471/04 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

C07D 487/04 (2006. 01)

PCT/US2009/069795 2009. 12. 30

C07D 413/12 (2006. 01)

A61K 31/416 (2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

A61P 35/00 (2006. 01)

W02010/078408 EN 2010. 07. 08

C07D 513/04 (2006. 01)

(71) 申请人 米伦纽姆医药公司

A61K 31/437 (2006. 01)

地址 美国马萨诸塞州

A61K 31/422 (2006. 01)

申请人 苏尼西斯制药有限公司

A61K 31/428 (2006. 01)

(72) 发明人 C. 查奎 J. 科斯罗 J. 多林 关冰

A61K 31/429 (2006. 01)

M. 霍曼 A. 伊什钱科 J. H. 琼斯

L. 卡比格廷 G. 库马拉韦尔

彭海若 N. 鲍威尔 B. 雷芒多

田中弘子 K. 范夫洛滕

J. 维塞尔斯 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

权利要求书 11 页 说明书 184 页

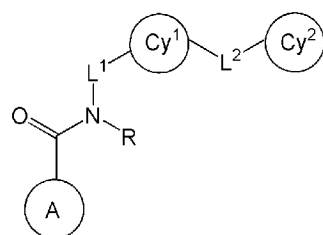
(54) 发明名称

用作 Raf 激酶抑制剂的杂芳基化合物

(57) 摘要

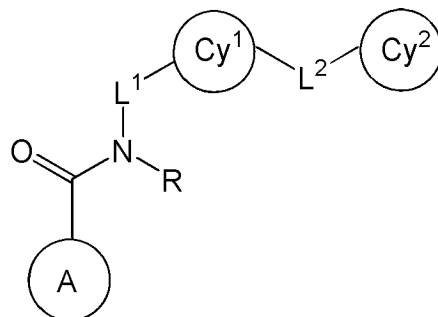
本发明提供用作 Raf 蛋白激酶抑制剂的化合物。本发明也提供它们的组合物和治疗 Raf- 介导

的疾病的方法。



(I)

1. 式 I 的化合物或者其药用盐：



I

其中：

Cy¹ 为亚苯基、5-6 元饱和或者部分不饱和亚碳环基、7-10 元饱和或者部分不饱和二环亚碳环基、具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的 5-6 元饱和或者部分不饱和亚杂环基环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 7-10 元饱和或者部分不饱和二环亚杂环基环、8-10 元二环亚芳基、具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 5-6 元亚杂芳基环、或者具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的 8-10 元二环亚杂芳基环，其中：

Cy¹ 任选取代有独立选自下述的一个或者两个基团：卤素、-R^c、-CN、-NO₂、-OR^c、-N(R^c)₂ 或者 -SR^c，其中每个 R^c 独立为氢或者任选取代有独立选自下述的 1-3 个基团的 C₁₋₂ 烷基：卤素、-OH、-NH₂、-SH 和 -CN；

Cy² 为选自下述的任选取代的基团：苯基、5-8 元饱和或者部分不饱和碳环、7-10 元饱和或者部分不饱和二环碳环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的 5-8 元饱和或者部分不饱和杂环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 7-10 元饱和或者部分不饱和二环杂环、8-10 元二环芳基环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 5-6 元杂芳基环或者具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的 8-10 元二环杂芳基环；

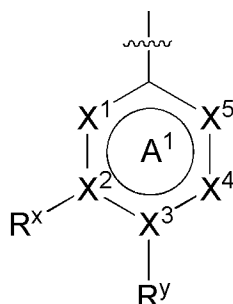
L¹ 为任选取代的、直链或者支链的二价 C₁₋₆ 亚烷基链；

L² 为 -NR¹- 或者 -C(O)NR¹-；

R 和 R¹ 独立为氢或者任选取代的 C₁₋₆ 脂族基团；且

环 A 为选自下述的芳环：环 A¹、环 A²、环 A³、环 A⁴ 和环 A⁵，其中：

(a) 环 A¹ 为：



其中：

X¹、X⁴ 和 X⁵ 独立为 CR⁴ 或者 N；

X² 为 C 或者 N，条件是当 X² 为 N 时，R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成稠合的杂芳环；

X³ 为 C；

R^x 和 R^y 独立为 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{NR}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NOR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{R}^2$ 或者 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$;或者

R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成具有独立选自氮、氧和硫的 0-3 个环杂原子的 5-7 元部分不饱和的环或者芳族环 ;其中 :

由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的碳任选取代有 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NOR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{R}^2$ 或者 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$,且

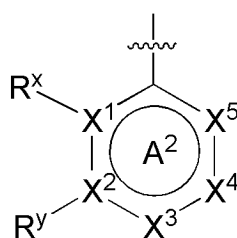
由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的氮任选取代有 $-R^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$ 或者 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$;

每个 R^2 独立为氢或者选自下述的任选取代的基团 : C_{1-6} 脂族基、苯基、3-8 元饱和或者部分不饱和碳环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的 4-8 元饱和或者部分不饱和杂环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的 7-10 元饱和或者部分不饱和二环杂环、8-10 元二环芳基环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 5-6 元杂芳基环或者具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的 8-10 元二环杂芳基环 ;

每个 R^3 独立为 $-R^2$,或者在相同氮上的两个 R^3 与氮一起形成具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 5-8 元饱和或者部分不饱和环 ;且

每个 R^4 独立为 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{NR}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NOR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{R}^2$ 或者 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$;

(b) 环 A^2 为 :



其中 :

X^1 和 X^2 独立为 C 或者 N,条件是当 X^1 或者 X^2 为 N 时, R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成稠合的杂芳环 ;

X^3 、 X^4 和 X^5 独立为 CR^4 或者 N ;

R^x 和 R^y 独立为 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{NR}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NOR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{R}^2$ 或者 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$;或者

R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成具有独立选自氮、氧和硫的 0-3 个环杂原子的 5-7

元部分不饱和的环或者芳族环；其中：

由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的碳任选取代有 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NOR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 或者 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ ，且

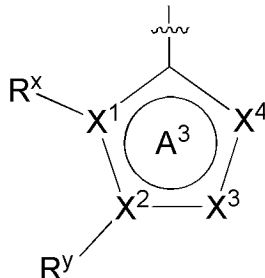
由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的氮任选取代有 $-R^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$ 或者 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ ；

每个 R^2 独立为氢或者选自下述的任选取代的基团： C_{1-6} 脂族基、苯基、3-8 元饱和或者部分不饱和碳环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的 4-8 元饱和或者部分不饱和杂环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的 7-10 元饱和或者部分不饱和二环杂环、8-10 元二环芳基环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 5-6 元杂芳基环或者具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的 8-10 元二环杂芳基环；

每个 R^3 独立为 $-R^2$ ，或者在相同氮上的两个 R^3 与氮一起形成具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 5-8 元饱和或者部分不饱和环；且

每个 R^4 独立为 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{NR}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NOR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 或者 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ ；

(c) 环 A^3 为：



其中：

X^1 和 X^2 独立为 C 或者 N；

当化合价允许时， X^3 和 X^4 独立为 CR^4 、 NR^5 、N、O 或者 S；

R^x 和 R^y 独立为 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{NR}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NOR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 或者 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ ；或者

R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成具有独立选自氮、氧和硫的 0-3 个环杂原子的 5-7 元部分不饱和的环或者芳族环；其中：

由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的碳任选取代有 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NOR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 或者 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ ，且

由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的氮任选取代有 $-R^2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 或者 $-OC(O)N(R^3)_2$;

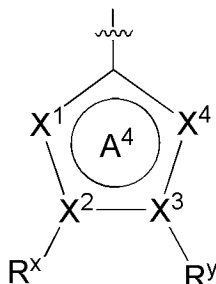
每个 R^2 独立为氢或者选自下述的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族基、苯基、3-8 元饱和或者部分不饱和碳环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的 4-8 元饱和或者部分不饱和杂环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的 7-10 元饱和或者部分不饱和二环杂环、8-10 元二环芳基环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 5-6 元杂芳基环或者具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的 8-10 元二环杂芳基环;

每个 R^3 独立为 $-R^2$, 或者在相同氮上的两个 R^3 与氮一起形成具有独立选自氮、氧或者硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 5-8 元饱和或者部分不饱和环;

每个 R^4 独立为 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NO_2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 或者 $-OC(O)N(R^3)_2$; 且

每个 R^5 独立为 $-R^2$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NO_2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 或者 $-OC(O)N(R^3)_2$;

(d) 环 A^4 为:



其中:

当化合价允许时, X^1 和 X^4 独立为 CR^4 、 NR^5 、N、O 或者 S;

X^2 和 X^3 独立为 C 或者 N;

R^x 和 R^y 独立为 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NO_2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 或者 $-OC(O)N(R^3)_2$; 或者

R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成具有独立选自氮、氧和硫的 0-3 个环杂原子的 5-7 元部分不饱和的环或者芳族环; 其中:

由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的碳任选取代有 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NN(R^3)_2$ 、 $-C=NO_2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 或者 $-OC(O)N(R^3)_2$, 且

由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的氮任选取代有 $-R^2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)$

R^2 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 或者 $-OC(O)N(R^3)_2$;

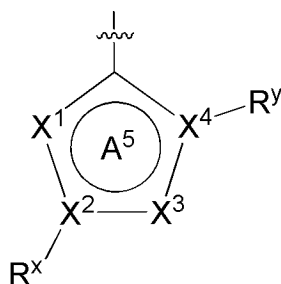
每个 R^2 独立为氢或者选自下述的任选取代的基团： C_{1-6} 脂族基、苯基、3-8 元饱和或者部分不饱和碳环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的 4-8 元饱和或者部分不饱和杂环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的 7-10 元饱和或者部分不饱和二环杂环、8-10 元二环芳基环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 5-6 元杂芳基环或者具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的 8-10 元二环杂芳基环；

每个 R^3 独立为 $-R^2$ ，或者在相同氮上的两个 R^3 与氮一起形成具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 5-8 元饱和或者部分不饱和环；

每个 R^4 独立为 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NOR^2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 或者 $-OC(O)N(R^3)_2$ ；且

每个 R^5 独立为 $-R^2$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NOR^2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 或者 $-OC(O)N(R^3)_2$ ；

(e) 环 A^5 为：



其中：

当化合价允许时， X^1 和 X^3 独立为 CR^4 、 NR^5 、N、O 或者 S；

X^2 和 X^4 独立为 C 或者 N；

R^x 和 R^y 独立为 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NOR^2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 或者 $-OC(O)N(R^3)_2$ ；

每个 R^2 独立为氢或者选自下述的任选取代的基团： C_{1-6} 脂族基、苯基、3-8 元饱和或者部分不饱和碳环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的 4-8 元饱和或者部分不饱和杂环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的 7-10 元饱和或者部分不饱和二环杂环、8-10 元二环芳基环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 5-6 元杂芳基环或者具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的 8-10 元二环杂芳基环；

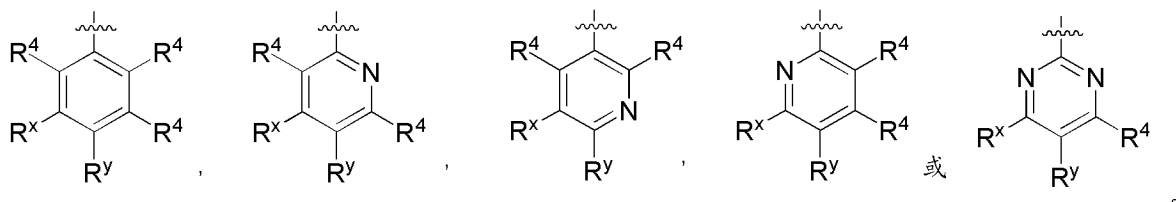
每个 R^3 独立为 $-R^2$ ，或者在相同氮上的两个 R^3 与氮一起形成具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 5-8 元饱和或者部分不饱和环；

每个 R^4 独立为 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)$

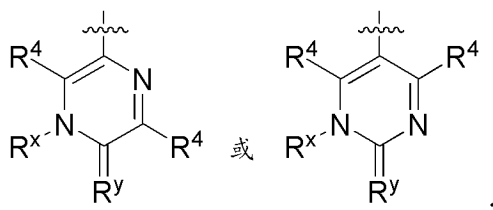
$\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)$
 $\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{NR}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NOR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})$
 $\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{R}^2$ 或者 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$; 且

每个 R^3 独立为 $-R^2$ 、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{N}(R^3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})R^2$ 、 $-\text{CO}_2R^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})R^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})R^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})R^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2R^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(R^3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(R^3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})R^2$ 、 $-\text{N}(R^3)\text{C}(\text{O})R^2$ 、 $-\text{N}(R^3)\text{N}(R^3)_2$ 、 $-\text{N}(R^3)\text{C}(=\text{NR}^3)\text{N}(R^3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^3)\text{N}(R^3)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NOR}^2$ 、 $-\text{N}(R^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(R^3)_2$ 、 $-\text{N}(R^3)\text{SO}_2\text{N}(R^3)_2$ 、 $-\text{N}(R^3)\text{SO}_2R^2$ 或者 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(R^3)_2$ 。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中环 A 为环 A¹, 且环 A¹ 为:

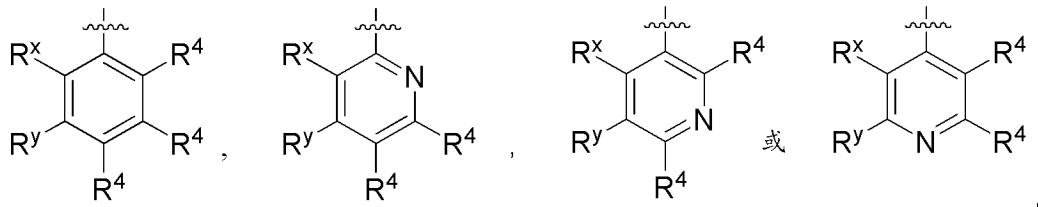


3. 权利要求 1 的化合物, 其中环 A 为环 A¹, 且环 A¹ 为:

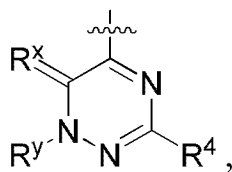


其中 R^x 和 R^y 一起形成稠合的杂芳环。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中环 A 为环 A², 且环 A² 为:

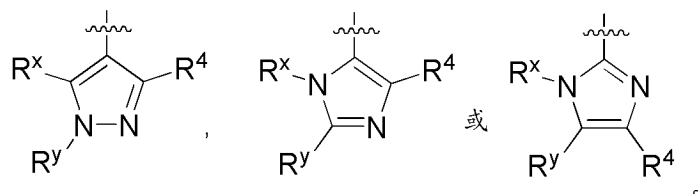


5. 权利要求 1 的化合物, 其中环 A 为环 A², 且环 A² 为:

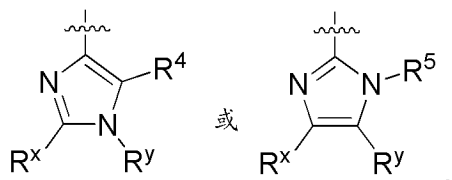


其中 R^x 和 R^y 一起形成稠合的杂芳环。

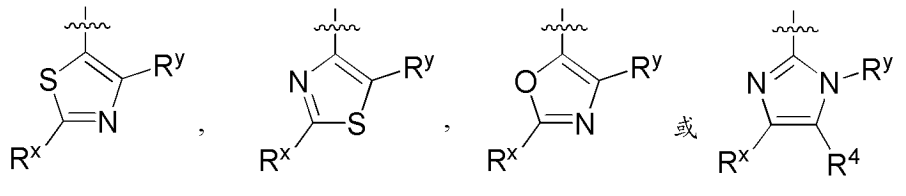
6. 权利要求 1 的化合物, 其中环 A 为环 A³, 且环 A³ 为:



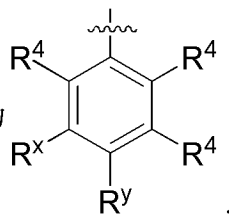
7. 权利要求 1 的化合物, 其中环 A 为环 A⁴, 且环 A⁴ 为:



8. 权利要求 1 的化合物, 其中环 A 为环 A⁵, 且环 A⁵ 为:



9. 权利要求 2 的化合物, 其中环 A 为



且 R^x、R^y 和 R⁴ 中的至少一个

为 -OH、-OCH₃ 或者 -NH₂。

10. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^x 和 R^y 独立为 -R²、卤素、-CN、-OR²、-N(R³)₂ 或者 -N(R³)C(O)R²。

11. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^x 和 R^y 中的至少一个为任选取代的 C₁₋₆ 脂族基、卤素、-CN、-OCH₃、-NH₂、-NHC(O)CH₃、-NH(C₁₋₆ 烷基) 或者 -N(C₁₋₆ 烷基)₂。

12. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^x 和 R^y 中的至少一个为氢。

13. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^x 和 R^y 中的一个选自:

(a) 具有独立选自氮、氧或者硫的 1-3 个杂原子的任选取代的 5-6 元饱和杂环;

(b) 具有独立选自氮、氧或者硫的 1-3 个杂原子的任选取代的 5-6 元杂芳基环;

(c) 任选取代的 8-10 元饱和或者部分不饱和二环碳环;

(d) 任选取代的 8-10 元二环芳基环;

(e) 具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 8-10 元饱和或者部分不饱和二环杂环; 和

(f) 具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 8-10 元二环杂芳基环。

14. 权利要求 13 的化合物, 其中 R^x 和 R^y 中的一个为选自下述的任选取代的基团: 苯基、咪唑基、吡啶基、吗啉基、噻啶基、哌啶基、哌嗪基、吡嗪基、吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、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、噁二唑基、哒嗪基、三嗪基、苯并呋喃基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、嘌呤基、吲唑基、吡咯并吡啶基、喹唑啉基和喹喔啉基。

15. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 5 元部分不饱和的环或者芳族环。

16. 权利要求 15 的化合物, 其中 R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成吡咯烷并的稠环、咪唑烷并的稠环、咪唑烷酮并的稠环、吡咯并的稠环、吡唑并的稠环、咪唑并的稠环、三唑并的稠环、噻吩并的稠环、呋喃并的稠环、噻唑并的稠环、异噻唑并的稠环、噻二唑并的稠环、噁唑并的稠环、异噁唑并的稠环或者噁二唑并的稠环。

17. 权利要求 1 的化合物,其中 R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 6 元部分不饱和的环或者芳族环。

18. 权利要求 17 的化合物,其中 R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成二氧杂环己烷并的稠环、吗啉并的稠环、吗啉酮并的稠环、四氢嘧啶并的稠环、哌嗪并的稠环、哌啶并的稠环、吡嗪并的稠环、吡啶并的稠环、嘧啶并的稠环或者哒嗪并的稠环。

19. 权利要求 1 的化合物,其中 R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成稠合的苯环。

20. 权利要求 1 的化合物,其中 R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 7 元部分不饱和稠环。

21. 权利要求 20 的化合物,其中 R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成氮杂草并的稠环、二氮杂草并的稠环、氮杂草酮并的稠环或者二氮杂草酮并的稠环。

22. 权利要求 15、17、19 或者 20 的化合物,其中所述由 R^x 和 R^y 形成的环取代有 $-NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 或者 $-SH$ 。

23. 权利要求 1 的化合物,其中环 A 为在表 1 中所示的基团中的任意一个。

24. 权利要求 23 的化合物,其中环 A 为在表 1 中所示的下述基团中的一个:vi、vii、x、xxi、xxii、xxvii、xxviii、xxxii、xxxiii、xxxiv、xxxv、xlili、xliv、xlv、xlvii、xlviii、li、liv、lv、lxviii、lxxi、lxxii、lxiii、lxxv、lxxxi、lxxxiii、lxxxiv、lxxxvii、lxxxviii、xc、xciii、xcix、c、cxii、cxvi、cxxxv、cxxxvii、cxxx、cxxxvii、clx、clxvii、clxviii 或者 clxxxv。

25. 权利要求 1 的化合物,其中 R 为氢。

26. 权利要求 1 的化合物,其中 R 为氢且 L^1 为任选取代的、直链或者支链的 C_{1-4} 亚烷基链。

27. 权利要求 1 的化合物,其中 Cy^1 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 5-6 元亚杂芳基。

28. 权利要求 1 的化合物,其中 Cy^1 为亚噻唑基或者亚吡嗪基。

29. 权利要求 1 的化合物,其中 Cy^1 为亚苯基。

30. 权利要求 1 的化合物,其中 L^2 为 $-NH-$ 。

31. 权利要求 1 的化合物,其中 L^2 为 $-C(O)NH-$ 。

32. 权利要求 1 的化合物,其中 Cy^1 为亚苯基且 L^2 为 $-C(O)NR^1-$ 。

33. 权利要求 1 的化合物,其中 Cy^2 选自:

(a) 具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的任选取代的 5 元杂芳基环;

(b) 任选取代的苯基;

(c) 具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的任选取代的 6 元杂芳基环;

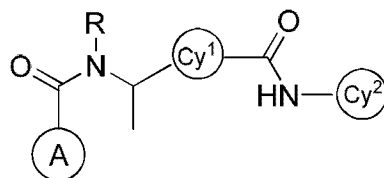
(d) 任选取代的 8-10 元二环芳基环;和

(e) 具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 8-10 元二环杂芳基环。

34. 权利要求 33 的化合物,其中 Cy^2 为选自下述的任选取代的基团:苯基、吡啶基、吡嗪基和嘧啶基。

35. 权利要求 1 的化合物,其中 Cy^2 为在表 2 中所示的基团中的任意一个。

36. 权利要求 1 的化合物,其中所述化合物为式 II 的化合物或者其药用盐:



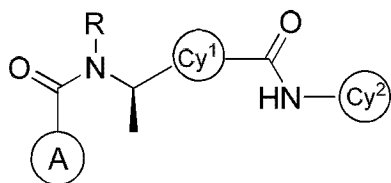
II

其中：

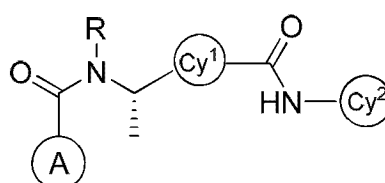
Cy¹ 为亚苯基或者具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 5-6 元亚杂芳基，其中 Cy¹ 任选取代有选自下述的 1-2 个基团：卤素、C₁₋₂ 烷基、C₁₋₂ 卤代烷基、-CN、-NO₂、-OH、-O(C₁₋₂ 烷基)、-NH₂、-NH(C₁₋₂ 烷基)、-N(C₁₋₂ 烷基)₂、-SH 或者 -S(C₁₋₂ 烷基)；且

Cy² 为任选取代的苯基或者具有 1-3 个氮的任选取代的 6 元杂芳基环。

37. 权利要求 36 的化合物，其中所述化合物为式 II-a 或者 II-b：

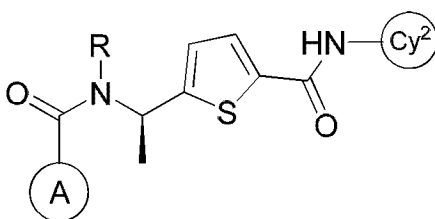


II-a

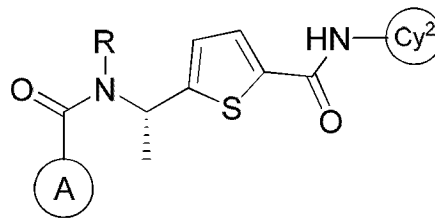


II-b。

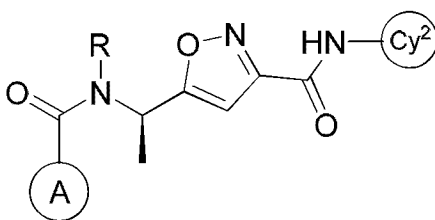
38. 权利要求 37 的化合物，其中所述化合物具有下述化学式之一：



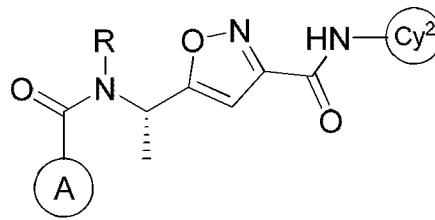
III-a



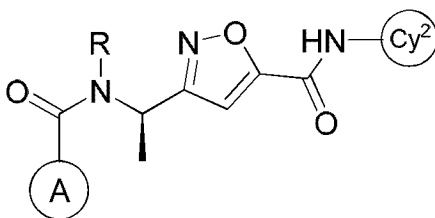
III-b



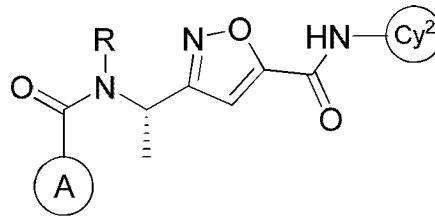
IV-a



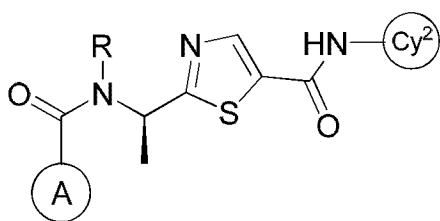
IV-b



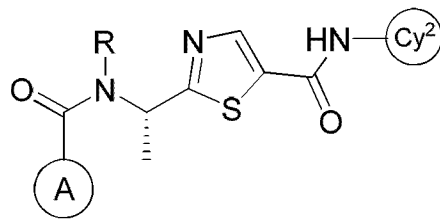
V-a



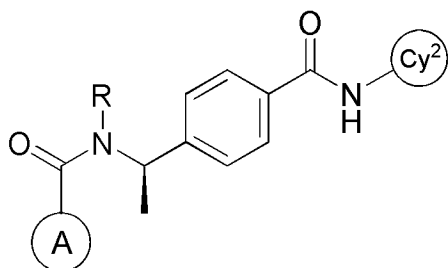
V-b



VI-a

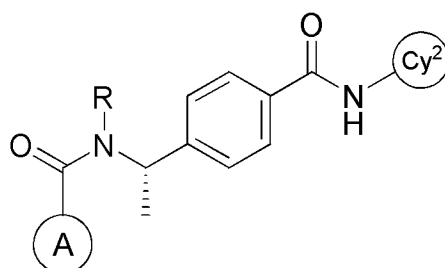


VI-b



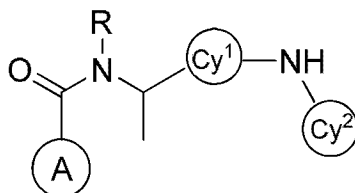
VII-a

或者



VII-b.

39. 权利要求 1 的化合物,其中所述化合物为式 VIII 的化合物或者其药用盐:



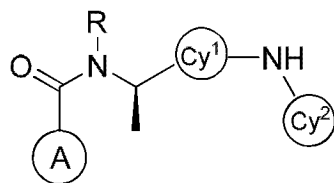
VIII

其中:

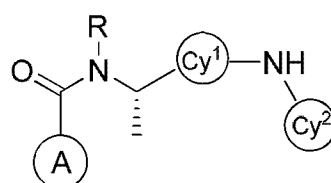
Cy¹ 为亚苯基、具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的 5-6 元饱和或者部分不饱和和亚杂环基或者具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 5-6 元亚杂芳基,其中 Cy¹ 任选取代有选自下述的 1-2 个基团:卤素、C₁₋₂ 烷基、C₁₋₂ 卤代烷基、-CN、-NO₂、-OH、-O(C₁₋₂ 烷基)、-NH₂、-NH(C₁₋₂ 烷基)、-N(C₁₋₂ 烷基)₂、-SH 或者 -S(C₁₋₂ 烷基);且

Cy² 为任选取代的苯基或者具有 1-3 个氮的任选取代的 6 元杂芳基环。

40. 权利要求 39 的化合物,其中所述化合物为式 VIII-a 或者 VIII-b 的化合物:

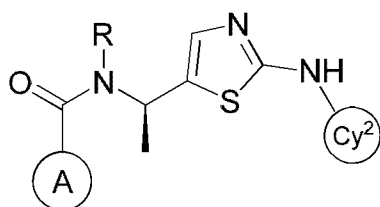
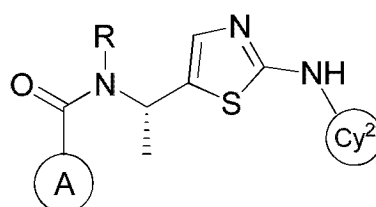
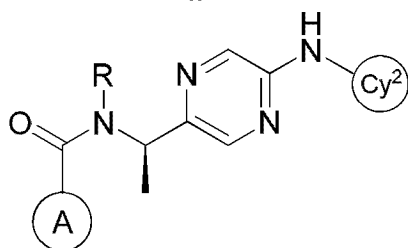
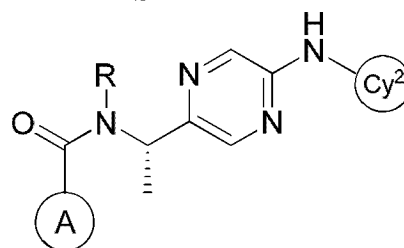


VIII-a



VIII-b.

41. 权利要求 40 的化合物,其中所述化合物为式 IX-a、IX-b、X-a 或者 X-b 的化合物:

**IX-a****IX-b****X-a****X-b**

42. 权利要求 1 的化合物,其中所述化合物选自在表 3 中所述的化合物。

43. 权利要求 42 的化合物,其中所述化合物为在表 3 中所述的下述化合物中的一个:
2、4、6、9、12、13、14、15、19、20、28、30、35、37、38、40、42、199、203、205、208、224、232、236、
240、241、243、244、245、269、274、297、268、274、297、174、176、180、183、188、201、292、267、
265a、265b、345、346、348、298 或者 287。

44. 药物组合物,其包含权利要求 1 的化合物和药用载体、辅料或者媒介物。

45. 权利要求 44 的组合物,与选自下述的治疗剂联用:化疗剂或者抗增殖剂、抗炎剂、免疫调节剂或者免疫抑制剂、神经营养因子、治疗心血管病的药物、治疗破坏性骨病症的药物、治疗肝病的药物、抗病毒剂、治疗血液病症的药物、治疗糖尿病的药物或者治疗免疫缺陷病症的药物。

46. 抑制患者或者生物样品中 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 的化合物或者其药物组合物,或者将所述生物样品与权利要求 1 的化合物或者其药物组合物接触。

47. 治疗或者减轻患有 Raf- 介导的病症的哺乳动物中所述病症的严重程度的方法,其中所述病症选自:增殖性病症、心脏病、神经变性病症、自身免疫病症、与器官移植有关的病症、炎性病症、免疫介导的病症、病毒性疾病或者骨病症,所述方法包括给予所述患者权利要求 1 的化合物或者其药物组合物的步骤。

48. 权利要求 47 的方法,其中所述病症选自:黑素瘤、白血病、结肠癌、乳腺癌、胃部癌症、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。

49. 权利要求 47 的方法,包括给予所述患者另外的治疗剂的另外步骤,所述另外的治疗剂选自:化疗剂或者抗增殖剂、抗炎剂、免疫调节剂或者免疫抑制剂、神经营养因子、治疗心血管病的药物、治疗破坏性骨病症的药物、治疗肝病的药物、抗病毒剂、治疗血液病症的药物、治疗糖尿病的药物或者治疗免疫缺陷病症的药物,其中:

所述另外的治疗剂适于待治疗的疾病;且

所述另外的治疗剂作为单一的剂型与所述组合物共同给予,或者作为多剂型的一部分与所述组合物分开给予。

用作 Raf 激酶抑制剂的杂芳基化合物

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本发明要求 2008 年 12 月 30 日提交的美国临时申请 61/141,561 的优先权,其全部内容并入本申请作为参考。

技术领域

[0003] 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用组合物以及在多种病症的治疗中使用所述组合物的方法。

背景技术

[0004] 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)。

[0005] 此外,蛋白激酶作为靶标已经牵涉在中枢神经系统疾病(如阿尔茨海默病)、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、血栓形成、代谢性疾病(如糖尿病)和感染性疾病(如病毒和真菌感染)中。

[0006] 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调节的损失是癌症以及其它疾病状态中的常见事件。

[0007] 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。经真核细胞周期的进程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结合。进一步水平的调节通过 CDK 亚基的激活和失活磷酸化而发生。不同细胞周期蛋白/CDK 复合物的协调激活和失活是经由细胞周期的正常进程所需的。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 中,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。经 S- 期的进程要求细胞周期蛋白 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 调节控制的丢失是过度增殖性疾病和癌症中的常见事件,这并非是令人惊讶的。

[0008] 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,其直接或者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。

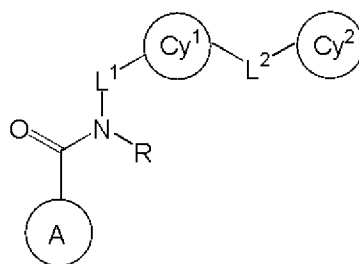
[0009] Raf 激酶的抑制剂已被建议用于破坏肿瘤细胞生长并从而用于癌症治疗,所述癌症例如组织细胞性淋巴瘤、肺腺癌、小细胞肺癌以及胰腺癌和乳腺癌;并且也用于与缺血事件引起的神经元变性有关的病症的治疗和 / 或者预防,所述病症包括心搏停止后的脑缺血、中风和多发梗塞痴呆,并且也包括脑缺血后的事件,如头部损伤、手术和 / 或者分娩期间引起的那些病症。

[0010] 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。

发明内容

[0011] 现在已发现,本发明化合物及其药用组合物作为一种或者多种蛋白激酶的抑制剂是有效的。所述化合物为式 I 的化合物或者其药用盐:

[0012]



I

[0013] 其中环 A、R、L¹、L²、Cy¹ 和 Cy² 中的每一个如本申请的类和亚类中所限定和描述。所述化合物用作一种或者多种蛋白激酶 (例如 Raf) 的抑制剂,并且因此用于例如治疗 Raf- 介导的疾病。

[0014] 在某些其它实施方案中,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。在某些其它实施方案中,本发明提供包含本发明化合物并且任选地进一步包含另外的治疗剂的药物组合物。在另外其它实施方案中,另外的治疗剂是用于治疗癌症的药物。

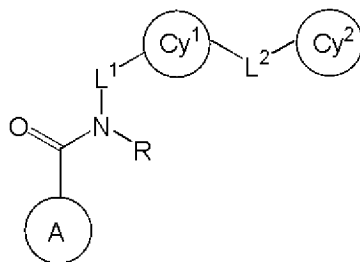
[0015] 在另一方面,本发明提供抑制患者或者生物样品中激酶 (例如, Raf) 活性的方法,包括给予所述患者有效抑制量的本发明化合物或者使所述生物样品与有效抑制量的本发明化合物接触。在另一方面,本发明提供治疗涉及 Raf 活性的任何病症的方法,包括给予需要的受试者治疗有效量的本发明化合物。

具体实施方式

[0016] 1. 本发明化合物的一般描述：

[0017] 在一些实施方案中，本发明提供式 I 的化合物或者其药用盐：

[0018]



[0019] I

[0020] 其中：

[0021] Cy^1 为亚苯基、5-6 元饱和或者部分不饱和亚碳环基、7-10 元饱和或者部分不饱和二环亚碳环基、具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的 5-6 元饱和或者部分不饱和亚杂环基环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 7-10 元饱和或者部分不饱和二环亚杂环基环、8-10 元二环亚芳基、具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 5-6 元亚杂芳基环或者具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的 8-10 元二环亚杂芳基环，其中：

[0022] Cy^1 任选取代有独立选自下述的一个或者两个基团：卤素、 $-R^c$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^c$ 、 $-N(R^c)_2$ 和 $-SR^c$ ，其中每个 R^c 独立为氢或者任选取代有独立选自下述的 1-3 个基团的 C_{1-2} 烷基：卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 和 $-CN$ ；

[0023] Cy^2 为选自下述的任选取代的基团：苯基、5-8 元饱和或者部分不饱和碳环、7-10 元饱和或者部分不饱和二环碳环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的 5-8 元饱和或者部分不饱和杂环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 7-10 元饱和或者部分不饱和二环杂环、8-10 元二环芳基环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 5-6 元杂芳基环或者具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的 8-10 元二环杂芳基环；

[0024] L^1 为任选取代的、直链或者支链的二价 C_{1-6} 亚烷基链；

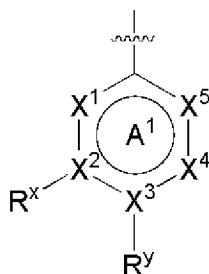
[0025] L^2 为 $-NR^1-$ 或者 $-C(O)NR^1-$ ；

[0026] R 和 R^1 独立为氢或者任选取代的 C_{1-6} 脂族基团；且

[0027] 环 A 为选自下述的芳环：环 A^1 、环 A^2 、环 A^3 、环 A^4 和环 A^5 ，其中：

[0028] (a) 环 A^1 为：

[0029]



[0030] 其中：

[0031] X^1 、 X^4 和 X^5 独立为 CR^4 或者 N；

[0032] X^2 为 C 或者 N，条件是当 X^2 为 N 时， R^x 和 R^y 与它们的插入原子 (intervening atom)

一起形成稠合的杂芳环；

[0033] X^3 为 C；

[0034] R^x 和 R^y 独立为 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{NR}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NOR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{R}^2$ 或者 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ ；或者

[0035] R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成具有独立选自氮、氧和硫的 0-3 个杂原子的 5-7 元部分不饱和的环或者芳族环；其中：

[0036] 由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的碳任选取代有 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NOR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{R}^2$ 或者 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ ，且

[0037] 由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的氮任选取代有 $-R^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$ 或者 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ ；

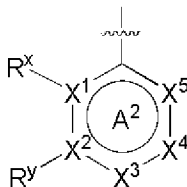
[0038] 每个 R^2 独立为氢或者选自下述的任选取代的基团： C_{1-6} 脂族基、苯基、3-8 元饱和或者部分不饱和碳环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的 4-8 元饱和或者部分不饱和和杂环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的 7-10 元饱和或者部分不饱和二环杂环、8-10 元二环芳基环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 5-6 元杂芳基环或者具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的 8-10 元二环杂芳基环；

[0039] 每个 R^3 独立为 $-R^2$ ，或者在相同氮上的两个 R^3 与氮一起形成具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 5-8 元饱和或者部分不饱和环；且

[0040] 每个 R^4 独立为 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{NR}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NOR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{R}^2$ 或者 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ ；

[0041] (b) 环 A^2 为：

[0042]



[0043] 其中：

[0044] X^1 和 X^2 独立为 C 或者 N，条件是当 X^1 或者 X^2 为 N 时， R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成稠合的杂芳环；

[0045] X^3 、 X^4 和 X^5 独立为 CR^4 或者 N；

[0046] R^x 和 R^y 独立为 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{NR}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NOR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})$

$N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 或者 $-OC(O)N(R^3)_2$;或者

[0047] R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成具有独立选自氮、氧和硫的 0-3 个环杂原子的 5-7 元部分不饱和的环或者芳族环 ;其中 :

[0048] 由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的碳任选取代有 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NN(R^3)_2$ 、 $-C=NOR^2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 或者 $-OC(O)N(R^3)_2$,且

[0049] 由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的氮任选取代有 $-R^2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 或者 $-OC(O)N(R^3)_2$;

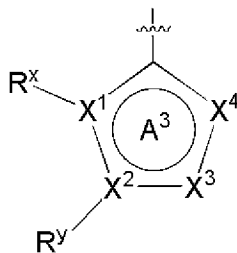
[0050] 每个 R^2 独立为氢或者选自下述的任选取代的基团 : C_{1-6} 脂族基、苯基、3-8 元饱和或者部分不饱和碳环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的 4-8 元饱和或者部分不饱和杂环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的 7-10 元饱和或者部分不饱和二环杂环、8-10 元二环芳基环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 5-6 元杂芳基环或者具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的 8-10 元二环杂芳基环 ;

[0051] 每个 R^3 独立为 $-R^2$,或者在相同氮上的两个 R^3 与氮一起形成具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 5-8 元饱和或者部分不饱和环 ;且

[0052] 每个 R^4 独立为 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NOR^2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 或者 $-OC(O)N(R^3)_2$;

[0053] (c) 环 A^3 为 :

[0054]



[0055] 其中 :

[0056] X^1 和 X^2 独立为 C 或者 N ;

[0057] 当化合价允许时, X^3 和 X^4 独立为 CR^4 、 NR^5 、N、O 或者 S ;

[0058] R^x 和 R^y 独立为 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NOR^2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 或者 $-OC(O)N(R^3)_2$;或者

[0059] R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成具有独立选自氮、氧和硫的 0-3 个环杂原子的 5-7 元部分不饱和的环或者芳族环 ;其中 :

[0060] 由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的碳任选取代有 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)$

$N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NN(R^3)_2$ 、 $-C=NOR^2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 或者 $-OC(O)N(R^3)_2$ ，且

[0061] 由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的氮任选取代有 $-R^2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 或者 $-OC(O)N(R^3)_2$ ；

[0062] 每个 R^2 独立为氢或者选自下述的任选取代的基团： C_{1-6} 脂族基、苯基、3-8 元饱和或者部分不饱和碳环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的 4-8 元饱和或者部分不饱和和杂环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的 7-10 元饱和或者部分不饱和二环杂环、8-10 元二环芳基环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 5-6 元杂芳基环或者具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的 8-10 元二环杂芳基环；

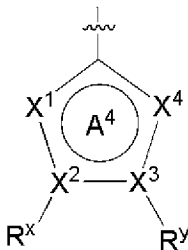
[0063] 每个 R^3 独立为 $-R^2$ ，或者在相同氮上的两个 R^3 与氮一起形成具有独立选自氮、氧或者硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 5-8 元饱和或者部分不饱和环；

[0064] 每个 R^4 独立为 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NOR^2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 或者 $-OC(O)N(R^3)_2$ ；且

[0065] 每个 R^5 独立为 $-R^2$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NOR^2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 或者 $-OC(O)N(R^3)_2$ ；

[0066] (d) 环 A^4 为：

[0067]



[0068] 其中：

[0069] 当化合价允许时， X^1 和 X^4 独立为 CR^4 、 NR^5 、N、O 或者 S；

[0070] X^2 和 X^3 独立为 C 或者 N；

[0071] R^x 和 R^y 独立为 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NOR^2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 或者 $-OC(O)N(R^3)_2$ ；或者

[0072] R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成具有独立选自氮、氧和硫的 0-3 个环杂原子的 5-7 元部分不饱和的环或者芳族环；其中：

[0073] 由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的碳任选取代有 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NN(R^3)_2$ 、 $-C=NOR^2$ 、 $-N(R^3)$

$C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 或者 $-OC(O)N(R^3)_2$, 且

[0074] 由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的氮任选取代有 $-R^2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 或者 $-OC(O)N(R^3)_2$;

[0075] 每个 R^2 独立为氢或者选自下述的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族基、苯基、3-8 元饱和或者部分不饱和碳环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的 4-8 元饱和或者部分不饱和和杂环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的 7-10 元饱和或者部分不饱和二环杂环、8-10 元二环芳基环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 5-6 元杂芳基环或者具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的 8-10 元二环杂芳基环;

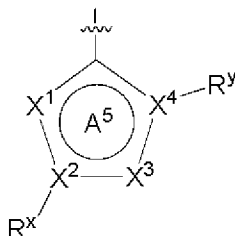
[0076] 每个 R^3 独立为 $-R^2$, 或者在相同氮上的两个 R^3 与氮一起形成具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 5-8 元饱和或者部分不饱和和环;

[0077] 每个 R^4 独立为 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NOR^2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 或者 $-OC(O)N(R^3)_2$; 且

[0078] 每个 R^5 独立为 $-R^2$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NOR^2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 或者 $-OC(O)N(R^3)_2$;

[0079] (e) 环 A^5 为:

[0080]



[0081] 其中:

[0082] 当化合价允许时, X^1 和 X^3 独立为 CR^4 、 NR^5 、N、O 或者 S;

[0083] X^2 和 X^4 独立为 C 或者 N;

[0084] R^x 和 R^y 独立为 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NOR^2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 或者 $-OC(O)N(R^3)_2$;

[0085] 每个 R^2 独立为氢或者选自下述的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族基、苯基、3-8 元饱和或者部分不饱和碳环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的 4-8 元饱和或者部分不饱和和杂环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的 7-10 元饱和或者部分不饱和二环杂环、8-10 元二环芳基环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 5-6 元杂芳基环或者具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的 8-10 元二环杂芳基环;

[0086] 每个 R^3 独立为 $-R^2$, 或者在相同氮上的两个 R^3 与氮一起形成具有独立选自氮、氧和

硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 5-8 元饱和或者部分不饱和环；

[0087] 每个 R^4 独立为 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{NR}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NOR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{R}^2$ 或者 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ ；且

[0088] 每个 R^5 独立为 $-R^2$ 、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{NR}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NOR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{R}^2$ 或者 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 。

[0089] 2. 化合物和定义：

[0090] 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申请作为参考。

[0091] 除非另作说明，本申请所述结构也意在包括所述结构的所有异构体（例如，对映异构体、非对映异构体和几何异构体（或者构象异构体））形式；例如，对于每个不对称中心的 R 和 S 构型，Z 和 E 双键异构体以及 Z 和 E 构象异构体。因此，本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体、非对映异构体和几何异构体（或者构象异构体）的混合物在本发明的范围内。除非另作说明，本发明化合物的所有互变异构体形式在本发明的范围内。此外，除非另作说明，本申请描述的结构也意在包括仅存在一个或者多个同位素富集原子方面不同的化合物。例如，包括氢被氘或者氚取代的或者碳被 ^{13}C - 或者 ^{14}C - 富集的碳取代的具有本发明结构的化合物在本发明的范围内。所述化合物用作例如分析工具、生物测定的探针或者本发明的治疗剂。

[0092] 在一些实施方案中，在优选特定对映异构体的情况下，其可以基本不含相应地对映异构体的形式被提供，并且也可以被称为“旋光富集的”。如本申请所用，“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异构体组成。在某些实施方案中，化合物由按重量计至少约 90% 的优选对映异构体组成。在其它实施方案中，化合物由按重量计至少约 95%、98% 或者 99% 的优选对映异构体组成。优选对映异构体可以通过本领域技术人员已知的方法从外消旋混合物分离，所述方法包括手性高效液相色谱 (HPLC) 以及手性盐的形成和结晶，或者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)。

[0093] 术语“杂原子”意指氧、硫、氮、磷或者硅中的一种或者多种（包括氮、硫、磷或者硅的氧化形式；任何碱性氮的季铵化形式；或者杂环的可取代氮，例如 N（如在 3,4-二氢-2H-吡咯基中）、NH（如在吡咯烷基中）或者 NR^+ （如在 N-取代的吡咯烷基中））。

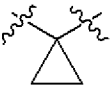
[0094] 如本申请所用，“直接的键（direct bond）”或者“共价键”是指单键、双键或者三键。在某些实施方案中，“直接的键”是指单键。

[0095] 如本申请所用，术语“卤代”和“卤素”是指选自氟（氟代，-F）、氯（氯代，-Cl）、溴（溴代，-Br）和碘（碘代，-I）的原子。

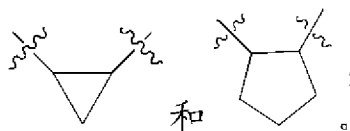
[0096] 如本申请所用，术语“脂族（aliphatic）”或者“脂族基团（aliphatic group）”指烃部分，其可以是直链（即，非支链的）、支链或者环状的（包括稠合、桥连和螺-稠合的多环），并且可以是完全饱和的或者可以包含一个或者多个不饱和单元，但不是芳族的。如果没有另外指出，脂族基团包含 1-6 个碳原子。在一些实施方案中，脂族基团包含 1-4 个碳原子，以及在另一实施方案中，脂族基团包含 1-3 个碳原子。适当的脂族基团包括但不限于线性或者支链的烷基、烯基和炔基，以及其混合形式如（环烷基）烷基、（环烯基）烷基或者（环烷基）烯基。

[0097] 如本申请所用，术语“不饱和”意指具有一个或者多个不饱和单元的部分。

[0098] 术语“环脂族”、“碳环”、“碳环基”、“碳环-”或者“碳环的”单独应用或者作为较大部分的一部分应用，是指如本申请所述的饱和或者部分不饱和环状脂族单环或者二环系统，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申请所述那样被任选取代。环脂族（即碳环）基团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。在一些实施方案中，环烷基具有 3-6 个碳。术语“环脂族”、“碳环”、“碳环基”、“碳环-”或者“碳环的”也包括与一个或者多个芳族环或者非芳族环稠合的脂族环，如十氢萘基、四氢萘基、萘烷或者二环 [2.2.2] 辛烷，其中连接基团或者连接点在脂族环上。

[0099] 如本申请所用，术语“环亚烷基”是指二价环烷基。在某些实施方案中，环亚烷基是 1,1-环亚烷基（即，螺-稠环）。示例性 1,1-环亚烷基包括 。在其它实

施方案中，环亚烷基是 1,2-环亚烷基或者 1,3-环亚烷基。示例性 1,2-环亚烷基包括



类似地，术语“亚碳环基”是指二价碳环基。

[0100] 如本申请所用，术语“烷基”是指饱和直链或者支链烃基，其通过从包含 1 至 6 个碳原子的脂族部分去除一个氢原子而得到。在一些实施方案中，本发明中应用的烷基包含 1-5 个碳原子。在另一实施方案中，所应用的烷基包含 1-4 个碳原子。在另一实施方案中，烷基包含 1-3 个碳原子。在另一实施方案中，烷基包含 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、正十一烷基、十二烷基等。

[0101] 如本申请所用，术语“烯基”指通过从具有至少一个碳碳双键的直链或者支链脂族部分去除一个氢原子而得到的单价基团。在某些实施方案中，本发明中应用的烯基包含 2-6

个碳原子。在某些实施方案中,本发明中应用的烯基包含 2-5 个碳原子。在一些实施方案中,本发明中应用的烯基包含 2-4 个碳原子。在另一实施方案中,所应用的烯基包含 2-3 个碳原子。烯基包括,例如,乙烯基、丙烯基、丁烯基、1- 甲基 -2- 丁烯 -1- 基等。

[0102] 如本申请所用,术语“炔基”是指通过从具有至少一个碳碳三键的直链或者支链脂族部分去除一个氢原子而得到的单价基团。在某些实施方案中,本发明中应用的炔基包含 2-6 个碳原子。在某些实施方案中,本发明中应用的炔基包含 2-5 个碳原子。在一些实施方案中,本发明中应用的炔基包含 2-4 个碳原子。在另一实施方案中,所应用的炔基包含 2-3 个碳原子。代表性炔基包括但不限于乙炔基、2- 丙炔基 (炔丙基)、1- 丙炔基等。

[0103] 术语“芳基”单独应用或者作为较大部分中的一部分应用如在“芳烷基”、“芳烷氧基”或者“芳基氧基烷基”中,是指具有总共 5 至 10 个环成员的单环和二环系统,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“芳基环”互换应用。在本发明的某些实施方案中,“芳基”是指芳环系统,包括但不限于:苯基、联苯基、萘基、蒽基等,其可以带有一个或者多个取代基。如本申请所用,术语“芳基”范围内也包括这样的基团,其中芳环与一个或者多个非芳族环稠合,如茚满基、邻苯二甲酰亚胺基、萘亚胺基 (naphthimidyl)、菲啶基 (phenanthridinyl) 或者四氢萘基等。术语“亚芳基”是指二价芳基。

[0104] 术语“杂芳基”和“杂芳-”单独应用或者作为较大部分例如“杂芳烷基”或者“杂芳烷氧基”中的一部分应用,是指这样的基团:其具有 5 至 10 个环原子,优选 5、6 或者 9 个环原子;在环排列中具有共享的 6、10 或者 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、氧或者硫,并且包括氮或者硫的任何氧化形式以及碱性氮的任何季铵形式。杂芳基非限制性地包括:噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、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、中氮茚基、嘌呤基、1,5- 二氮杂萘基和蝶啶基。如本申请所用,术语“杂芳基”和“杂芳-”也包括这样的基团:其中杂芳族环与一个或者多个芳环、环脂族环或者杂环基环稠合,其中连接基团或者连接点在杂芳族环上。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、吡唑基、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、喹唑啉基、喹喔啉基、4H- 喹啉基、吡唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基和吡啶并 [2,3-b]-1,4- 噁嗪-3(4H)- 酮基团。杂芳基可以是单环的或者二环的。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳环”、“杂芳基”或者“杂芳族的”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,其中烷基和杂芳基部分独立地是任选取代的。术语“亚杂芳基”是指二价杂芳基。

[0105] 如本申请所用,术语“杂环”、“杂环基”、“杂环基团”和“杂环”可互换应用,并且是指稳定的 4 至 7 元单环或者 7-10 元二环杂环部分,其或者是饱和的或者是部分不饱和的,并且除碳原子外还具有一个或者多个、优选 1 至 4 个如上限定的杂原子。当涉及杂环的环原子时,术语“氮”包括取代的氮。作为一个实例,在具有选自氧、硫或者氮的 0-3 个杂原子的饱和或者部分不饱和环中,氮可以是 N (如在 3,4- 二氢 -2H- 吡咯基中)、NH (如在吡咯烷基中) 或者 ^+NR (如在 N- 取代的吡咯烷基中)。

[0106] 杂环可以在得到稳定结构的任何杂原子或者碳原子处与其侧基连接,并且任何环

原子可以被任选取代。这种饱和或者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、二氮杂草基、氧氮杂草基、硫杂草基、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”在本申请中可替换应用,并且也包括这样的基团,其中杂环基环与一个或者多个芳基、杂芳基或者环脂族环稠合,如二氢吲哚基、3H-吲哚基、苯并二氢吡喃基、菲啶基、2-氮杂二环[2.2.1]庚基、八氢吲哚基或者四氢喹啉基,其中连接基团或者连接点在杂环基环上。杂环基可为单环或者二环的。术语“杂环基烷基”是指被杂环基取代的烷基,其中烷基和杂环基部分独立为任选取代的。术语“亚杂环基”是指二价杂环基。

[0107] 如本申请所用,术语“部分不饱和”是指在环原子之间包括至少一个双键或者三键的环部分。术语“部分不饱和”意在包括具有多个不饱和位点的环,但是不意在包括如本申请所限定的芳基或者杂芳基部分。

[0108] 术语“亚烷基”是指二价烷基。“亚烷基链”是聚亚甲基,即, $-(CH_2)_n-$, 其中 n 是正整数,优选 1 至 6、1 至 4、1 至 3、1 至 2 或者 2 至 3。取代的亚烷基链是多亚甲基(polymethylene),其中一个或者多个亚甲基氢原子用取代基替代。合适的取代基包括下文针对取代的脂族基团描述的那些取代基。

[0109] 一般而言,后缀“亚基(-ene)”用于描述二价基团。因此,任意的上述术语可用后缀“亚基”修饰以描述该部分的二价形式。例如,二价碳环基为“亚碳环基”,二价芳基环基为“亚芳基”,二价苯环基为“亚苯基”,二价杂环基为“亚杂环基”,二价杂芳环基为“亚杂芳基”,二价烷基链为“亚烷基”,二价烯基链为“亚烯基”,二价炔基链为“亚炔基”等。

[0110] 如本申请所述,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者多个氢被合适的取代基所替代。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者不同。本发明预期的取代基的组合优选为导致形成稳定的或者化学上可行的化合物的那些。如本申请所用,术语“稳定的”是指在经受允许其产生、检测以及在某些实施方案中其回收、纯化和出于本申请公开的一个或者多个目的而应用的条件时基本不改变的化合物。

[0111] “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; $-(CH_2)_{0-4}R^0$; $-(CH_2)_{0-4}OR^0$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^0)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, 其可取代有 R^0 ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, 其可取代有 R^0 ; $-CH=CHPh$, 其可取代有 R^0 ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)R^0$; $-N(R^0)C(S)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)NR^0_2$; $-N(R^0)C(S)NR^0_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)OR^0$; $-N(R^0)N(R^0)C(O)R^0$; $-N(R^0)N(R^0)C(O)NR^0_2$; $-N(R^0)N(R^0)C(O)OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^0$; $-C(S)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^0_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^0$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^0$; $-SC(S)SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^0_2$; $-C(S)NR^0_2$; $-C(S)SR^0$; $-SC(S)SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^0_2$; $-C(O)N(OR^0)R^0$; $-C(O)C(O)R^0$; $-C(O)CH_2C(O)R^0$; $-C(NOR^0)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^0$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^0$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^0$; $-S(O)_2NR^0_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^0$; $-N(R^0)S(O)_2NR^0_2$; $-N(R^0)S(O)_2R^0$; $-N(OR^0)R^0$; $-C(NH)NR^0_2$; $-P(O)_2R^0$; $-P(O)R^0_2$; $-OP(O)R^0_2$; $-OP(O)(OR^0)_2$; $-SiR^0_3$; $-(C_{1-4}$ 直链或者支链亚烷基)

$O-N(R^0)_2$; 或者 $-(C_{1-4}$ 直链或者支链亚烷基) $C(O)O-N(R^0)_2$, 其中每个 R^0 可如下文所限定被取代, 并且独立为氢、 C_{1-6} 脂族基团、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或者具有独立选自氮、氧、或者硫的 0-4 个杂原子的 5-6 元饱和环、部分不饱和环或者芳环, 或者尽管存在上面的限定, 两个独立出现的 R^0 与它们的插入原子一起形成具有独立选自氮、氧、或者硫的 0-4 个杂原子的 3-12 元饱和的、部分不饱和的或者芳族的单环或者二环, 其可如下文所限定被取代。

[0112] R^0 (或者两个独立出现的 R^0 与它们的插入原子一起形成的环) 上的合适的单价取代基独立为卤素、 $-(CH_2)_{0-2}R'$ 、 $-(\text{卤代 } R')$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR'$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR')_2$; $-O(\text{卤代 } R')$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R'$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR'$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR'$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR'$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR'_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR'_3$ 、 $-OSiR'_3$ 、 $-C(O)SR'$ 、 $-(C_{1-4}$ 直链或者支链亚烷基) $C(O)OR'$ 或者 $-SSR'$, 其中每个 R' 是未取代的或者在前面存在“卤素”的情况下只用一个或者多个卤素取代, 并且独立选自 C_{1-4} 脂族基团、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或者具有独立选自氮、氧、或者硫的 0-4 个杂原子的 5-6 元饱和环、部分不饱和环或者芳环。 R^0 的饱和碳原子上的合适的二价取代基包括 $=O$ 和 $=S$ 。

[0113] “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述: $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^{*}_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ 或者 $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, 其中每个独立出现的 R^* 选自氢、任选如下文所限定被取代的 C_{1-6} 脂族基团、或者具有独立选自氮、氧、或者硫的 0-4 个杂原子的未取代的 5-6 元饱和环、部分不饱和环或者芳环。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: $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$, 其中每个独立出现的 R^* 选自氢、任选如下文所限定被取代的 C_{1-6} 脂族基团、或者具有独立选自氮、氧、或者硫的 0-4 个杂原子的未取代的 5-6 元饱和环、部分不饱和环或者芳环。

[0114] R^* 的脂族基上的合适的取代基包括卤素、 $-R'$ 、 $-(\text{卤代 } R')$ 、 $-OH$ 、 $-OR'$ 、 $-O(\text{卤代 } R')$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-NR'_2$ 或者 $-NO_2$, 其中每个 R' 是未取代的或者在前面存在“卤素”的情况下只用一个或者多个卤素取代, 并且独立为 C_{1-4} 脂族基团、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或者具有独立选自氮、氧、或者硫的 0-4 个杂原子的 5-6 元饱和环、部分不饱和环或者芳环。

[0115] “任选取代的”基团的可取代氮上的合适的取代基包括

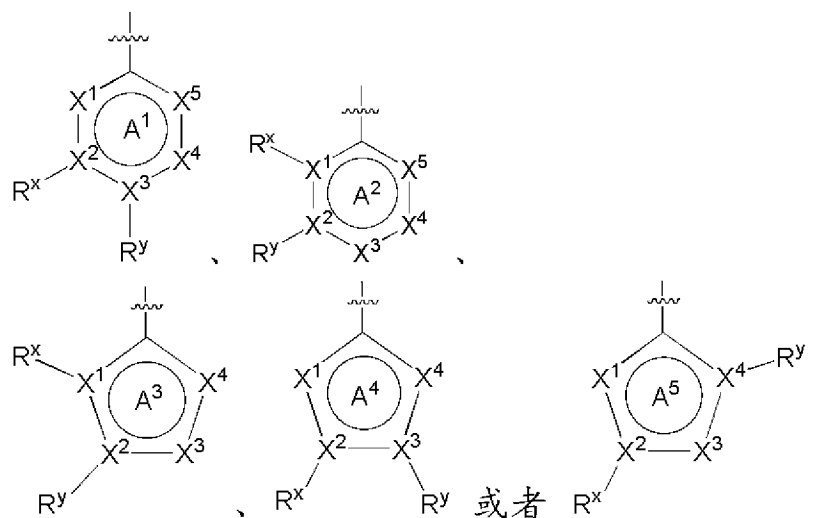
$-R^\dagger$ 、 $-NR^\dagger_2$ 、 $-C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)OR^\dagger$ 、 $-C(O)C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$ 、 $-S(O)_2R^\dagger$ 、 $-S(O)_2NR^\dagger_2$ 、 $-C(S)NR^\dagger_2$ 、 $-C(NH)NR^\dagger_2$ 或者 $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; 其中每个 $R^\dagger$ 独立为氢、任选如下文所限定被取代的 C_{1-6} 脂族基团、未取代的 $-OPh$ 或者具有独立选自氮、氧、或者硫的 0-4 个杂原子的未取代的 5-6 元饱和环、部分不饱和环或者芳环, 或者尽管存在上面的限定, 两个独立出现的 $R^\dagger$ 与它们的插入原子一起形成具有独立选自氮、氧、或者硫的 0-4 个杂原子的 3-12 元饱和、部分不饱和或者芳族单环或者二环。

[0116] $R^\dagger$ 的脂族基团上的合适的取代基独立为卤素、 $-R'$ 、 $-(\text{卤代 } R')$ 、 $-OH$ 、 $-OR'$ 、 $-O(\text{卤代 } R')$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-NR'_2$ 或者 $-NO_2$, 其中每个 R' 是未取代的或者在前面存在“卤素”的情况下只用一个或者多个卤素取代, 并且独立为 C_{1-4} 脂族基团、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或者具有独立选自氮、氧、或者硫的 0-4 个杂原子的 5-6 元饱和环、部分不饱和环或者芳环。

[0117] 3. 示例性化合物的描述：

[0118] 如上所述，环 A 为选自下述的环：环 A¹、A²、A³、A⁴ 和 A⁵：

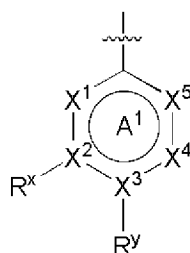
[0119]



[0120] 其中每个变量如上定义且如本申请所述。

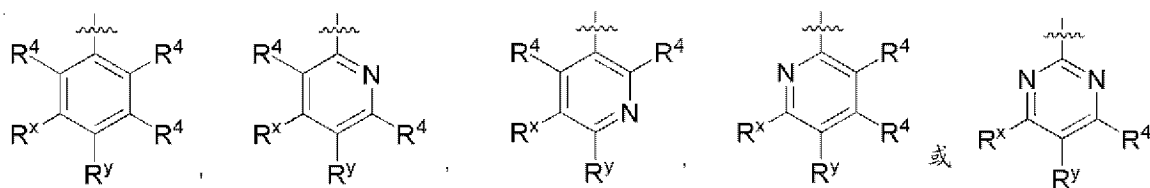
[0121] 在一些实施方案中，环 A 为环 A¹：

[0122]



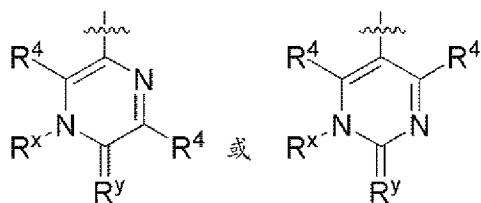
[0123] 其中 X¹、X⁴ 和 X⁵ 独立为 CR⁴ 或者 N；X² 为 C 或者 N；X³ 为 C；且 R^x、R^y 和 R⁴ 如上定义且如本申请所述。在一些实施方案中，当 X² 为 N 时，R^x 和 R^y 一起形成稠合的芳环。在一些实施方案中，环 A¹ 为：

[0124]



[0125] 在其它实施方案中，环 A¹ 为：

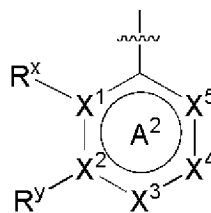
[0126]



[0127] 其中 R^x 和 R^y 一起形成稠合的杂芳环。

[0128] 在一些实施方案中，环 A 为环 A²：

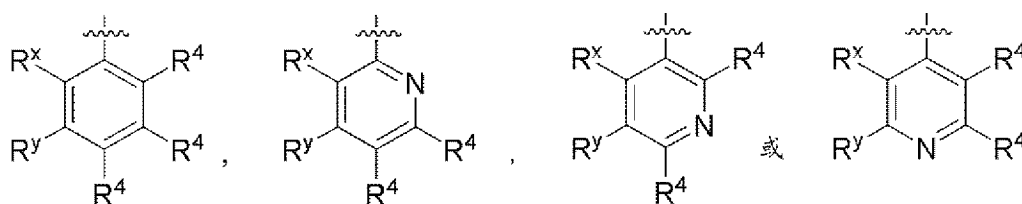
[0129]



[0130] 其中 X^1 和 X^2 独立为 C 或者 N; X^3 、 X^4 和 X^5 独立为 CR^4 或者 N; 且 R^x 、 R^y 和 R^4 如上定义且如本申请所述。在一些实施方案中, X^1 为氮, 且 R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成耦合的杂芳环。在其它实施方案中, X^2 为氮, 且 R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成耦合的杂芳环。在一些实施方案中, X^3 和 X^5 不能同时为氮。在一些实施方案中, X^3 和 X^5 同时为氮。

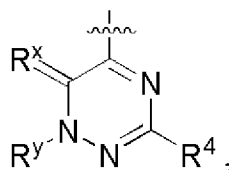
[0131] 在一些实施方案中, 环 A^2 为:

[0132]



[0133] 在其它实施方案中, 环 A^2 为:

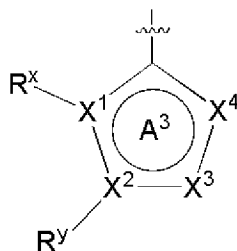
[0134]



[0135] 其中 R^x 和 R^y 一起形成耦合的杂芳环。

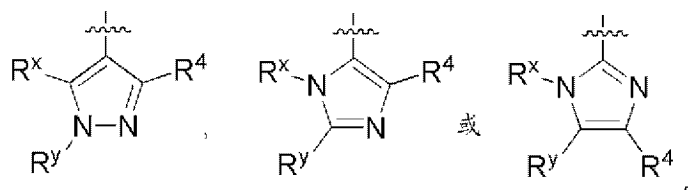
[0136] 在一些实施方案中, 环 A 为环 A^3 :

[0137]



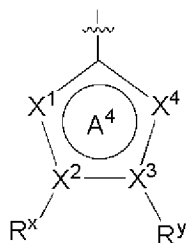
[0138] 其中 X^1 和 X^2 独立为 C 或者 N; 当化合价允许时, X^3 和 X^4 独立为 CR^4 、 NR^5 、N、O 或者 S; 且 R^x 、 R^y 、 R^4 和 R^5 如上定义且如本申请所述。在一些实施方案中, 环 A^3 为:

[0139]



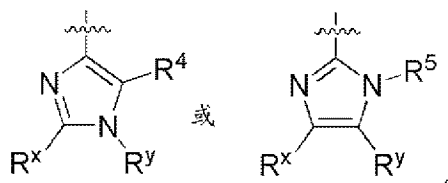
[0140] 在一些实施方案中, 环 A 为环 A^4 :

[0141]



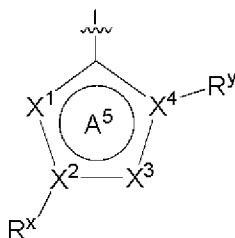
[0142] 其中当化合价允许时, X^1 和 X^4 独立为 CR^4 、 NR^5 、N、O 或者 S; X^2 和 X^3 独立为 C 或者 N; 且 R^x 、 R^y 、 R^4 和 R^5 如上定义且如本申请所述。在一些实施方案中, 环 A^4 为:

[0143]



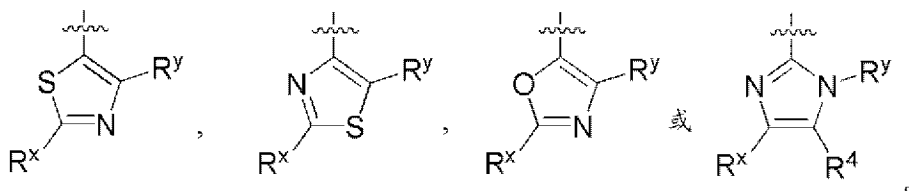
[0144] 在一些实施方案中, 环 A 为环 A^5 :

[0145]



[0146] 其中当化合价允许时, X^1 和 X^3 独立为 CR^4 、 NR^5 、N、O 或者 S; X^2 和 X^4 独立为 C 或者 N; 且 R^x 、 R^y 、 R^4 和 R^5 如上定义且如本申请所述。在一些实施方案中, 环 A^5 为:

[0147]



[0148] 在一些实施方案中, R^x 和 R^y 独立为 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NO_2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 或者 $-OC(O)N(R^3)_2$, 其中 R^2 和 R^3 如上定义且如本申请所述。

[0149] 在一些实施方案中, R^x 为 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 或者 $-N(R^3)C(O)R^2$, 其中 R^2 和 R^3 如上定义且如本申请所述。在一些实施方案中, R^x 为 $-R^2$ 或者卤素。在一些实施方案中, R^x 为氢、 $-CN$ 、任选取代的 C_{1-6} 脂族基团或者卤素。在一些实施方案中, R^x 为氢。在一些实施方案中, R^x 为氟、氯或者溴。在一些实施方案中, R^x 为 $-OR^2$ 。在一些实施方案中, R^x 为 $-OCH_3$ 。在其它实施方案中, R^x 为 $-N(R^3)_2$ 。在一些实施方案中, R^x 为 $-NH(R^3)$ 。在一些实施方案中, R^x 为 $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 。在一些其它实施方案中, R^x 为 $-N(R^3)C(O)R^2$ 。在另外的其它实施方案中, R^x 为 $-NHC(O)CH_3$ 。

[0150] 在一些实施方案中, R^x 为任选取代的 C_{1-6} 脂族基团。在一些实施方案中, R^x 为任选

取代的 C_{1-6} 烷基。在其它实施方案中, R^x 为任选取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^x 为任选取代的甲基、乙基、正丙基或者异丙基。在一些实施方案中, R^x 为任选取代的甲基。在一些实施方案中, 出现在 C_{1-6} 脂族基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷基、正丙基、异丙基、乙基或者甲基上的一个或者多个取代基包括 $-OR^0$ 和 $-N(R^0)_2$, 其中 R^0 如本申请所述。在一些实施方案中, 甲基上的取代基选自吗啉基、 $-OCH_3$ 、哌啶基、甲基氨基、吡咯烷基、环丙基氨基、二氟吡咯烷基或者氟乙基氨基。

[0151] 在一些实施方案中, R^x 为任选取代的 C_{8-10} 二环芳基环。在一些实施方案中, R^x 为任选取代的苯基环。

[0152] 在一些实施方案中, R^x 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的任选取代的 4-8 元饱和或者部分不饱和杂环。一些实施方案中, R^x 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 7-10 元饱和或者部分不饱和二环杂环。在一些实施方案中, R^x 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 5,6- 或者 6,6- 稠合的饱和或者部分不饱和二环。在其它实施方案中, R^x 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的任选取代的 5-6 元饱和或者部分不饱和杂环。

[0153] 在一些实施方案中, R^x 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的任选取代的 5 元饱和杂环。在一些实施方案中, R^x 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的任选取代的 6 元饱和杂环。示例性 R^x 基团包括任选取代的以下基团: 八氢吡辛因基、硫代环戊基、硫代环己基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻喃基、四氢噻吩基、二硫杂环戊基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、二氧杂环己基、硫杂氧杂环己基、吗啉基、氧硫杂环戊基、咪唑烷基、氧硫杂环戊基、噁唑烷基和噻唑烷基。在一些实施方案中, R^x 为任选取代的咪唑烷基、氧硫杂环戊基、噁唑烷基或者噻唑烷基。在一些实施方案中, R^x 为任选取代的哌啶基、哌嗪基、吗啉基或者吡咯烷基。在一些实施方案中, R^x 为任选取代的吗啉基。在一些实施方案中, R^x 为任选取代的四氢吡啶基。

[0154] 在一些实施方案中, R^x 为具有选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的任选取代的 5-6 元杂芳基环。在一些实施方案中, R^x 为具有选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的任选取代的 5-6 元杂芳基环。在其它实施方案中, R^x 为具有选自氮、氧和硫的 2 个杂原子的任选取代的 5-6 元杂芳基环。在一些实施方案中, R^x 为具有选自氮、氧和硫的 1 个杂原子的任选取代的 5-6 元杂芳基环。示例性 R^x 基团包括任选取代的吡咯基、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、噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基和四嗪基。在一些实施方案中, R^x 为任选取代的吡啶基。

[0155] 在一些实施方案中, R^x 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 8-10 元二环杂芳基环。在一些实施方案中, R^x 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 5,6- 稠合的或者 6,6- 稠合的杂芳基环。在其它实施方案中, R^x 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的任选取代的 5,6- 稠合的或者 6,6- 稠合的杂芳基环。在一些实施方案中, R^x 为具有独立选自氮、氧和硫的 1 个杂原子的任选取代的 5,6- 稠合的或者 6,6- 稠合的杂芳基环。

[0156] 示例性 R^x 基团包括在下文实施例部分中列出的实施例 1-357 中阐述的那些。

[0157] 在一些实施方案中, R^y 为 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 或者 $-N(R^3)C(O)R^2$, 其中 R^2 和 R^3 如上定义且如本申请所述。在一些实施方案中, R^y 为 $-R^2$ 或者卤素。在一些实施

方案中, R^y 为氢、-CN、任选取代的 C_{1-6} 脂族基团或者卤素。在一些实施方案中, R^y 为氢。在一些实施方案中, R^x 为氟、氯或者溴。在一些实施方案中, R^y 为 $-OR^2$ 。在一些实施方案中, R^y 为 $-OCH_3$ 。在其它实施方案中, R^y 为 $-N(R^3)_2$ 。在一些实施方案中, R^y 为 $-NH(R^3)$ 。在一些其它实施方案中, R^y 为 $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 。在一些实施方案中, R^y 为 $-N(R^3)C(O)R^2$ 。在一些实施方案中, R^y 为 $-NHC(O)CH_3$ 。

[0158] 在一些实施方案中, R^y 为任选取代的 C_{1-6} 脂族基团。在一些实施方案中, R^y 为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在其它实施方案中, R^y 为任选取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^y 为任选取代的甲基、乙基、正丙基或者异丙基。在一些实施方案中, R^y 为任选取代的甲基。在一些实施方案中, 出现在 C_{1-6} 脂族基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷基、正丙基、异丙基、乙基或者甲基上的一个或者多个取代基包括 $-OR^0$ 和 $-N(R^0)_2$, 其中 R^0 如本申请所述。在一些实施方案中, 甲基上的取代基为吗啉基、 $-OCH_3$ 、哌啶基、甲基氨基、吡咯烷基、环丙基氨基、二氟吡咯烷基或者氟乙基氨基。

[0159] 在一些实施方案中, R^y 为任选取代的 C_{8-10} 二环芳基环。在一些实施方案中, R^y 为任选取代的苯基环。

[0160] 在一些实施方案中, R^y 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的任选取代的 4-8 元饱和或者部分不饱和杂环。在一些实施方案中, R^y 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 7-10 元饱和或者部分不饱和二环杂环。在一些实施方案中, R^y 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 5,6- 或者 6,6- 稠合的饱和或者部分不饱和二环。在其它实施方案中, R^y 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的任选取代的 5-6 元饱和或者部分不饱和杂环。

[0161] 在一些实施方案中, R^y 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的任选取代的 5 元饱和杂环。在一些实施方案中, R^y 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的任选取代的 6 元饱和杂环。示例性 R^y 基团包括任选取代的以下基团: 八氢吡辛因基、硫代环戊基、硫代环己基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻喃基、四氢噻吩基、二硫杂环戊基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、二氧杂环己基、硫杂氧杂环己基、吗啉基、氧硫杂环戊基、咪唑烷基、氧硫杂环戊基、噁唑烷基和噻唑烷基。在一些实施方案中, R^y 为任选取代的咪唑烷基、氧硫杂环戊基、噁唑烷基或者噻唑烷基。在一些实施方案中, R^y 为任选取代的哌啶基、哌嗪基、吗啉基或者吡咯烷基。在一些实施方案中, R^y 为任选取代的吗啉基。在一些实施方案中, R^y 为任选取代的四氢吡啶基。

[0162] 在一些实施方案中, R^y 为具有选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的任选取代的 5-6 元杂芳基环。在一些实施方案中, R^y 为具有选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的任选取代的 5-6 元杂芳基环。在其它实施方案中, R^y 为具有选自氮、氧和硫的 2 个杂原子的任选取代的 5-6 元杂芳基环。在一些实施方案中, R^y 为具有选自氮、氧和硫的 1 个杂原子的任选取代的 5 元杂芳基环。在一些实施方案中, R^y 为具有 1 个氮和选自硫和氧的额外的杂原子的任选取代的 5-6 元杂芳基环。示例性 R^y 基团包括任选取代的吡咯基、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、噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基和四嗪基。在一些实施方案中, R^y 为任选取代的吡啶基。

[0163] 在一些实施方案中, R^y 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的任选取代的

8-10 元二环杂芳基环。在一些实施方案中, R^y 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 5,6- 稠合的或者 6,6- 稠合的杂芳基环。在其它实施方案中, R^y 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的任选取代的 5,6- 稠合的或者 6,6- 稠合的杂芳基环。在一些实施方案中, R^y 为具有独立选自氮、氧和硫的 1 个杂原子的任选取代的 5,6- 稠合的或者 6,6- 稠合的杂芳基环。

[0164] 示例性 R^y 基团包括在下文实施例部分中列出的实施例 1-357 中阐述的那些。

[0165] 在一些实施方案中, R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成具有独立选自氮、氧和硫的 0-3 个杂原子的 5 元部分不饱和的环或者芳族环, 其中所述环为如上定义且如本申请所述被任选取代。

[0166] 在一些实施方案中, R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成 5 元部分不饱和的或者芳族稠合的碳环, 其中所述环为如上定义且如本申请所述被任选取代。在一些实施方案中, R^x 和 R^y 一起形成环戊烯基环或者环戊二烯基环, 其中所述环为如上定义且如本申请所述被任选取代。

[0167] 在一些实施方案中, R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 5 元部分不饱和稠环, 其中所述环为如上定义且如本申请所述被任选取代。在一些实施方案中, R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成具有 1-3 个氮的 5 元部分不饱和稠环, 其中所述环为如上定义且如本申请所述被任选取代。在其它实施方案中, R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成具有 1-2 个氮的 5 元部分不饱和稠环, 其中所述环为如上定义且如本申请所述被任选取代。在一些实施方案中, R^x 和 R^y 一起形成咪唑烷酮并的稠环、噁唑烷酮并的稠环或者吡咯烷酮并的稠环, 其中所述环为如上定义且如本申请所述被任选取代。在其它实施方案中, R^x 和 R^y 一起形成咪唑烷并的稠环或者吡咯烷并的稠环, 其中所述环为如上定义且如本申请所述被任选取代。

[0168] 在一些实施方案中, R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 5 元芳族稠环, 其中所述环为如上定义且如本申请所述被任选取代。在一些实施方案中, R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成具有独立选自氮、氧和硫的 1 或者 2 个杂原子的 5 元芳族稠环, 其中所述环为如上定义且如本申请所述被任选取代。在一些实施方案中, R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成具有 2-3 个氮的 5 元芳族稠环, 其中所述环为如上定义且如本申请所述被任选取代。在一些实施方案中, R^x 和 R^y 一起形成吡咯并的稠环、吡唑并的稠环、咪唑并的稠环、三唑并的稠环、噻吩并的稠环、呋喃并的稠环、噻唑并的稠环、异噻唑并的稠环、噻二唑并的稠环、噁唑并的稠环、异噁唑并的稠环或者噁二唑并的稠环, 其中所述环为如上定义且如本申请所述被任选取代。在一些实施方案中, R^x 和 R^y 一起形成吡唑并的稠环、咪唑并的稠环或者噻唑并的稠环, 其中所述环为如上定义且如本申请所述被任选取代。在一些实施方案中, R^x 和 R^y 一起形成咪唑并的稠环, 其中所述环为如上定义且如本申请所述被任选取代。

[0169] 在一些实施方案中, R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成具有独立选自氮、氧和硫的 0-3 个杂原子的 6 元部分不饱和的环或者芳族环, 其中所述环为如上定义且如本申请所述被任选取代。

[0170] 在一些实施方案中, R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成 6 元部分不饱和的或者芳族稠合的碳环, 其中所述环为如上定义且如本申请所述被任选取代。在一些实施方案中, R^x

和 R^y 与它们的插入原子一起形成 6 元部分不饱和稠合的碳环,其中所述环为如上定义且如本申请所述被任选取代。在一些实施方案中, R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成苯并的稠环,其中所述环为如上定义且如本申请所述被任选取代。

[0171] 在一些实施方案中, R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 6 元部分不饱和稠环,其中所述环为如上定义且如本申请所述被任选取代。在一些实施方案中, R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成具有独立选自氮、氧和硫的 1 或者 2 个杂原子的 6 元部分不饱和稠环,其中所述环为如上定义且如本申请所述被任选取代。在一些实施方案中, R^x 和 R^y 一起形成二氧杂环己烷并的稠环、吗啉并的稠环、吗啉酮并的稠环、四氢嘧啶并的稠环、哌嗪并的稠环或者哌啶并的稠环,其中所述环为如上定义且如本申请所述被任选取代。在一些实施方案中, R^x 和 R^y 一起形成吗啉酮并的稠环、哌啶并的稠环或者四氢嘧啶并的稠环,其中所述环为如上定义且如本申请所述被任选取代。

[0172] 在一些实施方案中, R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 6 元芳族稠环,其中所述环为如上定义且如本申请所述被任选取代。在一些实施方案中, R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成具有 1-3 个氮的 6 元芳族稠环,其中所述环为如上定义且如本申请所述被任选取代。在一些实施方案中, R^x 和 R^y 一起形成吡嗪并的稠环、吡啶并的稠环、嘧啶并的稠环、哒嗪并的稠环或者三嗪并的稠环,其中所述环为如上定义且如本申请所述被任选取代。在一些实施方案中, R^x 和 R^y 一起形成吡嗪并的稠环或者吡啶并的稠环,其中所述环为如上定义且如本申请所述被任选取代。

[0173] 在一些实施方案中, R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成具有独立选自氮、氧和硫的 0-3 个杂原子的 7 元部分不饱和稠环,其中所述环为如上定义且如本申请所述被任选取代。在一些实施方案中, R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成 7 元部分不饱和碳环稠环,其中所述环为如上定义且如本申请所述被任选取代。在一些实施方案中, R^x 和 R^y 一起形成环庚烯并的稠环、环庚二烯并的稠环或者环庚三烯并的稠环,其中所述环为如上定义且如本申请所述被任选取代。

[0174] 在一些实施方案中, R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 7 元部分不饱和稠环,其中所述环为如上定义且如本申请所述被任选取代。在其它实施方案中, R^x 和 R^y 与它们的插入原子一起形成具有独立选自氮、氧和硫的 1 或者 2 个杂原子的 7 元部分不饱和稠环,其中所述环为如上定义且如本申请所述被任选取代。在一些实施方案中, R^x 和 R^y 一起形成氧杂草并的稠环、氧杂草酮并的稠环、硫杂草并的稠环、硫杂草酮并的稠环、氮杂草并的稠环、二氮杂草并的稠环、氮杂草酮并的稠环或者二氮杂草酮并的稠环,其中所述环为如上定义且如本申请所述被任选取代。在一些实施方案中, R^x 和 R^y 一起形成氮杂草并的稠环或者二氮杂草并的稠环,其中所述环为如上定义且如本申请所述被任选取代。

[0175] 在一些实施方案中,由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的碳任选取代有 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NOR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{R}^2$ 或者 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$,其中 R^2 和 R^3 如上定义且如本申请所述。在一些实施方案中,由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的碳任选取代有氢、卤素或者氧代。在一些实施方案中,由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何

可取代的碳任选取代有 $-R^2$ 。在一些实施方案中,由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的碳任选取代有氢、氧代或者任选取代的 C_{1-6} 脂族基团。在一些实施方案中,由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的碳任选取代有具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的任选取代的 5-6 元杂芳基环。在一些实施方案中,由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的碳任选取代有任选取代的嘧啶基或者吡啶基。在其它实施方案中,由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的碳任选取代有氢、氧代或者甲基。在一些实施方案中,由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的碳任选取代有卤素。在一些实施方案中,由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的碳任选取代有溴。在一些实施方案中,由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的碳任选取代有 $-N(R^3)_2$, 其中 R^3 如上定义且如本申请所述。在一些实施方案中,由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的碳任选取代有 $-NH_2$ 。

[0176] 在一些实施方案中,由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的氮任选取代有 $-R^2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2-C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 或者 $-OC(O)N(R^3)_2$, 其中 R^2 和 R^3 如上定义且如本申请所述。在一些实施方案中,由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的氮任选取代有氢、 $-C(O)R^2$ 或者 $-CO_2R^2$ 。在一些实施方案中,由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的氮任选取代有 $-R^2$ 。在一些实施方案中,由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的氮任选取代有氢或者任选取代的 C_{1-6} 脂族基团。在一些实施方案中,由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的氮任选取代有具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的任选取代的 4-7 元饱和环。在一些实施方案中,由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的氮任选取代有任选取代的环丁基。在一些实施方案中,由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的氮任选取代有任选取代的氮杂环丁烷基或者吡咯烷基。在其它实施方案中,由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的氮任选取代有氢、甲基、乙基或者异丁基。在一些实施方案中,由 R^x 和 R^y 形成的环上的任何可取代的氮任选取代有甲基。

[0177] 如上所一般定义的,每个 R^2 独立为氢或者选自下述的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族基、苯基、3-8 元饱和或者部分不饱和碳环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的 4-8 元饱和或者部分不饱和杂环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的 7-10 元饱和或者部分不饱和二环杂环、8-10 元二环芳基环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 5-6 元杂芳基环或者具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的 8-10 元二环杂芳基环。

[0178] 在一些实施方案中, R^2 为氢。在一些实施方案中, R^2 为任选取代的 C_{1-6} 脂族基团。在一些实施方案中, R^2 为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在其它实施方案中, R^2 为任选取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^2 为任选取代的甲基、乙基、正丙基或者异丙基。在一些实施方案中, R^2 为任选取代的甲基。

[0179] 在一些实施方案中, R^2 为任选取代的 C_{8-10} 二环芳基环。在一些实施方案中, R^2 为任选取代的苯基环。

[0180] 在一些实施方案中, R^2 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的任选取代的 4-8 元饱和或者部分不饱和杂环。在一些实施方案中, R^2 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 7-10 元饱和或者部分不饱和二环杂环。在一些实施方案中, R^2 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 5,6- 或者 6,6- 稠合的饱和二环。在其它实施方案中, R^2 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的任选取代的 5-6 元饱和杂环。

[0181] 在一些实施方案中, R^2 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的任选取代的 5-6 元饱和杂环。在一些实施方案中, R^2 为具有独立选自氮、氧和硫的 2 个杂原子的任选取代的 5-6 元饱和杂环。示例性 R^2 基团包括任选取代的以下基团: 八氢吡辛因基、硫代环戊基、硫代环己基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻喃基、四氢噻吩基、二硫杂环戊基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、二氧杂环己基、硫杂氧杂环己基、吗啉基、氧硫杂环戊基、咪唑烷基、氧硫杂环戊基、噁唑烷基和噻唑烷基。在一些实施方案中, R^2 为任选取代的咪唑烷基、氧硫杂环戊基、噁唑烷基或者噻唑烷基。在一些实施方案中, R^2 为任选取代的哌啶基、哌嗪基、吗啉基或者吡咯烷基。在一些实施方案中, R^2 为任选取代的吗啉基。

[0182] 在一些实施方案中, R^2 为具有选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的任选取代的 5-6 元杂芳基环。在一些实施方案中, R^2 为具有选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的任选取代的 5-6 元杂芳基环。在其它实施方案中, R^2 为具有选自氮、氧和硫的 2 个杂原子的任选取代的 5-6 元杂芳基环。在一些实施方案中, R^2 为具有选自氮、氧和硫的 1 个杂原子的任选取代的 5-6 元杂芳基环。示例性 R^2 基团包括任选取代的吡咯基、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、噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基和四嗪基。在一些实施方案中, R^2 为任选取代的吡啶基。

[0183] 在一些实施方案中, R^2 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 8-10 元二环杂芳基环。在一些实施方案中, R^2 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 5,6- 稠合的或者 6,6- 稠合的杂芳基环。在其它实施方案中, R^2 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的任选取代的 5,6- 稠合的或者 6,6- 稠合的杂芳基环。在一些实施方案中, R^2 为具有独立选自氮、氧和硫的 1 个杂原子的任选取代的 5,6- 稠合的或者 6,6- 稠合的杂芳基环。

[0184] 如上所述, 每个 R^3 独立为 $-R^2$, 或者在相同氮上的两个 R^3 与氮一起形成具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 5-8 元饱和或者部分不饱和环。在一些实施方案中, R^3 为在本申请类和亚类中所述的 $-R^2$ 。

[0185] 在一些实施方案中, 在相同氮上的两个 R^3 与氮一起形成具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 5-8 元饱和的、部分不饱和的或者芳族的环。在一些实施方案中, 在相同氮上的两个 R^3 与氮一起形成具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 5-8 元饱和环。在一些实施方案中, 在相同氮上的两个 R^3 与氮一起形成具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 5-8 元部分不饱和环。在一些实施方案中, 在相同氮上的两个 R^3 与氮一起形成任选取代的吡咯烷环、哌啶环、高哌啶环或者吗啉环。

[0186] 如上所一般定义的, 每个 R^4 独立为 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{NR}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NOR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{R}^2$ 或者 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$, 其中基团 R^2 和 R^3 如上定义且如本申请所述。

[0187] 在一些实施方案中, R^4 为 $-R^2$ 、氧代、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 或者 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$, 其中 R^2 和 R^3 如上定义且如本申请所述。在一些实施方案中, R^4 为 $-R^2$ 或者卤素。在一些实施方案中, R^4 为氢、 $-\text{CN}$ 或者任选取代的 C_{1-6} 脂族基团或者卤素。在一些实施方案中, R^4 为氢。在一些实施方案中, R^4 为氟、氯或者溴。在一些实施方案中, R^4 为 $-\text{OR}^2$ 。在一些实施方案中,

R^4 为 $-OCH_3$ 。在其它实施方案中, R^4 为 $-N(R^3)_2$ 。在一些实施方案中, R^4 为 $-NH(R^3)$ 。在一些实施方案中, R^4 为 $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 。在一些其它实施方案中, R^4 为 $-N(R^3)C(O)R^2$ 。在另外的其它实施方案中, R^4 为 $-NHC(O)CH_3$ 。

[0188] 在一些实施方案中, R^4 为任选取代的 C_{1-6} 脂族基团。在一些实施方案中, R^4 为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在其它实施方案中, R^4 为任选取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^4 为任选取代的甲基、乙基、正丙基或者异丙基。在一些实施方案中, R^4 为任选取代的甲基。在一些实施方案中, 出现在 C_{1-6} 脂族基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷基、正丙基、异丙基、乙基或者甲基上的一个或者多个取代基包括 $-OR^0$ 和 $-N(R^0)_2$, 其中 R^0 如本申请所述。在一些实施方案中, 甲基上的取代基选自吗啉基、 $-OCH_3$ 、哌啶基、甲基氨基、吡咯烷基、环丙基氨基、二氟吡咯烷基或者氟乙基氨基。

[0189] 在一些实施方案中, R^4 为如在本申请的类和亚类中所定义且描述的 $-R^2$ 。

[0190] 示例性 R^4 基团包括在下文实施例部分中列出的实施例 1-357 中阐述的那些。

[0191] 如上所一般定义的, 每个 R^5 独立为 $-R^2$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NOR^2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 或者 $-OC(O)N(R^3)_2$, 其中基团 R^2 和 R^3 如上定义且如本申请所述。

[0192] 在一些实施方案中, R^5 为 $-R^2$ 、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 或者 $-N(R^3)C(O)R^2$, 其中 R^2 和 R^3 如上定义且如本申请所述。在一些实施方案中, R^5 为 $-R^2$ 或者卤素。在一些实施方案中, R^5 为氢、 $-CN$ 、任选取代的 C_{1-6} 脂族基团或者卤素。在一些实施方案中, R^5 为氢。在一些实施方案中, R^5 为氟、氯或者溴。在一些实施方案中, R^5 为 $-OR^2$ 。在一些实施方案中, R^5 为 $-OCH_3$ 。在其它实施方案中, R^5 为 $-N(R^3)_2$ 。在一些实施方案中, R^5 为 $-NH(R^3)$ 。在一些实施方案中, R^5 为 $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 。在一些其它实施方案中, R^5 为 $-N(R^3)C(O)R^2$ 。在另外的其它实施方案中, R^5 为 $-NHC(O)CH_3$ 。

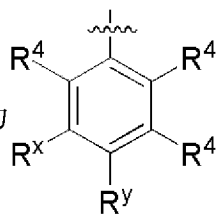
[0193] 在一些实施方案中, R^5 为任选取代的 C_{1-6} 脂族基团。在一些实施方案中, R^5 为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在其它实施方案中, R^5 为任选取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^5 为任选取代的甲基、乙基、正丙基或者异丙基。在一些实施方案中, R^5 为任选取代的甲基。在一些实施方案中, 出现在 C_{1-6} 脂族基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷基、正丙基、异丙基、乙基或者甲基上的一个或者多个取代基包括 $-OR^0$ 和 $-N(R^0)_2$, 其中 R^0 如本申请所述。在一些实施方案中, 甲基上的取代基选自吗啉基、 $-OCH_3$ 、哌啶基、甲基氨基、吡咯烷基、环丙基氨基、二氟吡咯烷基或者氟乙基氨基。

[0194] 在一些实施方案中, R^5 为如在本申请的类和亚类中定义的 $-R^2$ 。

[0195] 示例性 R^5 基团包括在下文实施例部分中列出的实施例 1-357 中阐述的那些。

[0196] 在一些实施方案中, 环 A 为单环芳环。在一些实施方案中, 环 A 为苯基环。在其它实施方案中, 环 A 为吡啶基环、嘧啶基环、哌嗪基环、哒嗪基环或者三嗪基环。在另外的其它实施方案中, 环 A 为吡咯基环、吡唑基环、咪唑基环、三唑基环、四唑基环、噁吩基环、呋喃基环、噻唑基环、异噻唑基环、噻二唑基环、噁唑基环、异噁唑基环或者噁二唑基环。

[0197] 在一个方面,环 A 为



且 R^x 、 R^y 和 R^4 中的至少一个为 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 或

者 $-NH_2$ 。

[0198] 本领域的技术人员应该认识到当 R^x 、 R^y 或者 R^4 为氧代时,其意指 R^x 、 R^y 或者 R^4 为二价 $=O$ 部分,使得环 A 保留其芳香性。其中 R^x 、 R^y 或者 R^4 中的一个为氧代的示例性环 A 部分包括吡啶酮、嘧啶酮、吡嗪酮、咪唑酮、噁唑烷酮、异噁唑烷酮、噻唑烷酮、吡咯烷酮和吡唑酮。

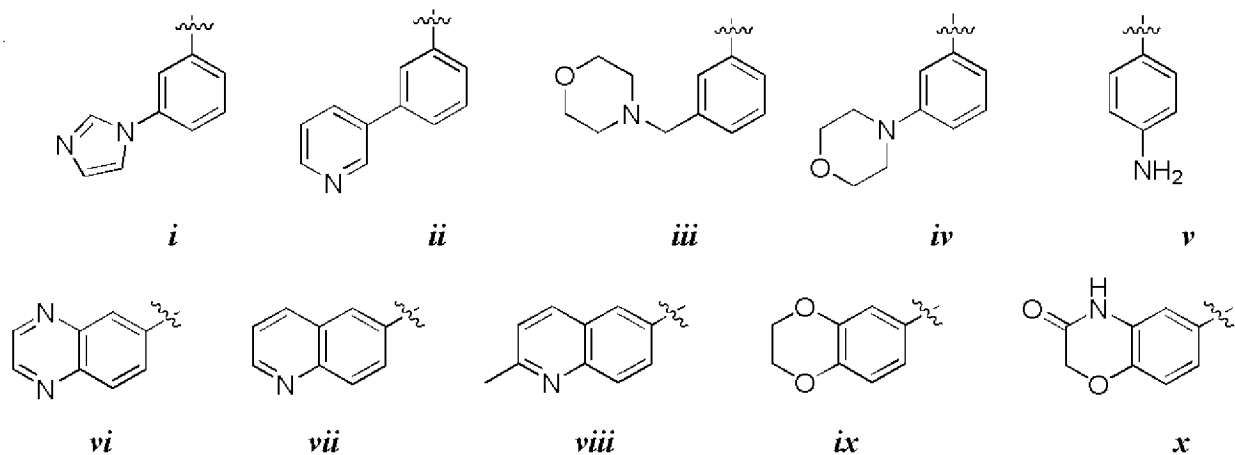
[0199] 在一些实施方案中,环 A 为二环芳环。在一些实施方案中,环 A 为喹啉基环、喹喔啉基环、喹唑啉基环、吡啶并吡嗪基环或者吡啶并嘧啶基环。在一些其它实施方案中,环 A 为吲哚基环、苯并咪唑基环、苯并噻唑基环、苯并呋喃基环、苯并三唑基环、苯并噁唑基环、苯并噻吩基环、吲唑基环、咪唑并吡啶基环、咪唑并嘧啶基环、咪唑并吡嗪基环、咪唑并噻唑基环、吡唑并吡啶基环、吡唑并嘧啶基环、吡唑并吡嗪基环、吡唑并噻唑基环、吡咯并噻唑基环、咪唑并噻唑基环、噻唑并吡啶基环、噻唑并嘧啶基环、噻唑并吡嗪基环、噻唑并嘧啶基环、噁唑并吡啶基环、噁唑并嘧啶基环、噁唑并吡嗪基环或者噁唑并噻唑基环。

[0200] 在一些实施方案中,环 A 为包含与本申请所述的芳环耦合的部分不饱和环的二环。

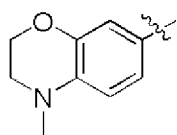
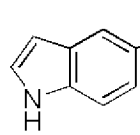
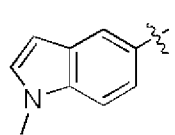
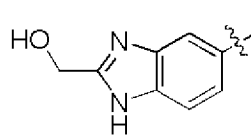
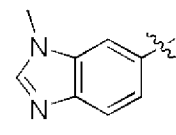
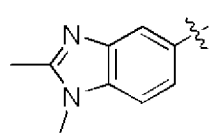
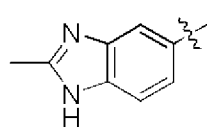
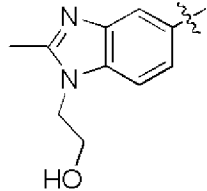
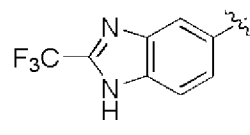
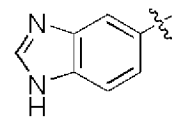
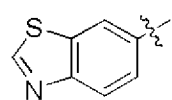
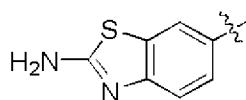
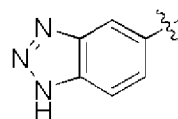
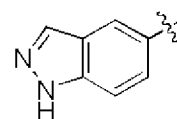
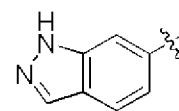
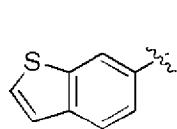
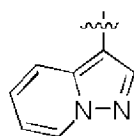
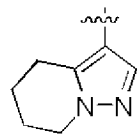
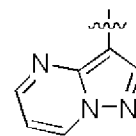
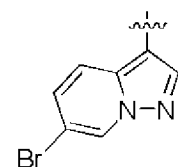
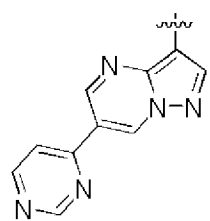
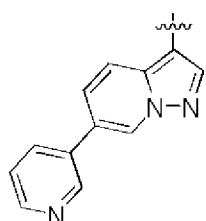
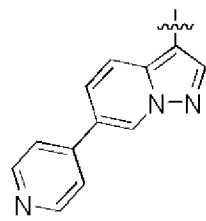
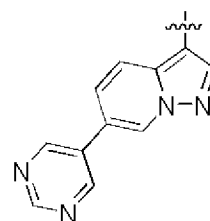
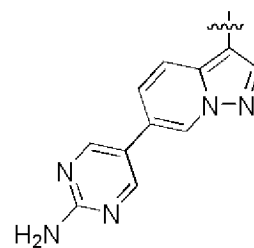
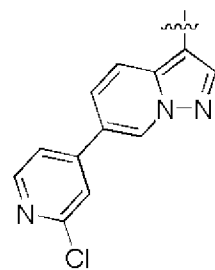
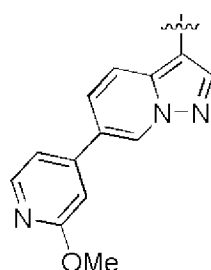
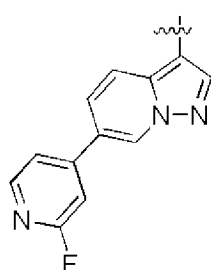
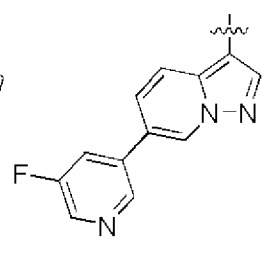
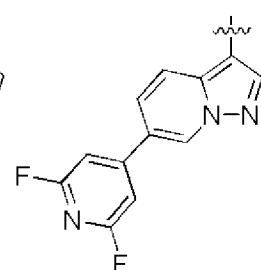
[0201] 示例性环 A 基团在表 1 中阐述。

[0202] 表 1. 环 A 基团

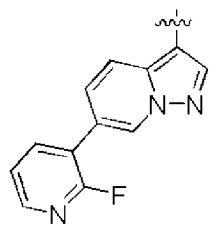
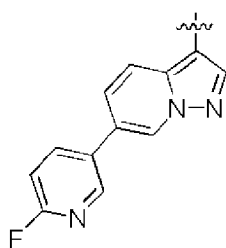
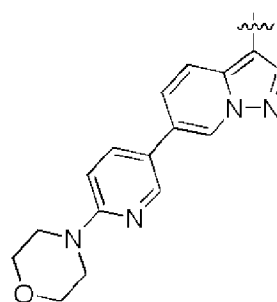
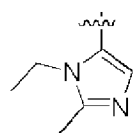
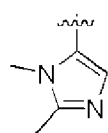
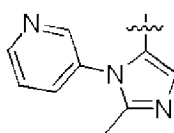
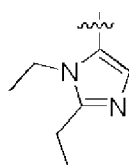
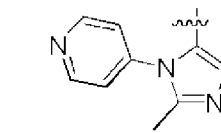
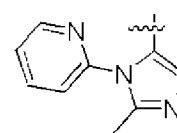
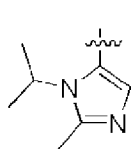
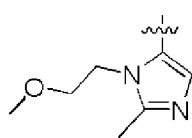
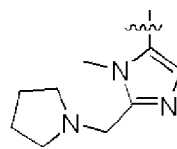
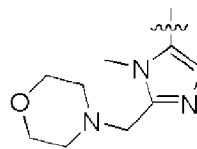
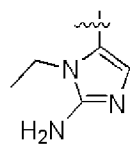
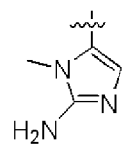
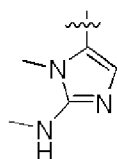
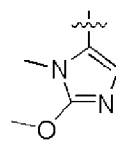
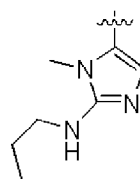
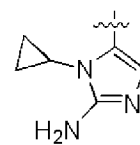
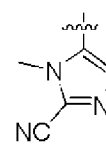
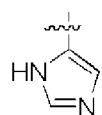
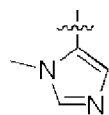
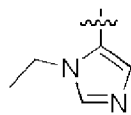
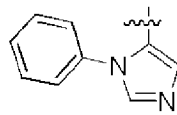
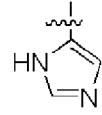
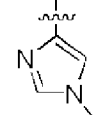
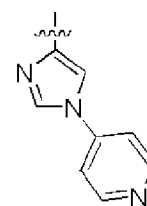
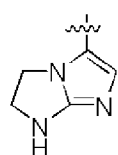
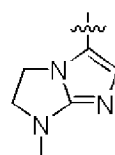
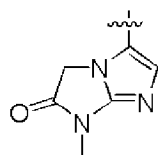
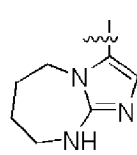
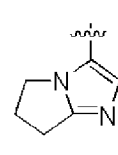
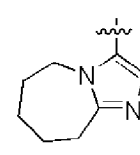
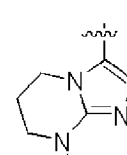
[0203]



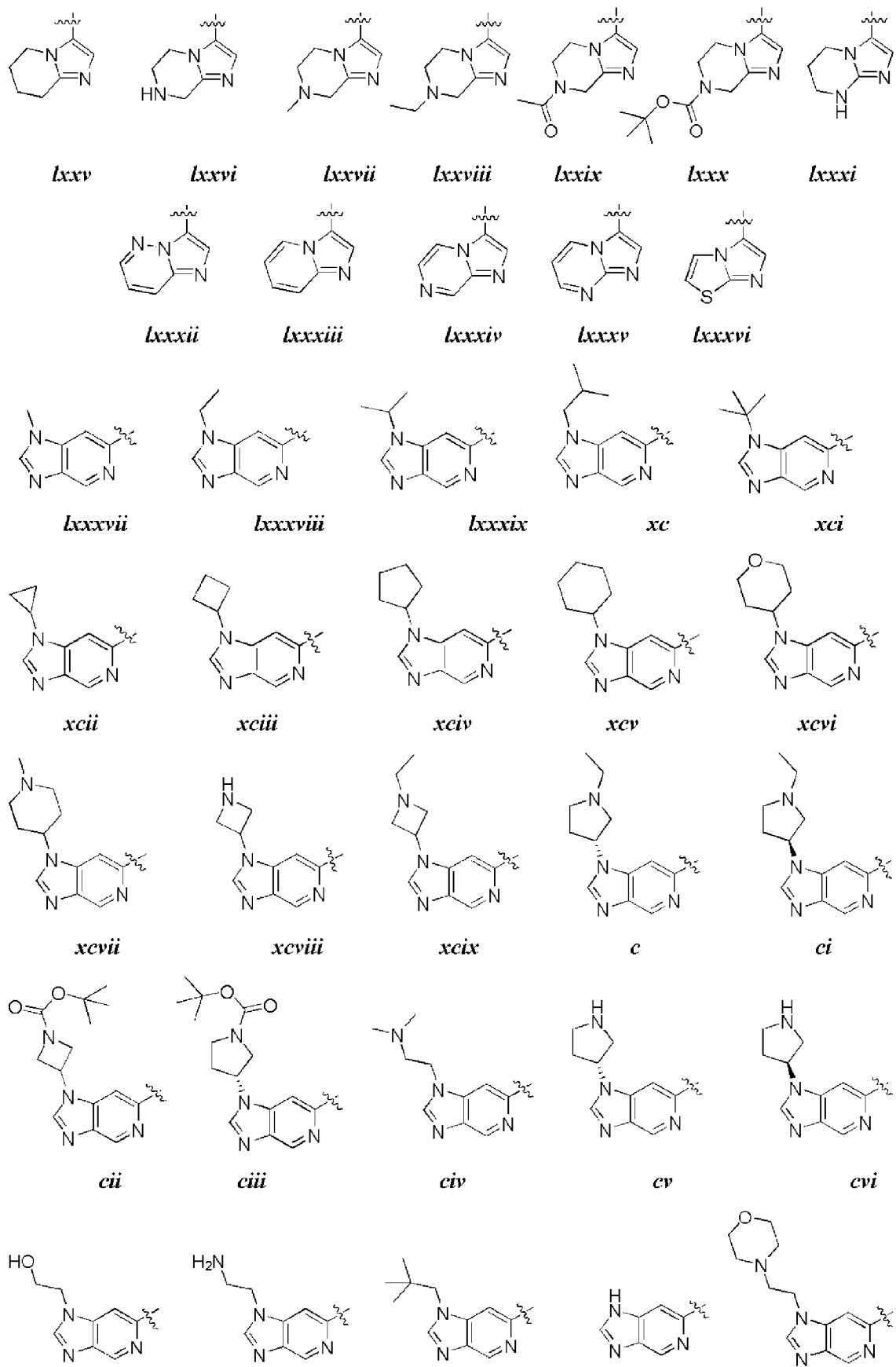
[0204]

*xi**xii**xiii**xiv**xv**xvi**xvii**xviii**xix**xx**xxi**xxii**xxiii**xxiv**xxv**xxvi**xxvii**xxviii**xxix**xxx**xxxi**xxxii**xxxiii**xxxiv**xxxv**xxxvi**xxxvii**xxxviii**xxxix**xl*

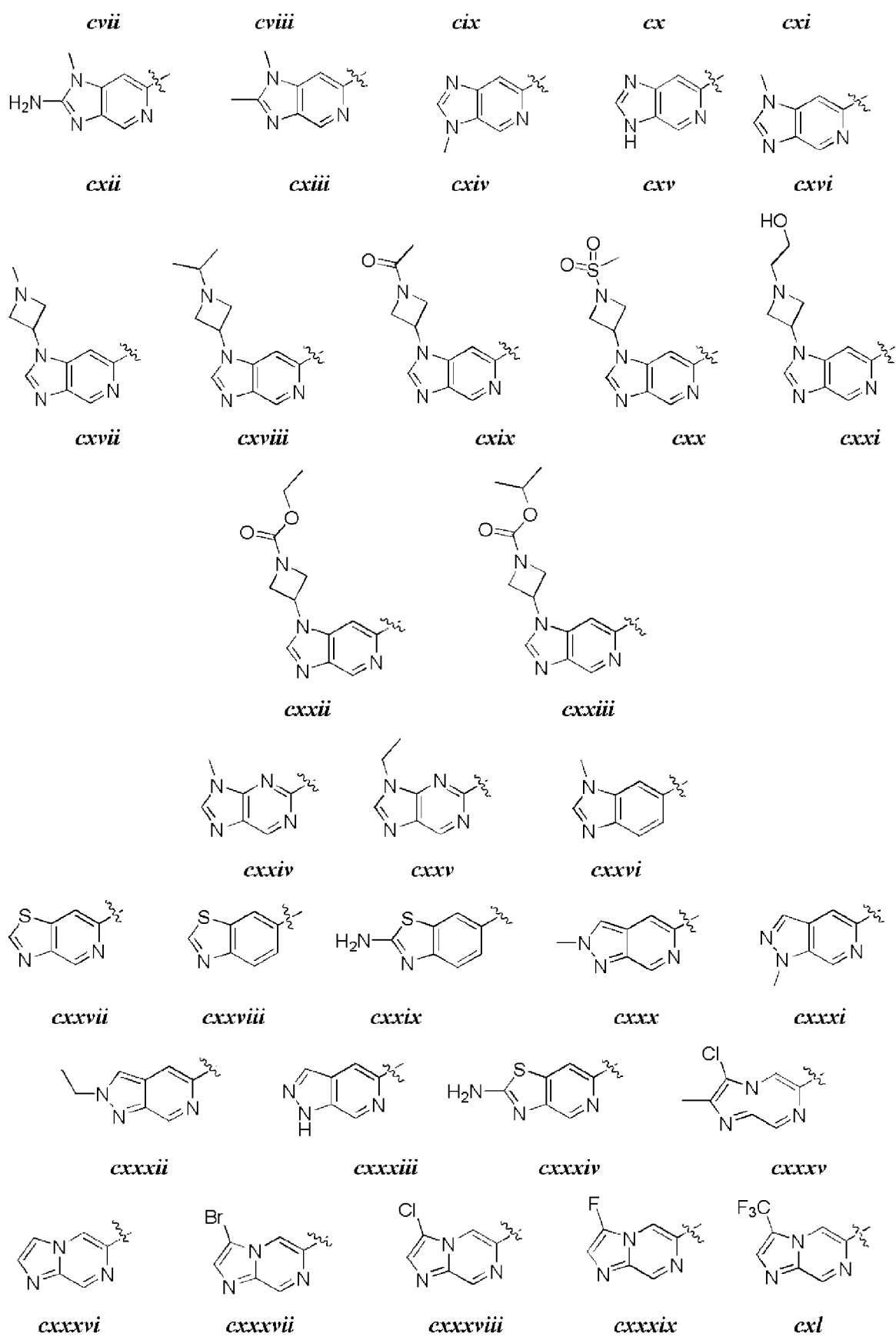
[0205]

*xli**xlii**xliii**xliv**xlv**xlvi**xlvi**xlvi**xlix**l**li**lii**liii**liv**lv**lvi**lvii**lviii**lix**lx**lxi**lxii**lxiii**lxiv**lxv**lxvi**lxvii**lxviii**lxix**lxx**lxxi**lxxii**lxxiii**lxxiv*

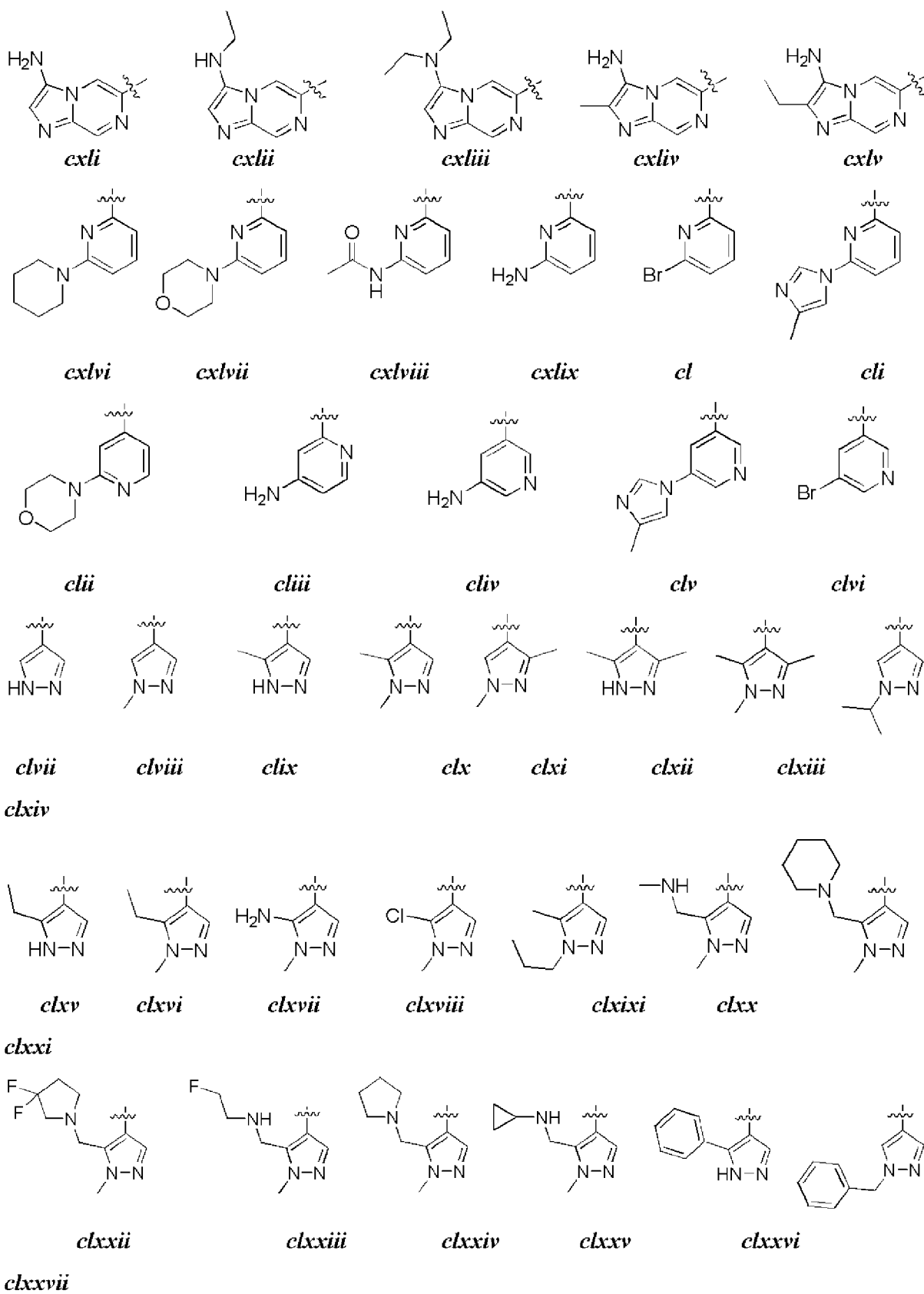
[0206]



[0207]



[0208]



[0209]



[0213] 在一些实施方案中, L^1 为任选取代的 C_1 亚烷基链。在一些实施方案中, L^1 为任选取代的、直链或者支链的 C_2 亚烷基链。在其它实施方案中, L^1 为任选取代的、直链或者支链的 C_3 亚烷基链。根据一些实施方案, L^1 为任选取代的、直链或者支链的 C_4 亚烷基链。在一

些方面, L^1 为任选取代的、直链或者支链的 C_5 亚烷基链。在其它方面, L^1 为任选取代的、直链或者支链的 C_6 亚烷基链。

[0214] 在一些实施方案中, L^1 为任选取代的、直链 C_{1-6} 亚烷基链。在一些实施方案中, L^1 为直链 C_{1-6} 亚烷基链。在其它实施方案中, L^1 为任选取代的、支链 C_{1-6} 亚烷基链。在一些方面, L^1 为支链 C_{1-6} 亚烷基链。在一些实施方案中, L^1 为 $-CH(C_{1-6} \text{ 烷基})-$ 、 $-CH(C_{1-5} \text{ 烷基})-$ 、 $-CH(C_{1-4} \text{ 烷基})-$ 、 $-CH(C_{1-3} \text{ 烷基})-$ 或者 $-CH(C_{1-2} \text{ 烷基})-$ 。在一些实施方案中, L^1 为 $-CH(CH_3)-$ 。

[0215] 如上所一般定义的, Cy^1 为亚苯基、5-6 元饱和或者部分不饱和亚碳环基、7-10 元饱和或者部分不饱和二环亚碳环基、具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的 5-6 元饱和或者部分不饱和亚杂环基、具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 7-10 元饱和或者部分不饱和二环亚杂环基、8-10 元二环亚芳基、具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 5-6 元亚杂芳基或者具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的 8-10 元二环亚杂芳基, 其中 Cy^1 任选取代有独立选自下述的一个或者两个基团: 卤素、 $-R^c$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^c$ 、 $-N(R^c)_2$ 和 $-SR^c$, 其中每个 R^c 独立为氢或者 C_{1-2} 烷基, 其中 R^c 任选取代有独立选自下述的 1-3 个基团: 卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 和 $-CN$ 。

[0216] 在一些实施方案中, Cy^1 为任选取代的 5 元饱和亚碳环基。在其它实施方案中, Cy^1 为任选取代的 6 元饱和亚碳环基。在一些实施方案中, Cy^1 为任选取代的 5 元部分不饱和亚碳环基。在一些其它实施方案中, Cy^1 为任选取代的 6 元部分不饱和亚碳环基。在一些实施方案中, Cy^1 为任选取代的 7-10 元二环亚碳环基。在其它实施方案中, Cy^1 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的任选取代的 7-10 元二环亚杂环基。

[0217] 在一些实施方案中, Cy^1 为任选取代的亚苯基。在其它实施方案中, Cy^1 为任选取代的 8-10 元二环亚芳基。在一些实施方案中, Cy^1 为任选取代的亚萘基。在一些实施方案中, Cy^1 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的任选取代的 6 元饱和或者部分不饱和亚杂环基。在一些实施方案中, Cy^1 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的任选取代的 6 元亚杂芳基。在其它实施方案中, Cy^1 为具有 1 个氮的任选取代的 6 元亚杂芳基。在一些其它实施方案中, Cy^1 为具有 2 个氮的任选取代的 6 元亚杂芳基。在另外的其它实施方案中, Cy^1 为具有 3 个氮的任选取代的 6 元亚杂芳基。在其它实施方案中, Cy^1 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的任选取代的 5 元饱和或者部分不饱和亚杂环基。在一些实施方案中, Cy^1 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的任选取代的 5 元亚杂芳基。在一些实施方案中, Cy^1 为具有独立选自氮、氧和硫的 1 个杂原子的任选取代的 5 元亚杂芳基。在一些实施方案中, Cy^1 为具有独立选自氮、氧和硫的 2 个杂原子的任选取代的 5 元亚杂芳基。在其它实施方案中, Cy^1 为具有独立选自氮和氧的 2 个杂原子的任选取代的 5 元亚杂芳基。在一些实施方案中, Cy^1 为具有独立选自氮和硫的 2 个杂原子的任选取代的 5 元亚杂芳基。在一些实施方案中, Cy^1 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 8-10 元二环亚杂芳基。在其它实施方案中, Cy^1 为具有 1-3 个氮的任选取代的 10 元二环亚杂芳基。在一些实施方案中, Cy^1 为具有 1 个氮的任选取代的 10 元二环亚杂芳基。

[0218] 示例性 Cy^1 基团包括任选取代的亚苯基、亚萘基、亚吡啶基、亚嘧啶基、亚吡嗪基、亚哒嗪基、亚三嗪基、亚吡咯基、亚吡唑基、亚咪唑基、亚三唑基、亚四唑基、亚噻吩基、亚呋喃基、亚噻唑基、亚异噻唑基、亚噻二唑基、亚噁唑基、亚异噁唑基、亚噁二唑基、亚喹啉基、亚喹唑啉基和亚喹喔啉基。在一些实施方案中, Cy^1 为任选取代的亚苯基。在一些实施方案

中, Cy^1 为未经取代的亚苯基。在一些实施方案中, Cy^1 为任选取代的亚喹啉基。在一些实施方案中, Cy^1 为任选取代的亚噻唑基、亚异噻唑基或者亚噻吩基。在其它实施方案中, Cy^1 为任选取代的亚噻唑基。在一些实施方案中, Cy^1 为未经取代的亚噻唑基。在一些实施方案中, Cy^1 为任选取代的亚吡嗪基、亚嘧啶基或者亚吡啶基。在一些实施方案中, Cy^1 为未经取代的吡嗪基。

[0219] 如上所一般定义的, L^2 为 $-NR^1-$ 或者 $-C(O)NR^1-$, 其中 R^1 为氢或者任选取代的 C_{1-6} 脂族基团。在一些实施方案中, L^2 为 $-NR^1-$ 。在一些实施方案中, L^2 为 $-NH-$ 。在其它实施方案中, L^2 为 $-C(O)NR^1-$ 。在一些其它实施方案中, L^2 为 $-C(O)NH-$ 。

[0220] 如上所述, R^1 为氢或者任选取代的 C_{1-6} 脂族基团。在一些实施方案中, R^1 为氢。在其它实施方案中, R^1 为任选取代的 C_{1-6} 脂族基团。在一些实施方案中, R^1 为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^1 为任选取代的 C_{1-3} 烷基。在一些方面, R^1 为任选取代的甲基或者乙基。在一些实施方案中, R^1 为任选取代的甲基。在一些实施方案中, R^1 为甲基。

[0221] 如上所一般定义的, Cy^2 为选自下述的任选取代的基团: 苯基、5-8 元饱和或者部分不饱和碳环、7-10 元饱和或者部分不饱和二环碳环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的 5-8 元饱和或者部分不饱和杂环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 7-10 元饱和或者部分不饱和二环杂环、8-10 元二环芳基环、具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 5-6 元杂芳基环或者具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的 8-10 元二环杂芳基环。

[0222] 在一些实施方案中, Cy^2 为任选取代的 5-8 元饱和或者部分不饱和碳环。在一些实施方案中, Cy^2 为任选取代的 7-10 元饱和或者部分不饱和二环碳环。在其它实施方案中, Cy^2 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的任选取代的 5-8 元饱和或者部分不饱和杂环。在一些实施方案中, Cy^2 为任选取代的苯基。在其它实施方案中, Cy^2 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的任选取代的 5-6 元杂芳基环。在一些实施方案中, Cy^2 为任选取代的 8-10 元二环芳基环。在其它实施方案中, Cy^2 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 8-10 元二环杂芳基环。

[0223] 在一些实施方案中, Cy^2 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的任选取代的 5 元饱和或者部分不饱和杂环。在一些实施方案中, Cy^2 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的任选取代的 5 元杂芳基环。在一些实施方案中, Cy^2 为具有独立选自氮、氧或者硫的 1-2 个杂原子的任选取代的 5 元杂芳基环。在其它实施方案中, Cy^2 为具有 1-2 个氮的任选取代的 5 元杂芳基环。示例性 Cy^2 基团包括任选取代的吡咯基、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、异噁唑基和噁二唑基。

[0224] 在一些实施方案中, Cy^2 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的任选取代的 6 元饱和或者部分不饱和杂环。在其它实施方案中, Cy^2 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的任选取代的 6 元杂芳基环。在一些实施方案中, Cy^2 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的任选取代的 6 元杂芳基环。在其它实施方案中, Cy^2 为具有 1-3 个氮的任选取代的 6 元杂芳基环。在一些实施方案中, Cy^2 为具有 1-2 个氮的任选取代的 6 元杂芳基环。在一些实施方案中, Cy^2 为任选取代的吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基或者四嗪基。在一些实施方案中, Cy^2 为任选取代的吡啶基、嘧啶基或者哒嗪基。

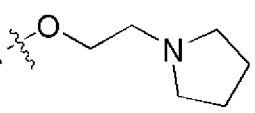
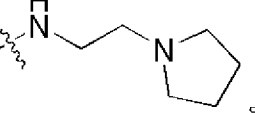
[0225] 在一些实施方案中, Cy^2 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的任选取代的

7-10 元饱和或者部分不饱和二环杂环。在一些实施方案中, Cy^2 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 8-10 元二环杂芳基环。在一些实施方案中, Cy^2 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的任选取代的 5,5- 稠合的、5,6- 稠合的或者 6,6- 稠合的饱和或者部分不饱和二环杂环。在其它实施方案中, Cy^2 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 5,5- 稠合的、5,6- 稠合的或者 6,6- 稠合的杂芳基环。在一些实施方案中, Cy^2 为具有 1-4 个氮的任选取代的 5,5- 稠合的、5,6- 稠合的或者 6,6- 稠合的杂芳基环。在其它实施方案中, Cy^2 为具有 1-4 个氮的任选取代的 5,6- 稠合的杂芳基环。在一些实施方案中, Cy^2 为任选取代的吡咯啉基 (pyrroliziny) 、咪唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、吡啶基、嘌呤基、噌啉基、喹啉基、酚基、二氮杂萘基、喹啉基、硫茛基 (thianaphthenyl) 或者苯并呋喃基。在一些实施方案中, Cy^2 为任选取代的苯并咪唑基、咪唑并吡啶基或者嘌呤基。

[0226] 在一些实施方案中, Cy^2 为任选取代的 5-8 元饱和或者部分不饱和碳环。在一些实施方案中, Cy^2 为任选取代的苯基。在其它实施方案中, Cy^2 为任选取代的 5-6 元饱和或者部分不饱和碳环。在一些实施方案中, Cy^2 为任选取代的 5 元饱和或者部分不饱和碳环。在一些实施方案中, Cy^2 为任选取代的 6 元饱和或者部分不饱和碳环。

[0227] 在一些实施方案中, Cy^2 为任选取代的 8-10 元饱和的、部分不饱和的或者芳族单环或者二环碳环。在一些实施方案中, Cy^2 为任选取代的 5,5- 稠合的、5,6- 稠合的或者 6,6- 稠合的饱和的、部分不饱和的或者芳族二环。在一些实施方案中, Cy^2 为任选取代的 5,5- 稠合的、5,6- 稠合的或者 6,6- 稠合的芳族二环。在其它实施方案中, Cy^2 为任选取代的萘基、茛满基或者茛基。

[0228] 在一些实施方案中, 如上和本申请所述的 Cy^2 任选取代有选自下述的一个或者多个基团: $-R^0$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^0$ 、 $-SR^0$ 、 $-N(R^0)_2$ 、 $-C(O)R^0$ 、 $-CO_2R^0$ 、 $-C(O)C(O)R^0$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^0$ 、 $-S(O)R^0$ 、 $-S(O)_2R^0$ 、 $-C(O)N(R^0)_2$ 、 $-SO_2N(R^0)_2$ 、 $-OC(O)R^0$ 、 $-N(R^0)C(O)R^0$ 、 $-N(R^0)N(R^0)_2$ 、 $-C=NN(R^0)_2$ 、 $-C=NOR^0$ 、 $-N(R^0)C(O)N(R^0)_2$ 、 $-N(R^0)SO_2N(R^0)_2$ 、 $-N(R^0)SO_2R^0$ 或者 $-OC(O)N(R^0)_2$; 其中 R^0 如上定义且如本申请所述。在其它实施方案中, Cy^2 任选取代有 C_{1-6} 脂族基团或者卤素。在一些实施方案中, Cy^2 任选取代有 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 或者 $-C_{1-4}$ 烷基。在一些实施方案中, Cy^2 任选取代有 $-CF_3$ 。 Cy^2 上的示例性取代基包括甲基、叔丁基、1- 甲基环丙基和三氟甲基。 Cy^2 上的其它示例性取代基包括氢、氟、溴、氯、 $-OCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、氧杂环丁烷基、 $-C(CF_3)(CH_3)_2$ 、 $-C(CN)(CH_3)_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-$

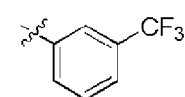
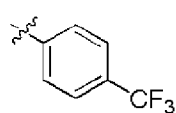
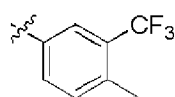
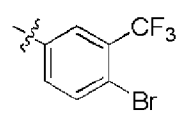
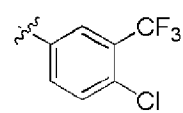
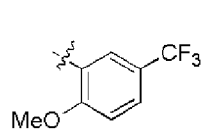
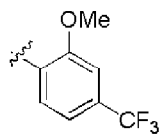
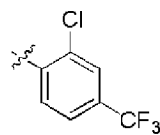
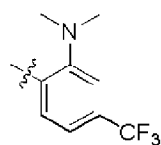
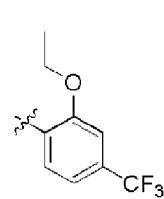
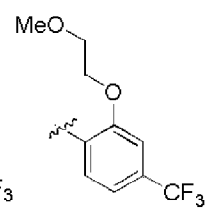
CN 、 $-SO_2CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 和 。在其它实施方案中, Cy^2 为

单取代的或者二取代的。在一些实施方案中, Cy^2 在间位或者对位任选取代有上面提及的取代基中的任意一个。

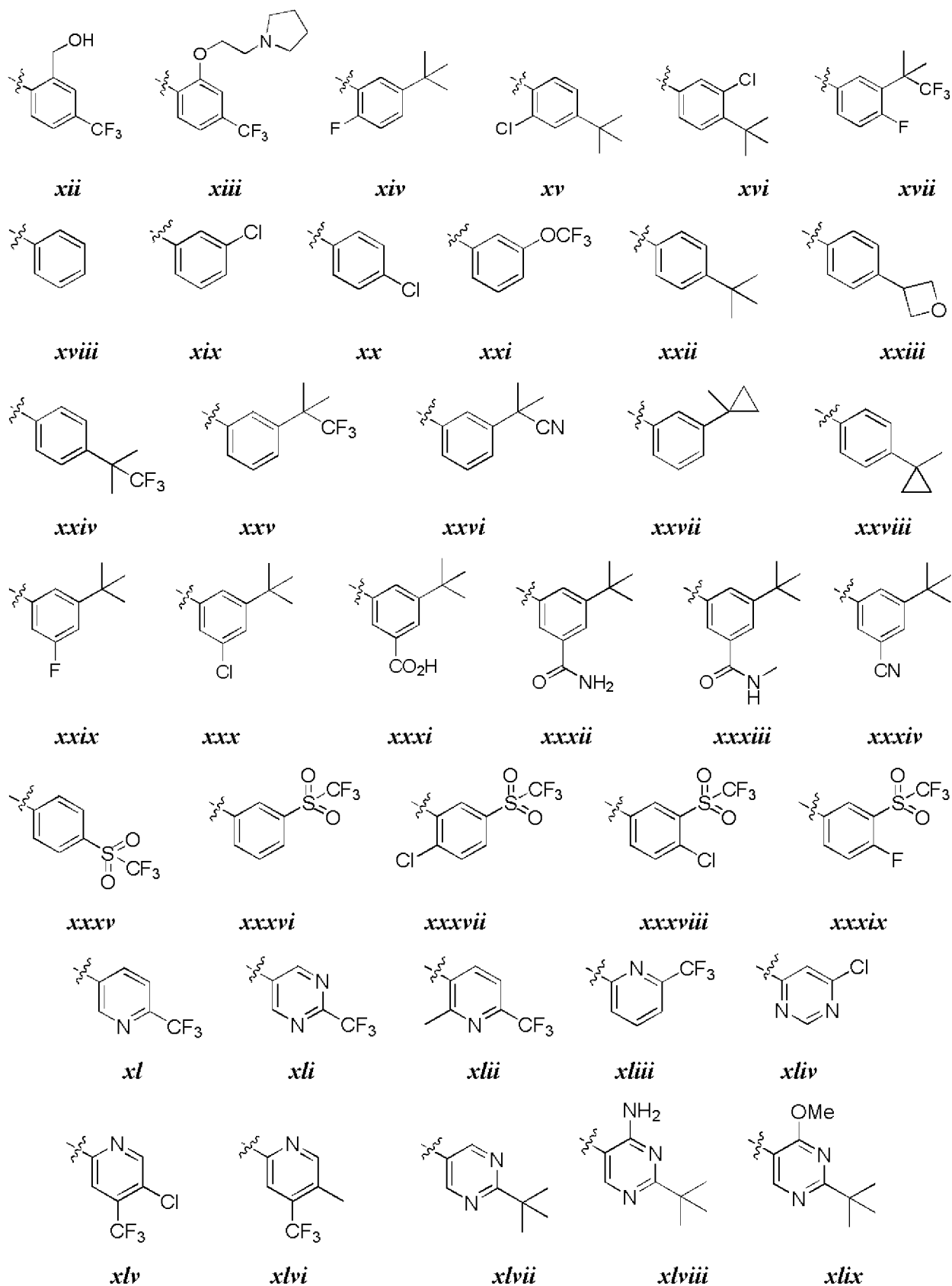
[0229] 示例性 Cy^2 基团在表 2 中显示。

[0230] 表 2. Cy^2 基团

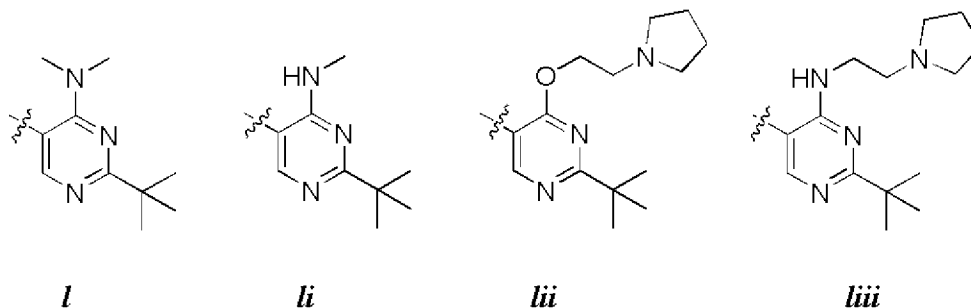
[0231]

***i******ii******iii******iv******v******vi******vii******viii******ix******x******xi***

[0232]

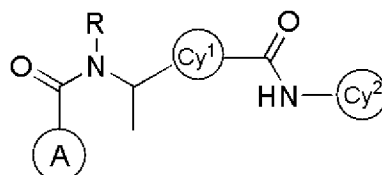


[0233]



[0234] 根据一方面,本发明提供式 II 的化合物或者其药用盐:

[0235]



II

[0236] 其中:

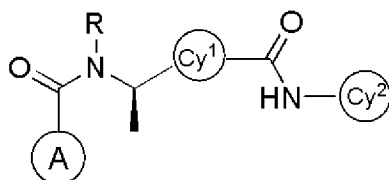
[0237] R^1 、 R^x 和 R^y 如上定义且如本申请所述;

[0238] Cy^1 为亚苯基或者具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 5-6 元亚杂芳基,其中 Cy^1 任选取代有独立选自下述的 1-2 个基团:卤素、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 卤代烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-2} \text{ 烷基})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-2} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-2} \text{ 烷基})_2$ 、 $-SH$ 和 $-S(C_{1-2} \text{ 烷基})$;且

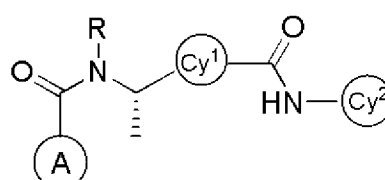
[0239] Cy^2 为任选取代的苯基或者具有 1-3 个氮的任选取代的 6 元杂芳基环。

[0240] 本发明的另一方面提供式 II-a 和 II-b 的化合物或者其药用盐:

[0241]



II-a



II-b

[0242] 其中:

[0243] 环 A 和 R 如上定义且如本申请所述;

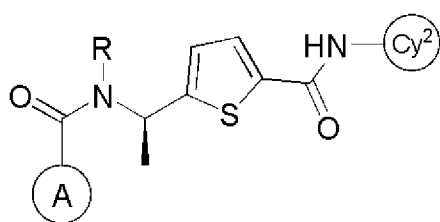
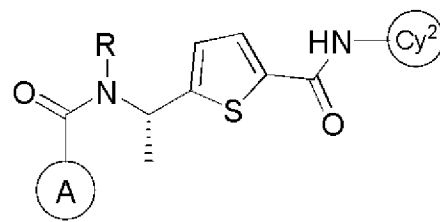
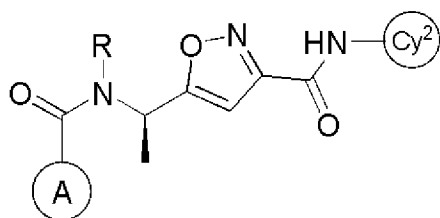
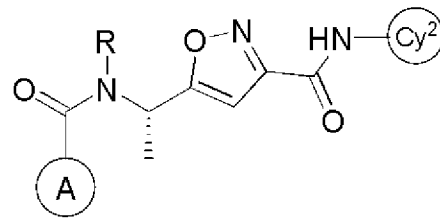
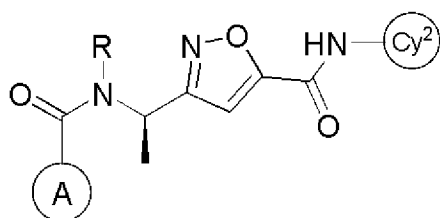
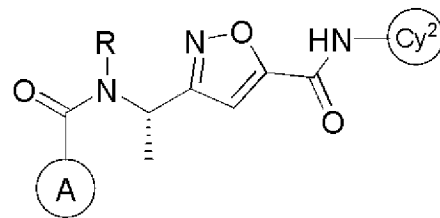
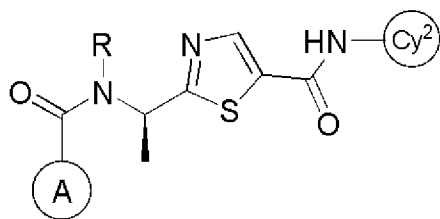
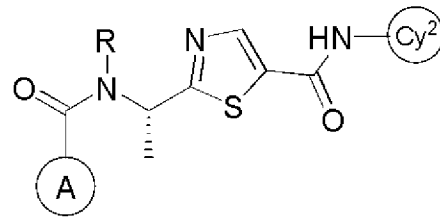
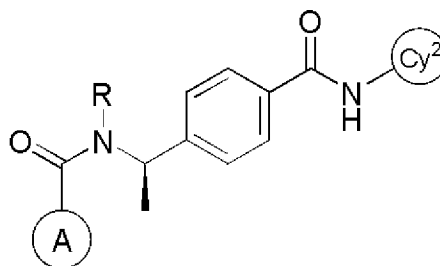
[0244] Cy^1 为亚苯基或者具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 5-6 元亚杂芳基,其中 Cy^1 任选取代有独立选自下述的 1-2 个基团:卤素、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 卤代烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-2} \text{ 烷基})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-2} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-2} \text{ 烷基})_2$ 、 $-SH$ 和 $-S(C_{1-2} \text{ 烷基})$;且

[0245] Cy^2 为任选取代的苯基或者具有 1-3 个氮的任选取代的 6 元芳环。

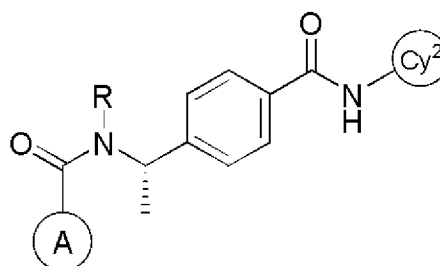
[0246] 在一些实施方案中,式 II、II-a 或者 II-b 的 Cy^1 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 5 元亚杂芳基。在其它实施方案中,式 II、II-a 或者 II-b 的 Cy^1 为具有 1-3 个氮的 6 元亚杂芳基。在其它实施方案中,式 II、II-a 或者 II-b 的 Cy^1 为亚苯基。

[0247] 在一些实施方案中,本发明提供下述化学式中之化合物的:

[0248]

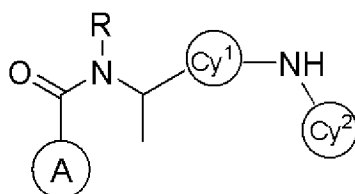
**III-a****III-b****IV-a****IV-b****V-a****V-b****VI-a****VI-b****VII-a**

或者

**VII-b,**[0249] 其中环 A、R 和 Cy² 如上定义且如本申请所述。

[0250] 本发明的另一方面提供式 VIII 的化合物或者其药用盐：

[0251]



VIII

[0252] 其中：

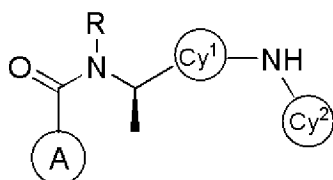
[0253] 环 A 和 R 如上定义且如本申请所述；

[0254] Cy^1 为亚苯基、具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的 5-6 元饱和或者部分不饱和亚杂环基或者具有独立选自氮、氧或者硫的 1-3 个杂原子的 5-6 元亚杂芳基，其中 Cy^1 任选取代有选自下述的 1-2 个基团：卤素、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 卤代烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-2}$ 烷基)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-2}$ 烷基)、 $-N(C_{1-2}$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 或者 $-S(C_{1-2}$ 烷基)；且

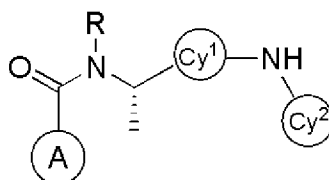
[0255] Cy^2 为任选取代的苯基或者具有 1-3 个氮的任选取代的 6 元杂芳基环。

[0256] 在一些实施方案中，本发明提供式 VIII-a 和 VIII-b 中之一的化合物或者其药用盐：

[0257]



VIII-a



VIII-b

[0258] 其中：

[0259] 环 A 和 R 如上定义且如本申请所述；

[0260] Cy^1 为亚苯基、具有独立选自氮、氧和硫的 1-2 个杂原子的 5-6 元饱和或者部分不饱和亚杂环基或者具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 5-6 元亚杂芳基，其中 Cy^1 任选取代有选自下述的 1-2 个基团：卤素、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 卤代烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-2}$ 烷基)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-2}$ 烷基)、 $-N(C_{1-2}$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 或者 $S(C_{1-2}$ 烷基)；且

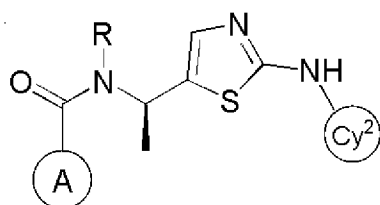
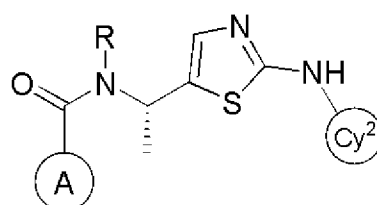
[0261] Cy^2 为任选取代的苯基或者具有 1-3 个氮的任选取代的 6 元杂芳基环。

[0262] 在一些实施方案中，本发明提供式 VIII、VIII-a 或者 VIII-b 的化合物，其中 Cy^1 为具有独立选自氮、氧和硫的 1-3 个杂原子的 5 元亚杂芳基。在一些实施方案中，本发明提供式 VIII、VIII-a 或者 VIII-b 的化合物，其中 Cy^1 为亚噻唑基。

[0263] 在一些实施方案中，本发明提供式 VIII、VIII-a 或者 VIII-b 的化合物，其中 Cy^1 为具有 1-3 个氮的 6 元亚杂芳基。在一些实施方案中，本发明提供式 VIII、VIII-a 或者 VIII-b 的化合物，其中 Cy^1 为亚吡嗪基。

[0264] 在另一方面，本发明提供式 IX-a 或者 IX-b 的化合物：

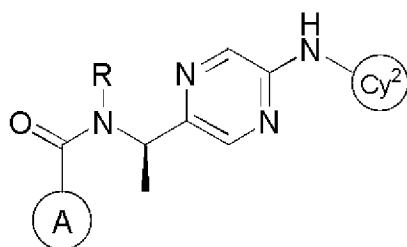
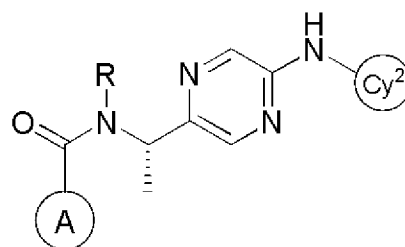
[0265]

**IX-a****IX-b**

[0266] 其中环 A、R 和 Cy^2 如上定义且如本申请所述。

[0267] 在另一方面,本发明提供式 X-a 或者 X-b 的化合物:

[0268]

**X-a****X-b**

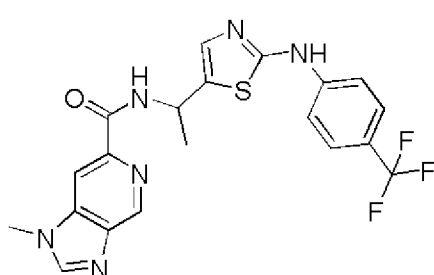
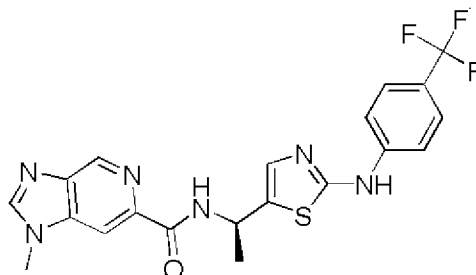
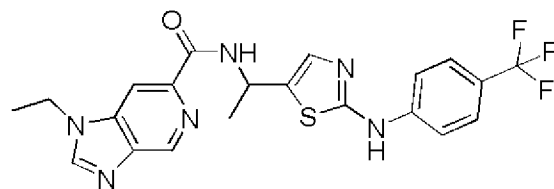
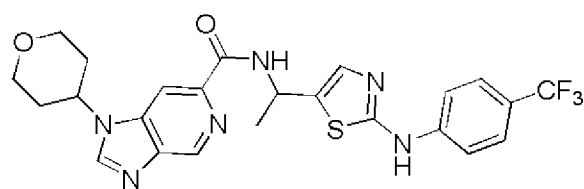
[0269] 其中环 A、R 和 Cy^2 如上定义且如本申请所述。

[0270] 在一些实施方案中,R、环 A、 L^1 、 L^2 、 Cy^1 和 Cy^2 各自选自在下文实施例部分中列出的方案和实施例 1-357 中阐述的那些基团。

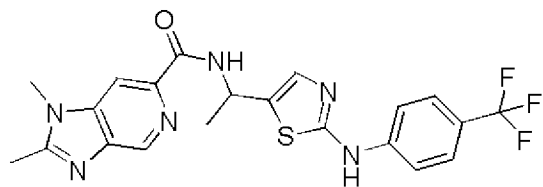
[0271] 在一些实施方案中,本发明提供在下面表 3 中所示的任意化合物。

[0272] 表 3. 示例性化合物

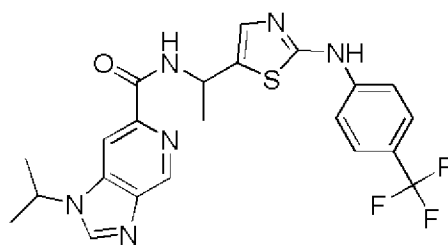
[0273]

**2****4****6****9**

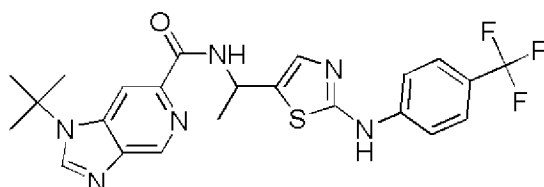
[0274]



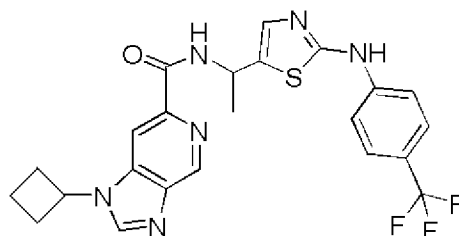
10



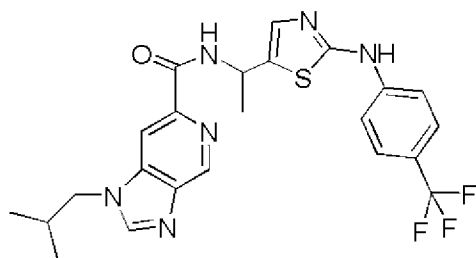
12



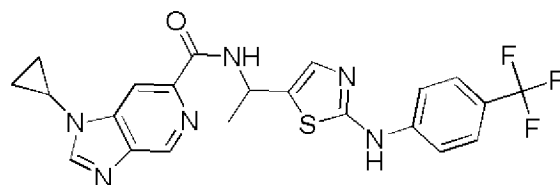
13



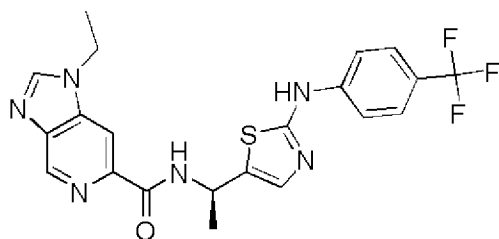
14



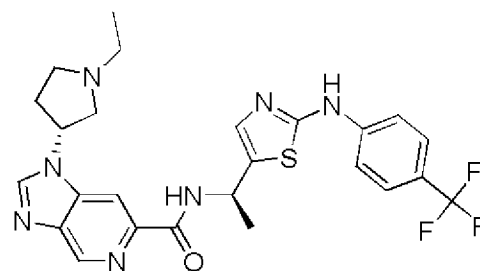
15



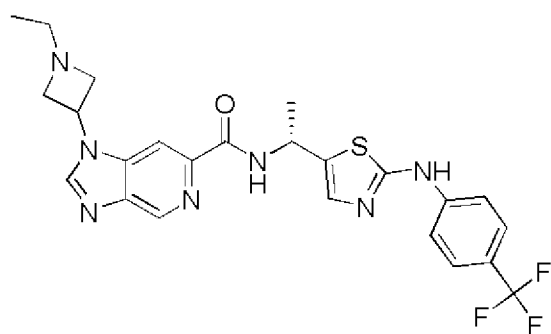
19



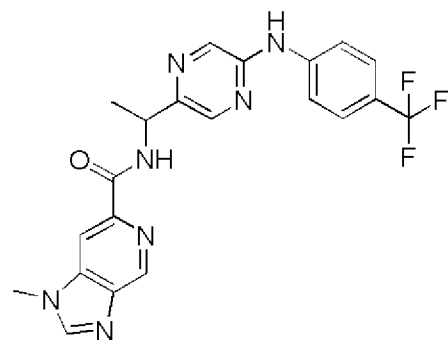
20



28

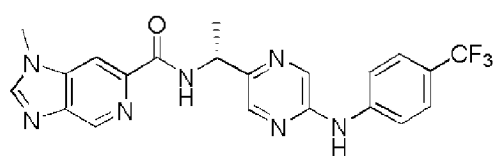
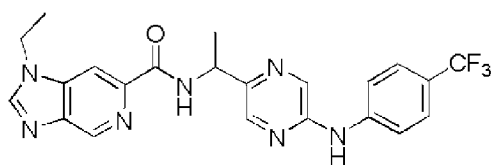
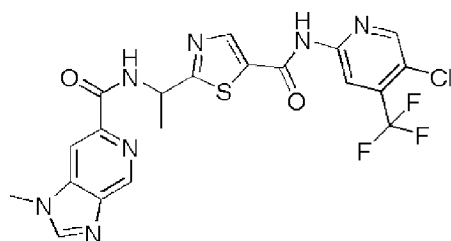
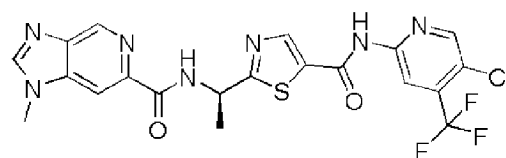
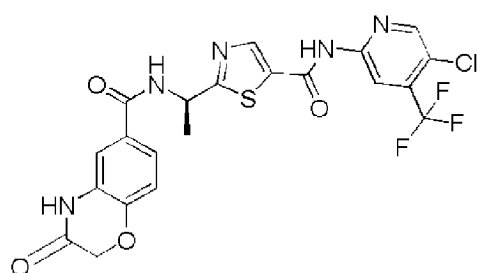
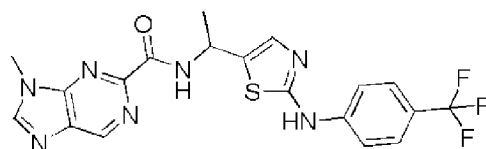
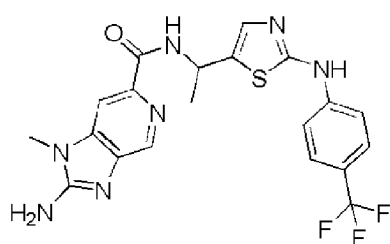
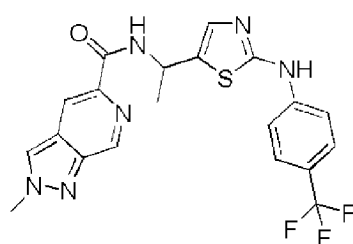
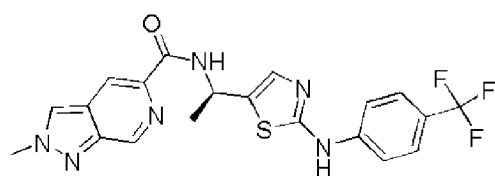
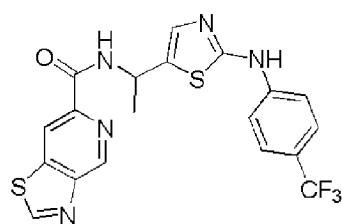
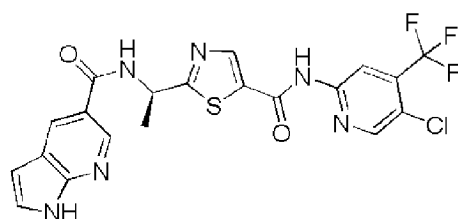
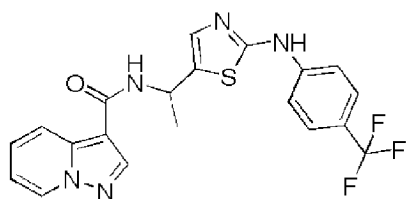


30

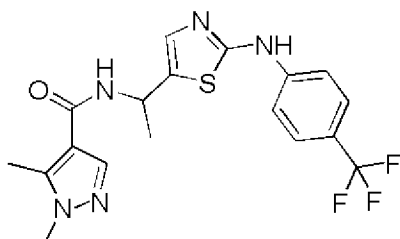
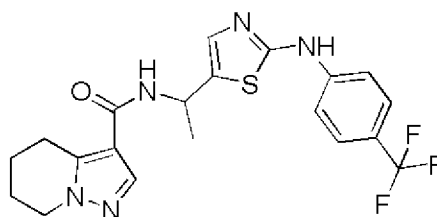
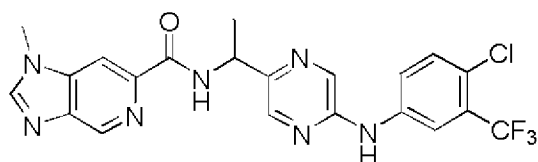
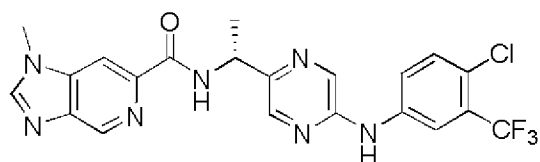
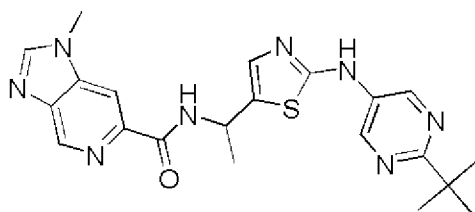
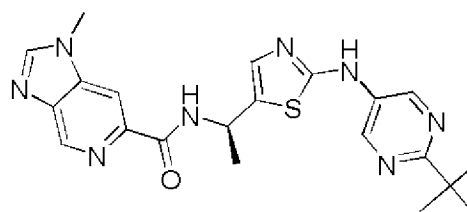
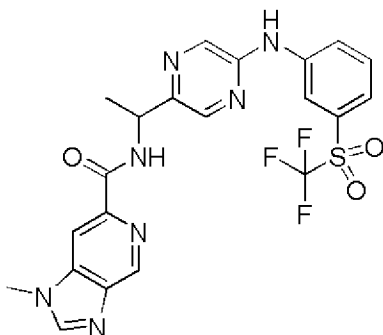
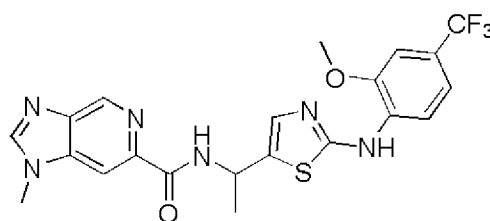
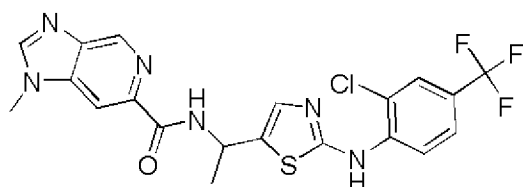
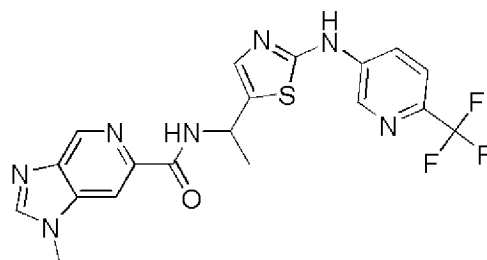


35

[0275]

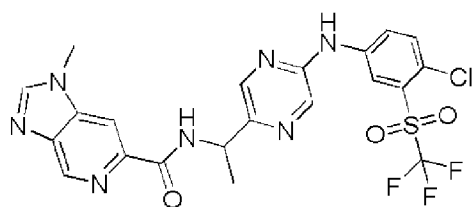
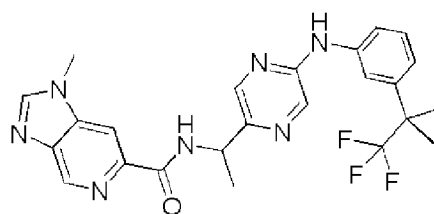
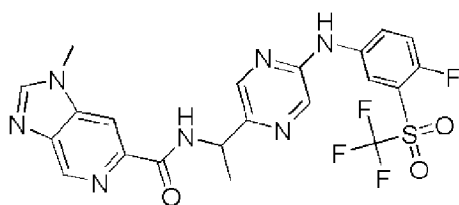
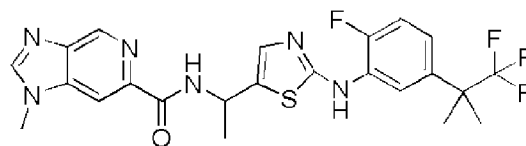
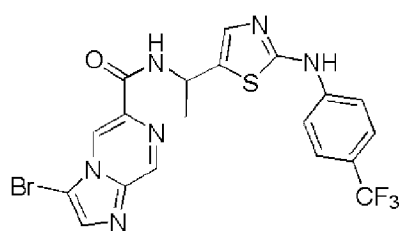
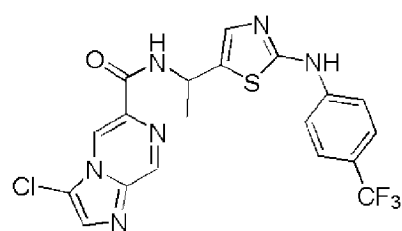
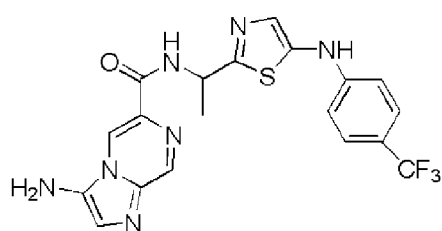
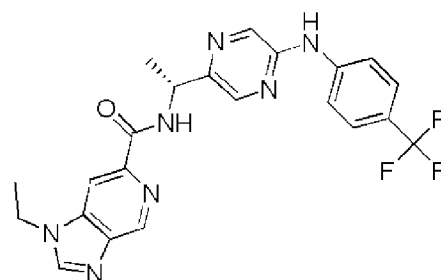
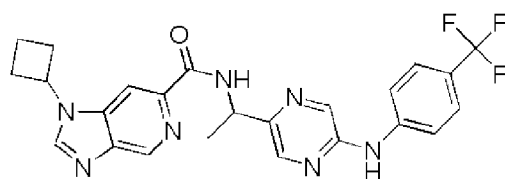
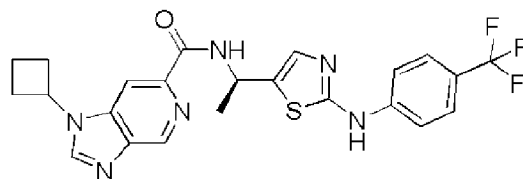
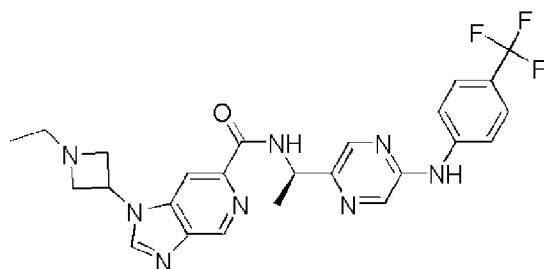
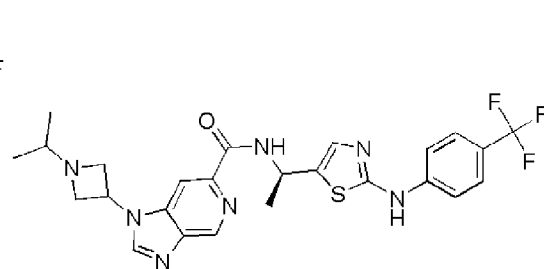
**37****38****40****42****66****190****199****203****205****208**

[0276]

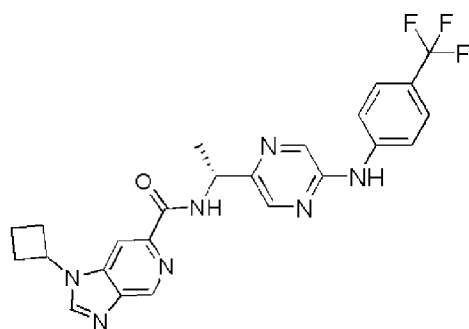
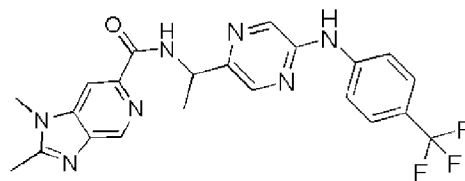
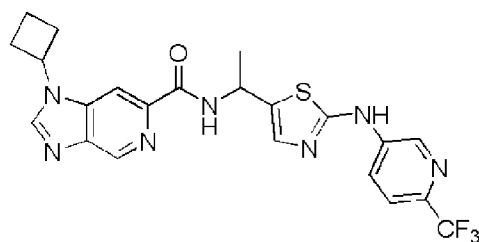
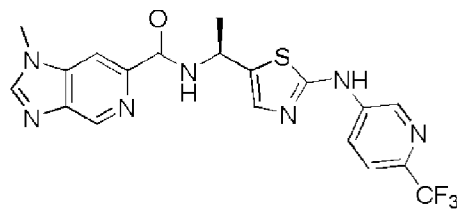
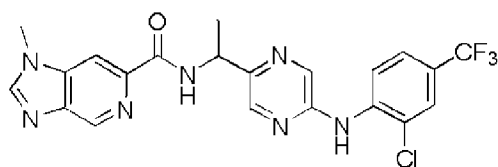
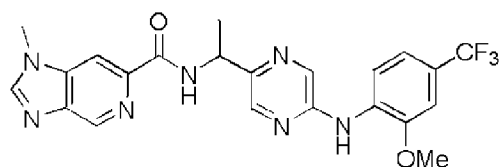
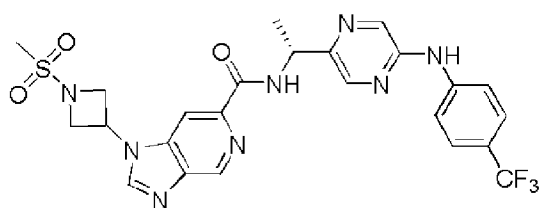
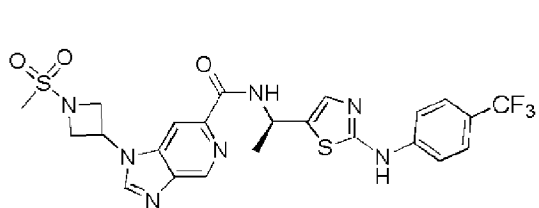
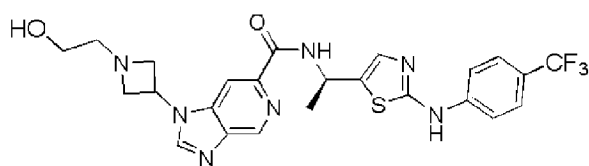
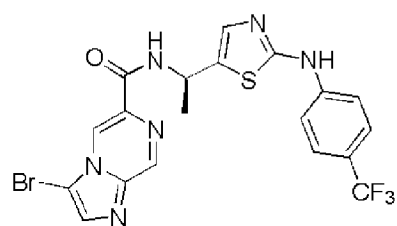
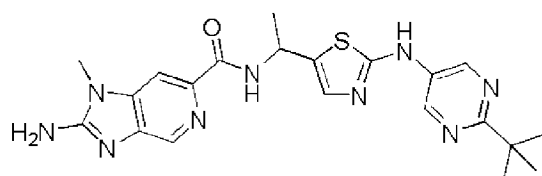
224**81****82****86****134****236****240****241****243****244****245**

[0277]

246

**269****273****268****274****297****299****302****174****175****176****180****183**

[0278]

**188****201****292****267****265a****265b****345****346****348****298****和 287。**

[0279] 在一些实施方案中,本发明提供在表 2 中所示的下述化合物中的一个:2、4、6、9、12、13、14、15、19、20、28、30、35、37、38、40、42、199、203、205、208、224、232、236、240、241、

243、244、245、269、274、297、268、274、297、174、176、180、183、188、201、292、267、265a、265b、345、346、348、298 或者 287。

[0280] 4. 使用, 配制和给药

[0281] 药用组合物

[0282] 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、障碍和病症。在某些实施方案中, 本发明提供治疗 Raf- 介导的病症的方法。如本申请所用, 术语“Raf- 介导的病症”包括 Raf 激酶介导的疾病、障碍和病症。这些 Raf- 介导的病症包括黑素瘤、白血病或者癌症如结肠癌、乳腺癌、胃癌、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、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。

[0283] 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、肾小球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。肾小球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。

[0284] 在本发明的另一方面, 提供药用组合物, 其中这些组合物包括如本申请所述的任一化合物, 并任选地包括药用载体、辅料或者媒介物。在某些实施方案中, 这些组合物任选地进一步包括一种或者多种另外的治疗剂。

[0285] 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, 或者在适当时为其药用衍生物。根据本发明, 药用衍生物包括但不限于药用盐、酯、这些酯的盐、或者任何其它加合物或者衍生物, 其在给予有需要的患者时能够直接或者间接地提供本申请另外描述的化合物或者其代谢物或者残基。

[0286] 如本申请所用, 术语“药用盐”是指这些盐: 其在合理的医学判断范围内适于与人或者动物组织接触, 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。“药用盐”意味着本发明化合物的任何至少基本上无毒的盐或者酯的盐, 其在给予受者后能够直接或者间接地提供本发明化合物或者其抑制活性代谢物或者残基。如本申请所用, 术语“其抑制代谢物或者残基 (inhibitory metabolite or residue thereof)”意味着其代谢物或者残基也是 Raf 激酶抑制剂。

[0287] 药用盐是本领域公知的。例如, S.M.Berge et al. 在 J.Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 中详细描述了药用盐, 所述文献并入本申请作为参考。本发明化合物的药用盐包括衍生自合适的无机和有机酸和碱的那些盐。药用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, 或者用有机酸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、枸橼酸、琥珀酸或者丙二酸形成, 或者通过应用本领域中的其它方法如离子交换形成。其它药用盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、枸橼酸盐、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、富马酸盐、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、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、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、十一碳酸盐、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。本发明也预期本申请公开化合物的任何碱性含氮基团的季铵化。水或者油溶性或者可分散产物可通过这种季铵化得到。代表性碱金属盐或者碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁盐等。在适当时,另外的药用盐包括无毒铵、季铵和胺阳离子,其应用抗衡离子如卤化物、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。

[0288] 如上所述,本发明的药用组合物另外包括药用载体、辅料或者媒介物,如本申请所用,适于期望的具体剂型,其包括任何和所有溶剂、稀释剂或者其它液体媒介物、分散剂或者助悬剂、表面活性剂、等张剂、增稠剂或者乳化剂、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) 公开了用于配制药用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者另外地以有害方式与药用组合物的任何其它成分(一种或者多种)相互作用。可以作为药用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,山梨酸或者山梨酸钾,饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物,水,盐,或者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;二醇如丙二醇或者聚乙二醇;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;林格溶液(Ringer's solution);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、甜味剂、矫味剂和芳香剂,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。

[0289] 化合物和药用组合物的使用

[0290] 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测定中进行测定。例如,测定可为细胞的或者非细胞的,体内或者体外的,高通量或者低通量形式等。

[0291] 在某些示例性实施方案中,测定本发明化合物抑制蛋白激酶的能力,更具体而言,测定其抑制 Raf 的能力。

[0292] 因此,一方面,特别有关的本发明化合物包括这样的化合物,其:

[0293] 是蛋白激酶抑制剂;

[0294] 表现抑制 Raf 激酶的能力;

[0295] 对于治疗患有 Raf-介导的疾病或者病症的哺乳动物(例如,人)或者动物是有用的,并且对于帮助预防或者延迟这种疾病或者病症的发生是有用的;

[0296] 表现有利的治疗性质(例如,安全性、有效性和稳定性)。

[0297] 在某些实施方案中,本发明化合物是 Raf 激酶抑制剂。在某些示例性实施方案中,本发明化合物是 Raf 抑制剂。在某些示例性实施方案中,本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀ 值 ≤ 100 μ M。在某些其它实施方案中,本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀ 值 ≤ 75 μ M。在某些其它实施方案中,本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀ 值 ≤ 50 μ M。在某些其它实施方案中,本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀ 值 ≤ 25 μ M。在某些其它实施方案中,本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀ 值 ≤ 10 μ M。在某些其它实施方案中,本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀ 值 ≤ 7.5 μ M。在某些其它实施方案中,本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀ 值 ≤ 5 μ M。在某些其它实施方案中,本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀ 值 ≤ 2.5 μ M。在某些其它实施方案中,本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀ 值 ≤ 1 μ M。在某些其它实施方案中,本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀ 值 ≤ 800nM。在某些其它实施方案中,本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀ 值 ≤ 600nM。在某些其它实施方案中,本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀ 值 ≤ 500nM。在某些其它实施方案中,本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀ 值 ≤ 300nM。在某些其它实施方案中,本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀ 值 ≤ 200nM。在某些其它实施方案中,本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀ 值 ≤ 100nM。

[0298] 在另一实施方案中,提供治疗或者减轻 Raf- 介导的疾病或者病症的严重性的方法,包括给予有需要的受试者有效量的化合物或者包含化合物的药用组合物。在本发明的某些实施方案中,“有效量”的化合物或者药用组合物是指有效治疗或者减轻 Raf- 介导的疾病或者病症的严重性的量。根据本发明方法,化合物和组合物可使用有效治疗或者减轻 Raf- 介导的疾病或者病症的严重性的任何量和任何给药途径来给予。所需的精确量将随受试者而不同,这取决于受试者的物种、年龄和一般状况,感染的严重程度,具体药物,其给药方式等。在某些实施方案中,为了给药便利性和剂量均一性,本发明化合物以剂量单位形式配制。如本申请所用,表述“剂量单位形式”是指适于待治疗患者的药物的物理离散单位。但应知晓,本发明化合物和组合物的每日总使用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。任何具体患者或者有机体的具体有效剂量水平将取决于多种因素,包括待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、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者同时使用的药物以及医学领域中公知的类似因素。如本申请所用,术语“患者”意味着动物,优选哺乳动物,最优选人。

[0299] 本发明的药用组合物可以口服、直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉末、软膏或者滴剂)、含服、作为口服或者鼻部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。在某些实施方案中,本发明化合物可口服或者肠胃外给予,剂量水平为每日每千克受试者体重约 0.01mg 至约 50mg 和优选约 1mg 至约 25mg,每日一次或者更多次,以便获得期望的疗效。

[0300] 口服给药的液体剂型包括但不限于:药用乳剂、微乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆和酞剂。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,例如,水或者其它溶剂;增溶剂和乳化剂如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苧醇、苯甲酸苧酯、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、聚乙二醇和脱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辅料如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂。

[0301] 注射剂例如无菌注射水性或者油性混悬剂可根据已知技术应用合适的分散剂或

者润湿剂及助悬剂来配制。无菌注射剂也可可为无毒肠胃外可接受稀释剂或者溶剂中的无菌注射溶液、混悬液或者乳剂,例如,1,3-丁二醇中的溶液。可应用的可接受媒介物和溶剂包含水、林格溶液、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者助悬介质。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者甘油二酯。此外,脂肪酸如油酸在注射剂制备中被应用。

[0302] 注射剂可以被灭菌,例如,通过阻留细菌的滤器 (bacterial-retaining filter) 过滤或者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者分散在无菌水或者其它无菌注射介质中。

[0303] 为了延长本发明化合物的效用,常常需要从皮下或者肌肉内注射减缓化合物的吸收。这可以通过使用水溶性差的晶体或者无定形物质的液体混悬液来实现。化合物的吸收速率则取决于其溶解速率,溶解速率又可取决于晶粒大小和晶型。可选地,肠胃外给予的化合物形式的延迟吸收通过将化合物溶解或者悬浮在油媒介物中而实现。注射贮库 (depot) 形式通过在可生物降解聚合物如聚丙交酯-聚乙交酯中形成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包埋在与机体组织可相容的脂质体或者微乳剂中而制备。

[0304] 直肠或者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者载体如可可脂、聚乙二醇或者栓剂蜡而制备,所述栓剂在周围温度下是固态的,但在体温下是液态的,从而在直肠或者阴道腔内融化和释放活性化合物。

[0305] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉末剂、或者颗粒剂。在这种固体剂型中,活性化合物与至少一种惰性药用赋形剂或载体混合,诸如柠檬酸钠或者磷酸二钙和/或(a)填充剂或者增容剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸,(b)粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐类、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,(c)保湿剂,例如甘油,(d)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或者木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐类和碳酸钠,(e)溶液阻滞剂,例如石蜡,(f)吸收促进剂,例如季铵化合物,(g)润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯,(h)吸附剂,例如高岭土和膨润土,和(i)润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠以及它们的混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情形中,所述剂型也可包含缓冲剂。

[0306] 相似类型的固体组合物也可在软填充明胶胶囊和硬填充明胶胶囊中用作填充剂,其使用诸如乳糖 (lactose or milk sugar) 以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂。片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可用包衣和壳制备,如肠溶衣和药物制剂领域中公知的其它包衣。它们可任选含有遮光剂,并且也可以是这样的组合物,即以延迟方式仅在或优先在肠道中的某部分释放一种或多种活性成分。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。相似类型的固体组合物也可在软填充明胶胶囊和硬填充明胶胶囊中用作填充剂,其使用诸如乳糖 (lactose or milk sugar) 以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂。

[0307] 活性化合物可呈含有一种或多种如上所述的赋形剂的微囊化形式。片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可用包衣和壳 (shell) 制备,如肠溶衣、控制释放包衣和药物制剂领域中公知的其它包衣。在所述固体剂型中,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。作为通常实践,所述剂型也可包含除稀释剂之外的额外物质,例如

制片润滑剂和其它制片助剂如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情形中,所述剂型也可包含缓冲剂。它们可任选含有遮光剂,并且也可以是这样的组合物,即以延迟方式仅在或优先在肠道中的某部分释放一种或多种活性成分。可使用的包埋 (embedding) 组合物的实例包括聚合物物质和蜡。

[0308] 用于本发明化合物局部或经皮给药的剂型包括软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、粉末剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。将活性组分在无菌条件下与可药用载体和在可能需要时任何必要的防腐剂或缓冲剂混合。包含本发明化合物的眼部制剂、滴耳剂和滴眼剂也涵盖本发明的范围中。此外,本发明包括透皮贴剂的使用,其具有提供将化合物受控地递送至机体的额外优势。这些剂型可以通过将化合物溶解或者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越皮肤的流动 (flux)。速率可以通过提供速率控制膜或者通过将化合物分散在聚合物基质或者凝胶中来控制。

[0309] 如上文一般性描述的,本发明化合物用作蛋白激酶抑制剂。在一个实施方案中,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、病症或者障碍或者减轻疾病、病症或者障碍的严重性,其中 Raf 激酶的激活牵涉在所述疾病、病症或者障碍中。当 Raf 激酶的激活牵涉在具体疾病、病症或者障碍中时,所述疾病、病症或者障碍也可被称为“Raf- 介导的疾病”。因此,在另一方面,本发明提供治疗疾病、病症或者障碍或者减轻疾病、病症或者障碍的严重性的方法,其中 Raf 激酶的激活牵涉在所述疾病状态中。

[0310] 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、离体或者在细胞系中测定。体外测定包括确定对激活的 Raf 的磷酸化活性或者 ATP 酶活性的抑制的测定。可选的体外测定对抑制剂结合 Raf 的能力进行定量。抑制剂结合可这样测量:在结合前放射性标记抑制剂 (例如,合成包含放射性同位素的抑制剂),分离抑制剂/Raf 复合物和确定结合的放射性标记的量。可选地,抑制剂结合可通过进行竞争试验确定,其中新的抑制剂与结合到已知放射性配体的 Raf 一起孵育。

[0311] 如本申请所用,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 活性的可测量的变化。

[0312] 也将理解,本发明的化合物和药用组合物可以用于联合治疗中,即,化合物和药用组合物可以与一种或者多种其它期望的治疗剂或者医学方法同时给予、在其之前给予或者在其后给予。联合疗法中应用的具体的治疗组合 (治疗剂或者方法) 将考虑期望的治疗剂和/或者方法的相容性,以及期望实现的疗效。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物同时给予),或者它们可实现不同的效果 (例如,控制任何副作用)。如本申请所用,通常被给予以便治疗或者预防特定疾病或者病症的另外的治疗剂被称为“适于待治疗的疾病或者病症”。

[0313] 例如,其它治疗、化学治疗剂或者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者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))、高温疗法和冷冻疗法、减弱任何副作用的药物 (例如,止吐剂) 和其它许可的化疗药。

[0314] 可用作与本发明化合物联合的第二活性药物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、美法仑、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，铂复合物如顺铂、卡铂），酶（例如，天冬酰胺酶），激素（例如，他莫西芬、亮丙瑞林、氟他米特和甲地孕酮），拓扑异构酶 II 抑制剂或者毒剂，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、lenalidomide），多种靶向剂（例如，HDAC 抑制剂如伏立诺他（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。

[0315] 对更新的癌症治疗的更广泛论述参见 The Merck Manual, Seventeenth Ed. 1999, 其全部内容并入本申请作为参考。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, FDA 批准的肿瘤学药物 (www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe- 参见附录)。

[0316] 也可以与本发明抑制剂联合的药物的其它例子非限制性地包括：阿尔茨海默病的治疗药物如 Aricept[®] 和 Exelon[®]；帕金森病的治疗药物如左旋多巴 / 卡比多巴、恩他卡朋、罗毗尼洛、普拉克索、溴麦角环肽、培高利特、苯海索和金刚烷胺；治疗多发性硬化 (MS) 的药物如 β 干扰素（例如，Avonex[®] 和 Rebif[®]）、Copaxone[®] 和米托蒽醌；哮喘的治疗药物如沙丁胺醇和 Singulair[®]；治疗精神分裂症的药物如再普乐、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物，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；治疗肝病的药物如皮质激素、消胆胺、干扰素和抗病毒剂；治疗血液病症的药物如皮质激素、抗白血病剂和生长因子；以及治疗免疫缺陷病症的药物如 γ 球蛋白。

[0317] 这些另外的药物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，这些药物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、先后或者在一段时间内彼此给予，通常在 5 小时内彼此给予。

[0318] 本发明组合物中存在的另外的药物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物的量的范围是在包含该药物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%。

[0319] 本发明化合物或者其药用组合物也可掺入用于涂布可植入医疗装置的组合物中，所述装置如假体、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装置的组合物，所述组合物包括上文一般性描述的和在本申请的类和亚类中的本发明化合物以及适于涂布所述可植入装置的载体。另一方面，本发明包括用组合物涂布的

可植入装置,所述组合物包括上文一般性描述的和在本申请的类和亚类中的本发明化合物以及适于涂布所述可植入装置的载体。

[0320] 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,应用支架或者其它可植入装置的患者具有血块形成或者血小板激活的风险。这些不希望的影响可通过用包含激酶抑制剂的药用组合物预涂布所述装置而防止或者减轻。合适的涂层和涂布的可植入装置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、乙烯乙酸乙烯酯和它们的混合物。涂层可任选地进一步被氟硅酮、多糖、聚乙二醇、磷脂或者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。

[0321] 本发明的另一方面涉及抑制生物样品或者患者中的 Raf 活性,所述方法包括给予所述患者本发明化合物或者包含所述化合物的组合物,或者使所述生物样品与本发明化合物或者包含所述化合物的组合物接触。如本申请所用,术语“生物样品”非限制性地包括细胞培养物或者其提取物;得自哺乳动物的活组织检查材料或者其提取物;和血液、唾液、尿、便、精液、泪液或者其它机体流体或者其提取物。

[0322] 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测定。

[0323] 治疗试剂盒

[0324] 在其它实施方案中,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,药品包或者药物试剂盒包括一个或者多个容器,所述容器填充本发明药物组合物的成分中的一种或者多种。这种试剂盒特别适于递送固体口服形式如片剂或者胶囊。这种试剂盒优选包括许多单位剂量,并且也可包括具有按其预期用途的应用次序而排定的剂量的卡片。如果期望,可以提供记忆辅助工具(memory aid),例如,以数字、字母或者其它标记的形式,或者通过日历插页,指出该剂量可以被给予的治疗时间表中的天数。可选地,可以包含安慰剂剂量或者钙饮食补充剂,其形式类似于或者是不同于药物组合物的剂量,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(一个或者多个)相连的可以是管理药物产品生产、使用或者销售的政府机构规定的形式的公告(notice),所述公告反映出得到所述机构对于人类给药的生产、使用或者销售的批准。

[0325] 等价物

[0326] 下面的代表性实施例意在帮助说明本发明,并且不意在也不应被解释为限制本发明的范围。实际上,从本申请文件的全部内容(包括下面的实施例和对本申请引用的科学文献和专利文献的参考)来看,除本申请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案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申请作为参考,以便帮助说明技术状态。

[0327] 下述实施例包含重要的附加信息、例证和指导,它们可以以其各种实施方案及其等价物适于本发明的实践。

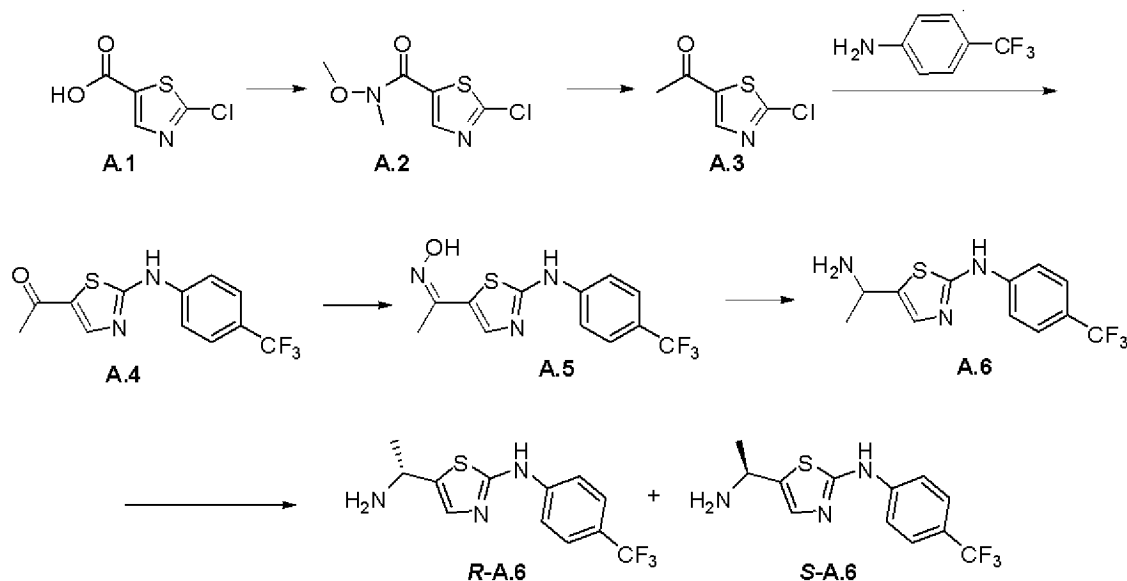
[0328] 实施例

[0329] 如下文的实施例所述,在某些示例性实施方案中,根据下列一般方法制备化合物。会理解的是,尽管合成方法和方案描述了本发明某些化合物的合成,但下列方法和本领域普通技术人员已知的其它方法可用于本申请所述的所有化合物和这些化合物中的每一种

的亚类和种类。

[0330] 方案 A

[0331]



[0332] 2-氯-N-甲氧基-N-甲基噻唑-5-甲酰胺 A. 2 的合成

[0333] 向配备有氮气入口、机械搅拌器和热电偶套管的 4-颈 5L 圆底烧瓶装入 2-氯噻唑-5-羧酸 A. 1 (147g, 0.9mol)、N, O-二甲基羟基胺盐酸盐 (104.8g, 1.08mol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (189.8g, 0.99mol)、HOBt (24.3g, 0.18mol) 和 CH_2Cl_2 (2.2L)。向所得的混合物中缓慢加入二异丙基乙胺 (376mL, 2.16mol)。将反应混合物在室温搅拌过夜并加入水 (2L)。分离各层并将有机层用饱和碳酸氢钠溶液 (2L)、1N HCl (2L) 洗涤, 再次用饱和碳酸氢钠溶液 (2L) 洗涤, 并用盐水 (1L) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并将溶剂真空蒸发得到 2-氯-N-甲氧基-N-甲基噻唑-5-甲酰胺 A. 2, 其为浅棕色固体 (167g, 90% 收率), 其无需进一步纯化即可在下一步中使用。

[0334] 1-(2-氯噻唑-5-基)乙酮 A. 3 的合成

[0335] 向配备有氮气入口、机械搅拌器和热电偶套管的 4-颈 12L 圆底烧瓶中装入 2-氯-N-甲氧基-N-甲基噻唑-5-甲酰胺 A. 2 (157g, 0.762mol) 和无水 THF (3.14L)。将所得的混合物通过冰/盐浴冷却至 -10°C 并逐滴加入甲基氯化镁 (3M 在 THF 中的溶液, 305mol, 0.914mol) 以保持温度低于 0°C 。加入后, 将冷却浴移除并将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物通过缓慢加入饱和氯化铵溶液进行淬灭并用 MTBE (2×4L) 萃取。合并有机层, 用盐水 (2L) 洗涤并经硫酸钠干燥。将溶剂真空蒸发得到粗固体, 将其进一步在硅胶上经快速色谱法纯化 (MTBE/己烷作为洗脱剂) 得到 1-(2-氯噻唑-5-基)乙酮 A. 3, 其为白色固体 (135g, 80% 收率)。

[0336] 1-(2-(4-(三氟甲基)苯基氨基)噻唑-5-基)乙酮 A. 4 的合成

[0337] 向配备有回流冷凝器的 5L 圆底烧瓶中加入 1-(2-氯噻唑-5-基)乙酮 A. 3 (196g, 1.217mol)、4-(三氟甲基)苯胺 (152.7mL, 1.217mol)、1-丁醇 (3.9L) 和催化剂量 (48mL) 的 HCl 在二噁烷中的溶液 (4M)。将所得的混合物加热至回流且保持 2 小时并经 TLC 监测。冷却至室温后, 将溶剂真空蒸发并将乙酸乙酯 (4L) 加入至残留物中。将有机混悬液用饱和

碳酸氢钠溶液 (2×3L) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 滤过并蒸干得到棕色固体, 将其用 MTBE/ 庚烷 (20%) 研磨得到 1-(2-(4-(三氟甲基) 苯基氨基) 噻唑-5-基) 乙酮 A. 4, 其为黄色固体。将母液浓缩至干燥并用最少量的 MTBE 研磨得到第二批产物 (总计 266g, 76% 收率)。

[0338] 1-(2-(4-(三氟甲基) 苯基氨基) 噻唑-5-基) 乙酮 A. 5 的合成

[0339] 向配备有氮气入口、机械搅拌器和热电偶套管的 4-颈 22L 圆底烧瓶中装入 1-(2-(4-(三氟甲基) 苯基氨基) 噻唑-5-基) 乙酮 A. 4 (336g, 1.17mol)、甲醇 (6.7L) 和羟基胺盐酸盐 (161g, 2.34mol)。将所得的混合物冷却至 0℃ 并逐滴加入吡啶 (392mL, 4.68mol)。将反应混合物在室温搅拌过夜并将溶剂真空蒸发得到棕色残留物, 然后将其在水 (4L) 中混悬。将固体经真空滤过收集, 用水 (3×0.5L) 洗涤并在 40℃ 真空烘箱中干燥过夜得到 1-(2-(4-(三氟甲基) 苯基氨基) 噻唑-5-基) 乙酮 A. 5, 其为棕色固体 (339g, 96% 收率)。

[0340] 5-(1-氨基乙基)-N-(4-(三氟甲基) 苯基) 噻唑-2-胺 A. 6 的合成

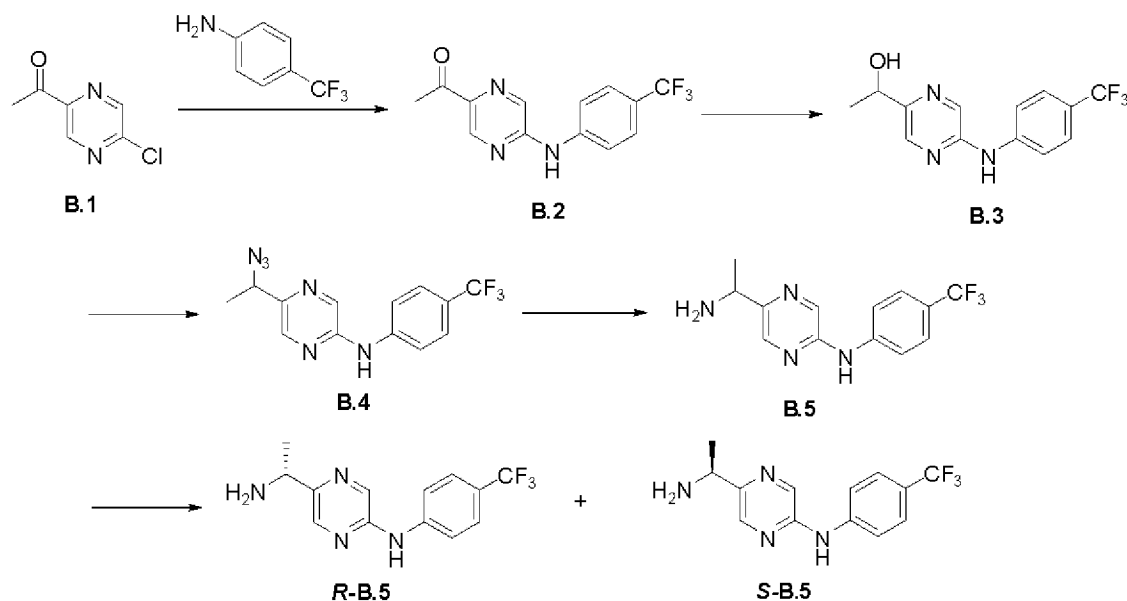
[0341] 向配备有氮气入口、机械搅拌器和热电偶套管的 4-颈 12L 圆底烧瓶中装入 1-(2-(4-(三氟甲基) 苯基氨基) 噻唑-5-基) 乙酮 A. 5 (212g, 0.702mol)、甲醇 (3.18L) 和乙酸 (3.18L)。加入锌粉 (274g, 4.212mol) 并将所得的混合物加热至 50℃ 且保持 4 小时。将过量的锌经硅藻土滤过除去并将滤饼用甲醇 (3×1L) 洗涤。将滤液浓缩至干燥。将残留物在水中混悬, 用氢氧化铵水溶液碱化并用乙酸乙酯 (2×6L) 萃取。合并有机层, 用盐水 (2L) 洗涤, 经硫酸钠干燥并滤过。将溶剂真空蒸发得到粗的油状物, 将其经快速色谱法纯化 (CH₂Cl₂/ 甲醇作为洗脱剂) 得到 5-(1-氨基乙基)-N-(4-(三氟甲基) 苯基) 噻唑-2-胺 A. 6, 其为浅黄色固体 (99g, 50% 收率)。

[0342] (R)-5-(1-氨基乙基)-N-(4-(三氟甲基) 苯基) 噻唑-2-胺 R-A. 6 和 (S)-5-(1-氨基乙基)-N-(4-(三氟甲基) 苯基) 噻唑-2-胺 S-A. 6 的合成

[0343] 将 5-(1-氨基乙基)-N-(4-(三氟甲基) 苯基) 噻唑-2-胺 A. 6 (160g) 在 Chiralpak AS-H (2×25cm, #07-8620) 上经制备性超临界流体色谱法纯化 (20% MeOH (0.1% Et₂NH) / 100 巴 CO₂ 的等度洗脱, 流速 80mL/min, 注射体积 1mL 的 50mg/mL MeOH/CH₂Cl₂ 溶液并经 220nm UV 检测进行监测) 得到 63g (39% 收率, > 99% ee) 的作为第一洗脱峰的 (S)-5-(1-氨基乙基)-N-(4-(三氟甲基) 苯基) 噻唑-2-胺 S-A. 6 以及 61g (38% 收率, > 99% ee) 的作为第二洗脱峰的 (R)-5-(1-氨基乙基)-N-(4-(三氟甲基) 苯基) 噻唑-2-胺 R-A. 6。对映异构体纯度经分析性 SCF 色谱 Chiralpak AS-H (25×0.46cm) (30% MeOH (0.1% Et₂NH) / 100 巴 CO₂ 的等度洗脱, 流速 3mL/min 且经 220nm UV 检测进行监测) 来确定。

[0344] 方案 B.

[0345]



[0346] 1-(5-(4-(三氟甲基)苯基氨基)吡嗪-2-基)乙酮 B. 2 的合成

[0347] 将 2-氯-4-乙酰基吡嗪 B. 1 (500mg, 3.2mmol) 在 EtOH (3ml) 中的搅拌的溶液在室温用 4-三氟甲基苯胺 (619mg, 3.8mmol) 处理, 接着加入 4N HCl 在二噁烷中的溶液 (0.32ml)。将所得的反应混合物在密封管中在 100℃ 搅拌 16 小时。起始物质消耗完 (经 TLC 确定) 后, 将反应混合物减压浓缩, 并将所得的粗物质使用硅胶 (60-120 目) 经柱色谱法纯化 (20% 乙酸乙酯 / 己烷) 得到 430mg (47%) 1-(5-(4-(三氟甲基)苯基氨基)吡嗪-2-基)乙酮 B. 2。¹H-NMR (DMSO-D₆, 200MHz) δ 10.51 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2Hz, 1H), 7.99 (d, J = 10Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8Hz, 2H), 2.49 (s, 3H)。LCMS m/z = 281.9 [M+1]。

[0348] 1-(5-(4-(三氟甲基)苯基氨基)吡嗪-2-基)乙醇 B. 3 的合成

[0349] 将 1-(5-(4-(三氟甲基)苯基氨基)吡嗪-2-基)乙酮 B. 2 (100mg, 0.35mmol) 在 EtOH (3.5ml) 中的溶液在冰浴中用 NaBH₄ (27mg, 0.71mmol) 分批处理。将反应混合物在室温搅拌 1 小时。起始物质消耗完 (经 TLC 确定) 后, 将反应混合物用冰水淬灭, 并减压浓缩以除去挥发物。将水层用 EtOAc (2 × 15ml) 萃取。将合并的有机层经 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩得到 90mg (90%) 1-(5-(4-(三氟甲基)苯基氨基)吡嗪-2-基)乙醇 B. 3, 其为白色固体。¹H-NMR (CDCl₃+DMSO-D₆, 200MHz) δ 9.13 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8Hz, 2H), 7.53 (d, J = 10Hz, 2H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.47 (d, J = 4Hz, 1H), 1.53 (d, J = 6Hz, 3H)。LCMS m/z = 284.0 [M+1]。

[0350] 5-(1-叠氨基乙基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-胺 B. 4 的合成

[0351] 将 150mg (0.35mmol) 1-(5-(4-(三氟甲基)苯基氨基)吡嗪-2-基)乙醇 B. 3 在 2.4mL CH₂Cl₂ 中的混合物在冰浴中冷却并用 0.11ml (0.52mmol) 二苯基膦酰基叠氮化物 (diphenylphosphonic azide) 在 0℃ 处理 10 分钟, 接着在 0℃ 逐滴加入 0.070ml (0.52mmol) DBU。将反应混合物在室温搅拌 1 小时。起始物质消耗完 (经 TLC 确定) 后, 将反应混合物用冷水淬灭并用 CH₂Cl₂ (3 × 20ml) 萃取。将合并的有机层经 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩。经柱色谱法纯化得到 86mg (80%) 5-(1-叠氨基乙基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-胺 B. 4。¹H-NMR (DMSO-D₆, 200MHz) δ 10.05 (s, 1H), 8.31 (d, J = 10Hz, 2H), 7.93 (d, J = 10Hz, 2H),

7.67(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 4.77-4.74(m, 1H), 1.54(d, $J = 6\text{Hz}$, 3H). LCMS $m/z = 308.9[M+1]$ 。

[0352] 5-(1-氨基乙基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-胺 B.5 的合成

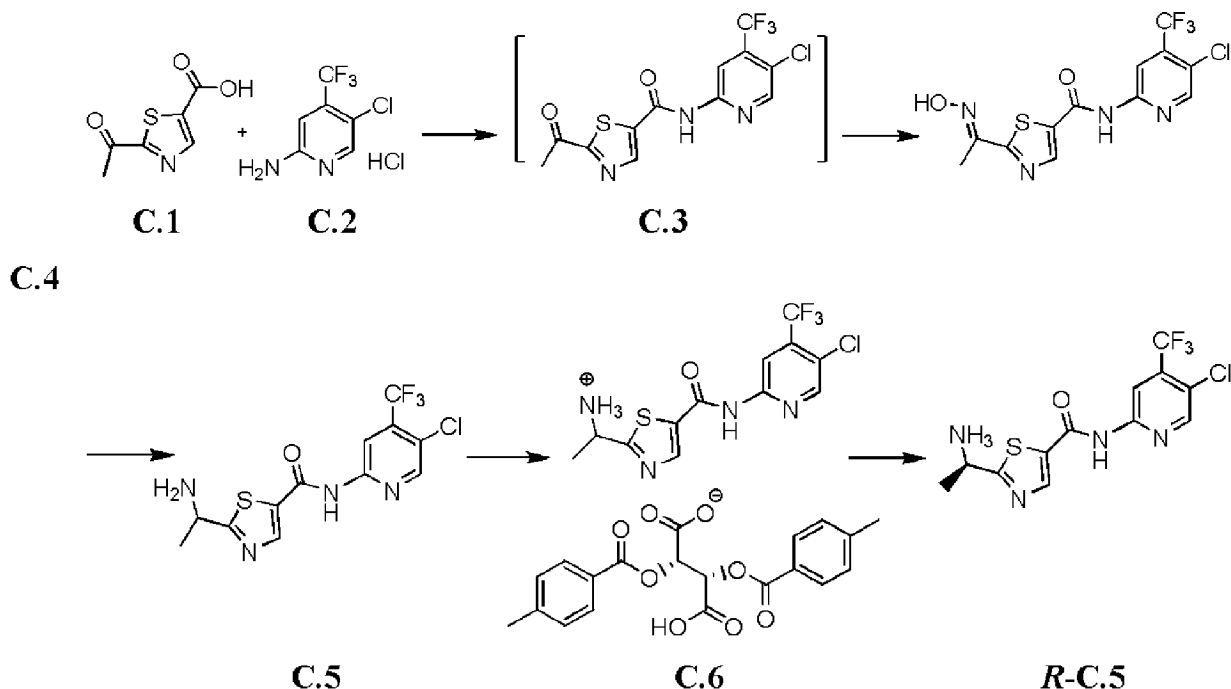
[0353] 将 80mg (0.25mmol) 5-(1-叠氮基乙基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-胺 B.4 在 2.5mL 4:1 THF/H₂O 中的溶液用 102mg (0.38mmol) 三苯基膦处理。将反应混合物在 60℃ 加热 16 小时。起始物质消耗完 (经 TLC 确定) 后, 将挥发物通过减压浓缩除去。将水层用乙酸乙酯 (3×20ml) 萃取。将合并的有机层经 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩得到 100mg (73%, 作为粗物质) 5-(1-氨基乙基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-胺 B.5。该物质无需进一步纯化即可在下一步中使用。LCMS $m/z = 283.6[M+1]$ 。

[0354] (R)-5-(1-氨基乙基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-胺 R-B.5 和 (S)-5-(1-氨基乙基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-胺 S-B.5 的合成

[0355] 5-(1-氨基乙基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-胺 B.5 (50.08g) 在 Chiralpak AS-H 柱上经制备性手性色谱法纯化 (75/25/0.05 己烷/乙醇/二乙胺的等度洗脱以及经 370nm UV 检测进行监测) 得到 21.9g (86% 收率, 99.8% ee) 的作为第一洗脱峰的 (R)-5-(1-氨基乙基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-胺 R-B.5 以及 22.3g (88.3% 收率, 99.6% ee) 的作为第二洗脱峰的 (S)-5-(1-氨基乙基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-胺 S-B.6。对映异构体纯度在 Chiralpak ASHSADI006-401291 (4.6×250mm) 上经分析性色谱 (75/25/0.1 己烷/乙醇/二乙胺的等度洗脱, 流速 1mL/min 且经 220nm UV 检测进行监测) 来确定。

[0356] 方案 C

[0357]



[0358] 化合物 C.3 的合成

[0359] 在氮气气氛下向清洁干燥烧瓶中装入 21.83g (127.5mmol, 1.06 当量) 2-乙酰基噻唑-5-羧酸 (化合物 C.1)、40.5mL 1,2-二甲氧基乙烷和 42.8mg (5mol%) N,N-二甲基甲酰胺。将所得的混合物在 20-30℃ 搅拌, 同时历时 30 分钟逐滴加入 15.85g (123.8mmol,

1.03 当量) 草酰氯。将所得的反应溶液在 25℃搅拌至少 3 小时。在氮气气氛下在分离烧瓶中装入 28.07g(120.5mmols, 1 当量) 5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺盐酸盐(化合物 C.2)、87mL 乙腈和 29.1mL(360.3mmols, 2.99 当量)吡啶。将所得的溶液在搅拌的同时冷却至 10℃。历时 30 分钟向冷却的 C.2 溶液中逐滴加入活化的 C.1 溶液。将最终合并的溶液温热至室温,并继续再搅拌 2 小时。该溶液无需分离即可在下一步中使用。然而,化合物 C.3 可在此时通过逐滴加入水直到得到稠的淤浆而由溶液分离。

[0360] 化合物 C.4 的合成

[0361] 将由上述步骤得到的 C.3 溶液加热至 45℃,同时保持在氮气气氛下搅拌。历时 5 分钟向加热的溶液中逐滴加入 9.30g NH_2OH 。加入完成后,继续在 45℃再搅拌 4 小时。然后将反应溶液加热至 60℃并历时 1 小时加入 215mL 水。将所得的淤浆冷却至室温并滤过以收集固体。将滤饼用 25% v/v 乙腈/水洗涤,然后用水洗涤,并在室温干燥至恒重。得到总计 44.26g 化合物 C.4, 98% 收率。质谱显示 365.01 的分子离子 $[\text{M}+1]$ 。

[0362] 化合物 C.5 的合成

[0363] 在氮气气氛下向清洁干燥烧瓶中装入 11.5g(31.5mmols, 1 当量) 化合物 C.4、4.6g(70.3mmols, 2.23 当量) 锌粉、35mL 水和 57mL 1-丁醇。在剧烈搅拌的同时,将所得的混合物冷却至 0-5℃。向冷的混合物中逐滴加入 10.8mL(188.7mmols, 6 当量) 乙酸,同时保持内部反应温度 < 10℃。一旦加入完成,将反应混合物温热至 30℃,并继续再搅拌 3-4 小时。在反应溶液老化(aging)后,将烧瓶的内容物冷却至约 5℃,并逐滴加入 56mL NH_4OH ,同时保持内部温度 < 10℃。将二相混合物温热至 35℃并除去水相。将有机层用 24mL NH_4OH 和 24mL 水的混合物在 35℃再洗涤一次。将水相除去并将 16mL 庚烷加入至有机层中。然后将有机溶液用 1.15g EDTA 在 50mL 水中的溶液在 35℃洗涤。将水相除去,并在 35℃将有机相经 4-5.5 微米过滤漏斗滤过至分离的清洁干燥烧瓶中。在环境温度向滤过的溶液中加入 215mL 庚烷,同时搅拌 1 小时。将淤浆冷却至 0-5℃并在搅拌的同时保持额外的 3 小时。将固体经滤过收集并用 35mL 庚烷分 2 批洗涤。将湿润的固体在 50℃在高真空下干燥 30 小时。分离得到化合物 C.5, 8.52g, 其为淡粉色固体, 77% 收率。质谱显示 351.35 的分子离子 $[\text{M}+1]$ 。

[0364] 化合物 C.6 的合成

[0365] 在氮气气氛下向清洁干燥烧瓶中装入 80g(228mmols, 1 当量) 化合物 C.5、263g 丙-2-醇和 263mL 水。将所得的混合物加热至 53℃并搅拌直到所有固体溶解。在氮气气氛下在分离的清洁干燥烧瓶中装入 59.2g(153mmols, 0.67 当量) D-二甲苯酰基酒石酸、481g 丙-2-醇和 206g 水。将酒石酸溶液在室温搅拌直到所有固体溶解,然后经粗过滤漏斗以保持化合物 C.5 的内部温度在 45-53℃的速率加入至化合物 C.5 溶液中。将粗过滤漏斗用额外的 40mL 3 : 1 的丙-2-醇 : 水溶液洗涤。在漏斗洗涤后,立即停止搅拌合并的溶液,并将烧瓶的内容物在 45℃保持 9 小时。老化后,将反应混合物冷却至 20℃,并继续搅拌。在搅拌的同时,将烧瓶的内容物在 20℃保持约 12 小时。然后将固体经滤过收集,并将湿润的固体用 80mL 冷的丙-2-醇 : 水 (3 : 1) 溶液分 2 批洗涤。然后将湿润的固体在 50℃在真空下干燥至恒重。得到总计 74.2g 化合物 C.6, 88% 收率。

[0366] 通过下述操作进一步提高化合物 C.6 的立体化学纯度。在氮气气氛下向清洁干燥烧瓶中装入 66.5g(90mmols, 1 当量) 化合物 C.6、335g 水和 1330g 丙-2-醇。在搅拌的同

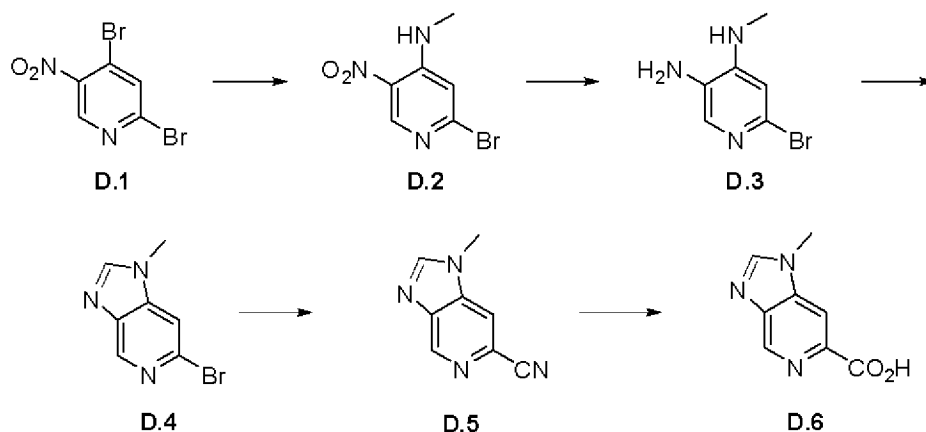
时,将烧瓶的内容物加热至 60℃,并在此温度保持 1 小时。老化后,停止搅拌,并历时 4 小时将烧瓶的内容物冷却至 0℃。在该冷却的过程中,开始搅拌并在约 20 秒后停止搅拌,进行 5 次,每次间隔相同的时间。将烧瓶的内容物在 0℃保持 2 小时而不搅拌。老化后,将固体经滤过收集。将湿润的固体在 50℃在真空下干燥至恒重。得到总计 53.8g 化合物 C. 6, 81% 收率。质谱分析(正性模式)显示 351.43 的分子离子 [M+1]。

[0367] 化合物 R-C. 5 的合成

[0368] 在氮气气氛下向清洁干燥烧瓶中装入 156g(217mmols, 1 当量) 化合物 C. 6、1560mL 甲基叔丁基醚和 780mL 甲醇。然后将烧瓶的内容物在室温搅拌,并缓慢加入 250g(1110mmols, 5.26 当量) 碳酸氢钠在 2340mL 水中的溶液以保持内部温度 ≤ 30℃。将所得的混合物在 30℃再搅拌 1 小时。老化后,停止搅拌并将有机层和水层分离。将水层除去,并将有机层在真空下浓缩得到稠的淤浆。向淤浆中加入 1000mL 庚烷,并将所得的混合物冷却至 0-5℃。将固体由冷的溶液中经滤过收集。然后将湿润的固体在 50℃在真空下干燥至恒重。得到总计 68.7g 化合物 R-C. 5, 92% 收率。质谱分析显示 351.35 的分子离子 [M+1]。

[0369] 方案 D.

[0370]



[0371] 2-溴-N-甲基-5-硝基吡啶-4-胺 D. 2 的合成

[0372] 历时 1 小时将 2.0M 甲胺在 THF 中的溶液(480mL, 958mmol) 加入至 2,4-二溴-5-硝基吡啶 D. 1(135g, 479mmol) 在 2800mL 无水 THF 中的溶液中。将反应混合物在室温再搅拌 1 小时。将反应混合物倒入饱和氯化钠水溶液中并用乙酸乙酯(2×4L) 萃取。将合并的有机物减压浓缩,在二氯甲烷(1.2L) 中溶解,且吸附在硅胶(200g) 上。然后将物质在硅胶柱(1.0Kg) 上纯化并用 40% 乙酸乙酯在庚烷中的溶液(20L) 洗脱得到 103.4g(93%) 2-溴-N-甲基-5-硝基吡啶-4-胺 D. 2。

[0373] 6-溴-N⁴-甲基吡啶-3,4-二胺 D. 3 的合成

[0374] 历时 1 小时将 103.4g(444mmol) 2-溴-N-甲基-5-硝基吡啶-4-胺 D. 2 在 1.5L 冰醋酸中的溶液加入至 99g(1.78mol) 铁填充物(iron fillings) 在 1.5L 冰醋酸中的 70℃ 溶液中(轻微放热)。将所得的灰色混悬液在 70℃再搅拌 1 小时。将反应混合物经硅藻土填料滤过并用乙酸(250mL) 洗涤。将反应混合物减压浓缩并小心地加入至碳酸钾(500g) 在水(1L) 中的溶液中。将混合物用乙酸乙酯(2×2L) 萃取,经 Na₂SO₄ 干燥,且吸附在硅胶(200g) 上。将混合物载入至硅胶柱(1Kg) 上并用乙酸乙酯(20L) 洗脱得到 74g(82%) 6-溴-N⁴-甲

基吡啶-3,4-二胺 D.3。

[0375] 6-溴-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶 D.4 的合成

[0376] 将 60g (295.5mmol) 6-溴-N⁴-甲基吡啶-3,4-二胺 D.3 在 1.5L 原甲酸三乙酯中的混合物在 120-125℃ 加热 48 小时。将反应混合物减压浓缩并将所得的固体用 MTBE (100mL) 研磨得到 38.2g (61%) 6-溴-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶 D.4。

[0377] 1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-腈 D.5 的合成

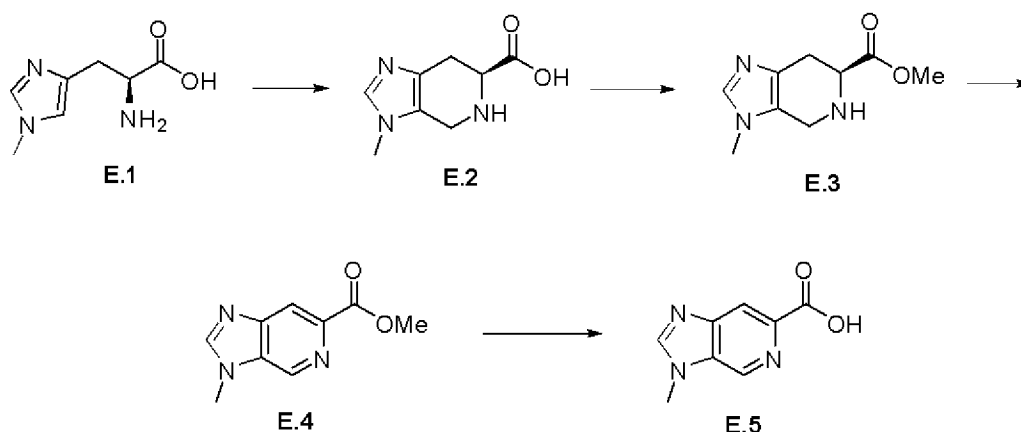
[0378] 将 38g (180mmol) 6-溴-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶 D.4、12.7g (108mmol) 氰化锌、2.4g (36mmol) 锌粉和 7.4g (9mmol) PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 的混悬液在二甲基乙酰胺 (450mL) 的溶液中混悬并搅拌 30 分钟,同时用氮气流对混悬液鼓泡。将反应混合物在 95-100℃ 加热 2.5 小时。将大部分二甲基乙酰胺减压除去。将所得的混合物用饱和氯化铵 (250mL)、浓氢氧化铵 (200mL)、水 (200mL) 和二氯甲烷 (500mL) 稀释。加入乙酸乙酯 (1.5L) 并将混合物滤过以除去残留的固体。然后分离各层并将水层用乙酸乙酯 (8×500mL) 洗涤。将合并的有机物经硫酸钠干燥,减压浓缩且吸附在硅胶 (100g) 上。将该物质载入至硅胶柱 (600g) 上并用二氯甲烷 (4L)、2.5% 甲醇 / 二氯甲烷 (6L) 和最终地 5% 甲醇 / 二氯甲烷 (6L) 洗脱得到 9.4g 1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-腈 D.5。由初始滤过得到的固体 (13g) 确定大部分为产物。将该物质如上所述纯化得到额外的 9.2g 1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-腈 D.5,总共合并的收率为 65%。

[0379] 1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-羧酸 D.6 的合成

[0380] 将 11.3g (71.5mmol) 1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-腈在 6N HCl (200mL) 中的混合物在 90-95℃ 加热 5 小时。将溶剂减压除去并将固体在 MTBE (100mL) 中研磨。将固体在 50℃ 真空烘箱中干燥 4 小时得到 17.3g (定量收率) 1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-羧酸 D.6,其为二盐酸盐。LCMS m/z = 178[M+1]。

[0381] 方案 E.

[0382]



[0383] (S)-3-甲基-4,5,6,7-四氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-羧酸 E.2 的合成

[0384] 将 0.2g (118mmol) (S)-2-氨基-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)丙酸 E.1 在 5mL 水中的溶液用 0.07mL (2.3mmol) 的浓 HCl 和甲醛 (0.66mL, 2.3mmol) 在 0℃ 缓慢处理。在 0℃ 搅拌 30 分钟后,将反应混合物缓慢加热至回流温度并继续搅拌 12 小时。起始物质反应完全 (经 TLC 确定) 后,将挥发物减压蒸发得到粗化合物。将粗物质在异丙醇 (4mL) 和 HCl (1mL 4M 在 1,4-二噁烷中的溶液) 中混悬并搅拌 30 分钟。将沉淀的固体滤过,用乙醚洗涤并真空

干燥得到 0.2g (80%) (S)-3-甲基-4,5,6,7-四氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-羧酸 E. 2, 其为灰白色固体。¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 11.4-10.8 (brs, 2H, D₂O 可交换的), 9.00 (s, 1H), 4.61-4.40 (m, 2H), 4.38-4.21 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.42-3.20 (m, 1H), 3.20-3.01 (m, 1H)。LCMS m/z = 182.0 [M+1]。

[0385] (S)-3-甲基-4,5,6,7-四氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-羧酸甲酯 E. 3 的合成

[0386] 在 0℃ 在惰性气氛下将亚硫酸氯 (0.24mL, 3.3mmol) 以逐滴的方式加入至 10mL 无水 MeOH 中。搅拌 10 分钟后, 将 0.2g (1.1mmol) (S)-3-甲基-4,5,6,7-四氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-羧酸 E. 2 在 0℃ 缓慢加入至反应混合物中。加入完成后, 将反应混合物在回流温度搅拌 10 小时。起始物质反应完全 (经 TLC 确定) 后, 将挥发物在真空下蒸发得到粗化合物。将粗物质用乙醚洗涤得到 0.2g (85%) (S)-3-甲基-4,5,6,7-四氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-羧酸甲酯 E. 3, 其为白色固体。¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 11.4-10.8 (brs, 1H, D₂O 可交换的), 9.00 (s, 1H), 4.71-4.60 (m, 1H), 4.58-4.24 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.42-3.15 (m, 2H)。LCMS m/z = 195.9 [M+1]。

[0387] 3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-羧酸甲酯 E. 4 的合成

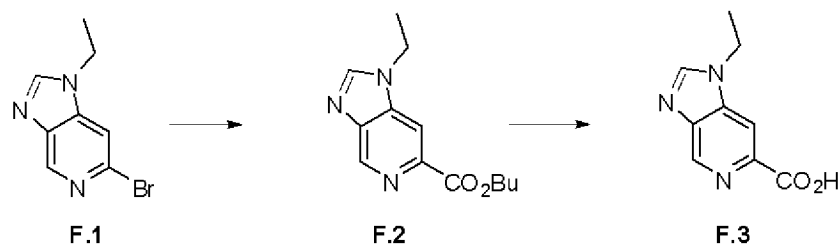
[0388] 在室温在惰性气氛下向 0.2g (1.0mmol) (S)-3-甲基-4,5,6,7-四氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-羧酸甲酯 E. 3 在 10mL CCl₄ 中的溶液中加入 1.0mL (7.2mmol) 三乙胺和 0.28g (2.5mmol) 二氧化硒, 接着加入催化剂量的 PPSE (聚磷酸三甲基甲硅烷基酯) (约 5mg)。将反应混合物在回流温度搅拌 12 小时。起始前体反应完全 (经 TLC 确定) 后, 将挥发物减压蒸发得到粗化合物。将粗物质经硅胶柱色谱法纯化 (用 EtOAc/NH₄OH/MeOH (8 : 1 : 1) 洗脱) 得到 0.12g (61%) 3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-羧酸甲酯 E. 4, 其为浅黄色固体。¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)。LCMS m/z = 191.9 [M+1]。

[0389] 3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-羧酸 E. 5 的合成

[0390] 在室温向 0.12g (0.62mmol) 3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-羧酸甲酯 E. 4 在 2mL THF 和 2mL 水中的搅拌的溶液中加入 52mg (1.2mmol) 氢氧化锂并将反应混合物在室温搅拌 16 小时。起始前体反应完全 (经 TLC 确定) 后, 将挥发物减压蒸发。将所得的残留物用水稀释并用 10mL EtOAc 洗涤。将水层使用浓 HCl 酸化并在真空下蒸发。将所得的残留物通过与甲苯共蒸馏来干燥得到 0.1g (90%) 3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-羧酸 E. 5, 其为浅棕色固体。¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 9.42 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 4.11 (s, 3H)。

[0391] 方案 F.

[0392]



[0393] 化合物 F. 1 的合成

[0394] 化合物 F. 1 如在前述方案 D 中所述制备, 使用乙胺代替甲胺。¹H NMR (CDCl₃,

200MHz) δ 8.89 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.25 (q, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.59 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 226$ [M+1]。

[0395] 化合物 F. 2 的合成

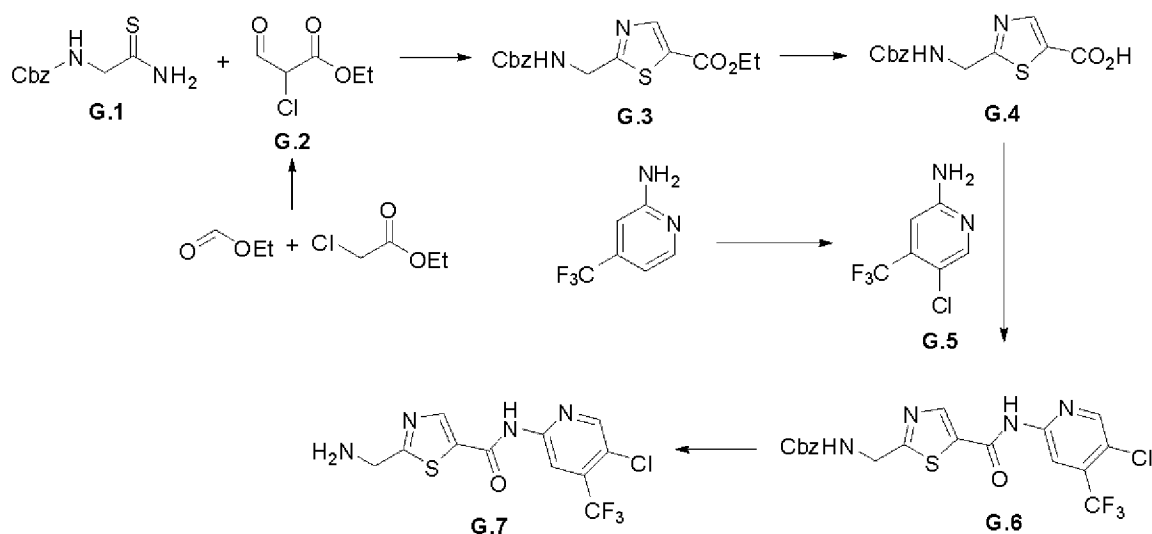
[0396] 在室温向 F. 1 (8g, 0.037mol) 在乙腈: 正丁醇 (80ml, 1 : 1) 中的搅拌的溶液中加入 BINAP (4.4g, 0.008mol)、DIPEA (8ml)、Pd(CH₃CN)₂Cl₂ (1.8g, 0.006mol)。将反应混合物在钢弹中在 CO 压力下在 100℃ 加热。起始物质消耗完 (经 TLC 确定) 后, 将挥发物减压除去。将粗物质经柱色谱法纯化 [硅胶 (60-120 目, 40g) 40mm, 梯度 5% MeOH/CH₂Cl₂] 得到化合物 F. 2 (5.5g, 60%), 其为棕色液体。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 9.25 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 4.52 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.35 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.64 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.50-1.42 (m, 2H), 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 248.1$ [M+1]。

[0397] 化合物 F. 3 的合成

[0398] 将化合物 F. 2 (5g, 0.020mol) 在 TEA (25ml) 和水 (50ml) 中溶解, 并在室温搅拌 48 小时。起始物质消耗完 (经 TLC 确定) 后, 将挥发物减压除去。将粗物质通过与甲苯共蒸馏来干燥得到 3.5g 化合物 F. 3, 其为米色固体, 其无需进一步纯化即可使用。¹H NMR (CD₃OD, 200MHz) δ 9.06 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 4.53 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.60 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 192$ [M+1]。

[0399] 方案 G.

[0400]



[0401] 化合物 G. 2 的合成

[0402] 将氯乙酸乙酯 (50g, 0.409mol) 和甲酸乙酯 (30.3g, 0.409mol) 在无水甲苯 (500mL) 中吸收并冷却至 0℃。分批加入 NaOEt (33g, 0.485mol)。将反应混合物在 0℃ 搅拌 5 小时然后在室温搅拌 12 小时。将反应混合物用水 (250mL) 淬灭并用 Et₂O (2×250mL) 洗涤。将水层冷却至 0℃ 并使用 5N HCl 酸化至 pH 4。将水层用 Et₂O (3×300mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄) 并减压浓缩得到化合物 G. 2, 其为浅棕色油状物 (54g, 88%), 其无需进一步纯化即可使用。

[0403] 化合物 G. 3 的合成

[0404] 向醛 G. 2 (54g, 0.36mol) 在无水 DMF (42mL) 中的溶液中加入化合物 G. 1 (40.3g, 0.18mol) 在无水 DMF (320mL) 中的溶液。将反应混合物在 50℃ 加热 3 天。将混合物冷却

至 0℃, 并缓慢加入 Et₂O (390mL), 接着加入饱和 NaHCO₃ 溶液 (200mL)。分离各相后, 将水层用 Et₂O (2×300mL) 萃取。将合并的有机萃取物用饱和 NaHCO₃ (3×500mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并减压浓缩得到粗物质, 其为稠的棕色油状物, 将其经柱色谱法纯化 (EtOAc/ 己烷) 得到化合物 G. 3, 其为棕色固体 (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); LCMS :m/z 320.9 [M+1]。

[0405] 化合物 G. 4 的合成

[0406] 向化合物 G. 3 (10g, 0.0311mol) 在 THF/H₂O (80mL, 1 : 1) 中的冰冷的溶液中加入 LiOH (2.6g, 0.062mol)。将反应混合物搅拌 3 小时, 接着将 THF 减压除去并将水层用 Et₂O (2×50mL) 萃取。将水层冷却至 0℃ 并用 3N HCl (20mL) 酸化, 在此过程中固体沉淀析出。将固体滤过, 用水 (2×100mL) 洗涤并干燥得到化合物 G. 4, 其为白色固体 (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; LCMS :m/z 292.8 [M+1]。

[0407] 化合物 G. 5 的合成

[0408] 向 2-氨基-4-三氟甲基-吡啶 (2.00g, 0.0123mol) 在 DMF (4mL, 0.05mol) 中的溶液中逐滴加入 1,3-二氯-5,5-二甲基乙内酰脲 (1.4g, 0.0074mol) 在 DMF (4mL) 中的溶液。将反应混合物在室温搅拌 2 小时, 接着将反应混合物用乙醚 (80mL) 稀释并用水 (10mL) 洗涤。将有机相干燥并浓缩得到粗产物, 将其在 Combiflash 上纯化 (0-20% EtOAc/ 己烷) 得到化合物 G. 5, 其为浅黄色油状物 (65% 收率); ¹H NMR: (DMSO-d₆) δ 8.16 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.76 (brs, 1H); LCMS :m/z 197 [M+1]。

[0409] 化合物 G. 6 的合成

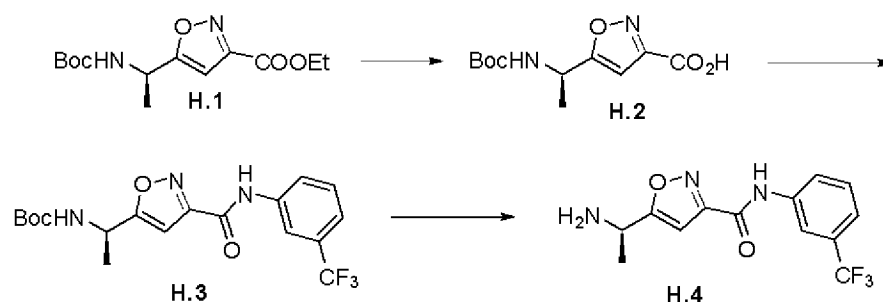
[0410] 向 20mL 小瓶中装入化合物 G. 4 (191.8mg, 0.65mmol)、CH₂Cl₂ (3.0mL)、2.0M 草酰氯在 CH₂Cl₂ (390 μL) 中的溶液以及 DMF (10.0 μL, 0.129mmol)。将反应混合物在室温搅拌 15 分钟, 然后真空浓缩并将所得的残留物在乙腈 (3.0mL) 中吸收。向该溶液中加入化合物 G. 5 (129mg, 0.65mmol) 和吡啶 (0.5mL, 0.006mol) 在乙腈 (1.5mL) 中的溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜。将溶剂减压除去, 并将残留物经快速柱色谱法纯化 (SiO₂, 0-30% EtOAc/ CH₂Cl₂) 得到化合物 G. 6, 49% 收率。LCMS :m/z = 471 [M+1]。

[0411] 化合物 G. 7 的合成

[0412] 向小瓶中装入化合物 G. 6 (1.0E2mg, 0.21mmol)、乙酸 (1.0mL, 0.018mol) 和溴化氢 (300 μL, 4M/ 乙酸)。将反应混合物在室温搅拌 2 小时。将反应混合物用甲醇稀释并减压浓缩。将残留物用 NaHCO₃ 水溶液和乙酸乙酯稀释。分离各相后, 将有机层用 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并浓缩得到化合物 G. 7, 其为浅棕色固体 (73% 收率), 其无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)。LCMS :m/z 337 [M+1]。

[0413] 方案 H.

[0414]



[0415] 化合物 H.2 的合成

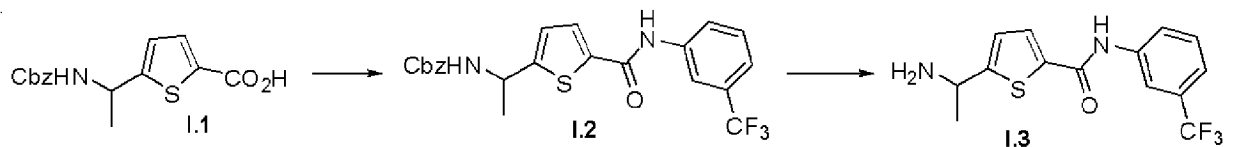
[0416] 在室温向 (R)-5-(1-(叔丁氧基羰基氨基)乙基)异噁唑-3-羧酸乙酯 H. 1 (W02006065703) 在 THF (2L) 中的溶液中加入 2.5N LiOH 水溶液 (1L)。将混合物搅拌 1 小时,然后减压蒸发以除去 THF。将残留物在水 (1L) 和乙酸乙酯 (0.5L) 之间分配。将有机层分离并将水层用乙酸乙酯萃取两次。将水层用 10% HCl 调节至 pH 2 并用乙酸乙酯 (2×1L) 萃取。合并所有有机层,用水洗涤,经 Na₂SO₄ 干燥,滤过并减压浓缩。将残留物在真空下干燥得到粗产物 (R)-5-(1-(叔丁氧基羰基氨基)乙基)异噁唑-3-羧酸 H. 2 (55.2g, 44.8%), 其无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)。

[0417] 化合物 H. 4 的合成

[0418] 化合物 H. 4 如在前述方案 F 中所述制备, 将 2-氨基 -5- 氯 -4- 三氟甲基 - 吡啶用 3- 三氟甲基苯胺代替。

[0419] 方案 I.

[0420]

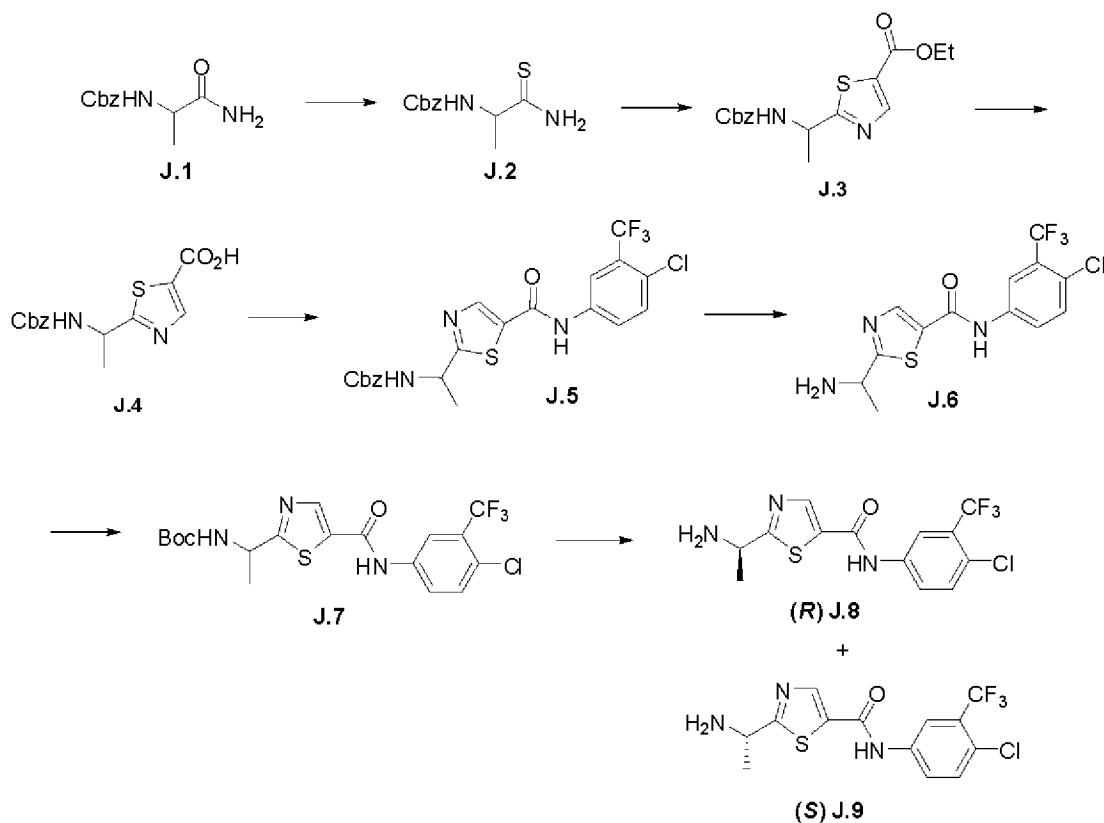


[0421] 化合物 I.3 的合成

[0422] 化合物 I.3 如在前述方案 G 中所述制备, 起始于 5-(1-(苄基氧基羰基氨基)乙基)噻吩-2-羧酸 I.1 (JP2003073357)。

[0423] 方案 J.

[0424]



[0425] 化合物 J. 2 的合成

[0426] 向 L-丙氨酸-NH₂J. 1 (5g, 22.5mmol) 在二噁烷 (100mL) 中的溶液中加入劳氏试剂 (Lawesson's reagent) (5.4g, 13.5mmol)。将反应混合物在 60℃ 加热过夜。将溶剂减压除去, 将所得的残留物用饱和 NaHCO₃ 水溶液: H₂O 的 1 : 1 混合物 (100mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取。将合并的萃取物用盐水 (100mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并真空浓缩。经快速柱色谱法纯化 (10-60% EtOAc/ 己烷) 得到化合物 J. 2 (4.7g, 90%), 其为白色固体。LCMS :m/z = 239[M+1]。

[0427] 化合物 J. 3 的合成

[0428] 根据在前述方案 G 中所述的步骤将化合物 J. 2 与化合物 G. 2 缩合得到化合物 J. 3 (50% 收率), 其为浅黄色固体。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); LCMS :m/z 335[M+1]。

[0429] 化合物 J. 4 的合成

[0430] 根据在前述方案 G 中所述的步骤将化合物 J. 3 水解得到化合物 J. 4 (83.5% 收率), 其为白色固体。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; LCMS :m/z 307[M+1]。

[0431] 化合物 J. 6 的合成

[0432] 根据在方案 G 中所述的步骤将化合物 J. 4 与 4-氯-3-三氟甲基-苯基胺偶联并脱保护得到化合物 J. 6。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ 11.54(s, 1H), 9.06(s, 1H), 8.92(宽单峰, 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)。LCMS :m/z 350[M+1]。

[0433] 化合物 J. 7 的合成

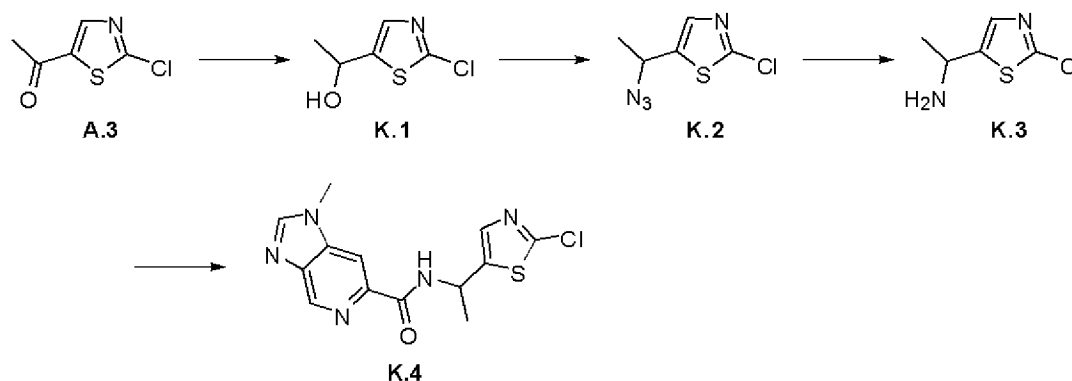
[0434] 在室温向含有化合物 J. 6 (10.3mg, 0.0294mmol) 的烧瓶中加入碳酸二叔丁酯 (17.6mg, 0.0799mmol) 在 CH_2Cl_2 (0.6mL) 中的溶液。加入三乙胺 (8 μL) 并将反应混合物在室温搅拌过夜。将水和乙酸乙酯加入至反应混合物中并分离各层。将水层再用乙酸乙酯萃取一次。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。经柱色谱法纯化 (EtOAc/ 己烷) 得到化合物 J. 7, 其为白色固体 (8.2mg, 62%)。Rf = 0.1 (100% EtOAc); LCMS :m/z = 450 [M+1]。

[0435] 化合物 J. 8 和 J. 9 的合成

[0436] 将化合物 J. 7 经制备性手性 HPLC 分离, 使用 CHIRALPAK AD 柱并且将己烷 / EtOH (85 : 15) 作为流动相。将化合物通过在室温用 4M- 盐酸在二噁烷中的溶液处理来脱保护得到化合物 J. 8 和化合物 J. 9。LCMS :m/z = 350 [M+1]。

[0437] 方案 K.

[0438]



[0439] 化合物 K. 1 的合成

[0440] 在 0℃ 向化合物 A. 3 (500mg, 0.0031mol) 在 EtOH (10ml) 中的搅拌的溶液中分批加入 NaBH_4 (234mg, 0.0062mol)。将所得的反应混合物在室温搅拌 2 小时。起始物质消耗完 (经 TLC 确定) 后, 将反应混合物用冷水 (10ml) 淬灭, 并将挥发物减压蒸发。将粗物质用 CH_2Cl_2 (2×15ml) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并将溶剂减压蒸发得到化合物 K. 1 (450mg, 88.9%), 其为无色液体。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.38 (s, 1H), 5.12 (q, J = 5.8Hz, 1H), 1.90 (bs, 1H), 1.61 (d, J = 6.6Hz, 3H)。LCMS m/z = 164 [M+1]。

[0441] 化合物 K. 2 的合成

[0442] 在 0℃ 向化合物 K. 1 (450mg, 0.0027mol) 在 CH_2Cl_2 (9ml) 中的搅拌的溶液中加入二苯基磷酰基叠氮化物 (1.1g, 0.0041mol) 并搅拌 10 分钟然后在 0℃ 加入 DBU (630mg, 0.0041mol)。将所得的反应混合物在 0℃ 搅拌 2 小时。起始物质消耗完 (经 TLC 确定) 后, 将反应混合物用冷水淬灭并用 CH_2Cl_2 (3×20ml) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发。将所得的粗物质经柱色谱法纯化 [硅胶 (60-120 目, 20g), 梯度 (5-15% EtOAc/ 己烷)] 得到化合物 K. 2 (400mg, 78.4%), 其为无色油状物。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.45 (s, 1H), 4.85 (q, J = 6.6Hz, 1H), 1.63 (d, J = 6.6Hz, 3H)。

[0443] 化合物 K. 3 的合成

[0444] 在室温向化合物 K. 2 (400mg, 0.0021mol) 在 THF : H_2O (8.4ml, 20 : 1) 中的搅拌的溶液中加入三苯基膦 (585mg, 0.0022mol)。将所得的反应混合物回流搅拌 2 小时。起始

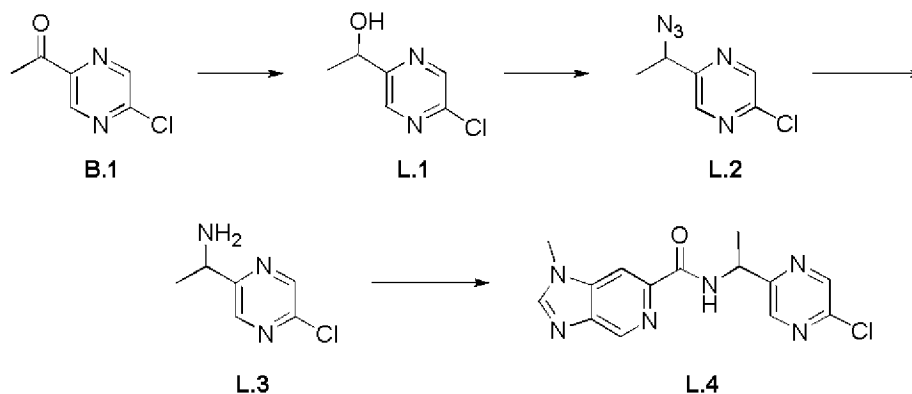
物质消耗完（经 TLC 确定）后，将挥发物减压蒸发。将粗物质用 EtOAc (3×20ml) 萃取。将合并的有机层经 Na₂SO₄ 干燥并减压蒸发得到 200mg 化合物 K. 3, 其为浅黄色固体，其无需进一步纯化即可使用。LCMS m/z = 163[M+1]。

[0445] 化合物 K. 4 的合成

[0446] 将化合物 D. 6 (4.7g, 26.4mmol)、EDCI·HCl (11g, 60.2mmol)、HOBT (1.6g, 11.9mmol) 和化合物 K. 3 (3.9g, 24.1mmol) 在吡啶 (40ml) 中的混合物在室温搅拌 5 小时。起始物质消耗完（经 TLC 确定）后，将反应混合物用水 (100ml) 稀释并用 EtOAc (2×100ml) 萃取。将合并的有机层经 Na₂SO₄ 干燥并减压蒸发。将所得的粗物质经柱色谱法纯化 [硅胶 (60-120 目, 200g), 梯度 (70% EtOAc/ 己烷 - 纯 EtOAc)] 得到化合物 K. 4 (3g, 40%), 其为浅棕色固体。¹H-NMR (CD₃OD, 500MHz) δ 9.06 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 5.56-5.54 (q, J = 6.5Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 1.75 (d, J = 7.5Hz, 3H); LCMS m/z = 322[M+1]。

[0447] 方案 L.

[0448]



[0449] 化合物 L. 1 的合成

[0450] 使用化合物 B. 1 如在前述方案 K 中所述制备化合物 L. 1。¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.53 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 5.05-4.95 (m, 1H), 1.58 (d, J = 6.5Hz, 3H); LCMS m/z = 157.8[M+1]。

[0451] 化合物 L. 2 的合成

[0452] 化合物 L. 2 如在前述方案 K 中所述制备。¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.57 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 4.76-4.65 (m, 1H), 1.67 (d, J = 6.5Hz, 3H); LCMS m/z = 184.2[M+1]。

[0453] 化合物 L. 3 的合成

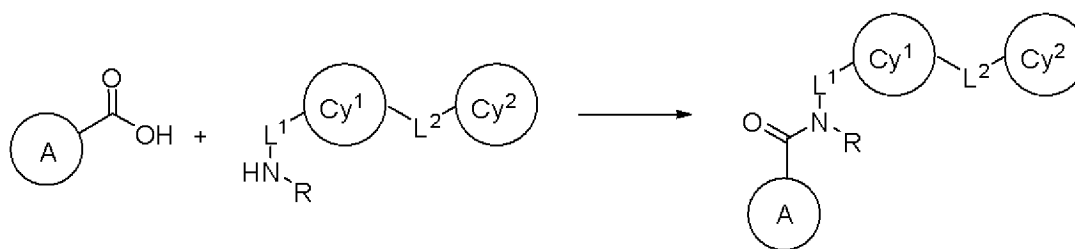
[0454] 化合物 L. 3 如在前述方案 K 中所述制备。LCMS m/z = 158[M+1]。

[0455] 化合物 L. 4 的合成

[0456] 化合物 L. 4 如在前述方案 K 中所述制备。¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 9.0 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 5.41-5.40 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 1.67 (d, J = 7Hz, 3H); LCMS m/z = 317.1[M+1]。

[0457] 羧酸和 NH₂-L¹-Cy¹-L²-Cy² 部分的一般偶联

[0458]



[0459] 向酸 (1.1–1.6 当量)、胺 (1 当量) 和 HOBT (1.3 当量) 在 DMF (50 当量) 中的溶液中加入 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (1.5 当量) 和 4-甲基吗啉 (1.0 当量)。如果胺用作盐, 则加入至少额外的 1 当量的 4-甲基吗啉。将反应混合物在室温搅拌 3–16 小时, 并经 LCMS 监测。反应完成后, 将溶液用 EtOAc 稀释, 用水和盐水洗涤。将溶剂由有机相除去, 并将残留物经快速柱色谱法纯化 (EtOAc/己烷或者 MeOH/CH₂Cl₂ 作为洗脱剂) 或者经反相制备性 HPLC 纯化 (流动相: 乙腈/水, 用 0.1% TFA 或者 0.1% 甲酸缓冲) 得到预期产物。在手性最终产物的情况下, 手性纯度经手性 HPLC 监测, 使用 Chiralcel OC 或者 OJ-H 柱 (流动相: 乙醇/己烷, 用 0.1% 二乙胺缓冲)。

[0460] 在一些情况下, 额外的化学转化在酰胺键形成之后进行。在这些情况中, 使用下述步骤。

[0461] 一般氨基甲酸叔丁酯脱保护条件

[0462] 向氨基甲酸叔丁酯保护的胺在二氯甲烷中的室温或者 0℃ 的溶液中加入三氟乙酸。将反应混合物搅拌直到 TLC 或者 LCMS 显示氨基甲酸酯完全消耗。将挥发物在真空下除去并将粗残留物经反相 HPLC 纯化得到预期的胺, 其为 TFA 或者甲酸盐。游离碱可通过将盐在二氯甲烷中溶解、用 NaHCO₃ 水溶液洗涤并在真空下蒸发来得到。

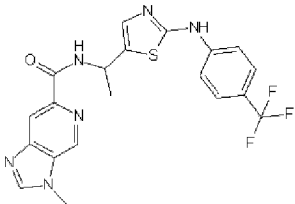
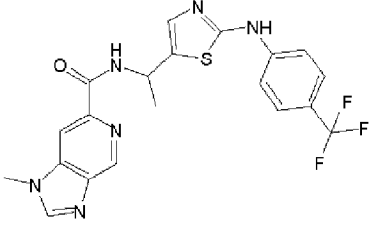
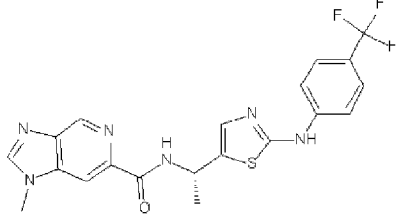
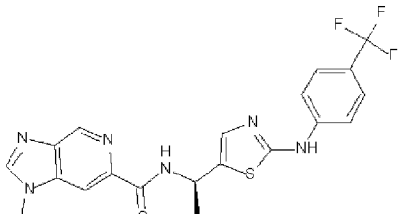
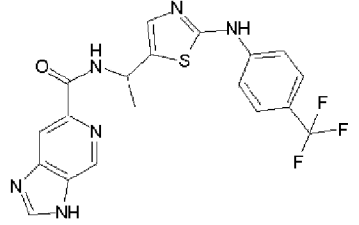
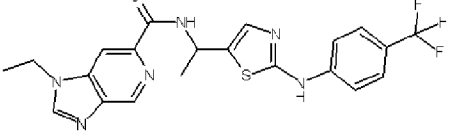
[0463] 一般还原胺化条件

[0464] 将胺在 MeOH 中的室温的溶液用 1–2 当量的相应的醛或者酮、0.1 当量的冰 AcOH 和 1.2 当量的 Na(CN)BH₃ 处理。将反应混合物搅拌直到 TLC 或者 LCMS 显示胺完全消耗。经反相 HPLC 纯化得到预期产物, 其为 TFA 或者甲酸盐。游离碱可通过将盐在二氯甲烷中溶解、用 NaHCO₃ 水溶液洗涤并在真空下蒸发来得到。

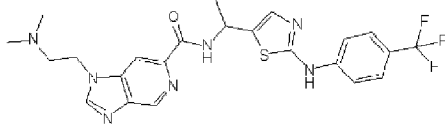
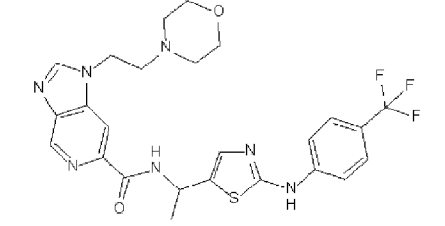
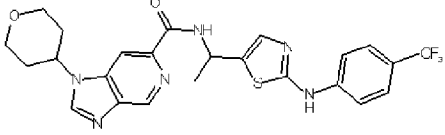
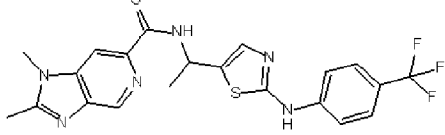
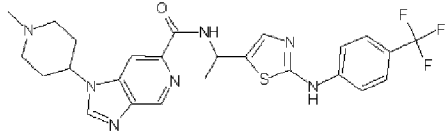
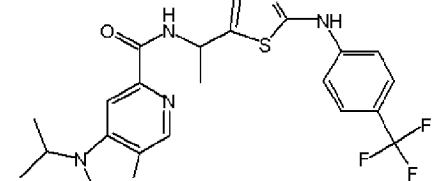
[0465] 表 4

[0466] 在下面表 4 中阐述的本发明的下述化合物通过如上所述的一般酰胺键偶联方法来制备, 使用由方案 A–J 得到的适当的胺和可商购得到或者如在方案 A–J 中所述制备的适当的羧酸。含有额外的氨基官能团的化合物通过经一般酰胺键偶联步骤将适当的氨基甲酸叔丁酯保护的羧酸进行偶联来制备。所述氨基甲酸叔丁酯基在如上所述的一般氨基甲酸叔丁酯脱保护条件下除去。所得的胺可使用如上所述的一般还原胺化条件来取代。

[0467]

实施例	结构	表征数据
1		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz) δ 10.45 (s, 1H), 9.03 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.37-5.34 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.64 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 446.6 [M+1].
2		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz) δ 10.45 (s, 1H), 9.07 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.37-5.34 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.63 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 447 [M+1].
3		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz) δ 10.45 (s, 1H), 9.07 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.37-5.34 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.63 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 447 [M+1].
4		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz) δ 10.45 (s, 1H), 9.07 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.37-5.34 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.63 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 447 [M+1].
5		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz) δ 13.19 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 9.20-9.10 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.38-5.28 (m, 1H), 1.68 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 433 [M+1].
6		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz) δ 10.46 (s, 1H), 9.09 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.37-5.34 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.63 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 447 [M+1].

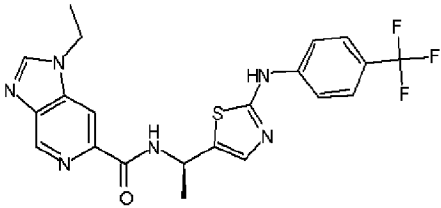
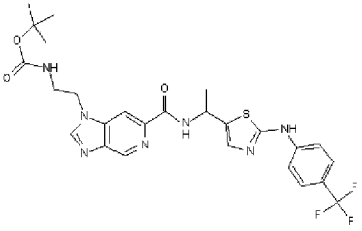
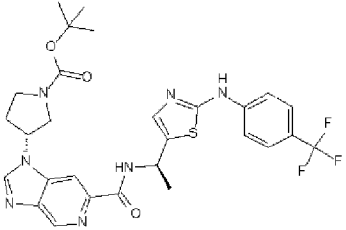
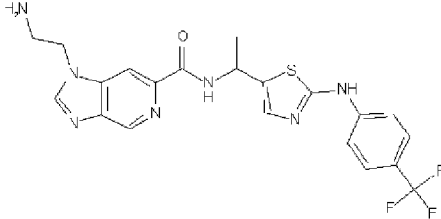
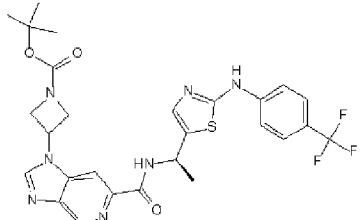
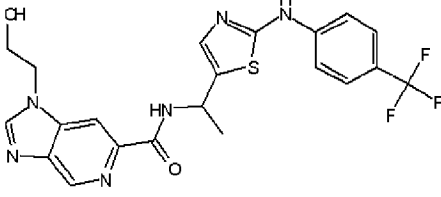
[0468]

		1H), 5.39-5.36 (m, 1H), 4.42 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.65 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 461$ [M+1].
7		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz) δ 10.47 (s, 1H), 9.10 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.39-5.36 (m, 1H), 4.46-4.45 (m, 1H), 2.62-2.60 (m, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 504$ [M+1].
8		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz) δ 10.44 (s, 1H), 9.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.39-5.36 (m, 1H), 4.49-4.46 (m, 2H), 3.50-3.49 (m, 4H), 2.68-2.66 (m, 2H), 2.41-2.40 (m, 4H), 1.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 545.9$ [M+1].
9		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 500 MHz) δ 9.01 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.55-5.45 (m, 1H), 4.60-4.42 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.63-3.58 (m, 2H), 2.32-2.15 (m, 4H), 1.79 (d, $J = 7$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 517.1$ [M+1].
10		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz) δ 10.45 (s, 1H), 9.0 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 5.39-5.36 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 461.1$ [M+1].
11		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz) δ 10.45 (s, 1H), 9.08 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.39-5.36 (m, 1H), 4.59-4.53 (m, 1H), 2.93-2.91 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.17-2.16 (m, 4H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 7$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 530.1$ [M+1].
12		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz) δ 10.42 (s, 1H), 9.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.40-5.35 (m, 1H), 4.95-4.85 (m, 1H), 1.65 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.55 (d, $J = 7$ Hz, 6H); LCMS $m/z = 475.2$ [M+1].

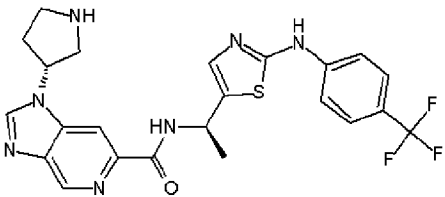
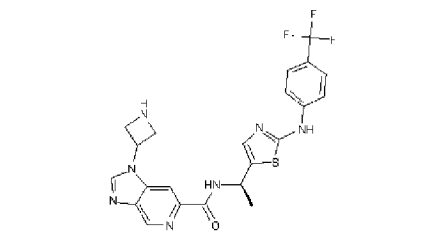
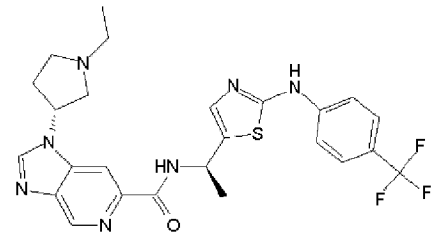
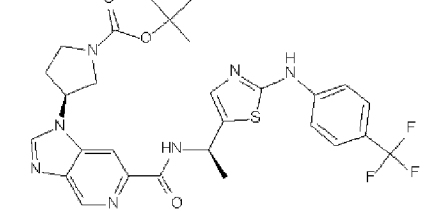
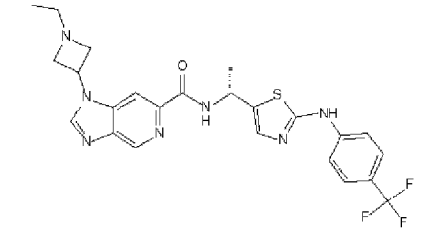
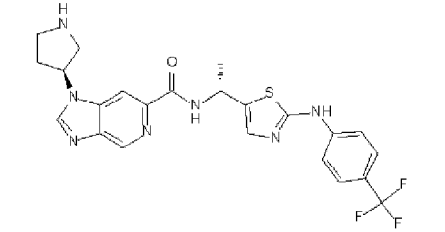
[0469]

13		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 10.44 (s, 1H), 9.10 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.37-5.34 (m, 1H), 1.72 (s, 9H), 1.63 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 489.2 [M+1].
14		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz) δ 8.98 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 5.50-5.46 (m, 1H), 5.14-5.11 (m, 1H), 2.72-2.65 (m, 4H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.74 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 487.3 [M+1].
15		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 10.45 (s, 1H), 9.15 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.42-5.36 (m, 1H), 4.24 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.63 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 0.85 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 6H); LCMS <i>m/z</i> = 489.3 [M+1].
16		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 9.0 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.42-5.36 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 1.63 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 0.98 (s, 9H); LCMS <i>m/z</i> = 503.7 [M-1].
17		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 10.25 (s, 1H), 9.15 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.42-5.35 (m, 1H), 5.14-4.98 (m, 1H), 2.26-2.20 (m, 2H), 2.0-1.92 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.69-1.65 (m, 2H), 1.63 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 501.2 [M+1].
18		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz) δ 9.0 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 5.42-5.35 (m, 1H), 4.48-4.42 (m, 1H), 2.23-2.19 (m, 2H), 2.14-1.98 (m, 4H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.67 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), 1.62-1.59 (m, 2H); LCMS <i>m/z</i> = 515.1 [M+1].
19		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 10.45 (s, 1H), 9.15 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.42-5.36 (m, 1H), 3.65-3.61 (m, 1H), 1.63

[0470]

		(d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.23-1.08 (m, 4H); LCMS $m/z = 473.3$ [M+1].
20		^1H NMR (DMSO- D_6 , 500 MHz) δ 10.42 (s, 1H), 9.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.41 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.45 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.68 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 461.2$ [M+1].
21		^1H -NMR (DMSO- D_6 , 500 MHz) δ 10.45 (s, 1H), 9.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 5.39-5.36 (m, 1H), 4.38-4.35 (m, 2H), 3.25-3.22 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) 1.20 (s, 9H) ; LCMS $m/z = 576$ [M+1].
22		^1H -NMR (DMSO- D_6 500 MHz) δ 8.99 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.37-5.34 (m, 2H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.60-3.55 (m, 3H), 2.41-2.39 (m, 1H), 1.66 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.43 (s, 9H); LCMS m/z 602.1 [M+1].
23		^1H -NMR (DMSO- D_6 , 500 MHz) δ 10.45 (s, 1H), 9.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (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), 4.33-4.31 (m, 2H), 2.94-2.92 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 476$ [M-1].
24		^1H -NMR (DMSO- D_6 , 500 MHz) δ 10.44 (s, 1H), 9.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.57-5.54 (m, 1H), 5.38-5.35 (m, 1H), 4.47-4.44 (m, 2H), 4.29-4.27 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H); LCMS $m/z = 588.2$ [M+1].
25		^1H -NMR (DMSO- D_6 , 500 MHz) δ 10.45 (s, 1H), 9.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.39-5.36 (m, 1H), 4.99-4.98 (bs, 1H), 4.43-4.41 (m, 2H), 3.75-3.74 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 477.2$ [M+1].

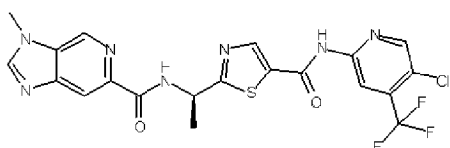
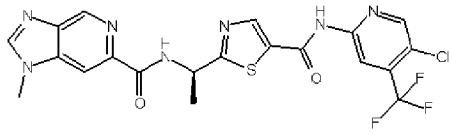
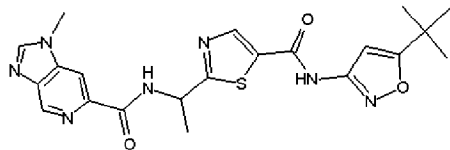
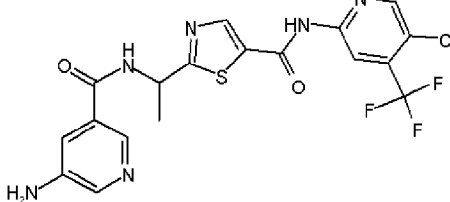
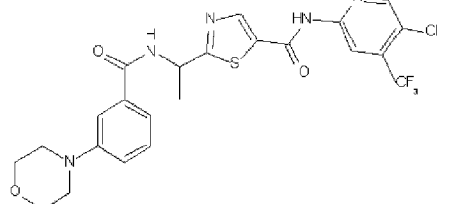
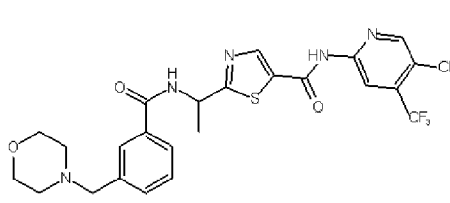
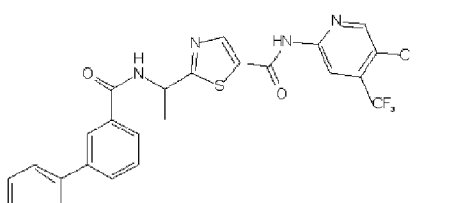
[0471]

26		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 10.42 (s, 1H), 9.09 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 5.48-5.34 (m, 2H), 3.77-3.36 (m, 5H), 2.61-2.58 (m, 1H), 1.63 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 502.2 [M+1].
27		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 10.45 (s, 1H), 9.10 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.56-5.54 (m, 1H), 5.39-5.36 (m, 1H), 4.13-4.09 (m, 2H), 4.01-3.97 (m, 2H), 1.65 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 488 [M+1].
28		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz) δ 8.96 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.47-5.46 (m, 1H), 5.27-5.25 (m, 1H), 3.32-3.21 (m, 3H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.67-2.66 (m, 3H), 2.56-2.52 (m, 1H), 1.72 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 1.21 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 530 [M+1].
29		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz) δ 8.99 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.48-5.46 (m, 1H), 5.35-5.33 (m, 1H), 3.99-3.60 (m, 4H), 2.59-2.48 (m, 2H), 1.73 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H); LCMS <i>m/z</i> = 602 [M+1].
30		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 10.45 (s, 1H), 9.09 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.38-5.29 (m, 2H), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.49-3.48 (m, 2H), 2.57-2.54 (m, 2H), 1.65 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 0.97-0.94 (m, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 516 [M+1].
31		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 10.45 (s, 1H), 9.11 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.48-5.46 (m, 1H), 5.37-5.36 (m, 1H), 3.88-3.57 (m, 5H), 2.61-2.60 (m, 1H), 1.64 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 502 [M+1].

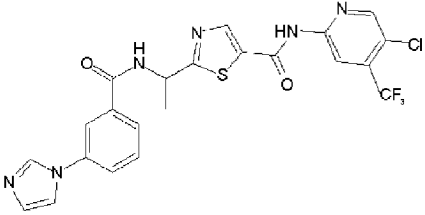
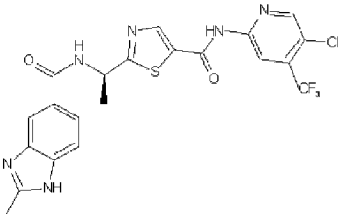
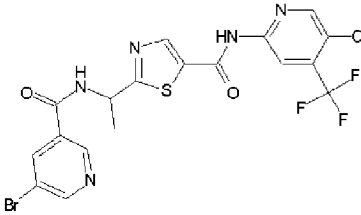
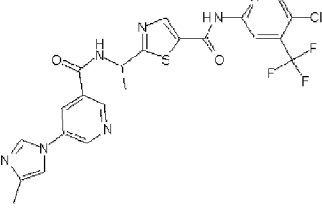
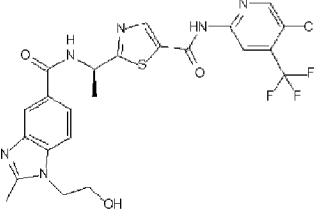
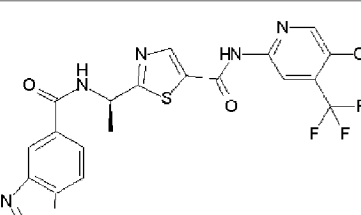
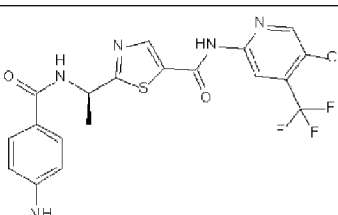
[0472]

32		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 10.47 (s, 1H), 8.84 (d, <i>J</i> = 13 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.29-5.27 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.43-3.42 (m, 2H), 1.63 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 507 [M+1].
33		LCMS <i>m/z</i> = 530 [M+1]
34		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 8.98 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.38-5.37 (m, 1H), 4.41-4.39 (m, 2H), 2.98-2.96 (m, 2H), 1.63 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 0.98-0.96 (m, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 504 [M+1].
35		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 9.91 (s, 1H), 9.03 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 5.27 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.54 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 441.8 [M+1].
38		¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 9.91 (s, 1H), 9.04 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 5.27 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 4.40 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 1.54 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.41 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 456.1 [M+1].
39		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 11.71 (s, 1H), 9.51 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.77 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 8.57 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 5.45-5.42 (m, 1H), 1.75 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 495.7 [M+1].
40		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.13 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.90 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 5.72 - 5.61 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.85 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 510 (M+1).

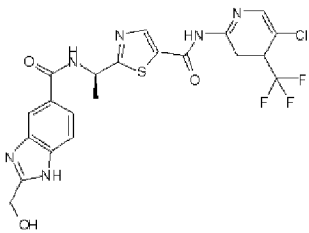
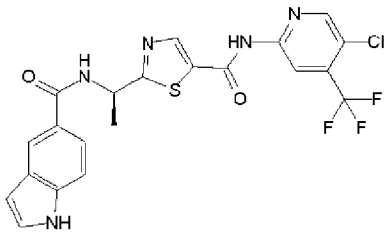
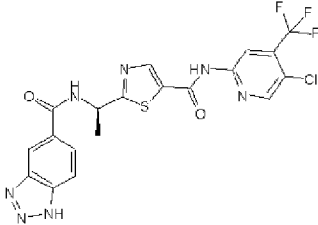
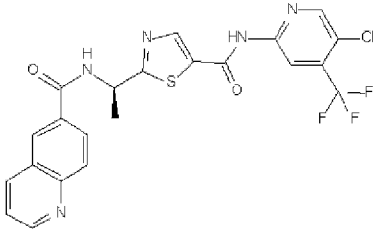
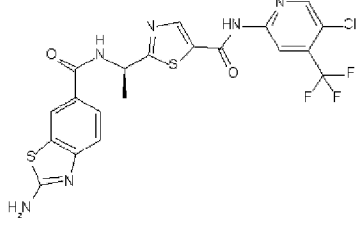
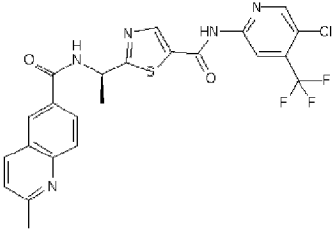
[0473]

41		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 11.71(s, 1H), 9.50 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 2H), 8.53 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 5.48-5.45 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.70 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 510 [M+1].
42		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 11.71(s, 1H), 9.52 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 8.52 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 5.47-5.45 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.70 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 509.9 [M+1].
43		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz) δ 9.03 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 5.61-5.59 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.82 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 1.37 (s, 9H); LCMS <i>m/z</i> = 454.1 [M+1].
44		LCMS <i>m/z</i> = 471 [M+1]
45		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz) δ 11.83 (s, 1H), 9.26 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.23 - 7.11 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 3.85 - 3.71 (m, 4H), 3.24 - 3.11 (m, 4H), 1.69 - 1.57 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 540 [M+1]
46		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz) δ 11.76 (s, 1H), 9.36 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.00-8.08 (m, 2H), 7.80 - 7.53 (m, 2H), 5.45 (m, 1H), 4.43 (宽单峰, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.32 - 3.00 (m, 4H), 1.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 554 [M+1]
47		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz) δ 11.75 (s, 1H), 9.39 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 9.09 (宽单峰, 1H), 8.83 - 8.64 (m, 3H), 8.56 (s, 1H), 8.45 - 8.33 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.78 - 7.62 (m, 2H), 5.48 (m, 1H), 1.68 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 532 [M+1]

[0474]

48		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz) δ 11.76 (s, 1H), 9.44 (brs, 1H), 9.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.27 (宽单峰, 2H), 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 - 7.73 (m, 2H), 5.48 (m, 1H), 1.68 (d, J = 8.0 Hz, 3H); LCMS m/z = 521 [M+1]
49		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz) δ 11.75 (s, 1H), 9.51 (brs, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.23 (宽单峰, 1H), 7.97 (宽单峰, 1H), 7.78 (宽单峰, 1H), 5.46 (m, 1H), 2.73 (宽单峰, 3H), 1.67 (d, J = 8.0 Hz, 3H); LCMS m/z = 509 [M+1]
50		LCMS m/z = 536 [M+2]
51		LCMS m/z = 536 [M+1]
52		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 11.73 (s, 1H), 9.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.52 - 5.37 (m, 1H), 4.96 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.72 (q, J = 5.1 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.66 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS m/z = 553.2 [M+1].
53		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 11.74 (s, 1H), 9.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.51 (宽单峰, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.53 - 5.38 (m, 1H), 1.66 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS m/z = 495.1 [M+1].
54		LCMS m/z = 470 [M+1]

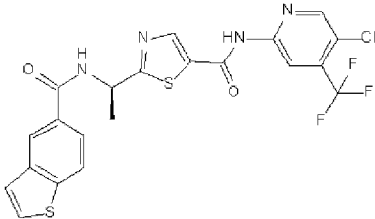
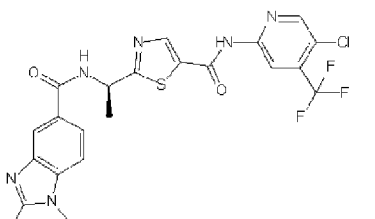
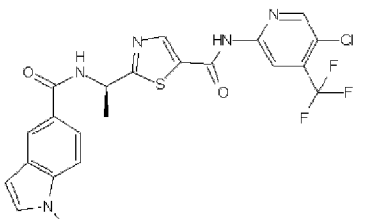
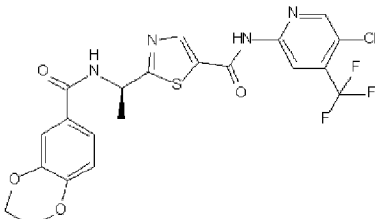
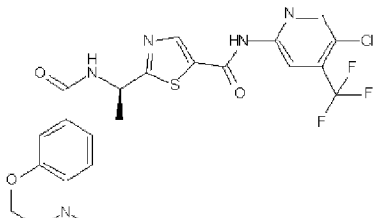
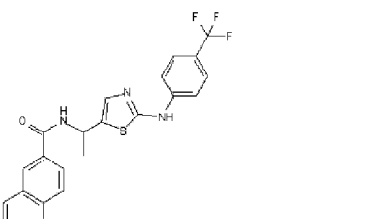
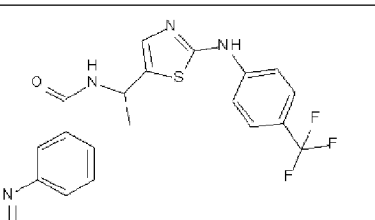
[0475]

55		1H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.75 - 12.51 (m, 1H), 11.74 (s, 1H), 9.21 (dd, J = 7.3, 20.0 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 - 7.71 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.77 (dt, J = 5.7, 11.9 Hz, 1H), 5.45 (五重峰, J = 7.2 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS m/z = 525.1 [M+1].
56		1H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 11.73 (s, 1H), 11.37 (宽单峰, 1H), 9.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 6.57 (宽单峰, 1H), 5.44 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS m/z = 494.1 [M+1].
57		1H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 11.75 (s, 1H), 9.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.66 - 8.47 (m, 2H), 8.00 (宽单峰, 2H), 5.47 (五重峰, J = 7.1 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS m/z = 496.2 [M+1].
58		1H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 11.76 (s, 1H), 9.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.61 - 8.51 (m, 2H), 8.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.50 (五重峰, J = 7.1 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS m/z = 506.2 [M+1].
59		1H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 11.73 (s, 1H), 9.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.76 - 8.70 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.95 (宽单峰, 2H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.42 (五重峰, J = 7.2 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS m/z = 527.0 [M+1].
60		1H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 11.76 (s, 1H), 9.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.49 (五重峰, J = 7.2 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.69 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS m/z = 520.2 [M+1].

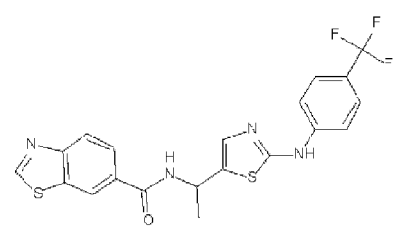
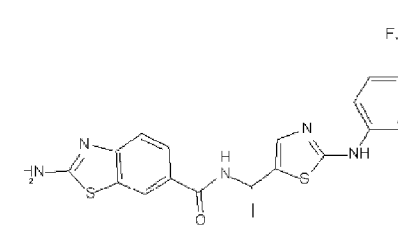
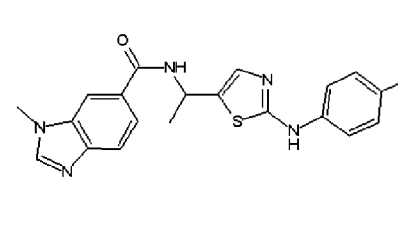
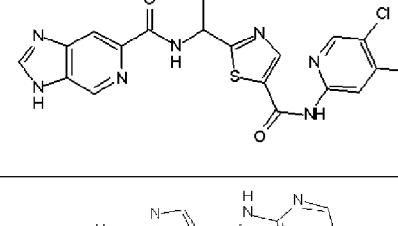
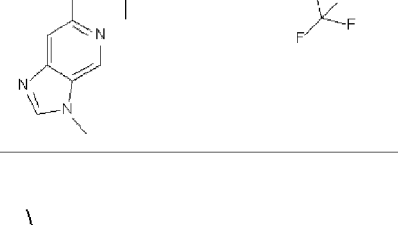
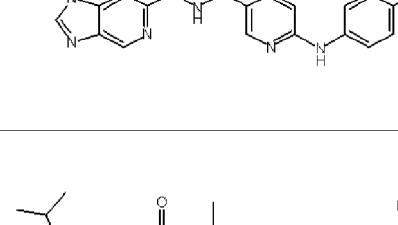
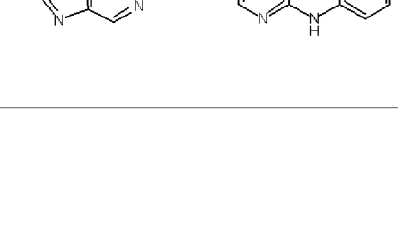
[0476]

61		1H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 11.75 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.47 (五重峰, J = 7.1 Hz, 1H), 1.67 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS m/z = 512.2 [M+1].
62		1H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 11.75 (s, 1H), 9.38 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 (宽单峰, 1H), 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.47 (五重峰, J = 7.2 Hz, 1H), 1.67 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS m/z = 563.2 [M+1].
63		1H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 11.76 (s, 1H), 9.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 - 8.30 (m, 1H), 8.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.51 (五重峰, J = 7.1 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 6.6 Hz, 3H); LCMS m/z = 507.1 [M+1].
64		1H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ = 11.74 (s, 1H), 9.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 5.48 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS m/z = 594.1 [M+1].
65		1H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.97 (s, 1H), 9.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.28 - 8.17 (m, 1H), 8.11 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 4.3, 8.3 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.69 (宽单峰, 2H), 5.50 (五重峰, J = 7.2 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.28 (s, 9H); LCMS m/z = 460.3 [M-1].
66		1H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 11.79 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.43-5.40 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 1.62 (d, J = 7 Hz, 3H); LCMS m/z = 525.7 [M+1].

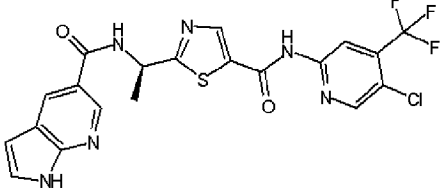
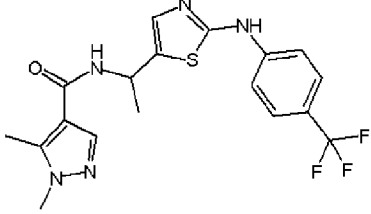
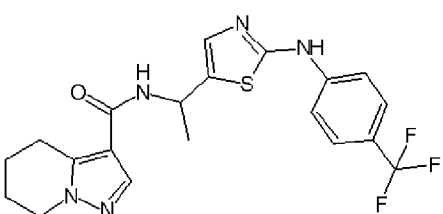
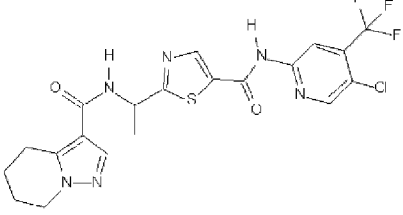
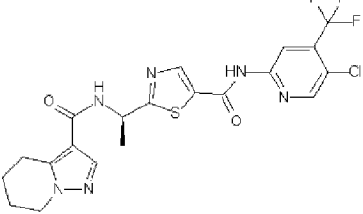
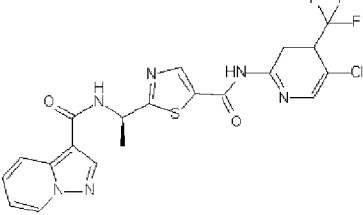
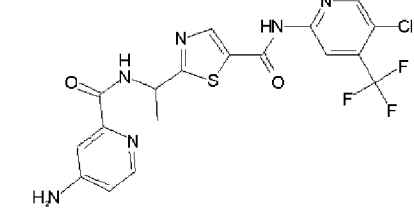
[0477]

67		1H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.59-5.56 (m, 1H), 1.78 (d, J = 7 Hz, 3H); LCMS m/z = 510.6 [M+1].
68		1H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.59-5.56 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.78 (d, J = 7 Hz, 3H); LCMS m/z = 522.9 [M+1].
69		1H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.59-5.56 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.78 (d, J = 7 Hz, 3H); LCMS m/z = 507.7 [M+1].
70		1H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 11.79 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.39-5.37 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 4H), 1.62 (d, J = 7 Hz, 3H); LCMS m/z = 512.7 [M+1].
71		1H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.50-5.48 (m, 1H), 4.28-4.27 (m, 2H), 3.40-3.38 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 1.78 (d, J = 7 Hz, 3H); LCMS m/z = 525.7 [M+1].
72		1H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 10.44 (s, 1H), 9.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.16-8.14 (m, 1H), 7.89-7.87 (m, 2H), 7.62-7.60 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 5.39-5.36 (m, 1H), 1.63 (d, J = 6 Hz, 3H); LCMS m/z = 442.7 [M+1].
73		1H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 10.48 (s, 1H), 9.31 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 5.37-5.34 (m, 1H), 1.63 (d, J = 6 Hz, 3H); LCMS m/z = 444 [M+1].

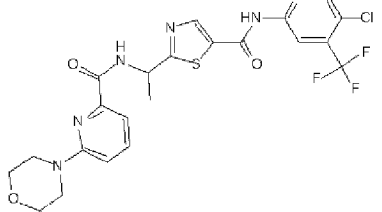
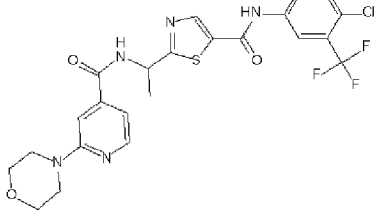
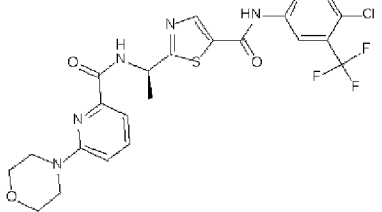
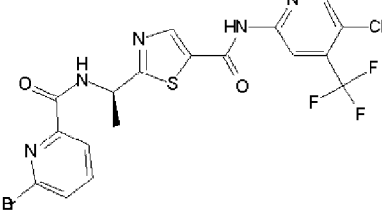
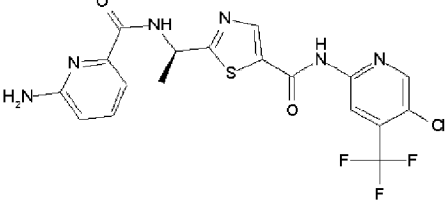
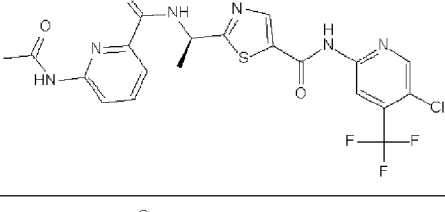
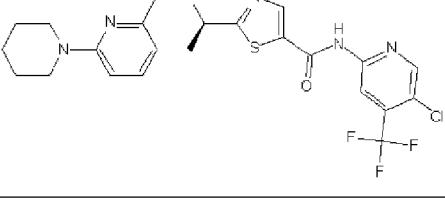
[0478]

74		^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 10.49 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.47 - 5.29 (m, 1H), 1.61 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LCMS m/z = 449 [M+1]
75		^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 10.48 (宽单峰, 1H), 8.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.35 (宽单峰, 2H), 8.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.86 - 7.71 (m, 3H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.42 - 5.21 (m, 1H), 1.58 (d, 3H); LCMS m/z = 464 [M+1]
76		^1H -NMR (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 10.45 (s, 1H), 8.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.42-5.35 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.62 (d, J = 6.5Hz, 3H); LCMS m/z = 446 [M+1].
77		^1H -NMR (DMSO- D_6 , 500 MHz) δ 13.23-13.20 (bs, 1N-H), 11.72-11.70 (bs, 1N-H), 9.51 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.50 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 5.45-5.42 (m, 1H), 1.65 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LCMS m/z = 495.8 [M+1].
78		^1H -NMR (DMSO- D_6 , 500 MHz) δ 11.71(bs, 1N-H), 9.59-9.50 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.79 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 5.45-5.42 (m, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 1.75 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LCMS m/z = 509.8 [M+1].
79		^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 9.09 (s, 1H), 9.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 7.5 Hz, 4H), 6.90 (bs, 1N-H), 5.44-5.42 (m, 1H), 4.08 (d, J = 7.5 Hz, 2H) 2.29-2.24 (m, 1H), 1.67 (d, J = 7 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 7 Hz, 6H); LCMS m/z = 484.2 [M+1].
80		^1H -NMR (DMSO- D_6 , 500 MHz) δ 9.94 (s, 1H), 9.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.01(s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.37-5.34 (m, 1H), 4.97-4.96 (m, 1H), 1.58 (d, J = 7 Hz, 9H); LCMS m/z = 470 [M+1].

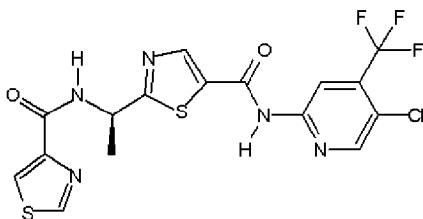
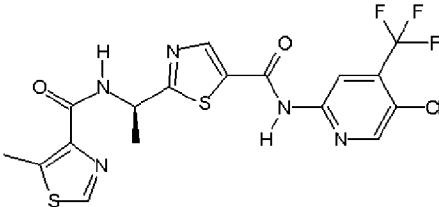
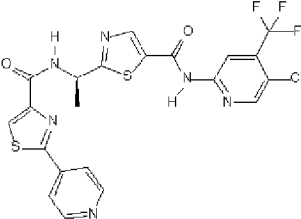
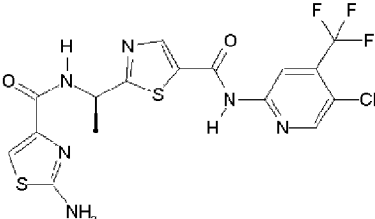
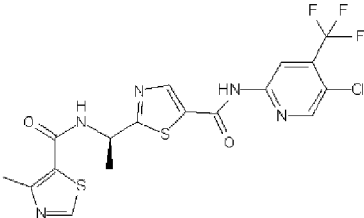
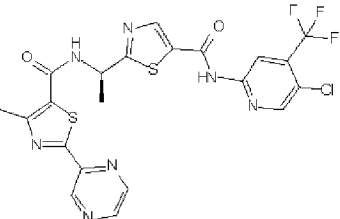
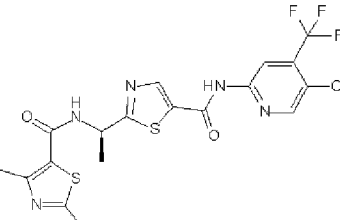
[0479]

81		1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.78 (d, J = 2.01 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.54 - 8.60 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.51 (d, J = 3.50 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 3.50 Hz, 1H), 5.50 - 5.68 (m, 1H), 1.77 (d, J = 7.03 Hz, 3H); LCMS m/z = 495.2 [M+1].
82		1H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 10.48 (s, 1H), 8.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.22-5.19 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6 Hz, 3H); LCMS m/z = 410 [M+1].
83		1H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 10.44 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 5.22-5.19 (m, 1H), 4.04-4.0 (m, 2H), 2.97-2.94 (m, 2H), 1.92-1.91 (m, 2H), 1.76-1.75 (m, 2H), 1.63 (d, J = 6 Hz, 3H); LCMS m/z = 436 [M+1].
84		1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 5.41 - 5.53 (m, 1H), 4.13 - 4.21 (m, 2H), 3.05 - 3.15 (m, 2H), 2.05 - 2.13 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.71 (d, J = 7.20 Hz, 3H); LCMS m/z = 499.2 [M+1].
85		LCMS m/z = 499 [M-1]
86		LCMS m/z = 495 [M-1]
87		LCMS m/z = 471 [M-1]

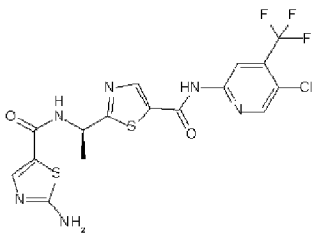
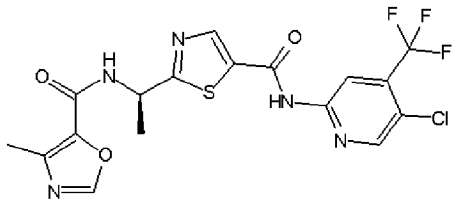
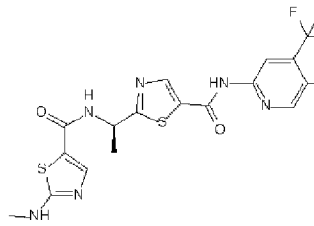
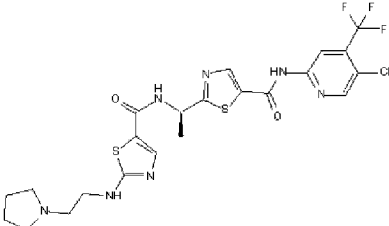
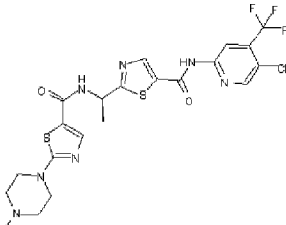
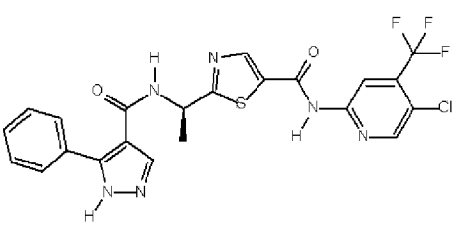
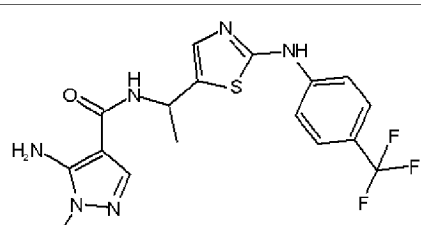
[0480]

88		LCMS m/z = 541 [M+1]
89		LCMS m/z = 541 [M+1]
90		LCMS m/z = 541 [M+1]
91		LCMS m/z = 536 [M+2]
92		LCMS m/z = 471 [M+1]
93		LCMS m/z = 513 [M+1]
94		LCMS m/z = 539 [M+1]

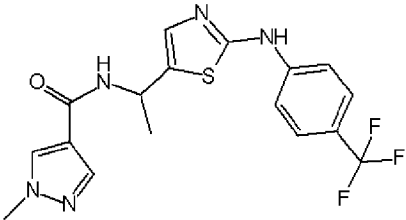
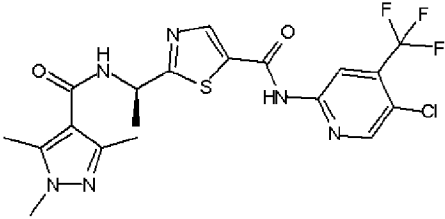
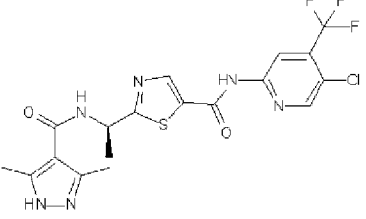
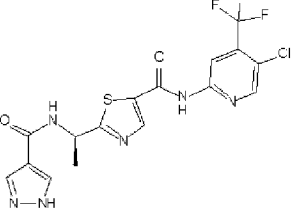
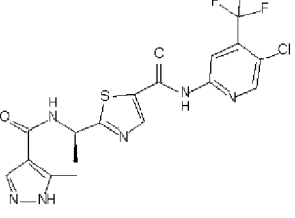
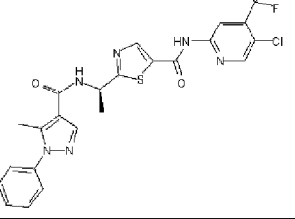
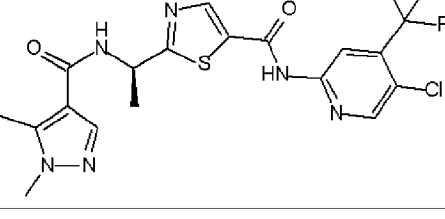
[0481]

95		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 9.05 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 5.54 (q, J = 7.07 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 7.07 Hz, 3H); LCMS m/z = 462.1 [M+1].
96		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 9.00 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 5.49 (q, J = 7.07 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.72 (d, J = 7.07 Hz, 3H); LCMS m/z = 476.1 [M+1].
97		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.57 - 8.62 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.00 - 8.03 (m, 2H), 5.49 (q, J = 7.07 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 7.07 Hz, 3H); LCMS m/z = 539.1 [M+1].
98		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.61 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.40 - 5.50 (m, 1H), 1.71 (d, J = 7.07 Hz, 3H); LCMS m/z = 477.1 [M+1].
99		LCMS m/z = 476
100		LCMS m/z = 554
101		LCMS m/z = 490

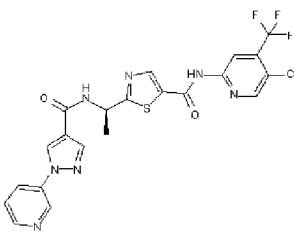
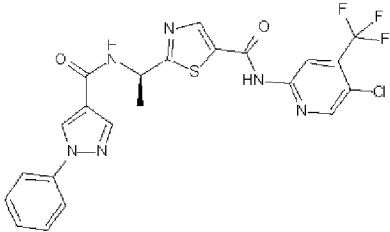
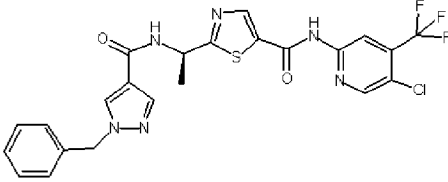
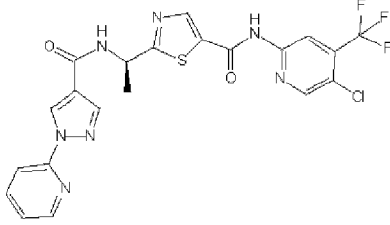
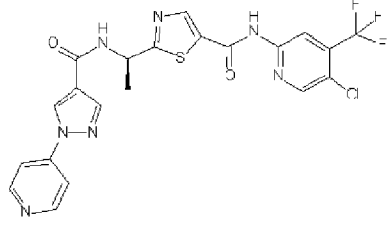
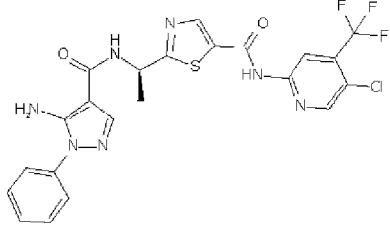
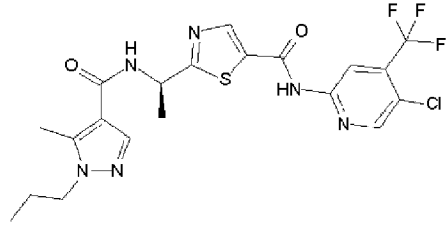
[0482]

102		LCMS m/z = 477
103		LCMS m/z = 460
104		LCMS m/z = 491
105		LCMS m/z = 574
106		LCMS m/z = 560
107		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.73 (s, 1H), 8.84 (d, <i>J</i> = 7.58, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 1.60 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 1.64 Hz, 1H), 7.65 - 7.80 (m, 2H), 7.27 - 7.49 (m, 3H), 5.25 - 5.41 (m, 1H), 1.59 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H); LCMS m/z = 521.2 [M+1].
108		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 10.50 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.19 (s, 2H), 5.22-5.19 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.63 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 3H); m/z = 411 [M+1].

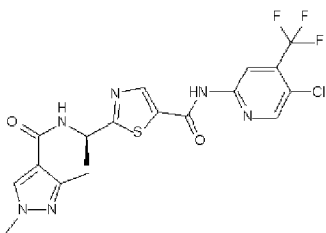
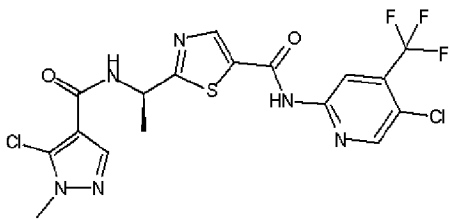
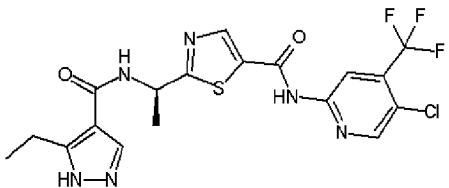
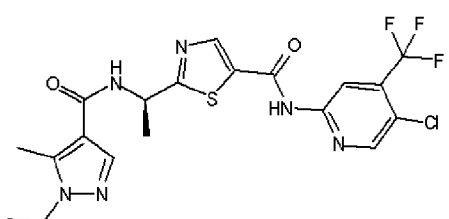
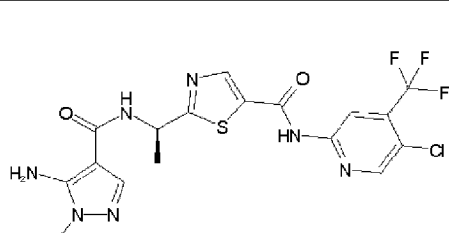
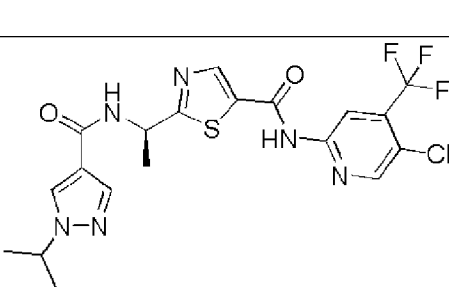
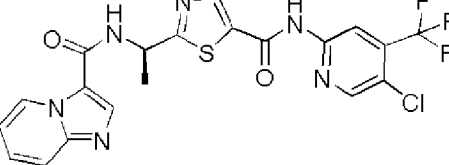
[0483]

109		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 10.42 (s, 1H), 9.42 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 5.29-5.20 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.58 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 3H); <i>m/z</i> 395.9 [M+1].
110		LCMS <i>m/z</i> = 487
111		LCMS <i>m/z</i> = 473
112		LCMS <i>m/z</i> = 445
113		LCMS <i>m/z</i> = 459
114		LCMS <i>m/z</i> = 535
115		LCMS <i>m/z</i> = 473

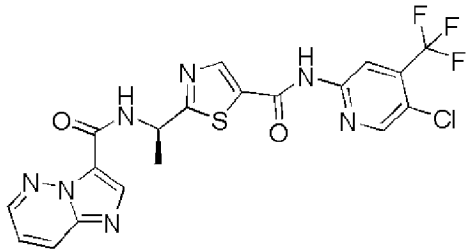
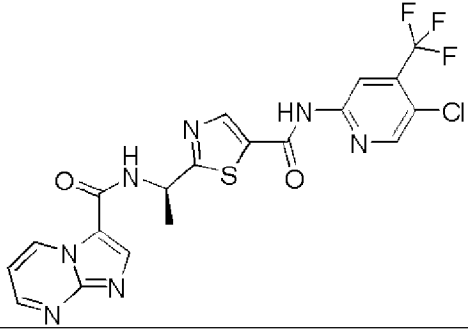
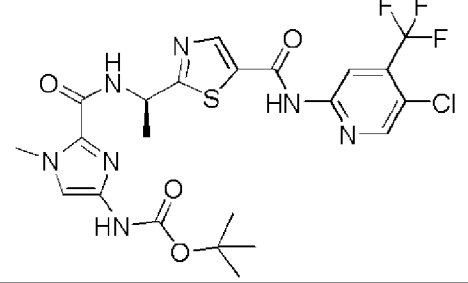
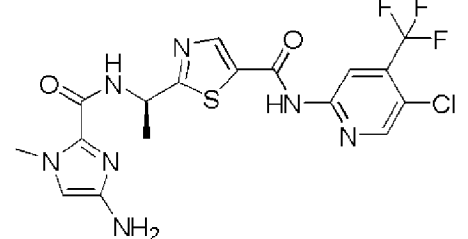
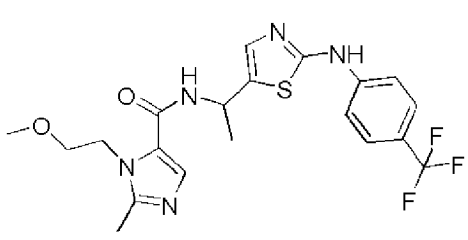
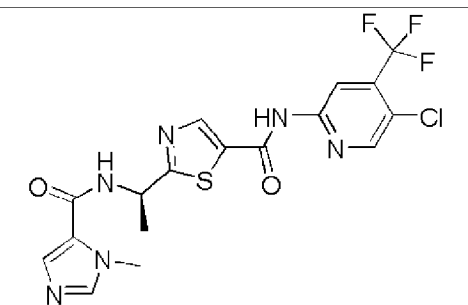
[0484]

116		LCMS m/z = 522
117		LCMS m/z = 521
118		LCMS m/z = 535
119		LCMS m/z = 522
120		LCMS m/z = 520
121		LCMS m/z = 536
122		LCMS m/z = 501

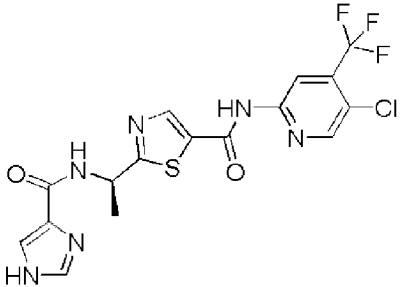
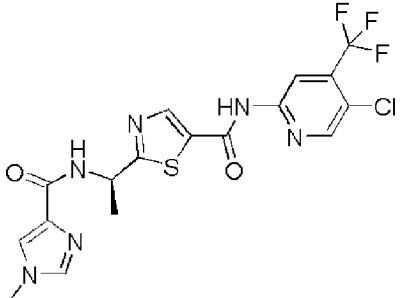
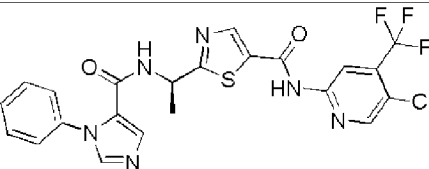
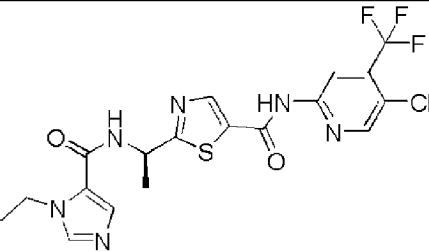
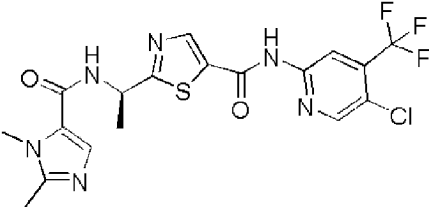
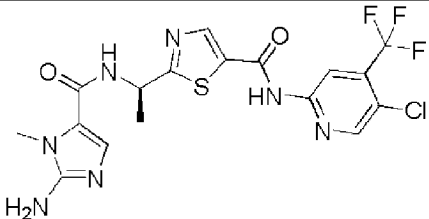
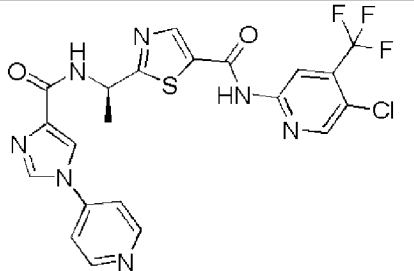
[0485]

123		LCMS m/z = 473
124		LCMS m/z = 494
125		LCMS m/z = 473
126		LCMS m/z = 487
127		LCMS m/z = 474
134		LCMS m/z = 489
135		LCMS m/z = 495

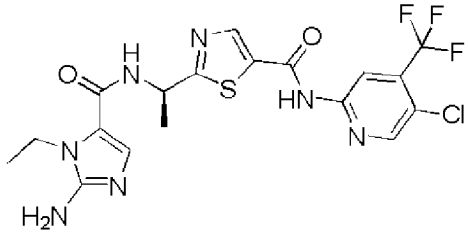
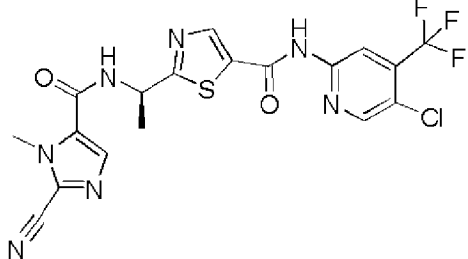
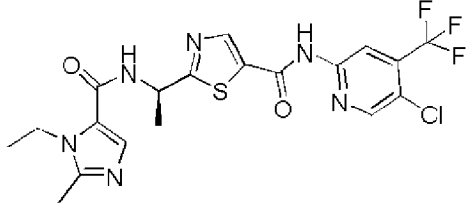
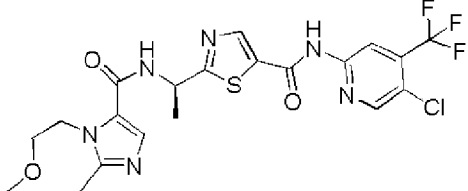
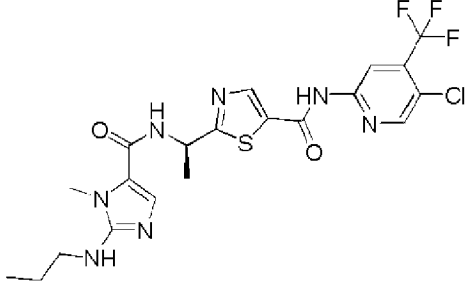
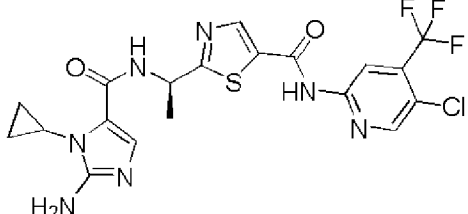
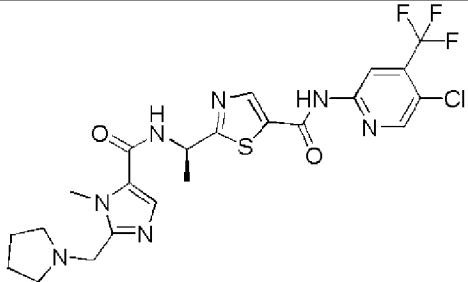
[0486]

136		LCMS m/z = 496
137		LCMS m/z = 496
138		^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.61 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.43 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.71 (d, J = 7.03 Hz, 3H), 1.44 - 1.55 (m, 9H); LCMS m/z = 574.2 [M+1].
139		LCMS m/z = 474.2 [M+1].
140		^1H -NMR (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 10.46 (s, 1H), 8.57 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.22-5.20 (m, 1H), 4.39-4.37 (m, 2H), 3.55-3.53 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.53 (d, J = 6 Hz, 3H); LCMS m/z = 453.9 [M+1].
141		LCMS m/z = 459

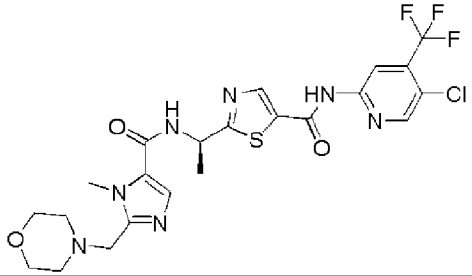
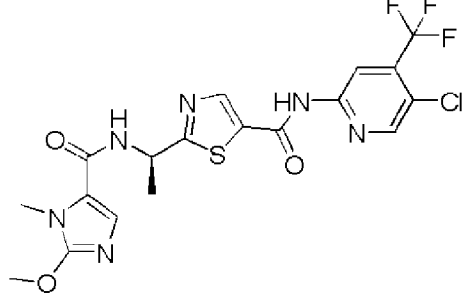
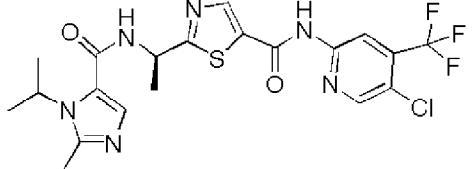
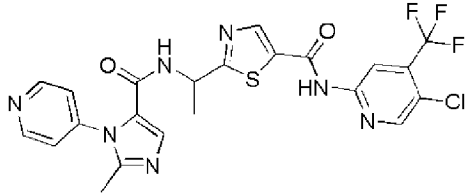
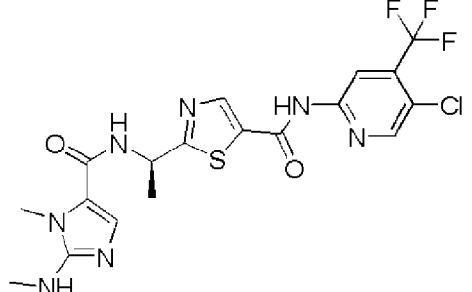
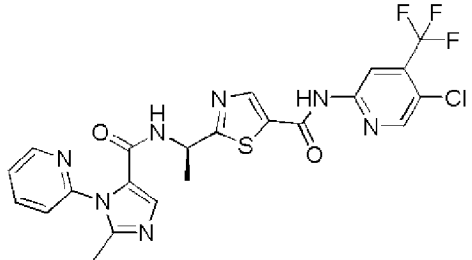
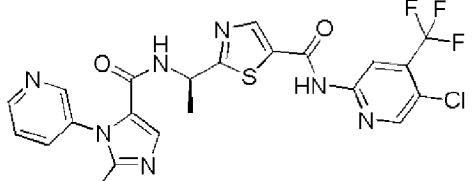
[0487]

142		LCMS m/z = 445
143		LCMS m/z = 459
144		LCMS m/z = 521
145		LCMS m/z = 473
146		LCMS m/z = 473
147		LCMS m/z = 474
148		LCMS m/z = 522

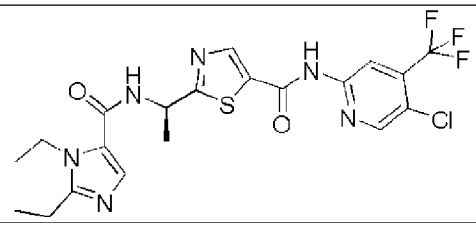
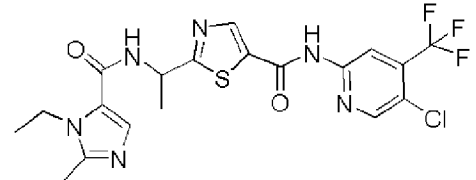
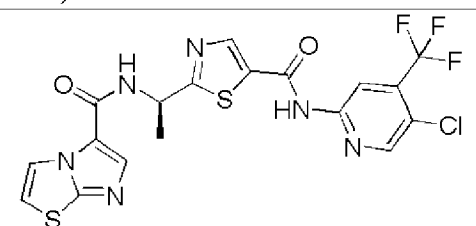
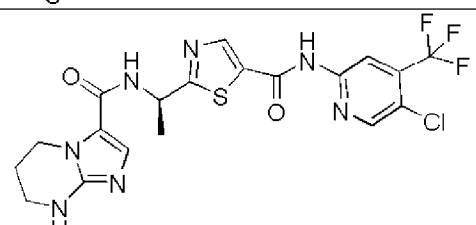
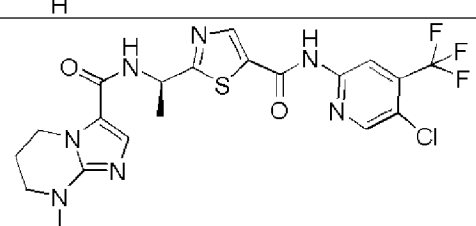
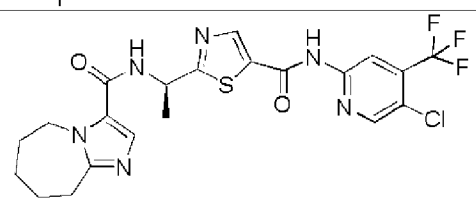
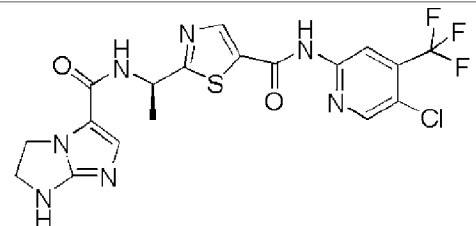
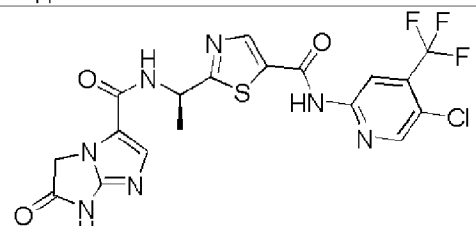
[0488]

149		LCMS m/z = 488
150		LCMS m/z = 484
151		LCMS m/z = 487
152		LCMS m/z = 517
153		LCMS m/z = 516
154		LCMS m/z = 500
155		LCMS m/z = 542

[0489]

156		LCMS m/z = 558
157		LCMS m/z = 489
158		LCMS m/z = 501
159		LCMS m/z = 536
160		LCMS m/z = 488
161		LCMS m/z = 536
162		LCMS m/z = 536

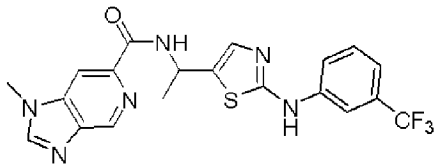
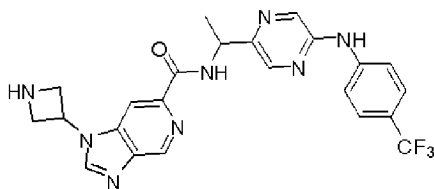
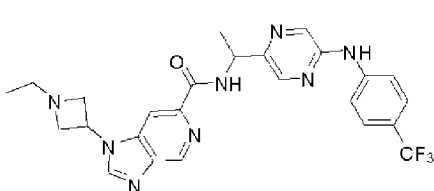
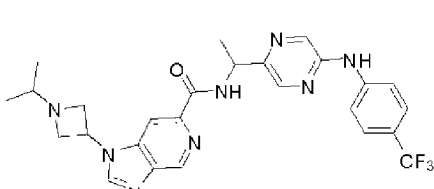
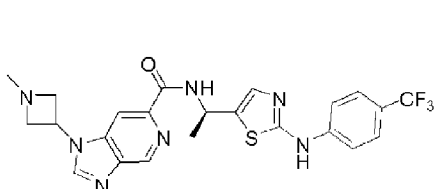
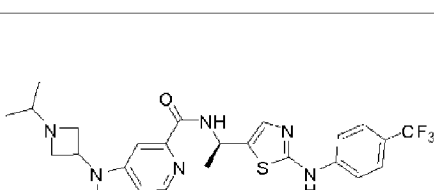
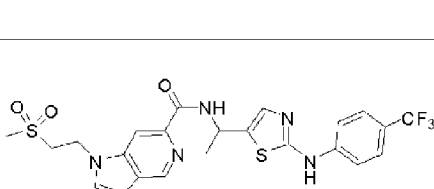
[0490]

163		LCMS m/z = 501
164		LCMS m/z = 487
165		LCMS m/z = 501
166		LCMS m/z = 500
167		LCMS m/z = 514
168		LCMS m/z = 513
169		LCMS m/z = 486
170		LCMS m/z = 500

[0491]

171		LCMS m/z = 514
172		LCMS m/z = 500
173		LCMS m/z = 514
174		^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ 9.0 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.38- 5.37 (m, 1H), 4.42 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.58 (t, J = 8 Hz, 3H); LCMS m/z = 456 [$M+1$].
175		^1H NMR ($\text{DMSO}-\text{D}_6$, 500 MHz) δ 9.98 (s, 1H), 9.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.32 (s, 3H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.28- 5.25 (m, 1H), 5.18- 5.15 (m, 1H), 2.55 (bs, 4H), 1.90 (m, 2H), 1.57 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LCMS m/z = 481.9 [$M+1$].
176		^1H -NMR ($\text{DMSO}-\text{D}_6$, 500 MHz) δ 10.45 (s, 1H), 9.09 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.38- 5.36 (m, 1H), 5.19- 5.17 (m, 1H), 2.54 (bs, 4H), 1.92- 1.89 (m, 2H), 1.63 (d, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS m/z = 487.1 [$M+1$].
177		^1H -NMR (CD_3OD , 200 MHz) δ 7.71 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.32 (bs, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.32- 5.29 (m, 2H), 4.28- 4.25 (m, 2H), 2.09- 2.07 (m, 2H), 1.63 (d, J = 7 Hz, 3H); LCMS m/z = 437 [$M+1$].

[0492]

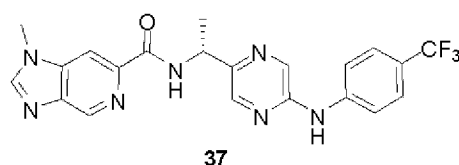
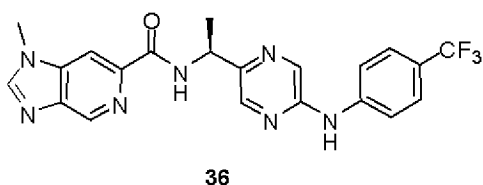
178		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 10.38 (s, 1H), 9.15 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.22 (s, 2H), 5.41-5.38 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.63 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 447.1 [M+1].
179		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 9.94 (s, 1H), 9.08-9.06 (m, 3H), 8.87 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 5.77-5.74 (m, 1H), 5.30-5.27 (m, 1H), 4.58 (bs, 2H), 4.49 (bs, 2H), 1.55 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 483.1 [M+1].
180		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 9.97 (s, 1H), 9.03 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 5.27-5.21 (m, 2H), 3.78-3.75 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 2H), 2.58-2.55 (m, 2H), 1.65 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.1-0.9 (m, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 511 [M+1].
181		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 9.92 (s, 1H), 9.05-9.02 (m, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 5.28-5.20 (m, 2H), 3.75-3.72 (m, 2H), 3.46-3.44 (m, 2H), 1.55 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), 0.93-0.92 (m, 6H); LCMS <i>m/z</i> = 525 [M+1].
182		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 10.45 (s, 1H), 9.08 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.38-5.35 (m, 1H), 5.24-5.21 (m, 1H), 3.77-3.74 (m, 2H), 3.54-3.53 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.65 (d, <i>J</i> = 7Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 502 [M+1].
183		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 10.44 (s, 1H), 9.07 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.37-5.34 (m, 1H), 5.22-5.20 (m, 1H), 3.75-3.72 (m, 2H), 3.50-3.45 (m, 2H), 1.64 (d, <i>J</i> = 7Hz, 3H), 0.93 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H); LCMS <i>m/z</i> = 530 [M+1].
184		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 10.48 (s, 1H), 9.12 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.39-5.37 (m, 1H), 4.83 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.79 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H).

[0493]

		1.65 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 539$ [M+1].
185		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz) δ 10.46 (s, 1H), 9.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.39-5.37 (m, 1H), 4.83 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.79 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.65 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 538.9$ [M+1].
186		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz) δ 10.46 (s, 1H), 9.11 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.25-5.23 (m, 1H), 4.83 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.79 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 534$ [M+1].
193		
194		
195		
196		
197		

[0494] 实施例 36 和 37

[0495]



[0496] 实施例 36 和 37 的合成

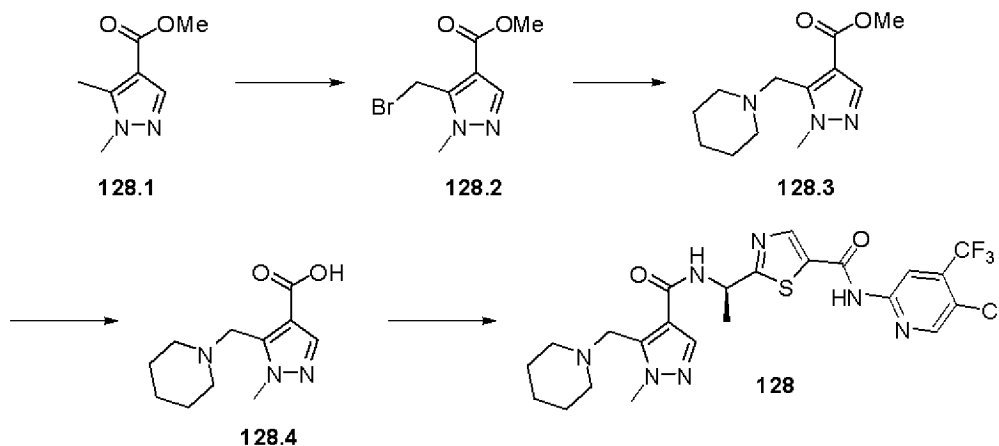
[0497] 实施例 36 和 37 由 262mg 实施例 35 在 Chiralpak IA (2×15cm) 上通过制备性手性超临界流体色谱法 (40% EtOH(0.1% Et₂NH)/100 巴 CO₂ 的等度洗脱, 流速 75mL/min, 注射体积 2mL 的 10mg/80mL EtOH 溶液且经 220nm UV 检测进行监测) 来制备得到 158mg (> 99% ee) 的作为第一洗脱峰的实施例 36 以及 143mg (> 99% ee) 的作为第二洗脱峰的实施例 37。对映异构体纯度经分析性 SCF 色谱 Chiralpak IA (15×0.46cm) (40% EtOH(0.1% Et₂NH)/100 巴 CO₂ 的等度洗脱, 流速 3mL/min 且经 220nm UV 检测进行监测) 来确定。

[0498] 实施例 36: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.93 (s, 1H), 9.05 (d, J = 8.3Hz, 1H), 9.00 (d, J = 1.0Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.35 (d, J = 1.3Hz, 1H), 8.32 (s, 2H), 7.88 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.5Hz, 2H), 5.29 (dq, J = 6.8, 8.0Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.54 (d, J = 7.0Hz, 3H); LCMS m/z = 442.2 [M+1]。分析性手性 SCFC Rt = 3.30 分钟。

[0499] 实施例 37: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.93 (s, 1H), 9.05 (d, J = 8.3Hz, 1H), 9.00 (d, J = 1.0Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.35 (d, J = 1.0Hz, 1H), 8.32 (s, 2H), 7.88 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.5Hz, 2H), 5.29 (dq, J = 6.8, 8.3Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.8Hz, 3H); LCMS m/z = 442.2 [M+1]。分析性手性 SCFC Rt = 4.83 分钟。

[0500] 实施例 128

[0501]



[0502] 化合物 128.2 的合成

[0503] 将 265mg (1.72mmol) 的化合物 128.1 在 6mL CCl₄ 中的溶液用 338mg (1.9mmol) N-溴琥珀酰亚胺和 14mg (0.09mmol) AIBN 处理。将反应混合物在 80℃ 加热 3 小时, 冷却至室温, 并经中号料漏斗滤过, 用 CH₂Cl₂ 淋洗。将滤液浓缩并经快速柱色谱法纯化 (SiO₂, 100% 己烷, 然后梯度至 20% EtOAc/己烷) 得到 353mg (88%) 化合物 128.2。

[0504] 化合物 128.3 的合成

[0505] 将 59mg (0.26mmol) 化合物 128.2 在 1mL CH₃CN 中的溶液用 30 μL (0.3mmol) 哌啶和 54 μL 三乙胺处理。将反应混合物在 50℃ 加热 16 小时然后直接载入至硅胶柱来纯化。用 2 : 1 EtOAc/己烷、接着 4 : 1 EtOAc/己烷洗脱得到 56mg (92%) 化合物 128.3。

[0506] 化合物 128.4 的合成

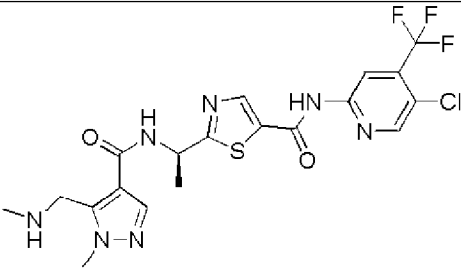
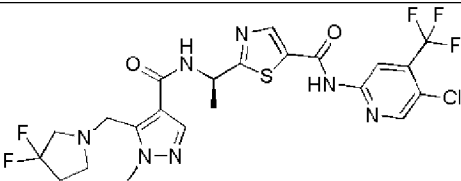
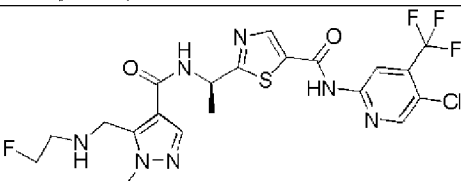
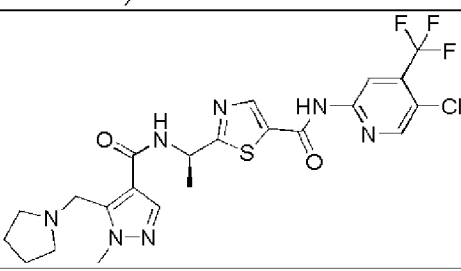
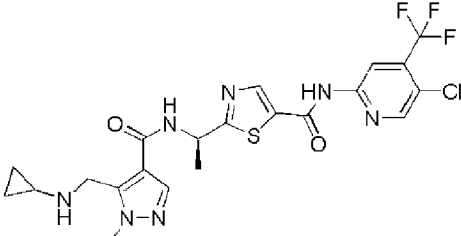
[0507] 化合物 128.4 如在前述方案 E 中所述制备。

[0508] 实施例 128 的合成

[0509] 实施例 128 的化合物如在前述表 1 一般酰胺键形成步骤中所述来合成。LCMS $m/z = 556 [M+1]$ 。

[0510] 表 5. 在表 5 中阐述的本发明的下述化合物如在实施例 128 中所述使用适当的胺来制备。

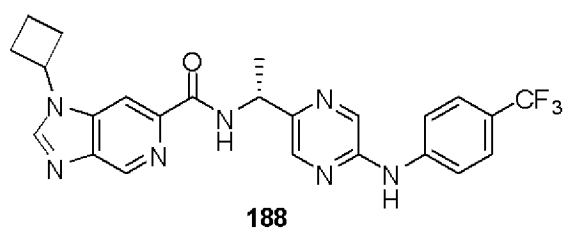
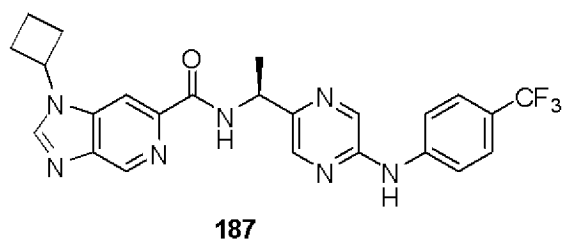
[0511]

实施例	结构	表征数据
129		LCMS $m/z = 502 [M+1]$
130		LCMS $m/z = 578 [M+1]$
131		LCMS $m/z = 534 [M+1]$
132		LCMS $m/z = 542 [M+1]$
133		LCMS $m/z = 528 [M+1]$

[0512]

[0513] 实施例 187 和 188

[0514]



[0515] 实施例 187 和 188 的合成

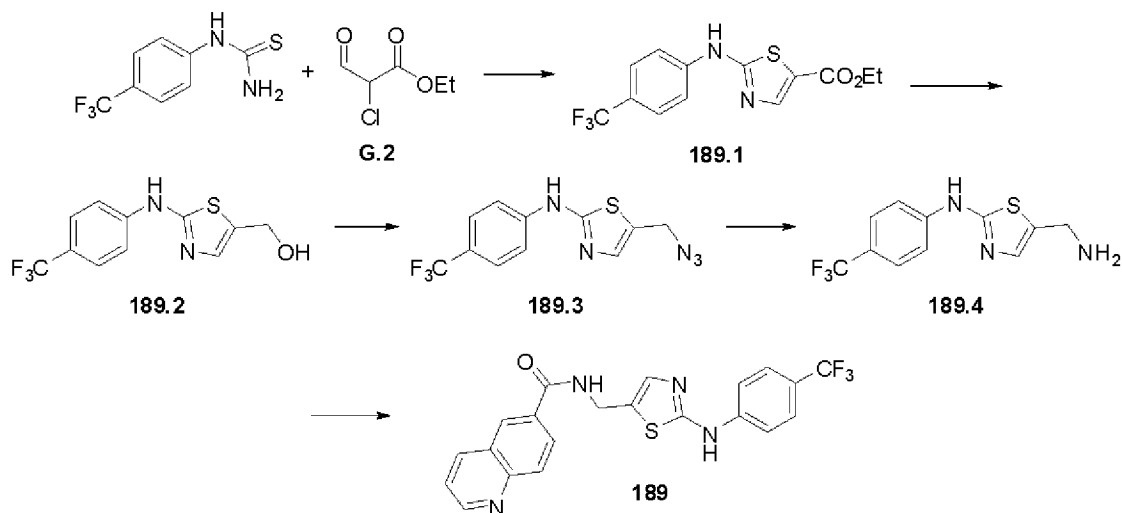
[0516] 实施例 187 和 188 由实施例 175 的化合物在 Chiralpak IA 柱 (2×15cm, #808041) 上通过制备性手性超临界流体色谱法 (40% EtOH(0.1% Et₂NH)/100 巴 CO₂ 的等度洗脱, 流速 50mL/min, 注射体积 2mL 的 3mg/mL MeOH 溶液且经 220nm UV 检测进行监测) 来制备得到 42mg(100% ee) 的作为第一洗脱峰的实施例 187 以及 56mg(100% ee) 的作为第二洗脱峰的实施例 188。对映异构体纯度经分析性 SCF 色谱 (Chiralpak IA(25×0.46cm) (40% EtOH/100 巴 CO₂ 的等度洗脱, 流速 3mL/min 且经 220nm UV 检测进行监测) 来确定。

[0517] 实施例 187 :LCMS m/z = 482.30。分析性手性 SCFC Rt = 2.04 分钟, 100% ee

[0518] 实施例 188 :LCMS m/z = 482.30。分析性手性 SCFC Rt = 2.83 分钟, 100% ee。

[0519] 实施例 189

[0520]



[0521] 化合物 189.1 的合成

[0522] 将 [4-(三氟甲基)-苯基] 硫脲 (10g, 45.45mmol) 在乙醇 (100mL) 中的室温溶液用 G.2(10.26g, 68.18mmol, Plouvier, B.; Bailly, C.; Houssin, R.; Henichart, J. P. Heterocycles 1991, 32, 693-701) 处理, 并将反应混合物回流加热 16 小时。将乙醇溶剂馏出并将残留物在 EtOAc 中溶解。将有机层用碳酸氢钠溶液、水和盐水洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 滤过, 并在真空下浓缩。经快速柱色谱法纯化 (SiO₂, 100% 己烷至 12% EtOAc/己烷) 得到化合物 189.1, 其为黄色固体 (10g, 69.63%)。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz) δ 9.3-9.4(宽单峰, 1H, D₂O 可交换的), 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(m, 3H); LCMS m/z = 317[M+1]。

[0523] 化合物 189.2 的合成

[0524] 将化合物 189.1 (4g, 12.65mmol) 在无水 CH₂Cl₂ (60mL) 中的溶液在氮气气氛下冷却至 -78℃, 并用 DIBAL-H(38mL, 1M 在甲苯中的溶液, 38mmol) 处理。将反应混合物在 -78℃

搅拌 2 小时,然后通过加入饱和 NH_4Cl 溶液来淬灭,并缓慢温热至室温。将反应混合物经硅藻土滤过,并将滤饼用 CH_2Cl_2 洗涤。将有机层分离并经无水 Na_2SO_4 干燥,滤过,并在真空下浓缩。经快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 100% 己烷至 25% 乙酸乙酯 / 己烷) 得到化合物 189. 2, 其为白色固体 (1. 8g, 52%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 200MHz) δ : 10. 5 (s, 1H, D_2O 可交换的), 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); LCMS $m/z = 274. 9 [\text{M}+1]$ 。

[0525] 化合物 189. 3 的合成

[0526] 将化合物 189. 2 (1. 8g, 6. 57mmol) 在甲苯 (30mL) 和 THF (10mL) 中的溶液在冰浴中在 0℃ 冷却,并用二苯基膦酰基叠氮化物 (2. 835g, 13. 139mmol) 和 DBU (2g, 13. 139mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌过夜。将混合物在真空下浓缩,并将残留物经快速柱色谱法纯化得到化合物 189. 3 (1g, 51%), 其为黄色固体。 ^1H NMR (CDCl_3 , 200MHz) δ : 7. 6-7. 7 (d, 2H), 7. 5-7. 6 (d, 2H), 7. 3 (s, 1H), 4. 4 (s, 2H); LCMS $m/z = 300 [\text{M}+1]$ 。

[0527] 化合物 189. 4 的合成

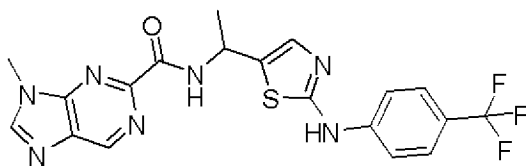
[0528] 将化合物 189. 3 (500mg, 1. 672mmol) 在 THF (20mL) 和水 (1mL) 中的溶液用三苯基膦 (657mg, 2. 508mmol) 处理。将混合物在室温搅拌过夜。将溶剂蒸发并将残留物经柱色谱法纯化 (SiO_2 , 100% CH_2Cl_2 至 2. 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 得到化合物 189. 4, 其为棕色固体 (300mg, 65. 78%)。 ^1H NMR: ($\text{DMSO}-d_6$, 200MHz) δ : 10. 4-10. 6 (宽单峰, 1H), 7. 7-7. 9 (d, 2H), 7. 6-7. 7 (d, 2H), 7. 1 (s, 1H), 3. 9 (s, 2H); LCMS $m/z = 274 [\text{M}+1]$ 。

[0529] 实施例 189 的合成

[0530] 使用喹啉-6-羧酸如在表 1 一般酰胺键偶联步骤中所述来制备实施例 189 的化合物。 ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) δ 10. 45 (s, 1H), 9. 38 (s, 1H), 8. 99 (s, 1H), 8. 50 (s, 1H), 8. 45 (d, $J = 8. 5\text{Hz}$, 1H), 8. 18 (d, $J = 8. 5\text{Hz}$, 1H), 8. 11 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 7. 80 (d, $J = 8. 5\text{Hz}$, 2H), 7. 61 (d, $J = 8. 5\text{Hz}$, 2H), 7. 22 (s, 1H), 4. 59 (s, 2H); LCMS $m/z = 428. 9 [\text{M}+1]$ 。

[0531] 实施例 190

[0532]

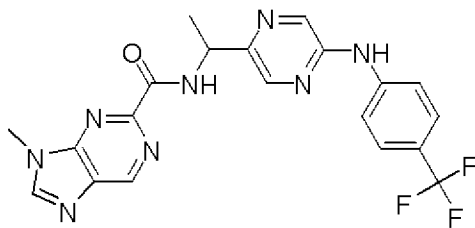


[0533] 实施例 190 的合成

[0534] 实施例 190 的化合物如在前述方案 F 以及表 1 一般酰胺键偶联步骤中所述的来制备,使用 2-氯-9-甲基-9H-嘌呤代替 6-溴-1-乙基-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶 D. 4。 ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz): δ 10. 49 (s, 1H), 9. 25-9. 24 (m, 2H), 8. 70 (s, 1H), 7. 78 (d, $J = 8. 5\text{Hz}$, 2H), 7. 64 (d, $J = 8. 5\text{Hz}$, 2H), 7. 24 (s, 1H), 5. 38-5. 36 (m, 1H), 3. 97 (s, 3H), 1. 63 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 448 [\text{M}+1]$ 。

[0535] 实施例 191

[0536]

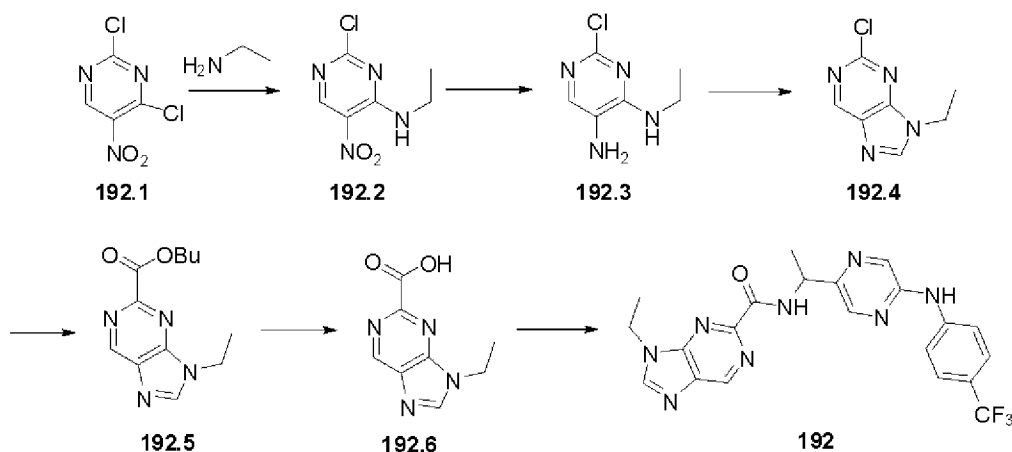


[0537] 实施例 191 的合成

[0538] 实施例 191 的化合物如在前述方案 F 以及表 1 一般酰胺键偶联步骤中所述的来制备, 使用 2-氯-9-甲基-9H-嘌呤代替 6-溴-1-乙基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶 D.4。
 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500MHz) δ 9.19 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.58 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 5.29–5.26 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.63 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 443.2$ [M+1]。

[0539] 实施例 192

[0540]



[0541] 化合物 192.2 的合成

[0542] 向 2,4-二氯-5-硝基嘧啶 192.1 (0.5g, 2.5mmol) 在 THF (5ml) 中的搅拌的溶液中加入注射器缓慢加入乙胺 (2.5ml, 5.1mmol)。将反应混合物在室温搅拌 4 小时。起始物质消耗 (经 TLC 确定) 后, 将粗物质用水 (20ml) 稀释并用 EtOAc ($3 \times 20\text{ml}$) 萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 并减压蒸发。将所得的粗物质经柱色谱法纯化 [硅胶 (60–120 目, 100g), 梯度 7–10% EtOAc/己烷] 得到 192.2 (210mg, 40% 收率), 其为黄色固体。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 9.04 (s, 1H), 8.39 (bs, 1H), 3.77–3.67 (m, 2H), 1.34 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 203$ [M+1]。

[0543] 化合物 192.3 的合成

[0544] 化合物 192.3 如在前述方案 D 中所述的来制备。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.61 (s, 1H), 4.81 (bs, 1H), 3.54 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.09 (bs, 1H), 1.27 (t, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 173.1$ [M+1]。

[0545] 化合物 192.4 的合成

[0546] 化合物 192.4 如在前述方案 D 中所述的来制备。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 200MHz) δ 8.94 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 4.38 (q, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H), 1.55 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 183.1$ [M+1]。

[0547] 化合物 192.5 的合成

[0548] 化合物 192.5 如在前述方案 F 中所述的来制备。LCMS $m/z = 249.2[M+1]$ 。

[0549] 化合物 192.6 的合成

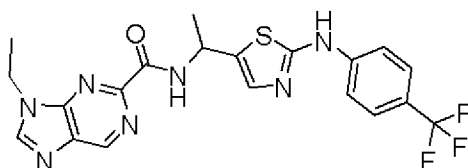
[0550] 化合物 192.6 如在前述方案 F 中所述的来制备。LCMS $m/z = 193[M+1]$ 。

[0551] 实施例 192 的合成

[0552] 实施例 192 的化合物如前所述制备。 1H NMR(DMSO- D_6 , 500MHz) δ 9.92(s, 1H), 9.25(s, 1H), 9.15(d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.80(s, 1H), 8.32(d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.89(d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.64(d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.26(q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.38(q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.56(d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.49(d, $J = 7.5$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 457.3[M+1]$ 。

[0553] 实施例 198

[0554]

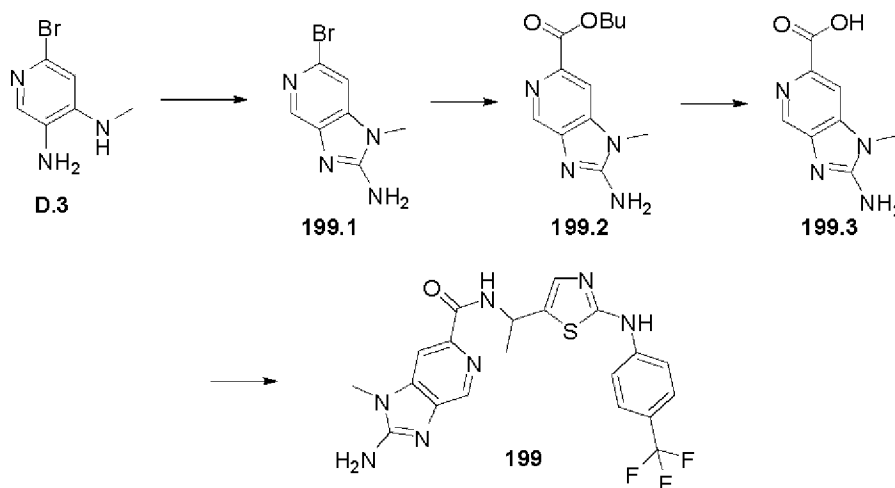


[0555] 实施例 198 的合成

[0556] 实施例 198 的化合物如在前述实施例 192 中所述的来制备, 使用化合物 A.6 代替化合物 B.5。 1H NMR(CD_3OD , 500MHz) δ 9.20(s, 1H), 8.75(s, 1H), 7.78(d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.68(d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 7.24(s, 1H), 5.43(q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.52(q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.78(d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.59(d, $J = 8.0$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 462.0[M+1]$ 。

[0557] 实施例 199

[0558]



[0559] 化合物 199.1 的合成

[0560] 将化合物 D.3 (600mg, 2.9mmol) 和 EtOH (20ml) 的溶液用溴化氰 (944mg, 8.9mmol) 在密封管中在室温处理并在 100℃ 搅拌 12 小时。起始物质消耗 (经 TLC 确定) 后, 将反应混合物经硅藻土填料滤过并减压浓缩。将粗物质经柱色谱法纯化 [硅胶 (60-120 目, 200g), 梯度 (5-10% MeOH/ CH_2Cl_2)] 得到化合物 199.1 (400mg, 59%), 其为棕色固体。 1H -NMR(DMSO- d_6 , 200MHz) δ 8.10(s, 1H), 7.42(s, 1H), 6.99(bs, 2H), 3.50(s, 3H)。

[0561] 化合物 199.2 的合成

[0562] 将化合物 199.1 (150mg, 0.66mmol)、BINAP (82mg, 0.132mmol)、DIPEA (0.14ml,

0.85mmol)、 $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ (34mg, 0.132mmol) 在 1,4-二噁烷 / 正丁醇 (5ml, 1 : 1) 中的混合物在钢弹中在 100℃ 在 CO 气体 (150psi) 下搅拌 16 小时。起始物质消耗完 (经 TLC 确定) 后, 将反应混合物冷却至室温。将挥发物减压除去。将所得的粗物质经柱色谱法纯化 [硅胶 (60-120 目, 100g), 梯度 (1-5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)] 得到化合物 199.2 (100mg, 61%), 其为棕色固体。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200MHz) δ 8.40 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.10 (bs, 2H), 4.26 (t, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 3.58 (s, 3H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.44-1.40 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H)。LCMS $m/z = 249$ [M+1]。

[0563] 化合物 199.3 的合成

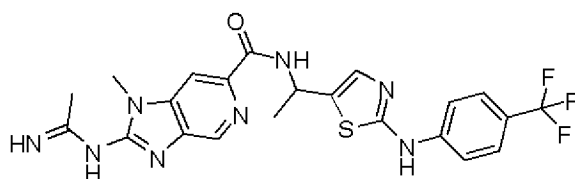
[0564] 在 0℃ 向化合物 199.2 (100mg, 0.40mmol) 在 THF/水 (2ml, 1 : 1) 中的搅拌的溶液中加入 LiOH (25mg, 0.60mmol) 并将反应混合物在室温搅拌 12 小时。起始物质消耗 (经 TLC 确定) 后, 将反应混合物减压浓缩, 将残留物与甲苯 (3×5ml) 蒸发并用乙醚 (5ml) 洗涤得到化合物 199.3 (60mg, 粗的), 其为棕色固体。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200MHz) δ 8.11 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 3.53 (s, 3H)。

[0565] 实施例 199 的合成

[0566] 实施例 199 的化合物如前所述制备。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-D_6$, 500MHz) δ 10.43 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), 7.61 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 5.31 (q, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 3.57 (s, 3H), 1.61 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H)。LCMS $m/z = 462$ [M+1]。

[0567] 实施例 200

[0568]

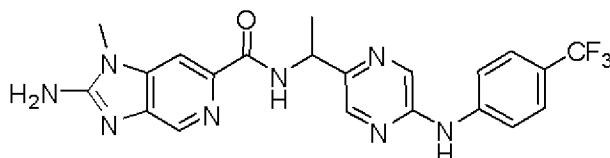


[0569] 实施例 200 的合成

[0570] 实施例 200 的化合物如在实施例 199 中所述制备, 不同的是在 Pd-催化的羰基化步骤的过程中使用乙腈代替 1,4-二噁烷作为溶剂。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-D_6$, 500MHz) δ 10.43 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.91 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.61 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.35-5.32 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.62 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 503$ [M+1]。

[0571] 实施例 201

[0572]



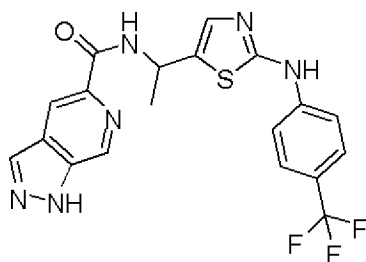
[0573] 实施例 201 的合成

[0574] 实施例 201 的化合物如在实施例 199 中所述制备, 不同的是使用化合物 B.5。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-D_6$, 500MHz) δ 9.92 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.91 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 7.61 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.27-5.21 (m,

1H), 3.59(s, 3H), 1.54(d, J = 6.5Hz, 3H); LCMS m/z = 457[M+1]。

[0575] 实施例 202

[0576]

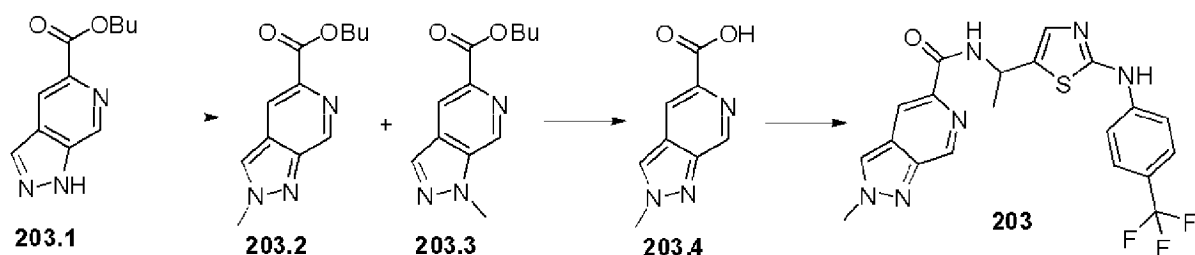


[0577] 实施例 202 的合成

[0578] 实施例 202 的化合物如在前述方案 F 中所述制备, 使用 1-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)乙酮代替 6-溴-1-乙基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶 F.1。¹H-NMR(DMSO-D₆, 500MHz) δ 13.98(s, 1H), 10.44(s, 1H), 9.1(s, 1H), 9.0(d, J = 8.5Hz, 1H), 8.55(s, 1H), 8.50(s, 1H), 7.76(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.61(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.20(s, 1H), 5.39-5.35(m, 1H), 1.63(d, J = 7.0Hz, 3H); LCMS m/z = 433[M+1]。

[0579] 实施例 203

[0580]



[0581] 化合物 203.1 的合成

[0582] 化合物 203.1 如在前述方案 F 中所述制备, 使用 1-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)乙酮代替 6-溴-1-乙基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶 F.1。¹H-NMR(DMSO-D₆, 200MHz) δ 13.97(bs, 1H), 9.11(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.40(s, 1H), 4.30(t, J = 6.6Hz, 2H), 1.75-1.49(m, 2H), 1.45-1.38(m, 2H), 0.98(t, J = 7.5Hz, 3H); LCMS m/z = 220[M+1]。

[0583] 化合物 203.2 的合成

[0584] 向化合物 203.1 (50mg, 0.23mmol) 在 DMF (5ml) 中的搅拌的溶液中加入 K₂CO₃ (94mg, 0.68mmol) 并在 0℃ 加入 MeI (0.02ml, 0.3mmol)。将所得的反应混合物在室温搅拌 5 小时。起始物质完全消耗 (经 TLC 确定) 后, 将反应混合物在 EtOAc 和水之间分配。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥并减压浓缩, 将粗物质经柱色谱法纯化 [硅胶 (60-120 目, 20g) 梯度 1-2% MeOH/CH₂Cl₂] 得到 30mg 化合物 203.2, 其为棕色固体, 还得到 30mg 化合物 203.3。¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ 9.03(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.17(s, 1H), 4.45(t, J = 7.0Hz, 2H), 4.25(s, 3H), 1.87-1.80(m, 2H), 1.55-1.47(m, 2H), 0.99(t, J = 7.2Hz, 3H); LCMS m/z = 234[M+1]。

[0585] 化合物 203.4 的合成

[0586] 使用化合物 203.2 如在前述方案 F 中所述制备化合物 203.4。¹H-NMR(DMSO-D₆, 200MHz) δ 8.89(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.19(s, 1H)。

[0587] 实施例 203 的合成

[0588] 实施例 203 的化合物如在前述表 1 一般酰胺键偶联步骤中所述制备。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 500MHz) δ 10.46 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.63 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.39-5.36 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 1.65 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 447$ [M+1]。

[0589] 表 6

[0590] 在下面表 6 中阐述的本发明的下述化合物通过如上所述的一般酰胺键偶联方法来制备, 使用由方案 A、B 或者 C 得到的适当的胺以及如在实施例 203 中所述制备的适当的羧酸。

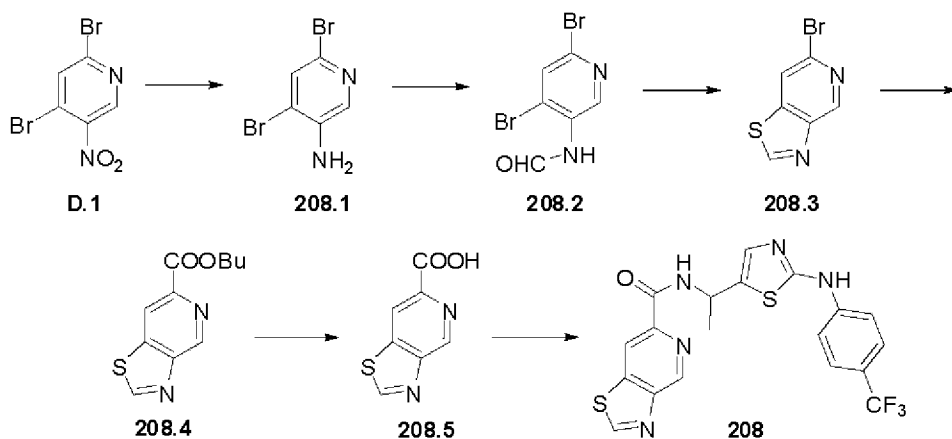
[0591]

实施例	结构	表征数据
204		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 500 MHz) δ 10.46 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.05 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.63 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.38-5.35 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 1.65 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 447$ [M+1].
205		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 500 MHz) δ 10.44 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.94 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.61 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.37-5.34 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 1.63 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 447.1$ [M+1].
206		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 500 MHz) δ 9.93 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.89 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.63 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 2H), 5.29-5.26 (m, 1H), 4.29 (s, 3H), 1.54 (d, $J = 6.5\text{ Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 442.1$ [M+1].
207		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 500 MHz): δ 10.45 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.97 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.61 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.38-5.35 (m, 1H), 4.59 (q, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H), 1.63 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H), 1.56 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 461$ [M+1].

[0592]

[0593] 实施例 208

[0594]



[0595] 化合物 208.1 的合成

[0596] 向化合物 D.1 (500mg, 1.77mmol) 在 AcOH (20ml) 中的搅拌的溶液中加入铁粉 (400mg, 7.27mmol)。将反应混合物在 60℃ 加热 2 小时。起始物质完全消耗 (经 TLC 确定) 后, 将反应混合物在硅藻土填料上滤过并用乙酸乙酯洗涤。将滤液减压浓缩, 并将粗物质用 NaHCO₃ 溶液 (100ml) 稀释并用乙酸乙酯 (3×20ml) 萃取。将合并的有机萃取物用水洗涤并经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到化合物 208.1 (350mg, 78.47%, 粗), 其为棕色固体, 其无需进一步纯化即可在下一步中使用。¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 7.94 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.50 (bs, 2H); LCMS m/z = 259 [M+1]。

[0597] 化合物 208.2 的合成

[0598] 在 0℃ 向化合物 208.1 (350mg) 在甲酸 (2.2ml) 中的搅拌的溶液中加入乙酸酐 (12ml) 并在室温搅拌 5 小时。起始物质完全消耗 (经 TLC 确定) 后, 将反应混合物减压浓缩得到化合物 208.2 (250mg, 64%), 其为白色固体, 其无需进一步纯化即可立即在下一步中使用。¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 9.37 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.25 (bs, 1H)。

[0599] 化合物 208.3 的合成

[0600] 将化合物 208.2 在甲苯 (10ml) 中溶解并用劳氏试剂 (260mg, 0.6428mmol) 处理。将反应混合物在 55℃ 加热 16 小时。起始物质完全消耗 (经 TLC 确定) 后, 将溶剂馏出, 将残留物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯层用 NaHCO₃ 水溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥并将溶剂蒸发。将粗物质经柱色谱法纯化得到化合物 140.3 (150mg, 65%)。¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 9.20 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.12 (s, 1H)。LCMS m/z = 217 [M+2]⁺。

[0601] 化合物 208.4 的合成

[0602] 使用化合物 208.3 如在前述方案 F 中所述制备化合物 208.4。¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 9.50 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 4.48-4.39 (m, 2H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 2H), 0.895 (t, J = 7.4Hz, 3H); LCMS m/z = 237 [M+1]。

[0603] 化合物 208.5 的合成

[0604] 使用化合物 208.4 如在前述方案 F 中所述制备化合物 208.5。¹H-NMR (D₂O, 500MHz) δ 9.45 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.67 (s, 1H)。

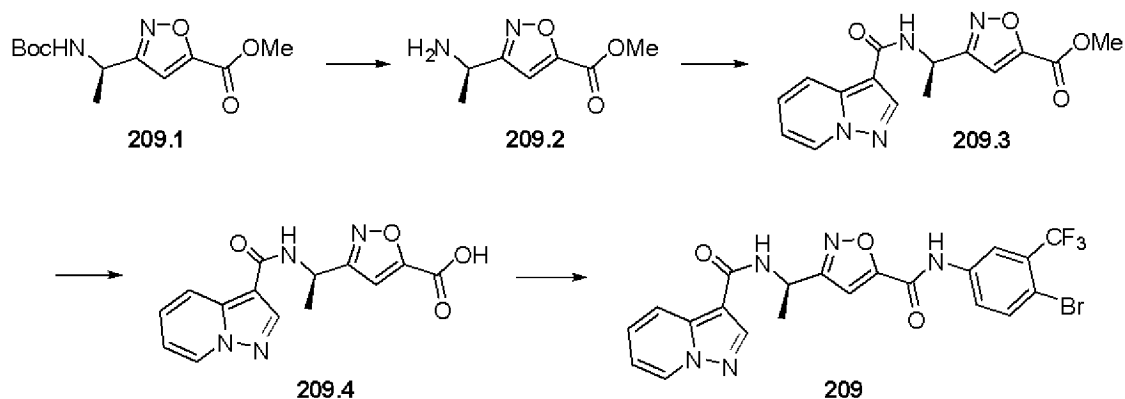
[0605] 实施例 208 的合成

[0606] 实施例 208 的化合物如在前述表 1 一般酰胺键偶联步骤中所述制备。¹H-NMR (DMSO-D₆, 500MHz) δ 10.45 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.21 (s, 1H),

5.39-5.37 (m, 1H), 1.64 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 450.1 [M+1]$ 。

[0607] 实施例 209

[0608]



[0609] 化合物 209.2 的合成

[0610] 将 3-(1-叔丁氧基羰基氨基-乙基)-异噁唑-5-羧酸甲酯 209.1 (10.19g, 37.7mmol) 和 4.0M 氯化氢在 1,4-二噁烷 (90mL) 中的混合物在 50℃ 搅拌 15 分钟。将反应混合物在真空下浓缩得到 7.91g 化合物 209.2, 其为固体, 其无需进一步纯化即可使用。¹H-NMR (300MHz, DMSO) δ 9.06 (bs, 3H), 7.61 (s, 1H), 4.65 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H)。

[0611] 化合物 209.3 的合成

[0612] 使用 H-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-羧酸如在前述表 1 一般酰胺键形成条件中所述的来制备化合物 209.3。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.53 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 8.32 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.0, 7.1\text{Hz}$, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.96 (t, $J = 6.7\text{Hz}$, 1H), 6.53 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 5.55 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.71 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H); LCMS $m/z = 314.6 [M+H]^+$ 。

[0613] 化合物 209.4 的合成

[0614] 向圆底烧瓶中装入化合物 209.3 (4.69g, 14.9mmol)、80mL 无水四氢呋喃和 80mL 水。将溶液在冰浴中冷却至 0℃ 并加入氢氧化锂一水合物 (0.751g, 17.9mmol)。将反应混合物在 0℃ 搅拌 3 小时。将挥发物在真空除去, 并将水层用 1.0N HCl 酸化至 pH 在 3 和 4 之间。将白色沉淀物滤过并真空干燥得到 4.49g 化合物 209.4, 其无需进一步纯化即可使用。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.77 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 8.64 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.47 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.07 (dt, $J = 6.9, 1.4\text{Hz}$, 1H), 5.37 (五重峰, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 3.40 (bs, 1H), 1.56 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 300.53 [M+H]^+$ 。

[0615] 实施例 209 的合成

[0616] 向小瓶中装入 (R)-3-(1-(H-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-甲酰氨基)乙基)异噁唑-5-羧酸 209.4 (30.03mg, 0.1mmol)、2-氯-1-甲基吡啶鎓碘化物 (33.2mg, 0.13mmol) 和无水 CH₂Cl₂ (1.5mL)。将反应混合物搅拌 10 分钟, 然后加入 4-溴-3-(三氟甲基)-苯胺 (31.2mg, 0.130mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (69.7uL, 0.40mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将粗反应混合物用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤, 并将水层用 CH₂Cl₂ (3×2mL) 萃取。将有机层收集, 合并, 并真空浓缩。将粗残留物经质量定向性制备性 HPLC (mass directed

preparatory HPLC) 纯化。经 LCMS 的最终分析与预期产物一致。LCMS $m/z = 522[M+1]$ 。

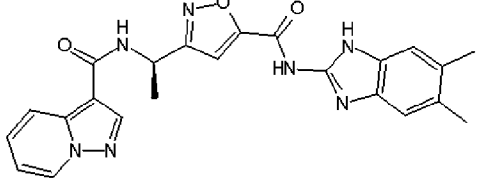
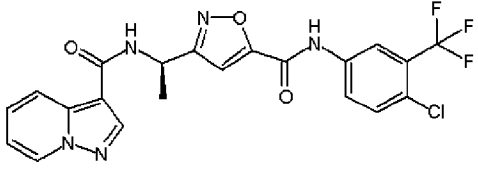
[0617] 表 7. 在表 7 中阐述的本发明的下述化合物如前述实施例 209 中所述制备。

[0618]

[0619]

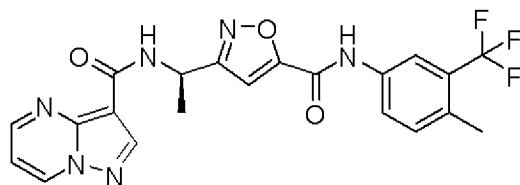
实施例	结构	表征数据
210		LCMS $m/z = 451$ [M+1]
211		LCMS $m/z = 416$ [M+1]
212		LCMS $m/z = 451$ [M+1]
213		LCMS $m/z = 394$ [M+1]
214		LCMS $m/z = 474$ [M+1]
215		LCMS $m/z = 436$ [M+1]
216		LCMS $m/z = 439$ [M+1]
217		LCMS $m/z = 460$ [M+1]
218		LCMS $m/z = 458$ [M+1].

[0620]

219		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.46 (s, 2H), 8.79 (d, <i>J</i> = 6.97 Hz, 1H), 8.58 - 8.70 (m, 2H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8.76 Hz, 1H), 7.38 - 7.62 (m, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.01 - 7.14 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.38 (t, <i>J</i> = 7.54 Hz, 1H), 2.26 (s, 6H), 1.58 (d, <i>J</i> = 7.06 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 444 [M+1].
220		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.18 (s, 1H), 8.88 (dt, <i>J</i> = 1.04, 6.97 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 2.45 Hz, 1H), 8.27 - 8.36 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.51 - 7.66 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.12 - 7.23 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 1.69 (d, <i>J</i> = 7.16 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 478 [M+1].

[0621] 实施例 221

[0622]

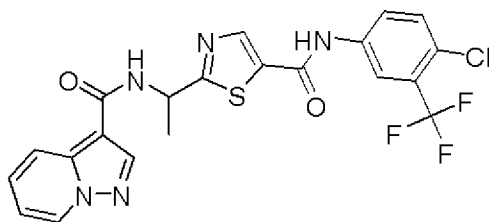


[0623] 实施例 221 的合成

[0624] 采用吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 -3- 羧酸如在前述实施例 209 中所述制备实施例 221 的化合物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.74-8.80 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.60-8.65 (m, 1H), 8.27-8.36 (m, 1H), 8.17 (宽单峰, 1H), 7.82 (宽单峰, 1H), 7.66-7.76 (m, 1H), 6.96-7.02 (m, 1H), 5.54-5.63 (m, 1H), 2.43 (d, *J* = 1.79Hz, 3H), 1.72 (d, *J* = 6.97Hz, 3H); LCMS *m/z* = 459 [M+1]。

[0625] 实施例 222

[0626]

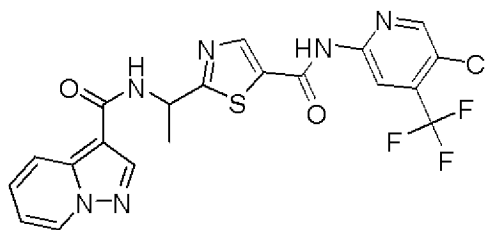


[0627] 实施例 222 的合成

[0628] 采用 H- 吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 -3- 羧酸和化合物 J.6 如在前述表 1 一般酰胺偶联步骤中所述制备实施例 222 的化合物。LCMS *m/z* = 494 [M+1]。

[0629] 实施例 223

[0630]

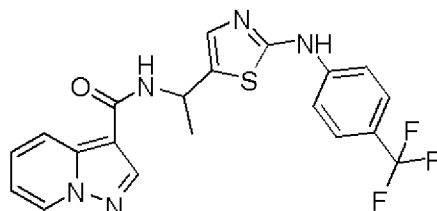


[0631] 实施例 223 的合成

[0632] 采用 H-吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3-羧酸和化合物 C.5 如在前述表 1 一般酰胺偶联步骤中所述制备实施例 223 的化合物。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.64 (dd, $J = 0.90, 6.95$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.21-8.27 (m, 1H), 7.48 (ddd, $J = 0.90, 6.95, 8.91$ Hz, 1H), 7.08 (td, $J = 1.33, 6.92$ Hz, 1H), 5.51-5.59 (m, 1H), 1.75 (d, $J = 7.07$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 495$ [M+1]。

[0633] 实施例 224

[0634]

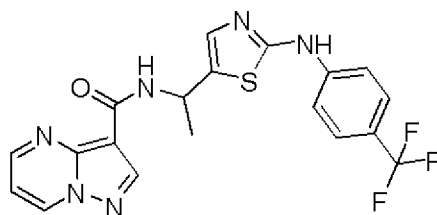


[0635] 实施例 224 的合成

[0636] 采用 H-吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3-羧酸和化合物 A.6 如在前述表 1 一般酰胺偶联步骤中所述制备实施例 224 的化合物。¹H-NMR (DMSO-D₆, 500MHz) δ 10.45 (s, 1H), 8.88 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.20-5.18 (m, 1H), 1.63 (d, $J = 7$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 431$ [M+1]。

[0637] 实施例 225

[0638]

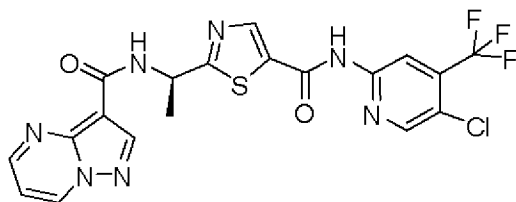


[0639] 实施例 225 的合成

[0640] 采用吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 -3-羧酸和化合物 A.6 如在前述表 1 一般酰胺偶联步骤中所述制备实施例 225 的化合物。¹H-NMR (DMSO-D₆, 500MHz) δ 10.45 (s, 1H), 9.26 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.78-7.75 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 2H), 5.39-5.35 (m, 1H), 1.63 (d, $J = 7$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 433$ [M+1]。

[0641] 实施例 226

[0642]

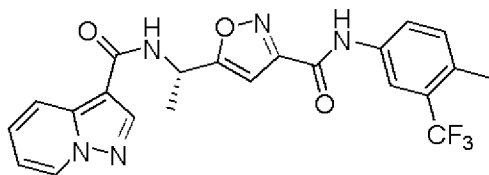


[0643] 实施例 226 的合成

[0644] 采用吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸和化合物 C.5 如在前述表 1 一般酰胺偶联步骤中所述制备实施例 226 的化合物。LCMS $m/z = 496[M+1]$ 。

[0645] 实施例 227

[0646]

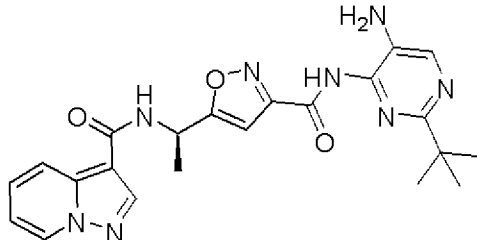


[0647] 实施例 227 的合成

[0648] 使用 4-甲基-3-三氟甲基-苯胺如在前述方案 H 和表 1 中所述制备实施例 227 的化合物。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.90 (s, 1H), 8.72–8.83 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.17 (m, 2H), 7.87–7.99 (m, 1H), 7.40–7.54 (m, 2H), 7.03–7.14 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.47 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.60 (m, 3H); LCMS $m/z = 458[M+1]$ 。

[0649] 实施例 228

[0650]

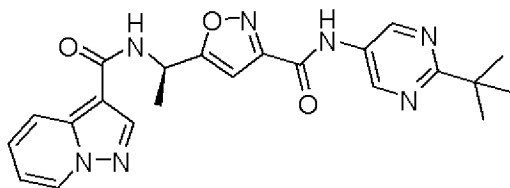


[0651] 实施例 228 的合成

[0652] 使用 2-叔丁基-嘧啶-4,5-二胺如在前述方案 H 和表 1 中所述制备实施例 228 的化合物。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.64 (d, $J = 6.90\text{Hz}$, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 8.91\text{Hz}$, 1H), 7.49 (ddd, $J = 1.07, 6.90, 8.91\text{Hz}$, 1H), 7.08 (td, $J = 1.07, 6.90\text{Hz}$, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.42–5.59 (m, 1H), 1.71 (d, $J = 7.15\text{Hz}$, 3H), 1.44 (s, 9H); LCMS $m/z = 449[M+1]$ 。

[0653] 实施例 229

[0654]



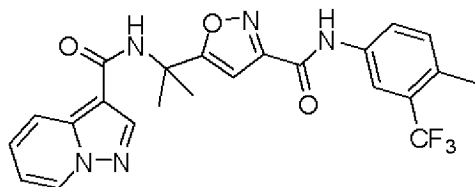
[0655] 实施例 229 的合成

[0656] 使用 2-叔丁基-嘧啶-5-胺如在前述方案 H 和表 1 中所述制备实施例 229 的化

合物。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.10 (s, 2H), 8.64 (d, $J = 7.07\text{Hz}$, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.97\text{Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J = 6.88, 8.97\text{Hz}$, 1H), 7.07 (td, $J = 1.33, 6.92\text{Hz}$, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.55 (d, $J = 7.10\text{Hz}$, 1H), 1.70 (d, $J = 7.07\text{Hz}$, 3H), 1.33-1.47 (m, 9H); LCMS $m/z = 434[\text{M}+1]$ 。

[0657] 实施例 230

[0658]

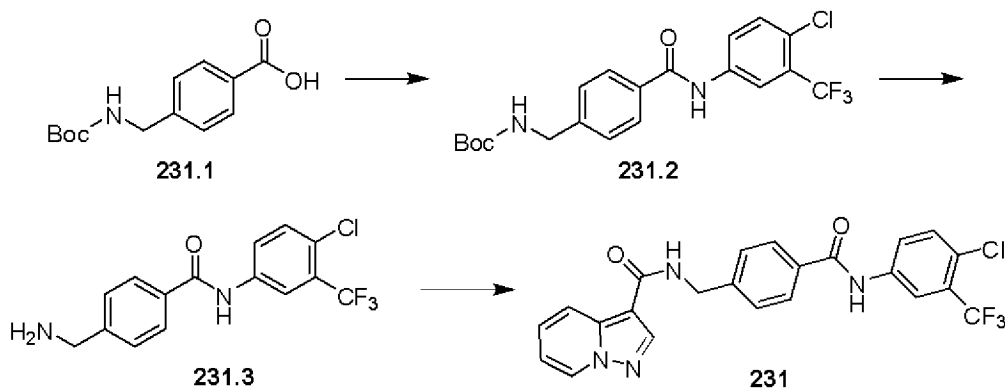


[0659] 实施例 230 的合成

[0660] 使用 1-羟基-2-甲基丙-2-基氨基甲酸叔丁酯和 4-甲基-3-三氟甲基-苯胺如在前述方案 H 和表 1 中所述制备实施例 230 的化合物。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.88 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 6.97\text{Hz}$, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 1.32\text{Hz}$, 1H), 7.91-7.99 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.00-7.13 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 2.40-2.45 (m, 3H), 1.77 (s, 6H); LCMS $m/z = 472[\text{M}+1]$ 。

[0661] 实施例 231

[0662]



[0663] 化合物 231.2 的合成

[0664] 使用 4-((叔丁氧基羰基氨基)甲基)苯甲酸和 4-氯-3-三氟甲基-苯胺如在前述实施例 209 中所述的来制备化合物 231.2。LCMS $m/z = 429[\text{M}+1]$ 。

[0665] 化合物 231.3 的合成

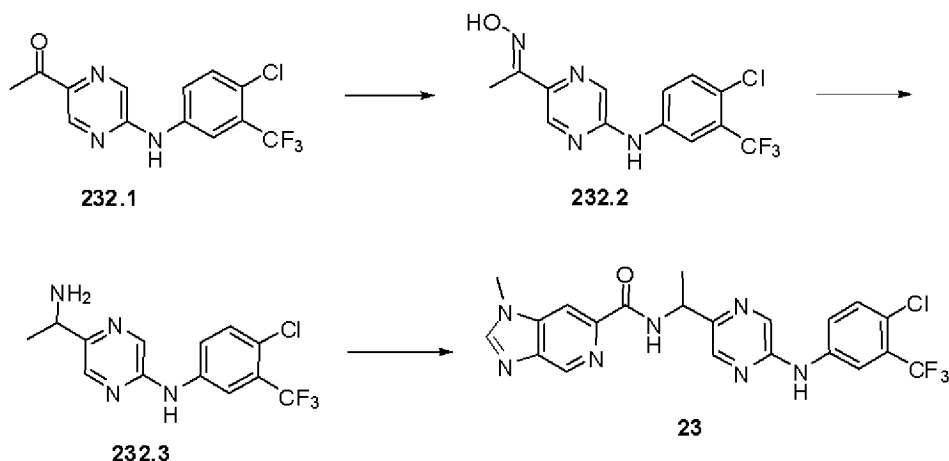
[0666] 化合物 231.3 如在前述表 1 一般氨基甲酸叔丁酯脱保护方法中所述的来制备。LCMS $m/z = 329[\text{M}+1]$ 。

[0667] 实施例 231 的合成

[0668] 使用 H-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-羧酸如在前述表 1 一般酰胺键偶联步骤中所述制备实施例 231 的化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.85 (t, $J = 5.96\text{Hz}$, 1H), 8.79 (d, $J = 7.03\text{Hz}$, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.91\text{Hz}$, 1H), 8.08-8.13 (m, 1H), 7.95 (d, $J = 8.28\text{Hz}$, 2H), 7.71 (d, $J = 8.91\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.54 (m, 3H), 7.01-7.11 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 5.90\text{Hz}$, 2H); LCMS $m/z = 473[\text{M}+1]$ 。

[0669] 实施例 232

[0670]



[0671] 化合物 232.1 的合成

[0672] 采用 4-氯-3-三氟甲基-苯胺如在前述方案 B 中所述制备化合物 232.1。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200MHz) δ 10.62 (bs, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.09 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), 2.50 (s, 3H)。

[0673] 化合物 232.2 的合成

[0674] 化合物 232.2 如在前述方案 A 中所述制备。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 2.26 (s, 3H)。

[0675] 化合物 232.3 的合成

[0676] 化合物 232.3 如在前述方案 A 中所述制备。LCMS $m/z = 300 [M+1]$ 。

[0677] 实施例 232 的合成

[0678] 实施例 232 的化合物如在前述表 1 一般酰胺偶联步骤中所述制备。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500MHz) δ 8.99 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 14.8\text{Hz}$, 2H), 8.28 (d, $J = 13.0\text{Hz}$, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 5.34 (q, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.66 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 476 [M+1]$ 。

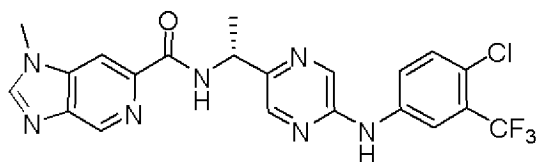
[0679] 表 8. 在表 8 中阐述的本发明的下述化合物如在前述实施例 232 中所述制备, 使用化合物 232.3 以及如在前述表 4 中所述制备的适当的羧酸。

[0680]

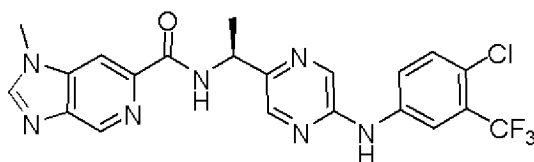
实施例	结构	表征数据
233		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 9.98 (s, 1H), 9.03 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 5.27- 5.21 (m, 1H), 4.42 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.53 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.41 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 490.3 [M+1].
234		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 10.01 (s, 1H), 9.05 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 4H), 7.93 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.29- 5.27 (m, 1H), 5.18- 5.15 (m, 1H), 2.77- 2.55 (m, 4H), 1.93- 1.91 (m, 2H), 1.53 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 516.2 [M+1].
235		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 9.01 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.75- 5.73 (m, 1H), 5.32 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 4.51 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 3.38 (m, 3H), 1.63 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 1.39 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 545 [M+1]

[0681] 实施例 236 和 237

[0682]



236



237

[0683] 实施例 236 和 237 的合成

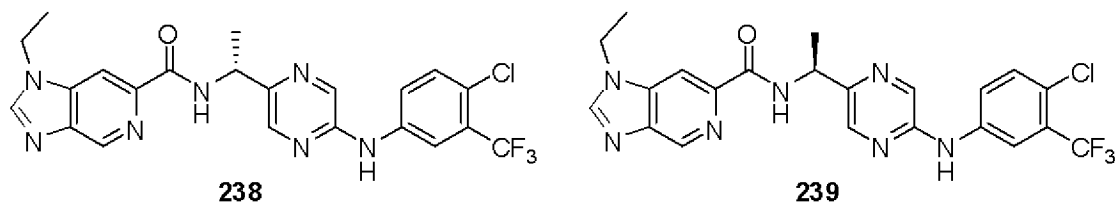
[0684] 实施例 236 和 237 由实施例 232 的化合物在 Chiralcel OJ-H(3×15cm, #17174) 上通过制备性手性超临界流体色谱法 (25% EtOH(0.1% Et₂NH)/100 巴 CO₂ 的等度洗脱, 流速 65mL/min, 注射体积 4mL 的 100mg/80mL MeOH/CH₂Cl₂ 溶液且经 220nm UV 检测进行监测) 来制备得到 32mg (> 99% ee) 的作为第一洗脱峰的实施例 236 以及 36mg (> 99% ee) 的作为第二洗脱峰的实施例 237。对映异构体纯度经分析性 SCF 色谱 Chiralcel OJ-H(25×0.46cm) (30% EtOH(0.1% Et₂NH)/100 巴 CO₂ 的等度洗脱, 流速 3mL/min 且经 220nm UV 检测进行监测) 来确定。

[0685] 实施例 236 :LCMS *m/z* = 476 [M+1]。分析性手性 SCFC Rt = 1.74 分钟。

[0686] 实施例 237 :LCMS *m/z* = 476 [M+1]。分析性手性 SCFC Rt = 2.42 分钟。

[0687] 实施例 238 和 239

[0688]



[0689] 实施例 238 和 239 的合成

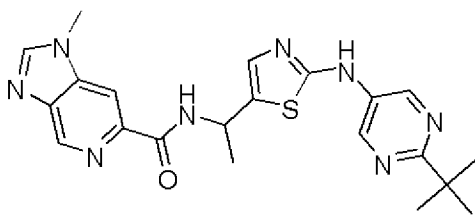
[0690] 实施例 238 和 239 由实施例 233 的化合物在 Chiralcel OJ-H(3×15cm, #17174) 上通过制备性手性超临界流体色谱法 (25% EtOH(0.1% Et₂NH)/100 巴 CO₂ 的等度洗脱, 流速 50mL/min, 注射体积 0.5mL 的 5mg/mL EtOH 溶液且经 220nm UV 检测进行监测) 来制备得到 29mg (> 99% ee) 的作为第一洗脱峰的实施例 238 以及 31mg (> 98% ee) 的作为第二洗脱峰的实施例 239。对映异构体纯度经分析性 SCF 色谱 Chiralcel OJ-H(25×0.46cm) (30% EtOH(0.1% Et₂NH)/100 巴 CO₂ 的等度洗脱, 流速 3mL/min 且经 220nm UV 检测进行监测) 来确定。

[0691] 实施例 238 :LCMS m/z = 437[M+1]。分析性手性 SCFC Rt = 1.44 分钟, 100% ee。

[0692] 实施例 239 :LCMS m/z = 437[M+1]。分析性手性 SCFC Rt = 1.81 分钟, 99.4% ee。

[0693] 实施例 240

[0694]

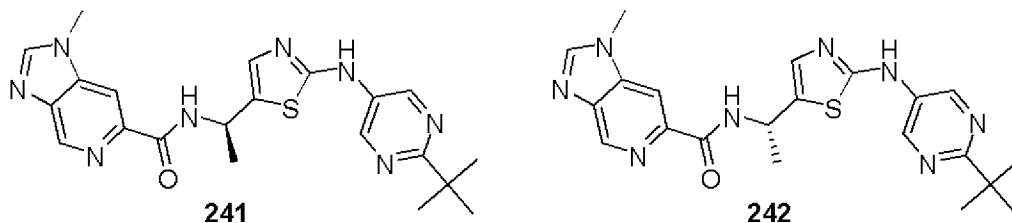


[0695] 实施例 240 的合成

[0696] 向反应小瓶中装入化合物 K. 4(10mg, 0.03mmol)、2-叔丁基-嘧啶-5-基胺 (20.1mg, 0.133mmol)、Pd₂dba₃ (8.1mg, 0.0089mmol)、Xantphos (9,9-二甲基-4,5-二(二苯基膦基)咕吨) (12mg, 0.021mmol)、碳酸铯 (30mg, 0.093mmol) 和无水 1,4-二噁烷 (2.0mL, 26mmol)。将混合物用氮气脱气 15 分钟, 接着在微波中在 145℃ 加热 60 分钟。将所得的混合物经 Gilson HPLC 纯化 (XBridge RP18 5μm 19mm×150mm 柱, 流速 24mL/min, 20% B (含有 0.1% TFA 的 MeCN) 至 70% B, 20 分钟) 得到 5.5mg 实施例 240 的 TFA 盐。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (d, J = 8.5Hz, 1H), 9.00 (d, J = 0.75Hz, 1H), 8.97 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.40 (d, J = 1.0Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.0Hz, 1H), 5.36 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.64 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.32 (s, 9H); LCMS m/z = 437[M+1]。

[0697] 实施例 241 和 242

[0698]



[0699] 实施例 241 和 242 的合成

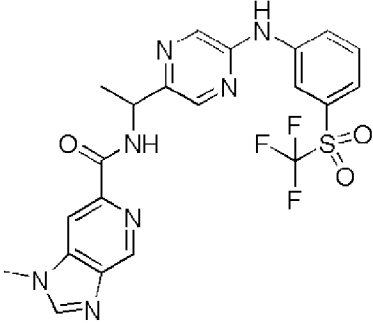
[0700] 实施例 241 和 242 的化合物如在实施例 135 中所述通过制备性手性超临界流体色谱法来制备。

[0701] 实施例 241 :LCMS $m/z = 437 [M+1]$ 。分析性手性 SCFC $R_t = 5.24$ 分钟。

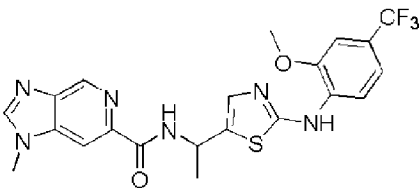
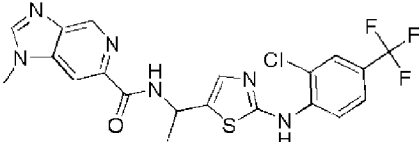
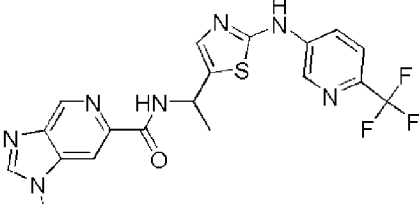
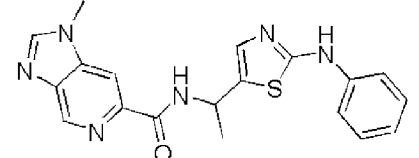
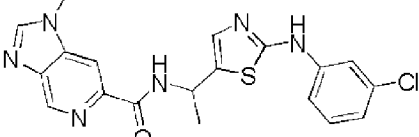
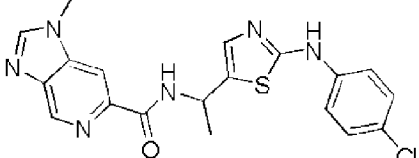
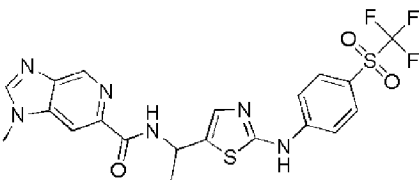
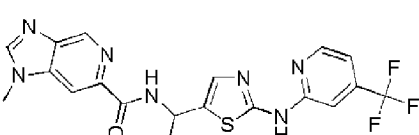
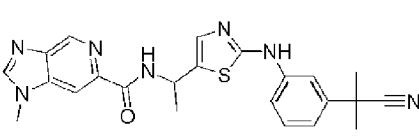
[0702] 实施例 242 :LCMS $m/z = 437 [M+1]$ 。分析性手性 SCFC $R_t = 6.08$ 分钟。

[0703] 表 9. 在表 9 中阐述的本发明的下述化合物如在前述实施例 240 中所述制备, 使用化合物 K. 4 或者 L. 4 以及适当的芳基胺或者杂芳基胺。

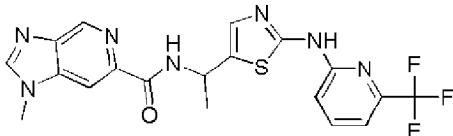
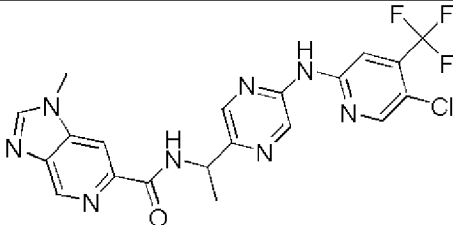
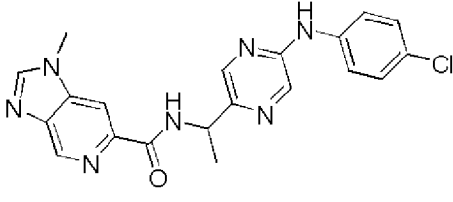
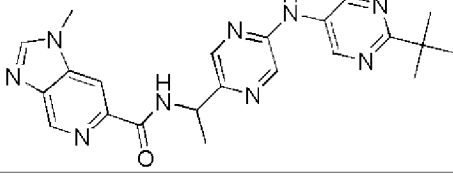
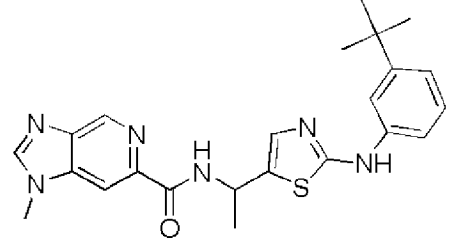
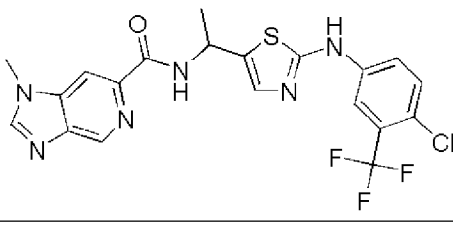
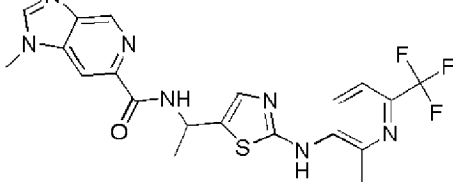
[0704]

实施例	结构	表征数据
243		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ 8.98 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 5.34 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 1.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 506 [M+1]$.

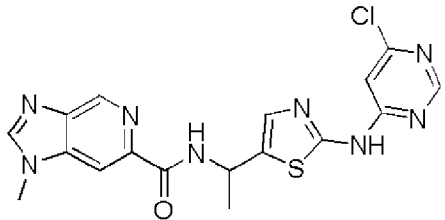
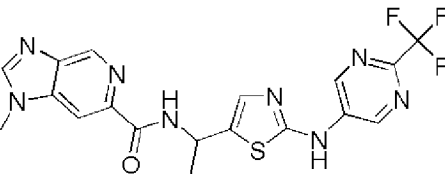
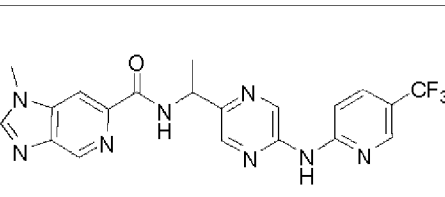
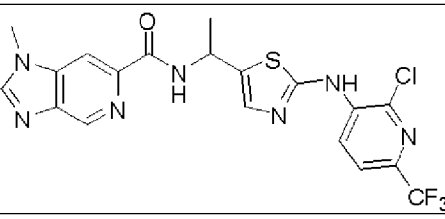
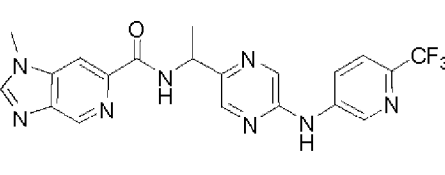
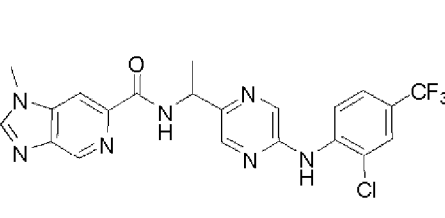
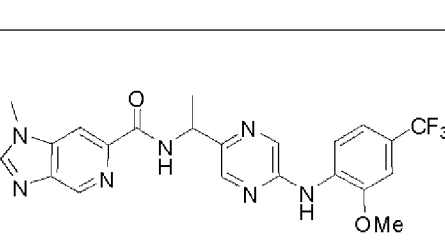
[0705]

244		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 9.72 (s, 1H), 9.03 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 11 Hz, 2H), 5.37-5.34 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.62 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 477 [M+1].
245		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 8.94 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.35-5.34 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.62 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 481 [M+1].
246		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz) δ 8.96 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.42-8.38 (m, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.49-5.48 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 1.74 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 448 [M+1].
247		LCMS <i>m/z</i> 379 [M+1]
248		LCMS <i>m/z</i> = 413 [M+1]
249		LCMS <i>m/z</i> = 413 [M+1]
250		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 10.99 (s, 1H), 9.13 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 2H), 7.94 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 5.41-5.38 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.65 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 511 [M+1].
251		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz) δ 8.97 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1H), 5.54-5.52 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 1.76 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 448 [M+1].
252		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz) δ 8.96 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.46-5.45 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 1.72 (d, <i>J</i> =

[0706]

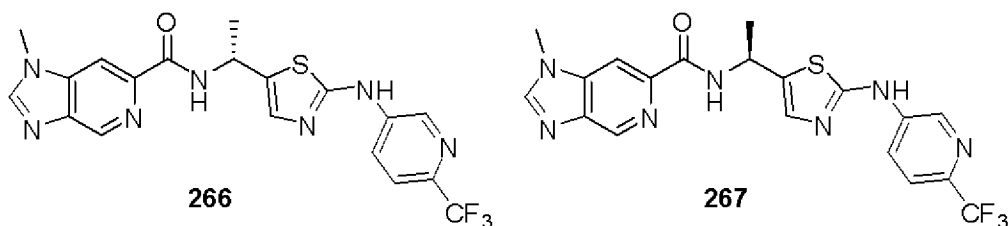
		6.5 Hz, 3H), 1.71 (s, 6H); LCMS m/z = 446 [M+1].
253		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz) δ 11.75-11.72 (bs, 1H), 9.05 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.17 (d, J = 10 Hz, 1H), 5.44-5.42 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.66 (d, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS m/z = 448 [M+1].
254		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ 9.0 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.42-8.41 (m, 2H), 8.39 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 5.36-5.34 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 1.64 (d, J = 7 Hz, 3H); LCMS m/z = 477 [M+1].
255		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ 9.02 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.25-5.23 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.63 (d, J = 7 Hz, 3H); LCMS m/z = 408.1 [M+1].
256		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ 9.08 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 5.34-5.32 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.65 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.38 (s, 9H); LCMS m/z = 432.2 [M+1].
257		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz) δ 9.93 (s, 1H), 9.0 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.36-5.33 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.25 (s, 9H); LCMS m/z = 435.3 [M+1].
258		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ 8.96 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.50-5.49 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.75 (d, J = 7 Hz, 3H); LCMS m/z = 481 [M+1].
259		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ 8.98 (s, 1H), 8.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.41 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.50-5.49 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.75 (d, J = 7 Hz, 3H); LCMS m/z = 462 [M+1].

[0707]

260		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz) δ 8.96 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.50-5.49 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.75 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 415 [M+1].
261		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz) δ 9.23 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 5.54-5.52 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.78 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 449 [M+1].
262		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz) δ 9.10 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 5.48-5.46 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.63 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 443 [M+1].
263		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz) δ 9.04 (bs, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.36-5.32 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.71 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 482 [M+1].
264		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 9.01 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 2H), 8.35-8.32 (m, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 5.29-5.28 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.57 (d, <i>J</i> = 7.0, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 443 [M+1].
265a		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 9.14 (s, 1H), 9.08 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.36-8.34 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 5.31-5.28 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.55 (d, <i>J</i> = 7.0, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 476 [M+1].
265b		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 9.04 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.99 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.28-5.25 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 1.53 (d, <i>J</i> = 7.0, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 472 [M+1].

[0708] 实施例 266 和 267

[0709]



[0710] 实施例 266 和 267 的合成

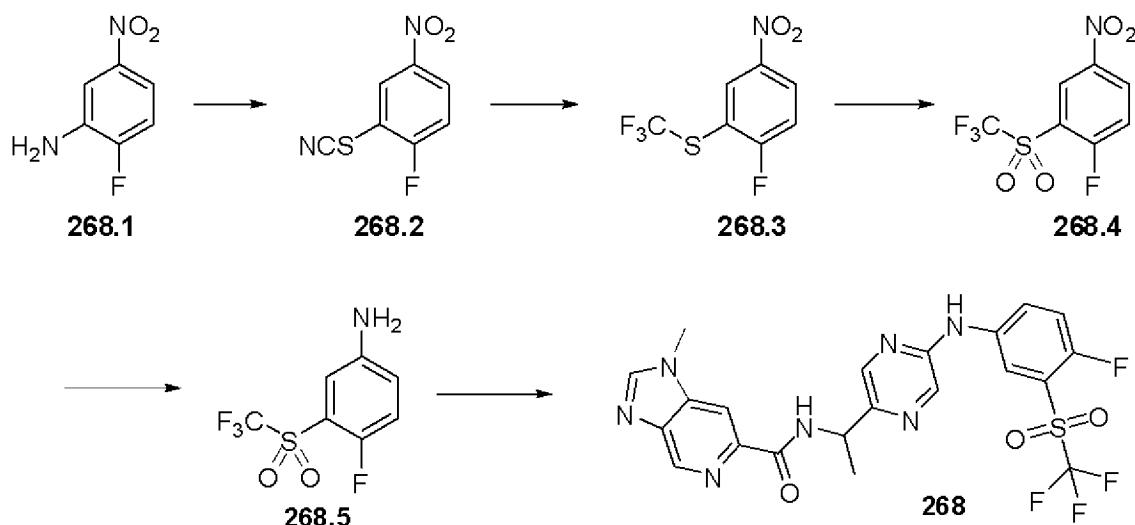
[0711] 实施例 266 和 267 由实施例 246 的化合物在 Chiralpak IC(3×15cm) 上通过制备性手性超临界流体色谱法 (40% EtOH(0.1% Et₂NH)/100 巴 CO₂ 的等度洗脱, 流速 85mL/min, 注射体积 0.8mL 的 10mg/mL MeOH 溶液且经 220nm UV 检测进行监测) 来制备得到 36mg (> 99% ee) 的作为第一洗脱峰的实施例 266 以及 34mg (> 98% ee) 的作为第二洗脱峰的实施例 267。对映异构体纯度经分析性 SCF 色谱 Chiralpak IC(15×0.46cm) (40% EtOH(0.1% Et₂NH)/100 巴 CO₂ 的等度洗脱, 流速 3mL/min 且经 220nm UV 检测进行监测) 来确定。

[0712] 实施例 266 :LCMS $m/z = 448[M+1]$ 。分析性手性 SCFC $R_t = 3.72$ 分钟, 99.2% ee。

[0713] 实施例 267 :LCMS $m/z = 448[M+1]$ 。分析性手性 SCFC $R_t = 4.17$ 分钟, 99.0% ee。

[0714] 实施例 268

[0715]



[0716] 化合物 268.2 的合成

[0717] 历时 20 分钟在 0℃ 向化合物 268.1 (1.0g, 6.41mmol) 在 4.2g 浓 H₂SO₄ 中的搅拌的溶液中加入 NaNO₂ (1.5g (0.023mol) 在 5mL H₂O 中), 接着在 0℃ 加入 CuSO₄ (2.9g (0.018mol) 在 16mL H₂O 中) 和 FeSO₄ (5.2g (0.035mol) 在 10mL H₂O 中)。历时 2 小时在 0℃ 将 KSCN (1.2g (0.013mol) 在 5mL H₂O 中) 加入至反应混合物。将所得的反应混合物在室温搅拌 2 小时。起始物质完全消耗 (经 TLC 确定) 后, 将所得的反应混合物经硅藻土填料滤过并将滤液用 CH₂Cl₂ 萃取。将有机层用水 (20mL) 洗涤并经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗物质经柱色谱法纯化 [硅胶 (60-120 目, 40g), 20mm 直径, 350mm 长度, 梯度 (5-10% EtOAc/ 己烷)] 得到化合物 268.2 (100mg, 7%), 其为淡黄色液体。¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz)

δ 8.58–8.56 (m, 1H), 8.37–8.34 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 8.5 Hz, 1H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 164.32, 162.24, 144.88, 127.54, 117.50, 115.01, 107.1; ^{19}F -NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ -98.22。

[0718] 化合物 268.3 的合成

[0719] 在 0℃ 向化合物 268.2 (1.0g, 0.0041mol) 在 THF (10ml) 中的搅拌的溶液中加入 TMS-CF_3 (2.3g, 0.0166mol) 和四丁基氟化铵 (433mg, 0.00166mol)。将所得的反应混合物在室温搅拌 4 小时。起始物质完全消耗 (经 TLC 确定) 后, 将反应混合物用水 (15ml) 淬灭并用 EtOAc (2×10ml) 萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗物质经柱色谱法纯化 [硅胶 (60–120 目, 20g) 20mm 直径, 300mm 长度且用 (5% EtOAc/ 己烷) 洗脱] 得到化合物 268.3 (500mg, 50%), 其为淡黄色液体。 ^1H -NMR (CD_3OD , 200 MHz) δ 8.64–8.61 (m, 1H), 8.55–8.50 (m, 1H), 7.40 (dd, $J = 7.6$ Hz, 7.4 Hz, 1H); LCMS m/z 243.3 [M+1]。

[0720] 化合物 268.4 的合成

[0721] 在室温向化合物 268.3 (500mg, 0.0021mol) 在 H_2SO_4 (2.5ml, 0.010mol) 中的搅拌的溶液中加入 CrO_3 (1g, 0.010mol)。将所得的反应混合物在室温搅拌 2 小时。起始物质完全消耗 (经 TLC 确定) 后, 将所得的反应混合物用冷水 (5ml) 淬灭并用 EtOAc (2×10ml) 萃取。将有机层用水 (20ml) 洗涤并经无水硫酸钠干燥并减压蒸发得到化合物 268.4 (300mg, 53%), 其为淡黄色液体。 ^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 8.96–8.91 (m, 1H), 8.78–8.70 (m, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.8$ Hz, 8.6 Hz, 1H); ^{19}F -NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ -77.82, -93.68。

[0722] 化合物 268.5 的合成

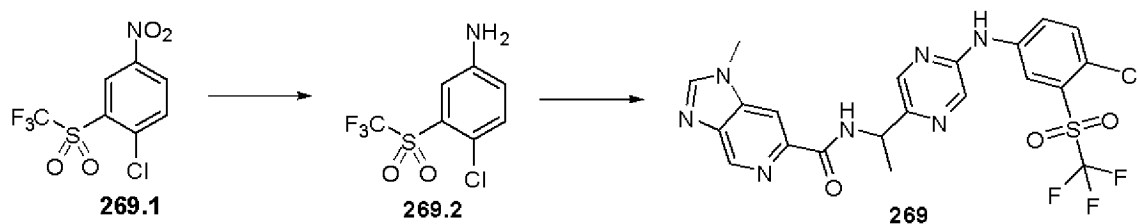
[0723] 向化合物 268.4 (500mg, 0.0017mol) 在乙酸 (5ml) 中的溶液中加入铁屑 (484mg, 0.0087mol)。将所得的反应混合物在 70℃ 搅拌 16 小时。起始物质完全消耗 (经 TLC 确定) 后, 将反应混合物馏出, 将粗物质用水 (20ml) 淬灭并用 CH_2Cl_2 (2×20ml) 萃取。将合并的有机层用水 (20ml) 洗涤并经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸发得到化合物 268.5 (180mg, 40%), 其为淡黄色液体。 ^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 7.29 (bs, 1H), 7.04 (bs, 1H), 6.74–6.68 (m, 1H), 4.01–3.82 (bs, 1H)。

[0724] 实施例 268 的合成

[0725] 使用化合物 L.4 如在前述实施例 240 中所述制备实施例 268 的化合物。 ^1H -NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ 8.97 (s, 1H), 8.58–8.57 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19–8.15 (m, 1H), 7.44–7.40 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.33–5.32 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.64 (d, $J = 7$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 524$ [M+1]。

[0726] 实施例 269

[0727]



[0728] 化合物 269.2 的合成

[0729] 使用化合物 269.1 如在前述实施例 268 中所述的来制备化合物 269.2。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.29 (bs, 1H), 7.04 (bs, 1H), 6.74–6.68 (m, 1H), 4.01–3.82 (bs, 1H)。

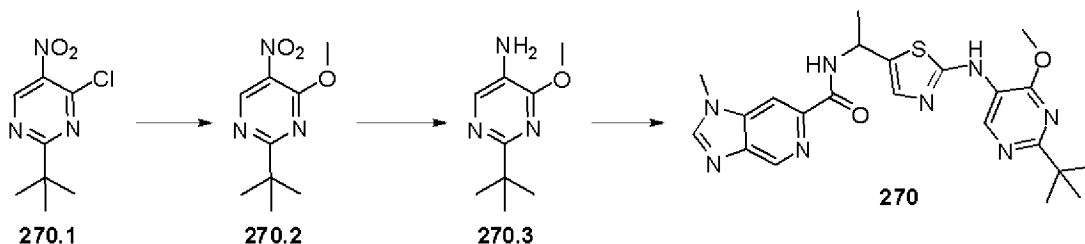
[0730] 实施例 269 的合成

[0731] 使用化合物 L.4 如在前述实施例 240 中所述制备实施例 269 的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500MHz) δ 9.0 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 5.37–5.35 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.67 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 540$ [M+1]。

[0732] 实施例 270

[0733]



[0734] 化合物 270.2 的合成

[0735] 在密封管中向化合物 270.1 (1g, 4.6mmol, W02006065703) 在 MeOH (3ml) 中的溶液中加入三乙胺 (1ml, 2 当量) 并在 80℃ 搅拌 2 小时。起始物质完全消耗 (经 TLC 确定) 后, 将反应混合物冷却至室温并减压蒸发。将粗物质用水 (15ml) 稀释并用 EtOAc (2×15ml) 萃取。将合并的有机层用盐水溶液洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。将溶剂减压蒸发得到化合物 270.2 (700mg, 71%), 其为黄色油状物。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) : δ 9.12 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 1.41 (s, 9H). LCMS $m/z = 212$ [M+1]。

[0736] 化合物 270.3 的合成

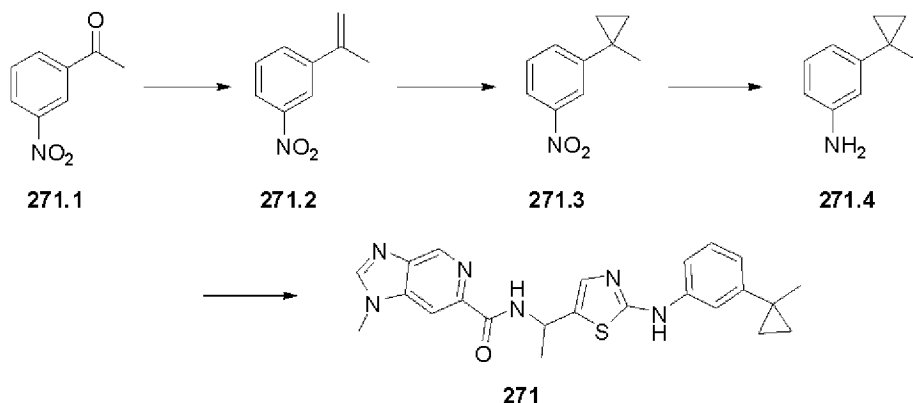
[0737] 在 0℃ 向化合物 270.2 (500mg, 0.0023mol) 在 1,4-二噁烷:水 (6ml, 1:1) 中的溶液中加入连二硫酸钠 (1g, 0.0057mol) 和 Na_2CO_3 (645mg, 0.0053mol) 并在 0℃ 搅拌 3 小时。起始物质完全消耗 (经 TLC 确定) 后, 将反应混合物用水 (10ml) 稀释, 并用乙酸乙酯 (2×20ml) 萃取。将合并的有机层用盐水溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并减压浓缩。将粗物质经柱色谱法纯化 [硅胶 (60–120 目; 30g), 梯度 5–15% EtOAc/己烷] 得到化合物 270.3 (80mg, 18% 收率), 其为白色固体。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.91 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.65 (bs, 2H), 1.35 (s, 9H); LCMS $m/z = 182$ [M+1]。

[0738] 实施例 270 的合成

[0739] 在 0℃ 向 NaH (31mg, 0.0012mol) 在无水 1,4-二噁烷 (4ml) 中的混悬液中加入化合物 270.3 (112mg, 0.00062mol) 并搅拌 20 分钟。然后加入化合物 K.4 (100mg, 0.000031mol) 并在 110℃ 加热 5 小时。起始物质完全消耗 (经 TLC 确定) 后, 将反应混合物冷却至室温, 用水 (5ml) 稀释, 并用 EtOAc (2×10ml) 萃取。将合并的有机层用盐水溶液洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。将溶剂减压蒸发。将所得的粗物质经柱色谱法纯化 [硅胶 (60–120 目; 20g), 梯度 5–15% 异丙醇/ CH_2Cl_2] 得到实施例 270 (42mg, 37%), 其为灰白色固体。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500MHz) δ 9.31 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.46–5.45 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 1.72 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 1.37 (s, 9H); LCMS $m/z = 467$ [M+1]。

[0740] 实施例 271

[0741]



[0742] 化合物 271.2 的合成

[0743] 在 -10°C 向甲基三苯基磷溴化物 (16.2g, 45.41mmol) 在无水的 THF (100mL) 中的搅拌的溶液中缓慢加入叔丁醇钾 (5.1g, 45.41mmol) 并将反应混合物在 -10°C 搅拌 30 分钟。在 -10°C 加入 3-硝基-苯乙酮 271.1 (5.0g, 30.3mmol) 在无水的 THF (10mL) 中的溶液并将反应混合物在室温搅拌 1 小时。反应完成后, 将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用 EtOAc 萃取两次。将合并的有机层用水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将得到的粗化合物经柱色谱法纯化 (使用 100% 己烷 (梯度) 至 2% EtOAc/己烷作为洗脱剂)。得到化合物 271.2 (3g, 60%), 其为黄色液体。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.3 (s, 1H), 8.1-8.2 (d, 1H), 7.75-7.8 (d, 1H), 7.5 (t, 1H), 5.5 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 2.2 (s, 3H)。

[0744] 化合物 271.3 的合成

[0745] 在氮气气氛下在 0°C 向化合物 271.2 (3.0g, 18.4mmol) 在无水的 1,2-乙烷二氯化物 (60mL) 中的搅拌的溶液中加入二乙基锌 (46mL, 1M 在己烷中的溶液) 和二碘甲烷 (7.42mL, 92mmol)。将反应混合物在 0°C 搅拌 0.5 小时并在室温搅拌 2 小时。将反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭并用 CH_2Cl_2 萃取两次。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残留物经过滤柱纯化得到 1.5g 化合物 271.3 和起始物质的 2 : 1 混合物。将该混合物在 1 : 1 THF : H_2O (10mL) 中吸收, 并用 OsO_4 (催化量的) 和 NMO (1.1g, 9.2mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌 12 小时。将反应混合物用水稀释, 用 EtOAc 萃取, 干燥并浓缩。将残留物经柱色谱法纯化 (使用己烷) 得到 0.9g 化合物 271.3 (27%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.1 (s, 1H), 8.0-8.1 (d, 1H), 7.5-7.6 (d, 1H), 7.4-7.5 (t, 1H), 1.45 (s, 3H), 0.95-1.0 (m, 2H), 0.9-0.95 (m, 2H)。

[0746] 化合物 271.4 的合成

[0747] 向化合物 271.3 (1.8g, 10.1mmol) 在 1 : 1 MeOH : 水 (20mL) 中的搅拌的溶液中加入连二硫酸钠 (4.42g, 25.4mmol) 和碳酸钠 (2.69g, 25.4mmol), 并在室温搅拌 2 小时。反应完全后, 将反应挥发物真空除去并将水层酸化并用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将得到的粗化合物经柱色谱法纯化 (使用 EtOAc 3-4% 在己烷中的溶液作为洗脱剂)。得到化合物 271.4 (700mg, 46%), 其为棕色液体。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.1-7.2 (t, 1H), 6.65-6.8 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.5-6.6 (d, 1H), 3.4-3.8 (bs, 2H, D₂O 可交换的), 1.4 (s, 3H), 0.95-1.0 (m, 2H), 0.9-0.95 (m, 2H); LCMS m/z 148 [M+1]。

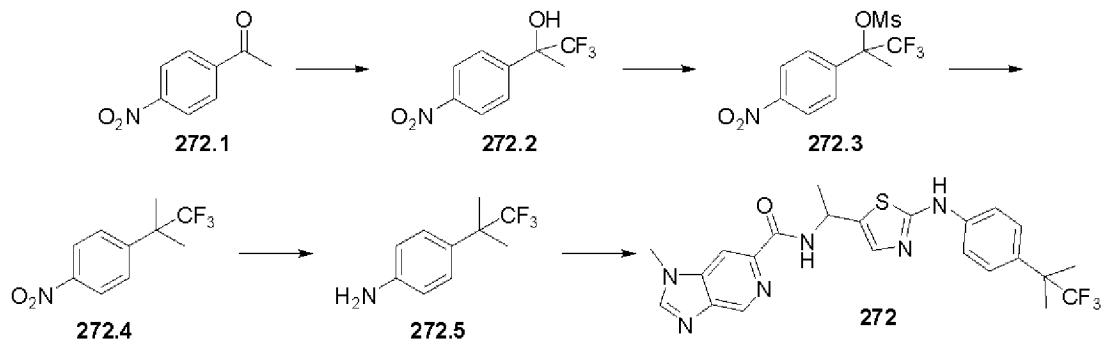
[0748] 实施例 271 的合成

[0749] 实施例 271 的化合物如在前述实施例 240 中所述的来制备。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 ,

500MHz) δ 9.92 (s, 1H), 9.0 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.13 (m, 2H), 6.77 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 5.34-5.32 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.63 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 1.34 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H), 0.78 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 2H), 0.73-0.71 (m, 2H); LCMS $m/z = 433.1 [M+1]$ 。

[0750] 实施例 272

[0751]



[0752] 化合物 272.2 的合成

[0753] 在 0°C 向化合物 272.1 (20g, 0.12mol) 在 THF (200ml) 中的搅拌的溶液中加入 TMS-CF_3 (53ml, 0.18mol)、TBAF (60ml, 3 体积), 并将所得的反应混合物在室温搅拌 1 小时。起始物质完全消耗 (经 TLC 确定) 后, 将挥发物减压除去。将粗物质用水 (100ml) 淬灭并用 EtOAc ($2 \times 100\text{ml}$) 萃取。将合并的有机层洗涤, 经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸发得到化合物 272.2 (20g, 70%), 其为红色浆状物, 其无需进一步纯化即可在下一步中使用。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.31 (d, $J = 12\text{Hz}$, 2H), 7.78 (d, $J = 12\text{Hz}$, 2H), 3.25 (bs, 1H), 1.83 (s, 3H)。

[0754] 化合物 272.3 的合成

[0755] 在 0°C 向化合物 272.2 (20mg, 0.085mol) 在 CH_2Cl_2 (200ml) 中的搅拌的溶液中加入三乙胺 (15.9ml, 0.011mol) 和甲磺酰氯 (10.7mg, 0.093mol)。将反应混合物在室温搅拌 2 小时。起始物质完全消耗 (经 TLC 确定) 后, 将反应混合物用水 (100ml) 淬灭并用 CH_2Cl_2 ($2 \times 100\text{ml}$) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸发。将粗残留物经柱色谱法纯化 [硅胶 (60-120 目, 300g), 梯度 (6-17% EtOAc/ 己烷)] 得到化合物 272.3 (22mg, 83%), 其为红色固体。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.25 (d, $J = 13\text{Hz}$, 2H), 7.76 (d, $J = 13\text{Hz}$, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

[0756] 化合物 272.4 的合成

[0757] 在 0°C 将化合物 272.3 (5g, 0.022mol) 在环己烷: CH_2Cl_2 (65ml, 3 : 1) 中的溶液用 $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ (9.6ml, 0.134mol) 处理。将所得的反应混合物在 60°C 搅拌 5 小时。起始物质完全消耗 (经 TLC 确定) 后, 将反应混合物冷却至室温并用冰冷的水 (50ml) 淬灭, 并用 CH_2Cl_2 ($2 \times 50\text{ml}$) 萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸发。将粗物质经柱色谱法纯化 [硅胶 (60-120 目, 50g), (己烷)] 得到化合物 272.4 (800mg, 21%, 3.01% HPLC 纯度), 其为红色油状物。将该物质进一步经制备性反相 HPLC 纯化得到化合物 272.4 (30mg)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.29 (d, $J = 12\text{Hz}$, 2H), 7.56 (d, $J = 12\text{Hz}$, 2H), 2.05 (s, 6H)。

[0758] 化合物 272.5 的合成

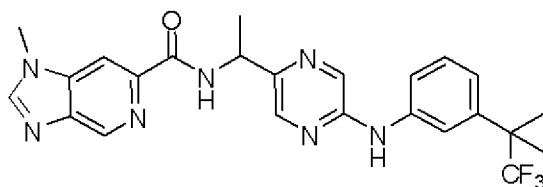
[0759] 将化合物 272.4 (600mg, 0.0025mol) 在甲醇 (6ml) 中的溶液用 10% Pd/C (60mg, 10mol%) 处理, 并在氢气球压力下在室温搅拌 5 小时。起始物质完全消耗 (经 TLC 确定) 后, 将混合物经硅藻土垫滤过, 将其用 EtOAc (20ml) 洗涤。将滤液减压蒸发并将粗物质经柱色谱法纯化 [硅胶 (60-120 目, 20g), 梯度 (6-18% EtOAc/ 己烷)] 得到化合物 272.5 (250mg, 50% 收率, 56% HPLC 纯度), 其为红色油状物。¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 7.19 (d, J = 11Hz, 2H), 6.58 (d, J = 11Hz, 2H), 5.10 (bs, 2H), 1.43 (s, 6H). LCMS m/z 204.1 [M+1]。

[0760] 实施例 272 的合成

[0761] 实施例 272 的化合物如在前述实施例 240 中所述的来制备。¹H-NMR (CD₃OD, 500MHz) : δ 8.98 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.42-5.41 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.73 (d, J = 7Hz, 3H), 1.57 (s, 6H). LCMS m/z = 489 [M+1]。

[0762] 实施例 273

[0763]

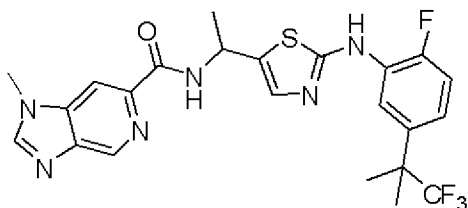


[0764] 实施例 273 的合成

[0765] 使用 1-(3-硝基苯基)乙酮如在实施例 272 中所述制备实施例 273 的化合物。¹H-NMR (CD₃OD, 500MHz) δ 8.97 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.5Hz, 1H), 5.30-5.29 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.63 (d, J = 7Hz, 3H), 1.57 (s, 6H); LCMS m/z = 484 [M+1]。

[0766] 实施例 274

[0767]

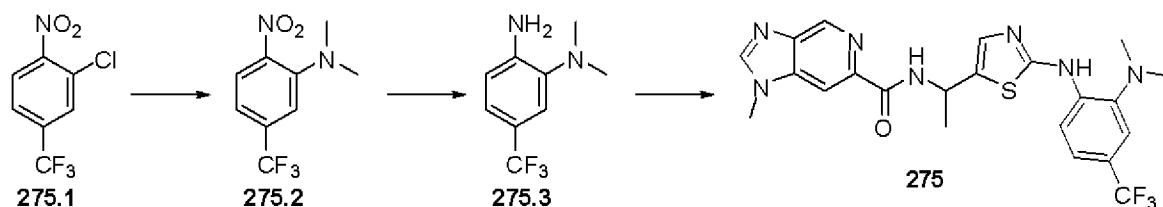


[0768] 实施例 274 的合成

[0769] 使用 1-(4-氟-3-硝基苯基)乙酮如在前述实施例 272 中所述制备实施例 274 的化合物。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.91 (s, 1H), 8.45-8.42 (m, 2H), 7.22 to 7.13 (m, 3H), 5.43-5.41 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.76-2.74 (d, 3H), 1.58 (s, 6H); LCMS m/z = 507 [M+1]。

[0770] 实施例 275

[0771]



[0772] 化合物 275.2 的合成

[0773] 在密封管中向 2-氯-1-硝基-4-(三氟甲基)苯 275.1 (200mg, 0.00088mol) 在 THF (0.4ml) 中的搅拌的溶液中加入二甲胺 (0.2ml, 0.0041mol) 并将反应混合物在 100℃ 搅拌 16 小时。起始物质完全消耗 (经 TLC 确定) 后, 将反应混合物冷却至室温并将挥发物减压蒸发。将粗物质用水 (15ml) 稀释并用 EtOAc (2×15ml) 萃取。将合并的有机层用盐水溶液洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩。将残留物经制备性 TLC 纯化得到化合物 275.2 (160mg, 77%), 其为黄色浆状物。¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 7.83 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.8Hz, 1H), 2.94 (s, 6H), LCMS m/z 216 [M+1-F]。

[0774] 化合物 275.3 的合成

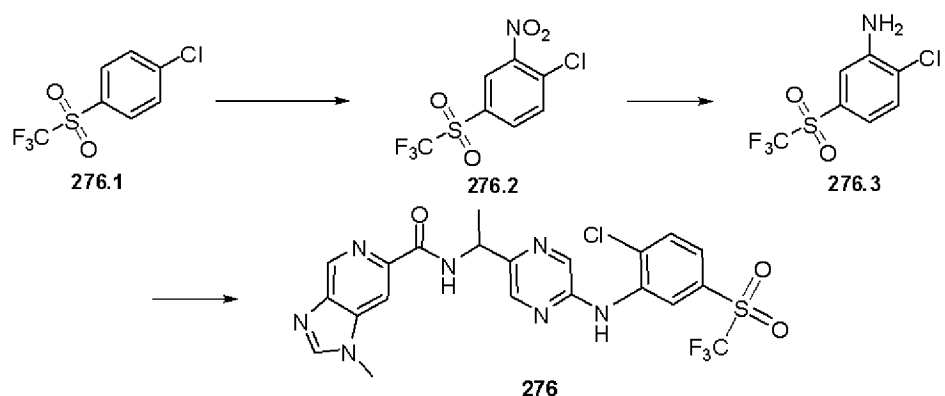
[0775] 在室温向化合物 275.2 (800mg, 0.0034mol) 在甲醇 (1.6ml) 中的溶液中加入 10% Pd/C (50mg, 0.0057mol) 并在氢气球压力下在室温搅拌 16 小时。起始物质完全消耗 (经 TLC 确定) 后, 将反应混合物经硅藻土滤过, 用 MeOH 淋洗。将滤液减压浓缩。将粗物质经柱色谱法纯化 [硅胶 (60-120 目; 40g), 梯度 2-4% EtOAc/己烷] 得到化合物 275.3 (650mg, 93% 收率), 其为棕色浆状物。LCMS m/z = 205 [M+1]。

[0776] 实施例 275 的合成

[0777] 实施例 275 的化合物如在前述实施例 240 中所述的来制备。¹H-NMR (DMSO-D₆, 500MHz) δ 9.53 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.46 (d, J = 7.5Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.34 (d, J = 9.5Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.37-5.35 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.61 (s, 6H), 1.63 (d, J = 7.0Hz, 3H); LCMS m/z = 490.2 [M+1]。

[0778] 实施例 276

[0779]



[0780] 化合物 276.2 的合成

[0781] 向化合物 276.1 (500mg, 0.002049mol) 在发烟硫酸 (Oleum) (2.5g, 0.014mol) 中的搅拌的溶液中加入发烟 HNO₃ (5ml)。将所得的反应混合物在 100℃ 搅拌 24 小时。起始物质完全消耗 (经 TLC 确定) 后, 将反应混合物用水 (10ml) 淬灭并将其用 CH₂Cl₂ (2×10ml) 萃取。将有机层用水 (20ml) 洗涤并经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗物质经柱色谱法纯

化 [硅胶 (60-120 目, 40g), 30mm 直径, 500mm 长度, 梯度 (5-15% EtOAc/ 己烷)] 得到化合物 276.2 (2g, 24%), 其为无色液体。¹H-NMR(CDCl₃, 500MHz) δ 8.53(bs, 1H), 8.19-8.14(m, 1H), 7.94(d, J = 8.8Hz, 1H)。

[0782] 化合物 276.3 的合成

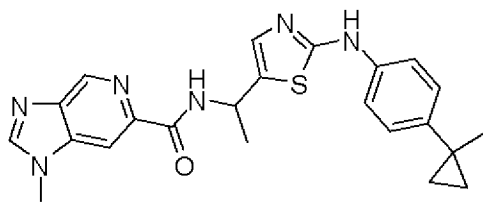
[0783] 向化合物 276.2 (1g, 0.001730mol) 在乙酸 (40ml) 中的溶液中加入铁粉 (1.2g, 0.001730mol), 并将所得的反应混合物在 70℃ 搅拌 16 小时。起始物质完全消耗 (经 TLC 确定) 后, 将反应混合物馏出, 将粗反应物质用水 (20ml) 淬灭并用 CH₂Cl₂ 萃取。将有机层用水 (20ml) 洗涤并经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸发得到化合物 276.3 (0.8g, 89%), 其为淡黄色液体。¹H-NMR(DMSO-D₆, 200MHz) : δ 7.66(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.46(bs, 1H), 7.17-7.12(m, 1H)。

[0784] 实施例 276 的合成

[0785] 使用化合物 L.4 如在前述实施例 240 中所述制备实施例 276 的化合物。¹H-NMR(CD₃OD, 500MHz) δ 9.21(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.34(s, 1H), 7.84(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.65(d, J = 6.5Hz, 1H), 5.37-5.36(m, 1H), 3.99(s, 3H), 1.67(d, J = 7Hz, 3H); LCMS m/z = 540[M+1]。

[0786] 实施例 277

[0787]

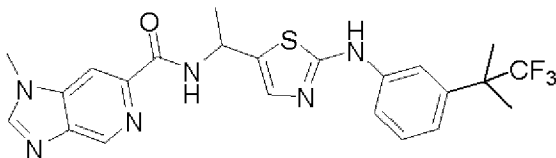


[0788] 实施例 277 的合成

[0789] 使用 1-(4-硝基苯基) 乙酮如在前述实施例 271 中所述制备实施例 277 的化合物。¹H-NMR(CD₃OD, 500MHz) δ 8.97(s, 1H), 8.40(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.35(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.20(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.12(s, 1H), 5.44-5.43(m, 1H), 4.01(s, 3H), 1.71(d, J = 7Hz, 3H), 1.39(s, 3H), 0.81(s, 1H), 0.70(s, 1H); LCMS m/z = 433[M+1]。

[0790] 实施例 278

[0791]

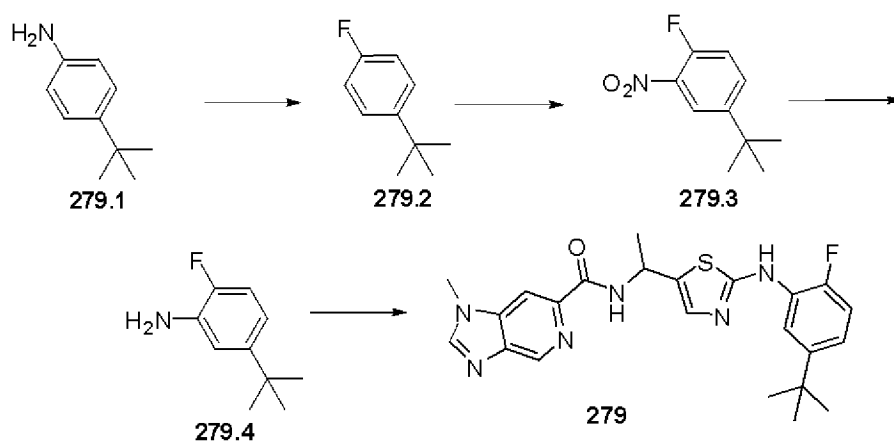


[0792] 实施例 278 的合成

[0793] 使用 1-(3-硝基苯基) 乙酮如在前述实施例 272 中所述制备实施例 278 的化合物。¹H-NMR(CD₃OD, 500MHz) δ 8.96(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.38(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.49(d, J = 9.5Hz, 1H), 7.30-7.27(m, 1H), 7.16-7.14(m, 2H), 5.45-5.44(m, 1H), 4.0(s, 3H), 1.72(d, J = 7Hz, 3H), 1.56(s, 6H); LCMS m/z = 489[M+1]。

[0794] 实施例 279

[0795]



[0796] 化合物 279.2 的合成

[0797] 在 0℃ 向 4-叔丁基-苯胺 279.1 (1g, 0.006mol) 在 1N HCl (15ml) 中的冰冷的混合物中加入亚硝酸钠 (912mg, 0.013mol 在 5ml 水中的溶液) 并在 0℃ 搅拌 15 分钟。在搅拌的同时, 在 0℃ 将 NaBF₄ (1.4g, 0.0134mol 在 5ml 水中的溶液) 缓慢加入至上述反应混合物中直到得到固体。将固体沉淀物经滤过收集并将固体残留物完全干燥。将固体加热至 140℃ (固体分解)。将反应混合物用水 (30ml) 稀释并用 EtOAc (2×20ml) 萃取。将合并的有机层用盐水溶液洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩。将粗物质经柱色谱法纯化 [硅胶 (60-120 目; 20g), 梯度 2-4% EtOAc/己烷] 得到化合物 279.2 (500mg, 50%), 其为黄色油状物。¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 7.37-7.32 (m, 2H), 7.01-6.92 (m, 2H), 1.30 (s, 9H)。

[0798] 化合物 279.3 的合成

[0799] 在 0℃ 向化合物 279.2 (500mg) 在 H₂SO₄ (1ml, 2 倍体积) 中的冰冷的混合物中加入 HNO₃ (2.5ml, 5 倍体积) 并在室温搅拌 2 小时。起始物质完全消耗 (经 TLC 确定) 后, 将反应混合物用水 (15ml) 稀释并用 EtOAc (2×10ml) 萃取。将合并的有机层用盐水溶液洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩。将粗物质经柱色谱法纯化 [硅胶 (60-120 目; 10g), 梯度 5-10% EtOAc/己烷] 得到化合物 279.3 (100mg, 15%)。¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.07-8.02 (m, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 1H), 1.33 (s, 9H)。

[0800] 化合物 279.4 的合成

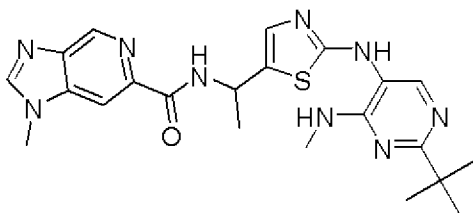
[0801] 在室温向化合物 279.3 (300mg, 0.0015mol) 在 AcOH (1.5ml) 中的溶液中加入铁粉 (425mg, 0.0077mol), 并将反应混合物在室温搅拌 2 小时。起始物质完全消耗 (经 TLC 确定) 后, 将反应混合物用饱和 NaHCO₃ 溶液淬灭并用 EtOAc (2×10ml) 萃取。将有机层用盐水溶液洗涤并经无水硫酸钠干燥, 并减压浓缩得到化合物 279.4 (150mg, 60% 收率), 其为黄色固体。¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) 6.94-6.65 (m, 3H), 3.65 (bs, 2H), 1.26 (s, 9H)。

[0802] 实施例 279 的合成

[0803] 实施例 279 的化合物如在前述实施例 240 中所述的来制备。¹H-NMR (DMSO-D₆, 500MHz) δ 9.67 (s, 1H), 8.99 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.33 (d, J = 9.5Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.35-5.32 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.5Hz, 3H), 1.25 (s, 9H); LCMS m/z = 453 [M+1]。

[0804] 实施例 280

[0805]



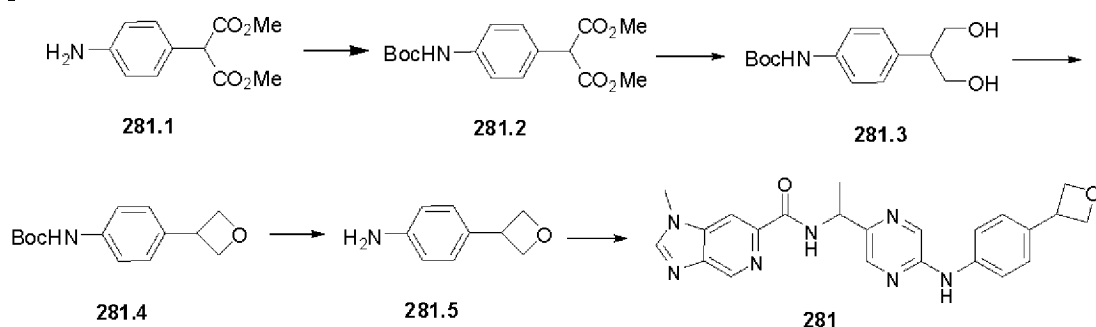
[0806] 实施例 280 的合成

[0807] 使用化合物 270.1 和甲胺如在前述实施例 275 中所述制备实施例 280 的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500MHz) δ 8.97 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.54-5.52 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 1.70 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 1.38 (s, 9H); LCMS $m/z = 466[\text{M}+1]$ 。

[0808] 实施例 281

[0809]



[0810] 化合物 280.2 的合成

[0811] 向化合物 280.1 (650mg, 0.0029mol) 在 MeOH (10ml) 中的搅拌的溶液中加入一缩二碳酸二叔丁酯 (698mg, 0.0032mol) 和三乙胺 (324mg, 0.0032mol)。将反应混合物在室温搅拌 6 小时。起始物质完全消耗 (经 TLC 确定) 后, 将反应混合物减压浓缩并将得到的粗物质用水 (20ml) 稀释并用乙酸乙酯 ($3 \times 20\text{ml}$) 萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩得到残留物, 将其经柱色谱法纯化 [SiO_2 , 60-120 目筛 (100g), 梯度 (10% -20% EtOAc/ 己烷)] 得到化合物 280.2 (320mg, 34%), 其为白色固体。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.38 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 4H), 6.50 (bs, 1N-H), 4.60 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)。

[0812] 化合物 280.3 的合成

[0813] 在 0°C 向化合物 280.2 (100mg, 0.3mmol) 在 THF/EtOH (2ml, 1 : 1) 中的溶液中加入 NaBH_4 (23mg, 0.61mmol) 和 LiCl (26mg, 0.61mmol)。将所得的反应混合物在 0°C 搅拌 2 小时。起始物质完全消耗 (经 TLC 确定) 后, 将反应混合物减压浓缩。将所得的粗物质用水 (100ml) 稀释并用乙酸乙酯 ($3 \times 50\text{ml}$) 萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩得到化合物 280.3 (65mg, 79% 收率), 其为白色固体。该粗化合物无需进一步纯化即可在下一步中使用。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.39 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.19 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 6.49-6.48 (bs, 1N-H), 3.98-3.95 (m, 4H), 3.18-3.15 (m, 1H), 1.79-1.75 (bs, 20-H), 1.46 (s, 9H); LCMS $m/z = 268[\text{M}+1]$ 。

[0814] 化合物 280.4 的合成

[0815] 向化合物 280.3 (100mg, 0.00037mol) 在 THF (5ml) 中的搅拌的溶液中加入正丁基锂 (71mg, 0.00112mol) 并在 0°C 搅拌 30 分钟。将甲苯磺酰氯 (71mg, 0.00037mol) 加入至上述反应混合物中并在 0°C 搅拌 1 小时, 将正丁基锂 (24mg, 0.00037mol) 加入至上述反应

混合物中并在 60℃ 搅拌 5 小时。起始物质完全消耗（经 TLC 确定）后，将反应混合物用水（50ml）淬灭并用乙酸乙酯（3×50ml）萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。将该粗物质经制备性 TLC 纯化得到化合物 280.4（15mg，16.6%），其为棕色稠的树胶状物。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.26 (dd, $J = 8.5\text{Hz}$, 4H), 6.40 (bs, 1H), 4.97-4.95 (m, 2H), 4.63-4.60 (m, 2H), 4.15-4.10 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)。

[0816] 化合物 280.5 的合成

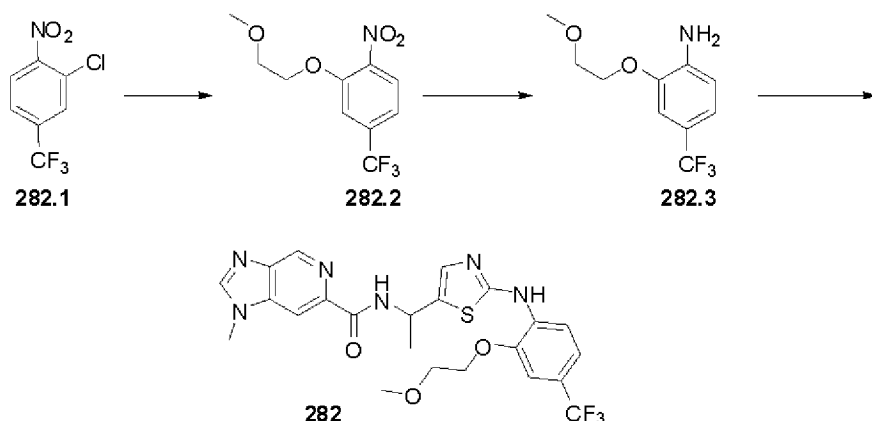
[0817] 化合物 280.5 如在前述表 1 一般氨基甲酸叔丁酯脱保护步骤中所述的来制备。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500MHz) δ 7.19 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 6.78 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 5.10-5.08 (m, 2H), 4.66-4.65 (m, 2H), 4.17-4.15 (m, 1H); LCMS $m/z = 149$ [M+1]。

[0818] 实施例 280 的合成

[0819] 实施例 280 的化合物如在前述方案 L 和实施例 240 中所述的来制备。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500MHz) δ 9.0 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 9\text{Hz}$, 2H), 7.68 (d, $J = 9\text{Hz}$, 2H), 7.38 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 5.32-5.31 (m, 1H), 5.10-5.08 (m, 2H), 4.78-4.75 (m, 2H), 4.25-4.24 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.65 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 430$ [M+1]。

[0820] 实施例 282

[0821]



[0822] 化合物 282.2 的合成

[0823] 将 2-氯-4-(三氟甲基)-1-硝基苯 282.1 (200mg, 0.00088mol)、NaOEt (90mg, 0.00133mol) 和 2-甲氧基乙醇 (4ml) 的混合物在密封管中在 90℃ 加热 3 小时。起始物质完全消耗（经 TLC 确定）后，将反应混合物用水（20ml）稀释并用 EtOAc (3×20ml) 萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩得到化合物 282.2 (165mg, 70% 收率)，其为棕色液体，其无需进一步纯化即可在下一步中使用。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.90 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 4.38-4.36 (m, 2H), 3.83-3.82 (m, 2H), 3.45 (s, 3H)。

[0824] 化合物 282.3 的合成

[0825] 向化合物 282.2 (160mg, 0.00063mol) 在 AcOH (3.2ml) 中的搅拌的溶液中加入铁粉 (202mg, 0.0036mol)。将反应混合物在室温搅拌 3 小时。起始物质完全消耗（经 TLC 确定）后，将反应混合物经硅藻土填料滤过并用 EtOAc 洗涤。将滤液减压浓缩并将得到的粗物质用 NaHCO_3 溶液 (100ml) 稀释并用 EtOAc (3×50ml) 萃取。将合并的有机萃取物经无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩得到化合物 282.3 (110mg, 78.5%)，其为棕色稠的物质，其无需

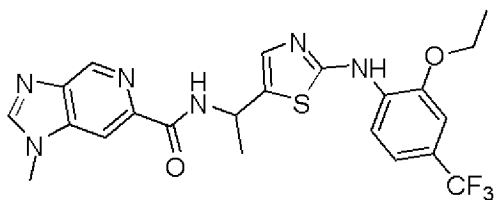
进一步纯化即可在下一步中使用。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.10 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.72 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 4.21-4.19 (m, 2H), 3.79-3.78 (m, 2H), 3.42 (s, 3H); LCMS $m/z = 236$ [M+1]。

[0826] 实施例 282 的合成

[0827] 实施例 282 的化合物如在前述实施例 240 中所述的来制备。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 500Mz) δ 9.50 (s, 1H), 9.10 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.40-5.39 (m, 1H), 4.29-4.28 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.79-3.78 (m, 2H), 1.73 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 521$ [M+1]。

[0828] 实施例 283

[0829]

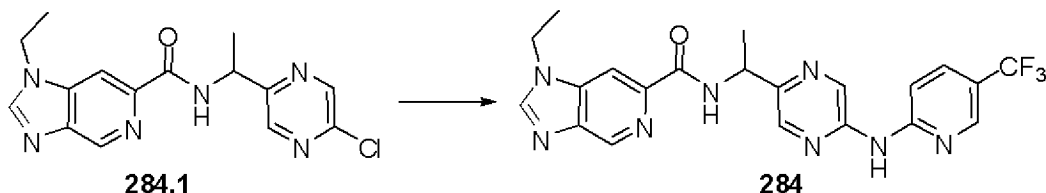


[0830] 实施例 283 的合成

[0831] 使用乙醇如在前述实施例 282 中所述制备实施例 283 的化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500MHz) δ 8.96 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 8.28 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.48-5.47 (m, 1H), 4.21 (q, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.73 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 1.48 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 491$ [M+1]。

[0832] 实施例 284

[0833]



[0834] 化合物 284.1 的合成

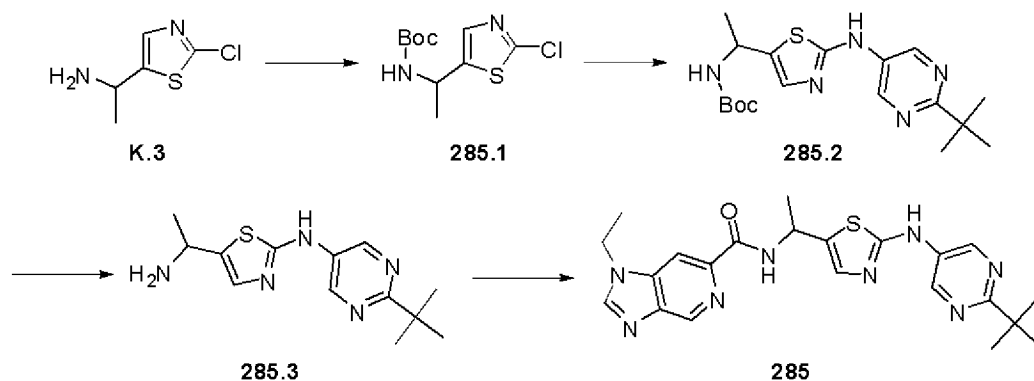
[0835] 使用化合物 F.3 如在前述方案 L 中所述的来制备化合物 284.1。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500MHz) δ 9.0 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 5.43-5.41 (m, 1H), 4.43-4.41 (m, 2H), 1.73 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 1.59-1.57 (m, 3H); LCMS $m/z = 331$ [M+1]。

[0836] 实施例 284 的合成

[0837] 采用 2-氨基-5-三氟甲基吡啶如在前述实施例 240 中所述制备实施例 284 的化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500MHz) δ 9.10 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 7.89 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 5.39-5.38 (m, 1H), 4.42 (q, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 1.65 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 1.58 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 457$ [M+1]。

[0838] 实施例 285

[0839]



[0840] 化合物 285.1 的合成

[0841] 在 5℃ 向化合物 K.3 (600mg, 3.74mmol) 在 CH_2Cl_2 (10ml) 中的溶液中加入 TEA (1ml, 7.4mmol)、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (968ml, 4.44mmol)。将所得的反应混合物在室温搅拌 6 小时。起始物质完全消耗 (经 TLC 确定) 后, 将反应混合物用水稀释。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩, 将所得的粗物质经柱色谱法纯化 [硅胶 (60-120 目, 60g), 梯度 (15-20% EtOAc/ 己烷)] 得到化合物 285.1 (800mg, 82%), 其为浅绿色固体。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.36 (s, 1H), 4.99-4.94 (m, 1H), 4.81-4.80 (bs, 1H), 1.60 (d, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 1.45 (s, 9H)。LCMS $m/z = 263$ [M+1]。

[0842] 化合物 285.2 的合成

[0843] 化合物 285.2 如在前述实施例 240 中所述制备。LCMS $m/z = 378.2$ [M+1]。

[0844] 化合物 285.3 的合成

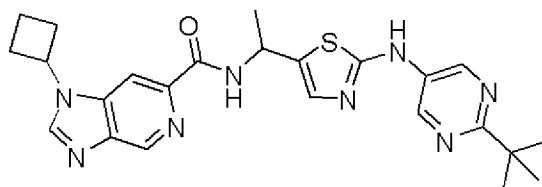
[0845] 化合物 285.3 如在前述表 1 一般氨基甲酸叔丁酯脱保护步骤中所述制备。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.85 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 4.34-4.4.32 (m, 1H), 1.54-1.40 (m, 12H); LCMS $m/z = 278$ [M+1]。

[0846] 实施例 285 的合成

[0847] 实施例 285 的化合物如在前述表 1 一般酰胺键偶联步骤中所述制备。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) δ 10.29 (s, 1H), 9.05 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 8.96 (s, 3H), 8.56 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.35-5.32 (m, 1H), 4.42 (q, $J = 6.5\text{Hz}$, 2H), 1.63 (d, $J = 6\text{Hz}$, 3H), 1.42 (t, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 9H); LCMS $m/z = 451$ [M+1]。

[0848] 实施例 286

[0849]

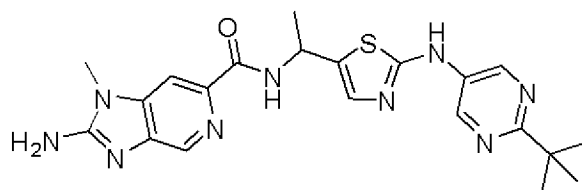


[0850] 实施例 286 的合成

[0851] 使用如在前述方案 D 中所述使用环丁基胺制备的适当的羧酸, 如在前述实施例 285 中所述制备实施例 286 的化合物。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) δ 10.28 (s, 1H), 9.03 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 8.97 (s, 3H), 8.77 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.39-5.35 (m, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 2.58 (bs, 4H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.64 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.38 (s, 9H); LCMS $m/z = 477$ [M+1]。

[0852] 实施例 287

[0853]



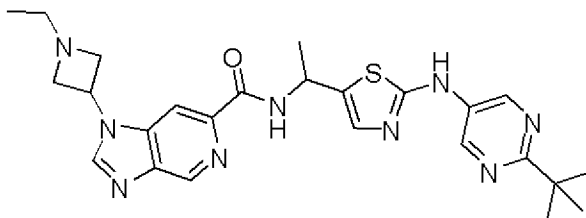
[0854] 实施例 287 的合成

[0855] 使用羧酸 199.3 如在前述实施例 285 中所述制备实施例 287 的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 500MHz) δ 10.29 (s, 1H), 8.97 (s, 3H), 8.80 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.33–5.30 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.61 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 9H); LCMS $m/z = 452[\text{M}+1]$ 。

[0856] 实施例 288

[0857]



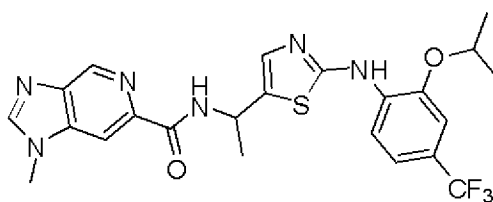
[0858] 实施例 288 的合成

[0859] 使用如在前述表 1 中所述制备的适当的羧酸, 如在前述实施例 285 中所述制备实施例 288 的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 500MHz) δ 10.26 (s, 1H), 9.05 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.38–5.34 (m, 1H), 5.30–5.27 (m, 1H), 3.76–3.74 (m, 2H), 3.52–3.47 (m, 2H), 2.57–2.55 (m, 2H), 1.63 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.38 (s, 9H), 0.98 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 506[\text{M}+1]$ 。

[0860] 实施例 289

[0861]



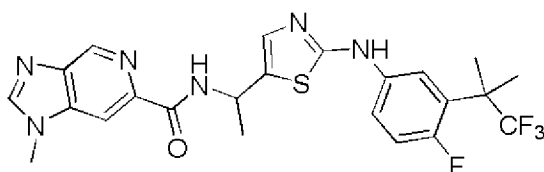
[0862] 实施例 289 的合成

[0863] 使用异丙醇如在前述实施例 282 中所述制备实施例 289 的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500MHz) δ 8.97 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 5.48–5.44 (m, 1H), 4.75 (q, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.76 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 1.41 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 6H); LCMS $m/z = 505[\text{M}+1]$ 。

[0864] 实施例 290

[0865]

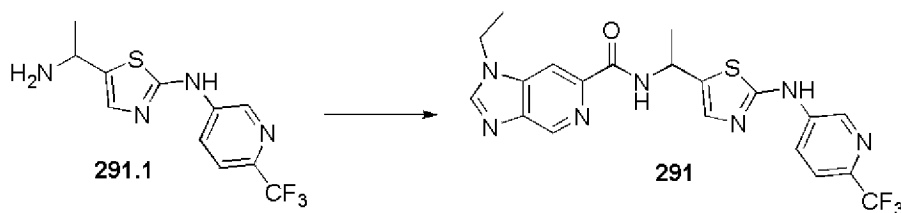


[0866] 实施例 290 的合成

[0867] 使用 2-氟-5-硝基-苯乙酮如在前述实施例 272 中所述制备实施例 290 的化合物。¹H-NMR(CD₃OD, 500MHz) δ 8.95(s, 1H), 8.38(d, J = 9.5Hz, 2H), 7.65-7.63(m, 1H), 7.52-7.49(m, 1H), 7.13(s, 1H), 7.04-7.00(m, 1H), 5.44-5.42(m, 1H), 3.99(s, 3H), 1.71(d, J = 8Hz, 3H), 1.63(s, 6H); LCMS m/z = 507[M+1]。

[0868] 实施例 291

[0869]



[0870] 化合物 291.1 的合成

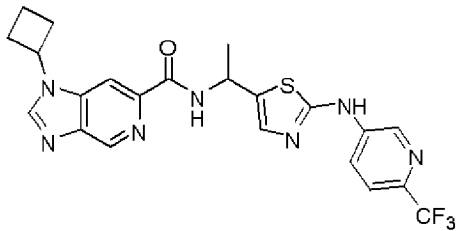
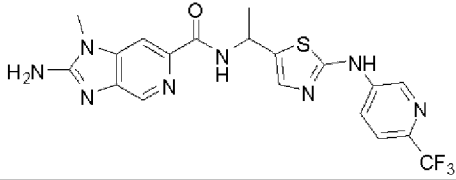
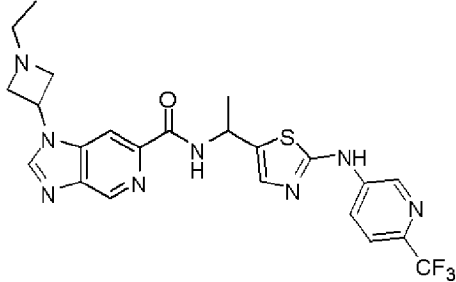
[0871] 使用 4-氨基-1-三氟甲基吡啶如在前述实施例 285 中所述的来制备化合物 291.1。LCMS m/z = 289[M+1]。

[0872] 实施例 291 的合成

[0873] 使用化合物 F.3 如在前述表 1 一般酰胺键偶联步骤中所述制备实施例 291 的化合物。¹H-NMR(DMSO-D₆, 500MHz) δ 10.74(s, 1H), 9.11(d, J = 8.5Hz, 1H), 8.98(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.42(d, J = 10.5Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 7.82(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.26(s, 1H), 5.40-5.37(m, 1H), 4.42(q, J = 7.5Hz, 2H), 1.65(d, J = 7.0Hz, 3H), 1.44(t, J = 7.0Hz, 3H); LCMS m/z = 462[M+1]。

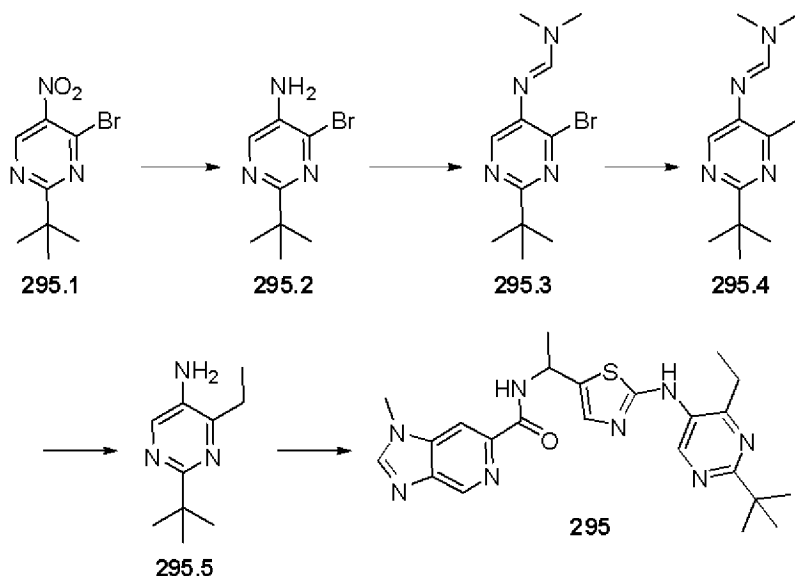
[0874] 表 10. 在表 10 中阐述的本发明的下述化合物如在前述表 4 一般酰胺键偶联步骤中所述的来制备, 使用化合物 291.1 和适当的羧酸。

[0875]

实施例	结构	表征数据
292		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz) δ 10.79 (s, 1H), 9.17 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.39- 5.36 (m, 1H), 5.18- 5.16 (m, 1H), 2.56 (s, 4H), 1.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 488$ [M+1].
293		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ 8.79 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.45- 5.43 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 463$ [M+1].
294		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ 9.03 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.51- 5.49 (m, 1H), 5.32- 5.29 (m, 1H), 3.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.75 (q, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.15 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 517$ [M+1].

[0876] 实施例 295

[0877]



[0878] 化合物 295.1 的合成

[0879] 使用 POBr₃ 如在前述化合物 270.1 所述的来制备化合物 295.1。

[0880] 化合物 295.2 的合成

[0881] 使用 Fe/AcOH 如在前述化合物 275.3 所述的来制备化合物 295.2。

[0882] 化合物 295.3 的合成

[0883] 将 75mg(0.33mmol) 化合物 295.2 在 5mL MeOH 中的溶液用 230 μ L(1.76mmol) N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛处理, 并将反应混合物在 90 $^{\circ}$ C 加热 2 小时。冷却至室温后, 将

混合物用 H_2O 稀释并用 EtOAc (2×) 萃取。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 滤过, 并浓缩得到化合物 295. 3, 其为红色浆状物, 其无需进一步纯化即可直接使用。

[0884] 化合物 295. 4 的合成

[0885] 将 75mg (0. 26mmol) 化合物 295. 3 在 1mL 无水 DMF 中的溶液用 11mg (0. 05mmol) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、48mg (0. 16mmol) 三-邻甲基苯基膦和 81mg (0. 66mmol) Et_2Zn 处理。将反应混合物在 90°C 加热 10 分钟, 然后将过量的反应混合物通过逐滴加入 H_2O 来淬灭。将混合物用 EtOAc (2×) 萃取, 并将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 滤过, 并浓缩。经快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 50% EtOAc / 己烷) 得到 50mg (80%) 化合物 295. 4。

[0886] 化合物 295. 5 的合成

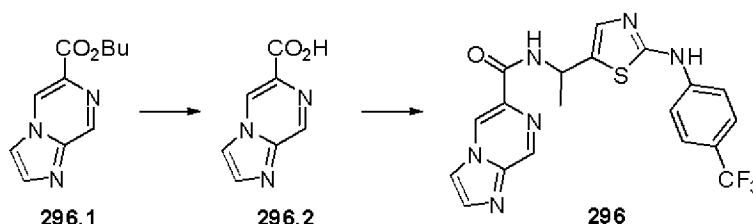
[0887] 将 50mg (0. 21mmol) 化合物 295. 4 在 1. 5mL EtOH 和 0. 5mL 6N HCl 中的溶液在 90°C 加热 2 小时。将反应混合物冷却至室温并通过加入饱和 NaHCO_3 水溶液变为碱性。将含水混合物用 EtOAc (2×) 萃取, 并将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 滤过, 并浓缩。经快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 20% EtOAc / 己烷) 得到 30mg (78%) 化合物 295. 5。

[0888] 实施例 295 的合成

[0889] 实施例 295 的化合物由化合物 295. 5 如在前述实施例 272 中所述的来制备。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500MHz) δ 8. 98 (s, 1H), 8. 91 (s, 1H), 8. 41 (s, 1H), 8. 39 (s, 1H), 7. 09 (s, 1H), 5. 43-5. 40 (m, 1H), 4. 01 (s, 3H), 2. 79 (q, 2H), 1. 71 (d, $J = 7. 0\text{Hz}$, 3H), 1. 53 (s, 9H), 1. 31 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 465[\text{M}+1]$ 。

[0890] 实施例 296

[0891]



[0892] 化合物 296. 2 的合成

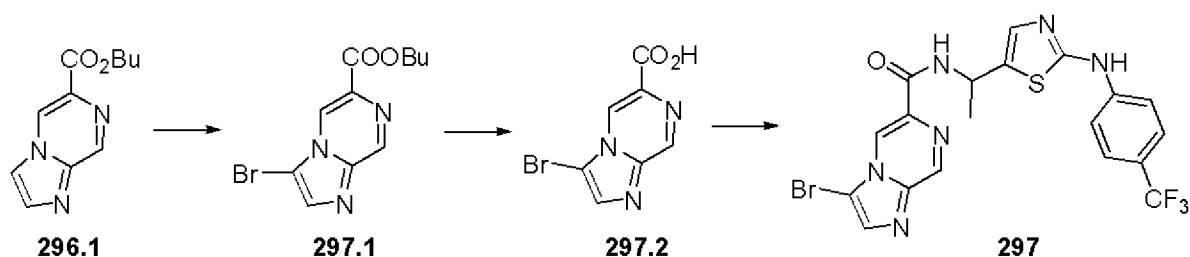
[0893] 使用 6-溴-咪唑并[1,2-a]吡嗪如在前述方案 F 中所述的来制备化合物 296. 2。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 9. 22 (s, 1H), 9. 01 (s, 1H), 7. 93 (s, 1H), 7. 82 (s, 1H), 4. 47 (t, $J = 7. 5\text{Hz}$, 2H), 1. 87-1. 78 (m, 2H), 1. 76-1. 63 (m, 2H), 0. 98 (t, $J = 7. 0\text{Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 220[\text{M}+1]$ 。

[0894] 实施例 296 的合成

[0895] 实施例 296 的化合物如在前述方案 F 和表 1 一般酰胺键偶联步骤中所述的来制备。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) δ 10. 46 (s, 1H), 9. 28 (s, 1H), 9. 08 (d, $J = 8. 0\text{Hz}$, 2H), 8. 29 (s, 1H), 7. 91 (s, 1H), 7. 77 (d, $J = 9\text{Hz}$, 2H), 7. 62 (d, $J = 9\text{Hz}$, 2H), 7. 20 (s, 1H), 5. 42-5. 36 (m, 1H), 1. 63 (d, $J = 7. 5\text{Hz}$, 3H), 0. 85 (d, $J = 7\text{Hz}$, 6H); LCMS $m/z = 433[\text{M}+1]$ 。

[0896] 实施例 297

[0897]



[0898] 化合物 297.1 的合成

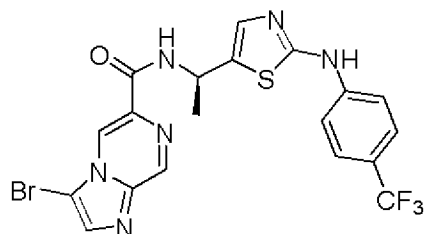
[0899] 在 0℃ 在惰性气氛下向化合物 296.1 (300mg, 1.369mmol) 在氯仿 (10ml) 中的溶液中分批加入 NBS (365mg, 2.054mmol)、催化剂量的 AIBN。将所得的混合物在 80℃ 搅拌 12 小时。起始物质完全消耗 (经 TLC 确定) 后, 将反应混合物馏出, 用 EtOAc 稀释, 并用饱和 NaHCO₃ 溶液 (3×10ml) 洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩。将粗残留物经柱色谱法纯化 [硅胶 (60-120 目, 35g), 梯度 (1-2% MeOH/CH₂Cl₂)] 得到化合物 297.1 (300mg, 73.5%), 其为灰白色固体。LCMS m/z = 300 [M+2]。

[0900] 实施例 297 的合成

[0901] 实施例 297 的化合物如在前述方案 F 和表 1 一般酰胺键偶联步骤中所述的来制备。¹H-NMR (DMSO-D₆, 500MHz) δ 10.44 (s, 1H), 9.21 (d, J = 8.0Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.42-5.38 (m, 1H), 1.64 (d, J = 7.5Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.44-1.41 (m, 1H); LCMS m/z = 513 [M+2]。

[0902] 实施例 298

[0903]

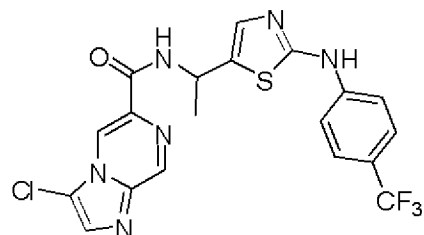


[0904] 实施例 298 的合成

[0905] 使用化合物 R-A-6 如在前述实施例 297 中所述制备实施例 298 的化合物。¹H-NMR (DMSO-D₆, 500MHz) δ 10.46 (s, 1H), 9.23 (d, J = 8.0Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.43-5.40 (m, 1H), 1.69 (d, J = 7.0Hz, 3H); LCMS m/z = 513 [M+2]。

[0906] 实施例 299

[0907]



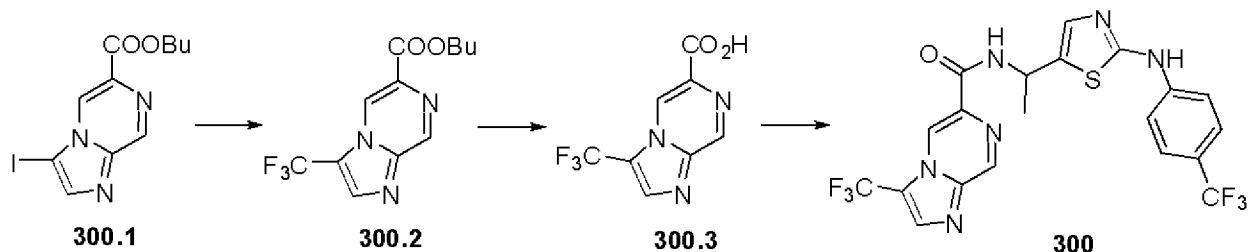
[0908] 实施例 299 的合成

[0909] 使用 N-氯琥珀酰亚胺如在前述实施例 297 中所述制备实施例 299 的化合物

物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 500MHz) δ 10.45 (s, 1H), 9.20 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.61 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.38–5.35 (m, 1H), 1.63 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 467 [\text{M}+1]$ 。

[0910] 实施例 300

[0911]



[0912] 化合物 300.1 的合成

[0913] 使用 N-碘琥珀酰亚胺如在前述实施例 297 中所述的来制备化合物 300.1。 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, 氯仿-d) δ 9.07 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.80 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.11 (s, 1H), 4.36 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 1.74 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H), 1.42 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 0.95 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H)。

[0914] 化合物 300.2 的合成

[0915] 将 50mg (0.14mmol) 化合物 300.1 在 1.5mL 无水 DMF 中的溶液用 3mg (0.02mmol) CuI 和 55mg (0.28mmol) 处理并在微波辐射下在 80°C 加热 30 分钟。将反应混合物用 15mL 水稀释并用乙醚 (3×30mL) 萃取。将合并的有机物用冷水 (3×50mL) 洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 滤过, 浓缩, 并经制备性薄层色谱法纯化 (SiO_2 , 100% EtOAc) 得到 40mg (48%) 化合物 300.2。

[0916] 化合物 300.3 的合成

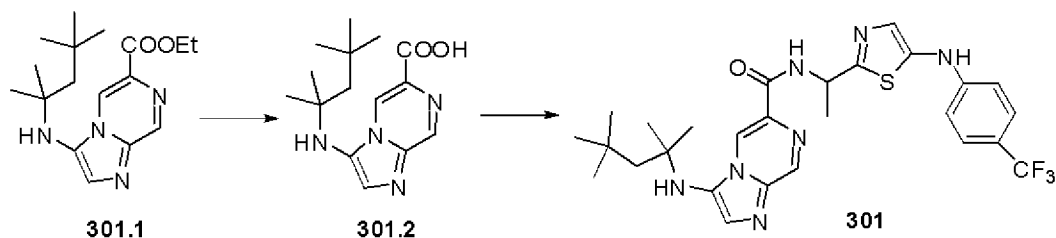
[0917] 化合物 300.3 如在前述方案 F 中所述的来制备。

[0918] 实施例 300 的合成

[0919] 实施例 300 的化合物如在前述表 1 一般酰胺键偶联步骤中所述的来制备。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 500MHz) δ 10.47 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.32 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.63 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.41–5.38 (m, 1H), 1.65 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 501 [\text{M}+1]$ 。

[0920] 实施例 301

[0921]



[0922] 化合物 301.1 的合成

[0923] 在氮气气氛下向 5-氨基吡嗪-2-羧酸乙酯 (200mg, 0.985mmol) 在乙醇/ CH_2Cl_2 (10mL) 中的搅拌的溶液中加入甲醛 (0.35mL, 4.926mmol) 和三氟甲磺酸铯 (48mg, 0.0985mmol)。将所得的反应混合物在室温搅拌 50 分钟。将 2-异氰基-2,4,4-三甲基

戊烷 (0.17ml, 0.985mmol) 加入至上述反应混合物中并在室温搅拌 48 小时。起始物质完全消耗 (经 TLC 确定) 后, 将反应混合物减压浓缩。将所得的粗化合物用水 (50ml) 稀释并用乙酸乙酯 (3×20ml) 萃取。将合并的有机萃取物经 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩得到化合物 301.1 (200mg, 粗)。该粗物质无需任意进一步纯化即可在下一步中使用。LCMS m/z = 319 [M+1]。

[0924] 化合物 301.2 的合成

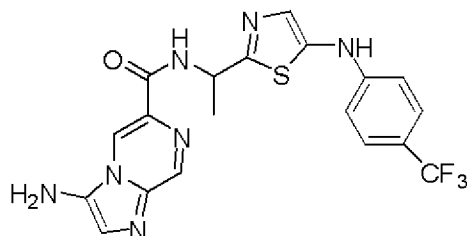
[0925] 化合物 301.2 如在前述方案 F 中所述制备。LCMS m/z = 291 [M+1]。

[0926] 实施例 301 的合成

[0927] 实施例 301 的化合物如在前述表 1 一般酰胺键偶联步骤中所述的来制备。¹H-NMR (DMSO-D₆, 500MHz) δ 10.46 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.97 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.63 (d, J = 9Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.39-5.36 (m, 1H), 1.71 (s, 2H), 1.63 (d, J = 7.0Hz, 3H), 1.35-1.33 (m, 6H), 0.96 (s, 9H); LCMS m/z = 560 [M+1]。

[0928] 实施例 302

[0929]

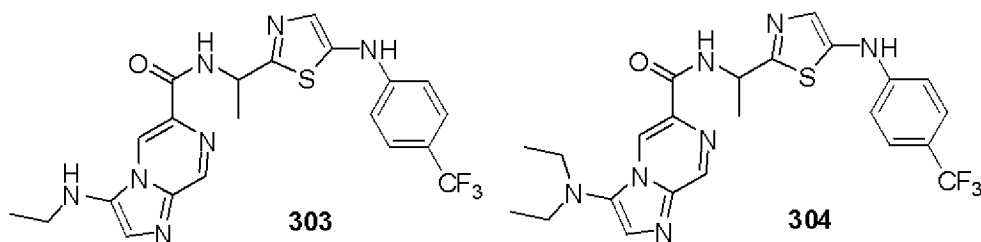


[0930] 实施例 302 的合成

[0931] 在 0℃ 向实施例 301 的化合物 (100mg, 0.02mmol) 在无水 CH₂Cl₂ (5ml) 中的搅拌的溶液中加入 TFA (2ml)。将所得的反应混合物在室温搅拌 1 小时。起始物质完全消耗 (经 TLC 确定) 后, 将反应混合物减压浓缩并用 NaHCO₃ 溶液 (100ml) 稀释并用 CH₂Cl₂ (3×30ml) 萃取。将合并的有机萃取物经 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩并将所得的粗物质经制备性 TLC 纯化得到实施例 302 (36mg, 45%), 其为黄色固体。¹H-NMR (DMSO-D₆, 500MHz) δ 10.24 (s, 1H), 8.95 (d, J = 9.0Hz, 2H), 8.68 (s, 1H), 7.69 (d, J = 9.0Hz, 2H), 7.60 (d, J = 9.0Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.10-5.95 (bs, 2H), 5.40-5.25 (m, 1H), 1.65 (d, J = 7Hz, 3H); LCMS m/z = 448 [M+1]。

[0932] 实施例 303 和 304

[0933]



[0934] 实施例 303 和实施例 304 的合成

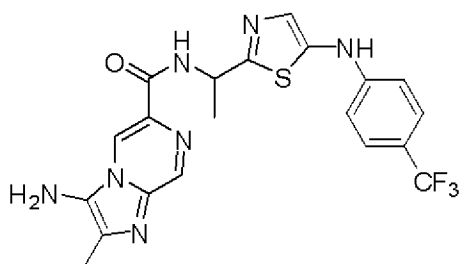
[0935] 使用乙醛如在前述表 1 一般还原胺化步骤中所述制备实施例 303 和 304 的化合物。

[0936] 实施例 303: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 500MHz) δ 10.04 (s, 1H), 9.09 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.63 (d, $J = 9\text{Hz}$, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.39-5.36 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 2H), 1.64 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.00-0.097 (m, 3H); LCMS $m/z = 476.2[\text{M}+1]$ 。

[0937] 实施例 304: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 500Hz) δ 10.45 (s, 1H), 9.10 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.39-5.36 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 4H), 1.64 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.00-0.097 (m, 6H); LCMS $m/z = 504[\text{M}+1]$ 。

[0938] 实施例 305

[0939]

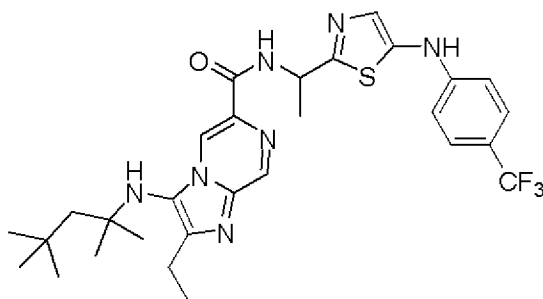


[0940] 实施例 305 的合成

[0941] 使用乙醛如在前述实施例 301 中所述制备实施例 305 的化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 500MHz) δ 10.45 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), 7.62 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.37-5.34 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.64 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 462[\text{M}+1]$ 。

[0942] 实施例 306

[0943]

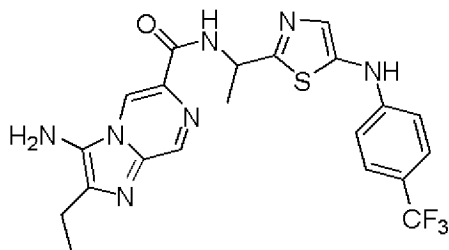


[0944] 实施例 306 的合成

[0945] 使用丙醛如在前述实施例 301 中所述制备实施例 306 的化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 500MHz) δ 10.46 (s, 1H), 9.05 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.63 (d, $J = 9\text{Hz}$, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.39-5.36 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 2.29 (m, 2H), 1.71 (s, 2H), 1.63 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.35-1.33 (m, 6H), 1.10-0.96 (m, 12H); LCMS $m/z = 588[\text{M}+1]$ 。

[0946] 实施例 307

[0947]

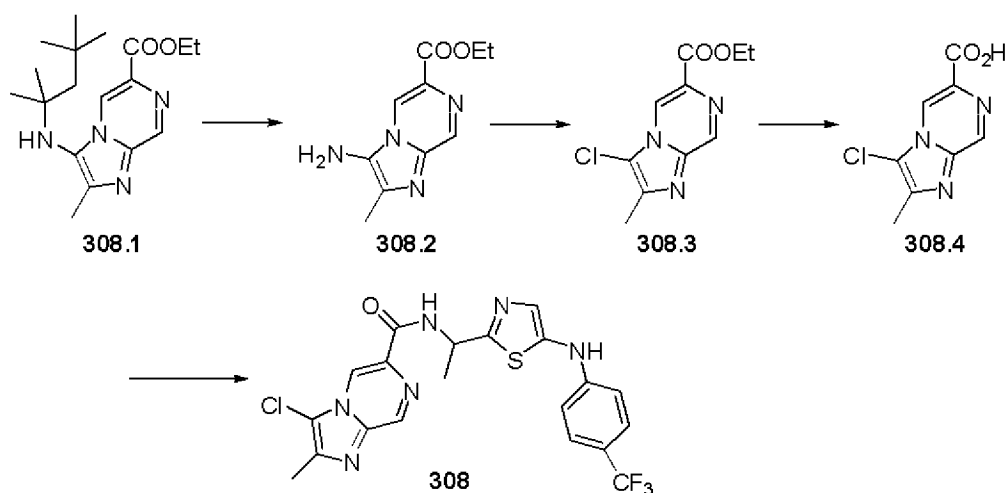


[0948] 实施例 307 的合成

[0949] 实施例 307 的化合物由实施例 306 如前述实施例 302 所述来制备。¹H-NMR (DMSO-D₆, 500MHz) δ 10.44 (s, 1H), 8.84 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.36-5.33 (m, 1H), 2.72 (q, J = 7.5Hz, 2H), 1.61 (d, J = 6.5Hz, 3H), 1.20 (t, J = 7.5Hz, 3H); LCMS m/z = 476 [M+1]。

[0950] 实施例 308

[0951]



[0952] 化合物 308.1 的合成

[0953] 使用乙醛如在前述实施例 301 中所述的来制备化合物 308.1。

[0954] 化合物 308.2 的合成

[0955] 化合物 308.2 由化合物 308.1 如前述实施例 302 所述来制备。¹H-NMR (DMSO-D₆, 200MHz) δ 8.94 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 5.8 (bs, 2H), 4.4 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.6Hz, 3H)。

[0956] 化合物 308.3 的合成

[0957] 向化合物 308.2 (150mg, 0.681mmol) 在 AcOH (0.4ml, 0.024mmol) 中的搅拌的溶液中加入浓 HCl (0.16ml, 0.0545mmol)、NaCl (187mg, 3.238mmol), 接着在 0℃ 加入 NaNO₂ (94mg, 1.363mmol in water) 并在 0℃ 搅拌 10 分钟。将所得的混合物在室温搅拌 1 小时。起始物质反应完全 (经 TLC 确定) 后, 将反应混合物在 0℃ 用饱和脲溶液 (81mg, 1.363mmol) 稀释并再搅拌 20 分钟。将所得的混合物用固体 NaHCO₃ 中和并用 EtOAc (2×10ml) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水溶液洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥。将溶剂减压蒸发得到粗物质。将所得的粗物质用戊烷 (2×10ml) 洗涤得到化合物 308.3 (120mg, 74%), 其为白色固体。¹H-NMR (DMSO-D₆, 500MHz) δ 9.05 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 4.4 (q, J = 7.8Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.36 (t, J =

7.8Hz, 3H); LCMS $m/z = 240 [M+1]$ 。

[0958] 化合物 308.4 的合成

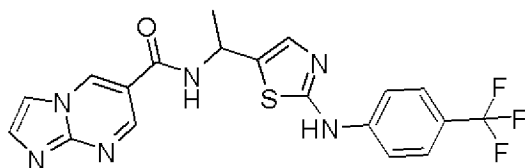
[0959] 化合物 308.4 如在前述实施例 301 中所述的来制备。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500MHz) δ 13.40 (bs, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 2.41 (s, 3H)。

[0960] 实施例 308 的合成

[0961] 实施例 308 的化合物如在前述表 1 一般酰胺键偶联步骤中所述的来制备。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 500MHz) δ 10.44 (s, 1H), 9.09 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.63 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.10 (s, 1H), 5.29–5.25 (m, 1H), 1.65 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 481 [M+1]$ 。

[0962] 实施例 309

[0963]

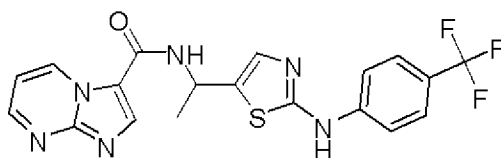


[0964] 实施例 309 的合成

[0965] 使用 6-溴咪唑并[1,2-a]嘧啶如在前述方案 F 和表 1 中所述制备实施例 309 的化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 500MHz) δ 10.45 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.08 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.64 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.13 (s, 1H), 5.29–5.25 (m, 1H), 1.65 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 433 [M+1]$ 。

[0966] 实施例 310

[0967]

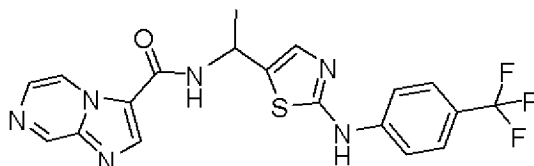


[0968] 实施例 310 的合成

[0969] 使用 3-溴咪唑并[1,2-a]嘧啶如在前述方案 F 和表 1 中所述制备实施例 310 的化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500MHz) δ 9.83 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 8.72 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.55 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.27–7.25 (m, 1H), 5.49–5.48 (m, 1H), 1.71 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 433 [M+1]$ 。

[0970] 实施例 311

[0971]



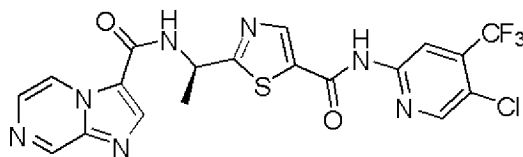
[0972] 实施例 311 的合成

[0973] 使用 3-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪如在前述方案 F 和表 1 一般酰胺键偶联步骤中所述的来制备实施例 311 的化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500MHz) δ 9.43 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 7.55 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H),

7.22 (s, 1H), 5.51-5.49 (m, 1H), 1.71 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 433 [M+1]$ 。

[0974] 实施例 312

[0975]

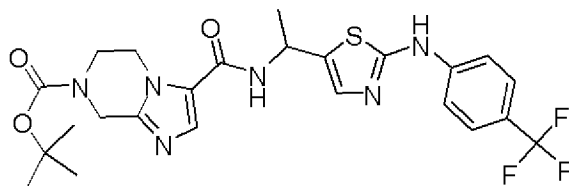


[0976] 实施例 312 的合成

[0977] 使用化合物 R-C. 5 如在前述表 1 一般酰胺键偶联步骤中所述制备实施例 312 的化合物。LCMS $m/z = 496 [M+1]$ 。

[0978] 实施例 313

[0979]

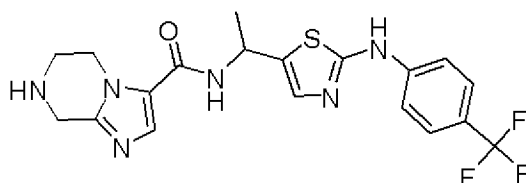


[0980] 实施例 313 的合成

[0981] 使用 3-溴-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯和化合物 A. 6 如在前述方案 F 和表 1 一般酰胺键偶联步骤中所述制备实施例 313 的化合物。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 500MHz) δ 10.46 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.65 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.27-5.24 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.27-4.25 (m, 2H), 3.74-3.73 (m, 2H), 1.55 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 1.43 (s, 9H); LCMS $m/z = 537.2 [M+1]$ 。

[0982] 实施例 314

[0983]

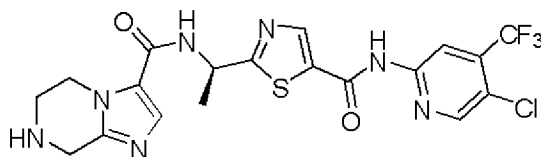


[0984] 实施例 314 的合成

[0985] 实施例 314 的化合物由实施例 313 如在前述表 1 一般氨基甲酸叔丁酯脱保护步骤中所述的来制备。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500MHz) δ 7.74 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.57 (d, $J = 9\text{Hz}$, 2H), 7.17 (s, 1H), 5.37-5.36 (m, 1H), 4.65-4.62 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.73-3.71 (m, 2H), 1.64 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 437.2 [M+1]$ 。

[0986] 实施例 315

[0987]



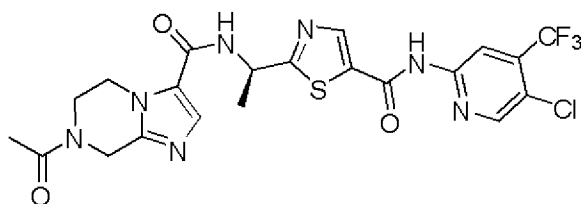
[0988] 实施例 315 的合成

[0989] 使用化合物 R-C. 5 如在前述实施例 190 中所述制备实施例 315 的化合物。LCMS m/z

$z = 500 [M+1]$ 。

[0990] 实施例 316

[0991]

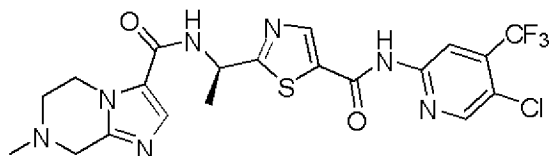


[0992] 实施例 316 的合成

[0993] 使用 1-(3-溴-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)乙酮和化合物 R-C. 5 如在前述方案 F 和表 1 一般酰胺键偶联步骤中所述制备实施例 316 的化合物。LCMS $m/z = 542 [M+1]$ 。

[0994] 实施例 317

[0995]

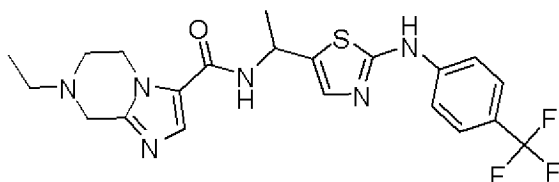


[0996] 实施例 317 的合成

[0997] 使用甲醛由实施例 315 如在前述表 1 一般还原胺化步骤中所述制备实施例 317 的化合物。LCMS $m/z = 514 [M+1]$ 。

[0998] 实施例 318

[0999]

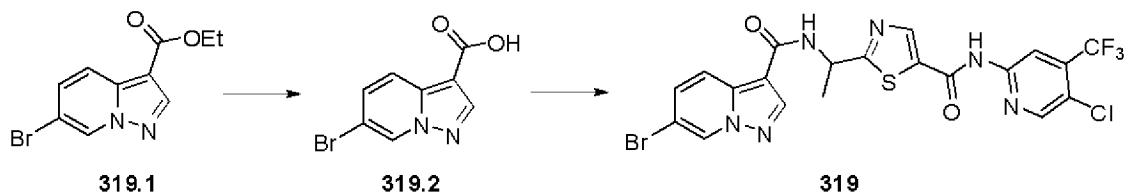


[1000] 实施例 318 的合成

[1001] 使用乙醛由实施例 315 如在前述中所述的表 1 一般还原胺化步骤来制备实施例 318 的化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500MHz) δ 7.69 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.14 (s, 1H), 5.35-5.34 (m, 1H), 4.37-4.34 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.95-2.92 (m, 2H), 2.68-2.64 (m, 2H), 1.63 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 1.20 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 465 [M+1]$ 。

[1002] 实施例 319

[1003]



[1004] 化合物 319.1 的合成

[1005] 将吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸乙酯 (1.00g, 0.00526mol) 在乙酸 (50mL, 0.9mol)

中溶解并用溴 (0.8mL, 0.02mol) 处理。将反应混合物在 80℃ 加热 6 小时然后在室温加热过夜。加入额外的 3 当量的溴并将反应混合物在 80℃ 加热额外的 7 小时。将溶剂真空除去得到橙色油状物, 将其经柱色谱法纯化 (用 EtOAc 作为洗脱剂)。经反相 HPLC 进一步纯化得到化合物 319.1, 25% 收率。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.95-7.97 (m, 1H), 7.92-7.94 (m, 1H), 4.20-4.29 (m, 2H), 1.24-1.30 (m, 3H); LCMS m/z = 2689 和 271 [M+1]。

[1006] 化合物 319.2 的合成

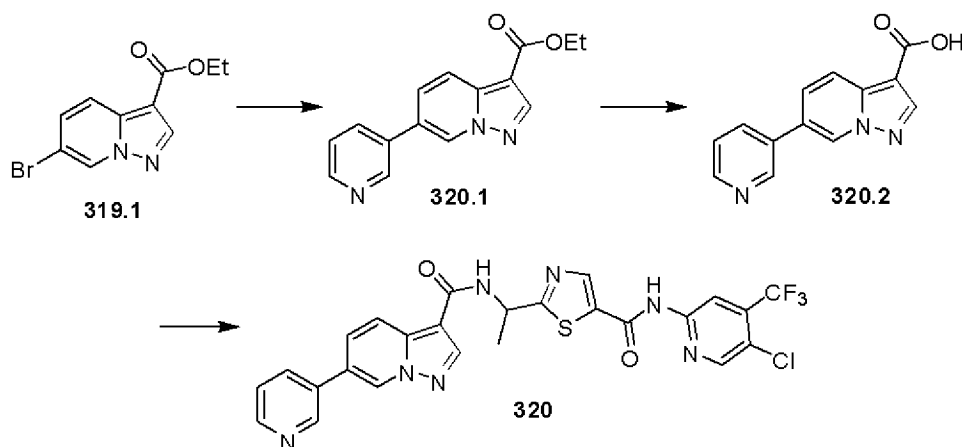
[1007] 将化合物 319.1 (70mg, 0.0003mol) 在四氢呋喃 (2mL, 0.02mol) 中溶解并在室温加入 1.0M 氢氧化钠在水中的溶液 (3mL, 0.003mol)。逐滴加入乙醇 (1mL, 0.02mol) 直到得到单相溶液。将反应混合物在室温搅拌 8 小时。将有机物真空除去并加入浓 HCl 水溶液以使溶液变为酸性。化合物 319.2 由酸性介质沉淀析出, 经中号釉料漏斗滤过收集, 且无需进一步纯化即可使用。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.47Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.47Hz, 1H)。

[1008] 实施例 319 的合成

[1009] 使用化合物 C.5 如在前述表 1 一般酰胺键偶联步骤中所述制备实施例 319 的化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.73 (s, 1H), 9.21-9.27 (m, 1H), 9.04 (d, J = 7.83Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.15 (d, J = 9.40Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.40Hz, 1H), 5.38-5.53 (m, 1H), 1.65 (d, J = 7.07Hz, 3H); LCMS m/z = 573 和 575 [M+1]。

[1010] 实施例 320

[1011]



[1012] 化合物 320.1 的合成

[1013] 将化合物 319.1 (50mg, 0.0002mol)、3-(4,4-二甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-吡啶 (30.0mg, 0.00018mol)、1,2-二甲氧基乙烷 (1.0mL, 0.0096mol)、饱和碳酸氢钠水溶液 (0.2mL, 0.002mol) 和四(三苯基膦)钯 (0) (8.0mg, 0.0069mmol) 加入至微波小瓶中并用氮气冲洗。将小瓶封盖并将反应混合物在微波辐射下在 300 瓦在 120℃ 加热 20 分钟。将溶剂真空除去并将粗反应混合物经硅藻土填料滤过, 用 50% 甲醇 / 50% 二氯甲烷冲洗。经反相 HPLC 纯化得到化合物 320.1, 69% 收率。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.09 (s, 1H), 8.93-8.97 (m, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (d, J = 1.64 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.64Hz, 1H), 7.54-7.70 (m, 1H), 4.42 (q, J = 7.12Hz, 2H), 1.45 (t, J = 7.12Hz, 3H); LCMS m/z = 268 [M+1]。

[1014] 化合物 320.2 的合成

[1015] 将化合物 320.1 (100mg, 0.0004mol) 加入至四氢呋喃 (2mL, 0.02mol) 中。加入 1.0M 氢氧化钠在水中的溶液 (4mL, 0.004mol), 接着加入乙醇 (4mL, 0.07mol) 并将反应混合物搅拌 8 小时。将有机溶剂真空除去并浓缩。加入氯化氢 (0.1mL, 0.004mol)。将所得的溶液滤过得到化合物 320.2, 57% 收率。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.97 (s, 1H), 8.93-8.96 (m, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 1.70$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 1.70$, 9.22Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.96$ Hz, 1H); LCMS $m/z = 240$ [M+1]。

[1016] 实施例 320 的合成

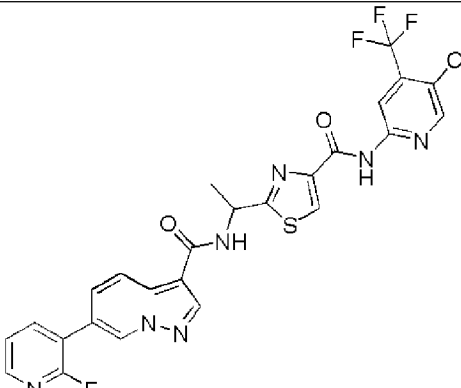
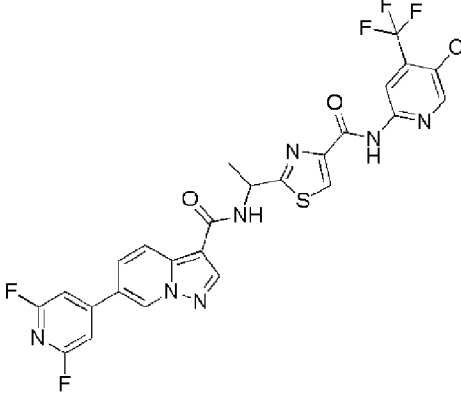
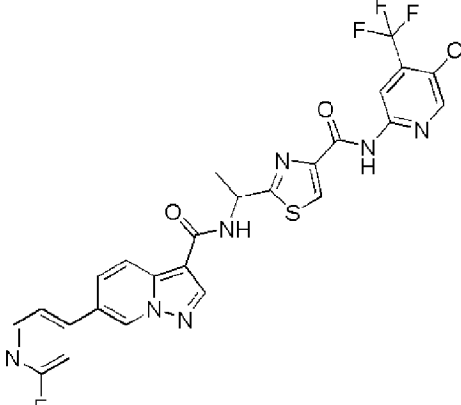
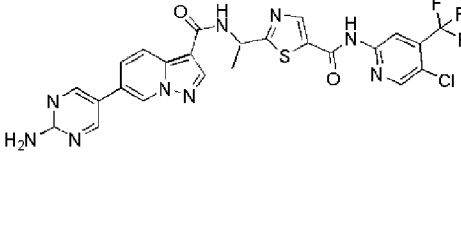
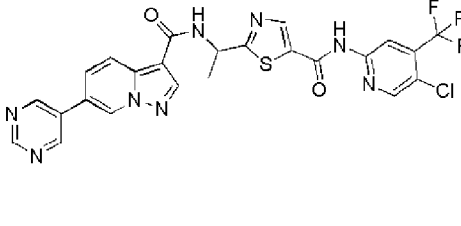
[1017] 使用化合物 C.5 如在前述表 1 一般酰胺键偶联步骤中所述制备实施例 320 的化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.72-11.76 (m, 1H), 11.74 (s, 1H), 9.31-9.32 (m, 1H), 9.01-9.06 (m, 2H), 8.75-8.78 (m, 3H), 8.63 (dd, $J = 1.38$, 4.89Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28-8.31 (m, 1H), 8.22-8.27 (m, 1H), 7.94 (dd, $J = 1.63$, 9.29Hz, 1H), 5.43-5.53 (m, 1H), 1.67 (d, $J = 7.15$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 572$ [M+1]。

[1018] 表 11. 使用相应的硼酸如在前述实施例 320 中所述的来制备在下面表 11 中阐述的本发明的下述化合物。

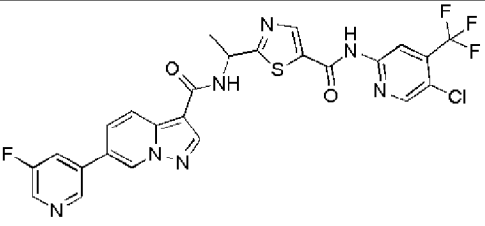
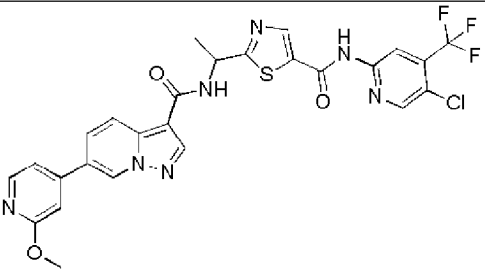
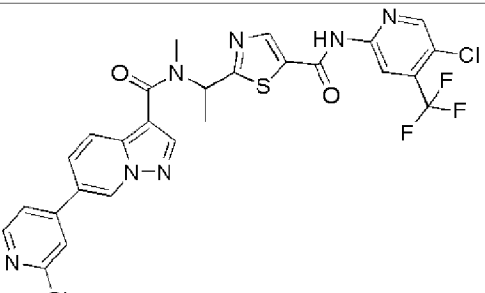
[1019]

实施例	结构	表征数据
321		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.73 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.08 (d, $J = 7.65$ Hz, 1H), 8.80 - 8.91 (m, 3H), 8.75 (d, $J = 5.52$ Hz, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 9.41$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 5.53$ Hz, 2H), 8.07 (d, $J = 9.41$ Hz, 1H), 5.47 (t, $J = 7.04$ Hz, 1H), 1.66 (d, $J = 7.03$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 572.2$ [M+1].
322		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 500 MHz) δ 8.72 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.25 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.15-8.12 (m, 1H), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.70-5.68 (m, 1H), 1.83 (d, $J = 7$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 590.2$ [M+1].
323		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 500 MHz) δ 8.68 (s, 2H), 8.50-8.46 (m, 3H), 8.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.70-5.68 (m, 1H), 3.89-3.85 (m, 4H), 3.60-3.58 (m, 4H), 1.83 (d, $J = 7$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 657.07$ [M+1].

[1020]

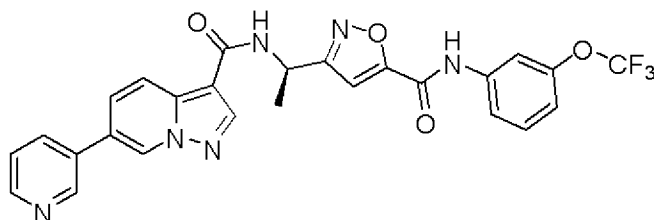
324		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 500 MHz) δ 8.80 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 8.30 (s, 3H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 5.70-5.68 (m, 1H), 1.83 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 589.8 [M+1].
325		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 11.75 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.19 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.79 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.80 (s, 2H), 5.49-5.47 (m, 1H), 1.71 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> 608 [M+1].
326		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 11.75 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.79-8.77 (m, 3H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.49-5.47 (m, 1H), 1.62 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 589.7 [M+1].
327		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz) δ 11.77 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.79 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 8.65 (s, 3H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6.83 (s, 3H), 5.49-5.47 (m, 1H), 1.64 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 587.9 [M+1].
328		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 500 MHz) δ 9.30 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.66-5.62 (m, 1H), 1.79 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 572.6 [M+1].

[1021]

329		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 500 MHz) δ 8.79 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.50-8.47 (m, 3H), 8.30 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.73-7.70 (m, 2H), 6.60 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.70-5.68 (m, 1H), 1.80 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 589.9 [M+1].
330		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 500 MHz) δ 8.80 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.43-8.41 (m, 3H), 8.30 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 5.70-5.68 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.80 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> 601.7 [M+1].
331		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 500 MHz) δ 8.80 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.50-8.47 (m, 4H), 8.30 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 5.70-5.68 (m, 1H), 1.80 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> 605.5 [M+1].

[1022] 实施例 332

[1023]

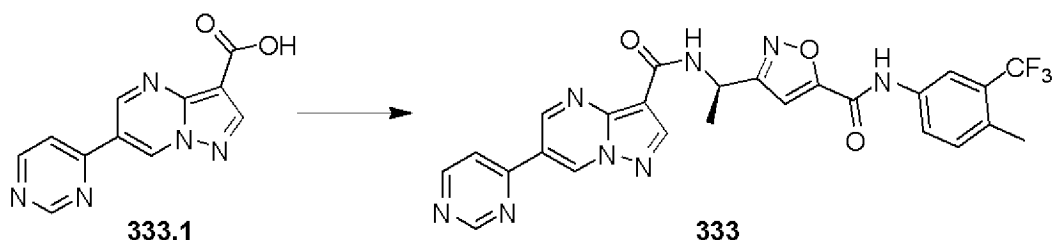


[1024] 实施例 332 的合成

[1025] 实施例 332 的化合物如在前述实施例 320 中所述的来制备, 使用如在方案 H 中所述的采用 3-三氟甲氧基-苯胺制备的 (R)-3-(1-氨基乙基)-N-(3-(三氟甲氧基)-苯基)-异噁唑-5-甲酰胺。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.33 (s, 1H), 8.83-9.05 (m, 5H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.29Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 1.82 (d, *J* = 7.06Hz, 3H); LCMS *m/z* = 537 [M+1]。

[1026] 实施例 333

[1027]



[1028] 化合物 331.1 的合成

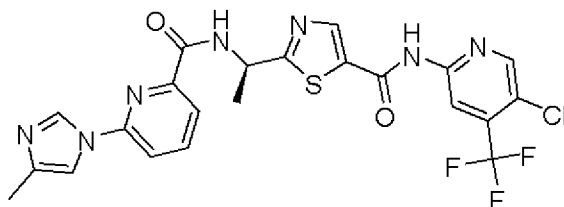
[1029] 将 3-羟基-2-噻啉-4-基-丙烯醛 (0.350g, 0.00233mol) 和 3-氨基吡啶-4-羧酸 (0.30g, 0.0024mol) 在乙醇 (20mL, 0.3mol) / 乙酸 (1mL, 0.02mol) 中溶解并加热至 80℃。将反应混合物加热 8 小时, 然后冷却至室温并搅拌过夜。将该物质滤过并用乙醇洗涤得到化合物 331.1, 59% 收率。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.52 (s, 1H), 9.97 (d, J = 2.0Hz, 1H), 9.48 (d, J = 2.0Hz, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.91 (d, J = 5.37Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.37Hz, 1H)。

[1030] 实施例 331 的合成

[1031] 实施例 331 的化合物如在前述实施例 320 中所述的来制备, 使用如在方案 H 中所述的采用 3-三氟甲基-4-甲基-苯胺制备的 (R)-3-(1-氨基乙基)-N-(3-(三氟甲基)-4-甲基-苯基)-异噻唑-5-甲酰胺。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 9.65-9.78 (m, 1H), 9.40-9.49 (m, 2H), 9.02 (d, J = 5.37Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.38-8.48 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.77-7.92 (m, 2H), 5.67-5.75 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.87 (d, J = 7.06Hz, 3H); LCMS m/z = 537 [M+1]。

[1032] 实施例 334

[1033]

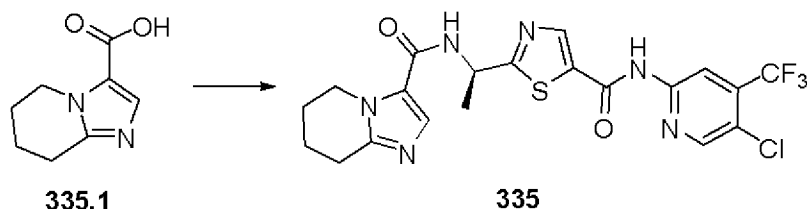


[1034] 实施例 334 的合成

[1035] 向火焰干燥的密封反应小瓶中加入 Cs₂CO₃ (64mg, 0.20mmol)、CuI (1.8mg, 0.0094mmol)、2-氧代-环己烷羧酸乙酯 (0.003mL, 0.019mmol) 和 DMSO (0.50mL)。用氮气冲洗 3 分钟后, 将混合物在 25℃ 搅拌 30 分钟。然后加入 4-甲基咪唑 (9.2mg, 0.11mmol) 和实施例 91 (50mg, 0.094mmol) 在 DMSO (1.5mL) 中的溶液并将混合物在 60℃ 加热 19 小时。将混合物经制备性反相 HPLC 纯化 (流速 20, 10% B (含有 0.1% 甲酸的 MeCN) 至 95% B, 10 分钟) 得到实施例 334, 其为灰色固体 (14mg, 收率 28%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 11.76 (s, 1H), 9.58 (d, J = 8.6Hz, 1H), 8.76 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.02 (d, J = 7.6Hz, 2H), 5.52 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.75 (d, J = 7.1Hz, 3H); LCMS m/z = 536 [M+1]。

[1036] 实施例 335

[1037]



[1038] 化合物 335.1 的合成

[1039] 向咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-羧酸 (81mg, 0.5mmol) 在 5mL EtOH 中的混合物中加入 PtO₂ (20mg, 0.09mmol, 0.18 当量) 和浓 HCl (0.45mL)。将混合物在氢气气氛 (气囊) 下搅拌

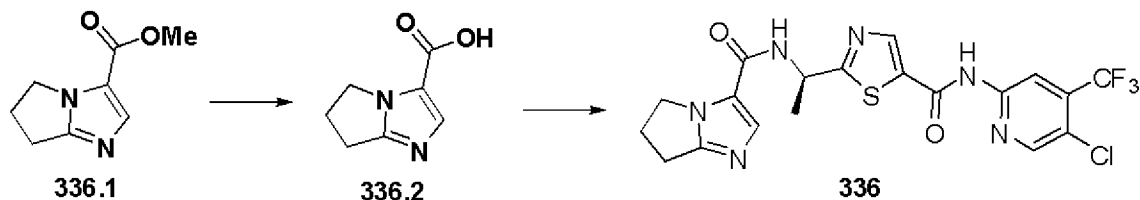
4 小时,经硅藻土滤过并浓缩得到 67mg(80%) 化合物 335.1,其无需进一步纯化即可使用。

[1040] 实施例 335 的合成

[1041] 使用化合物 R-C.5 如在前述表 1 一般酰胺键偶联步骤中所述制备实施例 335 的化合物。LCMS $m/z = 499[M+1]$ 。

[1042] 实施例 336

[1043]



[1044] 化合物 336.1 的合成

[1045] 使用 3-溴-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑如在前述方案 F 中所述的来制备化合物 336.1。

[1046] 化合物 336.2 的合成

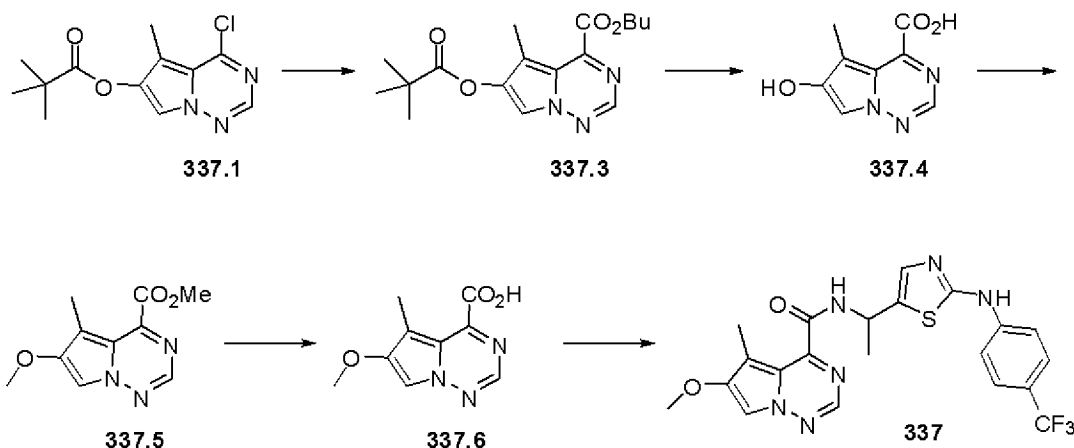
[1047] 化合物 336.1 的水解如在前述方案 F 中所述的来进行得到化合物 336.2,其无需进一步纯化。

[1048] 实施例 336 的合成

[1049] 使用化合物 R-C.5 如在前述表 1 一般酰胺键偶联步骤中所述制备实施例 336 的化合物。LCMS $m/z = 485[M+1]$ 。

[1050] 实施例 337

[1051]



[1052] 化合物 337.3 的合成

[1053] 化合物 337.3 如在前述方案 F 中所述的来制备。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta$ 8.43(s, 1H), 8.16(s, 1H), 4.51-4.47(m, 2H), 2.31(s, 3H), 1.83-1.77(m, 2H), 1.51-1.49(m, 2H), 1.39(s, 9H), 1.02-0.98(m, 3H); LCMS m/z 334[M+1]。

[1054] 化合物 337.4 的合成

[1055] 化合物 337.4 如在前述方案 E 中所述的来制备。LCMS m/z 194[M+1]。

[1056] 化合物 337.5 的合成

[1057] 在 0°C 向化合物 337.4(50mg, 0.22mmol) 在 DMF(3ml) 中的搅拌的溶液中加入 Cs_2CO_3 (91mg, 0.28mmol) 和 MeI(17mg, 0.28mmol)。将所得的反应混合物在室温搅拌 1 小时。

起始物质完全消耗（经 TLC 确定）后，将反应混合物用水（10ml）稀释并用 EtOAc（3×20ml）萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥并减压浓缩得到化合物 337.5（50mg，粗的），其为浅棕色固体，其无需任何进一步纯化即可在下一步中使用。LCMS m/z 222[M+1]。

[1058] 化合物 337.6 的合成

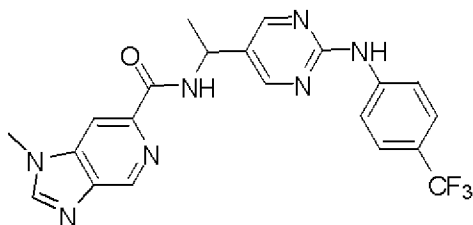
[1059] 化合物 337.6 如在前述方案 E 中所述的来制备。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200MHz) δ 8.19 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); LCMS m/z 208[M+1]。

[1060] 实施例 337 的合成

[1061] 实施例 337 的化合物如在前述表 1 一般酰胺键偶联步骤中所述的来制备。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.25 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.45 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.24 (s, 1H), 5.55–5.54 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.77 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 477$ [M+1]。

[1062] 实施例 338

[1063]

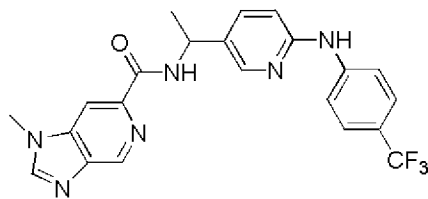


[1064] 实施例 338 的合成

[1065] 采用 1-(2-氯嘧啶-5-基)乙酮如在前述方案 B 和表 1 一般酰胺键偶联步骤中所述制备实施例 338 的化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.09 (s, 1H), 9.20 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.62 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 5.21 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.62 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 442$ [M+1]。

[1066] 实施例 339

[1067]

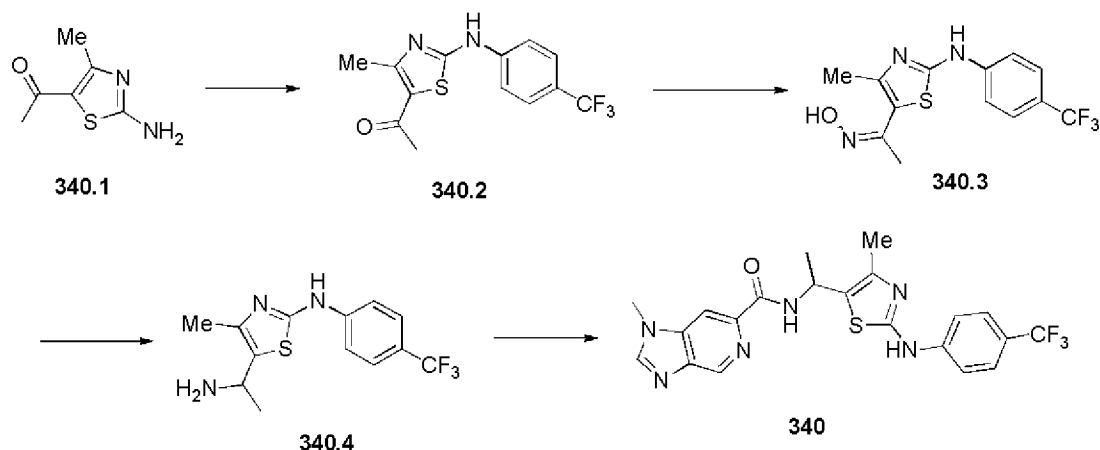


[1068] 实施例 339 的合成

[1069] 采用 1-(2-氯吡啶-5-基)乙酮如在前述方案 B 和表 1 一般酰胺键偶联步骤中所述制备实施例 339 的化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) $\delta = 9.58$ (s, 1H), 9.14 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.90–7.75 (m, 3H), 7.58 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 6.93 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 5.20 (m, 1H), 1.57 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 441$ [M+1]。

[1070] 实施例 340

[1071]



[1072] 化合物 340.2 的合成

[1073] 向反应小瓶中装入 200. mg (1.28 mmol) 1-(2-氨基-4-甲基噻唑-5-基) 乙酮、0.28 mL (1.92 mmol) 1-溴-4-三氟甲基-苯、330 mg (0.36 mmol) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、510 mg (0.88 mmol) Xantphos、1.0 g (3.1 mmol) 碳酸铯以及 4 mL 无水 1,4-二噁烷。将混合物用氮气脱气 15 分钟，接着在微波中在 145°C 加热 60 分钟。将反应混合物经中号釉料漏斗滤过并将固体用 CH_2Cl_2 洗涤。将滤液在真空下浓缩，并将残留物经快速柱色谱法纯化 (SiO_2 ，梯度为 0% EtOAc/己烷至 10% EtOAc/己烷) 得到 300 mg 化合物 340.2 (60% 收率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.50 (s, 3H); LCMS m/z = 301 [M+1]。

[1074] 化合物 340.3 的合成

[1075] 向反应小瓶中装入 98 mg (1.41 mmol) 羟基胺盐酸盐、200 mg (0.66 mmol) 化合物 340.2 和 4.3 mL 甲醇和 0.22 mL (2.6 mmol) 吡啶。将溶液在室温搅拌 24 小时，接着在真空下除去所有挥发物。将残留物用水研磨 16 小时。将固体经滤过收集并真空干燥得到 160 mg 化合物 340.3，其为浅黄色固体 (76%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ = 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.45–7.40 (m, J = 8.5 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); LCMS m/z = 316 [M+1]。

[1076] 化合物 340.4 的合成

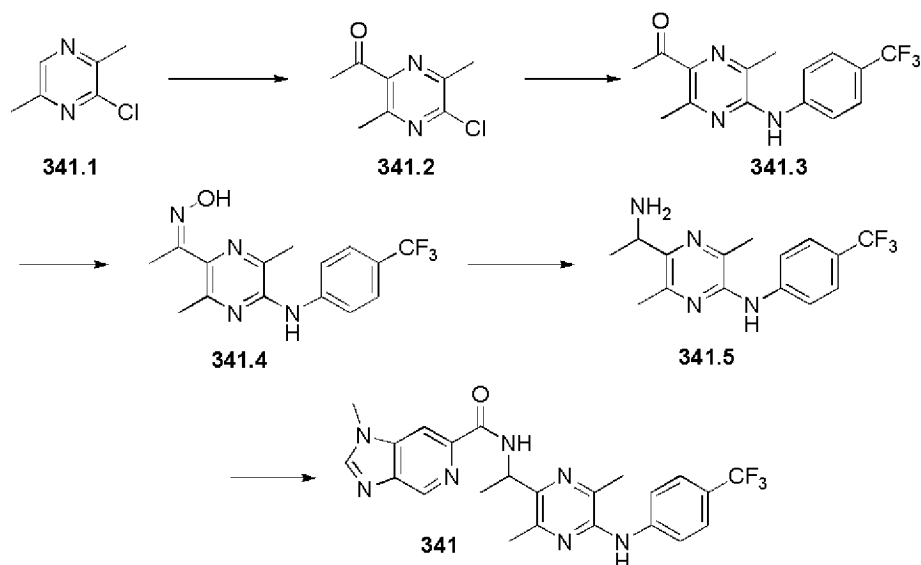
[1077] 将 80 mg (0.25 mmol) 化合物 340.3 在 20 mL 乙醇中的溶液用 200 mg 兰尼镍淤浆在水中的溶液处理。将混合物在 30 PSI 氢气气氛下搅拌 48 小时。将固体催化剂经硅藻土滤过除去，并将滤液在真空下浓缩得到 57 mg 化合物 340.4，其为棕色胶状物。LCMS m/z = 302 [M+1]

[1078] 实施例 340 的合成

[1079] 实施例 340 的化合物如在前述表 1 一般酰胺键偶联步骤中所述的来制备。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ = 8.96 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.54 (d, 2H), 5.70–5.36 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.65 (d, 4H); LCMS m/z = 461 [M+1]。

[1080] 实施例 341

[1081]



[1082] 化合物 341.2 的合成

[1083] 将 2.0mL(16.6mmol)3-氯-2,5-二甲基吡嗪和 5.6mL(100mmol)乙醛在 1.5mL(28.2mmol)浓 H_2SO_4 和 8mL 水中的混合物在冰浴中冷冻,然后用 9.5mL(69.4mmol)叔丁基过氧化氢和 27.8g(100mmol)硫酸亚铁(II)在 66mL 中的溶液同时处理。将混合物搅拌 24 小时,然后用 7.5g(59.4mmol)亚硫酸钠处理。将混合物用 $4 \times 40\text{mL}$ CH_2Cl_2 洗涤。将合并的有机物在真空下浓缩并将残留物经快速柱色谱法纯化(SiO_2 , 100% CH_2Cl_2)。将含有馏分的产物在真空下浓缩而不额外加热得到 1.17g 化合物 341.2(38%),其为挥发的浅黄色固体。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ = 2.77(s, 3H), 2.68(s, 3H), 2.67(s, 3H); LCMS m/z = 185[M+1]。

[1084] 化合物 341.3 的合成

[1085] 化合物 341.3 如在前述方案 B 中所述的来制备。LCMS m/z = 310[M+1]。

[1086] 化合物 341.4 的合成

[1087] 化合物 341.4 如在前述实施例 340 中所述的来制备。LCMS m/z = 325[M+1]。

[1088] 化合物 341.5 的合成

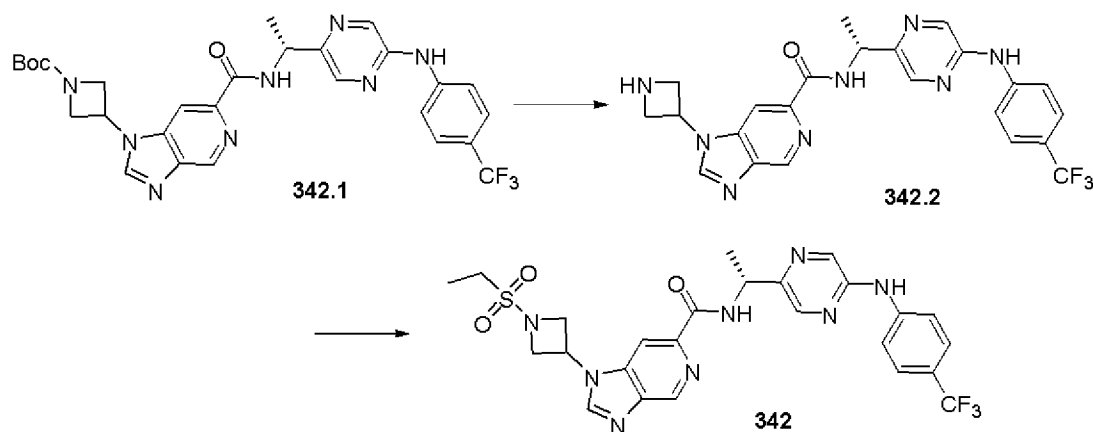
[1089] 化合物 341.5 如在前述实施例 340 中所述的来制备。LCMS m/z = 311[M+1]。

[1090] 实施例 341 的合成

[1091] 实施例 341 的化合物如在前述表 1 一般酰胺键偶联步骤中所述的来制备。 ^1H NMR(CD_3OD , 400MHz) δ = 9.07(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.57(s, 1H), 7.87(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.54(d, J = 8.5Hz, 2H), 5.65-5.43(m, 1H), 4.06(s, 3H), 2.58(s, 6H), 1.59(d, 3H); LCMS m/z = 470[M+1]。

[1092] 实施例 342

[1093]



[1094] 化合物 342.2 的合成

[1095] 化合物 342.2 由化合物 342.1 如在前述表 1 一般氨基甲酸叔丁酯脱保护步骤中所述的来制备。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.21 (d, $J = 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 6.74 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 4.76 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 4.52 (q, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 3.34 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 4H), 0.83 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H)。

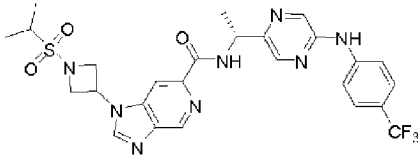
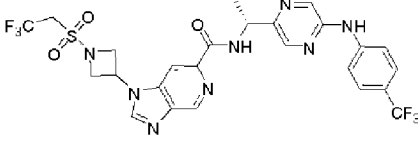
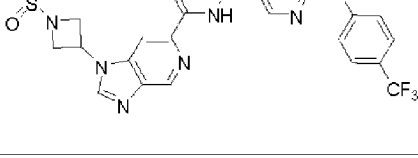
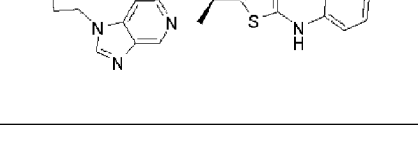
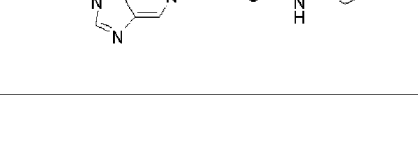
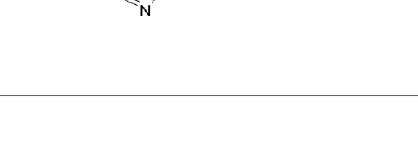
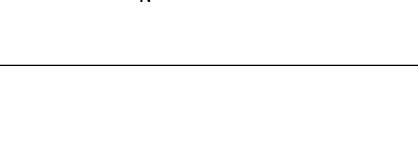
[1096] 实施例 342 的合成

[1097] 将 50mg (0.1mmol) 化合物 342.2 在 5mL CH_2Cl_2 中的溶液在干冰 / 丙酮浴中冷却并用 13mg (0.1mmol) 乙磺酰氯处理。起始物质已经完全消耗后, 将反应混合物用 H_2O 稀释并用 CH_2Cl_2 萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 滤过, 并浓缩。经制备性 TLC 纯化 (SiO_2 , 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 得到 10mg (15%) 实施例 342 的化合物, 其为淡黄色固体。 ^1H -NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 9.12 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.58 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 5.59-5.57 (m, 1H), 5.33-5.30 (m, 1H), 4.59 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 4.39-4.37 (m, 2H), 3.22 (q, 2H), 1.63 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H), 1.41 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 575 [\text{M}+1]$ 。

[1098] 表 12. 在下面表 12 中阐述的本发明的下述化合物使用适当的磺酰氯、酰氯或者烷基卤如在前述实施例 342 中所述的来制备。

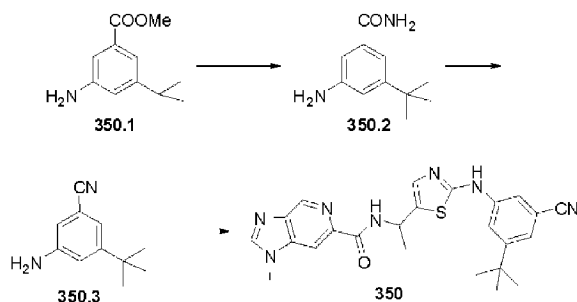
[1099]

[1100]

实施例	结构	表征数据
343		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz) δ 9.08 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 5.59- 5.57 (m, 1H), 5.32- 5.29 (m, 1H), 4.62 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 4.39- 4.37 (m, 2H), 1.63 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 1.42 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 6H); LCMS <i>m/z</i> = 589 [M + 1].
344		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz) δ 9.08 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 5.59- 5.56 (m, 1H), 5.32- 5.30 (m, 1H), 4.73 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 4.45- 4.43 (m, 2H), 1.63 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 629 [M+1].
345		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz) δ 9.05 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 5.52- 5.50 (m, 1H), 5.33- 5.30 (m, 1H), 4.59- 4.56 (m, 2H), 4.42- 4.40 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.63 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 561 [M+1].
346		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz) δ 9.01 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.61- 5.58 (m, 1H), 5.50- 5.43 (m, 1H), 4.63- 4.59 (m, 2H), 4.41- 4.38 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 1.73 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 566 [M+1].
347		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz) δ 9.01 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.61- 5.58 (m, 1H), 5.47- 5.46 (m, 1H), 4.83- 4.63 (m, 2H), 4.45- 4.42 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.73 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 530 [M+1].
348		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz) δ 8.98 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.47- 5.46 (m, 1H), 5.29- 5.27 (m, 1H), 4.03- 3.97 (m, 2H), 3.75- 3.72 (m, 2H), 3.65- 3.63 (m, 2H), 2.81- 2.79 (m, 2H), 1.72 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 532 [M+1].
349		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz) δ 8.98 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 5.46- 5.43 (m, 1H), 5.19 (bs, 1H), 4.15- 4.12 (m, 2H), 3.50 (s, 4H), 1.72 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 485 [M-CH ₂ CO ₂ H].

[1101] 实施例 350

[1102]



[1103] 化合物 350.1 的合成

[1104] 化合物 350.1 通过 3-氨基-5-叔丁基-苯甲酸与甲醇的酯化来制备。

[1105] 化合物 350.2 的合成

[1106] 化合物 350.2 由化合物 350.1 如在实施例 355 中所述的来制备。

[1107] 化合物 350.3 的合成

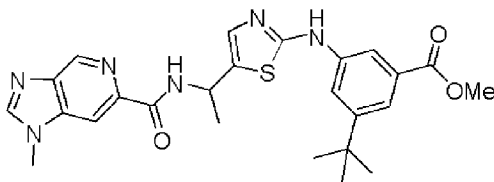
[1108] 将化合物 350.2 (100mg, 0.5mmol) 用 1mL POCl_3 处理并在 90°C 加热 2 小时。将反应混合物用冰冷的水稀释并通过加入饱和 NaHCO_3 水溶液碱化。将水层用 EtOAc 萃取两次。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 滤过, 并浓缩得到 30mg (33%) 化合物 350.3。

[1109] 实施例 350 的合成

[1110] 实施例 350 的化合物如在前述实施例 240 中所述的来制备。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500MHz) δ 8.97 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.92 (bs, 1H), 7.77 (bs, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.49–5.45 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.78 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 1.38 (s, 9H); LCMS $m/z = 460.2 [\text{M}+1]$ 。

[1111] 实施例 351

[1112]

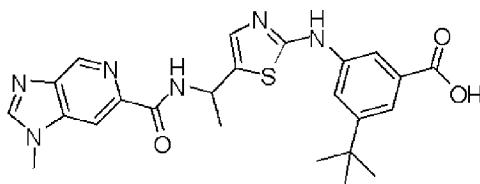


[1113] 实施例 351 的合成

[1114] 使用化合物 350.1 如在前述实施例 240 中所述制备实施例 351 的化合物。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) δ 10.16 (s, 1H), 9.02 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.35–5.33 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.63 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 1.27 (s, 9H); LCMS $m/z = 493 [\text{M}+1]$ 。

[1115] 实施例 352

[1116]

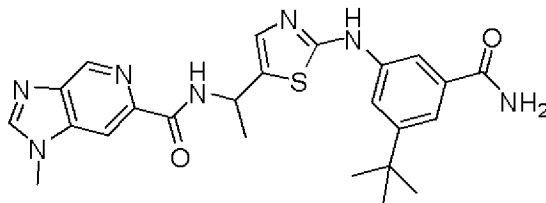


[1117] 实施例 352 的合成

[1118] 实施例 352 的化合物由实施例 351 的化合物如在实施例 354 中所述的来制备。¹H-NMR(DMSO-D₆, 500MHz) δ 12.04(bs, 1H), 10.14(s, 1H), 9.03(d, J = 9Hz, 1H), 8.97(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.18(s, 1H), 5.37-5.35(m, 1H), 3.95(s, 3H), 1.64(d, J = 7Hz, 3H), 1.28(s, 9H); LCMS m/z = 480[M+1]。

[1119] 实施例 353

[1120]

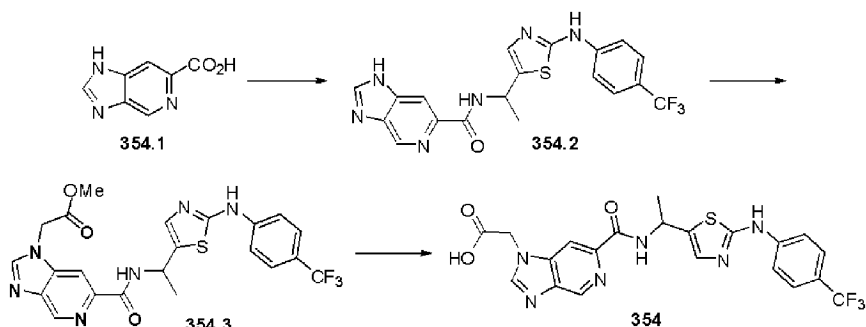


[1121] 实施例 353 的合成

[1122] 实施例 353 的化合物由实施例 351 的化合物如在实施例 355 中所述的来制备。¹H-NMR(DMSO-D₆, 500MHz) δ 10.16(s, 1H), 9.05(d, J = 9Hz, 1H), 8.98(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.38(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.24(s, 1H), 7.17(s, 1H), 5.37-5.34(m, 1H), 3.95(s, 3H), 1.64(d, J = 7Hz, 3H), 1.28(s, 9H); LCMS m/z = 478[M+1]。

[1123] 实施例 354

[1124]



[1125] 化合物 354.2 的合成

[1126] 化合物 354.2 如在前述表 1 一般酰胺键偶联步骤中所述的来制备, 使用如在方案 E 中所述的使用 L-组氨酸制备的化合物 354.1。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 10.45(s, 1H), 9.08(d, J = 8.6Hz, 1H), 8.99(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.37(s, 1H), 7.76(d, J = 8.6Hz, 2H), 7.62(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.21(s, 1H), 5.37(d, J = 7.8Hz, 1H), 5.32(s, 1H), 1.64(d, J = 7.0Hz, 3H)。

[1127] 化合物 354.3 的合成

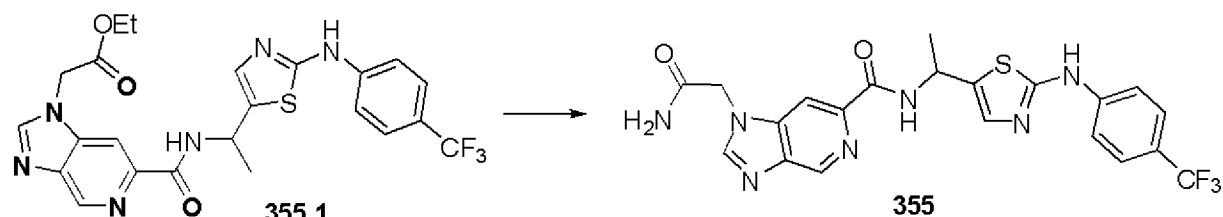
[1128] 将 100mg(0.23mmol) 化合物 354.2 在 5mL DMF 中的溶液用 85 μL(0.35mmol) 溴乙酸甲酯和 32mg(0.23mmol) K₂CO₃ 处理, 并在室温搅拌 15 分钟。将混合物用 H₂O 稀释并用 EtOAc 萃取。将有机层浓缩并将残留物经快速柱色谱法纯化(SiO₂, 10% MeOH/CH₂Cl₂) 得到 20mg(65%) 化合物 354.3, 其为白色固体。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.98(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.70(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.59(d, J = 8.6Hz, 2H), 7.19(s, 1H), 5.32(q, J = 6.6Hz, 1H), 5.26(s, 1H), 3.87(s, 3H), 1.61(d, J = 7.0Hz, 3H)。

[1129] 实施例 354 的合成

[1130] 将 20mg (0.04mmol) 化合物 354.3 在 4mL CH_2Cl_2 中的溶液用两滴 TFA 处理并在室温搅拌 4 小时。将反应混合物浓缩。将固体残留物用乙醚洗涤然后经快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 得到实施例 354 的化合物, 其为黄白色固体。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 500MHz) δ 13.45 (bs, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.15 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.63 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.24–5.28 (m, 1H), 5.25 (bs, 2H), 1.67 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 491[\text{M}+1]$ 。

[1131] 实施例 355

[1132]



[1133] 化合物 355.1 的合成

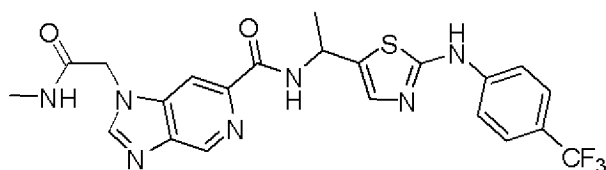
[1134] 使用溴乙酸乙酯如在前述实施例 354 中所述的来制备化合物 355.1。

[1135] 实施例 355 的合成

[1136] 将化合物 355.1 (10mg, 0.02mmol) 用 3mL 氨水在密封管中处理并在室温搅拌 2 小时然后在 80°C 再搅拌 2 小时。将反应混合物在真空下浓缩至干燥, 并将残留物用 CH_2Cl_2 和 Et_2O 洗涤得到 15mg 实施例 355 的化合物, 其为白色固体。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 500MHz) δ 10.41 (s, 1H), 9.11 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.77–7.74 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 5.38–5.36 (m, 1H), 4.54 (bs, 2H), 4.78 (bs, 2H), 1.67 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H)。

[1137] 实施例 356

[1138]

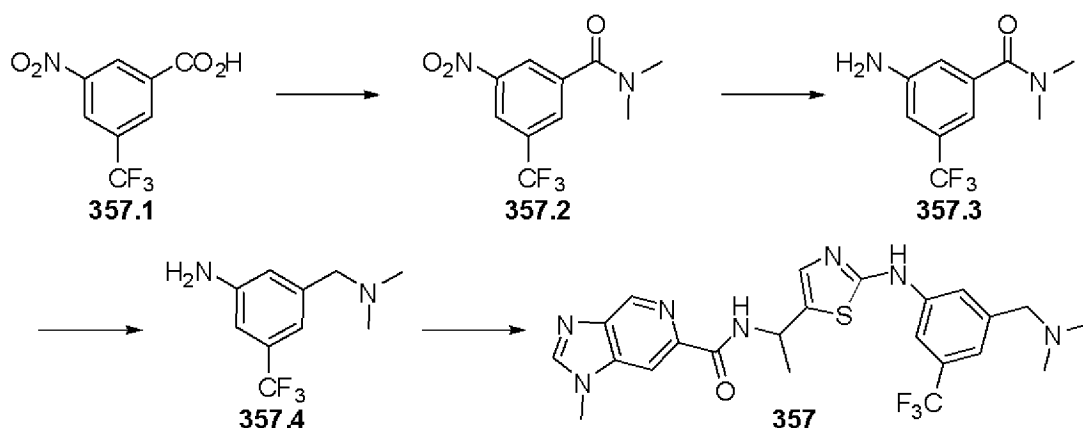


[1139] 实施例 356 的合成

[1140] 使用甲胺如在前述实施例 355 中所述制备实施例 356 的化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 500MHz) δ 10.46 (s, 1H), 9.12 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.33 (s, 2H), 7.76 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.62 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.38–5.36 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.65 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H); LCMS $m/z = 503[\text{M}+1]$ 。

[1141] 实施例 357

[1142]



[1143] 357.2 的合成

[1144] 将 3-硝基-5-三氟甲基苯甲酸 357.1 (2g, 8.5mmol)、二甲基胺盐酸盐 (1.0g, 12.7mmol)、EDCI (4.0g, 21.2mmol)、HOBT (574mg, 4.2mmol) 和 DIPEA (1.4g, 11.0mmol) 在 DMF (20ml) 中的溶液在 80℃ 搅拌 16 小时。将反应混合物用水 (50ml) 稀释并用乙酸乙酯 (3×100ml) 萃取。将合并的有机层用水 (3×50ml) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩。将所得的粗物质经柱色谱法纯化得到 357.2, 其为棕色液体 (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) ; LCMS m/z = 263 [M+1]。

[1145] 357.3 的合成

[1146] 将 357.2 (1.3g, 4.9mmol)、连二亚硫酸钠 (3.4g, 19.8mmol)、碳酸钠 (1.0g, 9.9mmol) 在 MeOH (13ml) 和水 (13ml) 中的溶液在室温搅拌 2 小时。将挥发物减压除去并用乙酸乙酯 (3×100ml) 萃取。将合并的有机层经 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩得到 357.3, 其为浅黄色固体 (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) ; LCMS m/z = 233 [M+1]。

[1147] 357.4 的合成

[1148] 将 500mg (1.91mmol) 化合物 357.3 在 10mL 无水 THF 中的溶液在冰浴中冷却并用 144mg (3.8mmol) LiAlH₄ 处理。加入完成后, 将冰浴移去并将反应混合物回流加热 2 小时。冷却至室温后, 将过量的氢化物通过加入 NH₄Cl 水溶液进行淬灭。将含水混合物用 EtOAc 萃取。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩, 并将残留物经制备性 TLC 纯化 (SiO₂, 10% MeOH/CH₂Cl₂) 得到化合物 357.4, 其为稠的棕色树胶状物。

[1149] 实施例 357 的合成

[1150] 实施例 357 的化合物如在前述实施例 240 中所述的来制备。 ¹H-NMR (CD₃OD, 500MHz) δ 8.98 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8Hz, 2H), 5.49-5.47 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.31 (s, 6H), 1.74 (d, J = 7.0Hz, 3H) ; LCMS m/z = 504 [M+1]。

[1151] 生物测定

[1152] (1) 生物化学 FRET 测定

[1153] 使用通过野生型 (WT) B-Raf 测量 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。

[1154] 在下述测定方法中, 使用下列定义:

[1155] “HEPES”指 4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙磺酸;

[1156] “MEK”指促分裂原活化的细胞外信号相关的激酶激酶；

[1157] “DTT”指二硫苏糖醇；

[1158] “APC”指别藻蓝蛋白；

[1159] “TR-FRET”指时间分辨的荧光能量转移；

[1160] “PBS”指磷酸盐缓冲液；

[1161] “PMSF”指苯基甲基磺酰胺；以及

[1162] “BSA”指牛血清白蛋白。

[1163] 表 13. 试剂

[1164]

名称	单位/量	来源	目录号	储存
生 物 素 -MEK1 (15:1)	DB021505 767 µg/mL (10.8 µM)	Biogen Idec.	自制(In house)	-80 °C
ATP	10 mM, 500µl	Gibco BRL	8330-019	-20 °C
B-Raf (WT)	12 µg/480 µl 54% Pure (2.1 µM)	Upstate	14-530M	-80 °C
DMSO	100%	Fisher	D128-500	RT
抗生物素蛋 白链菌素 别藻蓝蛋白 (SA-APC)	14.8 µM SA (2.20 mg/ml)	Prozyme	PJ25S	4 °C , 避光
多克隆抗磷 酸 MEK1/2(Ser 217/221) 抗体	265 µg/ml (1.8 µM)	Cell Signaling Technologies Inc.	9121	-20 °C
Lance Eu-W1024 抗兔 IgG	880 µg/ml (5.5 µM)	Perkin Elmer	AD083	4 °C
LANCE 10X 检测缓冲液	N/A	Perkin Elmer	CR97-100	4 °C
SuperBlock 的 TBS 溶液	N/A	Pierce	37535	4 °C

[1165] 表 14. 缓冲液

[1166]

主要缓冲液	储存
50mM HEPES, 60mM NaCl, 3mM MgCl ₂	4℃
1M 二硫苏糖醇 (DTT)	-20℃, 150 μl 等份
1M MnCl ₂	4℃
20% BSA, 0.002% 叠氮化钠	4℃
20% Tween-20	室温 (约 25℃)
1M EDTA 的 dH ₂ O 溶液	室温 (约 25℃)

[1167] 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。

[1168] 测定规程:

[1169] 1. 加入10 μL 4.5×B-Raf WT

[1170] 2. 加入10 μL 4.5x 测试化合物 /DMSO

[1171] 3. 加入25 μL 1.8×ATP/ 生物素 MEK 的混合物

[1172] 4. 在室温孵育 90 分钟

[1173] 5. 加入5 μL 150mM EDTA 以终止反应 (终浓度为 15mM ;终止的反应混合物的最终体积为 50 μl.)

[1174] 6. 加入50 μL 2× 检测试剂 (SA-APC, p-MEK1/2 抗体, Eu- 抗兔 IgG)

[1175] 7. 在室温孵育 90 分钟

[1176] 8. 在 Analyst 上读取。

[1177] 表 15.

用于激酶反应的试剂:	
[1178]	50 μM ATP
	0.125 nM B-Raf (WT)
	12.5 nM 生物素-MEK (15:1)
	1% DMSO
	50 mM Hepes, 60 mM NaCl, 3 mM MgCl ₂ , 2mM DTT, 0.25 mM MnCl ₂ , 0.01% BSA, 0.01% Tween-20
	用于检测反应的试剂
	20 nM SA-APC
	2.5 nM 多克隆抗 p-MEK1/2 (Ser217/221)
	2.5 nM Eu-抗兔 IgG
	1X Lance 检测缓冲液
	10% Superblock 的 TBS 溶液

[1179] WT Raf

[1180] 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, 在 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 μ M 至 40pM, 以及在室温下孵育 2 小时。通过加入 50 μ M ATP 至最终体积为 45 μ l 来开始激酶反应并且使其进行 60 分钟。用 15mM EDTA 停止反应, 以及将 20nM 抗生物素蛋白链菌素 -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 μ l。将检测反应混合物在室温下孵育 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 板读数器上读取 Eu 和 APC。

[1181] 突变 Raf

[1182] 将抑制剂在 100 % DMSO 中稀释 4 倍并且加入到包含 100nM 生物素 -MEK, 0.125nM 在 50mM HEPES, pH 7.4, 60mM NaCl, 3mM MgCl₂, 2mM DTT, 0.25mM MnCl₂, 0.01 % BSA 和 0.01 % Tween-20 中的 V599E Raf 溶液至最终浓度为 10 μ M 至 40pM, 以及在室温下孵育 20 分钟。通过加入 10 μ M ATP 至最终体积为 45 μ l 来开始激酶反应并且使其进行 60 分钟。用 15mM EDTA 停止反应, 以及将 20nM 抗生物素蛋白链菌素 -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 μ l。将检测反应混合物在室温下孵育 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 板读数器上读取 Eu 和 APC。

[1183] C-Raf

[1184] 将抑制剂在 100 % DMSO 中稀释 4 倍并且加入到包含 50nM 生物素 -MEK, 0.075nM 在 50mM HEPES, pH 7.4, 60mM NaCl, 3mM MgCl₂, 2mM DTT, 0.25mM MnCl₂, 0.01 % BSA 和 0.01 % Tween-20 中的 C-Raf 溶液至最终浓度为 10 μ M 至 40pM, 以及在室温下孵育 20 分钟。通过加入 10 μ M ATP 至最终体积为 45 μ l 来开始激酶反应并且使其进行 60 分钟。用 15mM EDTA 停止反应, 以及将 20nM 抗生物素蛋白链菌素 -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 μ l。将检测反应混合物在室温下孵育 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 板读数器上读取 Eu 和 APC。

[1185] 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是 Raf 激酶的抑制剂。表 16 显示本发明所选化合物在 FRET 测定中的活性。具有指定为“A”的活性的化合物具有 IC₅₀ ≤ 100nM; 具有指定为“B”的活性的化合物具有 100-1000nM 的 IC₅₀; 且具有指定为“C”的活性的化合物具有 1000-10,000nM 的 IC₅₀。

[1186] 表 16.

[1187]

实施例	Raf(突变)抑制
1	A
2	A
3	A
4	A
5	A
6	A
7	A
24	A
25	A
26	A
27	A
28	A
29	A
30	A
31	A
32	A
33	A
34	A
35	A
37	A
41	A
42	A

43	A
44	A
49	A
51	B
52	A
54	B
55	A
56	A
57	A
58	A
62	B
65	B
67	B
68	A
71	A
72	A
73	A
74	A
75	A
76	A
77	A
82	A
86	A
87	B

89	B
90	A
91	B
92	A
93	B
94	B
95	A
96	A
97	A
98	A
99	A
101	A
103	A
106	A
107	A
108	A
109	A
110	A
111	A
118	A
119	A
121	B
123	B
125	B

126	A
127	A
128	B
129	C
130	B
131	B
132	B
133	B
134	B
138	B
140	A
148	A
150	A
153	B
155	A
156	A
167	A
174	A
175	A
176	A
177	A
179	A
180	A
181	A

182	A
183	A
185	A
187	B
188	A
189	A
190	A
198	A
199	A
201	A
203	A
207	A
209	B
210	B
211	A
212	A
213	C
214	B
215	C
216	C
217	A
218	A
219	B
220	A

221	B
222	B
223	B
224	A
225	A
227	A
228	B
229	B
230	B
231	B
233	A
234	A
238	A
241	A
243	A
244	A
245	A
261	A
262	A
263	A
264	A
265a	A
265b	A
266	B

267	A
268	A
270	A
273	A
276	A
279	A
280	A
282	A
283	A
285	A
286	A
287	A
289	A
290	A
291	A
292	A
295	B
296	A
298	A
299	A
300	A
309	B
310	A
311	A

316	B
317	B
318	A
320	A
332	B
333	B
334	B
339	A
340	A
341	B
346	A
347	A
348	A
350	A
351	A
352	B
353	A
354	A
356	A

[1188]

[1189]

[1190]

[1191]

[1192] (2)Raf 激酶活性的机械细胞测定 (mechanistic cellular assay)

[1193] 采用下述方法,对在源自黑素瘤的 WM-266-4 细胞中(野生型 BRaf 和突变 BRaf (V600D) 各自一个等位基因)磷酸 ERK 定量,其为用各种激酶抑制剂处理的细胞中 Raf 激酶活性的指示剂。

[1194] 表 17.

[1195]

[1196]

需要的材料	目录号
WM-266-4 细胞	(ATCC 号: CRL-1676)
RPMI 1640 细胞培养基	
胎牛血清(FBS)	
磷酸盐缓冲液(PBS)	
96 孔组织培养板	
需要的材料	目录号
组织培养 37℃培养箱	
96 孔 V 形底板	
旋转板振荡器(例如, BELLCO GLASS Mini 定轨振荡器)	
Bio-Plex 悬浮液阵列系统	
Bio-Plex 细胞裂解试剂盒	(Bio Rad 目录号 171-304011)
苯甲磺酰氟(PMSF)	
Bio-Plex 磷酸 ERK1/2 测定试剂盒	(Bio Rad 目录号 171-V22238)

[1197] 第 1 天:细胞种植

[1198] (1) 使用 0.25% 的胰蛋白酶从烧瓶分离粘附的 WM-266-4 细胞。将细胞再悬浮于生长培养基中 (90% RPMI 1640, 10% FBS) 并且测定细胞密度。

[1199] (2) 将细胞以 10,000 个细胞 / 孔接种在 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 μL / 孔并且在 37℃ 下孵育过夜。

[1200] 第 2 天:细胞处理

[1201] (1) 如下所述制备化合物稀释液 (1000× 在 DMSO 中)。以 DMSO 中的 5mM 化合物储备液开始, 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)。

[1202] (2) 通过加入 1mL 处理培养基 (100% RPMI 1640, 不含 FBS) 至 1 μL 化合物稀释液 (来自步骤 3) 来制备包含化合物的培养基。

[1203] (3) 从培养箱移除板 (来自步骤 2)。抽吸培养基并且用 150 μL 包含化合物的培养基替代。在 37℃ 下孵育 1-2 小时。

[1204] (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 μL 冰冷的 1×PBS 替代, 抽吸 PBS 并且用 45 μL 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 (lysis buff. Factor) 2 和 PMSF, 最终浓度为 2mM) 替代, 以及然后将板放置在冰上直至全部板都被处理。

[1205] (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 15 分钟。

[1206] (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, 样品可以冷冻并且在 -80°C 储存。

[1207] 第 2 天 :Bioplex 测定

[1208] (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, 形成 1 : 1 的稀释液。

[1209] (2) 通过用 Bioplex 洗涤缓冲液 (对于待被分析的每个样品, 将 49 μ L 洗涤缓冲液与 1 μ L 磷酸 ERK1,2 Bioplex 珠混合) 稀释成 1 : 50 来制备磷酸 ERK1,2 Bioplex 珠。通过将管包裹在铝箔中来保护其免受光照并且在室温保存。

[1210] (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。

[1211] (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。

[1212] (5) 添加 50 μ L 各自的裂解液至适合的滤板孔 (来自步骤 12)。为了该步骤以及所有后续的板孵育步骤, 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)。室温振荡过夜。包括阳性 (对照裂解液) 和阴性 (裂解缓冲液) 对照。

[1213] 第 3 天 :继续 Bioplex 测定

[1214] (1) 通过用检测抗体稀释缓冲液稀释成 1 : 25 (对待被分析的每个样品, 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)。

[1215] (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 在振荡器上温育 30-45 分钟。

[1216] (3) 通过用洗涤缓冲液稀释成 1 : 100 (对于待被分析的每个样品, 将 49.5 μ L 洗涤缓冲液与 0.5 μ L 100x 抗生物素蛋白链菌素 -PE 混合) 来制备抗生物素蛋白链菌素 -PE。保护其免受光照。

[1217] (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 稀释的抗生物素蛋白链菌素 -PE 溶液 (来自步骤 16) 至每个样品孔。在振荡器上孵育 10-20 分钟。

[1218] (5) 从振荡器移除板并且真空过滤。用 100 μ L/ 孔珠再悬浮缓冲液将板洗涤 / 过滤 3 次。在最后一次洗涤后将珠再悬浮于 125 μ L 珠再悬浮缓冲液中。将板放置在振荡器上 2-3 分钟, 以确保珠充分再悬浮。

[1219] (6) 使用珠区 38 (bead region) (pERK1,2) 并且每区计数 50 个珠, 通过在 Bio-Plex 板读数器 (在该步骤之前运行启动和校准程序) 中读板来对磷酸 ERK 定量。

[1220] 将 WM-266-4 细胞以 10,000 个细胞 / 孔的密度接种在 96 孔平底板中包含 10% FBS 的 RPMI 1640 细胞培养基中并且在 37°C 孵育过夜。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, 以及用于在 37°C 处理先前接种的 WM-266-4 细胞 1-2 小时。细胞用冰冷的 PBS 洗涤, 在室温在定轨振荡器上用 45 μ L 裂解缓冲液 (Bio-Rad Bio-Plex 裂解缓冲液, 目录号 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, 目录号 171-304011) 按照制造商的说明检测磷酸化的 ERK 以及在 Bio-Plex

板读数器上检测,每区计数 50 个珠。

[1221] 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是 Raf 激酶的抑制剂。表 18 显示本发明所选的化合物在细胞测定中的活性。具有指定为“A”的活性的化合物具有 $IC_{50} \leq 100nM$; 具有指定为“B”的活性的化合物具有 100-1000nM 的 IC_{50} ; 且具有指定为“C”的活性的化合物具有 1000-10,000nM 的 IC_{50} 。

[1222] 表 18.

[1223]

实施例	pERK EC_{50}
1	C
2	A
3	C
4	A
5	B
6	A
7	A
8	A
9	A
10	B
11	B
12	A
13	A
14	A
15	A
16	B
17	A
18	B
19	A

20	A
21	B
22	B
23	B
24	A
25	B
26	B
27	B
28	A
29	A
30	A
31	B
32	C
33	B
34	B
35	A
36	C
37	A
38	A
39	A
40	A
41	B
42	A
43	A

44	C
45	C
46	C
47	B
48	B
49	B
50	C
51	C
52	C
53	B
54	C
55	C
56	B
57	C
58	A
59	A
60	B
61	A
62	C
63	A
64	B
65	C
66	A
67	C

68	C
69	C
70	B
71	C
72	C
73	B
74	C
75	B
76	C
77	A
79	B
80	B
81	A
82	B
83	A
84	A
85	A
86	B
87	C
88	B
89	B
90	B
91	C
92	C

93	C
94	C
95	C
96	C
97	C
98	C
99	C
100	C
101	C
102	A
103	C
104	B
105	B
106	C
107	B
108	B
109	C
110	C
111	C
112	B
113	B
114	C
115	A
116	B

117	C
118	C
119	C
120	B
121	B
122	B
123	C
124	A
125	B
126	A
127	A
128	B
129	C
130	B
131	B
132	B
133	B
134	B
135	A
136	B
137	B
138	C
140	C
141	B

142	C
143	C
144	B
145	B
146	A
147	A
148	C
149	A
150	C
151	A
152	A
153	C
154	B
155	C
156	C
157	C
158	A
159	A
160	C
161	B
162	A
163	B
164	B
165	B

166	A
167	B
168	A
169	A
170	B
171	A
172	B
173	A
174	A
175	A
176	A
177	B
178	B
179	B
180	B
181	B
182	B
183	A
184	B
185	B
186	B
187	C
188	A
189	C

190	B
191	C
192	B
194	C
195	C
198	B
199	A
200	C
201	A
202	C
203	A
204	C
205	A
206	B
207	B
208	A
209	A
211	C
212	C
214	B
217	B
218	A
219	B
220	B

221	B
222	A
223	A
224	B
225	C
226	B
227	B
229	B
231	C
232	A
233	B
234	B
235	B
236	A
237	C
238	A
239	C
240	A
241	A
242	C
243	A
244	A
245	A
246	B

247	C
248	B
249	B
250	B
251	C
252	B
253	B
254	C
255	B
256	B
257	A
258	B
259	B
260	C
261	B
262	B
263	B
264	B
265a	B
265b	B
266	C
267	A
268	A
269	A

270	A
271	B
272	B
273	A
274	A
275	B
276	A
277	B
278	A
279	A
280	B
281	C
282	B
283	B
284	B
285	A
286	A
287	A
288	B
289	B
290	A
291	B
292	A
293	B

294	B
295	A
296	B
297	A
298	A
299	B
300	C
301	C
302	B
303	B
304	B
305	B
306	C
307	C
308	C
309	C
310	C
311	B
312	A
313	C
314	B
315	B
316	C
317	C

318	C
319	B
320	A
321	A
322	B
323	A
324	B
325	B
326	B
327	A
328	A
329	A
330	B
331	A
332	A
333	B
334	C
335	A
336	A
337	B
339	B
340	C
341	C
342	A

343	A
344	B
345	A
346	A
347	B
348	A
349	C
350	C
351	B
352	C
353	C
354	C
355	C
356	B
357	C

[1224]

[1225]

[1226]

[1227]

[1228]

[1229]

[1230]

[1231] 尽管发明人已经描述了许多本发明的实施方案,但明显的是,可以改变发明人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案。因此,可以领会到,本发明的范围将由所附权利要求而不是由实施例所表示的特定实施方案来限定。