



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101243084 B

(45) 授权公告日 2012. 03. 07

(21) 申请号 200680030326. 2

(22) 申请日 2006. 06. 21

(30) 优先权数据

60/692, 960 2005. 06. 22 US

60/731, 528 2005. 10. 28 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 02. 20

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2006/024361 2006. 06. 21

(87) PCT申请的公布数据

W02007/002325 EN 2007. 01. 04

(73) 专利权人 普莱希科公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 P·N·伊布拉赫姆 D·R·阿提斯

R·布莱姆 S·玛莫 M·那斯比

C·张 J·张 Y-L·朱 J·蔡

K-P·海那斯 G·博拉格

W·斯普瓦克 H·周 S·J·吉勒提

G·吴 H·朱 S·石

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

代理人 赵蓉民 路小龙

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006. 01)

A61K 31/435 (2006. 01)

C07C 49/517 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

审查员 宫方斌

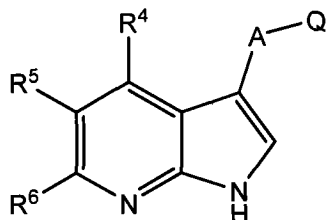
权利要求书 2 页 说明书 216 页

(54) 发明名称

作为蛋白质激酶抑制剂的吡咯并 [2, 3-B] 吡啶衍生物

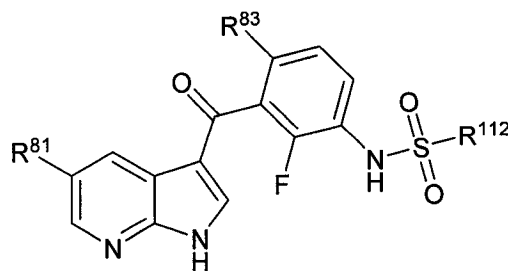
(57) 摘要

描述了具有蛋白激酶活性的式 III 化合物, 以及用这样的化合物治疗与蛋白激酶的异常活性相关的疾病和病症的方法。



(III)

1. 具有式 IIIIm 的结构的化合物或其药学上可接受的盐：



式IIIIm

其中：

R^{81} 是氢、氟、氯、溴、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙烯基、苯基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡啶基、甲氧基取代的乙氧基、N,N-二乙基氨基取代的乙氧基、甲基取代的吡啶基、甲基取代的咪唑基、取代的吡啶基、或取代的苯基，其中取代的吡啶基的取代基为甲氧基、吗啉基或哌嗪基，其中取代的苯基的取代基为氟、氯、甲氧基、三氟甲基、羧基、氰基、N,N-二甲基氨基、酰胺基、吗啉基、吗啉基甲基、吗啉基羰基、或甲氧基取代的乙氧基；

R^{83} 选自氢、氟和氯；

R^{112} 是丙基、异丙基、丁基、N,N-二甲基氨基、哌啶基、苯基、噻吩基、苯并 [b] 噻吩基、甲氧基羰基取代的呋喃基、吡啶基取代的噻吩基、或取代的苯基，其中取代的苯基的取代基为氟、氯、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、丁氧基、三氟甲基、氰基或咪唑基。

2. 权利要求 1 所述的化合物，其中：

R^{81} 是 F、Cl、Br、甲基、乙基、异丙基、丙烯基、甲氧基、乙氧基、甲氧基取代的乙氧基或 N,N-二乙基氨基取代的乙氧基。

3. 权利要求 1 所述的化合物，其中：

R^{81} 是苯基或取代的苯基，其中取 1 的苯基的取代基为氟、氯、甲氧基、三氟甲基、羧基、氰基、N,N-二甲基氨基、酰胺基、吗啉基、吗啉基甲基、吗啉基羰基、或甲氧基取代的乙氧基。

4. 权利要求 1 所述的化合物，其中

R^{81} 是吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡啶基、甲基取代的吡啶基、甲基取代的咪唑基、取代的吡啶基，其中取代的吡啶基的取代基为甲氧基、吗啉基或哌嗪基。

5. 权利要求 1-4 任一项所述的化合物，其中 R^{112} 是丙基、异丙基或丁基。

6. 权利要求 1-4 任一项所述的化合物，其中 R^{112} 是 N,N-二甲基氨基或哌啶基。

7. 权利要求 1-4 任一项所述的化合物，其中 R^{112} 是苯基或取代的苯基，其中取代的苯基的取代基为氟、氯、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、丁氧基、三氟甲基、氰基或咪唑基。

8. 权利要求 1-4 任一项所述的化合物，其中 R^{112} 是噻吩基、苯并 [b] 噻吩基、甲氧基羰基取代的呋喃基或吡啶基取代的噻吩基。

9. 组合物，其包括：

药学上可接受的载体；和

根据权利要求 1-8 任一项所述的化合物。

10. 试剂盒，其包括根据权利要求 1-8 任一项所述的化合物或根据权利要求 9 所述的组合物。

11. 根据权利要求 1-8 任一项所述的化合物或根据权利要求 9 所述的组合物在制备用

于治疗疾病或病症的药物中的用途,其中对 Raf 蛋白激酶活性的调节提供治疗益处,其中所述 Raf 蛋白激酶选自 B-Raf、B-Raf 的任意突变、c-Raf-1 和 c-Raf-1 的任意突变。

12. 根据权利要求 11 所述的用途,其中所述疾病或病症选自黑素瘤、神经胶质瘤、甲状腺癌、肝癌、肺癌、结肠直肠癌、前列腺癌、急性疼痛、慢性疼痛和多囊肾病。

13. 根据权利要求 5 或 6 任一项所述的化合物在制备用于治疗黑素瘤的药物中的用途。

14. 根据权利要求 5 或 6 任一项所述的化合物在制备用于治疗甲状腺癌的药物中的用途。

15. 根据权利要求 5 或 6 任一项所述的化合物在制备用于治疗结肠直肠癌的药物中的用途。

16. 根据权利要求 5 或 6 任一项所述的化合物在制备用于治疗肺癌的药物中的用途。

17. 根据权利要求 5 或 6 任一项所述的化合物在制备用于治疗前列腺癌的药物中的用途。

18. 根据权利要求 5 或 6 任一项所述的化合物在制备用于治疗肝癌的药物中的用途。

19. 根据权利要求 5 或 6 任一项所述的化合物在制备用于治疗神经胶质瘤的药物中的用途。

作为蛋白质激酶抑制剂的吡咯并 [2,3-B] 吡啶衍生物

[0001] 相关专利申请

[0002] 本申请要求 2005 年 6 月 22 日提交的第 60/692,960 号美国临时申请和 2005 年 10 月 28 日提交的第 60/713,528 号美国临时申请的权益,两者在此以引用的方式引入其全部,用于所有目的。

技术领域

[0003] 本发明涉及激酶,调节激酶的化合物及其应用。具体实施方式涉及适于通过本发明所述化合物对激酶活性的调节来治疗的疾病指征。

背景技术

[0004] 本文所提供的信息仅仅是为了协助读者理解。所提供的信息和引用的参考文献都没有被认为是本发明的现有技术。本文所引用的每一篇参考文献被引入其全部。

[0005] 受体蛋白激酶调节控制或参与控制生理功能过剩的关键信号传导级联,所述生理功能过剩包括细胞的生长和增殖、细胞分化、细胞发育、细胞分裂、细胞粘附、应激反应、短程接触介导的轴突引导、转录调节、畸形有丝分裂、血管生成、血管发育期间不正常的血管内皮细胞-细胞或细胞-基质的相互作用、炎症、淋巴造血干细胞活性、针对特定细菌的保护性免疫、过敏性哮喘、活化 JNK 信号转导通路的异常组织特异性反应、细胞转化、记忆、细胞凋亡、神经肌肉突触处的竞争活性-依赖性突触修饰、疾病的免疫调节以及钙调节。如此而言,各种特定疾病状态都与蛋白激酶的异常调控有关。因此,本领域需要另外的化合物和在各种疾病治疗中应用其调节受体蛋白激酶的方法。

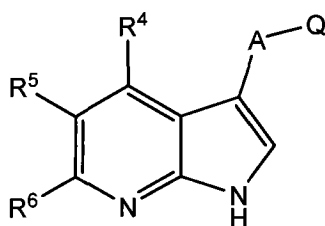
[0006] 本申请涉及下述出版的专利申请:WO 2004024895、US20040142864、WO 2004078923、US 20050170431、WO 2005028624、US20050164300 和 WO 2005062795,其中每一篇在此被引入包括所有说明书、附图和表在内的全部内容作为参考,用于所有目的。

发明内容

[0007] 本发明总体上涉及具有蛋白激酶活性的化合物,其非限定性地包括 B-Raf、c-Raf-1、Fms、Jnk1、Jnk2、Jnk3 和 / 或 Kit,包括这些激酶的任何突变,以及其在治疗与这些激酶活性调节相关的疾病和病症方面的应用。具体而言,本发明涉及如下所述的式 III 化合物。因此,本发明提供化合物在涉及蛋白激酶调节的治疗方法中的新应用,以及在涉及蛋白激酶调节的治疗方法中可用的新型化合物。

[0008] 式 III 化合物,其具有下列结构:

[0009]



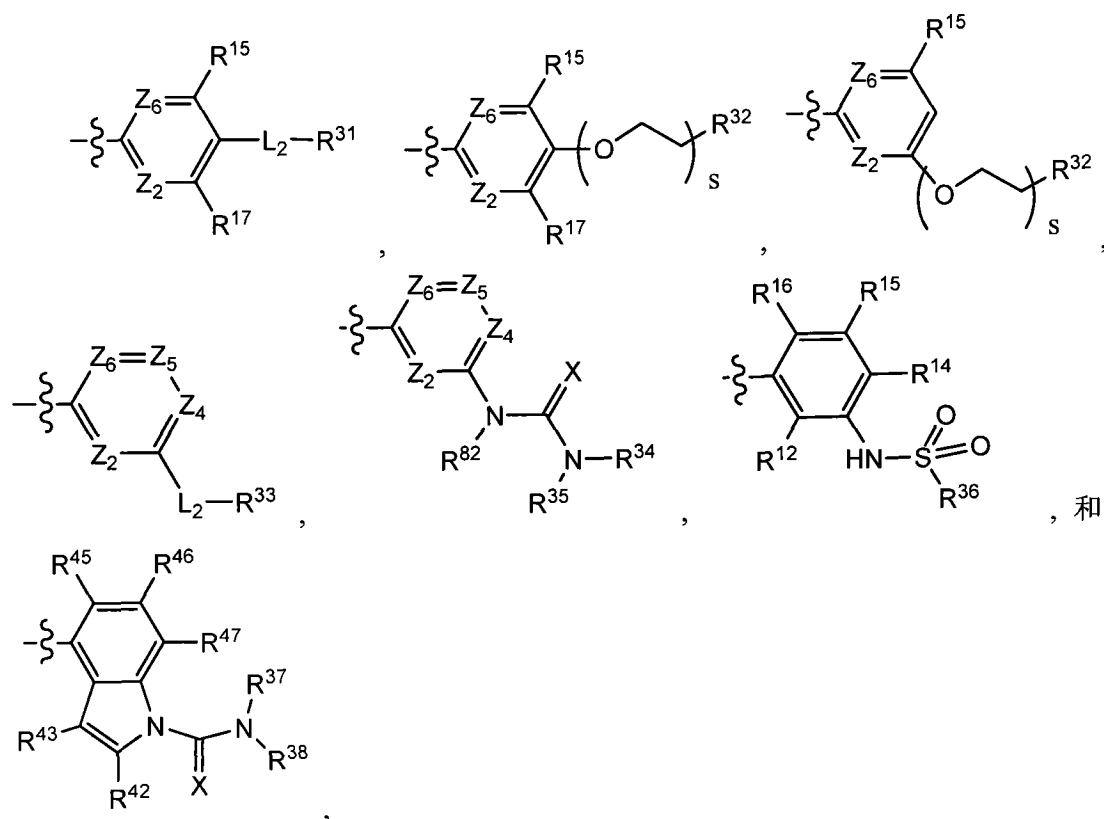
式III

[0010] 其所有盐、前体药物、互变异构体和异构体，

[0011] 其中：

[0012] Q 具有选自下列的结构：

[0013]



[0014] 其中 $\text{---}\xi\text{---}$ 表示式 III 中 Q 与 A 的连接点；

[0015] Z_2 是 N 或 CR^{12} ； Z_4 是 N 或 CR^{14} ； Z_5 是 N 或 CR^{15} ； Z_6 是 N 或 CR^{16} ；

[0016] L_2 选自 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p-\text{NR}^{25}-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_q-$ 、 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p-\text{O}-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_q-$ 、 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p-\text{S}-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_q-$ 、 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_q-$ 、 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p-\text{C}(\text{S})-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_q-$ 、 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p-\text{S}(\text{O})-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_q-$ 、 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_q-$ 、 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{25}-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_q-$ 、 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{25}-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_q-$ 、 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{25}-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_q-$ 、 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p-\text{NR}^{25}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_q-$ 、 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p-\text{NR}^{25}\text{C}(\text{S})-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_q-$ 和 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p-\text{NR}^{25}\text{S}(\text{O})_2-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_q-$ ；

[0017] p 和 q 独立地是 0、1 或 2，然而，条件是 p 和 q 中至少一个是 0；

[0018] s 是 1 或 2；

[0019] X 是 O 或 S；

[0020] A 选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CR}^a\text{R}^b-$ 、 $-\text{NR}^1-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2-$ ；

[0021] 在每种情况下, R^a 和 R^b 独立地选自氢、氟、-OH、-NH₂、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基、和 -NR⁸R⁹, 其中所述低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷基硫代、单烷基氨基或二烷基氨基的烷基链(一个或多个)任选地用一种或多种取代基取代, 所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基, 然而, 条件是与烷氧基中的 O、硫代烷基中的 S 或单烷基氨基或二烷基氨基中的 N 结合的烷基链碳上的任何取代基是氟; 或

[0022] R^a 和 R^b 结合形成 3-7 元单环的环烷基或 5-7 元单环的杂环烷基, 其中所述单环的环烷基或单环的杂环烷基任选地用一种或多种取代基取代, 所述取代基选自卤素、-OH、-NH₂、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基;

[0023] R^1 选自氢、低碳烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、-C(O)R⁷、-C(S)R⁷、-S(O)₂R⁷、-C(O)NHR⁷、-C(S)NHR⁷ 和 -S(O)₂NHR⁷, 其中低碳烷基任选地用一种或多种取代基取代, 所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基、和 -NR⁸R⁹, 其中低碳烷氧基、低碳烷基硫代、单烷基氨基或二烷基氨基的烷基链(一个或多个)任选地用一种或多种取代基取代, 所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基, 然而, 条件是与烷氧基中的 O、硫代烷基中的 S 或单烷基氨基或二烷基氨基中的 N 结合的烷基链碳上的任何取代基是氟, 进一步地, 条件是当 R^1 是低碳烷基时, 与 -NR¹- 中的 N 结合的低碳烷基碳上的任何取代基是氟, 并且其中环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选地用一种或多种取代基取代, 所述取代基选自卤素、-OH、-NH₂、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基;

[0024] R^7 选自低碳烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基, 其中低碳烷基任选地用一种或多种取代基取代, 所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基、和 -NR⁸R⁹, 然而, 条件是与 -C(O)NHR⁷、-C(S)NHR⁷ 或 -S(O)₂NHR⁷ 中的 N 结合的烷基碳上的任何取代基是氟, 其中低碳烷氧基、低碳烷基硫代、单烷基氨基或二烷基氨基的烷基链(一个或多个)任选地用一种或多种取代基取代, 所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基, 然而, 条件是与烷氧基中的 O、硫代烷基中的 S 或单烷基氨基或二烷基氨基中的 N 结合的烷基链碳上的任何取代基是氟, 并且其中环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地用一种或多种取代基取代, 所述取代基选自卤素、-OH、-NH₂、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基;

[0025] R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{45} 、 R^{46} 和 R^{47} 独立地选自氢、卤素、任选取代的低碳烷基、任选取代的低碳链烯基、任选取代的低碳炔基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-CN、-NO₂、-CR^aR^bR²⁶ 和 -LR²⁶;

[0026] 在每种情况下, L 独立地选自 -(alk)_a-S-(alk)_b-、-(alk)_a-O-(alk)_b-、-(alk)_a-NR²⁵-(alk)_b-、-(alk)_a-C(O)-(alk)_b-、-(alk)_a-C(S)-(alk)_b-、-(alk)_a-S(O)-(alk)_b-、-(alk)_a-S(O)₂-(alk)_b-、-(alk)_a-OC(O)-(alk)_b-、-(alk)_a-C(O)O-(alk)_b-、-(alk)

$-OC(S)-(alk)_b-$ 、 $-(alk)_a-C(S)O-(alk)_b-$ 、 $-(alk)_a-C(O)NR^{25}-(alk)_b-$ 、 $-(alk)_a-C(S)NR^{25}-(alk)_b-$ 、 $-(alk)_a-S(O)_2NR^{25}-(alk)_b-$ 、 $-(alk)_a-NR^{25}C(O)-(alk)_b-$ 、 $-(alk)_a-NR^{25}C(S)-(alk)_b-$ 、 $-(alk)_a-NR^{25}S(O)_2-(alk)_b-$ 、 $-(alk)_a-NR^{25}C(O)O-(alk)_b-$ 、 $-(alk)_a-NR^{25}C(S)O-(alk)_b-$ 、 $-(alk)_a-OC(O)NR^{25}-(alk)_b-$ 、 $-(alk)_a-OC(S)NR^{25}-(alk)_b-$ 、 $-(alk)_a-NR^{25}C(O)NR^{25}-(alk)_b-$ 、 $-(alk)_a-NR^{25}C(S)NR^{25}-(alk)_b-$ 和 $-(alk)_a-NR^{25}S(O)_2NR^{25}-(alk)_b-$ ；

[0027] a 和 b 独立地为 0 或 1；

[0028] alk 是 C_{1-3} 亚烷基或用一种或多种取代基取代的 C_{1-3} 亚烷基，所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基、和 $-NR^8R^9$ ，其中所述低碳烷基或者低碳烷氧基、低碳烷基硫代、单烷基氨基或二烷基氨基的烷基链（一个或多个）任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基，然而，条件是与烷氧基中的 O、硫代烷基中的 S 或单烷基氨基或二烷基氨基中的 N 结合的烷基链碳上的任何取代基是氟；

[0029] 在每种情况下， R^{25} 独立地选自氢、任选取代的低碳烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0030] 在各种情况下， R^{26} 独立地选自氢——然而条件是氢不与 L 的 S(O)、S(O)₂、C(O) 或 C(S) 中任何一个结合、任选取代的低碳烷基、任选取代的低碳链烯基——然而条件是当 R^{26} 是任选取代的低碳链烯基时，其烯碳都不与 L 的 N、S、O、S(O)、S(O)₂、C(O) 或 C(S) 结合、任选取代的低碳炔基——然而条件是当 R^{26} 是任选取代的低碳炔基时，其炔碳都不与 L 的 N、S、O、S(O)、S(O)₂、C(O) 或 C(S) 结合、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

[0031] 在每种情况下， R^{10} 和 R^{11} 独立地选自氢、氟、低碳烷基和取代有一种或多种取代基的低碳烷基，所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基；或

[0032] 同一或邻近碳原子上的 R^{10} 和 R^{11} 中的任意两个结合形成 3-7 元单环的环烷基或 5-7 元单环的杂环烷基，并且 R^{10} 和 R^{11} 中的任何其它的独立地选自氢、氟、低碳烷基和取代有一种或多种取代基的低碳烷基，所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基，并且其中所述单环的环烷基或单环的杂环烷基任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自卤素、-OH、-NH₂、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基；

[0033] R^8 和 R^9 与它们所连接的氮结合形成 5-7 元杂环烷基，其任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代和氟取代的低碳烷基硫代；

[0034] R^{17} 选自氢、卤素、任选取代的低碳烷基和 $-OR^{18}$ ；

[0035] R^{31} 和 R^{33} 独立地选自任选取代的芳基环、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基和任选取代的杂环烷基；

[0036] R^{36} 选自取代的甲基、任选取代的 C_{2-6} 烷基、任选取代的低碳链烯基——然而条件是当 R^{36} 是任选取代的低碳链烯基时，其烯碳都不与 S(O)₂ R^{36} 的 S(O)₂ 结合、任选取代

的低碳炔基——然而条件是当 R^{36} 是任选取代的低碳炔基时,其炔碳都不与 $S(O)_2R^{36}$ 的 $S(O)_2$ 结合、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和 $-NR^{19}R^{20}$;

[0037] R^{19} 、 R^{20} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{37} 和 R^{38} 独立地选自氢、任选取代的低碳烷基、任选取代的低碳链烯基——然而条件是当 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{37} 或 R^{38} 是任选取代的低碳链烯基时,其烯碳都不与 $NR^{19}R^{20}$ 、 $NR^{34}R^{35}$ 或 $NR^{37}R^{38}$ 的 N 结合、任选取代的低碳炔基——然而条件是当 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{37} 或 R^{38} 是任选取代的低碳炔基时,其炔碳都不与 $NR^{19}R^{20}$ 、 $NR^{34}R^{35}$ 或 $NR^{37}R^{38}$ 的 N 结合、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或

[0038] R^{34} 和 R^{35} 与它们所连接的氮一起形成任选取代的 5-7 元杂环烷基或者任选取代的 5 元或 7 元含氮杂芳基;或

[0039] R^{37} 和 R^{38} 与它们所连接的氮一起形成任选取代的 5-7 元杂环烷基或者任选取代的 5 元或 7 元含氮杂芳基;

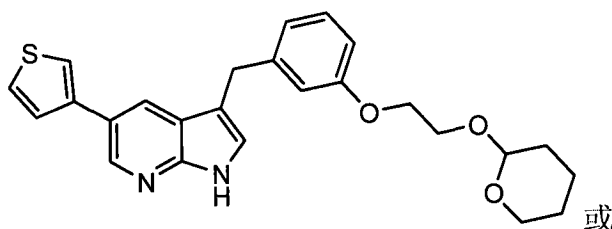
[0040] R^{32} 选自氢、任选取代的低碳烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和 $-OR^{18}$;

[0041] R^{82} 选自氢或低碳烷基;和

[0042] R^{18} 是氢或任选取代的低碳烷基;

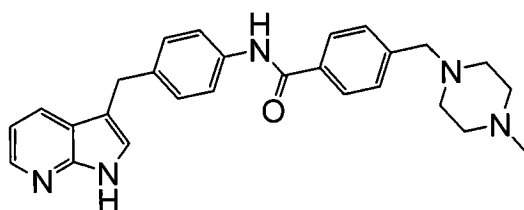
[0043] 然而,条件是所述化合物不是 3-[3-[2-(四氢吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苄基]-5-噻吩-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶,其具有下列结构:

[0044]



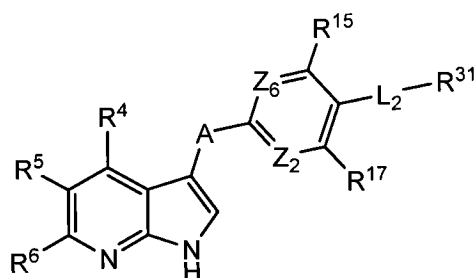
[0045] 4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-N-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苄基]-苯甲酰胺,其具有下列结构:

[0046]



[0047] 在一些实施方式中,式 III 的化合物具有下述亚结构通式 IIIa 所示的结构:

[0048]



[0049]

式 IIIa

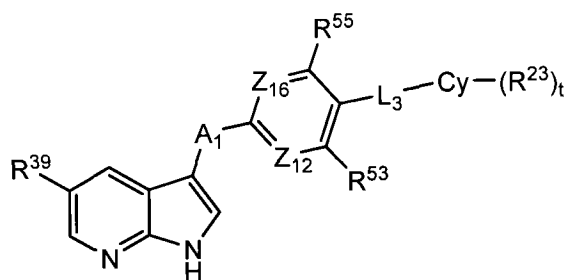
[0050] 其所有盐、前体药物、互变异构体和异构体,其中 A、L₂、Z₂、Z₆、R⁴、R⁵、R⁶、R¹⁵、R¹⁷ 和 R³¹ 如式 III 所定义。

[0051] 在式 IIIa 化合物的一些实施方式中, R⁴ 和 R⁶ 是氢, A 是 -O-、-CR^aR^b-、-NR¹- 或 -C(O)-, 优选地为 -CH₂- 或 -C(O)-, 更优选地为 -CH₂-, R¹⁷ 选自氢、卤素、低碳烷基和低碳烷氧基, 其中所述低碳烷基或低碳烷氧基的烷基链任选地用一种或多种取代基取代, 所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基, 然而, 条件是与低碳烷氧基中的 O 结合的烷基碳上的任何取代基是氟, 并且 R¹⁵ 选自氢、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基。

[0052] 在式 IIIa 化合物的一些实施方式中, R⁴ 和 R⁶ 是氢, A 是 -O-、-CR^aR^b-、-NR¹- 或 -C(O)-, 优选地为 -CH₂- 或 -C(O)-, R¹⁷ 选自氢、卤素、低碳烷基和低碳烷氧基, 其中所述低碳烷基或低碳烷氧基的烷基链任选地用一种或多种取代基取代, 所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基, 然而, 条件是与低碳烷氧基中的 O 结合的烷基碳上的任何取代基是氟, R¹⁵ 选自氢、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基, Z₂ 是 N 或 CR¹², Z₆ 是 N 或 CR¹⁶, R¹² 和 R¹⁶ 独立地选自氢、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基, 并且 R⁵ 选自氢、卤素、低碳烷基、低碳烷氧基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和 NR²¹R²², 其中 R²¹ 是氢或低碳烷基, 并且 R²² 是氢、低碳烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基, 并且其中 R⁵、R²¹ 或 R²² 当为低碳烷基时的烷基链, 或者低碳烷氧基的烷基链, 任选地用一种或多种取代基取代, 所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基。

[0053] 在一些实施方式中, 式 III 的化合物具有下述亚结构通式 IIIb 所示的结构:

[0054]



[0055]

式 IIIb

[0056] 其所有盐、前体药物、互变异构体和异构体,

[0057] 其中:

[0058] A₁ 是 -O-、-CR⁴⁰R⁴¹-、-C(O)- 或 -NR⁴⁸-;

[0059] Z₁₂ 是 N 或 CR⁵²;

[0060] Z₁₆ 是 N 或 CR⁵⁶;

[0061] R⁴⁰ 和 R⁴¹ 独立地选自氢、氟、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基

基；或

[0062] R^{40} 和 R^{41} 结合形成 3-7 元单环的环烷基或 5-7 元单环的杂环烷基，其中所述单环的环烷基或单环的杂环烷基任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自卤素、-OH、-NH₂、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基；

[0063] L_3 选自 -NR⁴⁸-、-S-、-O-、-NR⁴⁸CH(R⁴⁹)-、-SCH(R⁴⁹)-、-OCH(R⁴⁹)-、-C(O)NR⁴⁸-、-S(O)₂NR⁴⁸-、-CH(R⁴⁹)NR⁴⁸-、-CH(R⁴⁹)O-、-CH(R⁴⁹)S-、-NR⁴⁸C(O)- 和 -NR⁴⁸S(O)₂-；

[0064] R^{53} 和 R^{55} 独立地选自氢、卤素、低碳烷基和低碳烷氧基，其中所述低碳烷基或低碳烷氧基的烷基链任选地用氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基或环烷基氨基取代，然而，条件是与低碳烷氧基中的 O 结合的烷基碳上的任何取代基是氟；

[0065] R^{52} 和 R^{56} 独立地选自氢、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基；

[0066] R^{49} 选自氢、低碳烷基和氟取代的低碳烷基；

[0067] Cy 选自芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基；

[0068] R^{39} 选自氢、卤素、低碳烷基、低碳烷氧基、芳基、杂芳基和 NR⁵⁰R⁵¹，其中其中低碳烷基或低碳烷氧基的烷基链任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基，并且其中芳基和杂芳基任选地用一个或多个独立的取代基 R²³ 取代；

[0069] R^{50} 是 H 或任选地用一种或多种取代基取代的低碳烷基，所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基；

[0070] R^{51} 是芳基或杂芳基，其中芳基和杂芳基任选地用一个或多个独立的取代基 R²³ 取代；

[0071] 在每种情况下，R²³ 独立地选自 -OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-C(O)OH、-S(O)₂NH₂、-C(O)NH₂、-OR⁵⁷、-SR⁵⁷、-NR⁴⁸R⁵⁷、-NR⁴⁸C(O)R⁵⁷、-NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁷、-S(O)₂R⁵⁷、-C(O)R⁵⁷、-C(O)OR⁵⁷、-C(O)NR⁴⁸R⁵⁷、-S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷、卤素、低碳烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中低碳烷基任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自氟、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中作为 R²³ 或作为低碳烷基取代基的环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自 -OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-C(O)OH、-S(O)₂NH₂、-C(O)NH₂、-OR⁵⁸、-SR⁵⁸、-NR⁴⁸R⁵⁸、-NR⁴⁸C(O)R⁵⁸、-NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸、-S(O)₂R⁵⁸、-C(O)R⁵⁸、-C(O)OR⁵⁸、-C(O)NR⁴⁸R⁵⁸、-S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基和环烷基氨基；

[0072] R^{57} 选自低碳烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中低碳烷基任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自氟、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，然而条件是与 -OR⁵⁷、-SR⁵⁷、-NR⁴⁸R⁵⁷、-C(O)OR⁵⁷、-C(O)NR⁴⁸R⁵⁷ 或 -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷ 的 O、S 或 N 结合的烷基碳上的任何取代基是氟、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中作为 R⁵⁷ 或作为低碳烷

基取代基的环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地用一种或多种取代基取代,所述取代基选自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^{58}$ 、 $-\text{SR}^{58}$ 、 $-\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$ 、 $-\text{NR}^{48}\text{C}(\text{O})\text{R}^{58}$ 、 $-\text{NR}^{48}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{58}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{58}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{58}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{58}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$ 、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基和环烷基氨基;

[0073] 在每种情况下, R^{58} 独立地选自低碳烷基、杂环烷基和杂芳基,其中低碳烷基任选地用一种或多种取代基取代,所述取代基选自氟、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基,然而条件是与 $-\text{OR}^{58}$ 、 $-\text{SR}^{58}$ 、 $-\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{58}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$ 的 O、S 或 N 结合的烷基碳上的任何取代基是氟;

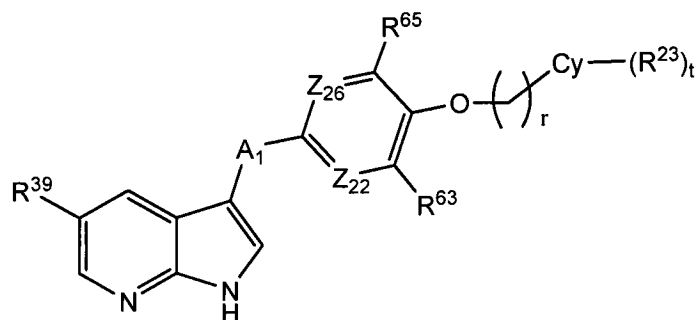
[0074] 在各种情况下, R^{48} 独立地是氢或低碳烷基;和

[0075] t 是 0、1、2 或 3。

[0076] 在式 IIIb 化合物的一些实施方式中, A_1 是 $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$, 优选地为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$, 更优选地为 $-\text{CH}_2-$ 。在一些实施方式中, A_1 是 $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$, 优选地为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$, 更优选地为 $-\text{CH}_2-$, 并且 R^{53} 和 R^{55} 独立地选自氢、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基。在一些实施方式中, L_3 是 $-\text{NR}^{48}\text{CH}(\text{R}^{49})-$ 、 $-\text{SCH}(\text{R}^{49})-$ 或 $-\text{OCH}(\text{R}^{49})-$, 优选地为 $-\text{OCH}(\text{R}^{49})-$ 。在一些实施方式中, A_1 是 $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$, 优选地为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$, 更优选地为 $-\text{CH}_2-$, 并且 L_3 是 $-\text{NR}^{48}\text{CH}(\text{R}^{49})-$ 、 $-\text{SCH}(\text{R}^{49})-$ 或 $-\text{OCH}(\text{R}^{49})-$, 优选地为 $-\text{OCH}(\text{R}^{49})-$ 。

[0077] 在一些实施方式中, 式 III 的化合物具有下述亚结构通式 IIIp 所示的结构:

[0078]



式IIIp

[0079] 其所有盐、前体药物、互变异构体和异构体,

[0080] 其中:

[0081] A_1 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{NR}^{48}-$;

[0082] Z_{22} 是 N 或 CR^{62} ;

[0083] Z_{26} 是 N 或 CR^{66} ;

[0084] r 是 0、1 或 2;

[0085] R^{40} 和 R^{41} 独立地选自氢、氟、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基;或

[0086] R^{40} 和 R^{41} 结合形成 3-7 元单环的环烷基或 5-7 元单环的杂环烷基,其中所述单环的环烷基或单环的杂环烷基任选地用一种或多种取代基取代,所述取代基选自卤

素、-OH、-NH₂、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基；

[0087] R⁶²、R⁶³、R⁶⁵ 和 R⁶⁶ 独立地选自氢、卤素、低碳烷基和低碳烷氧基，其中低碳烷基或低碳烷氧基的烷基链任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基，然而条件是与低碳烷氧基中的 O 结合的烷基碳上的任何取代基是氟；

[0088] Cy 选自芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基；

[0089] R³⁹ 选自氢、卤素、低碳烷基、低碳烷氧基、芳基、杂芳基和 NR⁵⁰R⁵¹，其中低碳烷基或低碳烷氧基的烷基链任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基，并且其中芳基和杂芳基任选地用一个或多个独立的取代基 R²³ 取代；

[0090] R⁵⁰ 是 H 或任选地用一种或多种取代基取代的低碳烷基，所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基；

[0091] R⁵¹ 是芳基或杂芳基，其中芳基和杂芳基任选地用一个或多个独立的取代基 R²³ 取代；

[0092] 在每种情况下，R²³ 独立地选自 -OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-C(O)OH、-S(O)₂NH₂、-C(O)NH₂、-OR⁵⁷、-SR⁵⁷、-NR⁴⁸R⁵⁷、-NR⁴⁸C(O)R⁵⁷、-NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁷、-S(O)₂R⁵⁷、-C(O)R⁵⁷、-C(O)OR⁵⁷、-C(O)NR⁴⁸R⁵⁷、-S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷、卤素、低碳烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中低碳烷基任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自氟、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中作为 R²³ 或作为低碳烷基取代基的环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自 -OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-C(O)OH、-S(O)₂NH₂、-C(O)NH₂、-OR⁵⁸、-SR⁵⁸、-NR⁴⁸R⁵⁸、-NR⁴⁸C(O)R⁵⁸、-NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸、-S(O)₂R⁵⁸、-C(O)R⁵⁸、-C(O)OR⁵⁸、-C(O)NR⁴⁸R⁵⁸、-S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基和环烷基氨基；

[0093] R⁵⁷ 选自低碳烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中低碳烷基任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自氟、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，然而条件是与 -OR⁵⁷、-SR⁵⁷、-NR⁴⁸R⁵⁷、-C(O)OR⁵⁷、-C(O)NR⁴⁸R⁵⁷ 或 -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷ 的 O、S 或 N 结合的烷基碳上的任何取代基是氟、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中作为 R⁵⁷ 或作为低碳烷基取代基的环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自 -OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-C(O)OH、-S(O)₂NH₂、-C(O)NH₂、-OR⁵⁸、-SR⁵⁸、-NR⁴⁸R⁵⁸、-NR⁴⁸C(O)R⁵⁸、-NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸、-S(O)₂R⁵⁸、-C(O)R⁵⁸、-C(O)OR⁵⁸、-C(O)NR⁴⁸R⁵⁸、-S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基和环烷基氨基；

[0094] 在每种情况下，R⁵⁸ 独立地选自低碳烷基、杂环烷基和杂芳基，其中低碳烷基任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自氟、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基，然而条件是与 -OR⁵⁸、-SR⁵⁸、-NR⁴⁸R⁵⁸、-C(O)OR⁵⁸、-C(O)NR⁴⁸R⁵⁸ 或 -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸ 的 O、S 或 N 结合的烷基碳上的任何取代基是氟；

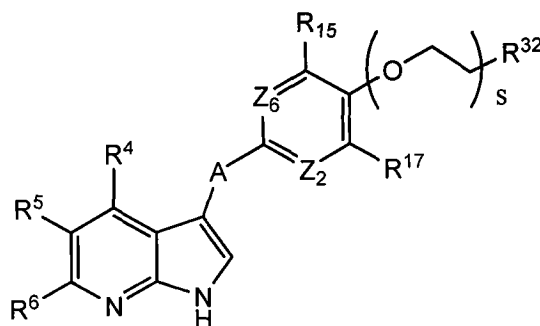
[0095] 在每种情况下, R^{48} 独立地是氢或低碳烷基;和

[0096] t 是 0、1、2 或 3。

[0097] 在式 IIIp 化合物的一些实施方式中, A_1 是 $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$, 优选地为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ 。在一些实施方式中, A_1 是 $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$, 优选地为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$, 并且 R^{62} 、 R^{64} 、 R^{65} 和 R^{66} 独立地选自氢、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基。

[0098] 在一些实施方式中, 式 III 的化合物具有下述亚结构通式 IIIc 所示的结构:

[0099]



式IIIc

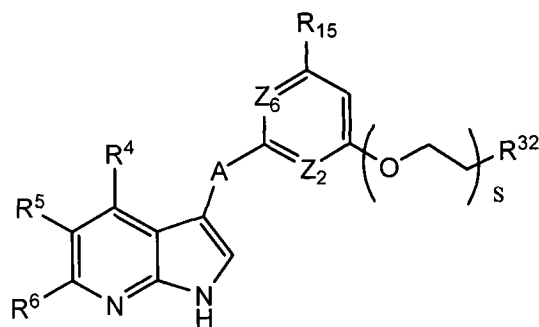
[0100] 其所有盐、前体药物、互变异构体和异构体, 其中 A 、 s 、 Z_2 、 Z_6 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{15} 、 R^{17} 和 R^{32} 如式 III 所定义。

[0101] 在式 IIIc 化合物的一些实施方式中, R^4 和 R^6 是氢, A 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CR}^a\text{R}^b-$ 、 $-\text{NR}^1-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$, 优选地为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$, 更优选地为 $-\text{CH}_2-$, R^{17} 选自氢、卤素、低碳烷基和低碳烷氧基, 其中低碳烷基或低碳烷氧基的烷基链任选地用一种或多种取代基取代, 所述取代基选自氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基, 然而, 条件是与低碳烷氧基中的 O 结合的烷基碳上的任何取代基是氟, 并且 R^{15} 选自氢、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基。

[0102] 在式 IIIc 化合物的一些实施方式中, R^4 和 R^6 是氢, A 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CR}^a\text{R}^b-$ 、 $-\text{NR}^1-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$, 优选地为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$, R^{17} 选自氢、卤素、低碳烷基和低碳烷氧基, 其中低碳烷基或低碳烷氧基的烷基链任选地用一种或多种取代基取代, 所述取代基选自氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基, 然而, 条件是与低碳烷氧基中的 O 结合的烷基碳上的任何取代基是氟, R^{15} 选自氢、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基, Z_2 是 N 或 CR^{12} , Z_6 是 N 或 CR^{16} , R^{12} 和 R^{16} 独立地选自氢、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基, 并且 R^5 选自氢、卤素、低碳烷基、低碳烷氧基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基 和 $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, 其中 R^{21} 是氢或低碳烷基, 并且 R^{22} 是氢、低碳烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基, 并且其中 R^5 、 R^{21} 或 R^{22} 当为低碳烷基时的烷基链, 或者低碳烷氧基的烷基链, 任选地用一种或多种取代基取代, 所述取代基选自氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基, 另外其中 R^{32} 是任选取代的低碳烷基或 $-\text{OR}^{18}$, 其中 R^{18} 如式 III 所定义。

[0103] 在一些实施方式中,式 III 化合物具有下述亚结构通式 IIIIn 所示的结构:

[0104]



式IIIIn

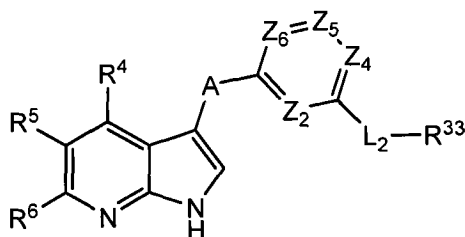
[0105] 其所有盐、前体药物、互变异构体和异构体,其中 A、s、Z₂、Z₆、R⁴、R⁵、R⁶、R¹⁵ 和 R³² 如式 III 所定义。

[0106] 在式 IIIIn 化合物的一些实施方式中,R⁴ 和 R⁶ 是氢,A 是 -O-、-CR^aR^b-、-NR¹- 或 -C(O)-,优选地为 -CH₂- 或 -C(O)-,更优选地为 -CH₂-,并且 R¹⁵ 选自氢、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基。

[0107] 在式 IIIIn 化合物的一些实施方式中,R⁴ 和 R⁶ 是氢,A 是 -O-、-CR^aR^b-、-NR¹- 或 -C(O)-,优选地为 -CH₂- 或 -C(O)-,R¹⁵ 选自氢、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基,Z₂ 是 N 或 CR¹²,Z₆ 是 N 或 CR¹⁶,R¹² 和 R¹⁶ 独立地选自氢、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基,并且 R⁵ 选自氢、卤素、低碳烷基、低碳烷氧基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和 -NR²¹R²²,其中 R²¹ 是氢或低碳烷基,并且 R²² 是氢、低碳烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,并且其中 R⁵、R²¹ 或 R²² 当为低碳烷基时的烷基链,或者低碳烷氧基的烷基链,任选地用一种或多种取代基取代,所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基,另外,其中 R³² 是任选取代的低碳烷基或 -OR¹⁸,其中 R¹⁸ 如式 III 所定义。

[0108] 在一些实施方式中,式 III 化合物具有下述亚结构通式 IIIIo 所示的结构:

[0109]



式IIIo

[0110] 其所有盐、前体药物、互变异构体和异构体,其中 A、L₂、Z₂、Z₄、Z₅、Z₆、R⁴、R⁵、R⁶ 和 R³³ 如式 III 所定义。

[0111] 在式 IIIIo 化合物的一些实施方式中,R⁴ 和 R⁶ 是氢,A 是 -O-、-CR^aR^b-、-NR¹- 或 -C(O)-,优选地为 -CH₂- 或 -C(O)-,Z₂ 是 N 或 CR¹²,Z₄ 是 N 或 CR¹⁴,Z₅ 是 N 或 CR¹⁵,Z₆ 是 N 或 CR¹⁶,并且 R¹²、R¹⁴、R¹⁵ 和 R¹⁶ 独立地选自氢、卤素、低碳烷基和低碳烷氧基,其中低碳烷基或低碳烷氧基的烷基链任选地用一种或多种取代基取代,所述取代

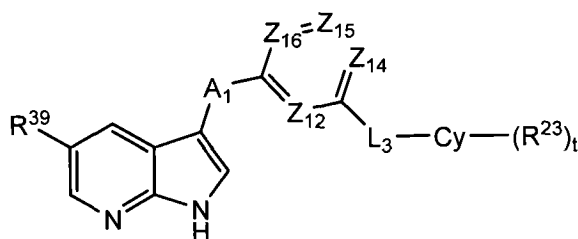
基选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基,然而,条件是与低碳烷氧基中的O结合的烷基碳上的任何取代基是氟。

[0112] 在式 IIIo 化合物的一些实施方式中, R⁴ 和 R⁶ 是氢, A 是 -O-、-CR^aR^b-、-NR¹- 或 -C(O)-, 优选地为 -CH₂- 或 -C(O)-, Z₂ 是 N 或 CR¹², Z₄ 是 N 或 CR¹⁴, Z₅ 是 N 或 CR¹⁵, Z₆ 是 N 或 CR¹⁶, 并且 R¹²、R¹⁴、R¹⁵ 和 R¹⁶ 独立地选自氢、卤素、低碳烷基和低碳烷氧基, 其中低碳烷基或低碳烷氧基的烷基链任选地用一种或多种取代基取代, 所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基, 然而, 条件是与低碳烷氧基中的O结合的烷基碳上的任何取代基是氟, 并且 R⁵ 选自氢、卤素、低碳烷基、低碳烷氧基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和 NR²¹R²², 其中 R²¹ 是氢或低碳烷基, 并且 R²² 是氢、低碳烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基, 并且其中 R⁵、R²¹ 或 R²² 当为低碳烷基时的烷基链, 或者低碳烷氧基的烷基链, 任选地用一种或多种取代基取代, 所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基。

[0113] 在式 IIIo 化合物的一些实施方式中, R⁴ 和 R⁶ 是氢, A 是 -O-、-CR^aR^b-、-NR¹- 或 -C(O)-, 优选地为 -CH₂- 或 -C(O)-, Z₂ 是 N 或 CR¹², Z₄ 是 N 或 CR¹⁴, Z₅ 是 N 或 CR¹⁵, Z₆ 是 N 或 CR¹⁶, 并且 R¹²、R¹⁴、R¹⁵ 和 R¹⁶ 独立地选自氢、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基, 并且 R⁵ 选自氢、卤素、低碳烷基、低碳烷氧基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和 NR²¹R²², 其中 R²¹ 是氢或低碳烷基, 并且 R²² 是氢、低碳烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基, 并且其中 R⁵、R²¹ 或 R²² 当为低碳烷基时的烷基链, 或者低碳烷氧基的烷基链, 任选地用一种或多种取代基取代, 所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基。

[0114] 在一些实施方式中, 式 III 化合物具有下述亚结构通式 IIIq 所示的结构:

[0115]



式IIIq

[0116] 其所有盐、前体药物、互变异构体和异构体,

[0117] 其中:

[0118] A₁ 是 -O-、-CR⁴⁰R⁴¹-、-C(O)- 或 -NR⁴⁸-;

[0119] Z₁₂ 是 N 或 CR⁵²;

[0120] Z₁₄ 是 N 或 CR⁵⁴;

[0121] Z₁₅ 是 N 或 CR⁵⁵;

[0122] Z₁₆ 是 N 或 CR⁵⁶;

[0123] R^{40} 和 R^{41} 独立地选自氢、氟、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基；或

[0124] R^{40} 和 R^{41} 结合形成 3-7 元单环的环烷基或 5-7 元单环的杂环烷基，其中所述单环的环烷基或单环的杂环烷基任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自卤素、-OH、-NH₂、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基；

[0125] L_3 选自 -NR⁴⁸-、-S-、-O-、-NR⁴⁸CH(R⁴⁹)-、-SCH(R⁴⁹)-、-OCH(R⁴⁹)-、-C(O)NR⁴⁸-、-S(O)₂NR⁴⁸-、-CH(R⁴⁹)NR⁴⁸-、-CH(R⁴⁹)O-、-CH(R⁴⁹)S-、-NR⁴⁸C(O)- 和 -NR⁴⁸S(O)₂-；

[0126] R^{54} 和 R^{55} 独立地选自氢、卤素、低碳烷基和低碳烷氧基，其中低碳烷基或低碳烷氧基的烷基链任选地用氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基或环烷基氨基取代，然而，条件是与低碳烷氧基中的 O 结合的烷基碳上的任何取代基是氟；

[0127] R^{52} 和 R^{56} 独立地选自氢、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基；

[0128] R^{49} 选自氢、低碳烷基和氟取代的低碳烷基；

[0129] Cy 选自芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基；

[0130] R^{39} 选自氢、卤素、低碳烷基、低碳烷氧基、芳基、杂芳基和 NR⁵⁰R⁵¹，其中低碳烷基或低碳烷氧基的烷基链任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基，并且其中芳基和杂芳基任选地用一个或多个独立的取代基 R²³ 取代；

[0131] R^{50} 是 H 或任选地用一种或多种取代基取代的低碳烷基，所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基；

[0132] R^{51} 是芳基或杂芳基，其中芳基和杂芳基任选地用一个或多个独立的取代基 R²³ 取代；

[0133] 在每种情况下， R^{23} 独立地选自 -OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-C(O)OH、-S(O)₂NH₂、-C(O)NH₂、-OR⁵⁷、-SR⁵⁷、-NR⁴⁸R⁵⁷、-NR⁴⁸C(O)R⁵⁷、-NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁷、-S(O)₂R⁵⁷、-C(O)R⁵⁷、-C(O)OR⁵⁷、-C(O)NR⁴⁸R⁵⁷、-S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷、卤素、低碳烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中低碳烷基任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自氟、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂环芳基，其中作为 R²³ 或作为低碳烷基取代基的环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自 -OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-C(O)OH、-S(O)₂NH₂、-C(O)NH₂、-OR⁵⁸、-SR⁵⁸、-NR⁴⁸R⁵⁸、-NR⁴⁸C(O)R⁵⁸、-NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸、-S(O)₂R⁵⁸、-C(O)R⁵⁸、-C(O)OR⁵⁸、-C(O)NR⁴⁸R⁵⁸、-S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基和环烷基氨基；

[0134] R^{57} 选自低碳烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中低碳烷基任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自氟、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，然而条件是与 -OR⁵⁷、-SR⁵⁷、-NR⁴⁸R⁵⁷、-C(O)OR⁵⁷、-C(O)NR⁴⁸R⁵⁷ 或 -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷ 的 O、S 或 N 结合的烷

基碳上的任何取代基是氟、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,其中作为 R^{57} 或作为低碳烷基取代基的环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地用一种或多种取代基取代,所述取代基选自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^{58}$ 、 $-\text{SR}^{58}$ 、 $-\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$ 、 $-\text{NR}^{48}\text{C}(\text{O})\text{R}^{58}$ 、 $-\text{NR}^{48}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{58}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{58}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{58}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{58}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$ 、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基和环烷基氨基;

[0135] 在每种情况下, R^{58} 独立地选自低碳烷基、杂环烷基和杂芳基,其中低碳烷基任选地用一种或多种取代基取代,所述取代基选自氟、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基,然而条件是与 $-\text{OR}^{58}$ 、 $-\text{SR}^{58}$ 、 $-\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{58}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$ 的 O、S 或 N 结合的烷基碳上的任何取代基是氟;

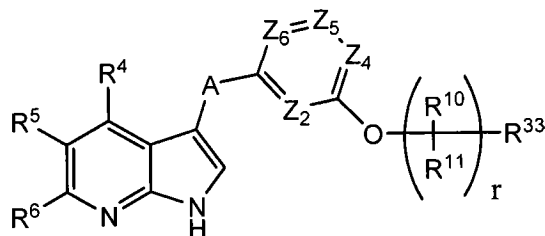
[0136] 在各种情况下, R^{48} 独立地是氢或低碳烷基;和

[0137] t 是 0、1、2 或 3。

[0138] 在式 IIIq 化合物的一些实施方式中, A_1 是 $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$, 优选地为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$, 更优选地为 $-\text{CH}_2-$ 。在一些实施方式中, A_1 是 $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$, 优选地为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$, 更优选地为 $-\text{CH}_2-$, 并且 R^{54} 和 R^{55} 独立地选自氢、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基。在一些实施方式中, L_3 是 $-\text{NR}^{48}\text{CH}(\text{R}^{49})-$ 、 $-\text{SCH}(\text{R}^{49})-$ 或 $-\text{OCH}(\text{R}^{49})-$, 优选地为 $-\text{OCH}(\text{R}^{49})-$ 。在一些实施方式中, A_1 是 $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$, 优选地为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$, 更优选地为 $-\text{CH}_2-$, 并且 L_3 是 $-\text{NR}^{48}\text{CH}(\text{R}^{49})-$ 、 $-\text{SCH}(\text{R}^{49})-$ 或 $-\text{OCH}(\text{R}^{49})-$, 优选地为 $-\text{OCH}(\text{R}^{49})-$ 。

[0139] 在一些实施方式中, 式 III 化合物具有下述亚结构通式 IIIId 所示的结构:

[0140]



式 IIIId

[0141] 其所有盐、前体药物、互变异构体和异构体,其中 A 、 Z_2 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{33} 如式 III 所定义,并且 r 是 0、1 或 2。

[0142] 在式 IIIId 化合物的一些实施方式中, R^4 和 R^6 是氢, A 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CR}^a\text{R}^b-$ 、 $-\text{NR}^1-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$, 优选地为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$, Z_2 是 N 或 CR^{12} , Z_4 是 N 或 CR^{14} , Z_5 是 N 或 CR^{15} , Z_6 是 N 或 CR^{16} , R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 独立地选自氢、卤素、低碳烷基和低碳烷氧基,其中低碳烷基或低碳烷氧基的烷基链任选地用一种或多种取代基取代,所述取代基选自氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基,然而,条件是与低碳烷氧基中的 O 结合的烷基碳上的任何取代基是氟。

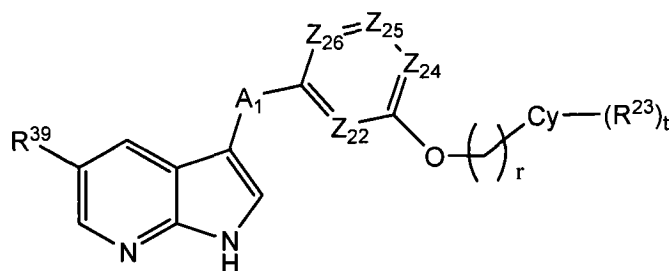
[0143] 在式 IIIId 化合物的一些实施方式中, R^4 和 R^6 是氢, A 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CR}^a\text{R}^b-$ 、 $-\text{NR}^1-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$, 优选地为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$, Z_2 是 N 或 CR^{12} , Z_4 是 N 或 CR^{14} , Z_5 是 N 或 CR^{15} , Z_6 是 N 或 CR^{16} , R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 独立地选自氢、卤素、低碳烷基和低碳烷氧

基,其中低碳烷基或低碳烷氧基的烷基链任选地用一种或多种取代基取代,所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基,然而,条件是与低碳烷氧基中的O结合的烷基碳上的任何取代基是氟,R¹⁰和R¹¹独立地选自氢、氟、低碳烷基和氟取代的低碳烷基,并且R⁵选自氢、卤素、低碳烷基、低碳烷氧基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和NR²¹R²²,其中R²¹是氢或低碳烷基,并且R²²是氢、低碳烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,并且其中R⁵、R²¹或R²²当为低碳烷基时的烷基链,或者低碳烷氧基的烷基链,任选地用一种或多种取代基取代,所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基。

[0144] 在式III d化合物的一些实施方式中,R⁴和R⁶是氢,A是-O-、-CR^aR^b-、-NR¹-或-C(O)-,优选地为-CH₂-或-C(O)-,Z₂是N或CR¹²,Z₄是N或CR¹⁴,Z₅是N或CR¹⁵,Z₆是N或CR¹⁶,R¹²、R¹⁴、R¹⁵和R¹⁶独立地选自氢、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基,R¹⁰和R¹¹独立地选自氢、氟、低碳烷基和氟取代的低碳烷基,并且R⁵选自氢、卤素、低碳烷基、低碳烷氧基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和NR²¹R²²,其中R²¹是氢或低碳烷基,并且R²²是氢、低碳烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,并且其中R⁵、R²¹或R²²当为低碳烷基时的烷基链,或者低碳烷氧基的烷基链,任选地用一种或多种取代基取代,所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基。

[0145] 在一些实施方式中,式III化合物具有下述亚结构通式III e所示的结构:

[0146]



式IIIe

[0147] 其所有盐、前体药物、互变异构体和异构体,

[0148] 其中:

[0149] A₁ 是 -O-、-CR⁴⁰R⁴¹-、-C(O)- 或 -NR⁴⁸-;

[0150] Z₂₂ 是 N 或 CR⁶²;

[0151] Z₂₄ 是 N 或 CR⁶⁴;

[0152] Z₂₅ 是 N 或 CR⁶⁵;

[0153] Z₂₆ 是 N 或 CR⁶⁶;

[0154] r 是 0、1 或 2;

[0155] R⁴⁰和R⁴¹独立地选自氢、氟、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基;或

[0156] R⁴⁰和R⁴¹结合形成3-7元单环的环烷基或5-7元单环的杂环烷基,其中所述

单环的环烷基或单环的杂环烷基任选地用一种或多种取代基取代,所述取代基选自卤素、-OH、-NH₂、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基;

[0157] R⁶²、R⁶⁴、R⁶⁵ 和 R⁶⁶ 独立地选自氢、卤素、低碳烷基和低碳烷氧基,其中低碳烷基或低碳烷氧基的烷基链任选地用一种或多种取代基取代,所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基,然而条件是与低碳烷氧基中的 -O- 结合的烷基碳上的任何取代基是氟;

[0158] Cy 选自芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基;

[0159] R³⁹ 选自氢、卤素、低碳烷基、低碳烷氧基、芳基、杂芳基和 NR⁵⁰R⁵¹,其中低碳烷基或低碳烷氧基的烷基链任选地用一种或多种取代基取代,所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基,并且其中芳基和杂芳基任选地用一个或多个独立的取代基 R²³ 取代;

[0160] R⁵⁰ 是 H 或任选地用一种或多种取代基取代的低碳烷基,所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基;

[0161] R⁵¹ 是芳基或杂芳基,其中芳基和杂芳基任选地用一个或多个独立的取代基 R²³ 取代;

[0162] 在每种情况下, R²³ 独立地选自 -OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-C(O)OH、-S(O)₂NH₂、-C(O)NH₂、-OR⁵⁷、-SR⁵⁷、-NR⁴⁸R⁵⁷、-NR⁴⁸C(O)R⁵⁷、-NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁷、-S(O)₂R⁵⁷、-C(O)R⁵⁷、-C(O)OR⁵⁷、-C(O)NR⁴⁸R⁵⁷、-S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷、卤素、低碳烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,其中低碳烷基任选地用一种或多种取代基取代,所述取代基选自氟、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,其中作为 R²³ 或作为低碳烷基取代基的环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地用一种或多种取代基取代,所述取代基选自 -OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-C(O)OH、-S(O)₂NH₂、-C(O)NH₂、-OR⁵⁸、-SR⁵⁸、-NR⁴⁸R⁵⁸、-NR⁴⁸C(O)R⁵⁸、-NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸、-S(O)₂R⁵⁸、-C(O)R⁵⁸、-C(O)OR⁵⁸、-C(O)NR⁴⁸R⁵⁸、-S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基和环烷基氨基;

[0163] R⁵⁷ 选自低碳烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,其中低碳烷基任选地用一种或多种取代基取代,所述取代基选自氟、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,然而条件是与 -OR⁵⁷、-SR⁵⁷、-NR⁴⁸R⁵⁷、-C(O)OR⁵⁷、-C(O)NR⁴⁸R⁵⁷ 或 -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷ 的 O、S 或 N 结合的烷基碳上的任何取代基是氟、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,其中作为 R⁵⁷ 或作为低碳烷基取代基的环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地用一种或多种取代基取代,所述取代基选自 -OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-C(O)OH、-S(O)₂NH₂、-C(O)NH₂、-OR⁵⁸、-SR⁵⁸、-NR⁴⁸R⁵⁸、-NR⁴⁸C(O)R⁵⁸、-NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸、-S(O)₂R⁵⁸、-C(O)R⁵⁸、-C(O)OR⁵⁸、-C(O)NR⁴⁸R⁵⁸、-S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基和环烷基氨基;

[0164] 在每种情况下, R⁵⁸ 独立地选自低碳烷基、杂环烷基和杂芳基,其中低碳烷基任选地用一种或多种取代基取代,所述取代基选自氟、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基,然而条件是与 -OR⁵⁸、-SR⁵⁸、-NR⁴⁸R⁵⁸、-C(O)OR⁵⁸、-C(O)NR⁴⁸R⁵⁸ 或 -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸ 的 O、S 或 N 结合的烷基碳

上的任何取代基是氟；

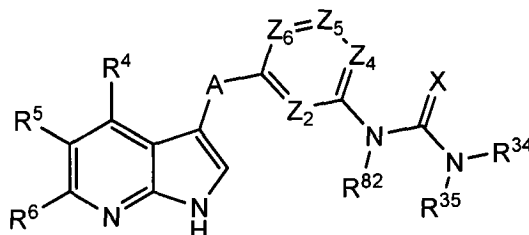
[0165] 在每种情况下， R^{48} 独立地是氢或低碳烷基；和

[0166] t 是 0、1、2 或 3。

[0167] 在式 IIIe 化合物的一些实施方式中， A_1 是 $-CR^{40}R^{41}-$ 或 $-C(O)-$ ，优选地为 $-CH_2-$ 或 $-C(O)-$ 。在一些实施方式中， A_1 是 $-CR^{40}R^{41}-$ 或 $-C(O)-$ ，优选地为 $-CH_2-$ 或 $-C(O)-$ ，并且 R^{62} 、 R^{64} 、 R^{65} 和 R^{66} 独立地选自氢、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基。

[0168] 在一些实施方式中，式 III 化合物具有下述亚结构通式 IIIf 所示的结构：

[0169]



式IIIf

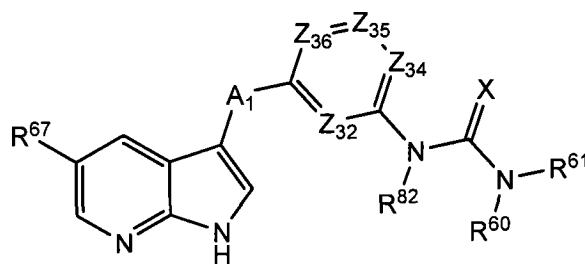
[0170] 其所有盐、前体药物、互变异构体和异构体，其中 A 、 Z_2 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 、 X 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{34} 、 R^{35} 和 R^{82} 如式 III 所定义。

[0171] 在式 IIIf 化合物的一些实施方式中， R^4 和 R^6 是氢， A 是 $-O-$ 、 $-CR^aR^b-$ 、 $-NR^1-$ 或 $-C(O)-$ ，优选地为 $-CH_2-$ 或 $-C(O)-$ ， Z_2 是 N 或 CR^{12} ， Z_4 是 N 或 CR^{14} ， Z_5 是 N 或 CR^{15} ， Z_6 是 N 或 CR^{16} ，并且 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 独立地选自氢、卤素、低碳烷基和低碳烷氧基，其中低碳烷基或低碳烷氧基的烷基链任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自氟、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基，然而，条件是与低碳烷氧基中的 $-O-$ 结合的烷基碳上的任何取代基是氟。

[0172] 在式 IIIf 化合物的一些实施方式中， R^4 和 R^6 是氢， A 是 $-O-$ 、 $-CR^aR^b-$ 、 $-NR^1-$ 或 $-C(O)-$ ，优选地为 $-CH_2-$ 或 $-C(O)-$ ， Z_2 是 N 或 CR^{12} ， Z_4 是 N 或 CR^{14} ， Z_5 是 N 或 CR^{15} ， Z_6 是 N 或 CR^{16} ， R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 独立地选自氢、卤素、低碳烷基和低碳烷氧基，其中低碳烷基或低碳烷氧基的烷基链任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自氟、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基，然而，条件是与低碳烷氧基中的 $-O-$ 结合的烷基碳上的任何取代基是氟，并且 R^{34} 和 R^{35} 中的一个选自任选取代的低碳烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，并且 R^{34} 和 R^{35} 中的另一个是氢或低碳烷基，或者 R^{34} 和 R^{35} 与它们所连接的氮一起形成任选取代的 5-7 元单环的杂环烷基或任选取代的 5 元或 7 元含氮杂芳基。

[0173] 在一些实施方式中，式 III 化合物具有下述亚结构通式 IIIg 所示的结构：

[0174]



式IIIg

[0175] 其所有盐、前体药物、互变异构体和异构体，

[0176] 其中：

[0177] A_1 是 $-O-$ 、 $-CR^{40}R^{41}-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-NR^{48}-$ ；

[0178] Z_{32} 是 N 或 CR^{72} ；

[0179] Z_{34} 是 N 或 CR^{74} ；

[0180] Z_{35} 是 N 或 CR^{75} ；

[0181] Z_{36} 是 N 或 CR^{76} ；

[0182] X 是 O 或 S；

[0183] 在每种情况下， R^{48} 独立地是氢或低碳烷基；

[0184] R^{40} 和 R^{41} 独立地选自氢、氟、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基；或

[0185] R^{40} 和 R^{41} 结合形成 3-7 元单环的环烷基或 5-7 元单环的杂环烷基，其中所述单环的环烷基或单环的杂环烷基任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基；

[0186] R^{72} 、 R^{74} 、 R^{75} 和 R^{76} 独立地选自氢、卤素、低碳烷基和低碳烷氧基，其中低碳烷基和低碳烷氧基的烷基链任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自氟、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基，然而条件是与低碳烷氧基中的 $-O-$ 结合的烷基碳上的任何取代基是氟；

[0187] R^{67} 选自氢、卤素、任选取代的低碳烷基、任选取代的低碳链烯基、任选取代的低碳炔基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(S)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(S)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-OR^{68}$ 、 $-SR^{68}$ 、 $-NR^{69}R^{68}$ 、 $-C(O)R^{68}$ 、 $-C(S)R^{68}$ 、 $-C(O)OR^{68}$ 、 $-C(O)NR^{69}R^{68}$ 、 $-C(S)NR^{69}R^{68}$ 、 $-S(O)_2NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(O)R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(S)R^{68}$ 、 $-NR^{69}S(O)_2R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(O)NH_2$ 、 $-NR^{69}C(O)NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(S)NH_2$ 、 $-NR^{69}C(S)NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}S(O)_2NH_2$ 、 $-NR^{69}S(O)_2NR^{69}R^{68}$ 、 $-S(O)R^{68}$ 和 $-S(O)_2R^{68}$ ；

[0188] R^{60} 和 R^{61} 中的一个为低碳烷基、氟取代的低碳烷基或 $-(CH_2)_{0-2}R^{70}$ ，并且 R^{60} 和 R^{61} 中的另一个是氢或低碳烷基；

[0189] 或 R^{60} 和 R^{61} 与它们所连接的氮一起形成任选取代的 5-7 元杂环烷基或任选取代的 5 元或 7 元含氮杂芳基；

[0190] R^{68} 选自任选取代的低碳烷基、任选取代的低碳链烯基——然而条件是当 R^{68}

是任选取代的低碳链烯基时,其烯碳都不结合于 $-\text{OR}^{68}$ 、 $-\text{SR}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{68}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{68}$ 中的 N、S、O、S(O)、S(O)₂、C(O) 或 C(S)、任选取代的低碳炔基——然而条件是当 R^{68} 是任选取代的低碳炔基时,其炔碳都不结合于 $-\text{OR}^{68}$ 、 $-\text{SR}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{68}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{68}$ 中的 N、S、O、S(O)、S(O)₂、C(O) 或 C(S)、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0191] R^{69} 是氢或任选取代的低碳烷基;

[0192] R^{70} 选自任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

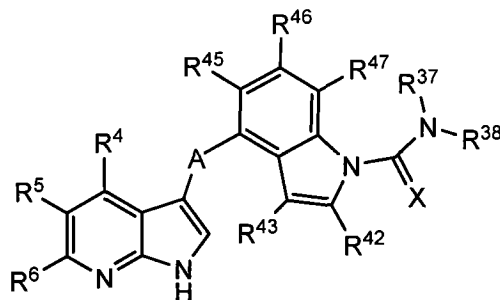
[0193] R^{82} 是氢或低碳烷基。

[0194] 在式 IIIg 化合物的一些实施方式中, A_1 是 $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$, 优选地为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ 。

[0195] 在式 IIIg 化合物的一些实施方式中, A_1 是 $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$, 优选地为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$, 并且 R^{67} 选自氢、卤素、任选取代的低碳烷基、任选取代的低碳链烯基、任选取代的低碳炔基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^{68}$ 、 $-\text{SR}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{68}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{68}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{68}$ 。

[0196] 在一些实施方式中, 式 III 化合物具有下述亚结构通式 IIIh 所示的结构:

[0197]



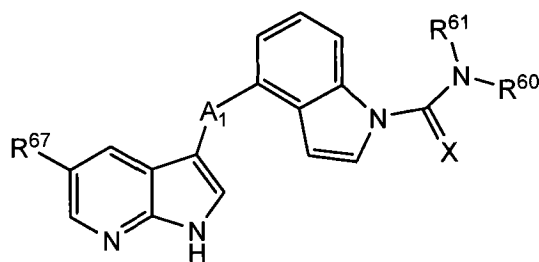
式IIIh

[0198] 其所有盐、前体药物、互变异构体和异构体, 其中 A、X、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{45} 、 R^{46} 和 R^{47} 如式 III 所定义。

[0199] 在式 IIIh 化合物的一些实施方式中, R^4 和 R^6 是氢, A 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CR}^a\text{R}^b-$ 、 $-\text{NR}^1-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$, 优选地为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$, 并且 R^{42} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 和 R^{47} 独立地选自氢、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基, 进一步, 其中 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{45} 、 R^{46} 和 R^{47} 中的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或优选地全部是氢。

[0200] 在一些实施方式中, 式 III 化合物具有下述亚结构通式 IIIi 所示的结构:

[0201]



式IIIi

[0202] 其所有盐、前体药物、互变异构体和异构体，

[0203] 其中：

[0204] A_1 是 $-O-$ 、 $-CR^{40}R^{41}-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-NR^{48}-$ ；[0205] X 是 O 或 S ；[0206] 在每种情况下， R^{48} 独立地是氢或低碳烷基；[0207] R^{40} 和 R^{41} 独立地选自氢、氟、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基；或[0208] R^{40} 和 R^{41} 结合形成 3-7 元单环的环烷基或 5-7 元单环的杂环烷基，其中所述单环的环烷基或单环的杂环烷基任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基；[0209] R^{67} 选自氢、卤素、任选取代的低碳烷基、任选取代的低碳链烯基、任选取代的低碳炔基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(S)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(S)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-OR^{68}$ 、 $-SR^{68}$ 、 $-NR^{69}R^{68}$ 、 $-C(O)R^{68}$ 、 $-C(S)R^{68}$ 、 $-C(O)OR^{68}$ 、 $-C(O)NR^{69}R^{68}$ 、 $-C(S)NR^{69}R^{68}$ 、 $-S(O)_2NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(O)R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(S)R^{68}$ 、 $-NR^{69}S(O)_2R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(O)NH_2$ 、 $-NR^{69}C(O)NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(S)NH_2$ 、 $-NR^{69}C(S)NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}S(O)_2NH_2$ 、 $-NR^{69}S(O)_2NR^{69}R^{68}$ 、 $-S(O)R^{68}$ 和 $-S(O)_2R^{68}$ ；[0210] R^{60} 和 R^{61} 中的一个为低碳烷基、氟取代的低碳烷基或 $-(CH_2)_{0-2}R^{70}$ ，并且 R^{60} 和 R^{61} 中的另一个是氢或低碳烷基；[0211] 或 R^{60} 和 R^{61} 与它们所连接的氮一起形成任选取代的 5-7 元杂环烷基或任选取代的 5 元或 7 元含氮杂芳基；[0212] R^{68} 选自任选取代的低碳烷基、任选取代的低碳链烯基——然而条件是当 R^{68} 是任选取代的低碳链烯基时，其烯碳都不结合于 $-OR^{68}$ 、 $-SR^{68}$ 、 $-NR^{69}R^{68}$ 、 $-C(O)R^{68}$ 、 $-C(S)R^{68}$ 、 $-C(O)OR^{68}$ 、 $-C(O)NR^{69}R^{68}$ 、 $-C(S)NR^{69}R^{68}$ 、 $-S(O)_2NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(O)R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(S)R^{68}$ 、 $-NR^{69}S(O)_2R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(O)NH_2$ 、 $-NR^{69}C(O)NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(S)NH_2$ 、 $-NR^{69}C(S)NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}S(O)_2NH_2$ 、 $-NR^{69}S(O)_2NR^{69}R^{68}$ 、 $-S(O)R^{68}$ 或 $-S(O)_2R^{68}$ 中的 N 、 S 、 O 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $C(O)$ 或 $C(S)$ 、任选取代的低碳炔基——然而条件是当 R^{68} 是任选取代的低碳炔基时，其炔碳都不结合于 $-OR^{68}$ 、 $-SR^{68}$ 、 $-NR^{69}R^{68}$ 、 $-C(O)R^{68}$ 、 $-C(S)R^{68}$ 、 $-C(O)OR^{68}$ 、 $-C(O)NR^{69}R^{68}$ 、 $-C(S)NR^{69}R^{68}$ 、 $-S(O)_2NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(O)R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(S)R^{68}$ 、 $-NR^{69}S(O)_2R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(O)NH_2$ 、 $-NR^{69}C(O)NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(S)NH_2$ 、 $-NR^{69}C(S)NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}S(O)_2NH_2$ 、 $-NR^{69}S(O)_2NR^{69}R^{68}$ 、 $-S(O)R^{68}$ 或 $-S(O)_2R^{68}$ 中的 N 、 S 、 O 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $C(O)$ 或 $C(S)$ 。

$\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{68}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{68}$ 中的 N、S、O、S(O)、S(O)₂、C(O) 或 C(S)、任选取代的环境基、任选取代的杂环境基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0213] R^{69} 是氢或任选取代的低碳烷基；和

[0214] R^{70} 选自任选取代的环境基、任选取代的杂环境基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

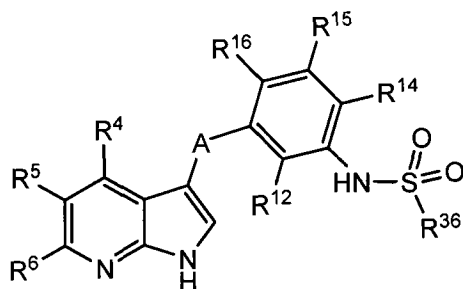
[0215] 在式 IIIi 化合物的一些实施方式中， A_1 是 $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ ，优选地为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ 。

[0216] 在式 IIIi 化合物的一些实施方式中， A_1 是 $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ ，优选地为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ ，并且 R^{67} 选自氢、卤素、任选取代的低碳烷基、任选取代的低碳链烯基、任选取代的低碳炔基、任选取代的环境基、任选取代的杂环境基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^{68}$ 、 $-\text{SR}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{68}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{68}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{68}$ 。

[0217] 在式 IIIi 化合物的一些实施方式中， A_1 是 $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ ，优选地为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ ，并且 R^{67} 选自氢、卤素、低碳烷基、低碳烷氧基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和 $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ ，其中 R^{21} 是氢或低碳烷基，并且 R^{22} 是氢、低碳烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基，并且其中 R^{67} 、 R^{21} 或 R^{22} 当为低碳烷基时的烷基链，或者低碳烷氧基的烷基链，任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基；并且 R^{60} 和 R^{61} 中的一个为低碳烷基或氟取代的低碳烷基，并且 R^{60} 和 R^{61} 中的另一个是氢或低碳烷基。在一些实施方式中， A_1 是 $-\text{C}(\text{O})-$ ， R^{67} 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基，并且 R^{60} 和 R^{61} 中的一个为低碳烷基或氟取代的低碳烷基，并且 R^{60} 和 R^{61} 中的另一个是氢或低碳烷基。

[0218] 在一些实施方式中，式 III 化合物具有下述亚结构通式 IIIj 所示的结构：

[0219]



式IIIj

[0220] 其所有盐、前体药物、互变异构体和异构体，其中 A、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{36} 如式 III 所定义。

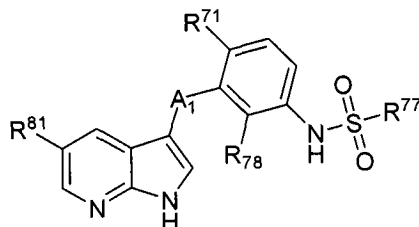
[0221] 在式 IIIj 化合物的一些实施方式中， R^4 和 R^6 是氢，A 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CR}^a\text{R}^b-$ 、 $-\text{NR}^1-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ ，优选地为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ ，并且 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 独立地选自氢、卤素、低碳烷基和低碳烷氧基，其中低碳烷基或低碳烷氧基的烷基链任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基，然而条件是与

低碳烷氧基中的 -O- 结合的烷基碳上的任何取代基是氟, 优选地, 其中 R^{14} 和 R^{15} 是氢, 更优选地, 其中 R^{12} 是氟, R^{16} 是氢、氟或氯, 并且 R^{14} 和 R^{15} 是氢。

[0222] 在式 IIIj 化合物的一些实施方式中, R^4 和 R^6 是氢, A 是 -O-、 $-CR^aR^b$ 、 $-NR^1$ 或 $-C(O)-$, 优选地为 $-CH_2-$ 或 $-C(O)-$, 并且 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 独立地选自氢、卤素、低碳烷基和低碳烷氧基, 其中低碳烷基或低碳烷氧基的烷基链任选地用一种或多种取代基取代, 所述取代基选自氟、-OH、 $-NH_2$ 、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基, 然而条件是与低碳烷氧基中的 -O- 结合的烷基碳上的任何取代基是氟, 优选地, 其中 R^{14} 和 R^{15} 是氢, 更优选地, 其中 R^{12} 是氟, R^{16} 是氢、氟或氯, 并且 R^{14} 和 R^{15} 是氢, 并且 R^{36} 选自任选取代的 C_{2-6} 烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和 $-NR^{19}R^{20}$, 其中 R^{19} 和 R^{20} 如式 III 所定义, 进一步, 其中 R^{19} 和 R^{20} 中的一个为氢或任选取代的低碳烷基, 并且 R^{19} 和 R^{20} 中的另一个选自氢、任选取代的低碳烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

[0223] 在一些实施方式中, 式 III 化合物具有下述亚结构通式 IIIk 所示的结构:

[0224]



式IIIk

[0225] 其所有盐、前体药物、互变异构体和异构体,

[0226] 其中:

[0227] A_1 是 -O-、 $-CR^{40}R^{41}$ 、 $-C(O)-$ 或 $-NR^{48}-$;

[0228] R^{81} 选自氢、卤素、任选取代的低碳烷基、任选取代的低碳链烯基、任选取代的低碳炔基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-OH、 $-NH_2$ 、-CN、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(S)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(S)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-OR^{68}$ 、 $-SR^{68}$ 、 $-NR^{69}R^{68}$ 、 $-C(O)R^{68}$ 、 $-C(S)R^{68}$ 、 $-C(O)OR^{68}$ 、 $-C(O)NR^{69}R^{68}$ 、 $-C(S)NR^{69}R^{68}$ 、 $-S(O)_2NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(O)R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(S)R^{68}$ 、 $-NR^{69}S(O)_2R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(O)NH_2$ 、 $-NR^{69}C(O)NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(S)NH_2$ 、 $-NR^{69}C(S)NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}S(O)_2NH_2$ 、 $-NR^{69}S(O)_2NR^{69}R^{68}$ 、 $-S(O)R^{68}$ 和 $-S(O)_2R^{68}$;

[0229] R^{71} 和 R^{78} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-3} 烷基和氟取代的 C_{1-3} 烷基;

[0230] R^{77} 选自取代的甲基、任选取代的 C_{2-6} 烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和 $-NR^{79}R^{80}$, 其中甲基被一种或多种选自任选取代的芳基和任选取代的杂芳基的取代基取代;

[0231] R^{68} 选自任选取代的低碳烷基、任选取代的低碳链烯基——然而条件是当 R^{68} 是任选取代的低碳链烯基时, 其烯碳都不结合于 $-OR^{68}$ 、 $-SR^{68}$ 、 $-NR^{69}R^{68}$ 、 $-C(O)R^{68}$ 、 $-C(S)R^{68}$ 、 $-C(O)OR^{68}$ 、 $-C(O)NR^{69}R^{68}$ 、 $-C(S)NR^{69}R^{68}$ 、 $-S(O)_2NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(O)R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(S)R^{68}$ 、 $-NR^{69}S(O)_2R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(O)NH_2$ 、 $-NR^{69}C(O)NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(S)NH_2$ 、 $-NR^{69}C(S)NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR$

$^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{68}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{68}$ 中的 N、S、O、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 或 $\text{C}(\text{S})$ 、任选取代的低碳炔基——然而条件是当 R^{68} 是任选取代的低碳炔基时,其炔碳都不结合于 $-\text{OR}^{68}$ 、 $-\text{SR}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{68}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{68}$ 中的 N、S、O、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 或 $\text{C}(\text{S})$ 、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0232] R^{69} 是氢或任选取代的低碳烷基;和

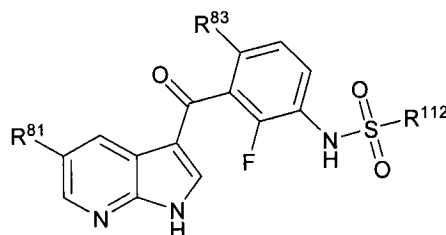
[0233] R^{79} 和 R^{80} 独立地是氢或任选取代的低碳烷基,或者 R^{79} 和 R^{80} 与它们所连接的氮一起形成任选取代的 5-7 元的杂环烷基。

[0234] 在式 IIIk 化合物的一些实施方式中, A_1 是 $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$, 优选地为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$, 更优选地为 $-\text{C}(\text{O})-$ 。

[0235] 在式 IIIk 化合物的一些实施方式中, A_1 是 $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$, 优选地为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$, 更优选地为 $-\text{C}(\text{O})-$, 并且 R^{81} 选自氢、卤素、任选取代的低碳烷基、任选取代的低碳链烯基、任选取代的低碳炔基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^{68}$ 、 $-\text{SR}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{68}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{68}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{68}$ 。

[0236] 在一些实施方式中, 式 III 化合物具有下述亚结构通式 IIIIm 所示的结构:

[0237]



式IIIIm

[0238] 其所有盐、前体药物、互变异构体和异构体,

[0239] 其中:

[0240] R^{81} 选自氢、卤素、任选取代的低碳烷基、任选取代的低碳链烯基、任选取代的低碳炔基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^{68}$ 、 $-\text{SR}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{68}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{68}$;

[0241] R^{83} 选自氢、氟和氯;

[0242] R^{112} 选自任选取代的 C_{2-6} 烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和 $-\text{NR}^{79}\text{R}^{80}$;

[0243] R^{68} 选自任选取代的低碳烷基、任选取代的低碳链烯基——然而条件是当 R^{68} 是任选取代的低碳链烯基时,其烯碳都不结合于 $-\text{OR}^{68}$ 、 $-\text{SR}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{R}^{68}$ 、 $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})$

R^{68} 、 $-NR^{69}S(O)_2R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(O)NH_2$ 、 $-NR^{69}C(O)NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(S)NH_2$ 、 $-NR^{69}C(S)NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}S(O)_2NH_2$ 、 $-NR^{69}S(O)_2NR^{69}R^{68}$ 、 $-S(O)R^{68}$ 或 $-S(O)_2R^{68}$ 中的 N、S、O、S(O)、S(O)₂、C(O) 或 C(S)、任选取代的低碳炔基——然而条件是当 R^{68} 是任选取代的低碳炔基时，其炔碳都不结合于 $-OR^{68}$ 、 $-SR^{68}$ 、 $-NR^{69}R^{68}$ 、 $-C(O)R^{68}$ 、 $-C(S)R^{68}$ 、 $-C(O)OR^{68}$ 、 $-C(O)NR^{69}R^{68}$ 、 $-C(S)NR^{69}R^{68}$ 、 $-S(O)_2NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(O)R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(S)R^{68}$ 、 $-NR^{69}S(O)_2R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(O)NH_2$ 、 $-NR^{69}C(O)NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(S)NH_2$ 、 $-NR^{69}C(S)NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}S(O)_2NH_2$ 、 $-NR^{69}S(O)_2NR^{69}R^{68}$ 、 $-S(O)R^{68}$ 或 $-S(O)_2R^{68}$ 中的 N、S、O、S(O)、S(O)₂、C(O) 或 C(S)、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

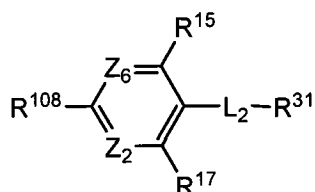
[0244] R^{69} 选自氢和任选取代的低碳烷基；和

[0245] R^{79} 和 R^{80} 独立地是氢或任选取代的低碳烷基，或者 R^{79} 和 R^{80} 与它们所连接的氮一起形成任选取代的 5-7 元的杂环烷基。

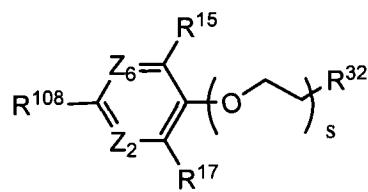
[0246] 在式 IIIIm 化合物的一些实施方式中， R^{81} 选自氢、卤素、任选取代的低碳烷基、任选取代的低碳链烯基、任选取代的低碳炔基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-CN$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{68}$ 、 $-SR^{68}$ 、 $-NR^{69}R^{68}$ 、 $-C(O)R^{68}$ 、 $-C(S)R^{68}$ 、 $-C(O)NR^{69}R^{68}$ 、 $-S(O)_2NR^{69}R^{68}$ 、 $-NR^{69}C(O)R^{68}$ 、 $-NR^{69}S(O)_2R^{68}$ 、 $-S(O)R^{68}$ 和 $-S(O)_2R^{68}$ 。

[0247] 一方面，本发明包括在式 III 化合物的制备中用作中间体的化合物，所述化合物具有选自如下所示的式 IV、式 V、式 VI、式 VII、式 VIII 和式 IX 的结构：

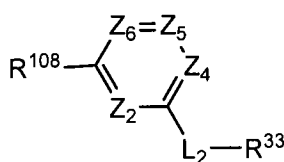
[0248]



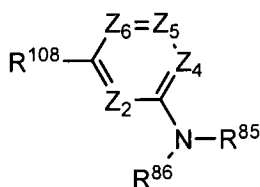
式 IV



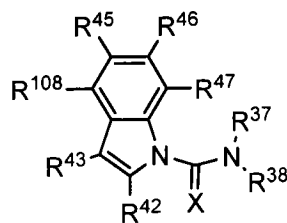
式 V



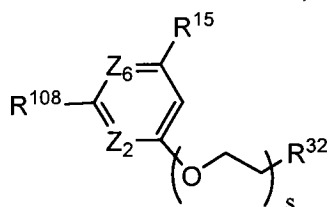
式 VI



式 VII



式 VIII



式 IX

[0249] 其中：

[0250] Z_2 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 、 L_2 、 X 、 s 、 R^{15} 、 R^{17} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{45} 、 R^{46} 和 R^{47} 如式 III 所定义；

[0251] R^{108} 选自 $-C(O)R^{84}$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2OH$ 和 $-CH_2OS(O)_2R^{109}$ ；

[0252] R^{109} 选自低碳烷基和芳基；

[0253] R^{84} 选自氢、低碳烷氧基、-OH 和 -Cl；

[0254] R^{85} 选自氢、氮保护基团、 $-S(O)_2R^{87}$ 、 $-C(O)NR^{88}R^{89}$ 和 $-C(S)NR^{88}R^{89}$ ；

[0255] R^{86} 选自氢、低碳烷基和氮保护基团；

[0256] R^{87} 选自任选取代的低碳烷基、任选取代的低碳链烯基——然而条件是当 R^{87} 是任选取代的低碳链烯基时，其烯碳都不结合于 $S(O)_2$ 、任选取代的低碳炔基——然而条件是当 R^{87} 是任选取代的低碳炔基时，其炔碳都不结合于 $S(O)_2$ 、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和 $-NR^{90}R^{91}$ ；和

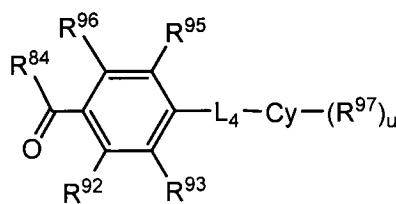
[0257] R^{88} 、 R^{89} 、 R^{90} 和 R^{91} 独立地选自氢、任选取代的低碳烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或

[0258] R^{88} 和 R^{89} 与它们所连接的氮一起形成任选取代的 5-7 元单环的杂环烷基或任选取代的 5 元或 7 元含氮杂芳基。

[0259] 在式 IV、V、VI、VII 或 VIII 的一些实施方式中， R^{108} 是 $-C(O)R^{84}$ ，优选地其中 R^{84} 是氢。在式 IV、V、VI、VII 或 VIII 的一些实施方式中， Z_2 是 N 或 CR^{12} ， Z_4 是 N 或 CR^{14} ， Z_5 是 N 或 CR^{15} ，以及 Z_6 是 N 或 CR^{16} ，并且 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{45} 、 R^{46} 和 R^{47} 独立地选自氢、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基。

[0260] 在一些实施方式中，式 IV 化合物具有下述亚结构通式 IVa 所示的结构：

[0261]



式 IVa

[0262] 其中：

[0263] R^{84} 选自氢、低碳烷氧基、-OH 和 -Cl；

[0264] R^{92} 、 R^{93} 、 R^{95} 和 R^{96} 独立地选自氢、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基；

[0265] L_4 选自 $-NR^{48}-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{48}CH(R^{49})-$ 、 $-SCH(R^{49})-$ 、 $-OCH(R^{49})-$ 、 $-C(O)NR^{48}-$ 、 $-S(O)_2NR^{48}-$ 、 $-CH(R^{49})NR^{48}-$ 、 $-CH(R^{49})O-$ 、 $CH(R^{49})S-$ 、 $-NR^{48}C(O)-$ 和 $-NR^{48}S(O)_2-$ ；

[0266] Cy 选自环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基；

[0267] 在每种情况下， R^{97} 独立地选自 -OH、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{57}$ 、 $-SR^{57}$ 、 $-NR^{48}R^{57}$ 、 $-NR^{48}C(O)R^{57}$ 、 $-NR^{48}S(O)_2R^{57}$ 、 $-S(O)_2R^{57}$ 、 $-C(O)R^{57}$ 、 $-C(O)OR^{57}$ 、 $-C(O)NR^{48}R^{57}$ 、 $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$ 、卤素、低碳烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中低碳烷基任选用一种或多种取代基取代，所述取代基选自氟、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中作为 R^{97} 或作为低碳烷基取代基的环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选用一种或多种取代基取代，所述取代基选自 -OH、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{58}$ 、 $-SR^{58}$ 、 $-NR^{48}R^{58}$ 、 $-NR^{48}C(O)R^{58}$ 、 $-NR^{48}S(O)_2R^{58}$ 、 $-S(O)_2R^{58}$ 、 $-C(O)R^{58}$ 、 $-C(O)OR^{58}$ 、 $-C(O)NR^{48}R^{58}$ 、 $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$ 、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基和环烷基氨基；

[0268] R^{49} 选自氢、低碳烷基和氟取代的低碳烷基；

[0269] R^{57} 选自低碳烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中低碳烷基任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自氟、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，然而条件是是与 $-OR^{57}$ 、 $-SR^{57}$ 、 $-NR^{48}R^{57}$ 、 $-C(O)OR^{57}$ 、 $-C(O)NR^{48}R^{57}$ 或 $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$ 的 O、S 或 N 结合的烷基碳上的任何取代基是氟、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中作为 R^{57} 或作为低碳烷基取代基的环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{58}$ 、 $-SR^{58}$ 、 $-NR^{48}R^{58}$ 、 $-NR^{48}C(O)R^{58}$ 、 $-NR^{48}S(O)_2R^{58}$ 、 $-S(O)_2R^{58}$ 、 $-C(O)R^{58}$ 、 $-C(O)OR^{58}$ 、 $-C(O)NR^{48}R^{58}$ 、 $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$ 、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基和环烷基氨基；和

[0270] 在每种情况下， R^{58} 独立地选自低碳烷基、杂环烷基和杂芳基，其中低碳烷基任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自氟、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基，然而条件是是与 $-OR^{58}$ 、 $-SR^{58}$ 、 $-NR^{48}R^{58}$ 、 $-C(O)OR^{58}$ 、 $-C(O)NR^{48}R^{58}$ 或 $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$ 的 O、S 或 N 结合的烷基碳上的任何取代基是氟；

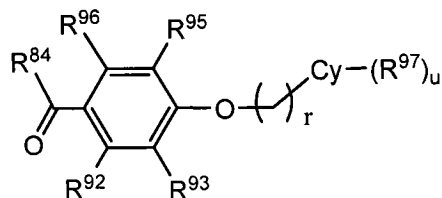
[0271] 在每种情况下， R^{48} 独立地是氢或低碳烷基；和

[0272] u 是 0、1、2 或 3。

[0273] 在式 IVa 化合物的一些实施方式中， R^{92} 、 R^{93} 、 R^{95} 和 R^{96} 中的至少两个是氢。在一些实施方式中， R^{92} 、 R^{93} 、 R^{95} 和 R^{96} 中的至少两个是氢， L_4 是 $-NR^{48}CH(R^{49})-$ 、 $-SCH(R^{49})-$ 或 $-OCH(R^{49})-$ ，优选地 L_4 是 $-OCH_2-$ ，Cy 是芳基或杂芳基，并且每个 R^{97} 独立地选自卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基。

[0274] 在一些实施方式中，式 IV 化合物具有下述亚结构通式 IVb 所示的结构：

[0275]



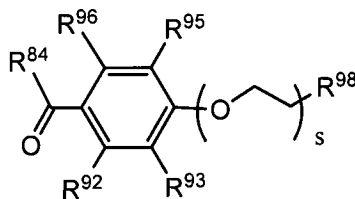
式 IVb

[0276] 其中 R^{84} 、 R^{92} 、 R^{93} 、 R^{95} 、 R^{96} 、 R^{97} 、Cy 和 u 如式 IVa 所定义，并且 r 是 0、1 或 2。

[0277] 在式 IVb 化合物的一些实施方式中， R^{92} 、 R^{93} 、 R^{95} 和 R^{96} 中的至少两个是氢。在一些实施方式中， R^{92} 、 R^{93} 、 R^{95} 和 R^{96} 中的至少两个是氢，Cy 是芳基或杂芳基，并且每个 R^{97} 独立地选自卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基。

[0278] 在一些实施方式中，式 V 化合物具有下述亚结构通式 Va 所示的结构：

[0279]



式 Va

[0280] 其中：

[0281] R^{84} 选自氢、低碳烷氧基、-OH 和 -Cl；

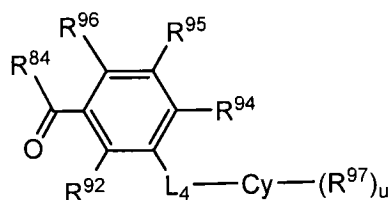
[0282] R^{92} 、 R^{93} 、 R^{95} 和 R^{96} 独立地选自氢、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基；

[0283] R^{98} 选自氢、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基；和

[0284] s 是 0、1 或 2。

[0285] 在一些实施方式中，式 VI 化合物具有下述亚结构通式 VIa 所示的结构：

[0286]



式 VIa

[0287] 其中：

[0288] R^{84} 选自氢、低碳烷氧基、-OH 和 -Cl；

[0289] R^{92} 、 R^{94} 、 R^{95} 和 R^{96} 独立地选自氢、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基；

[0290] L_4 选自 $-NR^{48}-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{48}CH(R^{49})-$ 、 $-SCH(R^{49})-$ 、 $-OCH(R^{49})-$ 、 $-C(O)NR^{48}-$ 、 $-S(O)_2NR^{48}-$ 、 $-CH(R^{49})NR^{48}-$ 、 $-CH(R^{49})O-$ 、 $CH(R^{49})S-$ 、 $-NR^{48}C(O)-$ 和 $-NR^{48}S(O)_2-$ ；

[0291] Cy 选自环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基；

[0292] 在每种情况下， R^{97} 独立地选自 -OH、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{57}$ 、 $-SR^{57}$ 、 $-NR^{48}R^{57}$ 、 $-NR^{48}C(O)R^{57}$ 、 $-NR^{48}S(O)_2R^{57}$ 、 $-S(O)_2R^{57}$ 、 $-C(O)R^{57}$ 、 $-C(O)OR^{57}$ 、 $-C(O)NR^{48}R^{57}$ 、 $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$ 、卤素、低碳烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中低碳烷基任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自氟、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中作为 R^{97} 或作为低碳烷基取代基的环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自 -OH、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{58}$ 、 $-SR^{58}$ 、 $-NR^{48}R^{58}$ 、 $-NR^{48}C(O)R^{58}$ 、 $-NR^{48}S(O)_2R^{58}$ 、 $-S(O)_2R^{58}$ 、 $-C(O)R^{58}$ 、 $-C(O)OR^{58}$ 、 $-C(O)NR^{48}R^{58}$ 、 $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$ 、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基和环烷基氨基；

[0293] R^{49} 选自氢、低碳烷基和氟取代的低碳烷基；

[0294] R^{57} 选自低碳烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中低碳烷基任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自氟、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，然而条件是 $-OR^{57}$ 、 $-SR^{57}$ 、 $-NR^{48}R^{57}$ 、 $-C(O)OR^{57}$ 、 $-C(O)NR^{48}R^{57}$ 或 $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$ 的 O、S 或 N 结合的烷基碳上的任何取代基是氟、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中作为 R^{57} 或作为低碳烷基取代基的环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自 -OH、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{58}$ 、 $-SR^{58}$ 、 $-NR^{48}R^{58}$ 、 $-NR^{48}C(O)R^{58}$ 、 $-NR^{48}S(O)_2R^{58}$ 、 $-S(O)_2R^{58}$ 、 $-C(O)R^{58}$ 、 $-C(O)OR^{58}$ 、 $-C(O)NR^{48}R^{58}$ 、 $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$ 、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基和环烷基氨基；

[0295] 在每种情况下, R^{58} 独立地选自低碳烷基、杂环烷基和杂芳基, 其中低碳烷基任选地用一种或多种取代基取代, 所述取代基选自氟、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基, 然而条件是与 $-OR^{58}$ 、 $-SR^{58}$ 、 $-NR^{48}R^{58}$ 、 $-C(O)OR^{58}$ 、 $-C(O)NR^{48}R^{58}$ 或 $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$ 的 O、S 或 N 结合的烷基碳上的任何取代基是氟;

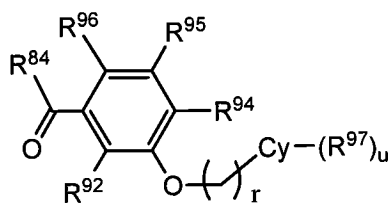
[0296] 在每种情况下, R^{48} 独立地是氢或低碳烷基; 和

[0297] u 是 0、1、2 或 3。

[0298] 在式 VIa 化合物的一些实施方式中, R^{92} 、 R^{94} 、 R^{95} 和 R^{96} 中的至少两个是氢。在一些实施方式中, R^{92} 、 R^{94} 、 R^{95} 和 R^{96} 中的至少两个是氢, L_4 是 $-NR^{48}CH(R^{49})-$ 、 $-SCH(R^{49})-$ 或 $-OCH(R^{49})-$, 优选地 L_4 是 $-OCH_2-$, Cy 是芳基或杂芳基, 并且每个 R^{97} 独立地选自卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基。

[0299] 在一些实施方式中, 式 VI 化合物具有下述亚结构通式 VIb 所示的结构:

[0300]



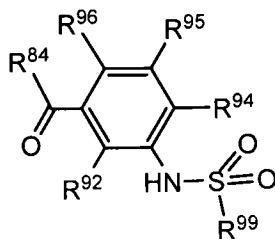
式 VIb

[0301] 其中 R^{84} 、 R^{92} 、 R^{94} 、 R^{95} 、 R^{96} 、 R^{97} 、Cy 和 u 如式 IVa 所定义, 并且 r 是 0、1 或 2。

[0302] 在式 VIb 化合物的一些实施方式中, R^{92} 、 R^{94} 、 R^{95} 和 R^{96} 中的至少两个是氢。在一些实施方式中, R^{92} 、 R^{94} 、 R^{95} 和 R^{96} 中的至少两个是氢, Cy 是芳基或杂芳基, 并且每个 R^{97} 独立地选自卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基。

[0303] 在一些实施方式中, 式 VII 化合物具有下述亚结构通式 VIIa 所示的结构:

[0304]



式 VIIa

[0305] 其中:

[0306] R^{84} 选自氢、低碳烷氧基、 $-OH$ 和 $-Cl$;

[0307] R^{92} 、 R^{94} 、 R^{95} 和 R^{96} 独立地选自氢、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基;

[0308] R^{99} 选自任选取代的低碳烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和 $-NR^{79}R^{80}$; 和

[0309] R^{79} 和 R^{80} 独立地为氢或任选取代的低碳烷基, 或 R^{79} 和 R^{80} 与它们所连接的氮一起形成任选取代的 5-7 元单环的杂环烷基。

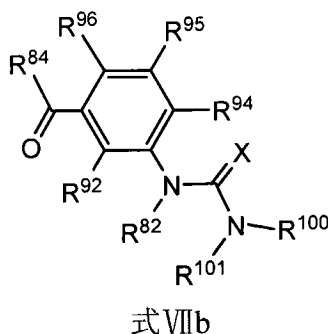
[0310] 在式 VIIa 化合物的一些实施方式中, R^{92} 和 R^{96} 中的一个选自氢、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基, 并且 R^{92} 和 R^{96} 中的另一个选自卤

素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基；在进一步的实施方式中， R^{92} 和 R^{96} 中的一个为氢、氟或氯，并且 R^{92} 和 R^{96} 中的另一个为氟或氯；在进一步的实施方式中， R^{92} 是氟和 R^{96} 是氢、氟或氯；在进一步的实施方式中， R^{92} 和 R^{96} 都是氟。

[0311] 在式 VIIa 化合物的一些实施方式中， R^{94} 和 R^{95} 是氢；在进一步的实施方式中， R^{92} 和 R^{96} 中的一个选自氢、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基，并且 R^{92} 和 R^{96} 中的另一个选自卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基；在进一步的实施方式中， R^{92} 和 R^{96} 中的一个选自氢、氟或氯，并且 R^{92} 和 R^{96} 中的另一个选自氟或氯；在进一步的实施方式中， R^{92} 是氟和 R^{96} 选自氢、氟或氯；在进一步的实施方式中， R^{92} 和 R^{96} 都是氟。

[0312] 在一些实施方式中，式 VII 化合物具有下述亚结构通式 VIIb 所示的结构：

[0313]



[0314] 其中：

[0315] X 是 O 或 S；

[0316] R^{84} 选自氢、低碳烷氧基、-OH 和 -Cl；

[0317] R^{92} 、 R^{94} 、 R^{95} 和 R^{96} 独立地选自氢、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基；

[0318] R^{82} 是氢或低碳烷基；

[0319] R^{100} 和 R^{101} 中的一个为低碳烷基、氟取代的低碳烷基或 $-(CH_2)_{0-2}R^{70}$ ，并且 R^{100} 和 R^{101} 中的另一个为氢或低碳烷基；或

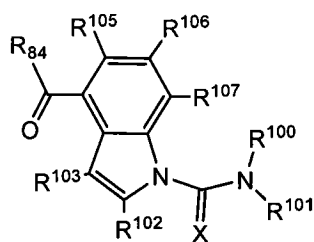
[0320] R^{100} 和 R^{101} 与它们所连接的氮一起形成任选取代的 5-7 元杂环烷基或任选取代的 5 元或 7 元含氮杂芳基；

[0321] R^{70} 选自任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0322] 在式 VIIb 化合物的一些实施方式中， R^{92} 、 R^{94} 、 R^{95} 和 R^{96} 中的至少两个为氢。在一些实施方式中， R^{92} 、 R^{94} 、 R^{95} 和 R^{96} 中的至少两个为氢，并且 R^{70} 是芳基或杂芳基，其中芳基和杂芳基任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基。

[0323] 在一些实施方式中，式 VIII 化合物具有下述亚结构通式 VIIIa 所示的结构：

[0324]



式VIIIa

[0325] 其中：

[0326] X 是 O 或 S；

[0327] R⁸⁴ 选自氢、低碳烷氧基、-OH 和 -Cl；

[0328] R¹⁰²、R¹⁰³、R¹⁰⁵、R¹⁰⁶ 和 R¹⁰⁷ 独立地选自氢、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基；

[0329] R¹⁰⁰ 和 R¹⁰¹ 中的一个为低碳烷基、氟取代的低碳烷基或 $-(CH_2)_{0-2}R^{70}$ ，并且 R¹⁰⁰ 和 R¹⁰¹ 中的另一个为氢或低碳烷基；

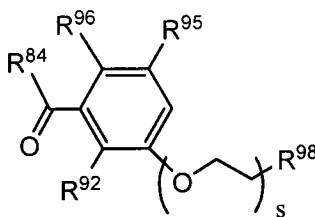
[0330] 或 R¹⁰⁰ 和 R¹⁰¹ 与它们所连接的氮一起形成任选取代的 5-7 元杂环烷基或任选取代的 5 元或 7 元含氮杂芳基；

[0331] R⁷⁰ 选自任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0332] 在式 VIIIa 化合物的一些实施方式中，R¹⁰²、R¹⁰³、R¹⁰⁵、R¹⁰⁶ 和 R¹⁰⁷ 中的至少两个、还有至少三个、还有至少四个或全部是氢。在一些实施方式中，R¹⁰²、R¹⁰³、R¹⁰⁵、R¹⁰⁶ 和 R¹⁰⁷ 中的至少两个、还有至少三个、还有至少四个或全部是氢，并且 R⁷⁰ 是芳基或杂芳基，其中芳基和杂芳基任选地用一种或多种取代基取代，所述取代基选自卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基。

[0333] 在一些实施方式中，式 IX 化合物具有下述亚结构通式 IXa 所示的结构：

[0334]



式IXa

[0335] 其中：

[0336] R⁸⁴ 选自氢、低碳烷氧基、-OH 和 -Cl；

[0337] R⁹²、R⁹⁵ 和 R⁹⁶ 独立地选自氢、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基；

[0338] R⁹⁸ 选自氢、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基；和

[0339] s 是 0、1 或 2。

[0340] 在式 IVa、IVb、Va、VIa、VIb、VIIa、VIIb、VIIIa 或 IXa 化合物的上述实施方式中任何一个的一些实施方式中，R⁸⁴ 是氢。

[0341] 在上述化合物的一些实施方式中，排除了这样的化合物，其中 N(除了 N 是杂芳环

原子之外)、O或S结合于也与N(除了N是杂芳环原子之外)、O或S结合的碳原子;或者其中N(除了N是杂芳环原子之外)、O、C(S)、C(O)或S(O)_n(n是0-2)结合于链烯基的烯碳或炔基的炔碳;因此,在一些实施方式中,包括例如下列键的化合物被排除在本发明之外:-NR-CH₂-NR-、-O-CH₂-NR-、-S-CH₂-NR-、-NR-CH₂-O-、-O-CH₂-O-、-S-CH₂-O-、-NR-CH₂-S-、-O-CH₂-S-、-S-CH₂-S-、-NR-CH=CH-、-CH=CH-NR-、-NR-C≡C-、-C≡C-NR-、-O-CH=CH-、-CH=CH-O-、-O-C≡C-、-C≡C-O-、-S(O)₀₋₂-CH=CH-、-CH=CH-S(O)₀₋₂-、-S(O)₀₋₂-C≡C-、-C≡C-S(O)₀₋₂-、-C(O)-CH=CH-、-CH=CH-C(O)-、-C≡C-C(O)-或-C(O)-C≡C-、-C(S)-CH=CH-、-CH=CH-C(S)-、-C≡C-C(S)-或-C(S)-C≡C-。

[0342] 参考本文所述的化合物,对化合物或化合物基团的说明包括这样的化合物(一种或多种)的制药上可接受的盐、前体药物(一种或多种)和所有立体异构体,除非明确指出与之相反的情况。在提及式III化合物时,应当理解,这样的提及包括式IIIa-IIIq化合物和其所有的亚实施方式。

[0343] 一方面,本发明提供用于治疗动物对象中的蛋白激酶介导的疾病或病症的方法,其中所述方法涉及给予对象有效量的式III化合物。术语“治疗(treat)”、“疗法(therapy)”和类似术语是指给予有效量的物质,例如式III化合物,以预防、减轻或改善疾病或病症的一个或多个症状,即指征,和/或延长被治疗对象的存活时间。术语“蛋白激酶介导的疾病或病症”是指这样的疾病或病症,其中蛋白激酶的生物功能影响该疾病或病症的发展和/或过程,和/或其中对该蛋白激酶的调节改变该疾病和病症的发展、过程和/或症状。蛋白激酶介导的疾病或病症包括调节可为其提供治疗益处的疾病或病症,例如,其中用包括本文所述化合物在内的蛋白激酶抑制剂的治疗给患有该疾病或病症或具有这种风险的对象提供治疗益处。一方面,该方法涉及给予对象有效量的式III化合物并结合该疾病或病症的一种或多种其他疗法。

[0344] 一方面,本发明提供用于治疗动物对象中Raf蛋白激酶介导的疾病或病症的方法,其中所述方法包括给对象施用有效量的式III化合物。术语“Raf蛋白激酶介导的疾病或病症”、“Raf介导的疾病或病症”和类似术语是指这样的疾病或病症,其中包括其任何突变在内的Raf激酶的生物功能影响该疾病或病症的发展和/或过程,和/或其中对该Raf蛋白激酶的调节改变该疾病和病症的发展、过程和/或症状。Raf蛋白激酶包括,但不限于,B-Raf、B-Raf突变、c-Raf-1和c-Raf-1突变。在一些实施方式中,Raf蛋白激酶是B-Raf的突变V600E。在进一步的实施方式中,所述疾病或病症是经V600E突变体B-Raf抑制剂治疗可得以改善的癌症。Raf蛋白激酶介导的疾病或病症包括Raf抑制为其提供治疗益处的疾病或病症,例如,其中用包括本文所述化合物在内的Raf抑制剂的治疗给患有该疾病或病症或具有这种风险的对象提供治疗益处。一方面,该方法包括给对象施用有效量的式III化合物并结合该疾病或病症的一种或多种其他疗法。

[0345] 一方面,本发明提供用于治疗动物对象中的Fms蛋白激酶介导的疾病或病症的方法,其中所述方法包括给予对象有效量的式III化合物。术语“Fms蛋白激酶介导的疾病或病症”、“Fms介导的疾病或病症”和类似术语是指这样的疾病或病症,其中包括其任何突变在内的Fms蛋白激酶的生物功能影响该疾病或病症的发展和/或过程,和/或其中对Fms的调节改变该疾病和病症的发展、过程和/或症状。Fms介导的疾病或病症包括Fms抑制为其提供治疗益处的疾病或病症,例如,其中用包括本文所述化合物在内的Fms抑制剂的治

疗给患有该疾病或病症或具有这种风险的对象提供治疗益处。一方面,该方法包括给予对象有效量的式 III 化合物并结合该疾病或病症的一种或多种其他疗法。

[0346] 一方面,本发明提供用于治疗动物对象中的 Kit 蛋白激酶介导的疾病或病症的方法,其中所述方法包括给予对象有效量的式 III 化合物。术语“Kit 介导的疾病或病症”、“Kit 蛋白激酶介导的疾病或病症”和类似术语是指这样的疾病或病症,其中包括其任何突变在内的 Kit 蛋白激酶的生物功能影响该疾病或病症的发展和 / 或过程,和 / 或其中对 Kit 的调节改变该疾病和病症的发展、过程和 / 或症状。Kit 介导的疾病或病症包括 Kit 抑制为其提供治疗益处的疾病或病症,例如,其中用包括本文所述化合物在内的 Kit 抑制剂的疗法给患有该疾病或病症或具有这种风险的对象提供治疗益处。一方面,该方法包括给予对象有效量的式 III 化合物并结合该疾病或病症的一种或多种其他疗法。

[0347] 一方面,本发明提供用于治疗动物对象中的 Jnk 蛋白激酶介导的疾病或病症的方法,其中所述方法包括给予对象有效量的式 III 化合物。术语“Jnk 介导的疾病或病症”、“Jnk 蛋白激酶介导的疾病或病症”和类似术语是指这样的疾病或病症,其中 Jnk 激酶例如 Jnk1、Jnk2、Jnk3 或其任何突变的生物功能影响该疾病或病症的发展和 / 或过程,和 / 或其中对该 Jnk 激酶的调节改变该疾病和病症的发展、过程和 / 或症状。Jnk 介导的疾病或病症包括 Jnk 抑制为其提供治疗益处的疾病或病症,例如,其中用包括本文所述化合物在内的 Jnk 抑制剂的治疗给患有该疾病或病症或具有这种风险的对象提供治疗益处。一方面,该方法包括给予对象有效量的式 III 化合物并结合该疾病或病症的一种或多种其他疗法。Jnk 蛋白激酶包括,但不限于, Jnk1、Jnk2 或 Jnk3。

[0348] 在一些实施方式中,本发明所述化合物的 IC_{50} 是 500nm 以下、100nM 以下、50nM 以下、20nM 以下、10nM 以下、5nM 以下或 1nM 以下,如通常公认的激酶活性试验中所测定。在一些实施方式中,针对至少一种选自 B-Raf、c-Raf-1、Fms、Jnk1、Jnk2、Jnk3 和 Kit 及其任何突变的激酶,式 III 化合物的 IC_{50} 是 500nm 以下、100nM 以下、50nM 以下、20nM 以下、10nM 以下、5nM 以下或 1nM 以下。在一些实施方式中,针对至少一种选自 B-Raf、B-Raf V600E 突变体、c-Raf-1、Fms、Jnk1、Jnk2、Jnk3 和 Kit 的激酶,优选地为 B-Raf、B-Raf V600E 突变体或 c-Raf-1,式 III 化合物的 IC_{50} 将是 500nm 以下、100nM 以下、50nM 以下、20nM 以下、10nM 以下、5nM 以下或 1nM 以下。

[0349] 在一些实施方式中,式 III 化合物是 Raf 激酶抑制剂并且其 IC_{50} 是 500nm 以下、100nM 以下、50nM 以下、20nM 以下、10nM 以下、5nM 以下或 1nM 以下,如通常公认的 Raf 激酶活性试验中所测定。在一些实施方式中,关于 B-Raf、c-Raf-1 或 B-Raf V600E 突变体,式 III 化合物的 IC_{50} 将是 500nm 以下、100nM 以下、50nM 以下、20nM 以下、10nM 以下、5nM 以下或 1nM 以下。在一些实施方式中,相对于一种或多种其它 Raf 激酶,式 III 化合物将选择性地抑制一种 Raf 激酶。在一些实施方式中,相对于野生型激酶,式 III 化合物将选择性地抑制 Raf 激酶的突变,例如相对于野生型 B-Raf,将选择性地抑制 B-Raf V600E。

[0350] 在一些实施方式中,式 III 化合物是 Fms 激酶抑制剂并且其 IC_{50} 是 500nm 以下、100nM 以下、50nM 以下、20nM 以下、10nM 以下、5nM 以下或 1nM 以下,如通常公认的 Fms 激酶活性试验中所测定。在一些实施方式中,相对于 Kit 激酶,式 III 化合物将选择性地抑制 Fms 激酶。

[0351] 在一些实施方式中,式 III 化合物是 Kit 激酶抑制剂并且其 IC_{50} 是 500nm 以下、

100nM 以下、50nM 以下、20nM 以下、10nM 以下、5nM 以下或 1nM 以下,如通常公认的 Kit 激酶活性试验中所测定。

[0352] 在一些实施方式中,式 III 化合物是 Jnk 激酶抑制剂并且其 IC_{50} 是 500nm 以下、100nM 以下、50nM 以下、20nM 以下、10nM 以下、5nM 以下或 1nM 以下,如通常公认的 Jnk 激酶活性试验中所测定。在一些实施方式中,式 III 化合物是 Jnk1 激酶抑制剂并且其 IC_{50} 是 500nm 以下、100nM 以下、50nM 以下、20nM 以下、10nM 以下、5nM 以下或 1nM 以下,如通常公认的 Jnk1 激酶活性试验中所测定。在一些实施方式中,式 III 化合物是 Jnk2 激酶抑制剂并且其 IC_{50} 是 500nm 以下、100nM 以下、50nM 以下、20nM 以下、10nM 以下、5nM 以下或 1nM 以下,如通常公认的 Jnk2 激酶活性试验中所测定。在一些实施方式中,式 III 化合物是 Jnk3 激酶抑制剂并且其 IC_{50} 是 500nm 以下、100nM 以下、50nM 以下、20nM 以下、10nM 以下、5nM 以下或 1nM 以下,如通常公认的 Jnk3 激酶活性试验中所测定。在一些实施方式中,相对于一种或多种其它的 Jnk 激酶,式 III 化合物将选择性地抑制一种 Jnk 激酶,例如相对于 Jnk2 和 / 或 Jnk3 选择性地抑制 Jnk1,相对于 Jnk3 和 / 或 Jnk1 选择性地抑制 Jnk2,或者相对于 Jnk1 和 / 或 Jnk2 选择性地抑制 Jnk3。

[0353] 另外对于上述实施方式中的任一种,本发明所述化合物将抑制该激酶突变的作用,所述激酶突变包括,但不限于,与疾病状态例如癌症相关的突变。举例来说, B-Raf V600E 突变体在一些癌例如黑素瘤中占高的百分比,并且本发明所述化合物将抑制这种突变体的激酶活性。

[0354] 另外对于上述实施方式中的任一种,本发明所述化合物将相对于一种或多种其它激酶选择性地抑制一种激酶,其中优选地,相对于其它激酶中的任意一种来说,抑制具有选择性,不管是本文所讨论的激酶还是其它激酶。在一些实施方式中,相对于野生型激酶,该化合物可以选择性地抑制该激酶突变的作用,例如相对于野生型 B-Raf 可选择性抑制 B-Raf V600E。在一些实施方式中,该化合物可以相对于 Kit 选择性地抑制 Fms。对一种激酶相对于另一种的选择性抑制是这样的,所述一种激酶的 IC_{50} 可能比其它激酶中任一种的 IC_{50} 小至少大约 2 倍、还有 5 倍、还有 10 倍、还有 20 倍、还有 50 倍或至少大约 100 倍,如在通常公认的激酶活性试验中所测。

[0355] 另一方面,本发明提供用于治疗动物对象中的蛋白激酶介导的疾病或病症的方法,其中所述方法包括给予对象有效量的包括式 III 化合物在内的组合物。

[0356] 一方面,本发明提供通过给予对象有效量的包括式 III 化合物在内的组合物而治疗蛋白激酶所介导的疾病或病症的方法,所述蛋白激酶选自 B-Raf、c-Raf-1、Fms、Jnk1、Jnk2、Jnk3 和 Kit 及其任意突变。

[0357] 一方面,本发明提供通过给予对象有效量的包括式 III 化合物在内的组合物而治疗由 B-Raf、c-Raf-1 或 B-Raf V600E 介导的疾病或病症的方法。一方面,本发明提供了治疗由 B-Raf、c-Raf-1 或 B-Raf V600E 介导的疾病或病症的方法,所述方法通过给予对象有效量的包括式 III 化合物在内的组合物并结合一种或多种治疗该疾病或病症的其他合适疗法而进行。一方面,本发明提供了治疗由 B-Raf V600E 突变体介导的癌症的方法,所述方法通过给予对象有效量的包括式 III 化合物在内的组合物并结合一种或多种合适的抗癌疗法而进行,例如一种或多种化疗药物。

[0358] 另一方面,本发明提供哺乳动物的疾病或病症的治疗或预防方法,其是通过给予

哺乳动物治疗上有效量的式 III 化合物、这样的化合物的前体药物或这样的化合物或前体药物的制药上可接受的盐而进行的。该化合物可以是单独的,或可以是组合物的一部分。另一方面,本发明提供哺乳动物的疾病或病症的治疗或预防方法,其是通过给予哺乳动物治疗上有效量的式 III 化合物、这样的化合物的前体药物或这样的化合物或前体药物的制药上可接受的盐,并结合一种或多种该疾病或病症的其它合适疗法而进行的。

[0359] 另一方面,本发明提供组合物,其包括治疗上有效量的式 III 化合物和至少一种药学上可接受的载体、赋形剂和 / 或稀释剂。该组合物可包括多种不同药理活性的化合物,其可包括多种式 III 的化合物。

[0360] 在相关方面,本发明提供试剂盒,其包括如本文所述的组合物。在一些实施方式中,所述组合物被包装在例如小皿、瓶子、长颈瓶中,被包装的组合物可被进一步包装在如盒、封套或袋中,所述组合物由美国食品药品监督管理局 (U.S. Food and Drug Administration) 或类似管理机构 (regulatory agency) 批准用于给予哺乳动物,例如人;所述组合物被批准给予哺乳动物,例如人,用于蛋白激酶介导的疾病或病症;本发明试剂盒包括书写的使用说明书和 / 或所述组合物适于或批准给予哺乳动物例如人用于蛋白激酶介导的疾病或病症的其它指示;以及,所述组合物以单位剂量或单剂型进行包装,例如,单剂量的丸剂、胶囊或类似物。

[0361] 在涉及用式 III 化合物治疗或预防疾病或病症的方面,举例来说而没有限定地,该疾病或病症选自神经系统疾病例如缺血性中风、缺血性脑血管病、多发梗塞性痴呆、脑外伤、脊髓损伤、阿尔茨海默病 (AD)、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化症、老年痴呆症、老年性舞蹈病和亨廷顿病;肿瘤性疾病和相关的并发症,其包括化疗所致缺氧、胃肠道间质瘤 (GISTs)、前列腺肿瘤、肥大细胞肿瘤 (包括犬肥大细胞瘤)、急性髓细胞性白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、肥大细胞增生症、胶质瘤、胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、神经母细胞瘤、肉瘤 (如神经外胚层起源的肉瘤)、癌 (如肺癌、乳腺癌、胰腺癌、肾癌、雌性生殖道癌、原位癌)、淋巴瘤 (如组织细胞淋巴瘤)、神经纤维瘤病 (包括施旺细胞瘤样病变 (Schwann cell neoplasia))、骨髓增生异常综合症、白血病、肿瘤血管生成及甲状腺、肝脏、骨骼、皮肤、脑、胰腺、肺 (如小细胞肺癌)、乳腺、结肠、前列腺、睾丸和卵巢的癌症;神经性或炎症起源的疼痛,其包括急性疼痛、慢性疼痛和偏头痛;心血管疾病,其包括心脏衰竭、心脏肥大、血栓 (如血栓性微血管综合症)、动脉粥样硬化、再灌注损伤和缺血 (例如缺血性脑血管病、肝缺血);炎症包括,但不限于,多囊肾病 (PKD)、年龄相关性黄斑变性、类风湿关节炎、过敏性鼻炎、炎症性肠病 (IBD)、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、系统性红斑性狼疮、干燥综合症、韦格纳肉芽肿病、牛皮癣、硬皮病、慢性甲状腺炎、突眼性甲状腺肿 (Grave's disease)、重症肌无力、多发性硬化、关节炎、子宫内膜异位症、疤痕、血管再狭窄、纤维化疾病、嗜伊红细胞增多症、中枢神经系统 (CNS) 炎症、胰腺炎、肾炎、过敏性皮炎和肝炎;免疫缺陷疾病、器官移植排斥反应、移植物抗宿主病;肾或前列腺疾病,包括糖尿病性肾病、肾硬化、肾小球性肾炎、间质性肾炎、狼疮肾炎、前列腺增生、慢性肾功能衰竭、肾小管坏死、糖尿病相关的肾脏并发症和肥大;代谢疾病,包括 1 型糖尿病、2 型糖尿病、代谢综合症、肥胖症、脂肪肝、胰岛素抗性、高血糖、脂解作用和肥胖;感染,其包括,但不限于幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter pylori*) 和流感病毒 (*Influenza virus*)、发烧、脓毒;肺部疾病,包括慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、急性呼吸窘迫综合症 (ARDS)、哮喘、过

敏、支气管炎、肺气肿和肺纤维化；遗传发育疾病，如诺南综合症、克氏塔洛弹性蛋白缺乏症 (Costello syndrome)、(面-皮肤-骨骼综合症 (faciocutaneoskeletal syndrome))、豹斑综合症、心脏-面-皮肤综合症 (cardio-faciocutaneous syndrome, CFC) 和引起心血管、骨骼、肠、皮肤、毛发及内分泌疾病的神经嵴异常综合症；骨结构或矿化疾病，包括骨质疏松症、骨折风险增加、高血钙和骨转移。

[0362] 在有关方面，式 III 化合物可用于制备治疗 B-Raf 介导的疾病或病症的药物，所述 B-Raf 介导的疾病或病症选自神经系统疾病例如缺血性中风、多发梗塞性痴呆、脑外伤、脊髓损伤、阿尔茨海默病 (AD)、帕金森病；肿瘤性疾病，其非限定性地包括黑色素瘤、胶质瘤、肉瘤、癌（如肺癌、乳腺癌、胰腺癌、肾癌）、淋巴瘤（如组织细胞淋巴瘤）及甲状腺、肺（如小细胞肺癌）、肝脏、乳腺、卵巢和结肠的癌症、神经纤维瘤病、骨髓增生异常综合症、白血病、肿瘤血管生成；神经性或炎症起源的疼痛，其包括急性疼痛、慢性疼痛和偏头痛；心血管疾病，其包括心脏衰竭、心脏肥大、血栓（如血栓性微血管综合症）、动脉粥样硬化、再灌注损伤；炎症包括，但不限于，牛皮癣、多囊肾病 (PKD)、关节炎和自免疫疾病和病症、多发性硬化、子宫内膜异位症、疤痕、血管再狭窄、纤维化疾病、类风湿关节炎、炎症性肠病 (IBD)；免疫缺陷疾病、器官移植排斥反应、移植物抗宿主病；肾或前列腺疾病，包括糖尿病性肾病、肾硬化、肾小球性肾炎、前列腺增生；代谢疾病，肥胖症；感染，其包括，但不限于幽门螺旋杆菌和流感病毒、发烧、脓毒；肺部疾病，包括慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 和急性呼吸窘迫综合症 (ARDS)；遗传发育疾病，如诺南综合症、克氏塔洛弹性蛋白缺乏症 (Costello syndrome)、(面-皮肤-骨骼综合症)、豹斑综合症、心脏-面-皮肤综合症 (CFC) 和引起心血管、骨骼、肠、皮肤、毛发及内分泌疾病的神经嵴异常综合症。

[0363] 在相关方面，式 III 化合物可用于制备治疗 c-Raf-1 介导的疾病或病症的药物，所述 c-Raf-1 介导的疾病或病症选自大肠癌、卵巢癌、肺癌、肾细胞癌、急性髓细胞性白血病、骨髓增生异常综合症、肿瘤血管生成和神经内分泌肿瘤例如甲状腺髓样癌、类癌、小细胞肺癌和嗜铬细胞瘤。

[0364] 在相关方面，式 III 化合物可用于制备治疗 Fms 介导的疾病或病症的药物，所述 Fms 介导的疾病或病症选自免疫疾病，其包括类风湿关节炎、系统性红斑性狼疮 (SLE)、韦格纳肉芽肿病和移植排斥反应；炎症，其包括慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、肺气肿和动脉粥样硬化；代谢疾病，其包括胰岛素抗性、高血糖和脂解作用；骨结构或矿化疾病，其包括骨质疏松症、骨折风险增加、高血钙和骨转移；肾病，其包括肾炎（例如肾小球性肾炎、间质性肾炎、狼疮肾炎）、肾小管坏死、糖尿病相关的肾脏并发症和肥大；和癌症，其包括多发性骨髓瘤、急性髓细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病 (CML)、乳腺癌和卵巢癌。

[0365] 在相关方面，式 III 化合物可用于制备治疗 Jnk 介导的疾病或病症的药物，所述 Jnk 介导的疾病或病症选自代谢疾病，包括 1 型糖尿病、2 型糖尿病、代谢综合症、肥胖症和脂肪肝；心血管疾病，如动脉粥样硬化、缺血（例如缺血性脑血管病、肝缺血）、再灌注损伤、心脏肥大；肾病，例如慢性肾功能衰竭；肿瘤性疾病和相关的并发症，其包括化疗所致缺氧、前列腺肿瘤、髓细胞性白血病和肝脏、骨骼、皮肤、脑、胰腺、肺、乳腺、结肠、前列腺和卵巢的癌症；神经性或炎症起源的疼痛，其包括急性疼痛和慢性疼痛；炎症和自身免疫疾病，其包括年龄相关性黄斑变性过敏性鼻炎、类风湿关节炎、炎症性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、系统性红斑性狼疮、干燥综合症、牛皮癣、硬皮病、慢性甲状腺炎、突眼性甲状腺

肿 (Grave' s disease)、重症肌无力、多发性硬化和其它器官内的炎症,其包括中枢神经系统 (CNS) 炎症、胰腺炎、肾炎、过敏性皮炎和肝炎;气道炎症例如哮喘、过敏、支气管炎、肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病;神经系统疾病例如中风、缺血性脑血管病、神经退行性疾病例如帕金森症、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化症、老年痴呆症、老年性舞蹈病、头部和脊椎脊髓损伤和亨廷顿病。

[0366] 在相关方面,式 III 化合物可用于制备治疗 Jnk1 介导的疾病或病症的药物,所述 Jnk1 介导的疾病或病症选自 1 型糖尿病、2 型糖尿病、代谢综合症、肥胖症和脂肪肝。

[0367] 在相关方面,式 III 化合物可用于制备治疗 Jnk2 介导的疾病或病症的药物,例如动脉粥样硬化。

[0368] 在相关方面,式 III 化合物可用于制备治疗 Jnk3 介导的疾病或病症的药物,所述 Jnk3 介导的疾病或病症选自炎症,其包括自身免疫疾病例如类风湿关节炎、炎症性肠道综合症、克罗恩氏病、系统性红斑性狼疮、干燥综合症、牛皮癣和多发性硬化病;气道炎症例如哮喘、过敏、肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病和其它器官的炎症,例如中枢神经系统 (CNS) 炎症、胰腺炎、肾炎和肝炎;神经系统疾病例如中风、缺血性心血管病和神经退行性疾病例如帕金森症、阿尔茨海默病和亨廷顿病;和肿瘤性疾病,如前列腺癌和髓细胞性白血病。

[0369] 在相关方面,式 III 化合物可用于制备治疗 Kit 介导的疾病或病症的药物,所述 Kit 介导的疾病或病症选自恶性肿瘤,其中包括肥大细胞瘤、小细胞肺癌、睾丸癌、胃肠道间质瘤 (GIST)、胶质母细胞瘤、星形胶质细胞瘤、神经母细胞瘤、雌性生殖道癌、神经外胚层起源的肉瘤、直肠癌、原位癌、与神经纤维瘤病相关的施旺细胞瘤样病变、急性髓细胞性白血病、急性淋巴性白血病、慢性髓细胞性白血病、肥大、黑色素瘤和犬的肥大细胞瘤;和炎症,其包括哮喘、类风湿关节炎、过敏性鼻炎、多发性硬化症、炎症性肠道综合症、移植排斥反应和嗜伊红细胞增多症。

[0370] 另外的方面和实施方式将由于下面的详述和权利要求书而变得明显。

[0371] 优选实施方式详述

[0372] 除非另外明确指出,如本文所用,使用下列定义:

[0373] “卤素”指所有卤素,即,氯 (Cl)、氟 (F)、溴 (Br) 或碘 (I)。

[0374] “羟基” (hydroxyl) 和“羟基” (hydroxy) 指基团 -OH。

[0375] “硫醇”是指基团 -SH。

[0376] “低碳烷基”单独或结合应用,是指衍生自烷烃的基团,其包含 1 至 6 个碳原子 (如果没有特别限定),其包括直链烷基或支链烷基。直链或支链烷基基团在任何可及位点连接以产生稳定化合物。在许多实施方式中,低碳烷基是直链烷基或支链烷基,包含 1-6、1-4 或 1-2 个碳原子,如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基以及类似的基团。“取代的低碳烷基”如果没有另外指明,是指由 1 个或多个,优选地,1、2、3、4 或 5 个取代基,也可以是 1、2、或 3 个取代基独立取代的低碳烷基,所述取代基被连接于任何可用的原子以产生稳定的化合物,其中所述取代基选自: -F、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-C(NH)NH₂、-OR^o、-SR^o、-OC(O)R^o、-OC(S)R^o、-C(O)R^o、-C(S)R^o、-C(O)OR^o、-C(S)OR^o、-S(O)R^o、-S(O)₂R^o、-C(O)NHR^o、-C(S)NHR^o、-C(O)NR^oR^o、-C(S)NR^oR^o、-S(O)₂NHR^o、-S(O)₂NR^oR^o、-C(NH)NHR^o、-C(NH)NR^oR^o、-NHC(O)R^o、-NHC(S)R^o、-NR^oC(O)R^o、-NR^oC(S)R^o、-NHS(O)₂R^o、-NR^oS(O)₂R^o、-NHC(O)NHR^o、-NHC(S)

NHR° 、 $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{NHR}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{NHR}^\circ$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^\circ$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NHR}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{R}^\circ$ 、 $-\text{R}^f$ 和 $-\text{R}^g$ 。进一步地,可能的取代基包括这些取代基的子集,如本文所指出,例如,在对式 III 化合物的描述中,其被连接于任何可用的原子以产生稳定的化合物。例如,“氟取代的低碳烷基”是指由 1 个或多个氟原子取代的低碳烷基,如全氟烷基,其中优选地,低碳烷基取代有 1、2、3、4 或 5 个氟原子,也可以是 1、2 或 3 个氟原子。虽然应当理解,取代基在任何可用原子上连接以产生稳定化合物,但是,当任选取代的烷基是部分如 $-\text{OR}$ (例如烷氧基)、 $-\text{SR}$ (例如硫代烷基)、 $-\text{NHR}$ (例如烷基氨基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}$ 等的 R 基团时,烷基 R 基团的取代是这样的,结合于所述部分的任意 O、S 或 N (除了 N 是杂芳环原子之外) 的烷基碳的取代不包括如下的取代基:该取代基会引起其任意 O、S 或 N (除了 N 是杂芳环原子之外) 与结合于所述部分的任意 O、S 或 N 的烷基碳相结合。“ C_{2-6} 烷基”是指含有 2-6 个碳原子的低碳烷基。“取代的 C_{2-6} 烷基”是指含有 2-6 个碳原子的任选取代的低碳烷基。“取代的甲基”如果没有另外指明,是指由 1、2 或 3 个取代基独立地取代的甲基,其中所述取代基根据任选取代的低碳烷基进行选择。

[0377] “ C_{1-3} 亚烷基”是指含有 1-3 个碳原子的二价的烷衍生基团,其为直链或支链,在该基团中从同一个碳原子或不同碳原子上去掉了两个氢原子。 C_{1-3} 亚烷基包括亚甲基 $-\text{CH}_2-$ 、亚乙基 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、亚丙基 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 和异亚丙基 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 。用一种或多种取代基取代的 C_{1-3} 亚烷基是指被一个或多个取代基,优选地 1、2、3、4 或 5 个取代基,也可以是 1、2 或 3 个取代基独立取代的 C_{1-3} 亚烷基,如所示,所述取代基被连接于任何可用原子处以产生稳定的化合物。

[0378] “低碳链烯基”单独或联合,是指含有 2-6 个碳原子 (如果没有特别限定) 和至少 1、优选 1-3 个、更优选地 1-2 个、最优选地 1 个碳碳双键的直链或支链烃。碳碳双键可以包含在直链或支链部分中。低碳链烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基和类似的基团。如果没有另外指明,“取代的低碳链烯基”是指被一个或多个取代基,优选地 1、2、3、4 或 5 个取代基,也可以是 1、2 或 3 个取代基独立取代的低碳链烯基,所述取代基被连接于任何可用原子以产生稳定的化合物,其中所述取代基选自: $-\text{F}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^\circ$ 、 $-\text{SR}^\circ$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^\circ$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^\circ$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^\circ$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{NHR}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{NHR}^\circ$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^\circ$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NHR}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{R}^\circ$ 、 $-\text{R}^d$ 、 $-\text{R}^f$ 和 $-\text{R}^g$ 。进一步地,可能的取代基包括这些取代基的子集,如本文所指出,例如,在对式 III 化合物的描述中,其被连接于任何可用的原子以产生稳定的化合物。例如,“氟取代的低碳链烯基”是指由 1 个或多个氟原子取代的低碳链烯基,其中优选地,低碳链烯基由 1、2、3、4 或 5 个氟原子,也可以是 1、2 或 3 个氟原子取代。虽然应当理解,取代基在任何可用原子连接以产生稳定化合物,但是链烯基的取代是这样的: $-\text{F}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{NH})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{N}-$ (除了 N 是杂芳环原子之外) 并不与其烯碳结合。进一步地,当链烯基是另一部分的取代基或部

分如 $-OR$ 、 $-NHR$ 、 $-C(O)R$ 等的 R 基时,所述部分的取代是这样的:其任意 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-N-$ (除了其中 N 是杂芳环原子之外)不结合于链烯基取代基或 R 基的烯碳。进一步地,当链烯基是另一部分的取代基或部分如 $-OR$ 、 $-NHR$ 、 $-C(O)NHR$ 等的 R 基时,所述链烯基 R 基团的取代是这样的:结合于所述部分的任何 O 、 S 或 N (除了其中 N 是杂芳环原子之外)的链烯基碳的取代不包括会引起取代基的任何 O 、 S 或 N (除了 N 是杂芳环原子之外)与结合于所述部分的任意 O 、 S 或 N 的链烯基碳相结合的取代。“链烯基碳(alkenyl carbon)”是指链烯基中的任何碳,不论是饱和的或是碳碳双键的一部分。“烯碳(alkene carbon)”是指链烯基中的碳,其是碳碳双键的一部分。

[0379] “低碳炔基”单独或联合,是指含有 2-6 个碳原子(如果没有特别限定)的直链或支链烃,其含有至少 1 个、优选 1 个碳碳三键。炔基基团的实例包括乙炔基、丙炔基、丁炔基和类似的基团。如果没有另外指明,“取代的低碳炔基”是指被一个或多个取代基,优选地 1、2、3、4 或 5 个取代基,也可以是 1、2 或 3 个取代基独立取代的低碳炔基,所述取代基被连接于任何可用的原子以产生稳定的化合物,其中所述取代基选自: $-F$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(S)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(S)NH_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(S)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-OR^o$ 、 $-SR^o$ 、 $-OC(O)R^o$ 、 $-OC(S)R^o$ 、 $-C(O)R^o$ 、 $-C(S)R^o$ 、 $-C(O)OR^o$ 、 $-C(S)OR^o$ 、 $-S(O)R^o$ 、 $-S(O)_2R^o$ 、 $-C(O)NHR^o$ 、 $-C(S)NHR^o$ 、 $-C(O)NR^oR^o$ 、 $-C(S)NR^oR^o$ 、 $-S(O)_2NHR^o$ 、 $-S(O)_2NR^oR^o$ 、 $-C(NH)NHR^o$ 、 $-C(NH)NR^oR^o$ 、 $-NHC(O)R^o$ 、 $-NHC(S)R^o$ 、 $-NR^oC(O)R^o$ 、 $-NR^oC(S)R^o$ 、 $-NHS(O)_2R^o$ 、 $-NR^oS(O)_2R^o$ 、 $-NHC(O)NHR^o$ 、 $-NHC(S)NHR^o$ 、 $-NR^oC(O)NH_2$ 、 $-NR^oC(S)NH_2$ 、 $-NR^oC(O)NHR^o$ 、 $-NR^oC(S)NHR^o$ 、 $-NHC(O)NR^oR^o$ 、 $-NHC(S)NR^oR^o$ 、 $-NR^oC(O)NR^oR^o$ 、 $-NR^oC(S)NR^oR^o$ 、 $-NHS(O)_2NHR^o$ 、 $-NR^oS(O)_2NH_2$ 、 $-NR^oS(O)_2NHR^o$ 、 $-NHS(O)_2NR^oR^o$ 、 $-NR^oS(O)_2NR^oR^o$ 、 $-NHR^o$ 、 $-NR^oR^o$ 、 $-R^d$ 、 $-R^e$ 和 $-R^g$ 。进一步地,可能的取代基包括这些取代基的子集,如本文所指出,例如,在对式 III 化合物的描述中,其被连接于任何可用的原子以产生稳定的化合物。例如,“氟取代的低碳炔基”是指由 1 个或多个氟原子取代的低碳炔基,其中优选地,低碳炔基由 1、2、3、4 或 5 个氟原子,也可以是 1、2 或 3 个氟原子取代。虽然应当理解,取代基在任何可用原子处连接以产生稳定化合物,但是炔基取代是这样的: $-F$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NH)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-N-$ (除了 N 是杂芳环原子之外)不与其炔碳连接。进一步地,当炔基是另一部分的取代基或部分如 $-OR$ 、 $-NHR$ 、 $-C(O)R$ 等的 R 基时,所述部分的取代是这样的:其任意 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-N-$ (除了其中 N 是杂芳环原子之外)不结合于炔基取代基或 R 基的炔碳。进一步地,当炔基是另一部分的取代基或部分如 $-OR$ 、 $-NHR$ 、 $-C(O)NHR$ 等的 R 基时,所述炔基 R 基的取代是这样的:结合于所述部分的任何 O 、 S 或 N (除了其中 N 是杂芳环原子之外)的炔基碳的取代不包括会引起取代基的任何 O 、 S 或 N (除了 N 是杂芳环原子之外)与结合于所述部分的任意 O 、 S 或 N 的炔基碳相结合的取代。“炔基碳(alkynyl carbon)”是指炔基中的任何碳,不论是饱和的或是碳碳三键的一部分。“炔碳(alkyne carbon)”是指炔基中的碳,其是碳碳三键的一部分。

[0380] “环烷基”指饱和的或不饱和的,每环 3-10 个环原子、也可以是 3-8 个环原子、更优选地 3-6 个环原子的非芳香单环、二环或三环碳环体系,诸如环丙基、环戊基、环己基、金刚烷基和类似的基团。如果没有另外指明,“取代的环烷基”是指被一个或多个取代基,优选地 1、2、3、4 或 5 个取代基,也可以是 1、2 或 3 个取代基独立取代的环烷基,所述取代基被连接于任何可用的原子处以产生稳定的化合物,其中所述取代基选自:卤

素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-C(NH)NH₂、-OR^o、-SR^o、-OC(O)R^o、-OC(S)R^o、-C(O)R^o、-C(S)R^o、-C(O)OR^o、-C(S)OR^o、-S(O)R^o、-S(O)₂R^o、-C(O)NHR^o、-C(S)NHR^o、-C(O)NR^oR^o、-C(S)NR^oR^o、-S(O)₂NHR^o、-S(O)₂NR^oR^o、-C(NH)NHR^o、-C(NH)NR^oR^o、-NHC(O)R^o、-NHC(S)R^o、-NR^oC(O)R^o、-NR^oC(S)R^o、-NHS(O)₂R^o、-NR^oS(O)₂R^o、-NHC(O)NHR^o、-NHC(S)NHR^o、-NR^oC(O)NH₂、-NR^oC(S)NH₂、-NR^oC(O)NHR^o、-NR^oC(S)NHR^o、-NHC(O)NR^oR^o、-NHC(S)NR^oR^o、-NR^oC(O)NR^oR^o、-NR^oC(S)NR^oR^o、-NHS(O)₂NHR^o、-NR^oS(O)₂NH₂、-NR^oS(O)₂NHR^o、-NHS(O)₂NR^oR^o、-NR^oS(O)₂NR^oR^o、-NHR^o、-NR^oR^o、-R^d、-R^e、-R^f和-R^g。

[0381] “杂环烷基”指具有 5 至 10 个原子的饱和或不饱和非芳香环烷基，其中环中的 1 至 3 个原子替换为杂原子 O、S 或 N，并且任选地与苯或 5-6 元环的杂芳基稠合。杂环烷基也意欲包括氧化的 S 或 N，如亚磺酰基、磺酰基和叔环氮 (tertiary ring nitrogen) 的 N-氧化物。杂环烷基也意欲包括这样的化合物，其中环中的碳可以是氧取代的，即，环中的碳是羰基，如内酯和内酰胺。杂环烷基环的连接点是在碳原子或氮原子处，使得保持稳定的环。杂环烷基的实例包括但不限于，吗啉基、四氢呋喃基、二氢吡啶基、哌啶基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌嗪基、二氢苯并呋喃基和二氢吡啶基。如果没有另外指明，“取代的杂环烷基”是被一个或多个取代基，优选地 1、2、3、4 或 5 个取代基，也可以是 1、2 或 3 个取代基独立取代的杂环烷基，所述取代基被连接于任何可用的原子以产生稳定的化合物，其中所述取代基选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-C(NH)NH₂、-OR^o、-SR^o、-OC(O)R^o、-OC(S)R^o、-C(O)R^o、-C(S)R^o、-C(O)OR^o、-C(S)OR^o、-S(O)R^o、-S(O)₂R^o、-C(O)NHR^o、-C(S)NHR^o、-C(O)NR^oR^o、-C(S)NR^oR^o、-S(O)₂NHR^o、-S(O)₂NR^oR^o、-C(NH)NHR^o、-C(NH)NR^oR^o、-NHC(O)R^o、-NHC(S)R^o、-NR^oC(O)R^o、-NR^oC(S)R^o、-NHS(O)₂R^o、-NR^oS(O)₂R^o、-NHC(O)NHR^o、-NHC(S)NHR^o、-NR^oC(O)NH₂、-NR^oC(S)NH₂、-NR^oC(O)NHR^o、-NR^oC(S)NHR^o、-NHC(O)NR^oR^o、-NHC(S)NR^oR^o、-NR^oC(O)NR^oR^o、-NR^oC(S)NR^oR^o、-NHS(O)₂NHR^o、-NR^oS(O)₂NH₂、-NR^oS(O)₂NHR^o、-NHS(O)₂NR^oR^o、-NR^oS(O)₂NR^oR^o、-NHR^o、-NR^oR^o、-R^d、-R^e、-R^f和-R^g。

[0382] “芳基”单独或联合地，是指单环或双环的环体系，含有芳香烃如苯基或萘基，其可以任选地与优选 5-7、更优选 5-6 元环的环烷基稠合。如果没有另外指明，“取代的芳基”是被一个或多个取代基，优选地 1、2、3、4 或 5 个取代基，也可以是 1、2 或 3 个取代基独立取代的芳基，所述取代基被连接于任何可用的原子以产生稳定的化合物，其中所述取代基选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-C(NH)NH₂、-OR^o、-SR^o、-OC(O)R^o、-OC(S)R^o、-C(O)R^o、-C(S)R^o、-C(O)OR^o、-C(S)OR^o、-S(O)R^o、-S(O)₂R^o、-C(O)NHR^o、-C(S)NHR^o、-C(O)NR^oR^o、-C(S)NR^oR^o、-S(O)₂NHR^o、-S(O)₂NR^oR^o、-C(NH)NHR^o、-C(NH)NR^oR^o、-NHC(O)R^o、-NHC(S)R^o、-NR^oC(O)R^o、-NR^oC(S)R^o、-NHS(O)₂R^o、-NR^oS(O)₂R^o、-NHC(O)NHR^o、-NHC(S)NHR^o、-NR^oC(O)NH₂、-NR^oC(S)NH₂、-NR^oC(O)NHR^o、-NR^oC(S)NHR^o、-NHC(O)NR^oR^o、-NHC(S)NR^oR^o、-NR^oC(O)NR^oR^o、-NR^oC(S)NR^oR^o、-NHS(O)₂NHR^o、-NR^oS(O)₂NH₂、-NR^oS(O)₂NHR^o、-NHS(O)₂NR^oR^o、-NR^oS(O)₂NR^oR^o、-NHR^o、-NR^oR^o、-R^d、-R^e、-R^f和-R^g。

[0383] “杂芳基”单独或联合，是指含 5 或 6 个环原子的单环芳香环结构、或者含有 8 至 10 个原子的双环芳基，其含有一个或多个，优选地 1-4 个、更优选地 1-3 个、甚至更优选地

1-2 个独立地选自 O、S 和 N 的杂原子。杂芳基也意欲包括氧化的 S 或 N, 诸如亚磺酰基、磺酰基和叔环氮的 N-氧化物。碳或氮原子是杂芳基环结构的连接点, 这样可以产生稳定的化合物。杂芳基基团的实例包括但不限于: 吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、喹啉基、中氮茛基、苯并 [b] 噻吩基、喹唑啉基、嘌呤基、咪唑基、噻唑基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、噻吩基、异噁唑基、噁噻二唑基 (oxathiadiazolyl)、异噻唑基、四唑基、咪唑基、三唑基、呋喃基、苯并呋喃基和吡咯基。“含氮杂芳基”是指其中任意杂原子是 N 的杂芳基。如果没有另外指明, “取代的杂芳基”是被一个或多个取代基, 优选地 1、2、3、4 或 5 个取代基, 也可以是 1、2 或 3 个取代基独立取代的杂芳基, 所述取代基被连接于任何可用的原子以产生稳定的化合物, 其中所述取代基选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-C(NH)NH₂、-OR^o、-SR^o、-OC(O)R^o、-OC(S)R^o、-C(O)R^o、-C(S)R^o、-C(O)OR^o、-C(S)OR^o、-S(O)R^o、-S(O)₂R^o、-C(O)NHR^o、-C(S)NHR^o、-C(O)NR^oR^o、-C(S)NR^oR^o、-S(O)₂NHR^o、-S(O)₂NR^oR^o、-C(NH)NHR^o、-C(NH)NR^oR^o、-NHC(O)R^o、-NHC(S)R^o、-NR^oC(O)R^o、-NR^oC(S)R^o、-NHS(O)₂R^o、-NR^oS(O)₂R^o、-NHC(O)NHR^o、-NHC(S)NHR^o、-NR^oC(O)NH₂、-NR^oC(S)NH₂、-NR^oC(O)NHR^o、-NR^oC(S)NHR^o、-NHC(O)NR^oR^o、-NHC(S)NR^oR^o、-NR^oC(O)NR^oR^o、-NR^oC(S)NR^oR^o、-NHS(O)₂NHR^o、-NR^oS(O)₂NH₂、-NR^oS(O)₂NHR^o、-NHS(O)₂NR^oR^o、-NR^oS(O)₂NR^oR^o、-NHR^o、-NR^oR^o、-R^d、-R^e、-R^f 和 -R^g。

[0384] 用于描述烷基、链烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基的任选的取代基的变量 R^o、R^p、R^c、R^d、R^e、R^f 和 R^g 被如下定义:

[0385] 每一 R^o、R^p 和 R^c 独立选自 -R^d、-R^e、-R^f 和 -R^g, 或 R^p 和 R^c 与它们所连接的氮结合形成 5-7 元杂环烷基或 5 或 7 元含氮杂芳基, 其中所述 5-7 元杂环烷基或 5 或 7 元含氮杂芳基任选地被一个或多个取代基, 优选地 1、2、3、4 或 5 个取代基, 也可以是 1、2 或 3 个取代基取代, 所述取代基选自卤素、-NO₂、-CN、-OH、-NH₂、-OR^u、-SR^u、-NHR^u、-NR^uR^u、-R^x 和 -R^y;

[0386] 每一 R^d 独立为低碳烷基, 其中低碳烷基任选地被一个或多个取代基, 优选地 1、2、3、4 或 5 个取代基, 也可以是 1、2 或 3 个取代基取代, 所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-C(NH)NH₂、-OR^k、-SR^k、-OC(O)R^k、-OC(S)R^k、-C(O)R^k、-C(S)R^k、-C(O)OR^k、-C(S)OR^k、-S(O)R^k、-S(O)₂R^k、-C(O)NHR^k、-C(S)NHR^k、-C(O)NR^kR^k、-C(S)NR^kR^k、-S(O)₂NHR^k、-S(O)₂NR^kR^k、-C(NH)NHR^k、-C(NH)NR^mRⁿ、-NHC(O)R^k、-NHC(S)R^k、-NR^kC(O)R^k、-NR^kC(S)R^k、-NHS(O)₂R^k、-NR^kS(O)₂R^k、-NHC(O)NHR^k、-NHC(S)NHR^k、-NR^kC(O)NH₂、-NR^kC(S)NH₂、-NR^kC(O)NHR^k、-NR^kC(S)NHR^k、-NHC(O)NR^kR^k、-NHC(S)NR^kR^k、-NR^kC(O)NR^kR^k、-NR^kC(S)NR^kR^k、-NHS(O)₂NHR^k、-NR^kS(O)₂NH₂、-NR^kS(O)₂NHR^k、-NHS(O)₂NR^kR^k、-NR^kS(O)₂NR^kR^k、-NHR^k、-NR^kR^k、-Rⁱ 和 -R^j;

[0387] 每一 R^e 独立为低碳链烯基, 其中低碳链烯基任选地被一个或多个取代基, 优选地 1、2、3、4 或 5 个取代基, 也可以是 1、2 或 3 个取代基取代, 所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-C(NH)NH₂、-OR^k、-SR^k、-OC(O)R^k、-OC(S)R^k、-C(O)R^k、-C(S)R^k、-C(O)OR^k、-C(S)OR^k、-S(O)R^k、-S(O)₂R^k、-C(O)NHR^k、-C(S)NHR^k、-C(O)NR^kR^k、-C(S)NR^kR^k、-S(O)₂NHR^k、-S(O)₂NR^kR^k、-C(NH)NHR^k、-C(NH)NR^mRⁿ、-NHC(O)R^k、-NHC(S)R^k、-NR^kC(O)R^k、-NR^kC(S)R^k、-NHS(O)₂R^k、-NR^kS(O)₂R^k、-NHC(O)NHR^k、-NHC(S)NHR^k、-NR^kC(O)NH₂、-NR^kC(S)NH₂、-NR^kC(O)NHR^k、-NR^kC(S)NHR^k、-NHC(O)NR^kR^k、-NHC(S)NR^kR^k、-NR^kC(O)NR^kR^k、-NR^kC(S)NR^kR^k、-NHS(O)₂NH

R^k 、 $-NR^kS(O)_2NH_2$ 、 $-NR^kS(O)_2NHR^k$ 、 $-NHS(O)_2NR^kR^k$ 、 $-NR^kS(O)_2NR^kR^k$ 、 $-NHR^k$ 、 $-NR^kR^k$ 、 $-R^h$ 和 $-R^j$ ；

[0388] 每一 R^f 独立为低碳炔基，其中低碳炔基任选地被一个或多个取代基，优选地 1、2、3、4 或 5 个取代基，也可以是 1、2 或 3 个取代基取代，所述取代基选自氟、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(S)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(S)NH_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(S)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-OR^k$ 、 $-SR^k$ 、 $-OC(O)R^k$ 、 $-OC(S)R^k$ 、 $-C(O)R^k$ 、 $-C(S)R^k$ 、 $-C(O)OR^k$ 、 $-C(S)OR^k$ 、 $-S(O)R^k$ 、 $-S(O)_2R^k$ 、 $-C(O)NHR^k$ 、 $-C(S)NHR^k$ 、 $-C(O)NR^kR^k$ 、 $-C(S)NR^kR^k$ 、 $-S(O)_2NHR^k$ 、 $-S(O)_2NR^kR^k$ 、 $-C(NH)NHR^k$ 、 $-C(NH)NR^mR^n$ 、 $-NHC(O)R^k$ 、 $-NHC(S)R^k$ 、 $-NR^kC(O)R^k$ 、 $-NR^kC(S)R^k$ 、 $-NHS(O)_2R^k$ 、 $-NR^kS(O)_2R^k$ 、 $-NHC(O)NHR^k$ 、 $-NHC(S)NHR^k$ 、 $-NR^kC(O)NH_2$ 、 $-NR^kC(S)NH_2$ 、 $-NR^kC(O)NHR^k$ 、 $-NR^kC(S)NHR^k$ 、 $-NHC(O)NR^kR^k$ 、 $-NHC(S)NR^kR^k$ 、 $-NR^kC(O)NR^kR^k$ 、 $-NR^kC(S)NR^kR^k$ 、 $-NHS(O)_2NHR^k$ 、 $-NR^kS(O)_2NH_2$ 、 $-NR^kS(O)_2NHR^k$ 、 $-NHS(O)_2NR^kR^k$ 、 $-NR^kS(O)_2NR^kR^k$ 、 $-NHR^k$ 、 $-NR^kR^k$ 、 $-R^h$ 和 $-R^j$ ；

[0389] 每一 R^g 独立选自环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个取代基，优选地 1、2、3、4 或 5 个取代基，也可以是 1、2 或 3 个取代基取代，所述取代基选自卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(S)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(S)NH_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(S)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-OR^k$ 、 $-SR^k$ 、 $-OC(O)R^k$ 、 $-OC(S)R^k$ 、 $-C(O)R^k$ 、 $-C(S)R^k$ 、 $-C(O)OR^k$ 、 $-C(S)OR^k$ 、 $-S(O)R^k$ 、 $-S(O)_2R^k$ 、 $-C(O)NHR^k$ 、 $-C(S)NHR^k$ 、 $-C(O)NR^kR^k$ 、 $-C(S)NR^kR^k$ 、 $-S(O)_2NHR^k$ 、 $-S(O)_2NR^kR^k$ 、 $-C(NH)NHR^k$ 、 $-C(NH)NR^mR^n$ 、 $-NHC(O)R^k$ 、 $-NHC(S)R^k$ 、 $-NR^kC(O)R^k$ 、 $-NR^kC(S)R^k$ 、 $-NHS(O)_2R^k$ 、 $-NR^kS(O)_2R^k$ 、 $-NHC(O)NHR^k$ 、 $-NHC(S)NHR^k$ 、 $-NR^kC(O)NH_2$ 、 $-NR^kC(S)NH_2$ 、 $-NR^kC(O)NHR^k$ 、 $-NR^kC(S)NHR^k$ 、 $-NHC(O)NR^kR^k$ 、 $-NHC(S)NR^kR^k$ 、 $-NR^kC(O)NR^kR^k$ 、 $-NR^kC(S)NR^kR^k$ 、 $-NHS(O)_2NHR^k$ 、 $-NR^kS(O)_2NH_2$ 、 $-NR^kS(O)_2NHR^k$ 、 $-NHS(O)_2NR^kR^k$ 、 $-NR^kS(O)_2NR^kR^k$ 、 $-NHR^k$ 、 $-NR^kR^k$ 、 R^h 、 $-R^i$ 和 $-R^j$ ；

[0390] 其中在每一情况下， R^k 、 R^m 和 R^n 独立选自 $-R^h$ 、 $-R^i$ 和 $-R^j$ ，或 R^m 和 R^n 与它们所连接的氮结合形成 5-7 元杂环烷基或 5 或 7 元含氮杂芳基，其中所述 5-7 元杂环烷基或 5 或 7 元含氮杂芳基任选地被一个或多个取代基，优选地 1、2、3、4 或 5 个取代基，也可以是 1、2 或 3 个取代基取代，所述取代基选自卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 OR^u 、 $-SR^u$ 、 $-NHR^u$ 、 $-NR^uR^u$ 、 $-R^x$ 和 $-R^y$ ；

[0391] 其中每一 R^h 独立为低碳烷基，该低碳烷基任选地被一个或多个取代基，优选地 1、2、3、4 或 5 个取代基，也可以是 1、2 或 3 个取代基取代，所述取代基选自氟、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(S)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(S)NH_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(S)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-OR^r$ 、 $-SR^r$ 、 $-OC(O)R^r$ 、 $-OC(S)R^r$ 、 $-C(O)R^r$ 、 $-C(S)R^r$ 、 $-C(O)OR^r$ 、 $-C(S)OR^r$ 、 $-S(O)R^r$ 、 $-S(O)_2R^r$ 、 $-C(O)NHR^r$ 、 $-C(S)NHR^r$ 、 $-C(O)NR^rR^r$ 、 $-C(S)NR^rR^r$ 、 $-S(O)_2NHR^r$ 、 $-S(O)_2NR^rR^r$ 、 $-C(NH)NHR^r$ 、 $-C(NH)NR^sR^t$ 、 $-NHC(O)R^r$ 、 $-NHC(S)R^r$ 、 $-NR^rC(O)R^r$ 、 $-NR^rC(S)R^r$ 、 $-NHS(O)_2R^r$ 、 $-NR^rS(O)_2R^r$ 、 $-NHC(O)NHR^r$ 、 $-NHC(S)NHR^r$ 、 $-NR^rC(O)NH_2$ 、 $-NR^rC(S)NH_2$ 、 $-NR^rC(O)NHR^r$ 、 $-NR^rC(S)NHR^r$ 、 $-NHC(O)NR^rR^r$ 、 $-NHC(S)NR^rR^r$ 、 $-NR^rC(O)NR^rR^r$ 、 $-NR^rC(S)NR^rR^r$ 、 $-NHS(O)_2NHR^r$ 、 $-NR^rS(O)_2NH_2$ 、 $-NR^rS(O)_2NHR^r$ 、 $-NHS(O)_2NR^rR^r$ 、 $-NR^rS(O)_2NR^rR^r$ 、 $-NHR^r$ 、 $-NR^rR^r$ 、 $-R^i$ 和 $-R^j$ ；

[0392] 其中每一 R^i 独立选自低碳链烯基和低碳炔基，其中低碳链烯基或低碳炔基任选地被一个或多个取代基，优选地 1、2、3、4 或 5 个取代基，也可以是 1、2 或 3 个取代基取代，所述取代基选自氟、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(S)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(S)NH_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(S)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-OR^r$ 、 $-SR^r$ 、 $-OC(O)R^r$ 、 $-OC(S)R^r$ 、 $-C(O)R^r$ 、 $-C(S)R^r$ 、 $-C(O)OR^r$ 、 $-C(S)OR^r$ 、 $-S(O)R^r$ 、 $-S(O)_2R^r$ 、 $-C(O)NHR^r$ 、 $-C(S)NHR^r$ 、 $-C(O)NR^rR^r$ 、 $-C(S)NR^rR^r$ 、 $-S(O)_2NHR^r$ 、 $-S(O)_2NR^rR^r$ 、 $-C(NH)NHR^r$ 、 $-C(NH)NR^sR^t$ 、 $-NHC(O)R^r$ 、 $-NHC(S)R^r$ 、 $-NR^rC(O)R^r$ 、 $-NR^rC(S)R^r$ 、 $-NHS(O)_2R^r$ 、 $-NR^rS(O)_2R^r$ 、 $-NHC(O)NHR^r$ 、 $-NHC(S)NHR^r$ 、 $-NR^rC(O)NH_2$ 、 $-NR^rC(S)NH_2$ 、 $-NR^rC(O)NHR^r$ 、 $-NR^rC(S)NHR^r$ 、 $-NHC(O)NR^rR^r$ 、 $-NHC(S)NR^rR^r$ 、 $-NR^rC(O)NR^rR^r$ 、 $-NR^rC(S)NR^rR^r$ 、 $-NHS(O)_2NHR^r$ 、 $-NR^rS(O)_2NH_2$ 、 $-NR^rS(O)_2NHR^r$ 、 $-NHS(O)_2NR^rR^r$ 、 $-NR^rS(O)_2NR^rR^r$ 、 $-NHR^r$ 、 $-NR^rR^r$ 、 $-R^i$ 和 $-R^j$ ；

NHR^r 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^r$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^r$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^s\text{R}^t$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^r$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})\text{R}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{S})\text{R}^r$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{S}(\text{O})_2\text{R}^r$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{S})\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{S})\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^r\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{R}^r$ 、和 $-\text{R}^j$ ；

[0393] 其中每一 R^j 独立选自环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个取代基，优选地 1、2、3、4 或 5 个取代基，也可以是 1、2 或 3 个取代基取代，所述取代基选自卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^r$ 、 $-\text{SR}^r$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^r$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^r$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^r$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^r$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^r$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^r$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^r$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^r$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^r$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^r$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^r$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^r$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^s\text{R}^t$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^r$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})\text{R}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{S})\text{R}^r$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{S}(\text{O})_2\text{R}^r$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{S})\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{S})\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^r\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{R}^r$ 、环烷基氨基和 $-\text{R}^x$ ；

[0394] 其中在每一情况下， R^r 、 R^s 和 R^t 独立选自低碳烷基、 C_{3-6} 链烯基、 C_{3-6} 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中低碳烷基任选地被一个或多个取代基，优选地 1、2、3、4 或 5 个取代基，也可以是 1、2 或 3 个取代基取代，所述取代基选自 $-\text{R}^y$ 、氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基，条件是与 $-\text{OR}^r$ 、 $-\text{SR}^r$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^r$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^r$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^r$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^r$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^r$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})\text{R}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{S})\text{R}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{S}(\text{O})_2\text{R}^r$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{S})\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{S})\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^r\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{NHR}^r$ 或 $-\text{NR}^r\text{R}^r$ 的任何 O、S 或 N 结合的低碳烷基碳的任何取代基选自氟和 $-\text{R}^y$ ，并且其中 C_{3-6} 链烯基或 C_{3-6} 炔基任选地被一个或多个取代基，优选地 1、2、3、4 或 5 个取代基，也可以是 1、2 或 3 个取代基取代，所述取代基选自 $-\text{R}^y$ 、氟、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基，条件是与 $-\text{OR}^r$ 、 $-\text{SR}^r$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^r$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^r$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^r$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^r$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^r$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})\text{R}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{S})\text{R}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{S}(\text{O})_2\text{R}^r$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{S})\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{S})\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^r\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^r$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^r\text{R}^r$ 、 $-\text{NHR}^r$ 或 $-\text{NR}^r\text{R}^r$ 的任何 O、S 或 N 结合的 C_{3-6} 链烯基碳或 C_{3-6} 炔基碳的任何取代基选自氟、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、或 $-\text{R}^y$ ，并且其中环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个取代基，优选地 1、2、3、4 或 5 个取代基，也可以是 1、2 或 3 个取代基取代，所述取代基选自卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基，或 R^s 和 R^t 与它们所连接的氮结合形成 5-7 元杂环烷基或 5 或 7 元含氮杂芳基，其中所述 5-7 元杂环烷基或 5 或 7 元含氮杂芳基任选地被一个或多个取

代基,优选地 1、2、3、4 或 5 个取代基,也可以是 1、2 或 3 个取代基取代,所述取代基选自卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 OR^u 、 $-\text{SR}^u$ 、 $-\text{NHR}^u$ 、 $-\text{NR}^u\text{R}^u$ 、 $-\text{R}^x$ 和 $-\text{R}^y$;

[0395] 其中每一 R^u 独立选自低碳烷基、 C_{3-6} 链烯基、 C_{3-6} 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,其中低碳烷基任选地被一个或多个取代基,优选地 1、2、3、4 或 5 个取代基,也可以是 1、2 或 3 个取代基取代,所述取代基选自 $-\text{R}^y$ 、氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基,条件是 $-\text{OR}^u$ 的 O、 $-\text{SR}^u$ 的 S、或 $-\text{NHR}^u$ 的 N 结合的低碳烷基碳的任何取代基是氟或 $-\text{R}^y$,并且其中 C_{3-6} 链烯基或 C_{3-6} 炔基任选地被一个或多个取代基,优选地 1、2、3、4 或 5 个取代基,也可以是 1、2 或 3 个取代基取代,所述取代基选自 $-\text{R}^y$ 、氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基,条件是 $-\text{OR}^u$ 的 O、 $-\text{SR}^u$ 的 S、或 $-\text{NHR}^u$ 的 N 结合的 C_{3-6} 链烯基碳或 C_{3-6} 炔基碳的任何取代基是氟、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、或 $-\text{R}^y$,并且其中环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个取代基,优选地 1、2、3、4 或 5 个取代基,也可以是 1、2 或 3 个取代基取代,所述取代基选自卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基;

[0396] 其中每一 R^x 选自低碳烷基、低碳链烯基和低碳炔基,其中低碳烷基任选地被一个或多个取代基,优选地 1、2、3、4 或 5 个取代基,也可以是 1、2 或 3 个取代基取代,所述取代基选自 $-\text{R}^y$ 、氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基,并且其中低碳链烯基或低碳炔基任选地被一个或多个取代基,优选地 1、2、3、4 或 5 个取代基,也可以是 1、2 或 3 个取代基取代,所述取代基选自 $-\text{R}^y$ 、氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基;

[0397] 其中每一 R^y 选自环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,并且环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个取代基,优选地 1、2、3、4 或 5 个取代基,也可以是 1、2 或 3 个取代基取代,所述取代基选自卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基。

[0398] 在一些实施方式中,任选取代的低碳烷基、任选取代的 C_{2-6} 烷基、任选取代的低碳链烯基或任选取代的低碳炔基的所有情况任选地用一种或多种,也可以用 1、2 或 3 个基团或取代基取代,所述基团或取代基选自氟、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,其中环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地用一种或多种,也可以用 1、2 或 3 个基团或取代基取代,所述基团或取代基选自卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{R}^{1b}$ 和低碳烷基,所述低碳

烷基任选地用一种或多种,也可以用 1、2 或 3 个基团或取代基取代,其选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和 -R^{1b};并且任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的 5-7 元杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的 5 或 7 元含氮杂芳基的所有情况任选地用一种或多种,也可以用 1、2 或 3 个基团或取代基取代,其选自卤素、-NO₂、-CN、-OR^{1a}、-SR^{1a}、-NR^{1a}R^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(S)R^{1a}、-C(O)R^{1a}、-C(S)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(S)OR^{1a}、-C(O)NR^{1a}R^{1a}、-C(S)NR^{1a}R^{1a}、-S(O)₂NR^{1a}R^{1a}、-C(NH)NR^{1a}R^{1a}、-NR^{1a}C(O)R^{1a}、-NR^{1a}C(S)R^{1a}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1a}、-NR^{1a}C(O)NR^{1a}R^{1a}、-NR^{1a}C(S)NR^{1a}R^{1a}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1a}R^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-R^{1b}和低碳烷基,所述低碳烷基任选地取代有一种或多种,也可以取代有 1、2 或 3 个基团或取代基,其选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和 -R^{1b},其中 R^{1a}选自氢,然而条件是氢没有结合于 -OC(O)R^{1a}、-OC(S)R^{1a}、-C(O)R^{1a}、-C(S)R^{1a}、-NR^{1a}C(O)R^{1a}、-NR^{1a}C(S)R^{1a}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1a}、-S(O)R^{1a}或 -S(O)₂R^{1a}的 C(S)、C(O)、S(O)或 S(O)₂; -R^{1b};和低碳烷基,所述低碳烷基任选地用一种或多种,也可以用 1、2 或 3 个基团或取代基取代,其选自氟、OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和 -R^{1b},然而条件是与 -OR^{1a}、-SR^{1a}、-NR^{1a}R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(S)OR^{1a}、-C(O)NR^{1a}R^{1a}、-C(S)NR^{1a}R^{1a}、-S(O)₂NR^{1a}R^{1a}、-C(NH)NR^{1a}R^{1a}、-NR^{1a}C(O)R^{1a}、-NR^{1a}C(S)R^{1a}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1a}、-NR^{1a}C(O)NR^{1a}R^{1a}、-NR^{1a}C(S)NR^{1a}R^{1a}或 -NR^{1a}S(O)₂NR^{1a}R^{1a}的 O、S 或 N 结合的烷基碳的任何取代基是氟或 -R^{1b},并且其中 -R^{1b}选自环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,其中环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地用一种或多种,也可以用 1、2 或 3 个基团或取代基取代,其选自卤素、-CN、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基。

[0399] 在一些实施方式中,任选取代的低碳烷基、任选取代的 C₂₋₆ 烷基、任选取代的低碳链烯基或任选取代的低碳炔基的所有情况任选地取代有一种或多种,也可以取代有 1、2 或 3 个基团或取代基,其选自氟、-CN、-OR^{1a}、-SR^{1a}、-NR^{1a}R^{1a}、-C(O)R^{1a}、-C(S)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1a}R^{1a}、-C(S)NR^{1a}R^{1a}、-S(O)₂NR^{1a}R^{1a}、-NR^{1a}C(O)R^{1a}、-NR^{1a}C(S)R^{1a}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,其中环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地取代有一种或多种,也可以取代有 1、2 或 3 个基团或取代基,其选自卤素、-CN、-OR^{1a}、-SR^{1a}、-NR^{1a}R^{1a}、-C(O)R^{1a}、-C(S)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1a}R^{1a}、-C(S)NR^{1a}R^{1a}、-S(O)₂NR^{1a}R^{1a}、-NR^{1a}C(O)R^{1a}、-NR^{1a}C(S)R^{1a}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-R^{1b}和低碳烷基,所述低碳烷基任选地取代有一种或多种,也可以取代有 1、2 或 3 个基团或取代基,其选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和 -R^{1b};并且任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的 5-7 元杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的 5 或 7 元含氮杂芳基的所有情况任选地取代有一种或多种,也可以取代有 1、2 或 3 个基团或取代基,其选自卤素、-CN、-OR^{1a}、-SR^{1a}、-NR^{1a}R^{1a}、-C(O)R^{1a}、-C(S)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1a}R^{1a}、-C(S)NR^{1a}R^{1a}、-S(O)₂NR^{1a}R^{1a}、-NR^{1a}C(O)R^{1a}、-NR^{1a}C(S)R^{1a}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-R^{1b}和低碳烷基,所述低碳烷基任选地取代有一种或多种,也可以取代有 1、2 或 3 个基团或取代基,其选自氟、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的

低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和 $-R^{1b}$, 其中 R^{1a} 选自氢; 然而条件是氢没有结合于 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(S)R^{1a}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1a}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1a}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 或 $-S(O)_2R^{1a}$ 的 C(S)、C(O)、S(O) 或 $S(O)_2$; $-R^{1b}$; 和低碳烷基, 所述低碳烷基任选地取代有一种或多种, 也可以取代有 1、2 或 3 个基团或取代基, 其选自氟、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和 $-R^{1b}$, 然而条件是与 $-OR^{1a}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-NR^{1a}R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1a}R^{1a}$ 、 $-C(S)NR^{1a}R^{1a}$ 、 $-S(O)_2NR^{1a}R^{1a}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1a}$ 、 $-NR^{1a}C(S)R^{1a}$ 或 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1a}$ 的 O、S 或 N 结合的烷基碳的任何取代基是氟或 $-R^{1b}$, 并且其中 $-R^{1b}$ 选自环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基, 其中环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地取代有一种或多种, 也可以取代有 1、2 或 3 个基团或取代基, 其选自卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基。

[0400] “低碳烷氧基”是指基团 $-OR^z$, 其中 R^z 是低碳烷基。“取代的低碳烷氧基”是指低碳烷氧基, 其中 R^z 是由本文所述的一个或多个取代基取代的低碳烷基, 例如, 在式 III 化合物的描述中, 包括对取代环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基的描述, 所述取代基在任何可用原子处连接产生稳定化合物。优选地, 低碳烷氧基由 1、2、3、4 或 5 个取代基, 也可以是 1、2 或 3 个取代基取代。例如, “氟取代的低碳烷氧基”是指其中低碳烷基被一个或多个氟原子取代的低碳烷氧基, 其中优选地, 低碳烷氧基被 1、2、3、4 或 5 个氟原子取代, 也可以被 1、2 或 3 个氟原子取代。虽然应当理解, 烷氧基上的取代基在任何可用原子处连接以产生稳定化合物, 然而, 烷氧基的取代基是这样的: O、S 或 N (除了 N 是杂芳基环原子之外) 不与结合于烷氧基 O 的烷基碳结合。进一步地, 当烷氧基被描述为另一部分的取代基时, 烷氧基的氧不与结合于所述另一部分的 O、S 或 N (除了 N 是杂芳基环原子之外) 的碳原子结合, 或不与所述另一部分的烯碳或炔碳结合。

[0401] “低碳烷基硫代”是指基团 $-SR^{aa}$, 其中 R^{aa} 是低碳烷基。“取代的低碳烷基硫代”表示低碳烷基硫代, 其中 R^{aa} 是由本文所述的一个或多个取代基取代的低碳烷基, 例如, 在式 III 化合物的描述中, 包括对取代的环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基的描述, 所述取代基在任何可用原子处连接以产生稳定化合物。优选地, 低碳烷基硫代用 1、2、3、4 或 5 个取代基, 也可以用 1、2 或 3 个取代基取代。例如, “氟取代的低碳烷基硫代”是指其中低碳烷基被一个或多个氟原子取代的低碳烷基硫代, 其中优选地, 低碳烷基硫代被 1、2、3、4 或 5 个氟原子取代, 也可以被 1、2 或 3 个氟原子取代。虽然应当理解, 烷基硫代上的取代在任何可用原子上连接而产生稳定化合物, 然而, 烷基硫代的取代基是这样的: O、S 或 N (除了 N 是杂芳基环原子) 不与结合于烷基硫代的 S 的烷基碳结合。进一步地, 当烷基硫代被描述为另一部分的取代基时, 该烷基硫代的硫不与结合于所述另一部分的 O、S 或 N (除了 N 是杂芳基环原子) 的碳原子结合, 或不与所述另一部分的烯碳或炔碳结合。

[0402] “氨基”或“胺”表示为基团 $-NH_2$ 。“单烷基氨基”表示基团 $-NHR^{bb}$, 其中 R^{bb} 是低碳烷基。“二烷基氨基”表示基团 $-NR^{bb}R^{cc}$, 其中 R^{bb} 和 R^{cc} 独立地为低碳烷基。“环烷基氨基”表示基团 $-NR^{dd}R^{ee}$, 其中 R^{dd} 和 R^{ee} 与氮联合形成 5-7 元杂环烷基, 其中杂环烷基在环中可以包含其它杂原子, 如 O、N 或 S, 并且也可以进一步被低碳烷基取代。5-7 元杂环烷基的例子包括但不限于, 哌啶、哌嗪、4-甲基哌嗪、吗啉和硫代吗啉。虽然可以理解, 当单烷基氨基、二烷基氨基或环烷基氨基是其它部分上的取代基时, 其在任何可用原子上连接以形成稳定化合

物,然而,作为取代基的单烷基氨基、二烷基氨基或环烷基氨基的氮不与结合于所述其它部分的 O、S 或 N 的碳原子结合。

[0403] “氮保护基团”是与化合物的氮原子共价结合的化学基团,其用于合成步骤期间保护该氮免于反应。该氮保护基团可以通过本领域普通技术人员所熟知的方法添加到化合物上并且在随后的步骤中被去除。氮保护基团非限定性地包括氨基甲酸酯、酰胺、N-磺酰衍生物、式 $-C(O)OR$ 基团——其中 R 例如是甲基、乙基、叔丁基、苄基、苯乙基、 $CH_2 = CHCH_2-$ 等、式 $-C(O)R'$ 基团——其中 R' 例如是甲基、苯基、三氟甲基等、式 $-SO_2R''$ 基团——其中 R'' 例如是甲苯基、苯基、三氟甲基、2,2,5,7,8-五甲基苯并二氢吡喃-6-基、2,3,6-三甲基-4-甲氧苯基等,和含硅烷基的基团——例如 2-三甲基甲硅烷基乙氧甲基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基等。其它合适的氮保护基团可以在文献例如 T. W. Greene & P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, JohnWiley & Sons, 1991 中找到。

[0404] 如本文所用,术语“组合物”指适于给意图的动物对象施用以达到治疗目的的制剂,其含有至少一种药物活性化合物和至少一种药物学上可接受的载体或赋形剂。

[0405] 术语“药物学上可接受的”表示所述物质不具有这样的特性,即考虑到将被治疗的疾病或病症以及各自的施用途,该特性将会使理性谨慎的医生或兽医从业者避免给受治疗者服用该物质。例如,对于可注射物来说,通常要求这样的物质是基本无菌的,例如可注射的。

[0406] 在本上下文中,术语“治疗上有效的 (therapeutically effective)”和“有效量 (effective amount)”表示所述物质和物质的量对于预防、减轻或改善疾病或病症的一种或多种症状,和 / 或延长接受治疗的对象的存活是有效的。

[0407] 如本文所用,术语“调节” (modulating) 或“调节” (modulate) 指改变生物学活性的效应,尤其是与特定生物分子例如蛋白激酶相关的生物学活性。例如,特定生物分子的激动剂或拮抗剂通过增加 (例如,激动剂,活化剂) 或减小 (例如,拮抗剂,抑制剂) 生物分子如酶的活性,调节该生物分子例如酶的活性。这种活性典型地分别根据作为抑制剂或活化剂的化合物针对例如酶的抑制浓度 (IC_{50}) 或激发浓度 (EC_{50}) 来表示。

[0408] 在作为调节剂或可能作为调节剂的化合物的使用、检测或筛选的上下文中,术语“接触 (contacting)”指使该种 (多种) 化合物充分接近特定分子、复合物、细胞、组织、生物或其它具体物质,以使该化合物与其它具体物质之间潜在的结合相互作用和 / 或化学反应可以发生。

[0409] 本发明涉及式 III 及其所有亚通式的化合物,其包括式 IIIa-m 及其所有亚通式的化合物,包括所有盐、前体药物、互变异构体和异构体,其为蛋白激酶的调节剂,举例来说而无限制地,所述化合物是选自 B-Raf、c-Raf-1、Fms、Jnk1、Jnk2、Jnk3、Kit 和这些激酶任意突变的至少一种激酶的调节剂,以及涉及这样的化合物在治疗疾病或病症中的应用。

[0410] II. 本发明的激酶靶标和适应症

[0411] 蛋白激酶在各种生物途径中传播生化信号方面起关键作用。已经描述了 500 种以上的激酶,并且专一性激酶已经涉及到宽范围疾病或病症,其例如包括而不限于癌症、心血管病、炎症、神经系统疾病和其它疾病和病症。同样,激酶代表了小分子治疗干涉的重要控制点。本发明考虑的专一性靶标蛋白激酶如下:

[0412] B-Raf :靶标激酶 B-Raf(即, v-raf 鼠肉瘤病菌致癌基因同系物 B1) 是由染色体 7q34 编码的 84. 4kDa 丝氨酸/ 苏氨酸激酶(符号 :BRAF)。成熟蛋白质包括 RBD(即 Ras 结合域)、C1(即, 蛋白激酶 C 保守区 1) 和 STK(丝氨酸/ 苏氨酸激酶) 结构域。靶标激酶 B-Raf 包括 B-Raf 的任意突变, 例如 Val<600> 至 Glu<600>(V600E) 突变体。

[0413] 对于病理状态治疗来说, 包括 B-Raf V600E 活性在内的 B-Raf 活性调节的适应症包括, 但不限于, 神经系统疾病, 如缺血性中风、多发梗塞性痴呆、脑外伤、脊髓损伤、阿尔茨海默病 (AD)、帕金森病; 肿瘤性疾病, 其包括但不限于, 黑色素瘤、胶质瘤、肉瘤、癌(如肺癌、乳腺癌、胰腺癌、肾 癌)、淋巴瘤(如组织细胞淋巴瘤) 及甲状腺癌、肺癌(如小细胞肺癌)、肝脏癌、卵巢癌和结肠癌、神经纤维瘤病、骨髓增生异常综合症、白血病、肿瘤血管生成; 神经性或炎症起源的疼痛, 其包括急性疼痛、慢性疼痛和偏头痛; 心血管疾病, 其包括心脏衰竭、心脏肥大、血栓(如血栓性微血管综合症)、动脉粥样硬化、再灌注损伤; 炎症包括, 但不限于, 牛皮癣、多囊肾病 (PKD)、关节炎和自身免疫疾病和病症、关节炎、子宫内膜异位症、疤痕、血管再狭窄、纤维化疾病、类风湿性关节炎、炎症性肠病 (IBD); 免疫缺陷疾病、器官移植排斥反应、移植物抗宿主病; 肾或前列腺疾病, 包括糖尿病性肾病、肾硬化、肾小球性肾炎、前列腺增生; 代谢疾病, 包括肥胖症; 感染, 其包括, 但不限于幽门螺旋杆菌和流感病毒、发烧、脓毒; 肺部疾病包括慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 和急性呼吸窘迫综合症 (ARDS); 遗传发育疾病, 如诺南综合症、克氏塔洛弹性蛋白缺乏症 (Costello syndrome)、(面 - 皮肤 - 骨骼综合症)、豹斑综合症、心脏 - 面 - 皮肤综合症 (cardio-faciocutaneous syndrome, CFC) 和引起心血管、骨骼、肠、皮肤、毛发及内分泌疾病的神经嵴异常综合症。

[0414] c-Raf-1 :靶标激酶 c-Raf-1(即, v-raf 鼠肉瘤病菌致癌基因同系物 1) 是由染色体 3p25 编码的 73. 0kDa STK(符号 :RAF1)。通过 BCL2(即致癌基因 B- 细胞白血病 2), 其为凋亡细胞死亡的调节剂, c-Raf-1 可靶向线粒体。活性 c-Raf-1 提高了 BCL2- 介导的抗凋亡性, 并且 c-Raf-1 使 BAD(即 BCL2- 结合蛋白) 磷酸化。c-Raf-1 涉及癌症, 其包括直肠癌、卵巢癌、肺癌和肾细胞癌。c-Raf-1 也参与作为肿瘤血管生成的重要介质 (Hood 等, 2002, Science 296, 2404)。C-Raf-1 抑制剂也可用于治疗急性髓细胞性白血病和骨质增生异常综合症 (Crump, CurrPharm Des 2002, 8(25) :2243-8)。Raf-1 活化剂也可用于治疗神经内分泌肿瘤, 例如甲状腺髓样癌、类癌、小细胞肺癌及嗜铬细胞瘤 (Kunnimalaiyaan 等, Anticancer Drugs 2006, 17(2) :139-42)。

[0415] Fms :靶标激酶 Fms(即猫麦克多诺肉瘤) 是最初从猫肉瘤病毒的苏珊麦克多诺菌株中分离出的基因家族的一员。Fms 是由染色体 5q33. 2-q33. 3 编码的 108. 0kDa 的跨膜酪氨酸激酶(符号 :CSF1R)。跨膜受体 Fms 的结构包括两个 Ig 样结构域、IgC2 样结构域、两个另外的 Ig 样结构域、TM 结构域和 TK 结构域。

[0416] c-fms 的存在与许多不同类型的疾病相关。Fms 与免疫疾病相关, 其包括类风湿关节炎、系统性红斑性狼疮 (SLE)、韦格纳肉芽肿病和移植排斥反应; 炎症, 其包括慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、肺气肿和动脉粥样硬化; 代谢疾病, 其包括胰岛素抗性、高血糖和脂解作用; 骨结构或矿化疾病, 其包括 骨质疏松症、骨折风险增加、高血钙和骨转移; 肾病, 其包括肾炎(例如肾小球性肾炎、间质性肾炎、狼疮肾炎)、肾小管坏死、糖尿病相关的肾脏并发症和肥大; 和癌症, 其包括多发性骨髓瘤、急性髓细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病 (CML)、乳腺癌和卵巢癌。

[0417] Jnk1: 靶标 Jnk1 (即 c-Jun 激酶 1) 是由染色体 10q11.22 编码的 48.3kDa 丝氨酸 / 苏氨酸激酶 (符号: MAPK8), 也被称为促分裂原活化蛋白激酶 8。Jnk1 是促分裂原活化蛋白激酶 (即 MAPK), 其形成了参与到主要信号系统的丝氨酸 - 苏氨酸蛋白激酶家族, 细胞通过所述信号系统将细胞外刺激转换成细胞内反应。Jnk1 参与 1 型糖尿病、2 型糖尿病、代谢综合症、肥胖症和脂肪肝。

[0418] Jnk2: 靶标激酶 Jnk2 (即 c-Jun 激酶 2) 是由染色体 5q35 编码的 48.1kDa 丝氨酸 / 苏氨酸激酶 (符号: MAPK9)。Jnk2 参与动脉粥样硬化。

[0419] Jnk3: 靶标激酶 Jnk3 (即 c-Jun 激酶 3) 是由染色体 4q21-q22 编码的 52.6kDa 丝氨酸 / 苏氨酸激酶 (符号: MAPK10)。Jnk3 抑制剂是治疗下列疾病的有效疗法: 炎症, 其包括自身免疫疾病例如类风湿关节炎、炎症性肠道综合症、克罗恩氏病、系统性红斑性狼疮、干燥综合症、牛皮癣和多发性硬化病; 气道炎症例如哮喘、过敏、肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病和其它器官的炎症, 例如中枢神经系统 (CNS) 炎症、胰腺炎、肾炎和肝炎; 神经系统疾病例如中风、缺血性心血管病和神经退行性疾病, 如帕金森症、阿尔茨海默病和亨廷顿病; 和肿瘤性疾病, 如前列腺癌和髓细胞性白血病。

[0420] Kit: 靶标激酶 Kit (即猫 Hardy-Zuckerman 4 肉瘤病毒致癌基因) 是由染色体 4q12 编码的 109.9kDa 跨膜酪氨酸激酶 (符号: KIT)。受体蛋白酪氨酸激酶 (RPTKs) 调节控制细胞生长和增殖的关键信号转导级联反应。干细胞生长因子 (SCF) 受体 Kit 是 III 型跨膜 RPTK, 其包括五个细胞外免疫球蛋白 (IG) 结构域、单个跨膜结构域和由激酶插入片断分开的分裂细胞质激酶结构域。Kit 在黑色素细胞、肥大、胚原基和造血细胞的发育中起重要作用。

[0421] Kit 的异常表达和 / 或活化已经涉及到各种疾征。Kit 与下列疾病相关: 肥大细胞瘤、小细胞肺癌、睾丸癌、胃肠道间质瘤 (GIST)、胶质母细胞瘤、星形胶质细胞瘤、神经母细胞瘤、雌性生殖道癌、神经外胚层起源的肉瘤、直肠癌、原位癌、与神经纤维瘤病相关的施旺细胞瘤样病变、急性髓细胞性白血病、急性淋巴性白血病、慢性髓细胞性白血病、肥大、黑色素瘤和犬的肥大细胞瘤; 和炎症, 其包括哮喘、类风湿关节炎、过敏性鼻炎、多发性硬化症、炎症性肠道综合症、移植排斥反应和嗜伊红细胞增多症。

[0422] III. 激酶活性试验

[0423] 可以使用大量不同的激酶活性试验, 用于分析活性调节剂和 / 或确定调节剂对具体激酶或激酶组的特异性。除在下面的实施例中所提及的试验外, 本领域普通技术人员知道可以被使用的其它试验, 并且可以针对具体应用修改试验。例如, 涉及激酶的大量论文描述了可以被使用的试验。当测定激酶活性时, 本发明优选化合物 (即式 III 的化合物) 的 IC_{50} 或 EC_{50} 将是 $10 \mu M$ 以下, 还在 $1 \mu M$ 以下, 还在 $100nM$ 以下, 还在 $10nM$ 以下或 $1nM$ 以下。

[0424] IV. 有机合成技术

[0425] 在本领域中存在大量的有机合成技术, 以制备式 III 的化合物。这些有机合成方法中的许多种在本领域技术人员所用的标准参考来源中被加以详细描述。这样的参考的一个实例是 March, 1994, Advanced Organic Chemistry: Reactions Mechanisms and Structure, New York, McGraw Hill。

[0426] V. 可选的化合物形式或衍生物

[0427] 本文考虑的化合物在此参考通式和具体化合物来描述。此外, 本发明化合物

可以以许多不同的形式或以衍生物存在,所有这些都在本发明的范围内。这些包括,例如,互变异构体 (tautomers)、立体异构体 (stereoisomers)、外消旋混合物、位置异构体 (regioisomers)、盐、前体药物 (例如羧酸酯)、溶剂化形式 (solvated forms)、不同的晶形或多晶型物和活性代谢物。

[0428] (a) 互变异构体、立体异构体、位置异构体和溶剂化形式

[0429] 应该理解,一些化合物可以表现出互变异构。在这种情况下,本文中所提供的式子明显地只是描述了可能的互变异构形式中的一种。因此,应该理解,本文中所提供的所述式子意图代表所描述的化合物的任何互变异构形式,不只限于结构式附图所描绘的具体的互变异构形式。

[0430] 同样,根据本发明的化合物中的一些可以作为立体异构体存在,即,它们具有共价结合原子的相同原子连接,但是原子的空间方向不同。例如,化合物可以是包含一个或多个手性中心的旋光立体异构体,因此,可以作为两种或多种立体异构形式存在 (例如,对映异构体或非对映异构体)。因此,这样的化合物可以作为单一的立体异构体 (即,基本上不含其它立体异构体)、外消旋体、和 / 或对映异构体和 / 或非对映异构体的混合物而存在。另一例子是,立体异构体包含几何异构体,如在双键的相邻碳上的取代基为顺式或反式方向。所有这些单一立体异构体、外消旋体及其混合物意图包含在本发明范围内。如果没有相反指明,所有这些立体异构形式被包含在本文提供的式子中。

[0431] 在一些实施方案中,本发明的手性化合物处于含有至少 80% 的单一异构体 (60% 对映异构体过量 (“e. e.”) 或非对映异构体过量 (“d. e.”)) 的形式,或至少 85% (70% e. e. 或 d. e.)、90% (80% e. e. 或 d. e.)、95% (90% e. e. 或 d. e.)、97.5% (95% e. e. 或 d. e.) 或 99% (98% e. e. 或 d. e.)。如本领域技术人员一般理解,具有一个手性中心的旋光纯化合物是基本上由两种可能的对映异构体中的一种构成的化合物 (即,对映异构纯),具有一个以上手性中心的旋光纯化合物是非对映异构纯和对映异构纯的化合物。在一些实施方案中,化合物以旋光纯的形式存在。

[0432] 对于其中的合成涉及在双键处特别是碳碳双键处加入单个基团的化合物,所述加入可以发生在任一双键连接原子处。对于此类化合物,本发明包括两种这样的位置异构体。

[0433] 此外,所述式子意图包括具有已鉴定结构的溶剂化形式以及非溶剂化形式。例如,所指明的结构包括水合和非水合形式。溶剂化物的其它例子包括与合适的溶剂如异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸或乙醇胺结合的结构。

[0434] (b) 前体药物和代谢物

[0435] 除了本发明的式子和本文所述的化合物之外,本发明也包括前体药物 (一般是药理学上可接受的前体药物)、活性代谢衍生物 (活性代谢产物) 和它们的药理学上可接受的盐。

[0436] 前体药物是在生理条件下代谢或通过溶剂分解作用被转化时产生所需活性化合物的化合物或其药理学上可接受的盐。前体药物包括但不限于:活性化合物的酯、酰胺、氨基甲酸酯、碳酸酯、酰胺、溶剂合物或水合物。一般地,前体药物是无活性的、或其活性低于活性化合物,但能够提供一种或多种有利的处理、给药和 / 或代谢性质。例如,一些前体药物是活性化合物的酯;在代谢期间,酯基被切割而产生活性药物。同时,一些前体药物被酶促活化而产生活性化合物,或者是在进一步化学反应时产生活性化合物的化合物。

[0437] 在本上下文,常规的实例或前体药物是羧酸的烷基酯。相对于式 III 化合物,进

一步的实例包括,但不限于吡啶中心的 1- 位氮上的酰胺或氨基甲酸酯衍生物。

[0438] 如 The Practice of Medicinal Chemistry, Ch.31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, CA, 2001) 中所述,在概念上,前体药物可以被分为两个非排他的种类 (non-exclusive categories): 生物前体前体药物 (bioprecursorprodrugs) 和载体前体药物。一般地,生物前体前体药物是无活性的或者是相比对应的活性药物化合物活性低的化合物,其含有一个或多个保护基团并且通过代谢或溶剂分解作用被转化为活性形式。活性药物形式和任何被释放的代谢产物都应该具有可接受的低毒性。一般地,活性药物化合物的形成涉及下列类型之一的代谢过程或反应:

[0439] 氧化反应: 氧化反应被示例而限于下述反应: 如醇、羰基和酸官能度的氧化,脂族碳的羟基化,脂环碳原子的羟基化,芳族碳原子的氧化,碳碳双键的氧化,含氮官能团的氧化,硅、磷、砷和硫的氧化,氧化性 N- 脱烷基化 (delakylation), 氧化性 O- 和 S- 脱烷基化,氧化性脱氨基,以及其它氧化反应。

[0440] 还原反应: 还原反应被示例而限于下述反应: 如羰基官能度的还原,醇官能度和碳碳双键的还原,含氮官能团的还原和其它还原反应。

[0441] 氧化状态下不发生变化的反应: 氧化状态下不发生变化的反应示例而限于下述反应: 如酯和醚的水解,碳氮单键的水解断裂,非芳族杂环的水解裂解,多个键处进行水合和脱水,由脱水反应获得的新的原子链接,水解脱卤化反应,卤化氢分子的去除和其它这类反应。

[0442] 载体前体药物是含有运输部分 (transport moiety) 的药物化合物,所述部分例如,改进摄取和 / 或向作用位点 (一个或多个) 的局部输送。对这种载体前体药物希望的是,药物部分和运输部分之间的键是共价键,前体药物无活性或者相比药物化合物活性低,前体药物和任何释放的运输部分是可接受地无毒的。对于运输部分意图增强摄取的前体药物,典型地,运输部分的释放应该是迅速的。在其它情况下,希望利用提供缓慢释放的部分,例如,一些聚合物或其它部分,如环糊精。(参见,例如,Cheng 等,美国专利出版物 20040077595, 序列号 10/656, 838, 并入本文作为参考)。这种载体前体药物通常对于经口给予的药物是有利的。例如,载体前体药物可以被用于改进下列性质中的一种或多种: 增加的亲脂性、增加的药理效应持续时间、增加的位点特异性、降低的毒性和不利反应、和 / 或药物制剂的改进 (例如,稳定性、水溶性、不需要的器官感觉或理化性质的抑制)。例如,通过用亲脂性羧酸酯化羟基,或用醇例如脂族醇酯化羧酸基团,可以增加亲脂性。Wermuth, supra。

[0443] 前体药物可以在一个步骤中从前体药物形式变为活性形式,或者可以具有一个或多个中间体形式,所述中间体形式本身可以具有活性或者可以没有活性。

[0444] 代谢物,例如,活性代谢物,与上述前体药物例如生物前体前体药物重叠。因此,这种代谢物是药理学上活性的化合物或进一步代谢为药理学活性化合物的化合物,所述药理学活性化合物是通过在对象体内的代谢过程而得到的衍生物。其中,活性代谢物是这些药理学活性衍生化合物。对于前体药物,前体药物化合物通常是无活性的或比代谢产物的活性低。对于活性代谢物,母体化合物可以是活性化合物或者可以是无活性的前体药物。

[0445] 应用本领域已知的常规技术,可以对前体药物和活性代谢物进行鉴定,参见,例如, Bertolini 等, 1997, J Med Chem 40: 2011-2016; Shan 等, J PharmSci 86: 756-757;

Bagshawe, 1995, Drug Dev Res 34 :220-230 ;Wermuth, supra.

[0446] (c) 药学上可接受的盐

[0447] 化合物可以被配制为药学上可接受盐的形式或者是药学上可接受盐的形式。药学上可接受盐在它们被施用的量和浓度下是无毒的。在不阻止其发挥生理效应的情况下,通过改变化合物的物理特性,这样的盐的制备可以便于药理学应用。在物理性质上有用的改变包括降低熔点以促进经粘膜给药,以及增加溶解度以促进施用更高浓度的药物。

[0448] 药学上可接受的盐包括酸加成盐,例如那些含硫酸盐、氯化物、氢氯化物、延胡索酸盐、马来酸盐、磷酸盐、氨基磺酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、环己氨基磺酸盐和奎尼酸盐的盐。药学上可接受的盐可以从酸获得,所述酸例如盐酸、马来酸、硫酸、磷酸、氨基磺酸、乙酸、柠檬酸、乳酸、酒石酸、丙二酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己氨基磺酸、延胡索酸和奎尼酸。

[0449] 当酸性官能团例如羧酸或酚存在时,药学上可接受的盐也包括碱加成盐,例如那些含有苜蓿青霉素、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙醇胺、叔丁胺、乙二胺、葡甲胺、普鲁卡因、铝、钙、锂、镁、钾、钠、铵、烷基胺和锌的盐。例如,参见 Remington' s Pharmaceutical Sciences, 19th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, Vol. 2, p. 1457, 1995。使用合适的相应的碱可以制备此类盐。

[0450] 通过标准技术,可以制备药学上可接受的盐。例如,将游离碱形式的化合物溶解在合适的溶剂中,例如含有适宜酸的水性溶液或水-醇溶液中,然后蒸发溶液进行分离。在另一个实例中,通过使游离碱和酸在有机溶剂中反应来制备盐。

[0451] 因此,例如,如果特定化合物是碱,则可以通过本领域可得的任何合适方法制备所需的药学上可接受的盐,例如,用无机酸或有机酸处理游离碱,所述无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸和类似酸,所述有机酸如乙酸、马来酸、琥珀酸、扁桃酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、吡喃糖苷酸 (pyranosidyl acid) 如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸、 α -羟基酸如柠檬酸或酒石酸、氨基酸如天冬氨酸或谷氨酸、芳香酸如苯甲酸或肉桂酸、磺酸如对甲苯磺酸或乙磺酸或类似物。

[0452] 同样,如果特定化合物是酸,则可以通过任何合适方法制备所需的药学上可接受的盐,例如,用无机碱或有机碱处理游离酸,所述无机碱或有机碱例如胺(伯胺、仲胺或叔胺)、碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物或类似物。合适的盐的示范性例子包括有机盐,其衍生自氨基酸如L-甘氨酸、L-赖氨酸和L-精氨酸、氨、伯胺、仲胺和叔胺,以及环胺,如羟乙基吡咯烷、哌啶、吗啉和哌嗪,以及无机盐,其衍生自钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂。式 I 化合物的制药上可接受的盐的进一步的实例包括,但不限于,其单钠和双钾盐。

[0453] 不同化合物的药学上可接受的盐可以作为络合物存在。络合物的例子包括 8-氯茶碱络合物(类似于,例如,茶苯海明:苯海拉明 8-氯茶碱 (1 : 1) 络合物;晕海宁)和各种各样的包含环糊精的络合物。

[0454] 如果没有相反的指定,对本文化合物的详述包括这些化合物的药学上可接受的盐。

[0455] (d) 多晶形物形式

[0456] 在制剂是固体时,本领域技术人员应该理解,化合物和盐可以以不同的晶体或多晶形物形式存在,所有这些意图于包含在本发明和指定的式子的范围内。

[0457] VI. 给药

[0458] 所述方法和化合物一般将被用于人类对象的治疗中。然而,它们也可以被用于治疗在其它动物对象中的相似的或相同的病症。在这里的上下文中,术语“对象”、“动物对象”和类似术语指人和非人类脊椎动物,例如哺乳动物,如非人类灵长类,运动和商业动物,例如马、牛、猪、绵羊、啮齿类动物,和宠物,如狗和猫。

[0459] 合适的剂型,部分地取决于用途或给药的途径,例如经口、经皮、经粘膜、吸入或通过注射(肠胃外)。此类剂型应当使该化合物能够到达靶细胞。其它因素在本领域中是熟知的,包括需要考虑的事项,诸如毒性和延迟化合物或组合物发挥其效应的剂型。技术和配方一般可以在 Remington L: The Science and Practice of Pharmacy, 21th edition., Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005 (在此引入作为参考) 中找到。

[0460] 本发明化合物,即,式 III,可以被配制为药学上可接受的盐。

[0461] 载体或赋形剂可以被用于产生组合物。所述载体或赋形剂可以被选择为促进化合物的给药。载体的例子包括碳酸钙、磷酸钙、各种糖例如乳糖、葡萄糖或蔗糖、或淀粉类型、纤维素衍生物、明胶、植物油、聚乙二醇和生理相容性溶剂。生理上相容性溶剂的例子包括注射用水(WFI) 无菌溶液、盐溶液和葡萄糖。

[0462] 可以通过不同的路径施用化合物,包括静脉内、腹膜内、皮下、肌内、经口、经粘膜、直肠、经皮或吸入。优选口服。对口服而言,例如,化合物可以被配制为常规口服剂型,例如胶囊、片剂,以及液体制剂,例如糖浆、酏剂和浓缩滴剂。

[0463] 对于吸入剂,可以将本发明的化合物配制为干粉或合适的溶液、悬浮液或气雾剂。粉末和溶液可以用本领域已知的合适的添加剂配制。例如,粉末可以包括合适的粉末基质(powder base) 如乳糖或淀粉,溶液可以包括丙二醇、无菌水、乙醇、氯化钠和其它添加剂如酸、碱和缓冲盐。可以经喷雾、泵、喷雾器或雾化器等通过吸入给予这种溶液或悬浮液。本发明的化合物也可以与其它吸入疗法联合应用,例如,皮质类固醇如氟替卡松丙酸酯、倍氯米松二丙酸酯、丙炎松(triamcinolone acetonide)、布德松和莫米松糠酸酯(mometasone furoate); β 受体激动剂如沙丁胺醇、沙美特罗和福莫特罗; 抗胆碱能剂如异丙托溴胺(ipratropium bromide) 或噻托(tiotropium); 血管扩张剂如 treprostinil 和伊洛前列素(iloprost); 酶如 DNA 酶; 治疗性蛋白; 免疫球蛋白抗体; 寡核苷酸如单链或双链 DNA 或 RNA、siRNA; 抗生素如妥布霉素; 毒蕈碱受体拮抗剂; 白三烯拮抗剂; 细胞因子拮抗剂; 蛋白酶抑制剂; 色甘酸钠(cromolyn sodium); nedocril sodium 和色甘酸酯钠(sodium cromoglycate)。

[0464] 可以获得口服用途的药物制剂,例如通过将活性化合物与固体赋形剂组合,任选研磨所形成的混合物,以及加工颗粒的混合物,这在加入合适的辅剂之后,如果需要辅剂的话,从而获得片剂或糖衣丸。合适的赋形剂,具体而言是,填料例如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨醇; 纤维素制剂,例如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍树胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠(CMC) 和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP: 聚维酮(povidone))。如果需要的话,可以加入崩解剂,例如交联的聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或藻酸或它们的盐,例如藻酸钠。

[0465] 糖衣丸(dragee core) 被提供为具有合适的糖衣。对于此目的,可以使用浓缩的糖

溶液,其可以任选含有例如阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡巴普凝胶、聚乙二醇 (PEG) 和 / 或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。可以将染料或颜料加入片剂或糖衣丸糖衣中,用于识别或者表征活性化合物剂量的不同组合。

[0466] 可以经口服用的药物制剂包括由明胶 (“gelcaps”) 制成的推合式 (push-fit) 胶囊,以及由明胶和增塑剂例如甘油或山梨醇制成的软的、密封胶囊。推合胶囊可以含有活性成分,其与填料例如乳糖、粘合剂例如淀粉和 / 或润滑剂例如滑石或硬脂酸镁,以及任选的稳定剂混合。在软胶囊中,活性化合物可以溶解或悬浮在合适的液体例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇 (PEGs) 中。另外,可以加入稳定剂。

[0467] 可选地,可以使用注射 (肠胃外给药),例如肌内的、静脉内的、腹膜内的和 / 或皮下的。对于注射而言,本发明的化合物被配制为无菌液体溶液,优选在生理相容的缓冲液或溶液中,例如盐水溶液、Hank' s 溶液或 Ringer' s 溶液。另外,化合物可以被配制为固体形式,并在使用之前一刻被再溶解或悬浮。也可以生产冻干形式。

[0468] 给药也可以通过经粘膜、局部或经皮方式。对于经粘膜、局部或经皮给药,在配方中使用适合待穿透的屏障的穿透剂。这样的穿透剂在本领域中是普遍已知的,包括,例如,对于经粘膜给药,胆汁盐和梭链孢酸衍生物。另外,去垢剂可以用于促进穿透。经粘膜给药,例如,可以通过鼻喷雾或栓剂 (经直肠或阴道)。本发明的局部组分可以优选地通过选择本领域已知的合适载体被配制为油、霜剂、洗剂、膏剂等。合适的载体包括植物油或矿物油、白色凡士林 (白色软石蜡)、支链脂肪或油、动物脂肪和高分子量醇 (C_{12} 以上)。优选的载体是其中活性成分为可溶的那些载体。如果需要,乳化剂、稳定剂、湿润剂和抗氧化剂以及赋予颜色或香味的制剂也可以包含在内。局部施用的霜剂优选地从矿物油、自乳化蜂蜡和水的混合物配制,在所述混合物中,溶解于小量溶剂 (例如油) 中的活性成分被混合。此外,透皮方式施用包括透皮贴剂或敷料,如装有活性成分和任选地本领域已知的一种或多种载体或稀释剂的绷带。为了以透皮输送系统形式施用,给药方案期间的施用剂量将当然是持续的,而不是间断的。

[0469] 通过标准程序可以确定待施用的各种化合物的有效量,考虑的因素例如所述化合物 IC_{50} 、所述化合物的生物半衰期、对象的年龄、大小和体重以及与对象有关的病症。这些因素和其它因素的重要性对本领域普通技术人员而言是熟知的。一般而言,剂量将在被治疗的对象的大约 0.01mg/kg 至 50mg/kg 之间,优选在 0.1mg/kg 至 20mg/kg 之间。可以使用多次剂量。

[0470] 实施例

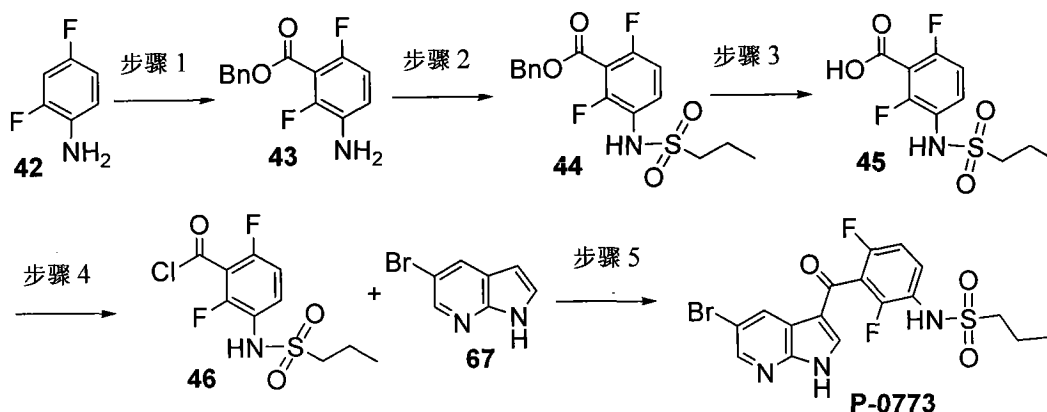
[0471] 本发明相关的实施例描述如下。在大部分情况下,可使用可选的技术。这些实施例意欲是示例性的并且没有限定或限制本发明的范围。在一些实施例中,表征化合物的质谱结果可以有一个以上的值,原因在于分子内原子的同位素分布,例如具有溴或氯取代基的化合物。

[0472] 实施例 1:丙烷-1-磺酸 [3-(5-溴-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-酰胺 P-0773 及相关化合物的合成

[0473] 如方案 13 所示,化合物 P-0773 是从 2,4-二氟-苯胺 42 在五个步骤中合成的。

[0474] 方案 13

[0475]



[0476] 步骤 1-3-氨基-2,6-二氟-苯甲酸苄酯 (43) 的制备:

[0477] 向在氮气氛下用干冰/丙酮浴冷却的四氢呋喃 (250mL) 中的 2,4-二氟-苯胺 (42, 5.11mL, 50.7mmol) 中慢慢加入正丁基锂 (己烷中为 16.0M, 34.0mL, 54.4mmol)。30 分钟后, 将在四氢呋喃 (40.0mL) 中溶解的 1,2-双-(氯-二甲基-硅烷基)-乙烷 (11.5g, 53.4mmol) 慢慢加入到该反应中。一小时后, 向反应中慢慢加入正丁基锂 (己烷中为 16.0M, 31.9mL, 51.0mmol)。反应在 -78°C 下搅拌 30 分钟, 然后在 40 分钟内使其升至室温。反应被冷却至 -78°C , 接着慢慢加入正丁基锂 (己烷中为 16.0M, 35.1mL, 56.2mmol)。70 分钟后, 将氯甲酸苄酯 (7.97mL, 55.8mmol) 加入到该反应中。反应混合物在 -78°C 下搅拌过夜, 接着加入 2N HCl (120mL)。使反应升至室温 2 小时。分离出有机层。水层用碳酸钾碱化并且用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 并用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩。期望的化合物用硅胶柱层析 (乙酸乙酯/己烷 20%) 分离, 得到无色油 (43, 10.6g, 79.7%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 264.1$ 。

[0478] 步骤 2-2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸苄酯 (44) 的制备:

[0479] 向二氯甲烷 (150mL) 中的 3-氨基-2,6-二氟-苯甲酸苄酯 (43, 6.00g, 22.8mmol) 中加入吡啶 (2.76mL, 34.2mmol) 和丙烷-1-磺酰氯 (3.80mL, 33.8mmol)。反应在室温下搅拌过夜。然后将反应倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩。期望的化合物用硅胶柱层析分离, 得到无色油 (44, 7.0g, 83.1%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 370.1$ 。

[0480] 步骤 3-2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸 (45) 的制备:

[0481] 向甲醇 (30mL) 中的 2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸苄酯 (44, 2.0g, mmol) 中加入 20% 的碳载氢氧化钡 (100mg)。该反应在氢气中 1atm 下搅拌 15 分钟。反应被过滤并浓缩, 得到白色固体 45, 其被用于下一步。

[0482] 步骤 4-2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰氯 (46) 的制备:

[0483] 向 2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸 (45, 1.50g, 5.4mmol) 中加入甲苯 (7.0mL) 和亚硫酰二氯 (15.0mL, 0.21mmol)。反应被加热回流 3 小时。反应被浓缩, 得到粗制化合物, 其被用于下一步。

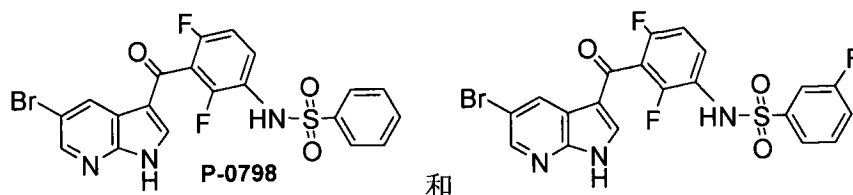
[0484] 步骤 5-丙烷-1-磺酸 [3-(5-溴-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-酰胺 (P-0773) 的制备:

[0485] 在氮气氛下 5°C 以下向三氯化铝 (8.89g, 66.7mmol) 中加入二氯甲烷 (150mL)。向其中加入二氯甲烷 (20mL) 中的 5-溴-7-吡啶 (67, 1.64g, 8.34mmol)。反应被搅拌 60.0

分钟并且加入二氯甲烷 (20mL) 中的 2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰氯 (46, 3.50g, 11.8mmol)。反应被搅拌 6 小时并升至室温过夜。将反应混合物倒入水中,用乙酸乙酯萃取。经无水硫酸钠干燥有机层,过滤并浓缩。期望的化合物用硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇 5%) 分离,得到白色固体 (P-0773, 1.2g, 31.4%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 460.0, 462.0$ 。

[0486] 按照方案 13 的方法,在步骤 2 中分别用苯磺酰氯和 3-氟-苯磺酰氯代替丙烷-1-磺酰氯,制备 N-[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-苯磺酰胺 P-0798 和 N-[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-氟-苯磺酰胺:

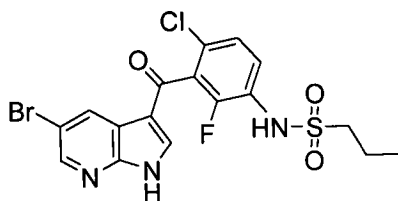
[0487]



[0488] P-0798MS (ESI) $[M-H]^- = 489.9, 491.9$ 。

[0489] 按照方案 13 的方法,在步骤 1 中用 4-氯-2-氟-苯胺代替 2,4-二氟-苯胺,制备丙烷-1-磺酸-[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-4-氯-2-氟-苯基]-酰胺 P-0805

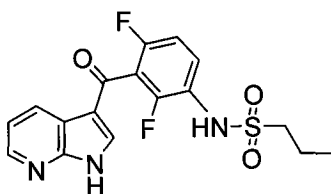
[0490]



[0491] 。MS (ESI) $[M-H]^- = 471.9, 473.9$ 。

[0492] 按照方案 13 的方法,在步骤 5 中用 7-吡啶代替 5-溴-7-吡啶,制备丙烷-1-磺酸-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-酰胺 P-0007

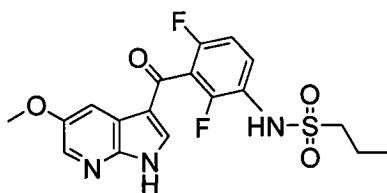
[0493]



[0494] 。MS (ESI) $[M+H]^+ = 380.1$ 。

[0495] 按照方案 13 的方法,在步骤 5 中用 5-甲氧基-7-吡啶 104 (如在实施例 16 中所述进行制备) 代替 5-溴-7-吡啶,制备丙烷-1-磺酸-[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-酰胺 P-0806

[0496]



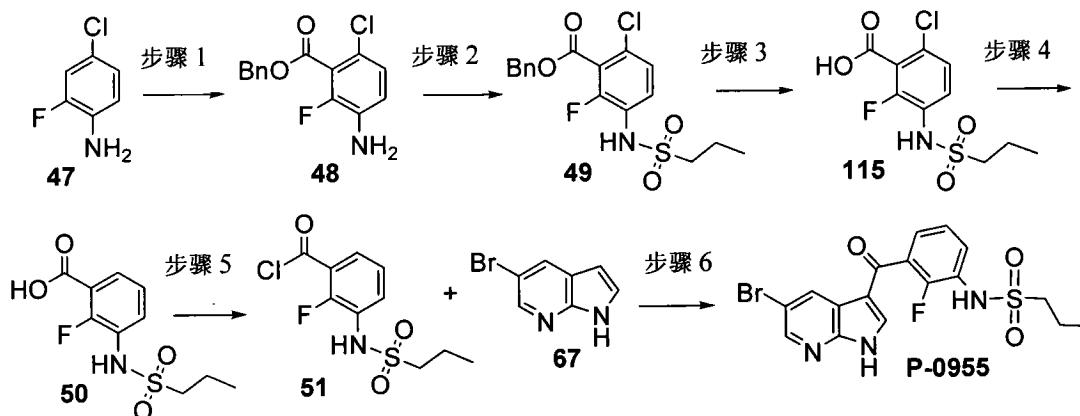
[0497] 。MS(ESI) $[M-H]^+ = 410.1$ 。

[0498] 实施例 2: 丙烷-1-磺酸 [3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-2-氟-苯基]-酰胺 P-0955 及相关化合物的合成

[0499] 如方案 14 所示, 化合物 P-0955 是从 4-氯-2-氟-苯胺 47 在六个步骤中合成的。

[0500] 方案 14

[0501]



[0502] 步骤 1-3-氨基-6-氯-2-氟-苯甲酸苄酯 (48) 的制备:

[0503] 向在氮气氛围下用干冰/丙酮浴冷却的四氢呋喃 (300mL) 中的 4-氯-2-氟-苯胺 (47, 6.30mL, 57.0mmol) 中慢慢加入正丁基锂 (己烷中为 2.500M, 24.4mL)。20 分钟后, 将溶于四氢呋喃 (40.0mL) 中的 1,2-双-(氯-二甲基-硅烷基)-乙烷 (12.9g, 60.0mmol) 慢慢加入到该反应中。1 小时后, 向反应中慢慢加入正丁基锂 (己烷中为 2.50M, 25.0mL)。该反应在 -78°C 下搅拌 20 分钟, 并使其在 60 分钟内升至室温。反应被冷却至 -78°C , 接着慢慢加入正丁基锂 (己烷中为 2.50M, 26.0mL)。80 分钟后, 将氯甲酸苄酯 (10.0mL, 70.0mmol) 加入到该反应中。反应混合物在 -78°C 下搅拌过夜, 接着加入水 (80mL) 和浓盐酸 (25mL)。使该反应升至室温 2 小时。分离出有机层, 并且水层用碳酸钾碱化并且用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 并用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩。期望的化合物用硅胶柱层析 (乙酸乙酯/己烷 20%) 分离, 得到无色油 (48, 12.5g, 78.3%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 280.0$ 。

[0504] 步骤 2-6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸苄酯 (49) 的制备:

[0505] 向二氯甲烷 (28mL) 中的 3-氨基-6-氯-2-氟-苯甲酸苄酯 (48, 1.20g, 4.3mmol) 中加入吡啶 (0.52mL, 6.4mmol) 和丙烷-1-磺酰氯 (0.685g, 4.8mmol)。该反应在室温下搅拌过夜。将该反应倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩。期望的化合物用硅胶柱层析分离, 得到无色油 (49, 960mg, 58.0%)。MS(ESI) $[M-H]^+ = 384.1$ 。

[0506] 步骤 3-6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸 (115) 的制备:

[0507] 向四氢呋喃 (100mL) 中的 6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸苄酯 (49, 6.00g, 15.6mmol) 中加入 1.0M 的含水氢氧化钾 (100mL)。反应被加热至回流过夜。将该反应倒入水中, 用 1N 盐酸酸化至 pH 2 并且用乙酸乙酯萃取。有机部分在无水硫酸钠上被干燥、被过滤并浓缩, 得到白色固体 115 (3.95g, 85.8%)。

[0508] 步骤 4-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸 (50) 的制备:

[0509] 向甲醇 (10mL) 中的 6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸 (115, 0.69g,

2.3mmol) 中加入 20% 的碳载氢氧化钡 (200mg)。反应在氢气下 50psi 下搅拌 2 小时。该反应被过滤和浓缩, 得到白色固体 50, 其被用于下一步。MS (ESI) $[M-H]^+ = 260.1$ 。

[0510] 步骤 5-2- 氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰氯 (51) 的制备:

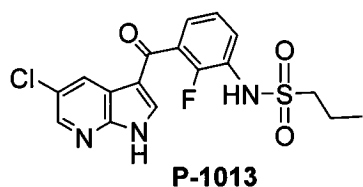
[0511] 向 2- 氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸 (50, 1.17g, 4.5mmol) 中加入亚硫酸二氯 (10.0mL)。该反应被加热回流 3 小时。反应被浓缩, 得到粗制化合物 51, 其被用于下一步。

[0512] 步骤 6- 丙烷-1-磺酸 [3-(5- 溴-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基)-2- 氟-苯基]-酰胺 (P-0955) 的制备:

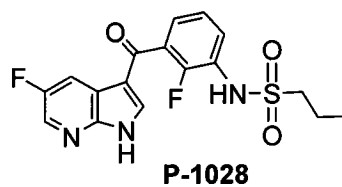
[0513] 在氮气氛下将三氯化铝 (2.52g, 18.9mmol) 和二氯甲烷 (60.0mL) 组合。向该反应混合物中加入二氯甲烷 (20.0mL) 中的 5- 溴-7- 吡啶啉 (67, 630.0mg, 3.2mmol)。反应在室温下被搅拌 70 分钟, 然后加入二氯甲烷 (20mL) 中的 2- 氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰氯 (51, 0.749g, 2.68mmol)。该反应在室温下被搅拌 2 小时。将反应倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液, 并用硅胶柱层析纯化, 所述硅胶柱层析用己烷中的 30% 乙酸乙酯洗脱, 得到化合物 P-0955 (6.5mg, 5.5%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 440.2, 442.2$ 。

[0514] 采用方案 14 的方法, 在步骤 6 中用 5- 氯-7- 吡啶啉 (80, 按照实施例 9 中所述制备)、5- 氟-7- 吡啶啉 (81, 按照实施例 9 中所述制备) 或 7- 吡啶啉替换 5- 溴- 吡啶啉, 分别制备丙烷-1-磺酸 [3-(5- 氯-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基)-2- 氟-苯基]-酰胺 P-1013 (MS (ESI) $[M-H]^+ = 394.1$)、丙烷-1-磺酸 [2- 氟-3-(5- 氟-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基)-苯基]-酰胺 P-1028 (MS (ESI) $[M-H]^+ = 378.1$) 和丙烷-1-磺酸 [2- 氟-3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基)-苯基]-酰胺 P-1056 (MS (ESI) $[M+H]^+ = 362.2$);

[0515]

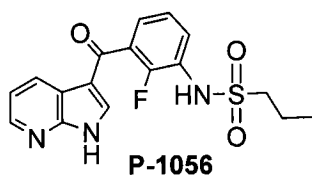


,



,

和



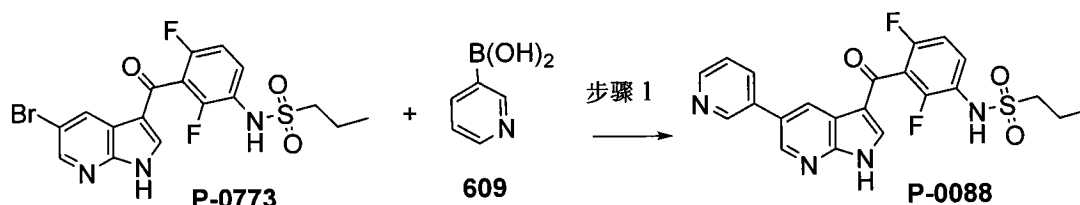
。

[0516] 实施例 3: 丙烷-1-磺酸 [2,4- 二氟-3-(5-吡啶 3-基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基)-苯基]-酰胺 P-0088 及相关化合物的合成

[0517] 如方案 15 所示, 化合物 P-0088 是通过 Suzuki 偶合 (Muyaura and Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95:2457) 从丙烷-1-磺酸 [3-(5- 溴-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基)-2,4- 二氟-苯基]-酰胺 P-0773 中一步合成的。

[0518] 方案 15

[0519]



[0520] 步骤1- 丙烷-1-磺酸 [2,4-二氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-酰胺 (P-0088) 的制备:

[0521] 向乙腈 (4.0mL) 中的丙烷-1-磺酸 [3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-酰胺 (P-0773, 如实施例1中所述制备, 65.0mg, 0.14mmol) 加入吡啶-3-硼酸 (609, 25.0mg, 0.20mmol)、四(三苯膦)钯 (0) (11mg, 1.0% mmol) 和碳酸钾水溶液 (1.0M, 2.0mL)。该反应在 CEM Discover 微波仪器中被加热至 160℃, 持续 10 分钟。将反应倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩。期望的化合物用硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇 5%) 分离, 得到白色固体 (P-0088, 30mg, 46.9%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 457.2$ 。

[0522] 按照方案15的方法, 任选地用合适的5-溴-吡啶丙烷-1-磺酸 [3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-酰胺 P-0773, 和/或用合适的硼酸或硼酸酯代替吡啶-3-硼酸 609, 制备另外的化合物。所用的5-溴-吡啶如实施例1、2、5或54所述被合成。按照这种方法制备了下列化合物:

[0523] N-[2,4-二氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-苯磺酰胺 (P-0685)、

[0524] 丙烷-1-磺酸 [4-氯-2-氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-酰胺 (P-0753)、

[0525] 丙烷-1-磺酸 [2,4-二氟-3-(5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-酰胺 (P-0636)、

[0526] 丙烷-1-磺酸 [4-氯-2-氟-3-(5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-酰胺 (P-0776)、

[0527] 丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基}-酰胺 (P-0956)、

[0528] 丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-二甲氨基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基}-酰胺 (P-0889)、

[0529] 丙烷-1-磺酸 {2,4-二氟-3-[5-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-酰胺 (P-0877)、

[0530] 丙烷-1-磺酸 {2,4-二氟-3-[5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-酰胺 (P-0912)、

[0531] 丙烷-1-磺酸 {2,4-二氟-3-[5-(3-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-酰胺 (P-0874)、

[0532] 丙烷-1-磺酸 {3-[5-(3-二甲氨基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基}-酰胺 (P-0876)、

[0533] 丙烷-1-磺酸 [2-氟-3-(5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-酰胺 (P-0897)、

- [0534] 丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟-苯基}-酰胺 (P-1009)、
- [0535] 5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、
- [0536] 丙烷-1-磺酸 [2-氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-酰胺 (P-1251)、
- [0537] 丙烷-1-磺酸 {2,4-二氟-3-[5-(3-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-酰胺 (P-1259)、
- [0538] 丙烷-1-磺酸 {2,4-二氟-3-[5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-酰胺 (P-1260)、
- [0539] 丙烷-1-磺酸 {3-[5-(3-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基}-酰胺 (P-1261)、
- [0540] 丙烷-1-磺酸 [2,4-二氟-3-(5-吡啶-4-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-酰胺 (P-1262)、
- [0541] 3-{3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯甲酸 (P-1266)、
- [0542] 丙烷-1-磺酸 {2,4-二氟-3-[5-(3-吗啉-4-基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-酰胺 (P-1873)、
- [0543] 丙烷-1-磺酸 {2,4-二氟-3-[5-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-酰胺 (P-1878)、
- [0544] 丙烷-1-磺酸 {2,4-二氟-3-[5-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-酰胺 (P-1879)、
- [0545] 丙烷-1-磺酸 {2,4-二氟-3-[5-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-酰胺 (P-1881)、
- [0546] 丙烷-1-磺酸 (2,4-二氟-3-{5-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基}-苯基)-酰胺 (P-1882)、
- [0547] 丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氰基-3,5-二甲基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基}-酰胺 (P-1980)、
- [0548] N-{2,4-二氟-3-[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-4-三氟甲基-苯磺酰胺 (P-1996)、
- [0549] N-{2,4-二氟-3-[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-3-氟-苯磺酰胺 (P-1997)、
- [0550] 丙烷-1-磺酸 {2,4-二氟-3-[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-酰胺 (P-1864)、
- [0551] 丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-4-氟-苯基}-酰胺 (P-1432)、
- [0552] 4-{3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯甲酰胺 (P-1546)、
- [0553] 4-{3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-N,N-二甲基-苯甲酰胺 (P-1547)、

[0554] 丙烷-1-磺酸 (2,4-二氟-3-{5-[4-(吗啉-4-羰基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基}-苯基)-酰胺 (P-1548)、

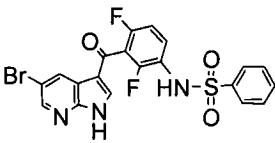
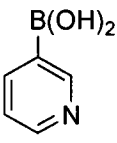
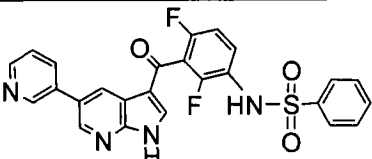
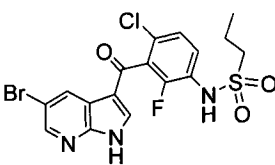
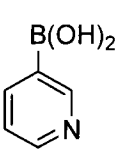
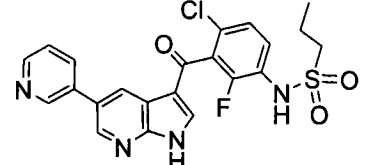
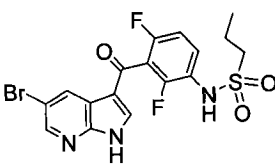
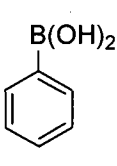
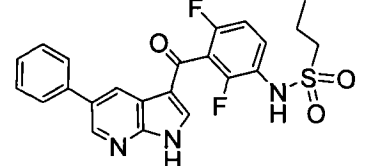
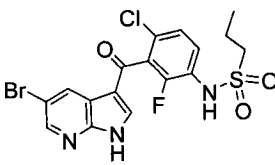
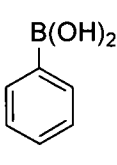
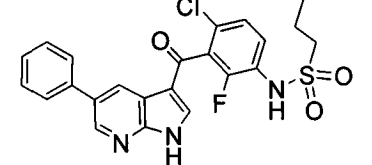
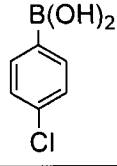
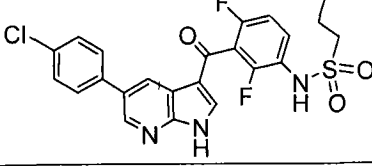
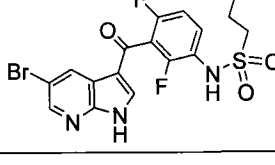
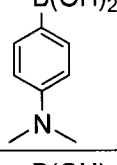
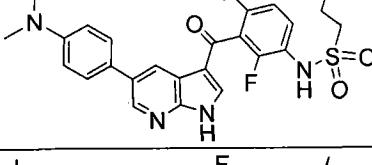
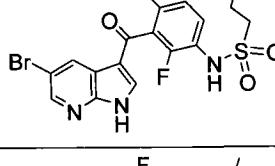
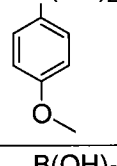
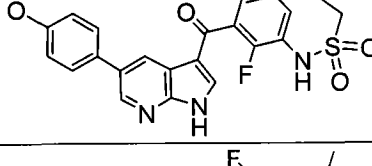
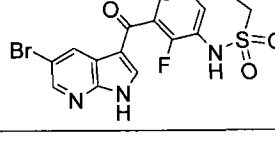
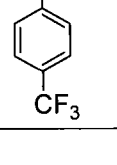
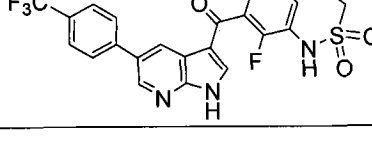
[0555] 3-{3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯甲酰胺 (P-1549)、

[0556] 丙烷-1-磺酸 {2,4-二氟-3-[5-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-酰胺 (P-2006) 和

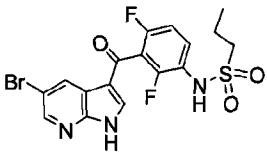
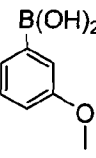
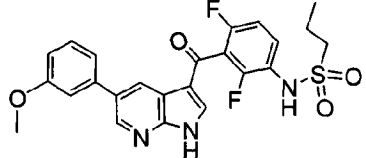
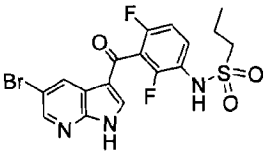
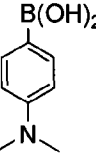
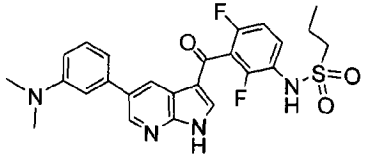
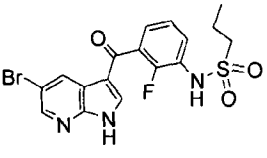
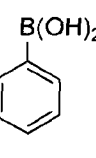
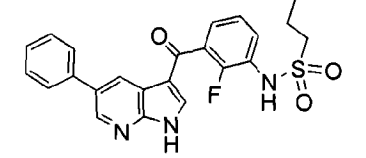
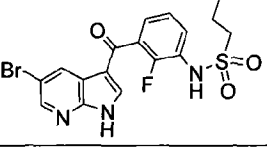
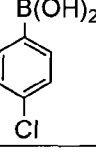
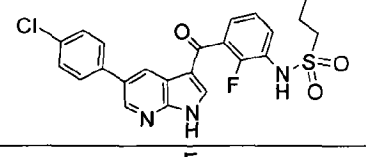
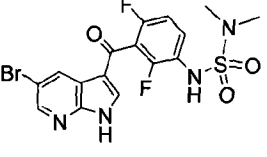
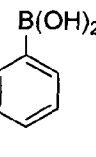
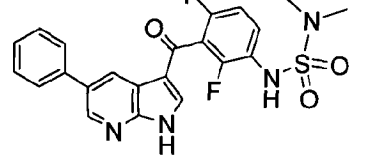
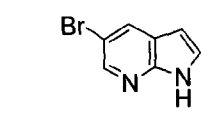
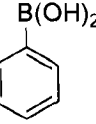
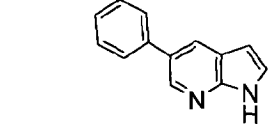
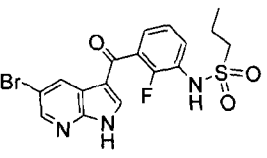
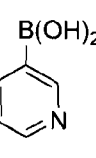
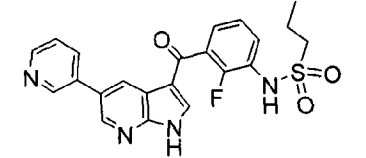
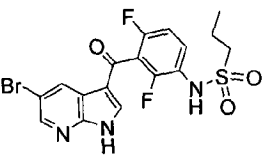
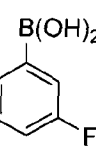
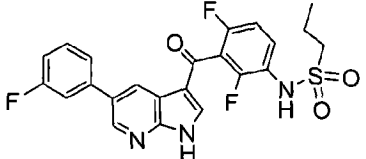
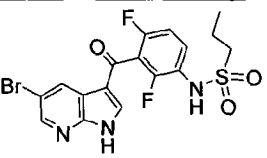
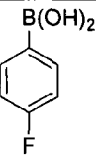
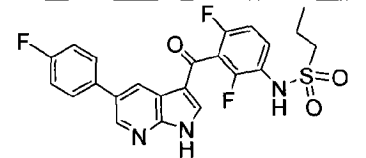
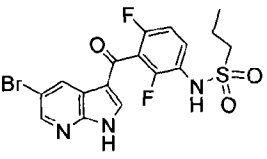
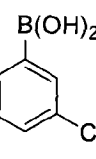
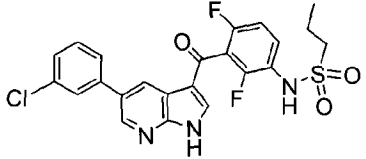
[0557] N-{2,4-二氟-3-[5-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-3-氟-苯磺酰胺 (P-2012)。

[0558] 下表表明用于生产化合物 (栏 4) 的 5- 溴代吡啶 (栏 2) 和硼酸 (栏 3) 。 栏 1 提供了化合物的编号及栏 5 提供了观测质量。

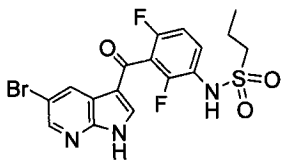
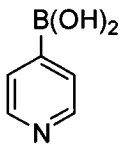
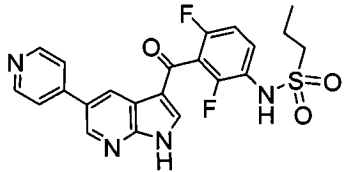
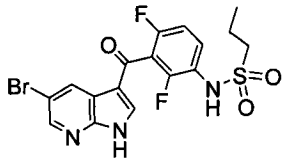
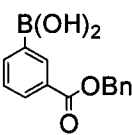
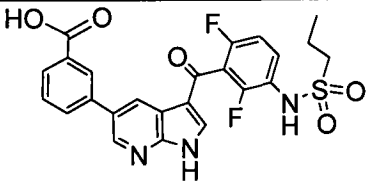
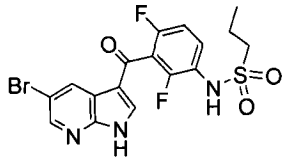
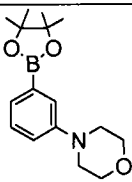
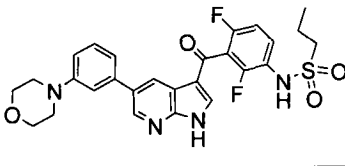
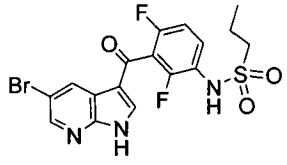
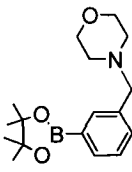
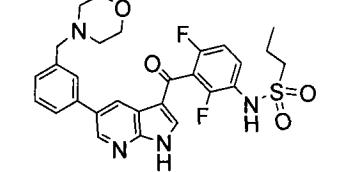
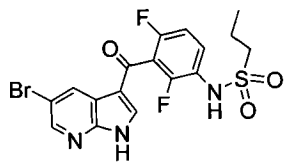
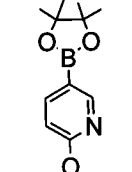
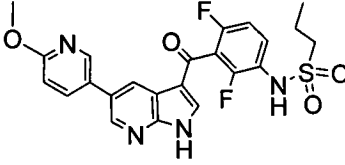
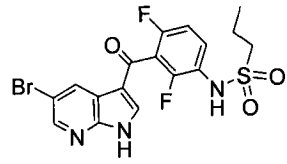
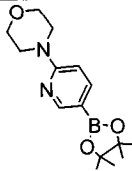
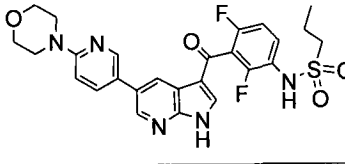
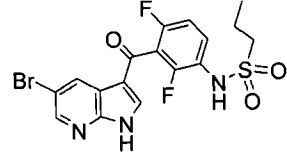
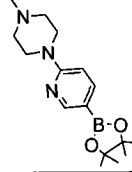
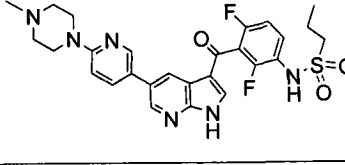
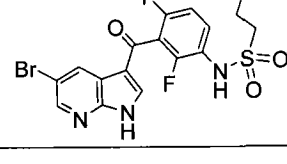
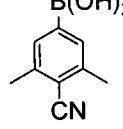
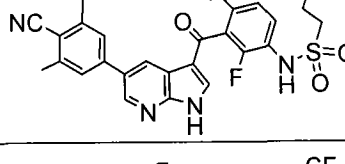
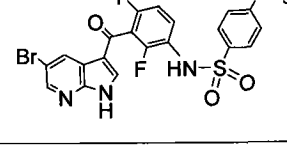
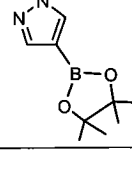
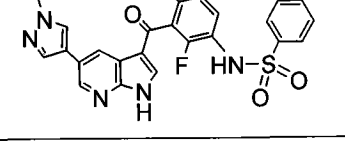
[0559]

	5-溴代吲哚	硼酸	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-0685				491.1
P-0753				473.1
P-0636				456.1
P-0776				472.1
P-0956				490.1
P-0889				499.2
P-0877				486.3
P-0912				524.1

[0560]

	5-溴代吡啶	硼酸	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-0874				484.3 [M-H] ⁻
P-0876				499.3
P-0897				438.3
P-1009				472.2
P-0857				455.1 [M-H] ⁻
				
P-1251				439.3
P-1259				474.2
P-1260				474.2
P-1261				490.2

[0561]

	5-溴代吲哚	硼酸	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1262				457.2
P-1266				500.1
P-1873				541.2
P-1878				555.3
P-1879				487.3
P-1881				542.3
P-1882				555.3
P-1980				509.2
P-1996				562.2

[0562]

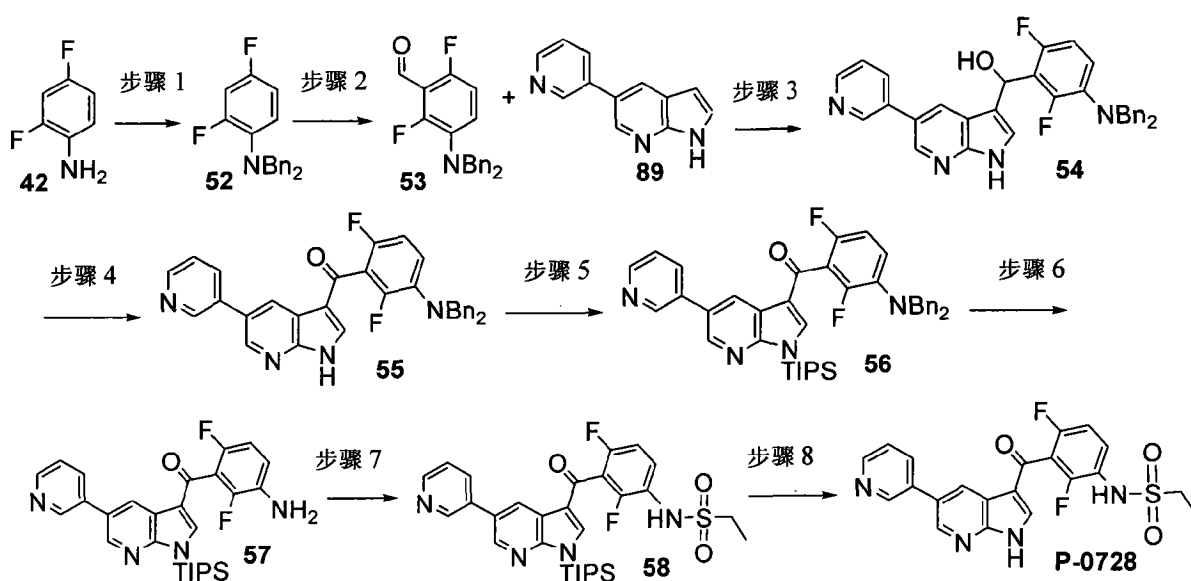
	5-溴代吡啶	硼酸	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1997				512.2
P-1864				460.2
P-1432				472.2
P-1546				497.2
P-1547				527.3
P-1548				569.3
P-1549				499.3
P-2006				560.2
P-2012				632.1

[0563] 实施例 4:N-[2,4-二氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-乙基磺酰胺 P-0728 的合成

[0564] 如方案 16 所示,化合物 P-0728 是从 2,4-二氟苯胺 42 在八个步骤中合成的。

[0565] 方案 16

[0566]



[0567] 步骤1-二苄基-(2,4-二氟-苯基)-胺(52)的制备:

[0568] 向N,N-二甲基甲酰胺(130mL)中的2,4-二氟苯胺(42,10.0g,77.4mmol)中加入碳酸钾(32.1g,0.23mol)和苄基溴(21.2mL,0.18mol)。反应在室温下被搅拌过夜。将反应倒入水中,用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥并过滤。将滤液浓缩,并用硅胶柱层析纯化,所述硅胶柱层析用己烷中的10%乙酸乙酯洗脱。合适的馏分被结合并浓缩,提供该化合物(52,12.0g,50%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 310.2$ 。

[0569] 步骤2-3-二苄基氨基-2,6-二氟-苯甲醛(53)的制备:

[0570] 向在氮气氛下在 -78°C 的丙酮/干冰浴中冷却的四氢呋喃(60mL)中的二苄基-(2,4-二氟-苯基)-胺(52,4.30g,13.9mmol)中缓慢加入正丁基锂(己烷中2.50M,6.1mL,15.3mmol)。反应被搅拌1h,加入N,N-二甲基甲酰胺(1.2mL,15.3mmol),并使反应升至室温,保持1h。将该反应倒入水中,用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液,并用硅胶柱层析纯化,所述硅胶柱层析用己烷中的10%乙酸乙酯洗脱,提供该化合物(53,4.0g,85%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 337.2$ 。

[0571] 步骤3-(3-二苄基氨基-2,6-二氟-苯基)-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇(54)的制备:

[0572] 在氮气氛下向甲醇(50mL)中的3-二苄基氨基-2,6-二氟-苯甲醛(53,0.76g,2.3mmol)中加入5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(89,0.40g,2.1mmol,如实施例17中所述制备)和氢氧化钾(0.50g,8.9mmol)。反应在室温下搅拌过夜。将该反应倒入水中,用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液,并用硅胶柱层析纯化,所述硅胶柱层析用二氯甲烷中的5%甲醇洗脱,提供该化合物(54,0.60g,50%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 533.2$ 。

[0573] 步骤4-(3-二苄基氨基-2,6-二氟-苯基)-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(55)的制备:

[0574] 在氮气氛下向二氯甲烷(20mL)中的(3-二苄基氨基-2,6-二氟-苯基)-(5-吡

啉-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基)-甲醇(54,0.90g,1.7mmol)中加入戴斯-马丁 periodane (Dess-Martin periodane) (0.97g,2.3mmol)。将反应在室温下搅拌 15 分钟。将该反应倒入碳酸氢钠和硫代硫酸钠的溶液中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤出液,并用硅胶柱层析纯化,所述硅胶柱层析用二氯甲烷中的 5% 甲醇洗脱,提供该化合物 (55,0.70g,78%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 531.2$ 。

[0575] 步骤 5-(3-二苄基氨基-2,6-二氟-苯基)-(5-吡啉-3-基-1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基)甲酮 (56) 的制备:

[0576] 在氮气氛下向四氢呋喃 (150mL) 中的 (3-二苄基氨基-2,6-二氟-苯基)-(5-吡啉-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基)-甲酮 (55,0.84g,1.6mmol) 中加入氢化钠 (210.0mg,矿物油中 60%,5.3mmol)。反应被搅拌 5 分钟。加入三异丙基氯硅烷 (0.80mL,3.8mmol) 并将反应在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液,并用硅胶柱层析纯化,所述硅胶柱层析用己烷中的 10% 乙酸乙酯洗脱,提供该化合物 (56,420mg,39%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 687.4$ 。

[0577] 步骤 6-(3-氨基-2,6-二氟-苯基)-(5-吡啉-3-基-1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基)甲酮 (57) 的制备:

[0578] 向甲醇 (15mL) 中的 (3-二苄基氨基-2,6-二氟-苯基)-(5-吡啉-3-基-1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基)甲酮 (56,55.0mg,0.080mmol) 中加入 20% 的碳载氢氧化钡 (20mg)。反应在氢气氛下被搅拌过夜。将该反应过滤以除去催化剂,然后浓缩得到粗制化合物,其被用于下一步。

[0579] 步骤 7-N-[2,4-二氟-3-(5-吡啉-3-基-1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-羰基)-苯基]-乙基磺酰胺 (58) 的制备:

[0580] 向二氯甲烷 (6mL) 中的 (3-氨基-2,6-二氟-苯基)-(5-吡啉-3-基-1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-基)-甲酮 (57,35.0mg,0.069 mmol) 中加入甲基磺酰氯 (0.30mL,3.9mmol) 和三乙胺 (0.40mL,2.9mmol)。反应在室温下被搅拌过夜。该反应被倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩得到粗制化合物,其被用于下一步。

[0581] 步骤 8-N-[2,4-二氟-3-(5-吡啉-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-羰基)-苯基]-乙基磺酰胺 (P-0728) 的制备:

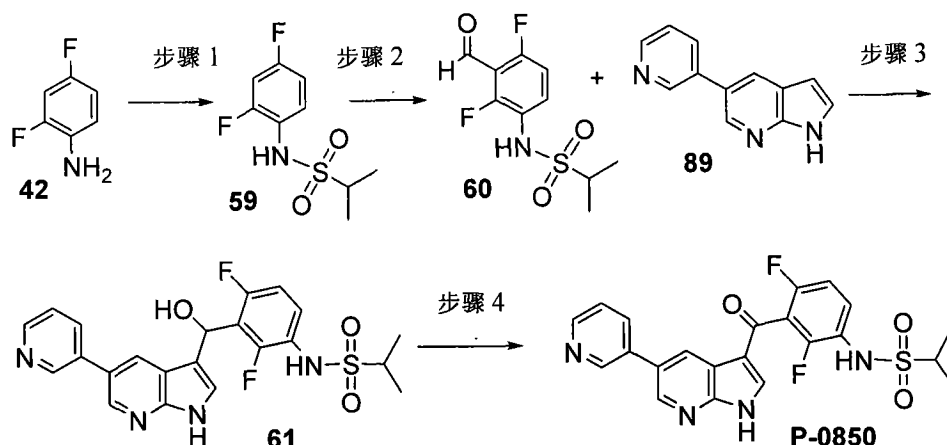
[0582] 向四氢呋喃 (10mL) 中的 N-[2,4-二氟-3-(5-吡啉-3-基-1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-羰基)-苯基]-乙基磺酰胺 (58,35.0mg,0.060mmol) 中加入四正丁基氟化铵 (19mg,0.072mmol)。反应在室温下被搅拌 5 分钟。将该反应倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并过滤。浓缩滤液,并用硅胶柱层析纯化,所述硅胶柱层析用二氯甲烷中的 5% 甲醇洗脱,提供该化合物 (P-0728,5.6mg,22%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 443.1$ 。

[0583] 实施例 5:丙烷-2-磺酸 [2,4-二氟-3-(5-吡啉-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-3-羰基)-苯基]-酰胺 P-0850 的制备

[0584] 如方案 17 所示,化合物 P-0850 是从 2,4-二氟苯胺 42 在四个步骤中合成的。

[0585] 方案 17

[0586]



[0587] 步骤1- 丙烷-2-磺酸(2,4-二氟-苯基)-酰胺(59)的制备:

[0588] 在氮气氛下向二氯甲烷(50mL)中的2,4-二氟苯胺(42,4.0mL,40.0mmol)中加入吡啶(3.37mL,42.3mmol)、丙烷-2-磺酰氯(6.00g,42.3mmol)和二甲氨基吡啶(0.20g,1.60mmol)。反应在45℃下被搅拌过夜。该反应被倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液,并用硅胶柱层析纯化,所述硅胶柱层析用二氯甲烷中的3%甲醇洗脱,得到白色固体(59,8.0g,85%)。MS(ESI) $[M-H]^+ = 234.0$ 。

[0589] 步骤2- 丙烷-2-磺酸(2,4-二氟-3-甲酰基-苯基)-酰胺(60)的制备:

[0590] 向在氮气氛下用干冰/丙酮浴冷却的四氢呋喃(70mL)中的丙烷-2-磺酸(2,4-二氟-苯基)-酰胺(59,2.35g,9.95mmol)中加入1.60M的正丁基锂(己烷中1.60M,6.53mL,10.45mmol)。反应被搅拌40分钟,然后加入另一部分正丁基锂(己烷中1.60M,6.84mL,10.94mmol)。反应被搅拌1h,并加入N,N-二甲基甲酰胺(0.92mL,11.9mmol)。使该反应升温至室温过夜。该反应被倒入水中,用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥并过滤。将滤液浓缩,并用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇5%),得到该化合物(60,1.4g,53.4%)。MS(ESI) $[M-H]^+ = 263.4$ 。

[0591] 步骤3- 丙烷-2-磺酸{2,4-二氟-3-[羟基-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-酰胺(61)的制备:

[0592] 在氮气氛下向甲醇(15mL)中的丙烷-2-磺酸(2,4-二氟-3-甲酰基-苯基)-酰胺(60,220.0mg,0.83mmol)中加入5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(89,150.0mg,0.77mmol,如实施例17中所述制备)和氢氧化钾(537.0mg,9.6mmol)。反应在室温下被搅拌过夜。该反应被倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥并过滤。将滤液浓缩,并用硅胶柱层析纯化,所述硅胶柱层析用二氯甲烷中的5%甲醇洗脱,得到该化合物(61,160mg,45.3%)。在这一步中,还制备并分离出较少的化合物丙烷-2-磺酸{2,4-二氟-3-[甲氧基-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-酰胺。MS(ESI) $[M+H]^+ = 687.4$ 。

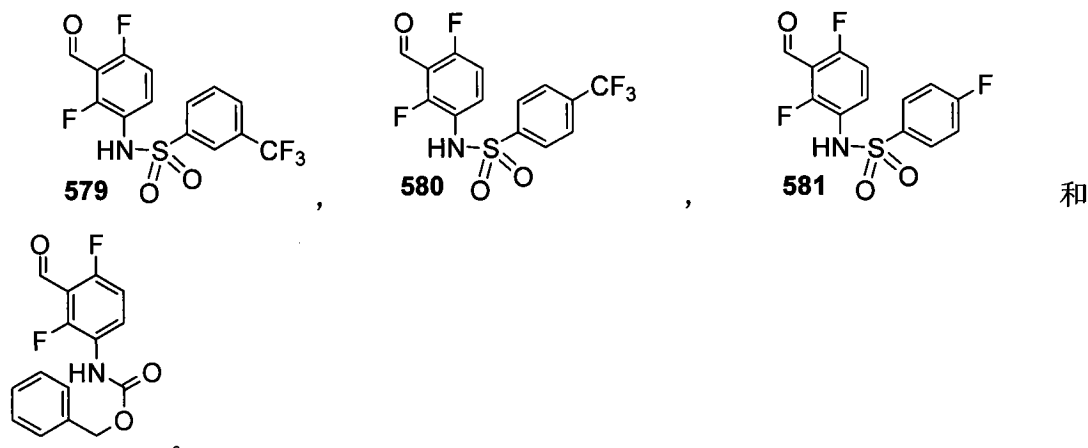
[0593] 步骤4- 丙烷-2-磺酸[2,4-二氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-酰胺(P-0850)的制备:

[0594] 向四氢呋喃(10mL)中的丙烷-2-磺酸{2,4-二氟-3-[羟基-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-酰胺(61,40.0mg,0.087mmol)中加入戴斯-马丁 periodane(48.0mg,0.11mmol)。反应在室温下被搅拌5分钟。该反应被

倒入硫代硫酸钠和碳酸钾溶液中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液,并用硅胶柱层析纯化,所述硅胶柱层析用二氯甲烷中的5%甲醇洗脱,得到该化合物(P-0850,13.4mg,33.5%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 458.1$ 。

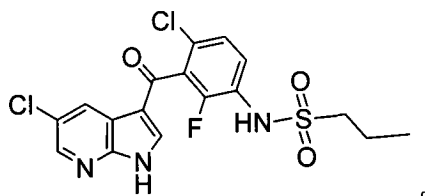
[0595] 按照方案17的步骤1和2,在步骤1中分别用3-三氟甲基-苯磺酰氯、4-三氟甲基-苯磺酰氯、4-氟-苯磺酰氯和氯甲酸苄酯取代丙烷-2-磺酰氯,制备N-(2,4-二氟-3-甲酰基-苯基)-3-三氟甲基-苯磺酰胺579、N-(2,4-二氟-3-甲酰基-苯基)-4-三氟甲基-苯磺酰胺580、N-(2,4-二氟-3-甲酰基-苯基)-4-氟-苯磺酰胺581和(2,4-二氟-3-甲酰基-苯基)-氨基甲酸苄酯

[0596]



[0597] 采用方案17的方法,在步骤1中用4-氯-2-氟-苯胺取代2,4-二氟-苯胺并且用丙烷-1-磺酰氯取代丙烷-2-磺酰氯,以及在步骤3中用5-氯-7-吡啶80(参见实施例9)取代5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶89,制备丙烷-1-磺酸[4-氯-3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]-酰胺P-1004

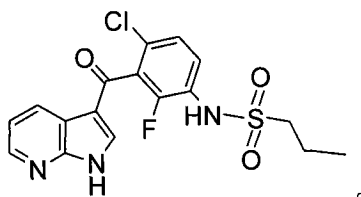
[0598]



[0599] MS(ESI) $[M+H]^+ = 430.1$ 。

[0600] 采用方案17的方法,在步骤1中用4-氯-2-氟-苯胺取代2,4-二氟-苯胺并且用丙烷-1-磺酰氯取代丙烷-2-磺酰氯,以及在步骤3中用7-吡啶94取代5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶89,制备丙烷-1-磺酸[4-氯-2-氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-酰胺P-0904

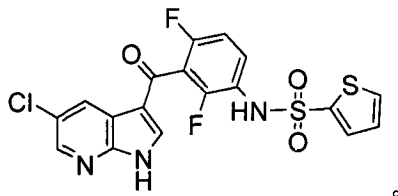
[0601]



[0602] MS(ESI) $[M+H]^+ = 396.2$ 。

[0603] 采用方案 17 的步骤 3 和步骤 4 的方法,在步骤 3 中用 5-氯-7-吡啶 80 (参见实施例 9) 取代 5-吡啶-3-基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 89 并且用噻吩-2-磺酸 (2,4-二氟-3-甲酰基-苯基)-酰胺 512 (参见实施例 21) 取代丙烷-2-磺酸 (2,4-二氟-3-甲酰基-苯基)-酰胺 60,制备噻吩-2-磺酸 [3-(5-氯-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-酰胺 P-1267

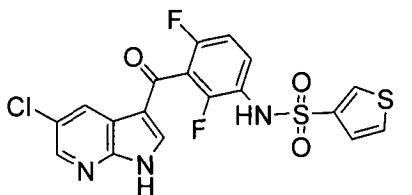
[0604]



[0605] MS(ESI) $[M+H]^+ = 451.9$ 。

[0606] 采用方案 17 的步骤 3 和步骤 4 的方法,在步骤 3 中用 5-氯-7-吡啶 80 (参见实施例 9) 取代 5-吡啶-3-基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 89 并且用噻吩-3-磺酸 (2,4-二氟-3-甲酰基-苯基)-酰胺 513 (参见实施例 21) 取代丙烷-2-磺酸 (2,4-二氟-3-甲酰基-苯基)-酰胺 60,制备噻吩-3-磺酸 [3-(5-氯-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-酰胺 P-1268

[0607]



[0608] MS(ESI) $[M+H]^+ = 454.1$ 。

[0609] 按照方案 17 的方法,任选地在步骤 1 中用合适的酰基氯取代丙烷-2-磺酰氯和/或在步骤 3 中用合适的吡啶取代 5-吡啶-3-基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶,制备另外的化合物。吡啶是购买的或如实施例 6、13、14、16 和 17 中所述合成的。步骤 3 之后一些化合物作为羟基或甲氧基衍生物被分离。按照这种方法制备了下列化合物:

[0610] 二甲胺-1-磺酸 {3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基}-酰胺 (P-1257)、

[0611] N-[3-(5-溴-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-苯磺酰胺 (P-0789)、

[0612] 丙烷-1-磺酸 [3-(5-(溴-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基)-酰胺 (P-0773)、

[0613] 二甲胺-1-磺酸 [3-(5-(溴-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基)-酰胺 (P-0898)、

[0614] N-[3-(5-氯-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-苯磺酰胺 (P-0885)、

[0615] N-[2,4-二氟-3-(5-氟-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基)-苯基]-苯磺酰胺 (P-0902)、

[0616] 丙烷-1-磺酸 {2,4-二氟-3-[羟基-(5-异丙烯基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡

啉-3-基)-甲基]-苯基}-酰胺 (P-1239)、

[0617] 丙烷-1-磺酸 [2,4-二氟-3-(5-异丙烯基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啉-3-羰基)-苯基]-酰胺 (P-0991)、

[0618] 丙烷-1-磺酸 {2,4-二氟-3-[羟基-(5-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啉-3-基)-甲基]-苯基}-酰胺 (P-1240)、

[0619] 丙烷-1-磺酸 {2,4-二氟-3-[甲氧基-(5-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啉-3-基)-甲基]-苯基}-酰胺 (P-1241)、

[0620] 丙烷-1-磺酸 {2,4-二氟-3-[羟基-(5-异丙基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啉-3-基)-甲基]-苯基}-酰胺 (P-1242)、

[0621] 丙烷-1-磺酸 [2,4-二氟-3-(5-异丙基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啉-3-羰基)-苯基]-酰胺 (P-0997)、

[0622] 丙烷-1-磺酸 {2,4-二氟-3-[羟基-(5-甲氧基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啉-3-基)-甲基]-苯基}-酰胺 (P-1243)、

[0623] 丙烷-1-磺酸 {2,4-二氟-3-[甲氧基-(5-甲氧基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啉-3-基)-甲基]-苯基}-酰胺 (P-1244)、

[0624] 丙烷-1-磺酸 (2,4-二氟-3-{羟基-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啉-3-基]-甲基}-苯基)-酰胺 (P-1245)、

[0625] 丙烷-1-磺酸 [3-(5-氯-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啉-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-酰胺 (P-0933)、

[0626] 丙烷-1-磺酸 [2,4-二氟-3-(5-氟-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啉-3-羰基)-苯基]-酰胺 (P-0907)、

[0627] 哌啶-1-磺酸 [3-(5-氯-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啉-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-酰胺 (P-1020)、

[0628] N-[3-(5-氯-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啉-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-4-甲氧基-苯磺酰胺 (P-0983)、

[0629] N-[3-(4-氯-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啉-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-苯磺酰胺 (P-0954)、

[0630] 二甲胺-1-磺酸 [3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啉-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-酰胺 (P-0950)、

[0631] 二甲胺-1-磺酸 [3-(5-吡啉-3-基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啉-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-酰胺 (P-0837)、

[0632] 二甲胺-1-磺酸 [3-(5-氯-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啉-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-酰胺 (P-1258)、

[0633] 丁烷-1-磺酸 [3-(5-溴-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啉-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-酰胺 (P-1263)、

[0634] 丁烷-1-磺酸 [2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啉-3-羰基)-苯基]-酰胺 (P-1264)、

[0635] 丁烷-1-磺酸 [3-(5-氯-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啉-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-酰胺 (P-1265)、

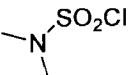
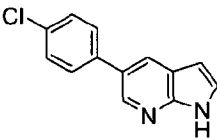
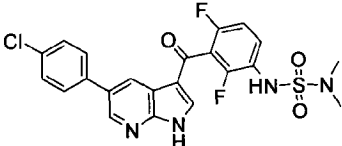
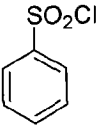
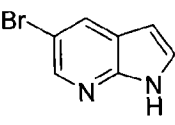
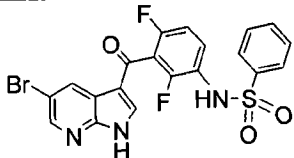
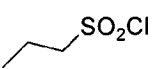
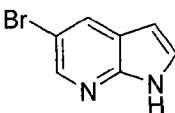
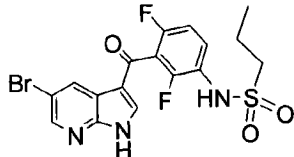
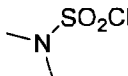
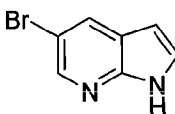
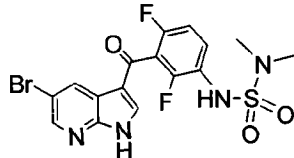
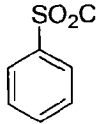
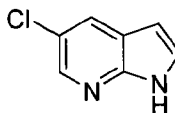
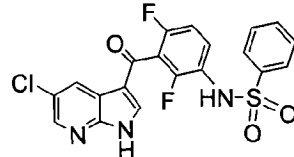
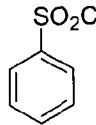
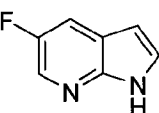
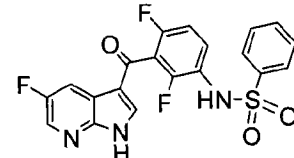
- [0636] 丙烷-1-磺酸 [3-(5-乙氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-酰胺 (P-1252)、
- [0637] 丙烷-1-磺酸 {2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-酰胺 (P-1253)、
- [0638] 丙烷-1-磺酸 {3-[5-(2-二乙氨基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基}-酰胺 (P-1254)、
- [0639] N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-4-乙基-苯磺酰胺 (P-1700)、
- [0640] N-[3-(5-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-4-三氟甲基-苯磺酰胺 (P-1783)、
- [0641] 噻吩-3-磺酸 [3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-酰胺 (P-1798)、
- [0642] 苯并[b]噻吩-2-磺酸 [3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-酰胺 (P-1799)、
- [0643] 5-吡啶-2-基-噻吩-2-磺酸 [3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-酰胺 (P-1800)、
- [0644] N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-4-氰基-苯磺酰胺 (P-1822)、
- [0645] N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-氟-4-甲基-苯磺酰胺 (P-1823)、
- [0646] N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-4-异丙基-苯磺酰胺 (P-1839)、
- [0647] N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-4-氟-苯磺酰胺 (P-1840)、
- [0648] N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3,5-二氟-苯磺酰胺 (P-1841)、
- [0649] N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-4-甲基-苯磺酰胺 (P-1842)、
- [0650] N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-4-噁唑-5-基-苯磺酰胺 (P-1843)、
- [0651] N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-4-氟-苯磺酰胺 (P-1865)、
- [0652] N-{2,4-二氟-3-(5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基}-3-氟-苯磺酰胺 (P-1871)、
- [0653] N-{2,4-二氟-3-(5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基}-4-氟-苯磺酰胺 (P-1872)、
- [0654] 丙烷-1-磺酸 (2,4-二氟-3-{5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基}-苯基)-酰胺 (P-1998)、
- [0655] N-{2,4-二氟-3-(5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯

基}-4-三氟甲基-苯磺酰胺 (P-2005) 和

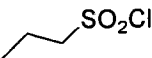
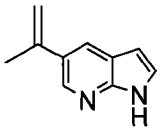
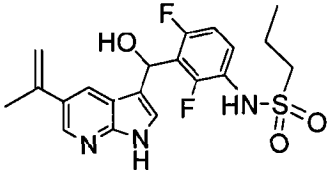
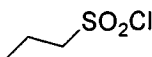
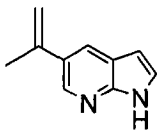
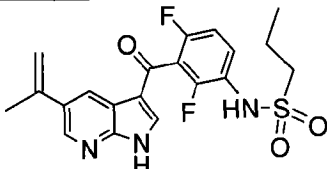
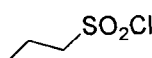
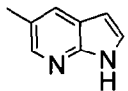
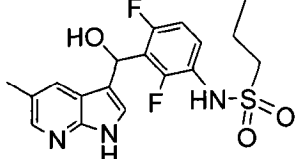
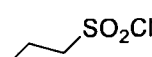
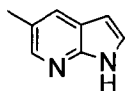
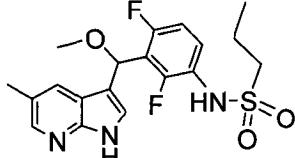
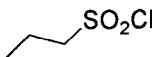
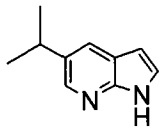
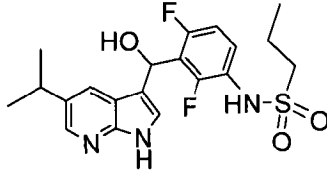
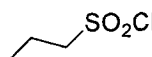
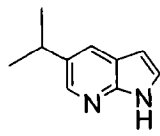
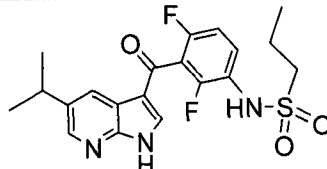
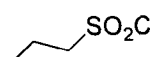
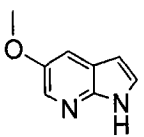
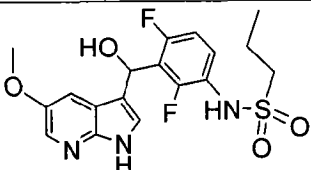
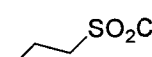
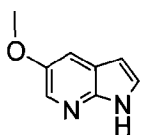
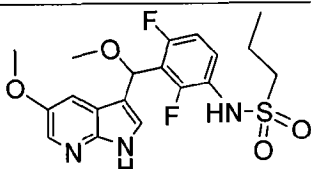
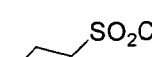
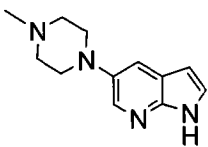
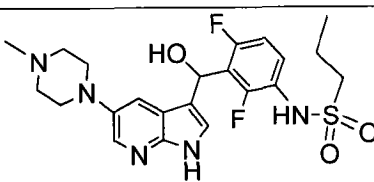
[0656] N-(2,4-二氟-3-{5-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基}-苯基)-4-三氟甲基-苯磺酰胺 (P-2013)。

[0657] 下表表明用于生产目标化合物 (栏 4) 的酰基氯 (栏 2) 和吡啶 (栏 3)。栏 1 提供了化合物的编号及栏 5 提供了观测质量。方案 17 的步骤 3 之后分离出的化合物也显示在栏 1 中。

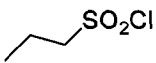
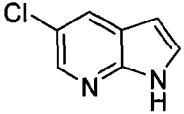
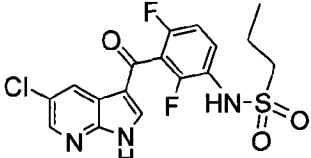
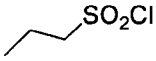
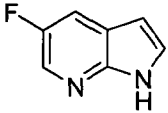
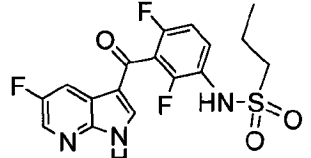
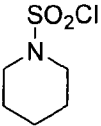
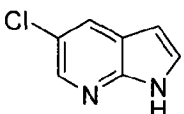
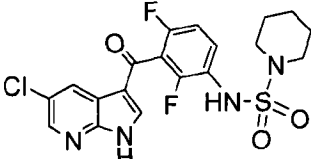
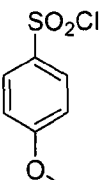
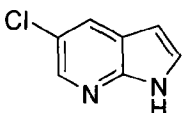
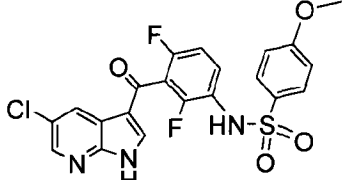
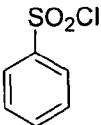
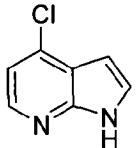
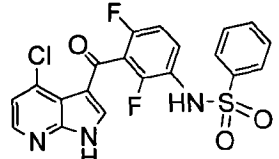
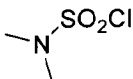
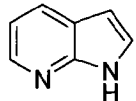
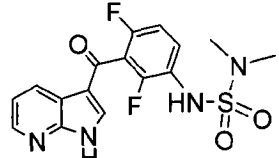
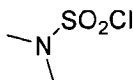
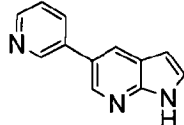
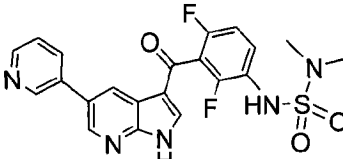
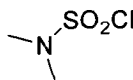
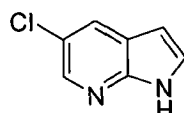
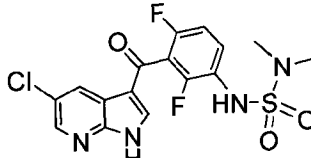
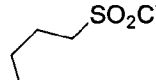
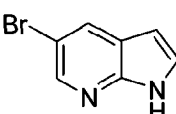
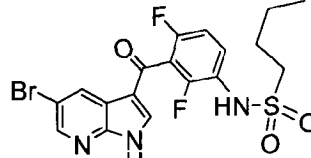
[0658]

	磺酰氯	吡啶	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1257				415.1
P-0798				489.9 491.1 [M-H] ⁻
P-0773				455.9 457.9 [M-H] ⁻
P-0898				497.0 499.1
P-0885				446.1 448.1 [M-H] ⁻
P-0902				430.1 [M-H] ⁻

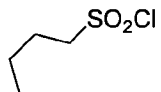
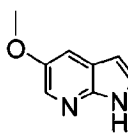
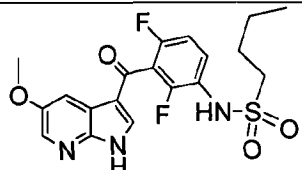
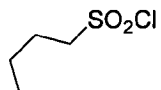
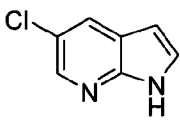
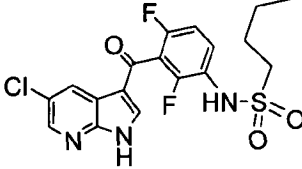
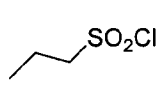
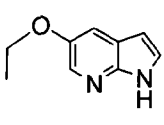
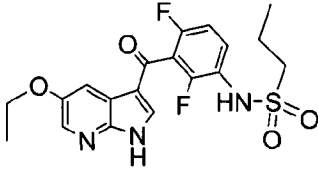
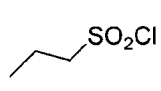
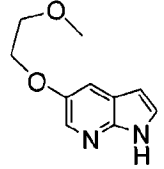
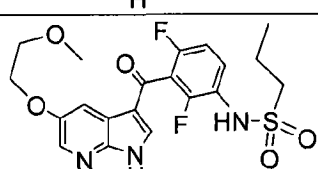
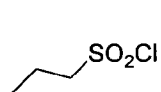
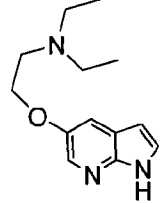
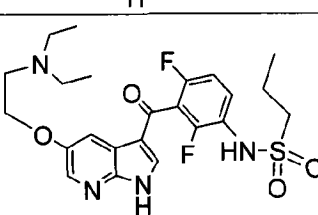
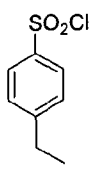
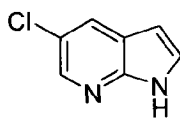
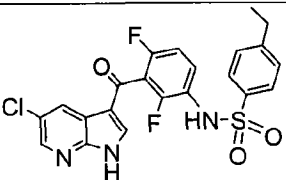
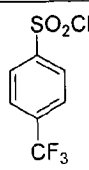
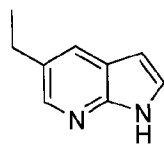
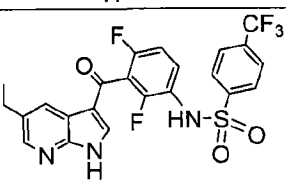
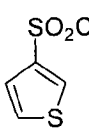
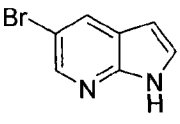
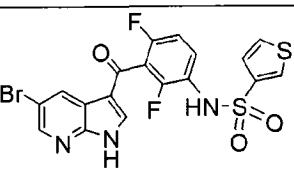
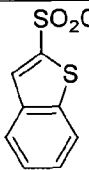
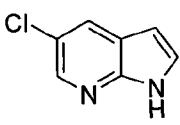
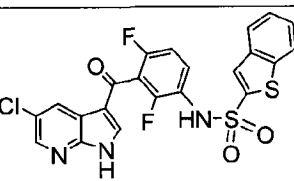
[0659]

	磺酰氯	吡啶啉	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1239 步骤 3				422.2 [M-H] ⁻
P-0991				420.2
P-1240 步骤 3				396.4 [M-H] ⁻
P-1241 步骤 3				410.3 [M-H] ⁻
P-1242 步骤 3				424.3 [M-H] ⁻
P-0997				422.3
P-1243 步骤 3				412.3 [M-H] ⁻
P-1244 步骤 3				426.4 [M-H] ⁻
P-1245 步骤 3				480.3 [M-H] ⁻

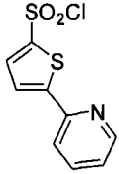
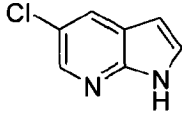
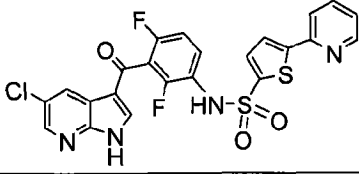
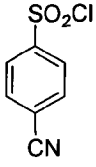
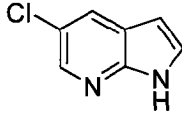
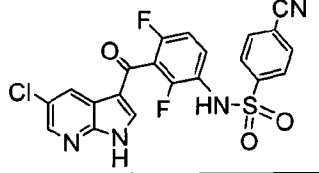
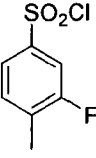
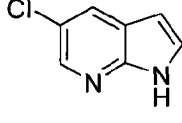
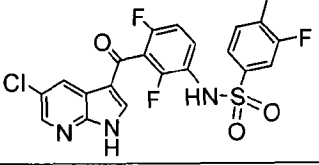
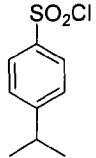
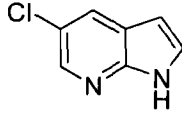
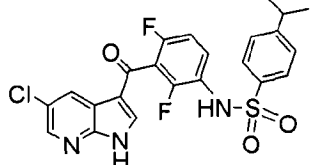
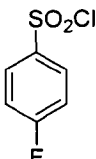
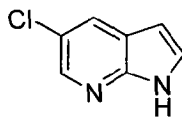
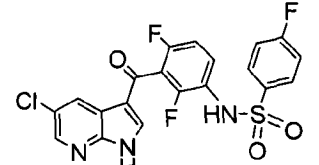
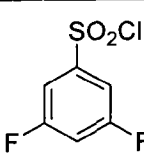
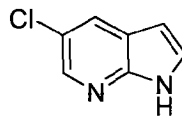
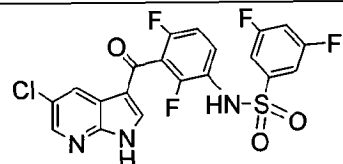
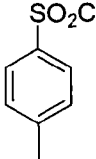
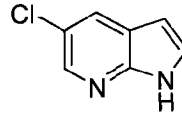
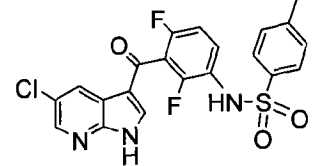
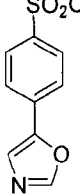
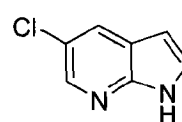
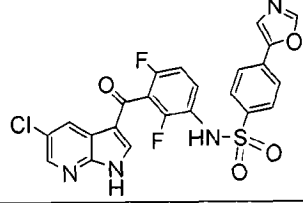
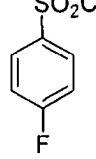
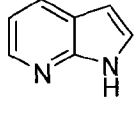
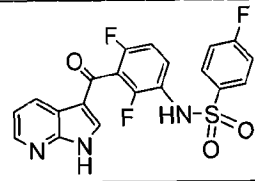
[0660]

	磺酰氯	吡啶啉	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-0933				414.2
P-0907				396.1 [M-H] ⁻
P-1020				455.2
P-0983				476.1 [M-H] ⁻
P-0954				448.2
P-0950				381.2
P-0837				458.1
P-1258				415.1
P-1263				472.1 474.1

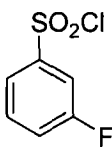
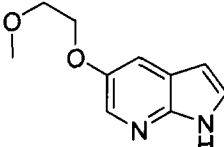
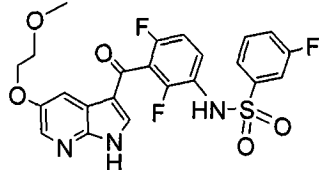
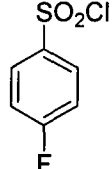
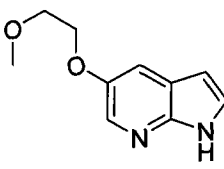
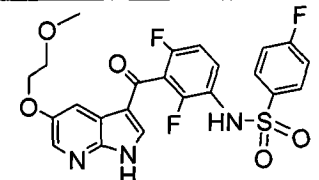
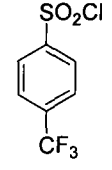
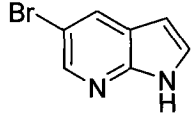
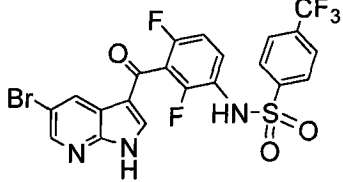
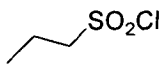
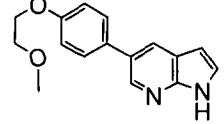
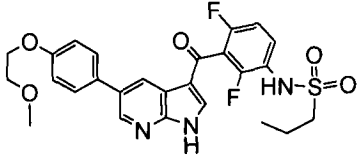
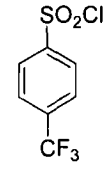
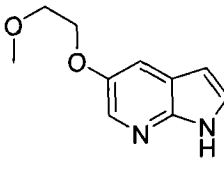
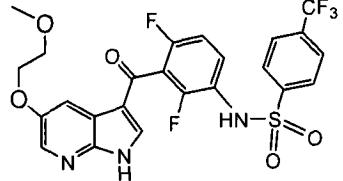
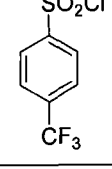
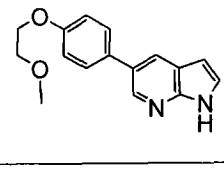
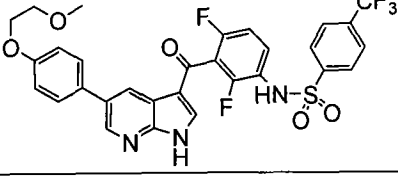
[0661]

	磺酰氯	吡啶啉	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1264				424.2
P-1265				426.0 [M-H] ⁻
P-1252				424.2
P-1253				454.2
P-1254				495.3
P-1700				476.2
P-1783				510
P-1798				495.9 497.6 [M-H] ⁻
P-1799				502.0 (-)

[0662]

	磺酰氯	吡啶	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1800				531.1
P-1822				473.1
P-1823				480.1
P-1839				488
P-1840				464
P-1841				482
P-1842				460.0 [M-H] ⁺
P-1843				513.0 [M-H] ⁺
P-1865				432.1

[0663]

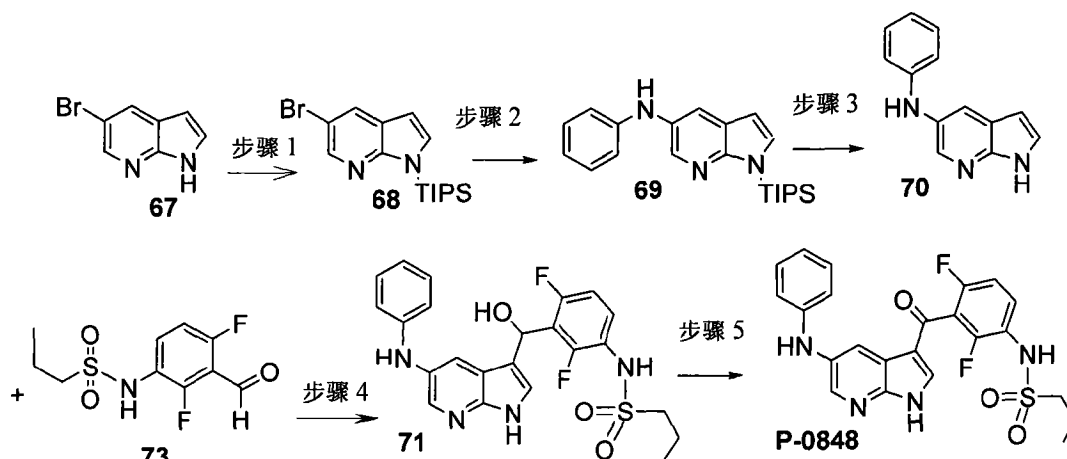
	磺酰氯	吡啶	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1871				506.2
P-1872				506.2
				
P-1998				530.3
P-2005				556.0
P-2013				539.2

[0664] 实施例 6: 丙烷-1-磺酸 [2,4-二氟-3-(5-苯基氨基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-酰胺 P-0848 及相关化合物的合成

[0665] 如方案 18 所示, 丙烷-1-磺酸 [2,4-二氟-3-(5-苯基氨基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-酰胺 P-0848 是从 5-溴-7-吡啶 67 在五个步骤中合成的。

[0666] 方案 18

[0667]



[0668] 步骤1-5- 溴-1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(68)的制备:

[0669] 在氮气氛下向N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的5-溴-7-吡咯啉(67,1.5g,7.6mmol)中加入氢化钠(矿物油中60%,0.27g,11.0mmol)和三异丙基氯硅烷(2.6mL,12.0mmol)。反应在室温下被搅拌2小时。该反应被倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液,并用硅胶柱层析纯化,所述硅胶柱层析用己烷中的10%乙酸乙酯洗脱,提供该化合物(68,1.6g,59%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 352.3$ 。

[0670] 步骤2-5- 苯基-(1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-胺(69)的制备:

[0671] 向甲苯(5mL)中的5-溴-1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(68,0.10g,0.3mmol)中加入苯胺(0.04mL,0.42mmol)、叔丁醇钠(0.15g,1.56mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(9.2mg,0.01mmol)和(S)-(-)-2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联萘(6.3mg,0.01mmol)。该反应在CEMDiscobar微波仪器中加热至160℃持续10分钟。浓缩反应,用硅胶柱层析纯化,所述硅胶柱层析用己烷中的3%乙酸乙酯洗脱,得到该化合物(69,40mg,40%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 366.6$ 。

[0672] 步骤3- 苯基-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-胺(70)的制备:

[0673] 向四氢呋喃(3.0mL)中的5-苯基-(1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-胺(69,0.14g, mmol)中加入四正丁基氟化铵(0.197g,0.76mmol)。该反应在室温下被搅拌1小时。将反应浓缩,用硅胶柱层析纯化,所述硅胶柱层析用己烷中的3%乙酸乙酯洗脱,得到该化合物(70,60mg,76%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 210.3$ 。

[0674] 步骤4- 丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[羟基-(5-苯基氨基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-酰胺(71)的制备:

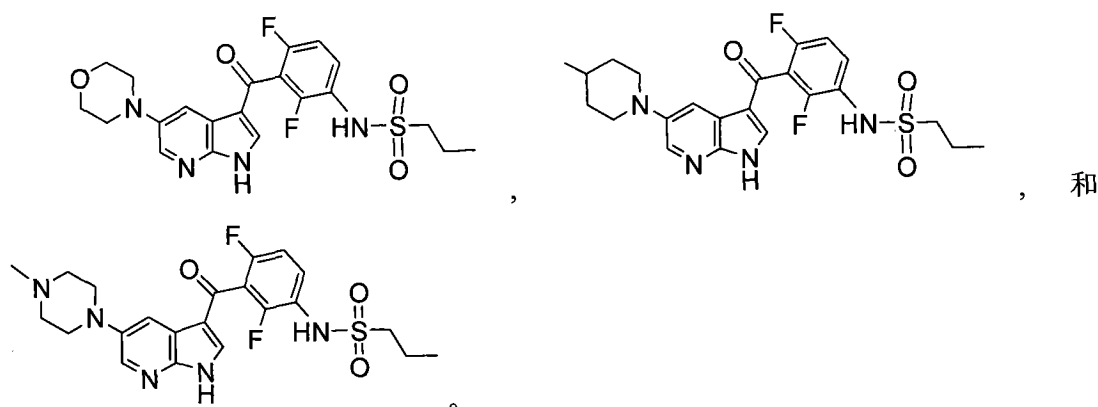
[0675] 在氮气氛下向甲醇(5.0mL)中的苯基-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-胺(70,17.0mg,0.09mmol)中加入氢氧化钾(92.0mg,1.6mmol)和丙烷-1-磺酸(2,4-二氟-3-甲酰基-苯基)-酰胺(73,19.0mL,0.072mmol,如实施例7中所述制备)。反应在室温下被搅拌12小时。浓缩反应,用硅胶柱层析纯化,所述硅胶柱层析用二氯甲烷中的1%甲醇洗脱,得到该化合物(71,17mg,50%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 473.5$ 。

[0676] 步骤5- 丙烷-1-磺酸[2,4-二氟-3-(5-苯基氨基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-酰胺(P-0848)的制备:

[0677] 在氮气氛下向四氢呋喃 (3mL) 中的丙烷-1-磺酸 {2,4-二氟-3-[羟基-(5-苯基氨基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-酰胺 (71, 7.5mg, 0.016mmol) 中加入戴斯-马丁 periodane (6.70mg, 0.0158mmol)。该反应被搅拌 20 分钟。浓缩该反应, 用硅胶柱层析纯化, 所述硅胶柱层析用二氯甲烷中的 1% 甲醇洗脱, 得到该化合物 (P-0848, 6.2mg, 84%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 471.2$ 。

[0678] 采用方案 18 的方法, 在步骤 2 中分别用吗啉、4-甲基-哌啶和 4-甲基-哌嗪取代苯胺, 制备丙烷-1-磺酸 {2,4-二氟-3-(5-吗啉-4-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基}-酰胺 P-0853、丙烷-1-磺酸 {2,4-二氟-3-[5-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-酰胺 P-0860 和丙烷-1-磺酸 {2,4-二氟-3-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-酰胺 P-1246

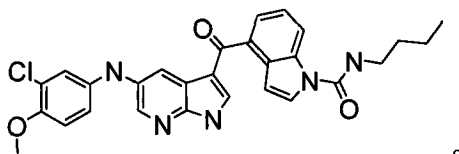
[0679]



[0680] P-0853MS (ESI) $[M+H]^+ = 465.2$ 。P-0860MS (ESI) $[M+H]^+ = 477.3$ 。P-1246MS (ESI) $[M+H]^+ = 478.4$ 。

[0681] 采用方案 18 的方法, 在步骤 2 中用 3-氯-4-甲氧基-苯胺取代苯胺并且在步骤 4 中用 4-甲酰基-吡啶-羧酸丁基酰胺 519 (参见实施例 22) 取代丙烷-1-磺酸 (2,4-二氟-3-甲酰基-苯基)-酰胺 73, 制备 4-[5-(3-氯-4-甲氧基-苯基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-吡啶-1-羧酸丁基酰胺 P-1859

[0682]



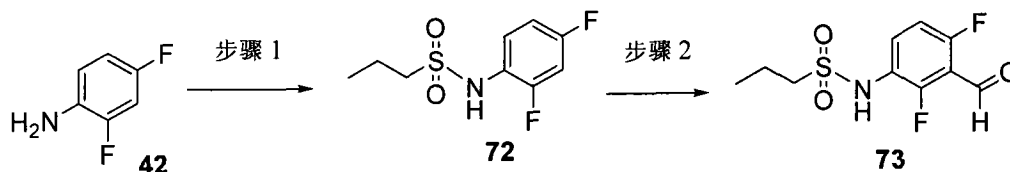
[0683] MS (ESI) $[M+H]^+ = 516.2$ 。

[0684] 实施例 7: 丙烷-1-磺酸 (2,4-二氟-3-甲酰基-苯基)-酰胺 73 的合成

[0685] 如方案 19 所示, 化合物 73 是从 2,4-二氟苯胺 42 在两个步骤中合成的。

[0686] 方案 19

[0687]



[0688] 步骤 1- 丙烷-1-磺酸 (2,4-二氟-苯基)-酰胺 (72) 的制备:

[0689] 在氮气氛下向四氢呋喃 (50mL) 中的 2,4-二氟-苯胺 (42, 3.0mL, 29.8mmol) 中加入三乙胺 (9.13mL, 65.5mmol) 和丙烷-1-磺酰氯 (2.90mL, 25.8mmol)。该反应在室温下被搅拌过夜。该反应倒入 1M HCl 中, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并过滤。滤液被浓缩, 得到该化合物 (72, 2.0g, 28%), 其被用于下一步。

[0690] 步骤 2-丙烷-1-磺酸 (2,4-二氟-3-甲酰基-苯基)-酰胺 (73) 的制备:

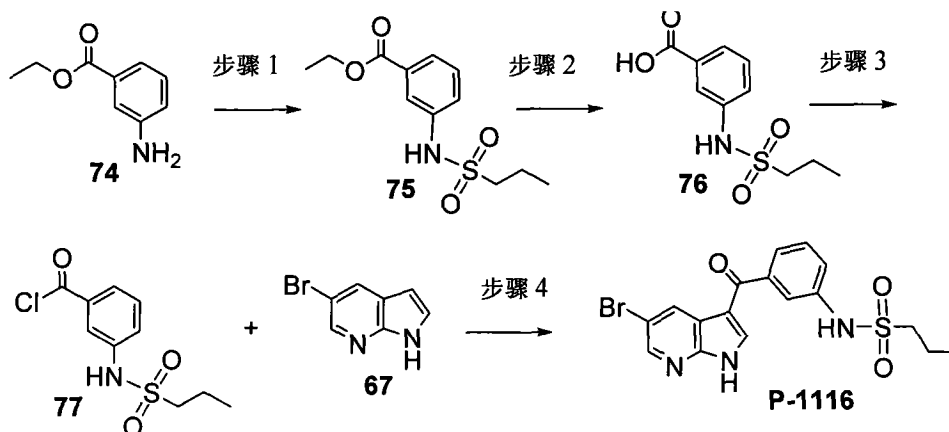
[0691] 向在氮气氛下在 -78℃ 的丙酮/干冰浴中冷却的四氢呋喃 (10mL) 中的丙烷-1-磺酸 (2,4-二氟-苯基)-酰胺 (72, 1.5g, 6.38mmol) 中加入二异丙氨基锂 (lithium diisopropylamide) (四氢呋喃中 0.80M, 24mL, 从正丁基锂和二异丙胺中新制备的)。30 分钟后, 将 N,N-二甲基甲酰胺 (542 μ L, 7.018mmol) 滴加入该反应中。该反应在 -78℃ 下被搅拌 30 分钟, 然后升温至室温, 持续 40 分钟。该反应被倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液, 并用硅胶柱层析纯化, 所述硅胶柱层析用己烷中的 5% 乙酸乙酯洗脱, 得到淡黄色固体 (73, 300mg, 18%)。MS (ESI) $[M-H]^+ = 262.3$ 。

[0692] 实施例 8: 丙烷-1-磺酸 [3-(5-溴-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基)-苯基]-酰胺 P-1116 的合成

[0693] 如方案 20 所示, 化合物 P-1116 是从 3-氨基-苯甲酸乙酯 74 在四个步骤中合成的。

[0694] 方案 20

[0695]



[0696] 步骤 1-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸乙酯 (75) 的制备:

[0697] 向二氯甲烷 (30.0mL) 中的 3-氨基-苯甲酸乙酯 (74, 5.0g, 0.030mmol) 中加入吡啶 (3.67mL, 0.045mol) 和丙烷-1-磺酰氯 (3.75mL, 33.0mmol)。该反应在室温下被搅拌 2 小时。反应混合物被倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并浓缩。期望的化合物用硅胶柱层析进行分离, 所述硅胶柱层析用己烷中的 20% 乙酸乙酯洗脱, 得到白色固体 (75, 6.0g, 74.1%)。

[0698] 步骤 2-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸 (76) 的制备:

[0699] 向水中的 3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸乙酯 (75, 1.60g, 5.90mmol) 中加入氢氧化锂 (1.0g, 4.2mmol) 和四氢呋喃 (20mL)。该反应在室温下被搅拌过夜。反应混合物用 1N HCl 酸化, 并用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液, 并用乙酸乙酯洗涤, 得到为白色固体的化合物 (76, 1.2g, 84.5%)。MS (ESI) $[M-H]^+ = 242.1$ 。

[0700] 步骤 3-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰氯 (77) 的制备:

[0701] 3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸 (76, 1.20g, 4.93mmol) 的亚硫酸二氯溶液被加热回流 3.0 小时。蒸发溶剂得到白色固体化合物 77, 其被用于下一步。

[0702] 步骤 4-丙烷-1-磺酸 [3-(5-溴-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基)-苯基]-酰胺 (P-1116) 的制备:

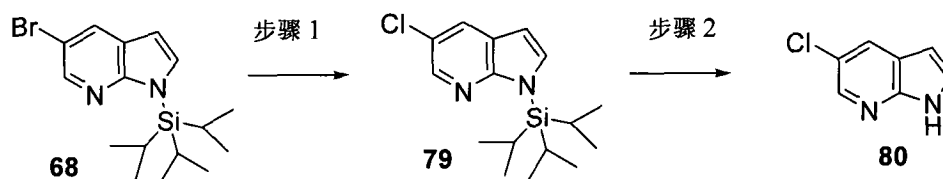
[0703] 在氮气氛围下向二氯甲烷 (70.0mL) 中的三氯化铝 (4.8g, 36.0mmol) 中加入溶解在二氯甲烷 (5.0mL) 中的 5-溴-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (67, 797mg, 4.04mmol)。反应在室温下被搅拌 30 分钟, 接着加入溶解在二氯甲烷 (4.0mL) 中的 3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰氯 (77, 1.10g, 4.20mmol)。反应在室温下被搅拌 2 小时。该反应被倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中的 30% 乙酸乙酯洗脱, 得到白色固体 (P-1116, 300.0mg)。MS (ESI) $[M-H]^+ = 420.1, 422.1$ 。

[0704] 实施例 9: 5-氯-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 80 的合成

[0705] 如方案 21 所示, 化合物 80 是从 5-溴-1-三异丙基甲硅烷基-7-吡啶 68 在两个步骤中合成的。

[0706] 方案 21

[0707]



[0708] 步骤 1-5-氯-1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (79) 的制备:

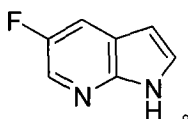
[0709] 在氮气氛围下在 -78°C 下, 向四氢呋喃 (50.0mL) 中的 5-溴-1-三异丙基甲硅烷基-7-吡啶 (68, 1.60g, 4.53mmol, 如实施例 6 中所述制备) 中加入叔丁基锂 (己烷中 1.70M, 6.12mL)。该反应被搅拌 1 小时, 接着加入六氯乙烷 (1.29g, 5.43mmol)。该反应被搅拌 3 小时, 倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。有机层经无水硫酸钠干燥并过滤。滤液被浓缩得到粗制化合物 (79, 1.60g)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 309.3$ 。

[0710] 步骤 2-5-氯-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (80) 的制备:

[0711] 向四氢呋喃 (15mL) 中的 5-氯-1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (79, 1.40g, 4.53mmol) 中加入四正丁基氟化铵 (1.42g, 5.43mmol)。反应混合物在室温下被搅拌 10 分钟。该反应混合物被浓缩, 并用硅胶柱层析分离, 所述硅胶柱层析用己烷中的 30% 乙酸乙酯洗脱, 得到该化合物 (80, 0.40g, 两步内为 58%)。MS (ESI) $[M-H]^+ = 153.1$ 。

[0712] 采用方案 21 的方法, 在步骤 1 中用 N-氟-N-(苯基磺酰基) 苯磺酰胺替代六氯乙烷, 制备 5-氟-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 81

[0713]



[0714] MS (ESI) $[M+H]^+ = 137.1$ 。

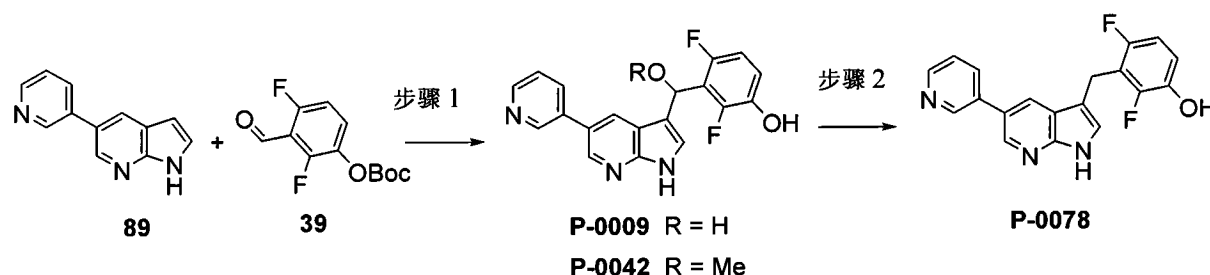
[0715] 实施例 10: 2,4-二氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基甲

基)-酚 P-0078 及相关化合物的合成

[0716] 如方案 24 所示,化合物 P-0078 是从 5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 89 在两个步骤中合成的。

[0717] 方案 24

[0718]



[0719] 步骤 1-2,4-二氟-3-[羟基(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-酚 (P-0009) 的制备:

[0720] 在氮气氛围下向甲醇 (36mL) 中的碳酸叔丁酯 2,4-二氟-3-甲酰基-苯酯 (39, 0.405g, 15.7mmol) 中加入 5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (89, 288.0mg, 14.8mmol, 如实施例 17 中所述制备) 和氢氧化钾 (145.0mg, 25.9mmol)。该反应在室温下被搅拌过夜。然后该反应被倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥并浓缩。混合物用硅胶柱层析进行提纯,所述硅胶柱层析用二氯甲烷中的 4% 甲醇洗脱,得到两种分开的化合物,一种无色油 (P-0009, 0.23g, 44.1%, MS (ESI) $[M+H]^+ = 354.1$), 和另一种无色油 (P-0042, 0.050g, 9.2%, MS (ESI) $[M+H]^+ = 367.1$)。

[0721] 步骤 2-2,4-二氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-酚 (P-0078) 的制备:

[0722] 向乙腈 (15mL) 中的 2,4-二氟-3-[羟基-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-酚 (P-0009, 34.0mg, 0.096mmol) 中加入三氟乙酸 (1.0mL, 13.0mmol) 和三乙基硅烷 (2.0mL, 12.0mmol)。该反应在室温下被搅拌 48 小时。反应混合物被倒入碳酸氢钠溶液中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液,并用硅胶柱层析提纯,所述硅胶柱层析用己烷中的 30% 乙酸乙酯洗脱,得到该化合物 (P-0078, 6.0mg, 19%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 338.1$ 。

[0723] 采用方案 24 的方法,在步骤 1 中用合适的醛代替碳酸叔丁酯 2,4-二氟-3-甲酰基-苯酯 39, 和 / 或用合适的吡啶代替 5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 89, 采用任一种替代或采用两种替代,制备另外的化合物。吡啶是购买的或如实施例 6 和 17 中所述合成的。醛是如实施例 5 (通过步骤 2) 所述制备的。一些化合物在步骤 1 后作为羟基或甲氧基衍生物被分离。按照这种方法制备了下列化合物:

[0724] 丙烷-2-磺酸 {3-[(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲氧基-甲基]-2,4-二氟-苯基}-酰胺 (P-0356)、

[0725] 丙烷-2-磺酸 [3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-2,4-二氟-苯基]-酰胺 (P-0867)、

[0726] 丙烷-2-磺酸 {2,4-二氟-3-[甲氧基-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-酰胺 (P-0947)、

[0727] 丙烷-1-磺酸 {3-[(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-羟基-甲基]-2,4-二氟-苯基}-酰胺 (P-0188)、

[0728] 丙烷-1-磺酸 [3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-2,4-二氟-苯基]-酰胺 (P-0910)、

[0729] 二甲氨基-1-磺酸 {2,4-二氟-3-[羟基-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-酰胺 (P-0944)、

[0730] 丙烷-1-磺酸 [2,4-二氟-3-(5-苯基氨基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯基]-酰胺 (P-0818)、

[0731] 丙烷-1-磺酸 [2,4-二氟-3-(5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯基]-酰胺 (P-0911)、

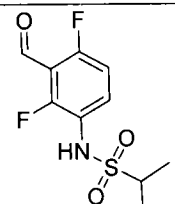
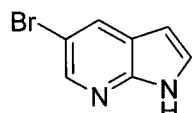
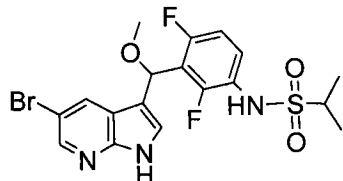
[0732] 丙烷-1-磺酸 [2,4-二氟-3-(5-吗啉-4-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯基]-酰胺 (P-0964)、

[0733] 丙烷-1-磺酸 {2,4-二氟-3-[5-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-苯基}-酰胺 (P-0984) 和

[0734] {2,4-二氟-3-[羟基-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-氨基甲酸甲酯 (P-0065)。

[0735] 下表表明用于生产该目标化合物 (栏 4) 的醛 (栏 2) 和吡啶 (栏 3)。栏 1 提供了化合物编号及栏 5 提供了观测质量。方案 24 的步骤 1 之后分离出的化合物也显示在栏 1 中。

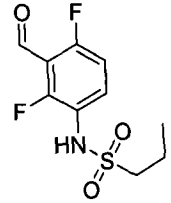
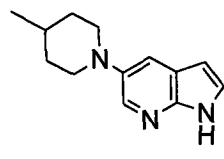
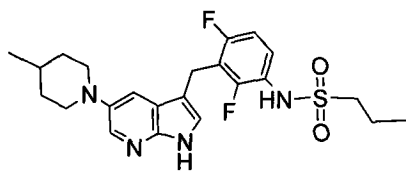
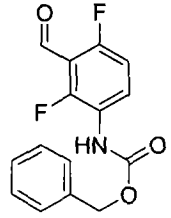
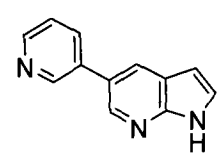
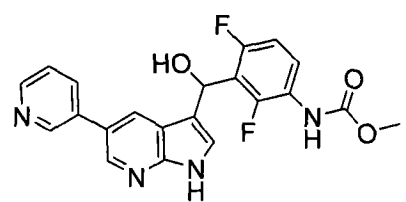
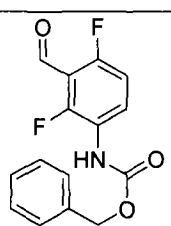
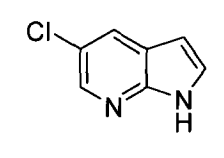
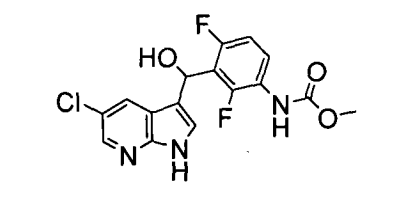
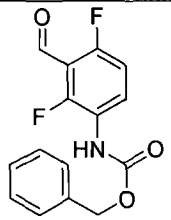
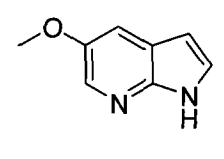
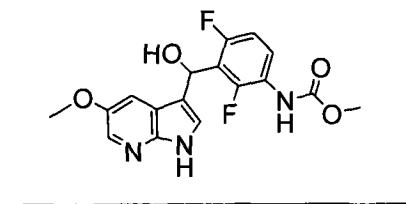
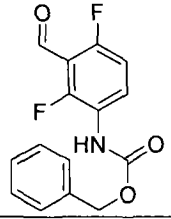
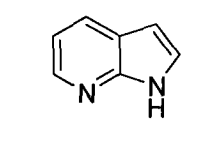
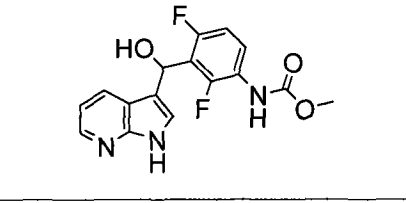
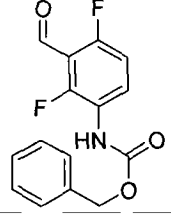
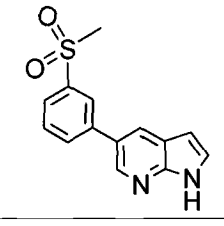
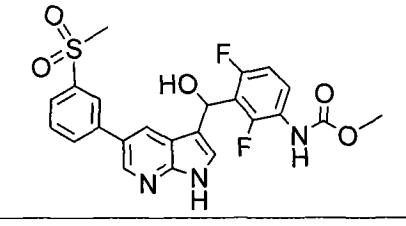
[0736]

	醛	吡啶	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-0356 步骤 1				474.1 476.1

[0737]

	醛	吡啶	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-0867				460.2
P-0947 步骤 1				459.2
P-0188 步骤 1				460 462
P-0910				444.1 446.1
P-0944 步骤 1				460.2
P-0818				457.1
P-0911				442.2
P-0964				449.3 [M-H] ⁺

[0738]

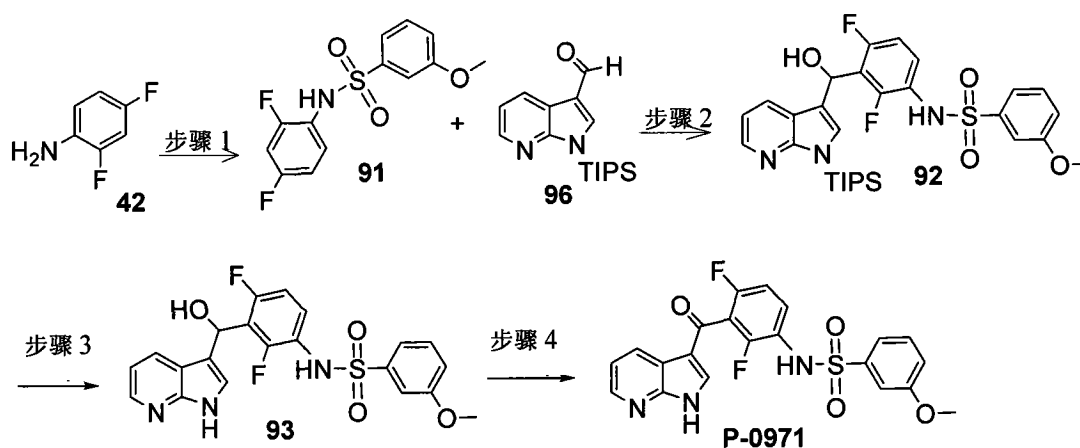
	醛	吡啶	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-0984				463.3
P-0065 步骤 1				
已分离 步骤 1				
已分离 步骤 1				
已分离 步骤 1				
已分离 步骤 1				

[0739] 实施例 11 :N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]-3-甲氧基-苯磺酰胺 P-0971 的合成

[0740] 如方案 26 所示,化合物 P-0971 是从 2,4-二氟苯胺 42 在四个步骤中合成的。

[0741] 方案 26

[0742]



[0743] 步骤1-N-(2,4-二氟-苯基)-3-甲氧基-苯磺酰胺 (91) 的制备:

[0744] 在氮气氛下向二氯甲烷 (10.0mL) 中的 2,4-二氟-苯胺 (42, 0.44mL, 4.4mmol) 中加入吡啶 (1.0mL, 12.4mmol) 和 3-甲氧基-苯磺酰氯 (1.00g, 4.84mmol)。12 小时后, 该反应被倒入冷的 1M HCl 溶液中, 并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中的 20% 乙酸乙酯洗脱, 得到淡黄色固体 (91, 0.90g, 69%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 300$ 。

[0745] 步骤2-N-{2,4-二氟-3-[羟基-(1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)]-甲基}-苯基}-3-甲氧基苯磺酰胺 (92) 的制备:

[0746] 在氮气氛下, 向于 -78°C 的丙酮/干冰浴中冷却的四氢呋喃 (10.0mL) 中的 N-(2,4-二氟-苯基)-3-甲氧基-苯磺酰胺 (91, 0.148g, 0.494mmol) 中滴加二异丙基氨基锂 (四氢呋喃中 0.85M, 1.45mL, 1.23mmol)。30 分钟后, 向反应滴加在四氢呋喃 (2.0mL) 中的 1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛 (96, 0.15g, 0.500mmol, 如实施例 12 所述制备)。然后该反应在 -78°C 下被搅拌 1 小时, 并且使其升至室温。该反应被倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中的 40% 乙酸乙酯洗脱, 得到淡黄色固体 (92, 0.080g, 26.8%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 602$ 。

[0747] 步骤3-N-{2,4-二氟-3-[羟基-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)]-甲基}-苯基}-3-甲氧基-苯磺酰胺 (93) 的制备:

[0748] 向四氢呋喃 (3.0mL) 中的 N-{2,4-二氟-3-[羟基-(1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)]-甲基}-苯基}-3-甲氧基-苯磺酰胺 (92, 0.075g, 0.12mmol) 中加入四正丁基氟化铵 (0.039g, 0.15mmol)。反应在室温下被搅拌 20 分钟。该反应被倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用二氯甲烷中的 3% 甲醇洗脱, 得到淡黄色固体 (93, 0.030g, 55%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 446$ 。

[0749] 步骤4-N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)]-苯基}-3-甲氧基-苯磺酰胺 (P-0971) 的制备:

[0750] 在氮气氛下向四氢呋喃 (3.0mL) 中的 N-{2,4-二氟-3-[羟基-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)]-甲基}-苯基}-3-甲氧基-苯磺酰胺 (93, 0.02g, 0.05mmol) 中加入戴斯-马丁 periodane (0.02g, 0.015mmol)。反应在室温下被搅拌 10 分钟。该反应被倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液, 并用硅

胶柱层析提纯,所述硅胶柱层析用二氯甲烷中的 3% 甲醇洗脱,得到淡黄色固体 (P-0971, 0.010g, 50%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 444$ 。

[0751] 采用方案 26 的方法,在步骤 1 中用合适的磺酰氯代替 3- 甲氧基 - 苯磺酰氯,制备另外的化合物。按照这种方法制备了下列化合物:

[0752] N-[2,4- 二氟 -3-(1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 羰基) - 苯基] -2,5- 二甲氧基 - 苯磺酰胺 (P-1131)、

[0753] N-[2,4- 二氟 -3-(1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 羰基) - 苯基] -4- 甲氧基 - 苯磺酰胺 (P-0958)、

[0754] 哌啶 -1- 磺酸 [2,4- 二氟 -3-(1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 羰基) - 苯基] - 酰胺 (P-0952)、

[0755] N-[2,4- 二氟 -3-(1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 羰基) - 苯基] -4- 三氟甲基 - 苯磺酰胺 (P-0931)、

[0756] 4- 丁氧基 -N-[2,4- 二氟 -3-(1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 羰基) - 苯基] - 苯磺酰胺 (P-1006)、

[0757] 4- 氯 -N-[2,4- 二氟 -3-(1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 羰基) - 苯基] - 苯磺酰胺 (P-0937)、

[0758] N-[2,4- 二氟 -3-(1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 羰基) - 苯基] -3,4- 二甲氧基 - 苯磺酰胺 (P-1090) 和

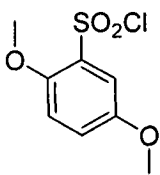
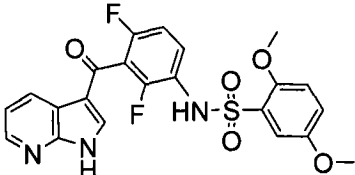
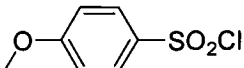
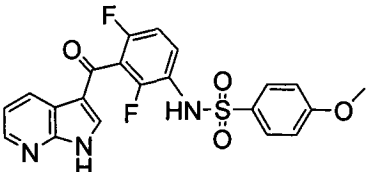
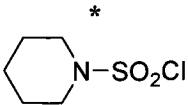
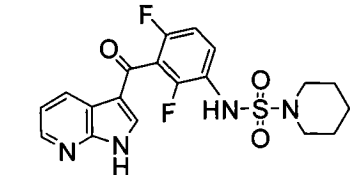
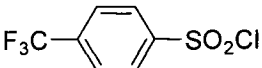
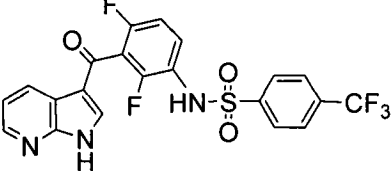
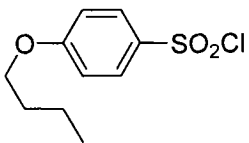
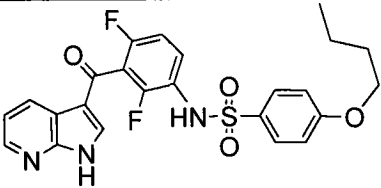
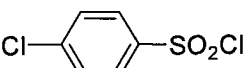
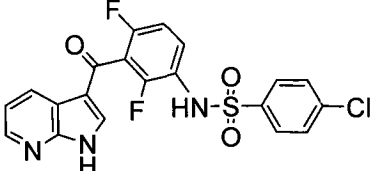
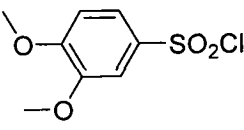
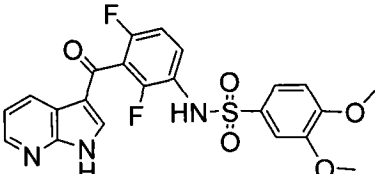
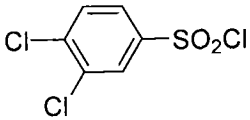
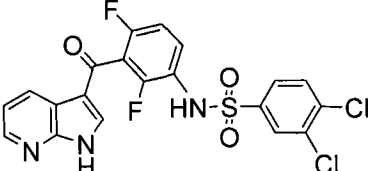
[0759] 3,4- 二氯 -N-[2,4- 二氟 -3-(1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 羰基) - 苯基] - 苯磺酰胺 (P-1015)。

[0760] 下表表明用于生产目标化合物 (栏 3) 的磺酰氯 (栏 2)。栏 1 提供了化合物的编号及栏 4 提供了观测质量。

[0761]

	磺酰氯	化合物	MS (ESI)	$[M+H]^+$ 观测值
--	-----	-----	----------	---------------

[0762]

	磺酰氯	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观 测值
P-1131			474.2
P-0958			444.2
P-0952			421.2
P-0931			482.2
P-1006			486.2
P-0937			446.1 [M-H] ⁺
P-1090			474.2
P-1015			480.0 482.1 [M-H] ⁺

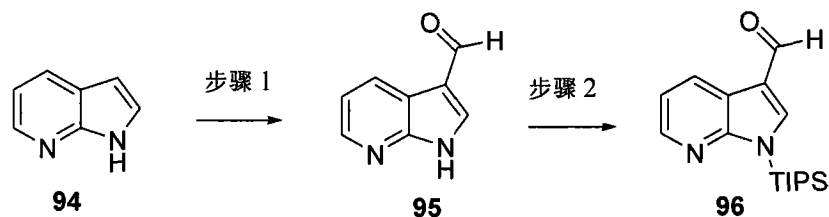
[0763] * 哌啶-1-磺酰氯是由磺酰氯和哌啶在乙腈中回流 8 小时, 浓缩而制备的, 并且其没有经进一步的提纯而被使用。

[0764] 实施例 12: 1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛 96 的合成

[0765] 如方案 27 所示, 化合物 96 是从 7-吡啶啉 94 在两个步骤中合成的。

[0766] 方案 27

[0767]



[0768] 步骤 1-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛 (95) 的制备:

[0769] 向水 (110mL) 中的 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (94, 16.0g, 135mmol) 中加入六亚甲基四胺 (26.0g, 185mmol) 和乙酸 (55.0mL, 967mmol)。该反应回流 12 小时。加入水 (329mL) 并使反应冷却至室温。过滤反应, 并用水洗涤, 得到该化合物 (95, 15.0g, 76%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 147$ 。

[0770] 步骤 2-1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛 (96) 的制备:

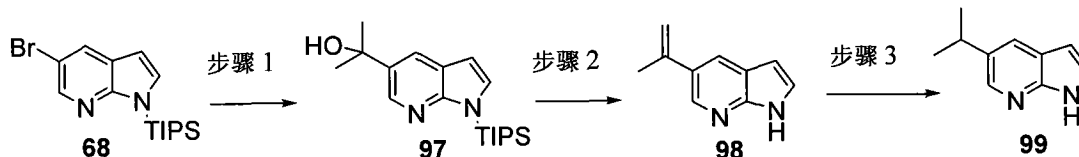
[0771] 在氮气氛围下向四氢呋喃 (30.0mL) 中的 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛 (95, 4.05g, 27.71mmol) 中加入氢化钠 (矿物油中 60%, 1.5g, 38mmol) 和三异丙基氯硅烷 (8.0mL, 38mmol)。该反应在室温下被搅拌 2 小时。该反应被倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中的 10% 乙酸乙酯洗脱, 得到该化合物 (96, 3.0g, 36%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 303$ 。

[0772] 实施例 13: 5-异丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 99 的合成

[0773] 如方案 28 所示, 化合物 98 是从 5-溴-1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 68 在三个步骤中合成的。

[0774] 方案 28

[0775]



[0776] 步骤 1-2-(1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-丙醇 (97) 的制备:

[0777] 向在氮气氛围下在 -78°C 的丙酮/干冰浴中冷却的四氢呋喃 (20.0mL) 中的 5-溴-1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (68, 2.0g, 5.66mmol, 如方案 6 中所述制备) 中滴加叔丁基锂 (四氢呋喃中 1.7M, 7.3mL, 12mmol)。20 分钟后, 向反应滴加丙酮 (0.830mL, 11mmol)。该反应在 -78°C 下被搅拌 30 分钟, 然后使其升至室温。该反应被倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中的 10% 乙酸乙酯洗脱, 得到该化合物 (97, 1.30g, 69%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 333$ 。

[0778] 步骤 2-5-异丙烯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (98) 的制备:

[0779] 在氮气氛围下向乙腈 (10.0mL) 中的 2-(1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-丙醇 (97, 0.500g, 1.5mmol) 中加入三乙基硅烷 (1.00mL, 6.3mmol) 和三氟乙酸 (0.50mL, 6.5mmol)。反应被回流 3 小时并使其冷却至室温。该反应被倒入水中, 并用乙

酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液,并用硅胶柱层析提纯,所述硅胶柱层析用己烷中的 50% 乙酸乙酯洗脱,得到该化合物 (98, 0.200g, 84%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 159$ 。

[0780] 步骤 3-5- 异丙基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (99) 的制备:

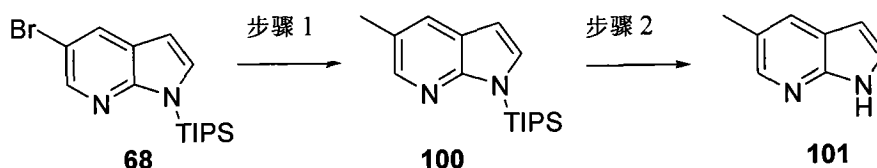
[0781] 向四氢呋喃 (5.0mL) 中的 5- 异丙基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (98, 0.080g, 0.501mmol) 中加入 20% 的碳载氢氧化钡 (5.0mg)。该反应在氢气中 40psi 下被搅拌 30 分钟。反应混合物被过滤并浓缩,得到该化合物 (99, 0.078g, 96%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 161$ 。

[0782] 实施例 14 :5- 甲基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 101 的合成

[0783] 如方案 29 所示,化合物 101 是从 5- 溴 -1- 三异丙基硅烷基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 68 在两个步骤中合成的。

[0784] 方案 29

[0785]



[0786] 步骤 1-5- 甲基 -1- 三异丙基硅烷基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (100) 的制备:

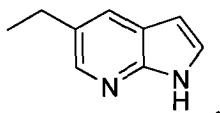
[0787] 向在氮气氛下甲苯 (10.0mL) 中的 $PdCl_2(dppf)$ (0.04g, 0.05mmol) 中加入 5- 溴 -1- 三异丙基硅烷基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (68, 0.3g, 0.8mmol, 如实施例 6 中所述制备, 甲苯中 1.0mL) 和甲基溴化镁 (四氢呋喃中 1.0M, 3.0mL, 3.0mmol)。该反应 90°C 被搅拌 2 小时, 然后使其达到室温。该反应被倒入柠檬酸 (水中 0.1M) 中, 并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中的 50% 乙酸乙酯洗脱, 得到该化合物 (100, 0.16g, 60.0%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 289.4$ 。

[0788] 步骤 2-5- 甲基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (101) 的制备:

[0789] 向四氢呋喃 (3.0mL) 中的 5- 甲基 -1- 三异丙基硅烷基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (100, 0.160g, 0.55mmol) 中加入四正丁基氟化铵 (0.145g, 0.55mmol)。反应在室温下被搅拌 1 小时。该反应被倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用二氯甲烷中的 3% 甲醇洗脱, 以提供淡黄色固体 (101, 0.07g, 95%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 133.2$ 。

[0790] 采用方案 29 的方法, 在步骤 1 中用乙基溴化镁取代甲基溴化镁, 制备 5- 甲基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶

[0791]

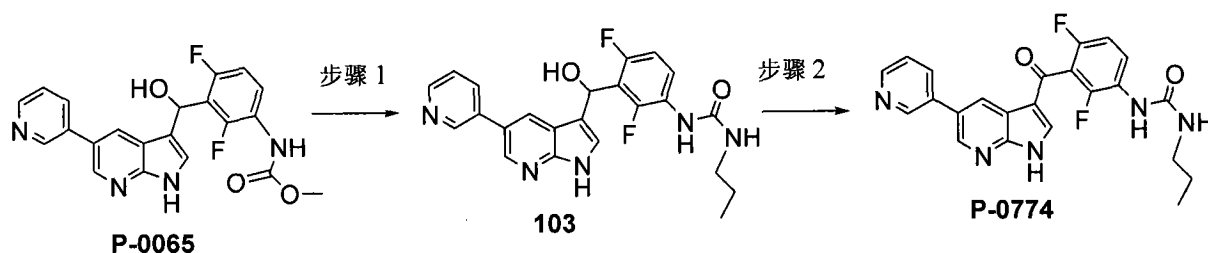


[0792] 实施例 15 :1-[2,4- 二氟 -3-(5- 吡啶 -3- 基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 羧基) - 苯基] -3- 丙基 - 脲 P-0774 及相关化合物的合成

[0793] 如方案 30 所述, 化合物 P-0774 是从 {2,4- 二氟 -3-[羟基 -(5- 吡啶 -3- 基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 基) - 甲基] - 苯基} - 氨基甲酸甲酯 P-0065 在两个步骤中合成的。

[0794] 方案 30

[0795]



[0796] 步骤 1-1-[2,4-二氟-3-[羟基-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基]-3-丙基-脲(103)的制备:

[0797] 向{2,4-二氟-3-[羟基-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-氨基甲酸甲酯(P-0065, 30.0mg, 0.07mmol, 如实施例 10 中所述制备)中加入 1-丙胺(2.0mL, 20mmol), 并且该反应在 CEM Discover 微波仪器中加热至 120℃, 持续 20 分钟。该反应被倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用二氯甲烷中的 5% 甲醇洗脱, 得到该化合物(103, 20.0mg, 60%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 438.51$ 。

[0798] 步骤 2-1-[2,4-二氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-丙基脲(P-0774)的制备:

[0799] 在氮气气氛下向四氢呋喃(3mL)中的 1-[2,4-二氟-3-[羟基-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基]-3-丙基-脲(103, 20.0mg, 0.04mmol) 中加入戴斯-马丁 periodane(23.0mg, 0.055mmol)。该反应被搅拌 10 分钟。浓缩反应, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用二氯甲烷中的 1% 甲醇洗脱, 得到该化合物(P-0774, 6.0mg, 30%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 436.5$ 。

[0800] 采用方案 30 的方法, 在步骤 1 中用合适的胺代替 1-丙胺, 并且任选地用合适的氨基甲酸甲酯(参见实施例 10)代替{2,4-二氟-3-[羟基-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-氨基甲酸甲酯 P-0065, 制备另外的化合物。按照这种方法制备了下列化合物:

[0801] 1-仲丁基-3-[2,4-二氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1289)、

[0802] 1-环戊基-3-[2,4-二氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1317)、

[0803] 1-丁基-3-[2,4-二氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1318)、

[0804] 1-丁基-3-[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲(P-1567)、

[0805] 1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲(P-1580)、

[0806] 1-丁基-3-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-脲

(P-1586)、

[0807] 吗啉-4-羧酸 [3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-酰胺 (P-1606)、

[0808] 1-丁基-3-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-1-甲基-脲 (P-1612)、

[0809] 1-丁基-3-[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-1-甲基-脲 (P-1884)、

[0810] 吗啉-4-羧酸 [2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-酰胺 (P-1894)、

[0811] 1-丁基-3-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-1-乙基-脲 (P-1983)、

[0812] 1-丁基-3-[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-1-乙基-脲 (P-1994) 和

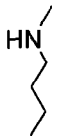
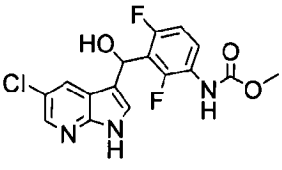
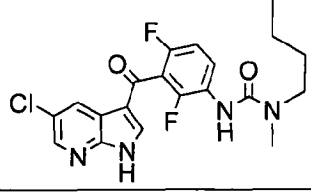
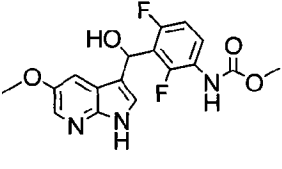
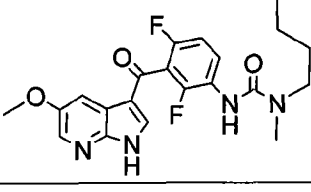
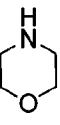
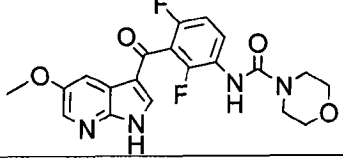
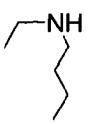
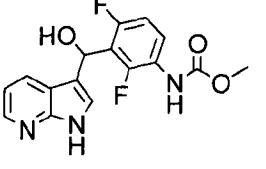
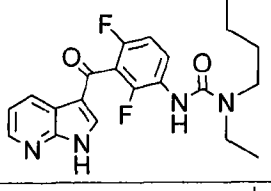
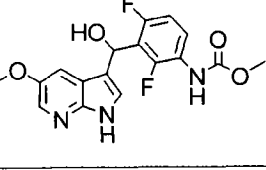
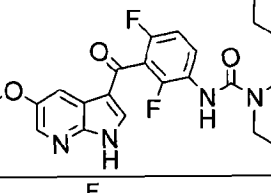
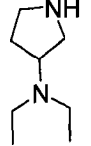
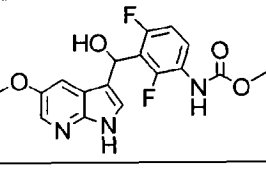
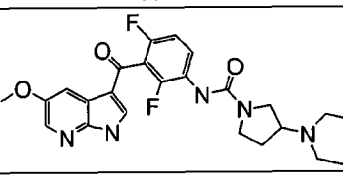
[0813] 3-二乙胺-吡咯烷-1-羧酸 [2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-酰胺 (P-2015)。

[0814] 下表表明用于生产目标化合物 (栏 4) 的胺 (栏 2) 和氨基甲酸甲酯 (栏 3) 。 栏 1 提供了化合物的编号及栏 5 提供了观测质量。

[0815]

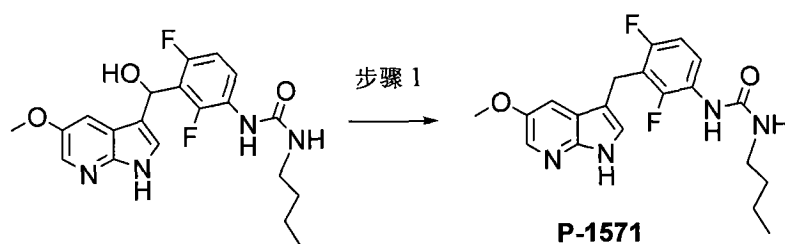
	胺	氨基甲酸甲酯	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1289				450.4
P-1317				462.4
P-1318				450.5
P-1567				403.2
P-1580				464.3
P-1586				407.3
P-1606				421.1

[0816]

	胺	氨基甲酸甲酯	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1612				421.3
P-1884				417.4
P-1894				417.4
P-1983				401.4
P-1994				431.4
P-2015				472.4

[0817] 方案 30 的步骤 1 的中间产物可在还原条件下可选地发生反应以提供类似化合物, 其中, 与苯环连接的吡啶 3 位上的羰基连接体是亚甲基。步骤 1 的产物是 3 位的羟基和甲氧基甲基连接体的混合物, 其可以作为混合物进入整个还原步骤, 或者可以被分离为羟基或甲氧基用在本反应中。这种还原举例如下, 其采用 P-1567 制备中步骤 1 的产物, 以制备 1-丁基-3-[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯基]-脲 P-1571。

[0818]



[0819] 步骤 1-1-丁基-3-[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯基]-脲

基)-苯基]-脲(P-1571)的制备:

[0820] 1-丁基-3-2,4-二氟-3-[羟基-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基-脲(41mg,0.000081mol,分离自方案30的步骤1)、三乙基硅烷(2mL,0.01mol)和三氟乙酸(1mL,0.01mol)在20ml乙腈中的混合物被回流3小时。浓缩该混合物,并且将残余物再次溶解于乙酸乙酯和碳酸氢钠的溶液中。收集有机层并经MgSO₄干燥。层析后得到灰白色固体化合物(P-1571,18mg,57%)。MS(ESI) [M-H]⁺ = 389.2。

[0821] 按照方案30的步骤1的方法,接着进行如步骤2的上述还原步骤,其中方案30步骤1的产物可以被分离为羟基或甲氧基衍生物,或者作为混合物使用,在步骤1中用合适的胺取代1-丙胺,以及用合适的氨基甲酸甲酯(参见实施例10)取代{2,4-二氟-3-[羟基-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-氨基甲酸甲酯P-0065,制备另外的化合物。按照这种方法制备了下列化合物:

[0822] 1-环戊基-3-[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯基]-脲(P-1572)、

[0823] 1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-2,4-二氟-苯基]-3-环戊基-脲(P-1575)、

[0824] 1-丁基-3-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-2,4-二氟-苯基]-脲(P-1587)、

[0825] 1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-2,4-二氟-苯基]-3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲(P-1594)、

[0826] 吗啉-4-羧酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-2,4-二氟-苯基]-酰胺(P-1595)、

[0827] 1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-2,4-二氟-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲(P-1601)、

[0828] 1-环戊基-3-{2,4-二氟-3-[5-(甲磺酰基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-苯基}-脲(P-1615)、

[0829] 1-丁基-3-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-2,4-二氟-苯基]-1-甲基-脲(P-1625)、

[0830] 1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-2,4-二氟-苯基]-3-环丙基甲基-脲(P-1652)、

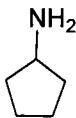
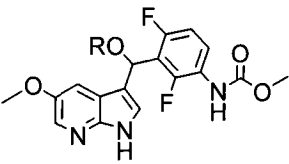
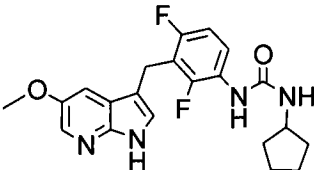
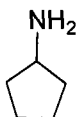
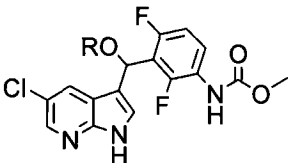
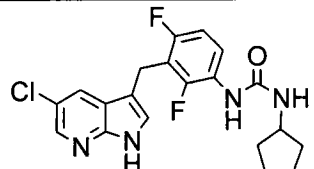
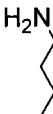
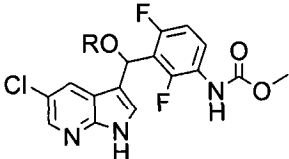
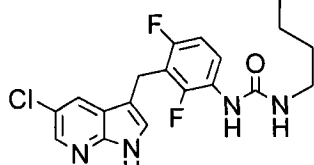
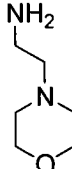
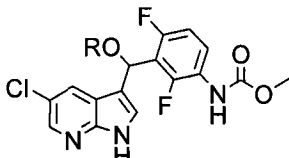
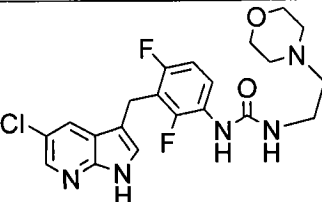
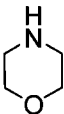
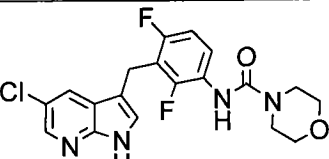
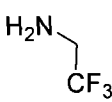
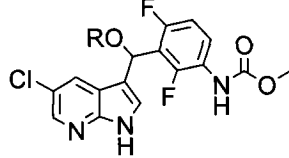
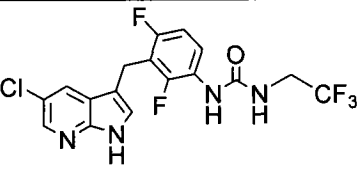
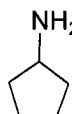
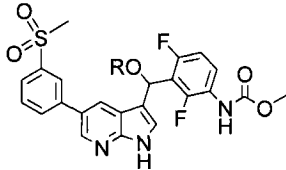
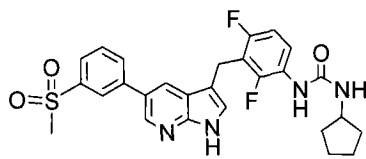
[0831] 1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-2,4-二氟-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲(P-1657)、

[0832] 1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-2,4-二氟-苯基]-3-(4-氟-苄基)-脲(P-1654)和

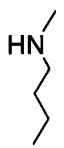
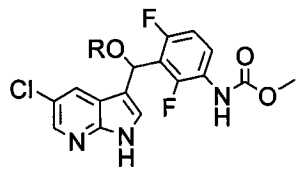
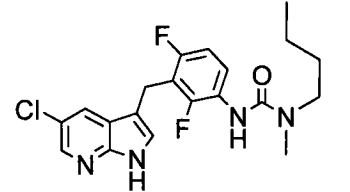
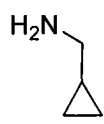
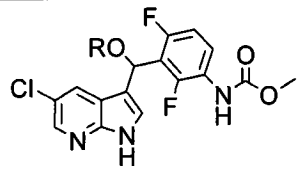
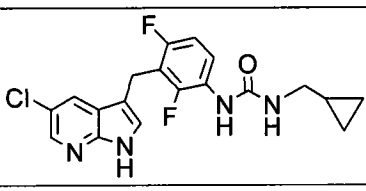
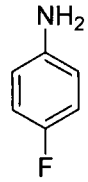
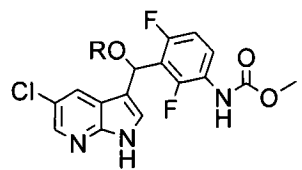
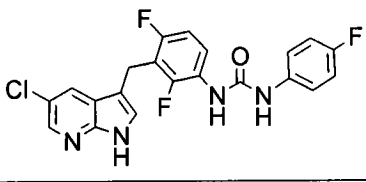
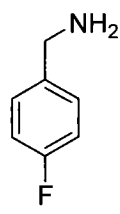
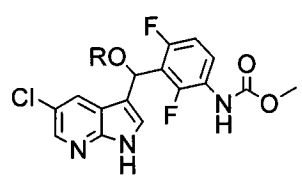
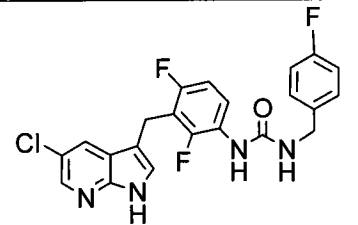
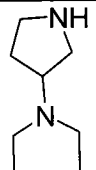
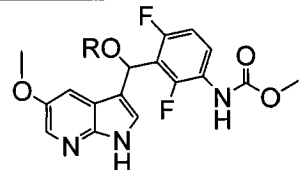
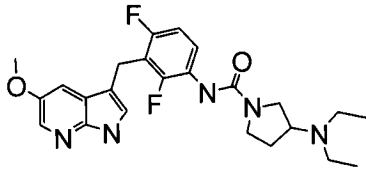
[0833] 3-二乙基氨-吡咯烷-1-羧酸[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯基]-酰胺(P-2014)。

[0834] 下表表明用于生产目标化合物(栏4)的胺(栏2)和氨基甲酸甲酯(栏3)。对于氨基甲酸甲酯,R可以是H或CH₃,其中化合物不是这两者的混合物,就是已分离化合物中的任一种,其中R是H或R是CH₃。栏1提供了化合物的编号及栏5为观测质量。

[0835]

	胺	氨基甲酸酯	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1572				401.2
P-1575				405.2
P-1587				393.3
P-1594				450.3
P-1595				407.2
P-1601				419.2
P-1615				525.2

[0836]

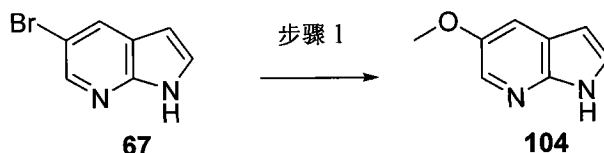
	胺	氨基甲酸甲酯	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1625				407.3
P-1652				391.2
P-1657				461.2
P-1654				445.2
P-2014				458.4

[0837] 实施例 16 :5- 甲氧基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 104 及相关化合物的合成

[0838] 如方案 31 所示,化合物 104 是从 5- 溴 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 67 在一步中合成的。

[0839] 方案 31

[0840]



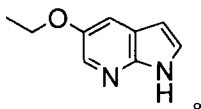
[0841] 步骤 1-5- 甲氧基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (104) 的制备：

[0842] 向 N, N- 二甲基甲酰胺 (8mL) 中的 5- 溴 -7- 吡啶 (67, 500.0mg, 2.53mmol) 中加入碘化亚铜 (I) (966mg, 5.08mmol) 和甲醇中的甲醇钠 (3M, 5.08mmol)。该反应在氩气氛下于 120℃ 下被搅拌过夜。将反应倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥,过滤。浓缩滤液,并用硅胶柱层析提纯,所述硅胶柱层析用己烷中的 20% 乙酸乙酯洗脱,得到白色固体 (104, 140mg, 28%)。MS(ESI) [M+H]⁺ = 149.1。在可选的方法中,将 2.3g (11.7mmol) 5- 溴 -7- 吡啶 (67, 2.3g, 11.7mmol) 溶解在 75mL 的 N, N- 二甲基甲酰胺和 50mL 的甲醇 (50mL) 中,在室温下加入甲醇钠 (32g, 0.6mol) 和溴化亚铜 (I) (3.2g,

22.4mmol)。该反应在氩气氛下于 100℃ 下被搅拌三小时。混合物用乙酸乙酯稀释并倒入氯化铵：氢氧化铵 (4 : 1) 的溶液中。有机层用氯化铵：氢氧化铵 (4 : 1) 萃取，用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。期望的化合物用硅胶柱层析进行分离，所述硅胶柱层析用己烷中 30% 至 70% 的乙酸乙酯洗脱，得到黄色固体 (104, 0.27g, 15.6%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 149.2$ 。

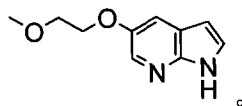
[0843] 采用方案 31 的方法，用乙醇取代甲醇，以及用乙醇钠取代甲醇钠，制备 5-乙氧基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 506

[0844]



[0845] 采用方案 31 的方法，用 2-甲氧基-乙醇取代甲醇，以及用 2-甲氧基-乙醇钠（从 2-甲氧基-乙醇和氢化钠制备）取代甲醇钠，制备 5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 507

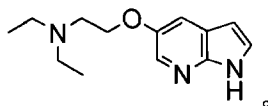
[0846]



[0847] MS (ESI) $[M+H]^+ = 193.3$ 。

[0848] 采用方案 31 的方法，用 2-二乙氨基-乙醇取代甲醇，以及用 2-二乙氨基-乙醇钠（从 2-二乙氨基-乙醇和氢化钠制备）取代甲醇钠，制备二乙基-[2-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-基氧)-乙基]-胺 508

[0849]



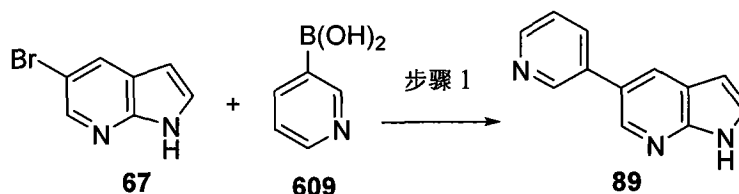
[0850] MS (ESI) $[M+H]^+ = 234.5$ 。

[0851] 实施例 17 : 5-吡啶-3-基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 89 的合成

[0852] 如方案 32 所示，5-吡啶-3-基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 89 是从 5-溴-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 67 在一步中合成的。

[0853] 方案 32

[0854]



[0855] 步骤 1-5-吡啶-3-基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (89) 的制备：

[0856] 在氩气氛下向水 (13.0mL) 和乙腈 (36mL) 中的 5-溴-7-吡啶 (67, 1.00g, 5.08mmol) 中加入吡啶-3-硼酸 (609, 1.0g, 8.1mmol)、碳酸钾 (1.79g, 0.0130mol) 和四(三苯膦)钯 (0) (50.0mg, 0.043mmol)。反应混合物被加热至 170℃ 过夜。该反应混合物被倒入水中，并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤，在硫酸钠上干燥，并浓缩。残余物用硅胶柱层

析进行提纯,所述硅胶柱层析用己烷中的 25% 乙酸乙酯洗脱,得到淡黄色固体 (89,820mg, 82%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 196.1$ 。

[0857] 采用方案 32 的方法,通过用合适的硼酸取代吡啶-3-硼酸,或通过用 5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二杂氧戊硼烷(dioxaborolan)-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶取代 5-溴-7-吡啶,并且与合适的芳基卤或杂芳基卤反应(即与吡啶上的硼酸酯偶合,并且该基团上卤化物被偶合至吡啶 5 位),制备另外的化合物。通过这种方法制备了下列化合物:

[0858] 5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (514)、

[0859] 5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (605)、

[0860] 5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、

[0861] 5-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、

[0862] 5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、

[0863] 5-吡啶-4-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、

[0864] 4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯磺酰胺、

[0865] 3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯磺酰胺、

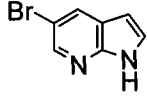
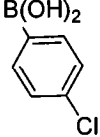
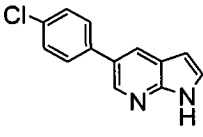
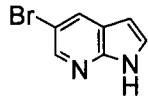
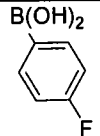
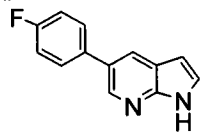
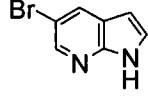
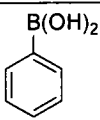
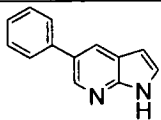
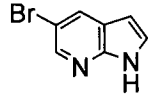
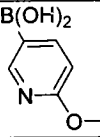
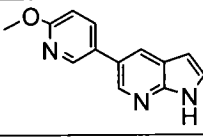
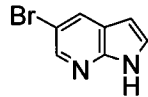
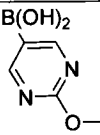
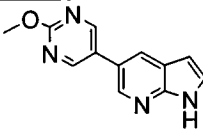
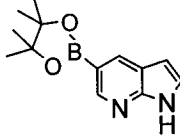
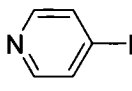
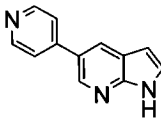
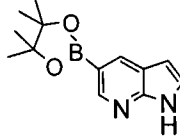
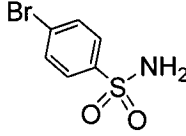
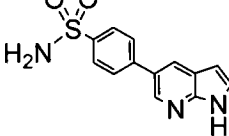
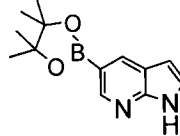
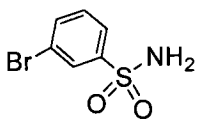
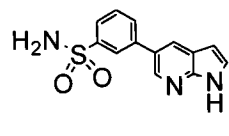
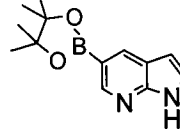
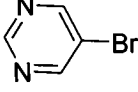
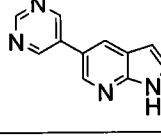
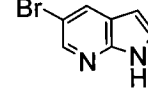
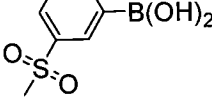
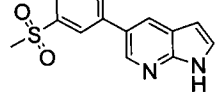
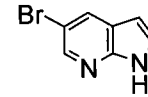
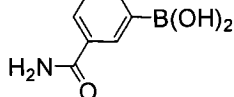
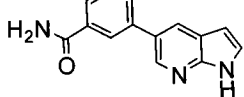
[0866] 5-嘧啶-5-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、

[0867] 5-(3-甲磺酰基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-0173) 和

[0868] 3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酰胺 (P-1622)。

[0869] 下表表明用于生产最终化合物(栏 3)的 5-溴-7-吡啶或 5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二杂氧戊硼烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶原材料(栏 1)以及要与吡啶的 5 位偶合的合适试剂(栏 2),观测质量示于栏 4 中。

[0870]

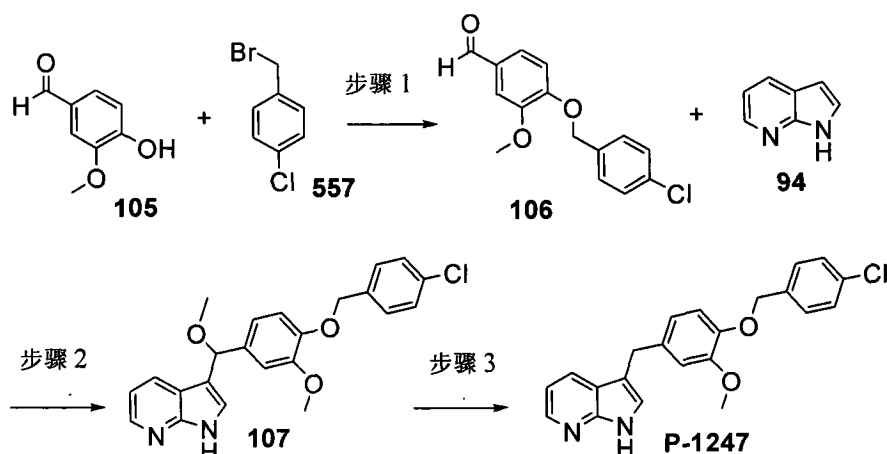
起始吡咯	偶合至 5 位的试剂	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
			229.1
			213.1
			195.2
			226.2
			227.2
			196.2
			274.1
			274.1
			197.2
			273.1
			238.2

[0871] 实施例 18 : 3-(4-(4-氯苄氧基)-3-甲氧基苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 P-1247 的合成

[0872] 如方案 33 所示, 化合物 P-1247 是从 4-羟基-3-甲氧基苯甲醛 105 在三步中合成的。

[0873] 方案 33

[0874]



[0875] 步骤 1-4-(4-氯苄氧基)-3-甲氧基苯甲醛 (106) 的制备：

[0876] 向乙腈 (6mL) 中的 4-羟基-3-甲氧基苯甲醛 (105, 600.0mg, 3.94mmol) 和 4-氯苄基溴 (557, 1.20g, 5.84mmol) 中加入碳酸钾 (0.390g, 2.82mmol)。该反应在 300 瓦特、120℃ 下进行微波处理 10 分钟。该反应用乙酸乙酯和水萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并且通过蒸发去除挥发物。期望化合物通过从己烷中重结晶进行提纯, 提供 106 (1.01g, 93%)。MS (ESI) $[M-H]^+ = 275.1$ 。

[0877] 步骤 2-3-((4-(4-氯苄氧基)-3-甲氧基苄基)(甲氧基)甲基)-1H-吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 (107) 的制备：

[0878] 向 1H-吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 (94, 0.235g, 1.99mmol) 和 4-(4-氯苄氧基)-3-甲氧基苯甲醛 (106, 0.500g, 3.61mmol) 中加入 5mL 甲醇, 接着加入固体氢氧化钾 (0.203g, 3.61mmol)。使反应在环境温度下搅拌 18 天。将反应混合物倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。分离有机层并除去挥发物, 得到固体, 其被悬浮在热的乙酸乙酯中。使悬浮液冷却并且通过真空过滤收集固体, 提供 107 (548mg, 74%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 409.4$ 。

[0879] 步骤 3-3-(4-(4-氯苄氧基)-3-甲氧基苄基)-1H-吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 (P-1247) 的制备：

[0880] 向乙腈 (20mL) 中的 3-((4-(4-氯苄氧基)-3-甲氧基苄基)(甲氧基)甲基)-1H-吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 (107, 0.548g, 1.34mmol) 中加入三氟乙酸 (1.7mL, 2.21mmol) 和三乙基硅烷 (3.47mL, 2.17mmol)。将反应在 60℃ 搅拌 15 小时。去除挥发物并且期望的化合物通过硅胶层析进行提纯, 所述硅胶层析用己烷中的 0% 至 60% 乙酸乙酯梯度进行洗脱, 得到白色固体 (P-1247, 505mg, 99%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 379.4$ 。

[0881] 采用方案 33 步骤 2 和 3 的方法, 在步骤 2 中用合适的醛 (如实施例 34 中所述制备) 取代 4-(4-氯苄氧基)-3-甲氧基苯甲醛 106, 并且任选地用合适取代的 7-吡啶 (参见实施例 9 或实施例 16) 取代 1H-吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 94, 制备另外的化合物。按照这种方法制备了下列化合物：

[0882] 3-[3-甲氧基-4-(4-三氟甲基-苄氧基)-苄基]-1H-吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 (P-1721)、

[0883] 3-[3-三氟甲基-4-(4-三氟甲基-苄氧基)-苄基]-1H-吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 (P-1797)、

- [0884] 3-{3-甲氧基-4-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苄氧基]-苄基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-1821)、
- [0885] 3-[4-(4-氯-苄氧基)-2-氟-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-1844)、
- [0886] 3-[4-(3-氟-4-三氟甲基-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-1849)、
- [0887] 3-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-1851)、
- [0888] 2-[2-甲氧基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯氧基甲基]-1H-苯并咪唑 (P-1870)、
- [0889] 3-[4-(4-氯-2-氟-苄氧基)-2-氟-5-甲氧基-苄基]-5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-1885)、
- [0890] 3-[4-(3,4-二氯-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-1886)、
- [0891] 3-[4-(4-氯-苄氧基)-3-氟-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-1896)、
- [0892] 2-[2-氟-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯氧基甲基]-1H-苯并咪唑 (P-1899)、
- [0893] 3-(4-苄氧基-2,5-二氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-1901)、
- [0894] 5-氯-3-[4-(4-氯-苄氧基)-2-氟-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-1970)、
- [0895] 5-氯-3-[4-(4-氯-2-氟-苄氧基)-2-氟-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-1972)、
- [0896] 3-[4-(4-氯-2-氟-苄氧基)-2-氟-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-1973)、
- [0897] 2-[4-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-基甲基)-5-氟-2-甲氧基-苯氧基甲基]-1H-苯并咪唑 (P-1976)、
- [0898] 2-[5-氟-2-甲氧基-4-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯氧基甲基]-1H-苯并咪唑 (P-1977)、
- [0899] 2-[5-氟-2-甲氧基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯氧基甲基]-1H-苯并咪唑 (P-1978)、
- [0900] 3-{4-[2-(2-溴-乙氧基)-乙氧基]-2-氟-5-甲氧基-苄基}-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-1984)、
- [0901] 5-氯-3-[2,5-二氟-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-1986)、
- [0902] 5-氯-3-[2-氟-5-甲氧基-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-1990)、
- [0903] {3-[4-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-5-氟-2-甲氧基-苯氧基]-丙基}-二乙基-胺 (P-2004)、
- [0904] 5-氯-3-{2-氟-5-甲氧基-4-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-苄基}-1H-吡

咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-2002)、

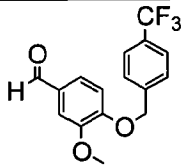
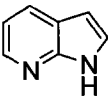
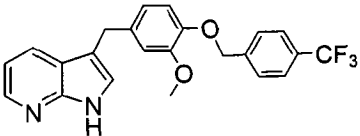
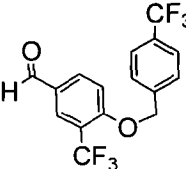
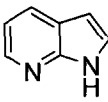
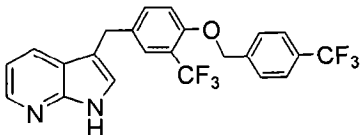
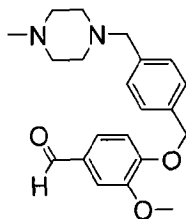
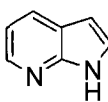
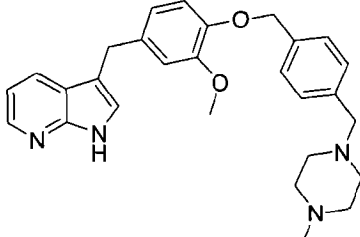
[0905] 3-(4-苄氧基-2,6-二氟-苄基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-2022)、

[0906] 3-{2-氟-5-甲氧基-4-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-苄基}-5-甲氧基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-2025) 和

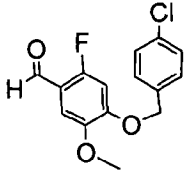
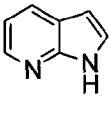
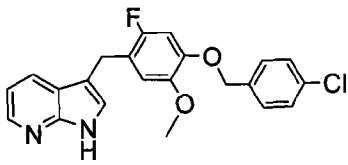
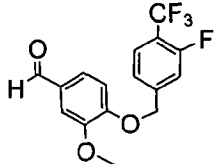
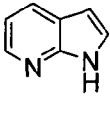
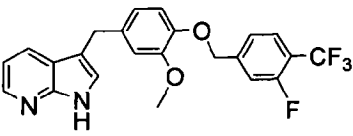
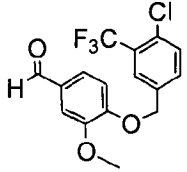
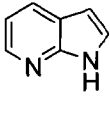
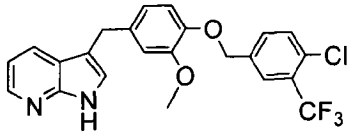
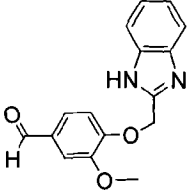
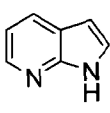
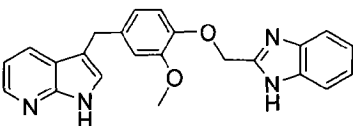
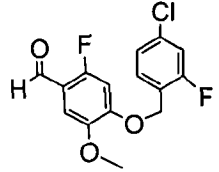
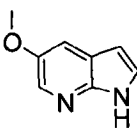
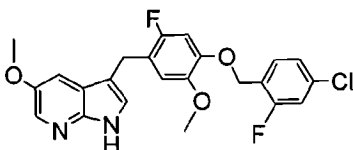
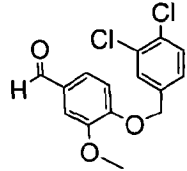
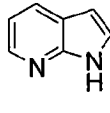
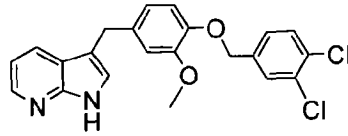
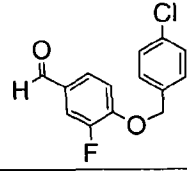
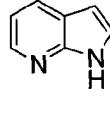
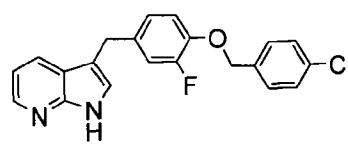
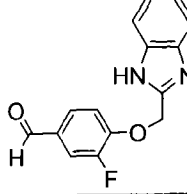
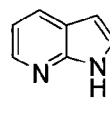
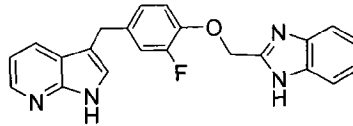
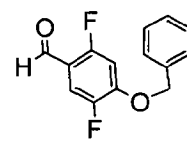
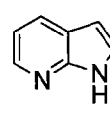
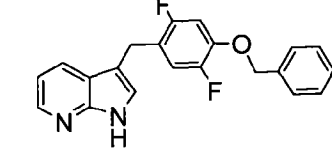
[0907] 3-{2-氟-5-甲氧基-4-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-苄基}-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-2026)。

[0908] 下表表明用于生产目标化合物 (栏 4) 的醛 (栏 2) 和吡啶 (栏 3)。栏 1 提供了化合物的编号及栏 5 提供了观测质量。

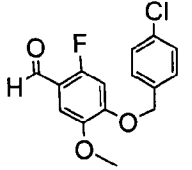
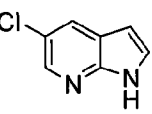
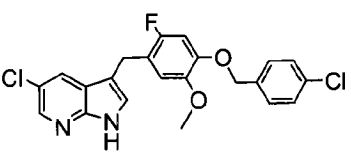
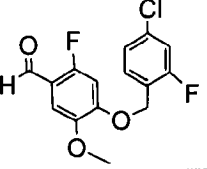
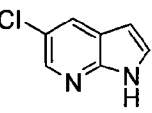
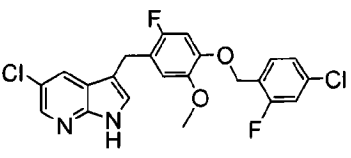
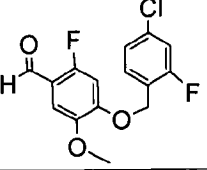
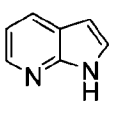
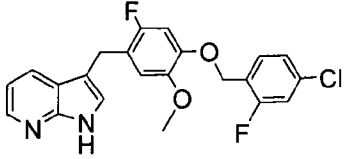
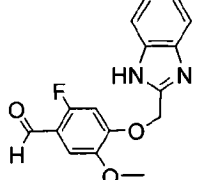
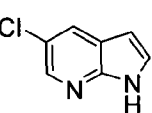
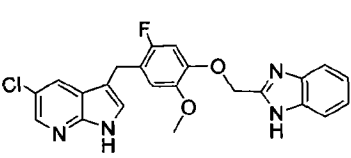
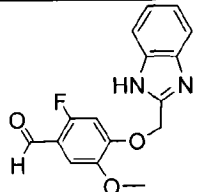
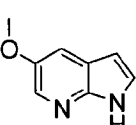
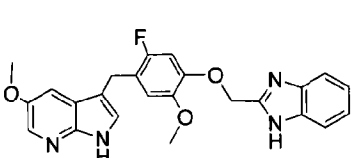
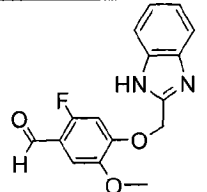
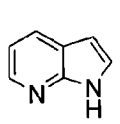
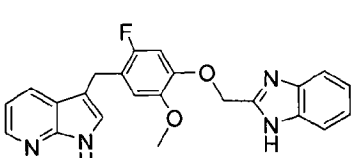
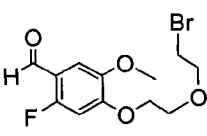
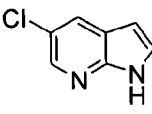
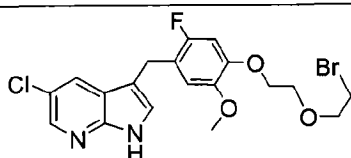
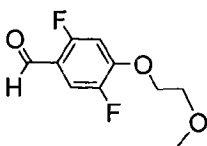
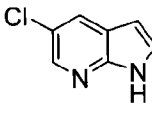
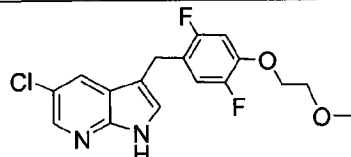
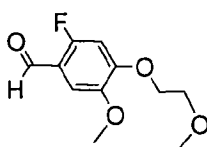
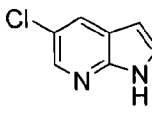
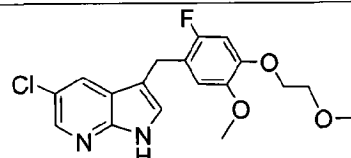
[0909]

	醛	吡啶	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1721				413.2
P-1797				451.3
P-1821				457.4

[0910]

	醛	吡啶	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1844				397.2
P-1849				432.4
P-1851				
P-1870				385.4
P-1885				445.3
P-1886				413.3
P-1896				367.3
P-1899				373.4
P-1901				351.4

[0911]

	醛	吡啶	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1970				431.2
P-1972				449.2
P-1973				415.3
P-1976				437.3
P-1977				433.4
P-1978				403.4
P-1984				457.4 459.4
P-1986				353.4
P-1990				365.3

[0912]

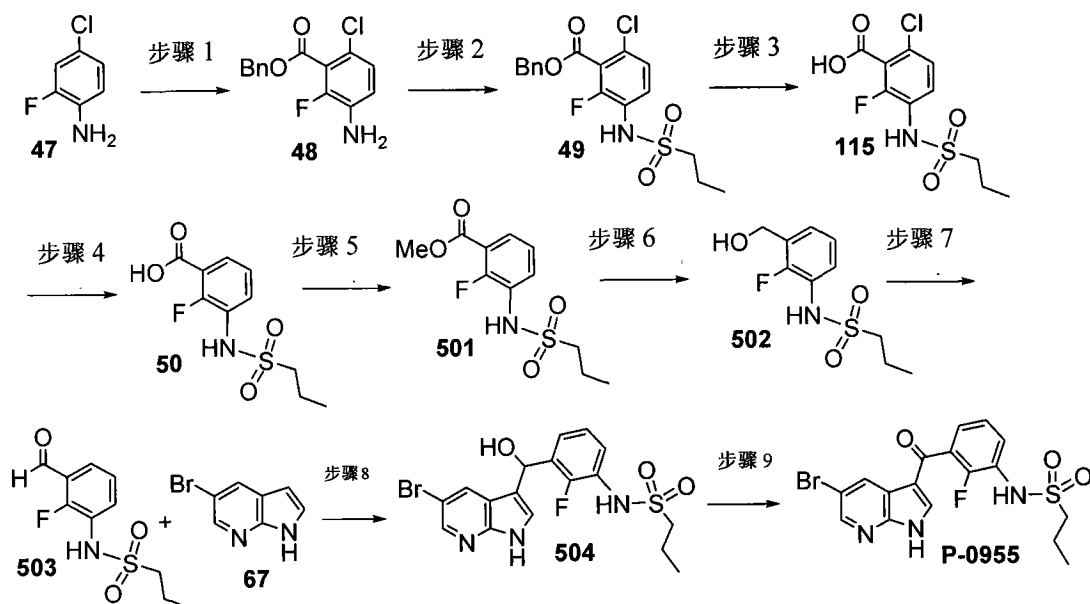
	醛	吡啶	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-2004				420.4
P-2002				409.3
P-2022				438.1
P-2025				405.2
P-2026				373.2

[0913] 实施例 19: 丙烷-1-磺酸 [3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-2-氟-苯基]-酰胺 P-0955 及相关化合物的合成

[0914] 如方案 37 所示, 作为实施例 2 方法的可选方法, 化合物 P-0955 是从 4-氯-2-氟-苯胺 47 中九步合成的。

[0915] 方案 37

[0916]



[0917] 步骤 1-3-氨基-6-氯-2-氟-苯甲酸苄酯 (48) 的制备:

[0918] 向在氮气氛下用干冰 / 丙酮浴冷却的四氢呋喃 (300mL) 中的 4-氯-2-氟-苯胺 (47, 63.0mL, 57.0mmol) 中慢慢加入正丁基锂 (己烷中 2.50M, 24.4mL)。20 分钟后, 向反应慢慢加入溶解在四氢呋喃 (40.0mL) 中的 1,2-双-(氯-二甲基-硅烷基)-乙烷 (12.9g, 60.0mmol)。1 小时后, 向该反应中慢慢加入正丁基锂 (己烷中 2.50M, 25.0mL)。该反应在 -78°C 下被搅拌 20 分钟, 然后使其在 60 分钟内升至室温。将该反应冷却至 -78°C , 接着慢慢加入正丁基锂 (己烷中 2.50M, 26.0mL)。80 分钟后, 向该反应中加入氯甲酸苄酯 (10.0mL, 70.0mmol)。反应混合物在 -78°C 下搅拌过夜, 接着加入水 (80mL) 和浓盐酸 (25mL)。使反应升至室温, 保持 2 小时。分离有机层。水层用碳酸钾进行碱化, 并用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 并用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩。期望的化合物用硅胶柱层析 (乙酸乙酯 / 己烷 20%) 进行分离, 得到无色油 (48, 12.5g, 78.3%)。MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 280.0$ 。

[0919] 步骤 2-6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸苄酯 (49) 的制备:

[0920] 向二氯甲烷 (28mL) 中的 3-氨基-6-氯-2-氟-苯甲酸苄酯 (48, 1.20g, 4.3mmol) 中加入吡啶 (0.52mL, 6.4mmol) 和丙磺酰氯 (0.685g, 4.8mmol)。该反应在室温下搅拌过夜, 然后倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩。期望的化合物用硅胶柱层析进行分离, 得到无色油 (49, 960mg, 58.0%)。MS (ESI) $[\text{M}-\text{H}]^{-} = 384.1$ 。

[0921] 步骤 3-6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸 (115) 的制备:

[0922] 向四氢呋喃 (100mL) 中的 6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸苄酯 (49, 6.00g, 15.6mmol) 中加入 1M 氢氧化钾水溶液 (100mL)。反应被加热回流过夜。该反应被倒入水中, 用 1N 的盐酸酸化至 pH 2, 并用乙酸乙酯萃取。有机部分在无水硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩, 以得到白色固体 115 (3.95g, 85.8%)。

[0923] 步骤 4-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸 (50) 的制备:

[0924] 向甲醇 (10mL) 中的 6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸 (115, 0.69g, 2.3mmol) 中加入 20% 的碳载氢氧化钡 (200mg)。反应在氢气、50psi 下被搅拌 2 小时。该反应被过滤并浓缩, 得到白色固体 50, 其被用于下一步。MS (ESI) $[\text{M}-\text{H}]^{-} = 260.1$ 。

[0925] 步骤 5-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸甲酯 (501) 的制备:

[0926] 在氮气氛下向二氯甲烷 (100mL) 中的 2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸 (50, 5.05g, 0.0193mol) 中加入 N,N-二甲基甲酰胺 (0.075mL, 0.97mmol)。将反应用冰 / 水冷却, 接着慢慢加入草酰氯 (2.00M, 在二氯甲烷中, 10.8mL, 21.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 3.0 小时。该反应用冰 / 水冷却, 接着慢慢加入甲醇 (36.0mL, 0.89mol)。该反应在室温下被搅拌过夜。浓缩反应, 并通过硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中的 30% 乙酸乙酯洗脱, 得到粗制白色固体 4.0g。

[0927] 步骤 6-丙烷-1-磺酸 2-氟-3-羟甲基苯基)-酰胺 (502) 的制备:

[0928] 在氮气氛下室温下向四氢呋喃 (133mL) 中的 2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸甲酯 (501, 3.80g, 13.8mmol) 中加入四氢锂铝 (lithiumtetrahydroaluminate) (四氢呋喃中 1.00M, 20.0mL, 20.0mmol)。该反应在室温下被搅拌 8 小时, 接着加入 10g $\text{NaSO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 。12 小时后, 将反应过滤, 浓缩, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用二氯甲烷中的 5%

甲醇洗脱,得到白色固体 (502, 3.0g, 87.9%)。

[0929] 步骤 7- 丙烷 -1- 磺酸 2- 氟 -3- 甲酰基 - 苯基 - 酰胺 (503) 的制备:

[0930] 向四氢呋喃 (5.0mL) 中的丙烷 -1- 磺酸 (2- 氟 -3- 羟甲基 - 苯基) - 酰胺 (502, 0.20g, 0.81mmol) 中加入戴斯 - 马丁 periodinane (0.377g, 0.89mmol)。该反应在室温下被搅拌 10 分钟,然后倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层经无水硫酸钠干燥,并过滤。浓缩滤液,并通过硅胶柱层析提纯,所述硅胶柱层析用己烷中的 20% 乙酸乙酯洗脱,得到白色固体 (503, 100mg, 50.0%)。MS (ESI) $[M-H]^+ = 244.1$ 。

[0931] 步骤 8- 丙烷 -1- 磺酸 {3-[(5- 溴 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 基) - 羟基 - 甲基] - 2- 氟 - 苯基} - 酰胺 (504) 的制备

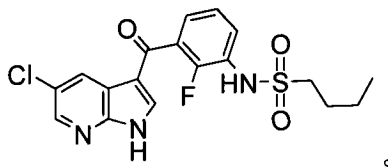
[0932] 在氮气氛围下向甲醇 (28mL) 中的 5- 溴 -7- 吡啶 67 (312mg, 1.58mmol) 中加入丙烷 -1- 磺酸 (2- 氟 -3- 甲酰基 - 苯基) - 酰胺 (503, 370mg, 1.5mmol) 和氢氧化钾 (422.8mg, 7.5mmol)。该反应在室温下被搅拌过夜,然后倒入水中并用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液,并通过硅胶柱层析提纯,所述硅胶柱层析用己烷中的 20% 乙酸乙酯洗脱,得到白色固体状的期望化合物 (504, 300mg, 45.0%)。

[0933] 步骤 9- 丙烷 -1- 磺酸 [3-(5- 溴 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 羰基) - 2,4- 二氟 - 苯基] - 酰胺 (P-0955) 的制备

[0934] 向用冰 / 水冷却的四氢呋喃 (25.0mL) 中的丙烷 -1- 磺酸 {3-[(5- 溴 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 基) - 羟基 - 甲基] - 2- 氟 - 苯基} - 酰胺 (504, 0.650g, 1.47mmol) 中加入戴斯 - 马丁 periodinane (0.748g, 1.76mmol)。该反应在室温下被搅拌 15 分钟。该反应被倒入含有硫代硫酸钠和碳酸钾的水中并用乙酸乙酯萃取。有机层经无水硫酸钠干燥,并过滤。浓缩滤液,并通过硅胶柱层析提纯,所述硅胶柱层析用己烷中的 20% 乙酸乙酯洗脱,得到白色固体 (P-0955, 0.35g, 54.1%)。MS (ESI) $[M-H]^+ = 460.0, 462.0$ 。

[0935] 采用方案 37 的方法,在步骤 1 中用丁烷 -1- 磺酰氯取代丙烷 -2- 磺酰氯,并且在步骤 8 中用 5- 氯 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 80 (参见实施例 9) 取代 5- 溴 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 67,制备丁烷 -1- 磺酸 [3-(5- 氯 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 羰基) - 2- 氟 - 苯基] - 酰胺 P-1250

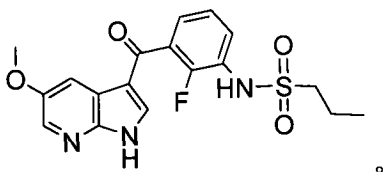
[0936]



[0937] MS (ESI) $[M-H]^+ = 408.1$ 。

[0938] 采用方案 37 的方法,在步骤 8 中用 5- 甲氧基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 104 (参见实施例 16) 取代 5- 溴 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 67,制备丙烷 -1- 磺酸 [2- 氟 -3-(5- 甲氧基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 羰基) - 苯基] - 酰胺 P-1256

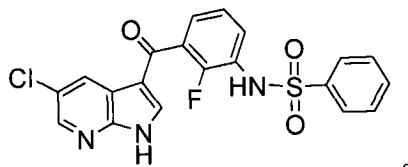
[0939]



[0940] MS(ESI) $[M-H]^+ = 390.1$ 。

[0941] 采用方案 37 的方法, 在步骤 1 中用苯磺酰氯取代丙烷-2-磺酰氯, 并且在步骤 8 中用 5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 80 (参见实施例 9) 取代 5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 67, 制备 N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]-苯磺酰胺 P-1255

[0942]



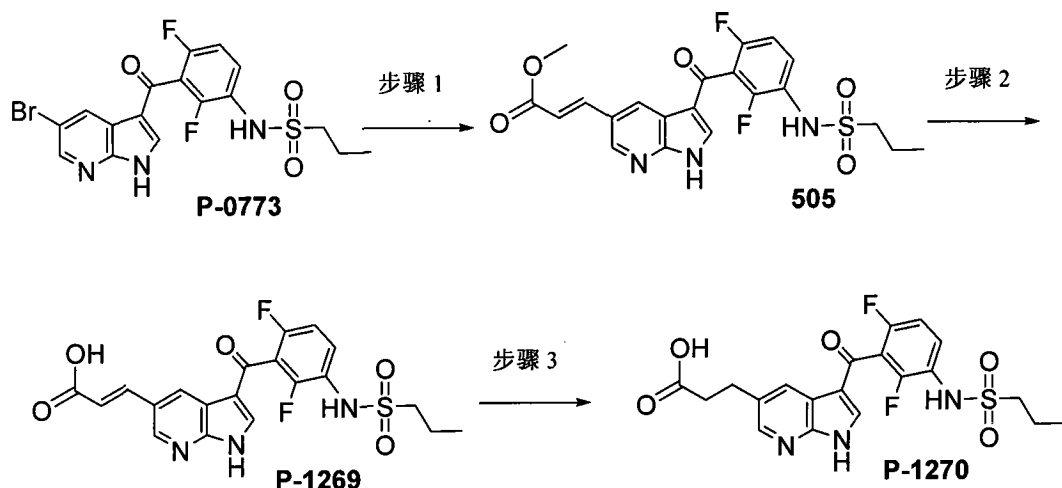
[0943] MS(ESI) $[M-H]^+ = 428.0$ 。

[0944] 实施例 20 : 3-3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基-丙酸 P-1270 的合成

[0945] 如方案 38 所示, 化合物 P-1270 是从丙烷-1-磺酸 [3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-酰胺 P-0773 在三个步骤中合成的。

[0946] 方案 38

[0947]



[0948] 步骤 1-(E)-3-3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基-丙烯酸甲酯 (505) 的制备:

[0949] 在氮气氛围下向 N,N-二甲基甲酰胺 (4.0mL) 中的丙烷-1-磺酸 [3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-酰胺 (P-0773, 125.0mg, 0.27mmol, 如实施例 4 中所述制备) 中加入乙酸钡 (15mg, 0.068mmol)、三苯膦 (36mg, 0.14mmol)、丙烯酸甲酯 (0.098mL, 1.1mmol) 和三乙胺 (0.114mL, 0.82mmol)。该反应在 140℃ 下被搅拌过夜, 然后倒入水中, 用水酸化并用乙酸乙酯萃取。向二氯甲烷 (5.0mL) 中的滤液中加入 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯 (0.50mL, 3.0mmol)。该反应在室温下被搅拌 3 小时。浓缩反应, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中的 30% 乙酸乙酯洗脱, 得到淡黄色油, 其被直接用于下一步。

[0950] 步骤 2-3-3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基-丙烯酸 (P-1269) 的制备:

[0951] 向四氢呋喃 (5.0mL) 和水 (1.50mL) 中的 (E)-3-3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基-丙烯酸甲酯 (100.0mg, 0.22mmol) 中加入氢氧化锂 (21mg, 0.86mmol)。该反应在室温下被搅拌过夜。该反应被倒入水中, 用 1N HCl 酸化至 pH 大约 1, 然后用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液, 并通过硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中的 20% 乙酸乙酯洗脱, 得到白色固体 (P-1269, 30mg)。MS (ESI) $[M-H]^+ = 448.0$ 。

[0952] 步骤 3-3-3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基-丙酸 (P-1270) 的制备:

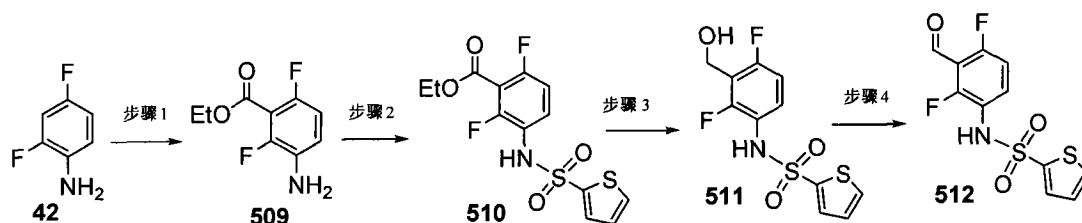
[0953] 在氢气氛下向甲醇 (5.0mL) 中的 3-3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基-丙烯酸 (P-1269, 20.0mg, 0.045mmol) 中加入 20% Pd(OH)₂/C (10mg)。该反应在室温下被搅拌 2 小时。反应混合物被过滤、浓缩并通过硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用二氯甲烷中的 10% 甲醇洗脱, 得到白色固体 (P-1270, 8.8mg)。MS (ESI) $[M-H]^+ = 450.1$ 。

[0954] 实施例 21: 噻吩-2-磺酸 (2,4-二氟-3-甲酰基-苯基)-酰胺 508 的合成

[0955] 如方案 39 所示, 化合物 512 从 2,4-二氟苯胺 42 在四步骤中合成。

[0956] 方案 39

[0957]



[0958] 步骤 1-3-氨基-4,2-二氟-苯甲酸乙酯 (509) 的制备:

[0959] 向在氮气氛下用干冰/丙酮浴冷却的四氢呋喃 (300mL) 中的 4,2-二氟-苯胺 (42, 6.30mL, 57.0mmol) 中慢慢加入正丁基锂 (己烷中 2.50M, 24.4mL)。20 分钟后, 向该反应中慢慢加入溶解在四氢呋喃 (40.0mL) 中的 1,2-双(氯-二甲基-硅烷基)-乙烷 (12.9g, 60.0mmol)。1 小时后, 向该反应中慢慢加入正丁基锂 (己烷中 2.50M, 25.0mL)。该反应在 -78℃ 下被搅拌 20 分钟, 并使其在 60 分钟内升至室温。该反应被冷却至 -78℃, 接着慢慢加入正丁基锂 (己烷中 2.50M, 26.0mL)。80 分钟之后, 向反应中加入氯甲酸乙酯 (6.69mL, 70.0mmol)。反应混合物在 -78℃ 下被搅拌过夜, 接着加入水 (80mL) 和浓盐酸 (25mL)。使反应升至室温, 保持 2 小时。分离有机层。水层用碳酸钾碱化, 并用乙酸乙酯萃取。合并有机层并用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤和浓缩。期望的化合物通过硅胶柱层析 (乙酸乙酯/己烷 20%) 进行分离, 得到无色油 (509, 4.6g, 39%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 218.1$ 。

[0960] 步骤 2-2,6-二氟-3-(噻吩-2-磺酰氨基)-苯甲酸乙酯 (510) 的制备:

[0961] 向二氯甲烷 (28mL) 中的 3-氨基-2,4-二氟-苯甲酸乙酯 (509, 1.20g, 5.93mmol) 中加入吡啶 (0.52mL, 6.4mmol) 和噻吩-2-磺酰氯 (0.97g, 5.38mmol)。该反应在室温下搅拌过夜, 然后倒入水中并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩。期望的化合物通过硅胶柱层析 (乙酸乙酯/己烷 20%) 进行分离, 得到无色油 (510, 1.2g, 65.0%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 348.2$ 。

[0962] 步骤 3- 噻吩 -2- 磺酸 (2,4- 二氟 -3- 羟甲基 - 苯基) - 酰胺 (511) 的制备:

[0963] 在氮气气氛中室温下向四氢呋喃 (25.0mL) 中的 2,6- 二氟 -3-(噻吩 -2- 磺酰氨基) - 苯甲酸乙酯 (510, 1.6g, 3.5mmol) 中加入四氢锂铝 (四氢呋喃中 1.00M, 8.80mL, 8.08mmol)。该反应在室温下搅拌 8 小时, 接着加入 10gNaSO₄·10H₂O。12 小时后, 将反应过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱层析进行提纯, 所述硅胶柱层析用二氯甲烷中的 5% 甲醇洗脱, 得到白色固体 (511, 300.0mg, 21.0%)。

[0964] 步骤 4- 噻吩 -2- 磺酸 (2,4- 二氟 -3- 甲酰基 - 苯基) - 酰胺 (512) 的制备:

[0965] 向四氢呋喃 (5.0mL) 中的噻吩 -2- 磺酸 (2,4- 二氟 -3- 羟甲基 - 苯基) - 酰胺 (511, 0.46g, 1.52mmol) 中加入戴斯 - 马丁 periodinane (0.71mg, 1.67mmol)。该反应在室温下搅拌 10 分钟, 然后倒入水中并用乙酸乙酯萃取。12 小时后, 有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液, 并通过硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中的 20% 乙酸乙酯洗脱, 得到白色固体 (512, 100mg, 21%)。MS (ESI) [M+H]⁺ = 304.2。

[0966] 采用方案 39 的方法, 在步骤 2 中用噻吩 -3- 磺酰氯取代噻吩 -2- 磺酰氯, 制备噻吩 -3- 磺酸 (2,4- 二氟 -3- 甲酰基 - 苯基) - 酰胺 513

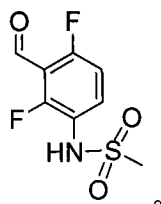
[0967]



[0968] MS (ESI) [M+H]⁺ = 304.2。

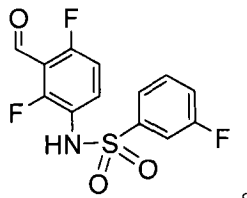
[0969] 采用方案 39 的方法, 在步骤 2 中用甲磺酰氯取代噻吩 -2- 磺酰氯, 制备 N-(2,4- 二氟 -3- 甲酰基 - 苯基) - 甲磺酰胺 577

[0970]



[0971] 采用方案 39 的方法, 在步骤 2 中用 3- 氟 - 苯磺酰氯取代噻吩 -2- 磺酰氯, 制备 N-(2,4- 二氟 -3- 甲酰基 - 苯基) - 3- 氟 - 苯磺酰胺 578

[0972]

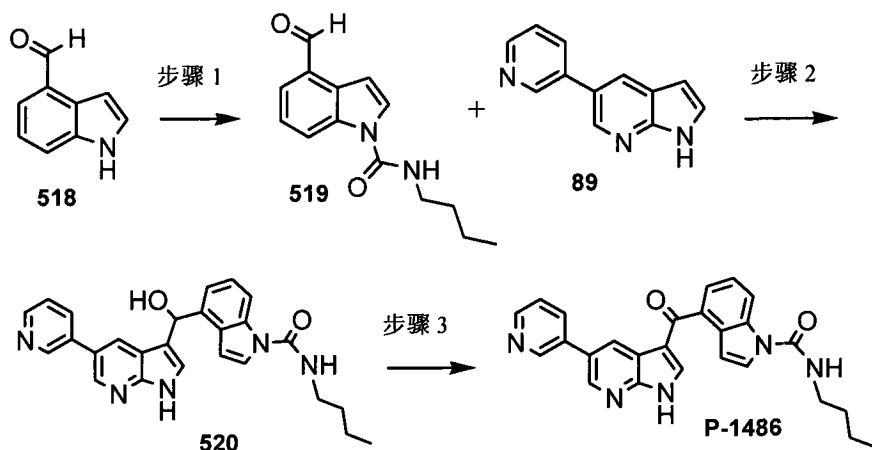


[0973] 实施例 22 : 4-(5- 吡啶 -3- 基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 羰基) - 吡啶 -1- 羧酸丁酰胺 P-1486 及相关化合物的合成

[0974] 如方案 41 所示, 化合物 P-1486 从 1H- 吡啶 -4- 甲醛 518 在三步骤中合成。

[0975] 方案 41

[0976]



[0977] 步骤 1-4-甲酰基-吡咯-1-羧酸丁酰胺 (519) 的制备:

[0978] 向乙腈 (20mL) 中的 1H-吡咯-4-甲醛 (518, 1.57g, 10.8mmol) 中加入异氰酸根合丁烷 (1.81mL, 16.2mmol), 接着加入 4-二甲氨基吡啶 (130mg, 1.1mmol)。该反应被回流 48 小时。反应溶液用 1M HCl (水溶液) 猝灭并用乙酸乙酯萃取。有机层用碳酸氢钠和盐水洗涤, 在无水硫酸镁上干燥, 过滤并浓缩, 得到淡黄色固体 (519, 2.62g, 45%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 245.2$ 。

[0979] 步骤 2-4-[羟基-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基)-甲基]-吡咯-1-羧酸丁酰胺 (520) 的制备:

[0980] 向甲醇 (2mL) 中的 5-吡啶-3-基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (89, 51mg, 0.26mmol, 如实施例 17 中所述制备) 中加入 4-甲酰基-吡咯-1-羧酸丁酰胺 (519, 84mg, 0.34mmol) 和氢氧化钾 (44mg, 0.78mmol)。该反应在室温下搅拌过夜。该反应被倒入水中并用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗涤, 在无水硫酸镁上干燥, 过滤并浓缩。期望的化合物用硅胶柱层析进行分离, 得到灰白色固体 (520, 7mg, 6%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 440.3$ 。

[0981] 步骤 3-4-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基)-吡咯-1-羧酸丁酰胺 (P-1486) 的制备:

[0982] 向四氢呋喃 (1mL) 中的 4-[羟基-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基)-甲基]-吡咯-1-羧酸丁酰胺 (520, 7mg, 0.016mmol) 中加入戴斯-马丁 periodinane (7.4mg, 0.017mmol)。该反应在室温下搅拌 30 分钟, 然后被倒入水中并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和碳酸氢钠和盐水进行洗涤, 在无水硫酸镁上干燥, 过滤并浓缩。期望的化合物用制备型 HPLC 进行提纯, 其使用缓冲液 A (5% 乙腈、95% 水、0.1% 甲酸) 和缓冲液 B (95% 乙腈、5% 水、0.1% 甲酸) 的梯度。P-1486 被分离, 为绒毛状白色固体 (2.8mg, 40%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 438.3$ 。

[0983] 采用方案 41 的方法, 在步骤 1 中任选地用合适的异氰酸酯取代 1-异氰酸根合丁烷, 并且在步骤 2 中任选地用合适的 7-吡啶取代 5-吡啶-3-基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 89, 制备另外的化合物。该吡啶是购买的或如实施例 16 和 17 中所述制备的。按照这种方法制备了下列化合物:

[0984] 4-(5-苯基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基)-吡咯-1-羧酸丁酰胺 (P-1576)、

[0985] 4-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基]-吡咯-1-羧酸丁酰胺 (P-1602)、

[0986] 4-(5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-吡啶-1-羧酸苯甲酰胺 (P-1611)、

[0987] 4-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-吡啶-1-羧酸苯甲酰胺 (P-1618)、

[0988] 4-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-吡啶-1-羧酸丁酰胺 (P-1687)、

[0989] 4-[5-(4-氨基磺酰-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-吡啶-1-羧酸丁酰胺 (P-1854)、

[0990] 4-[5-(3-氨基磺酰-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-吡啶-1-羧酸丁酰胺 (P-1858)、

[0991] 4-[5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-吡啶-1-羧酸丁酰胺 (P-1860)、

[0992] 4-(5-嘧啶-5-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-吡啶-1-羧酸丁酰胺 (P-1862)、

[0993] 4-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-吡啶-1-羧酸丁酰胺 (P-1875) 和

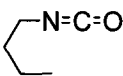
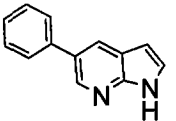
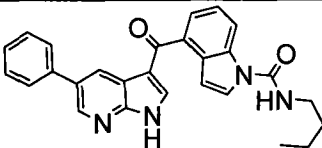
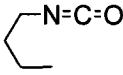
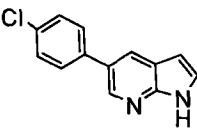
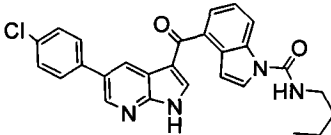
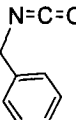
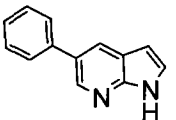
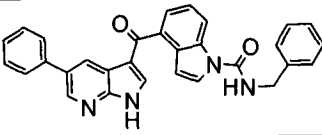
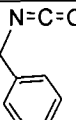
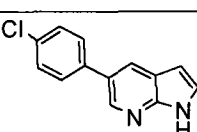
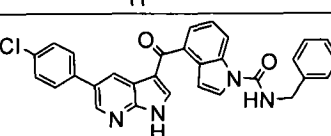
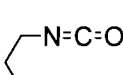
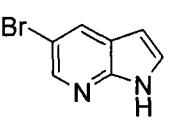
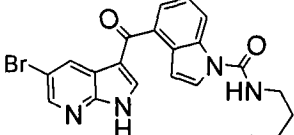
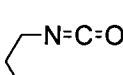
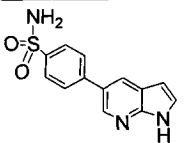
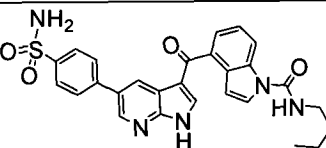
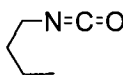
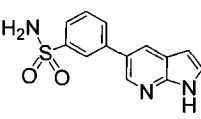
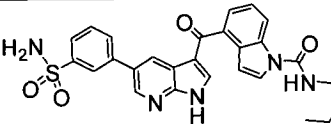
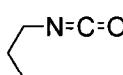
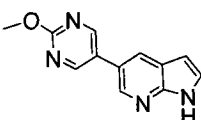
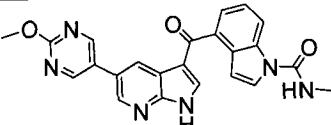
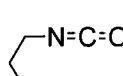
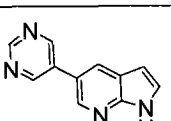
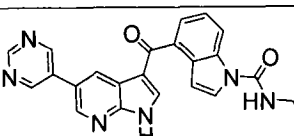
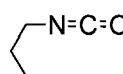
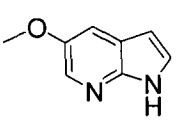
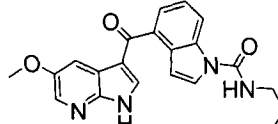
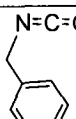
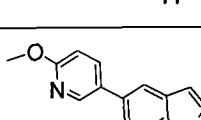
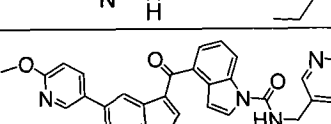
[0994] 4-[5-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-吡啶-1-羧酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺 (P-1887)。

[0995] 下表表明步骤 1 中所使用的异氰酸酯(栏 2)和步骤 2 中所使用的 7-吡啶(栏 3),以产生目标化合物(栏 4)。栏 1 提供了化合物的编号及栏 5 提供了观测质量。

[0996]

	异氰酸酯	吡啶	化合物	MS (ESI) $[M+H]^+$ 观测值
--	------	----	-----	------------------------

[0997]

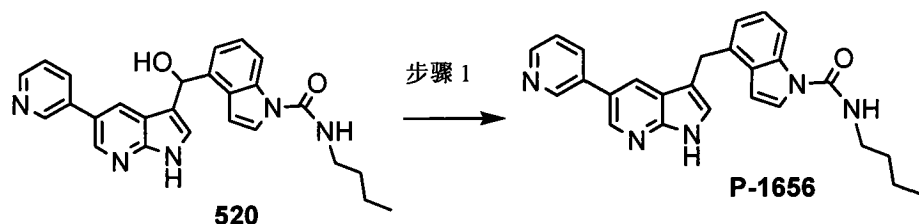
	异氰酸酯	吡啶	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1576				437.3
P-1602				471.2
P-1611				471.3
P-1618				505.2
P-1687				439.2 441.2
P-1854				514.2 [M-H] ⁺
P-1858				516.2
P-1860				469.3
P-1862				439.3
P-1875				391.4
P-1887				503.4

[0998] 方案 41 步骤 2 的产物能够可选地被反应而形成在吡啶的 3 位上带有亚甲基连接体的对应化合物。举例来说,如方案 41a 所示,4-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-1-羧酸丁酰胺 P-1656 从 4-[羟基-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并

[2,3-b] 吡啶 -3-基)-甲基]-吡咯-1-羧酸丁酰胺 520 制备而得。

[0999] 方案 41a

[1000]

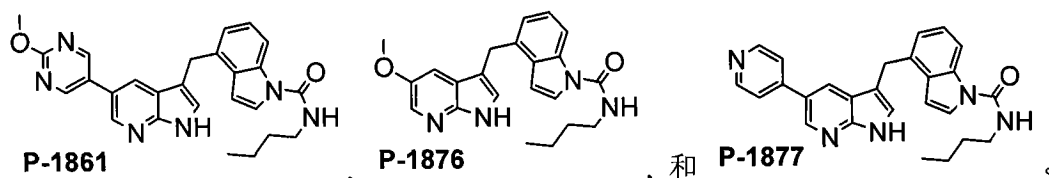


[1001] 步骤 1-4-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡咯-1-羧酸丁酰胺 (P-1656) 的制备:

[1002] 4-[羟基-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-吡咯-1-羧酸丁酰胺 (520, 18mg, 0.041mmol)、三氟乙酸 (0.5mL)、三乙基硅烷 (1mL) 和乙腈 (8mL) 的混合物被回流 4 小时。将反应倒入水中并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。期望的化合物用制备型 HPLC 进行提纯, 其使用缓冲液 A (5% 乙腈、95% 水、0.1% 甲酸) 和缓冲液 B (95% 乙腈、5% 水、0.1% 甲酸) 的梯度。P-1656 被分离, 为灰白色固体 (4.8mg, 28%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 424.2$ 。

[1003] 按照方案 41a 的方法, 使方案 41 步骤 2 中对应的羟基-甲基衍生物发生反应, 制备了 4-[5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-吡咯-1-羧酸丁酰胺 P-1861、4-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡咯-1-羧酸丁酰胺 P-1876 和 4-(5-吡啶-4-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡咯-1-羧酸丁酰胺 P-1877, 其结构显示如下。

[1004]

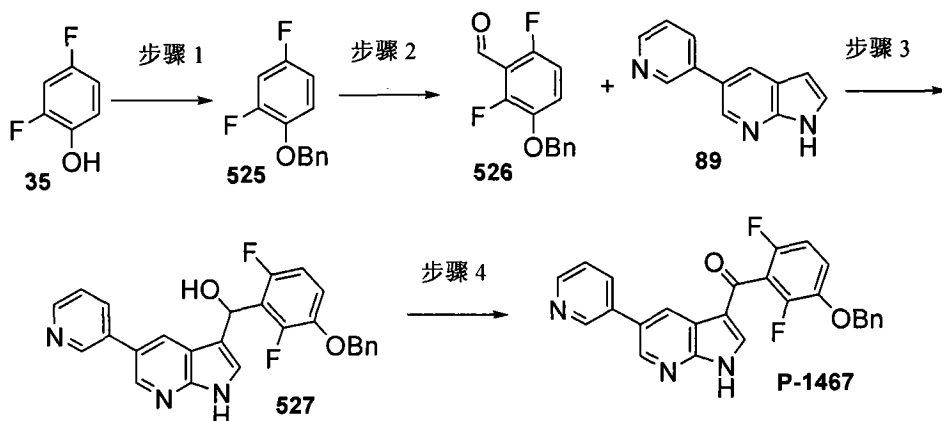


[1005] 实施例 23: (3-苄氧基-2,6-二氟-苯基)-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 P-1467 及相关化合物的合成

[1006] 如方案 43 所示, 化合物 P-1467 从 2,4-二氟苯酚 35 在四步中合成。

[1007] 方案 43

[1008]



[1009] 步骤 1-1- 苄氧基 -2,4- 二氟 - 苯 (525) 的制备 :

[1010] 在氮气氛下向 N, N- 二甲基甲酰胺 (50.0mL) 中的 2,4- 二氟苯酚 (35,7.60g, 0.0584mol) 中加入苄基溴 (8.0mL, 0.067mol) 和碳酸钾 (9.00g, 0.0651mol)。该反应在室温下搅拌过夜。将反应倒入水中并用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液, 并通过硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中的 20% 乙酸乙酯洗脱, 得到白色固体的化合物 (525, 3.20g, 25%)。

[1011] 步骤 2-3- 苄氧基 -2,6- 二氟 - 苯甲醛 (526) 的制备 :

[1012] 向在氮气氛下并用干冰 / 丙酮冷却的四氢呋喃 (48mL) 中的 1- 苄氧基 -2,4- 二氟 - 苯 (525, 3.00g, 13.6mmol) 中加入正丁基锂 (己烷中 1.60M, 8.94mL)。20 分钟后, 向该反应中加入 N, N- 二甲基甲酰胺 (1.46mL, 0.0189mol)。再过 20 分钟后, 将烧瓶在室温下搅拌 30 分钟。将反应混合物倒入水中, 酸化至 pH = 1, 并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 浓缩, 并且用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中的 30% 乙酸乙酯洗脱, 得到黄色固体的化合物 (526, 2.5g, 74%)。

[1013] 步骤 3-(3- 苄氧基 2,6- 二氟 - 苯基)-(5- 吡啶 -3- 基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 基)- 甲醇 (527) 的制备 :

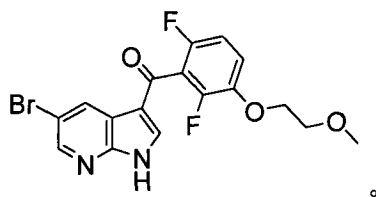
[1014] 在氮气氛下向甲醇 (20.0mL) 中的 5- 吡啶 -3- 基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (89, 750.0mg, 0.003842mol, 如实施例 17 所制备) 中加入 3- 苄氧基 -2,6- 二氟 - 苯甲醛 (526, 1.12g, 4.5mmol) 和氢氧化钾 (1.50g, 0.0267mol)。将反应在室温下搅拌过夜, 然后被倒入水中, 用 1N HCl 酸化至 pH 大约 2, 并用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液, 并通过硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中的 20% 乙酸乙酯洗脱, 得到该化合物 (527, 700mg, 35%)。

[1015] 步骤 4-(3- 苄氧基 -2,6- 二氟 - 苯基)-(5- 吡啶 -3- 基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 基)- 甲酮 (P-1467) 的制备 :

[1016] 向四氢呋喃 (10.0mL) 中的 (3- 苄氧基 -2,6- 二氟 - 苯基)-(5- 吡啶 -3- 基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 基)- 甲醇 (527, 300.0mg, 0.68mmol) 中加入戴斯 - 马丁 periodinane (344mg, 0.81mmol)。该反应在室温下搅拌 10 分钟。反应混合物用硅石浓缩, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用二氯甲烷中的 10% 甲醇洗脱, 得到该化合物 (P-1467, 240mg, 80%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 442.2$ 。

[1017] 采用方案 43 的方法, 在步骤 1 中用 1- 溴 -2- 甲氧基 - 乙烷取代苄基溴, 并且在步骤 3 中用 5- 溴 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (67) 取代 5- 吡啶 -3- 基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶, 制备 (5- 溴 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 基)-[2,6- 二氟 -3-(2- 甲氧基 - 乙氧基)- 苯基]- 甲酮 P-1453

[1018]

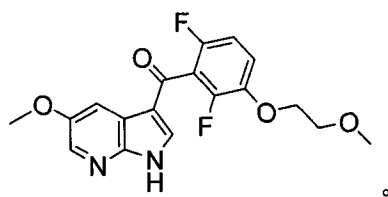


[1019] MS (ESI) $[M+H]^+ = 410.1, 412.1$ 。

[1020] 采用方案 43 的方法, 在步骤 1 中用 1- 溴 -2- 甲氧基 - 乙烷取代苄基溴, 并且在

步骤3中用5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(104,如实施例22所制备)取代5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶,制备[2,6-二氟-3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 P-1584

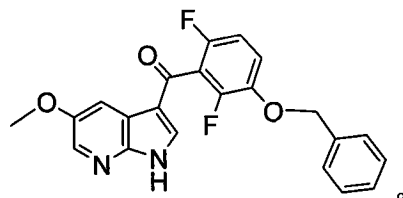
[1021]



[1022] MS(ESI) $[M+H]^+ = 363.2$ 。

[1023] 采用方案43的方法,在步骤3中用5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(104,如实施例16所制备)取代5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶,制备(3-苄氧基-2,6-二氟-苯基)-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 P-1597

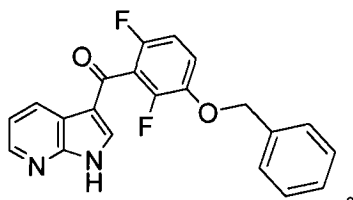
[1024]



[1025] MS(ESI) $[M+H]^+ = 395.2$ 。

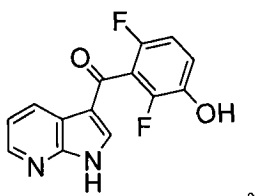
[1026] 采用方案43的方法,用7-吡啶取代5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶,制备(3-苄氧基-2,6-二氟-苯基)-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 P-1802

[1027]



[1028] 向甲醇(70mL)和四氢呋喃(30mL)中的(3-苄氧基-2,6-二氟-苯基)-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(P-1802,0.5g,1.37mol)中加入碳载钯(120mg,10% wt.,0.58mol)。混合物在氢化(60psi)下搅拌六小时。去除溶剂后,残余物在真空下干燥,其提供白色固体(2,6-二氟-3-羟基-苯基)-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 651(363mg,96%)。

[1029]



[1030] MS(ESI) $[M+H]^+ = 275.36$ 。

[1031] 按照方案43步骤3和步骤4,在步骤3中用合适的醛取代3-苄氧基-2,6-二氟-苯甲醛 526和/或用合适的吡啶取代吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 89,制备另外的

化合物。所用的吡啶啉是如实施例 9 或 16 中所述合成的。所用的醛是如实施例 5 或 21 中所述合成的。按照这种方法制备了下列化合物：

[1032] N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-4-三氟甲基-苯磺酰胺 (P-1541)、

[1033] N-[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-4-三氟甲基-苯磺酰胺 (P-1542)、

[1034] N-[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-氟-苯磺酰胺 (P-1581)、

[1035] N-[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-4-氟-苯磺酰胺 (P-1582)、

[1036] N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-氟-苯磺酰胺 (P-1583)、

[1037] N-[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-三氟甲基-苯磺酰胺 (P-1598)、

[1038] N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-三氟甲基-苯磺酰胺 (P-1599)、

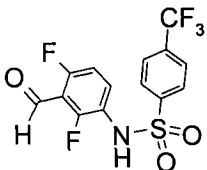
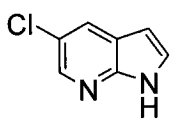
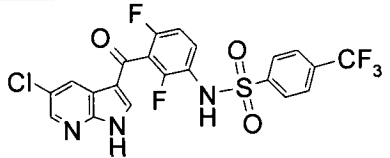
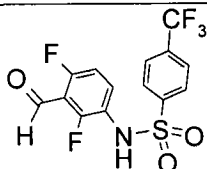
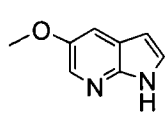
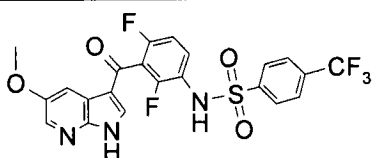
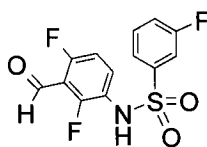
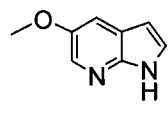
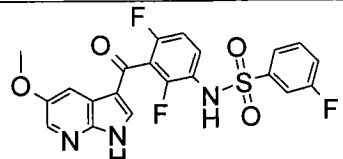
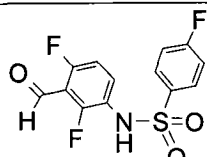
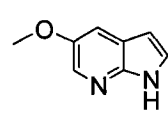
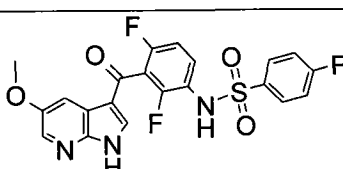
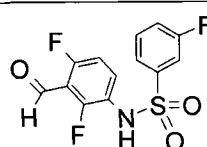
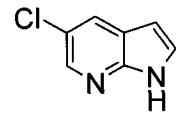
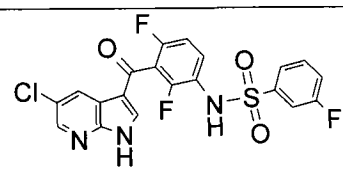
[1039] (5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-{2-氟-5-甲氧基-4-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-苯基}-甲酮 (P-2003)、

[1040] (4-苄氧基-2,6-二氟-苯基)-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-2020) 和

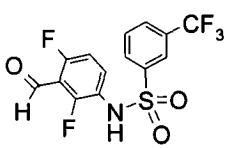
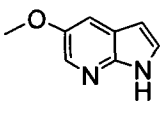
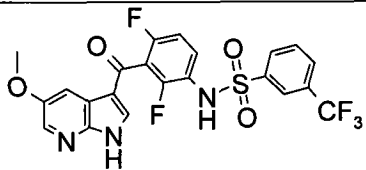
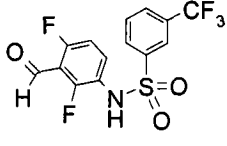
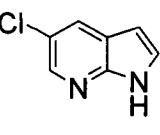
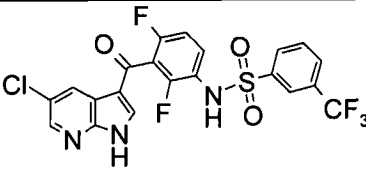
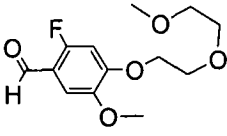
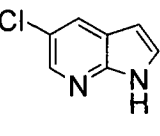
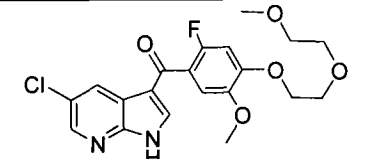
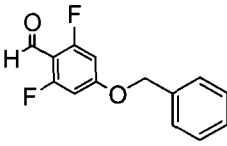
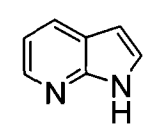
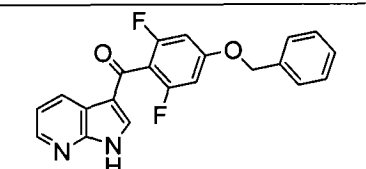
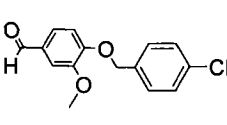
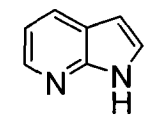
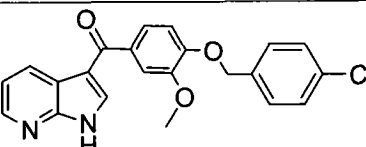
[1041] [4-(4-氯-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-1698)。

[1042] 下表表明用于生产所述目标化合物(栏 4)的醛(栏 2)和吡啶啉(栏 3)。栏 1 提供了化合物的编号及栏 5 提供了观测质量。

[1043]

	醛	吡啶	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1541				516.2
P-1542				512.2
P-1581				462.2
P-1582				462.2
P-1583				466.1

[1044]

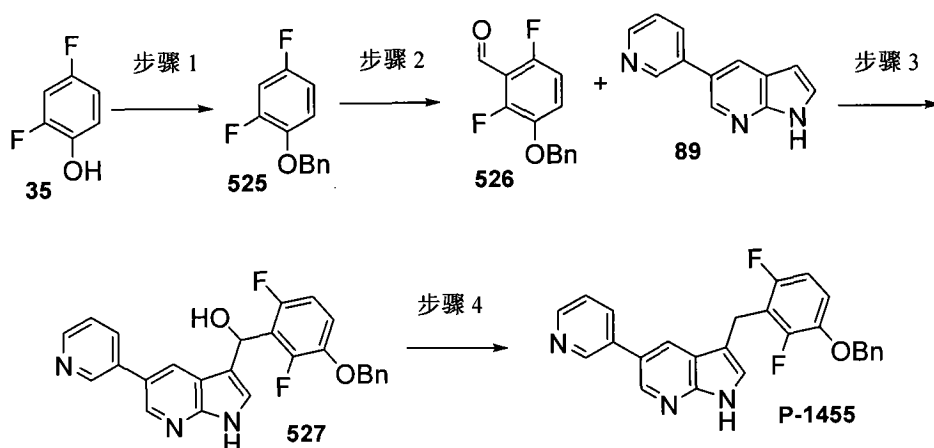
	醛	吡咯	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1598				510.1
P-1599				514.0
P-2003				423.3
P-2020				363.1
P-1698				393.2

[1045] 实施例 24 :3-(3-苄氧基-2,6-二氟-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 P-1455 的合成

[1046] 如方案 43a 所示,化合物 P-1455 从 2,4-二氟苯酚 35 在四步中合成。

[1047] 方案 43a

[1048]



[1049] 步骤 1-3 与方案 43 的步骤 1-3 相同。

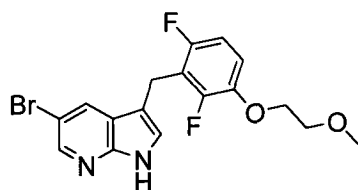
[1050] 步骤 4-3-(3-苄氧基-2,6-二氟-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-1455) 的制备:

[1051] 向乙腈 (29.0mL) 中的 (3-苄氧基-2,6-二氟-苄基)-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯

并 [2,3-b] 吡啶 -3-基) - 甲醇 (527, 580.0mg, 1.3mmol) 中加入三氟乙酸 (1.9mL, 0.025mol) 和三乙基硅烷 (3.9mL, 0.024mol)。将反应在 80℃ 下搅拌 1 小时。该反应被倒入水中, 用 1M 碳酸钾碱化至 pH = 4, 并用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中的 50% 乙酸乙酯洗脱, 得到黄色固体 (P-1455, 530mg)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 428.3$ 。

[1052] 采用方案 43a 的方法, 在步骤 1 中用 1-溴-2-甲氧基-乙烷取代苄基溴, 并且在步骤 3 中用 5-溴-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (67) 取代 5-吡啶-3-基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶, 制备 5-溴-3-[2,6-二氟-3-(2-甲氧基-乙氧基)-苄基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 P-1454

[1053]



[1054] MS (ESI) $[M+H]^+ = 410.1, 412.1$ 。

[1055] 按照方案 43a 步骤 3 和步骤 4, 在步骤 3 中用合适的醛代替 3-苄氧基-2,6-二氟-苯甲醛 526 和 / 或用合适的吡啶 (参见实施例 9 或实施例 16) 代替吡啶-3-基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 89, 制备另外的化合物。按照这种方法制备了下列化合物:

[1056] N-[2,4-二氟-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基甲基)-苄基]-3-三氟甲基-苯磺酰胺 (P-1590) 和

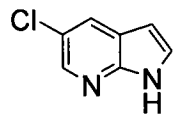
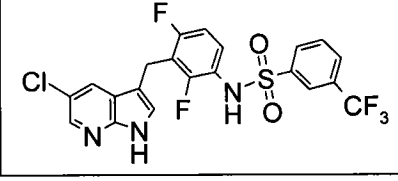
[1057] N-[2,4-二氟-3-(5-氯-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基甲基)-苄基]-3-三氟甲基-苯磺酰胺 (P-1600)。

[1058] 下表表明用于生产所述目标化合物 (栏 4) 的醛 (栏 2) 和吡啶 (栏 3)。栏 1 提供了化合物的编号及栏 5 提供了观测质量。

[1059]

	醛	吡啶	化合物	MS (ESI) $[M+H]^+$ 观测值
P-1590				

[1060]

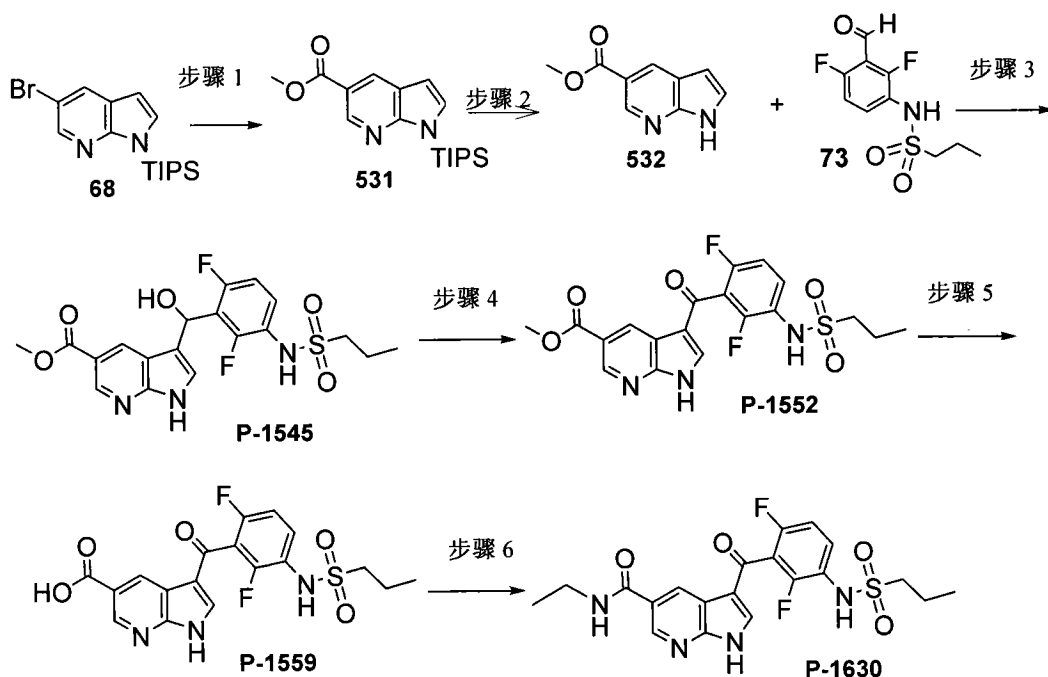
	醛	吡啶	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1600				

[1061] 实施例 25 :3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸乙酰胺 P-1630 的合成

[1062] 如方案 45 所示,化合物 P-1630 从 5-溴-1-三异丙基甲硅烷基-7-吡啶 68 在六步中合成。

[1063] 方案 45

[1064]



[1065] 步骤 1-1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (531) 的制备:

[1066] 向在氮气氛围下、用干冰/丙酮冷却的四氢呋喃 (20.0mL) 中的 5-溴-1-三异丙基甲硅烷基-7-吡啶 (68, 1.50g, 4.2mmol, 如在实施例 6 中所述制备) 中慢慢加入正丁基锂 (己烷中 10.0M, 0.467mL)。60 分钟后,向该反应中加入氯甲酸甲酯 (0.394mL, 5.1mmol)。再过 1 小时后,该反应被倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。滤液被浓缩,得到淡黄色固体的粗制化合物,其直接被用于下一步。

[1067] 步骤 2-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (532) 的制备:

[1068] 向四氢呋喃 (20.0mL) 中的 1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (531, 0.950g, 2.9mmol) 中加入四丁基-氟化铵、三水合物 (1.20mg, 3.8mmol)。该反应在室温下搅拌 10 分钟。浓缩该反应,并用硅胶柱层析提纯,所述硅胶柱层析用二氯甲烷中的 4% 甲醇洗脱,得到该化合物,其为白色固体 (532, 300mg, 60%)。MS(ESI) [M+H]⁺ = 177.2。

[1069] 步骤 3-3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯基]-羟基-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (P-1545) 的制备:

[1070] 在氮气氛下向甲醇 (15.0mL) 中的 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (532, 155.0mg, 0.88mmol) 中加入丙烷-1-磺酸 (2,4-二氟-3-甲酰基-苯基)-酰胺 (73, 260.0mg, 0.99mmol, 如实施例 7 中所述制备) 和氢氧化钾 (859mg, 15.3mmol)。该反应在室温下搅拌过夜。将反应倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中的 20% 乙酸乙酯洗脱, 得到该化合物, 其为白色固体 (P-1545, 110mg, 28%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 440.2$ 。

[1071] 步骤 4-3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (P-1552) 的制备:

[1072] 向四氢呋喃 (10mL) 中的 3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯基]-羟基-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (P-1545, 100.0mg, 0.23mmol) 中加入戴斯-马丁 periodinane (107mg, 2.5mmol)。该反应在室温下搅拌 10 分钟。反应混合物用硅胶浓缩, 然后用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中的 30% 乙酸乙酯洗脱, 得到该化合物, 其为白色固体 (P-1552, 80mg, 80%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 438.2$ 。

[1073] 步骤 5-3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸 (P-1559) 的制备:

[1074] 向四氢呋喃 (10.0mL) 中的 3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (P-1552, 80.0mg, 0.18mmol) 中加入水 (3.0mL) 和氢氧化锂 (82mg, 3.4mmol)。反应在室温下搅拌过夜。该反应被倒入水中, 用 1N HCl 酸化至 pH 大约 1, 并用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥, 过滤, 浓缩, 并用乙酸乙酯洗涤, 得到灰白色固体 (P-1559, 60mg, 77%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 424.2$ 。

[1075] 步骤 6-3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸乙酰胺 (P-1630) 的制备:

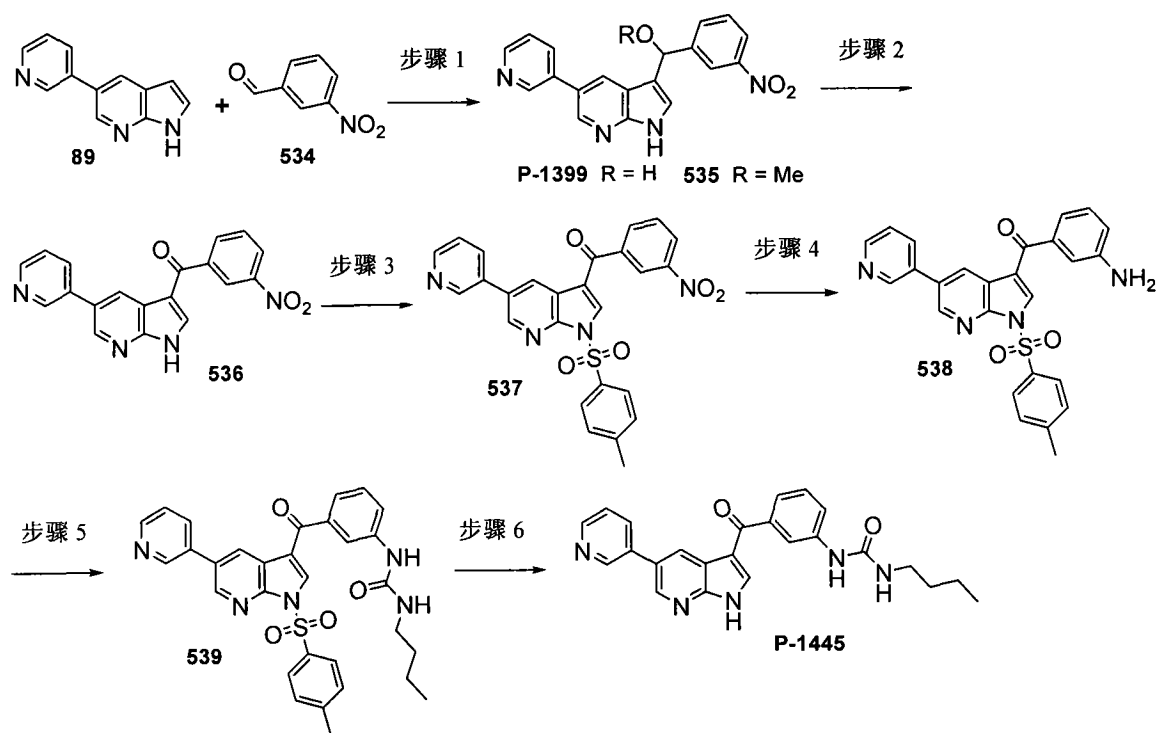
[1076] 在氮气氛下向四氢呋喃 (2.3mL) 中的 3-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸 (P-1559, 38.0mg, 0.090mmol) 中加入乙胺 (四氢呋喃中 2.0M, 0.20mL)、溴-三吡咯烷基磷代六氟磷酸酯 (bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate) (80.0mg, 0.17mmol) 和三乙胺 (0.30mL, 2.2mmol)。反应在室温下搅拌过夜。该反应被倒入水中并用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥和过滤。浓缩滤液, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中的 40% 乙酸乙酯洗脱, 得到该化合物, 其为白色固体 (P-1630, 13.2mg, 33%)。MS (ESI) $[M-H]^- = 449.0$ 。

[1077] 实施例 26: 1-丁基-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯基]-脲 P-1445 的合成

[1078] 如方案 49 所示, 化合物 P-1445 从 5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 89 在六步中合成。

[1079] 方案 49

[1080]



[1081] 步骤1-(3-硝基-苯基)-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇 (P-1399) 的制备:

[1082] 向甲醇 (34mL) 中的 3-硝基苯甲醛 (534, 1.08g, 7.17mmol) 中加入 5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (89, 1.08g, 5.52mmol, 如实施例 17 中所述制备) 和氢氧化钾 (1.55g, 27.6mmol)。将反应在室温下搅拌四小时。该反应被倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并浓缩。混合物用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用二氯甲烷中的 4% 甲醇洗脱, 得到两种不同化合物, 白色固体 (P-1399, R = H, 1.20g, 63%) MS (ESI) $[M+H]^+ = 347.2$, 和淡黄色固体 (535, R = Me, 0.434g, 22%)。

[1083] 步骤2-(3-硝基-苯基)-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (536) 的制备:

[1084] 向二甲基甲酰胺 (26mL) 中的 (3-硝基-苯基)-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇 (P-1399, R = H, 500mg, 1.44mmol) 中加入戴斯-马丁 periodane (674mg, 1.59mmol)。将反应搅拌一小时并且将反应倒入水中。过滤所有固体, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用二氯甲烷中的 3% 甲醇洗脱, 得到该化合物 (536, 295mg, 59%) MS (ESI) $[M+H]^+ = 345.2$ 。

[1085] 步骤3-(3-硝基-苯基)-[5-吡啶-3-基-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-甲酮 (537) 的制备:

[1086] 在氮气氛围下, -78°C 下, 向四氢呋喃 (7mL) 中的 (3-硝基-苯基)-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (536, 291mg, 0.85mmol) 中加入环己烷中 1.5M 的二异丙基氨基锂 (676 μL , 1.59mmol)。30 分钟后, 加入四氢呋喃中的对甲苯磺酰氯 (209mg, 1.10mmol), 并且将反应搅拌三小时。该反应被倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并浓缩。过滤所有固体, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中的 60% 乙酸乙酯洗脱, 得到该化合物 (537, 182mg, 43%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 499.2$ 。

[1087] 步骤 4-(3-氨基-苯基)-[5-吡啶-3-基-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-甲酮 (538) 的制备:

[1088] 向甲醇 (4mL) 中的 (3-硝基-苯基)-[5-吡啶-3-基-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-甲酮 (537, 180mg, 0.361mmol) 中加入 10% 碳载钯 (20mg) 和几滴浓盐酸水溶液。得到的混合物在氢气氛下被搅拌过液, 并且催化剂通过 C 盐床过滤掉。浓缩滤液, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中的 90% 乙酸乙酯洗脱, 得到该化合物 (538, 58mg, 34%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 469.3$ 。

[1089] 步骤 5-1-丁基-3-3-[5-吡啶-3-基-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基-脲 (539) 的制备:

[1090] 向四氢呋喃 (1.6mL) 中的 (3-氨基-苯基)-[5-吡啶-3-基-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-甲酮 (538, 53mg, 0.11mmol) 中加入 1-异氰酸根合丁烷 (12mg, 0.12mmol)。反应在 90℃ 被加热过夜, 并且将其浓缩, 用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用二氯甲烷中的 2% 甲醇洗脱, 得到该化合物 (539, 39mg, 61%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 568.4$ 。

[1091] 步骤 6-1-丁基-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1445) 的制备:

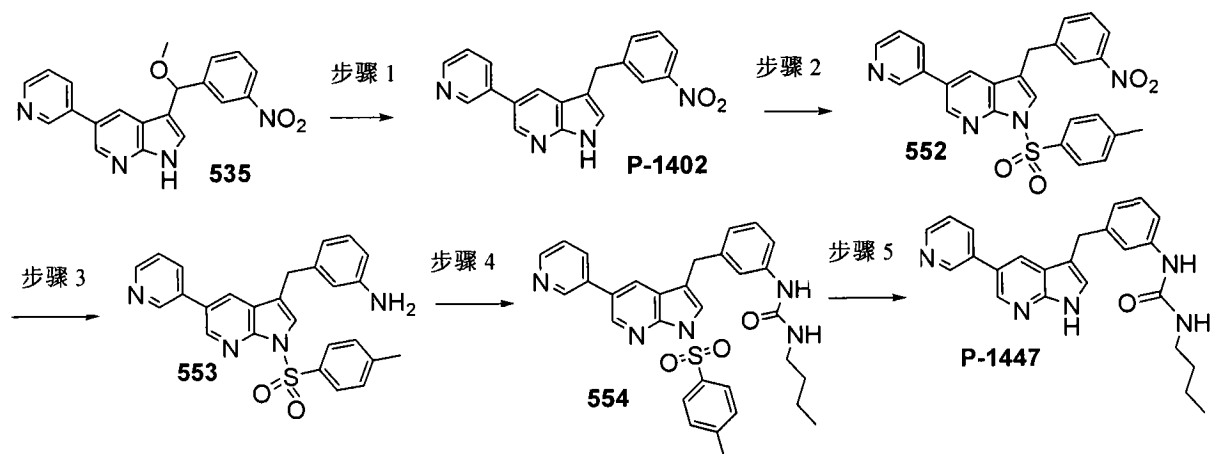
[1092] 在氮气氛下向四氢呋喃 (2mL) 中的 1-丁基-3-3-[5-吡啶-3-基-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基-脲 (539, 33mg, 0.058mmol) 中加入四氢呋喃 (192 μ L) 中的 1.0M 四正丁基氟化铵, 并且该反应被搅拌三小时。该反应被倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并浓缩。过滤所有固体, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用二氯甲烷中的 4% 甲醇洗脱, 得到该化合物 (P-1445, 8mg, 30%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 414.3$ 。

[1093] 实施例 27: 1-丁基-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯基]-脲 P-1447 的合成

[1094] 如方案 50 所示, 化合物 P-1447 从 3-[(3-硝基-苯基)-甲氧基-甲基]-5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 535 在五步中合成。

[1095] 方案 50

[1096]



[1097] 步骤 1-3-(3-硝基-苯基)-5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-1402)

的制备：

[1098] 向乙腈 (130mL) 中的 3-[(3-硝基-苄基)-甲氧基-甲基]-5-吡啶-3-基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (535, 431mg, 1.20mmol, 按照实施例 26, 方案 49 步骤 1) 中加入三氟乙酸 (18mL, 230mmol) 和三乙基硅烷 (36mL, 230mmol)。该反应被回流三小时。将反应混合物倒入碳酸氢钠溶液中, 并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中的 80% 乙酸乙酯洗脱, 得到该化合物 (P-1402, 323mg, 82%) MS (ESI) $[M+H]^+ = 331.2$ 。

[1099] 步骤 2-3-(3-硝基-苄基)-5-吡啶-3-基-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (552) 的制备：

[1100] 在氮气氛下向 N,N-二甲基甲酰胺 (3mL) 中的 3-(3-硝基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-1402, 141mg, 0.43mmol) 中加入氢化钠 (矿物油中 60% 分散体, 21mg, 0.512mmol)。30 分钟后, 加入 N,N-二甲基-甲酰胺中的对甲苯磺酰氯 (114mg, 0.60mmol), 并且该反应被搅拌三小时。该反应被倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并浓缩。过滤所有固体, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中的 40% 乙酸乙酯洗脱, 得到该化合物 (552, 120mg, 58%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 485.25$ 。

[1101] 步骤 3-3-[5-吡啶-3-基-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基甲基] 苯胺 (553) 的制备：

[1102] 向甲醇 (5mL) 中的 3-(3-硝基-苄基)-5-吡啶-3-基-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (552, 230mg, 0.14mmol) 中加入 10% 的碳载钯 (10mg) 和几滴浓盐酸水溶液。得到的混合物在氢气氛下被搅拌过液, 并且催化剂通过 C 盐床过滤掉。浓缩滤液, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中的 90% 乙酸乙酯洗脱, 得到该化合物 (553, 88mg, 41%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 455.3$ 。

[1103] 步骤 4-1-丁基-3-3-[5-吡啶-3-基-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基甲基]-苯基-脲 (554) 的制备：

[1104] 向四氢呋喃 (0.5mL) 中的 3-[5-吡啶-3-基-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基甲基] 苯胺 (553, 14mg, 0.031mmol) 中加入异氰酸根合丁烷 (3.4mg, 0.03mmol)。该反应在 90°C 被加热过夜, 使其浓缩, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用二氯甲烷中的 2% 甲醇洗脱, 得到该化合物 (554, 7.2mg, 42%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 554.4$ 。

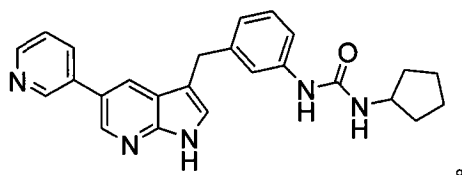
[1105] 步骤 5-1-丁基-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基甲基)-苯基]-脲 (P-1447) 的制备：

[1106] 在氮气氛下, 向四氢呋喃 (0.7mL) 中的 1-丁基-3-3-[5-吡啶-3-基-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基甲基]-苯基-脲 (554, 11mg, 0.02mmol) 中加入四氢呋喃 (66 μ L) 中 1.0M 四正丁基氟化铵, 并且将反应搅拌三小时。该反应被倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并浓缩。过滤所有固体, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用二氯甲烷中的 4% 甲醇洗脱, 得到该化合物 (P-1447, 2.5mg, 31%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 400.3$ 。

[1107] 采用方案 50 的方法, 在步骤 4 中用异氰酸根络环戊烷取代异氰酸根合丁烷, 制备 1-环戊基-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基甲基)-苯基]-脲

P-1446

[1108]

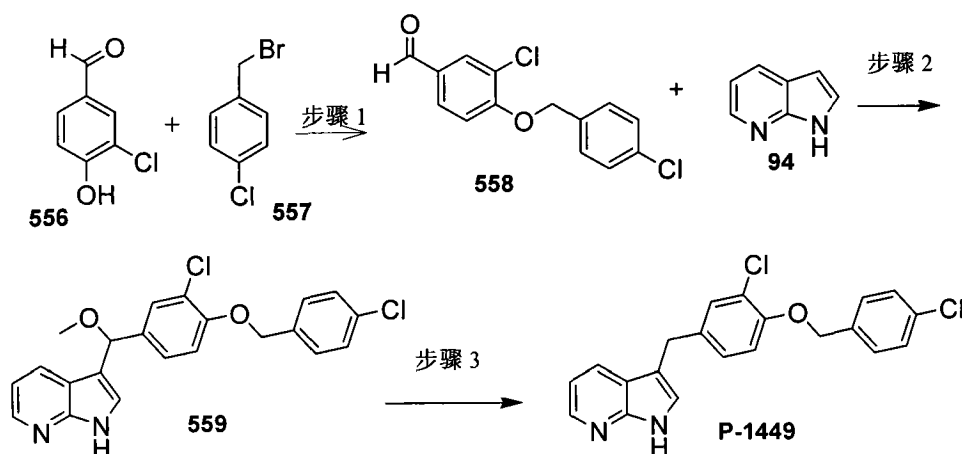
[1109] MS(ESI) $[M+H]^+ = 412.4$ 。

[1110] 实施例 28 : 3-[3-氯-4-(4-氯-苄氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 P-1449 的合成

[1111] 如方案 51 所示, 化合物 P-1449 从 3-氯-4-羟基-苯甲醛 556 在三步中合成。

[1112] 方案 51

[1113]



[1114] 步骤 1-3-氯-4-(4-氯-苄氧基)-苯甲醛 (558) 的制备:

[1115] 向乙腈 (15.0mL) 中加入 3-氯-4-羟基-苯甲醛 (556, 0.6g, 4mmol)、4-氯苄基溴 (557, 1.2g, 6mmol) 和碳酸钾 (0.9g, 7mmol)。反应在 CEMDiscover 微波仪器中被加热至 150℃, 持续 10 分钟。该反应被倒入水中, 用乙酸乙酯萃取并用盐水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。期望的化合物用硅胶柱层析 (乙酸乙酯: 己烷) 进行分离 (558, 0.85g, 76%)。

[1116] 步骤 2-3-[3-氯-4-(4-氯-苄氧基)-苄基]-甲氧基-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (559) 的制备:

[1117] 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (94, 0.3g, 2.8mmol) 与 3-氯-4-(4-氯-苄氧基)-苯甲醛 (558, 0.8g, 3mmol)、氢氧化钾 (0.9g, 17mmol) 和甲醇 (90.0mL)。该反应在氮气氛围下被加热至 50℃, 持续六天。在用 6N 盐酸中和之后, 该反应被倒入水中, 用乙酸乙酯萃取并用盐水洗涤。有机层在无水硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩。期望的化合物用硅胶柱层析 (乙酸乙酯: 己烷) 进行分离, 得到黄色固体 (559, 0.6g, 41%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 413.2$, 415.2 $[M-H]^- = 411.1, 413.1$ 。

[1118] 步骤 3-3-[3-氯-4-(4-氯-苄氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-1449) 的制备:

[1119] 3-[3-氯-4-(4-氯-苄氧基)-苄基]-甲氧基-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (559, 0.2g, 0.6mmol) 与三氟乙酸 (0.226mL, 3mmol)、三乙基硅烷 (0.4mL, 3mmol) 和乙腈

(5mL) 混合。该反应在 50℃ 被加热并且搅拌, 持续两天。该反应被浓缩。残余物用乙酸乙酯进行稀释, 并且用 2M 氢氧化钠水溶液中和。将反应倒入水中, 用乙酸乙酯萃取并用盐水洗涤。有机层在无水硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩。期望的化合物用硅胶柱层析 (乙酸乙酯: 己烷) 进行分离, 得到黄色固体 (P-1449, 0.0744g, 33%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 383.2, 385.2$ 。

[1120] 采用方案 51 的方法, 在步骤 1 中用合适的醛代替 3-氯-4-羟基-苯甲醛 556 和任选地用合适的苄基卤代替 4-氯苄基溴 557, 并且在步骤 2 中任选地用合适的吡啶代替 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 94, 制备另外的化合物。按照这种方法制备了下列化合物:

[1121] 3-[4-(4-氯-苄氧基)-2-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-1450)、

[1122] 3-[4-(4-氯-苄氧基)-苄基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-1462)、

[1123] 3-[4-(4-氯-苄氧基)-3-氟-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-1466)、

[1124] 3-[4-(4-氯-苄氧基)-3-乙氧基-苄基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-1470)、

[1125] 3-[2-氯-4-(4-氯-苄氧基)-苄基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-1471)、

[1126] 3-[4-(4-氯-苄氧基)-3-三氟甲氧基-苄基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-1487)、

[1127] 3-[4-(4-氯-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-5-甲氧基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-1531)、

[1128] 5-氯-3-[4-(4-氯-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-1532)、

[1129] 3-[4-(4-氯-2-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-1544)、

[1130] 3-[4-(2,4-二氯-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-1568)、

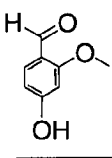
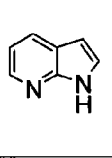
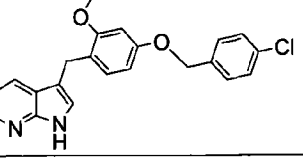
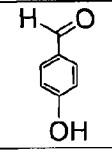
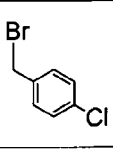
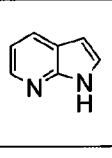
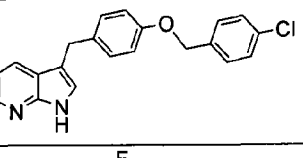
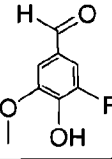
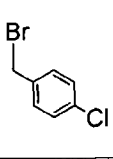
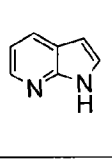
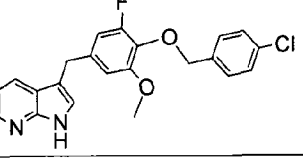
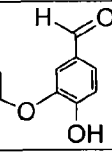
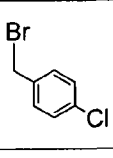
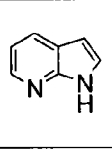
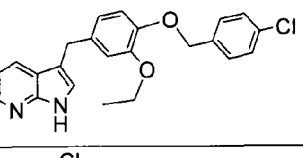
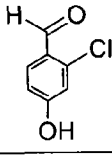
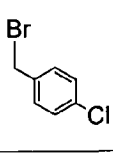
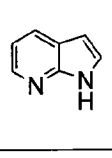
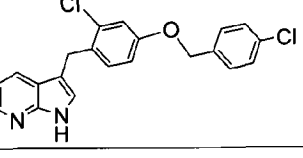
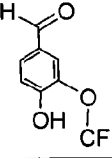
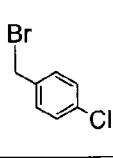
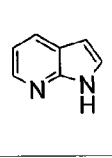
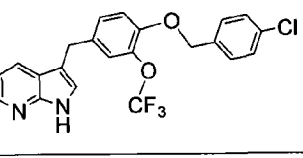
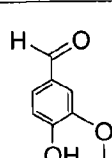
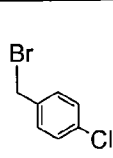
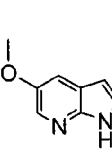
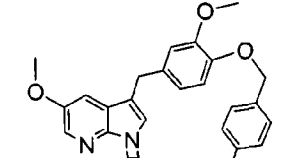
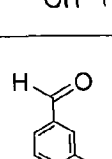
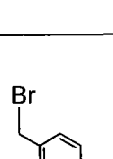
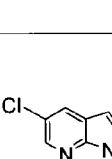
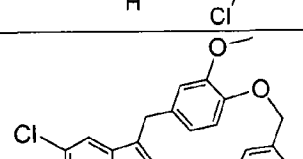
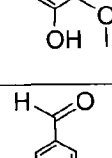
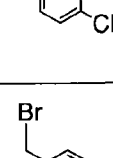
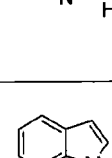
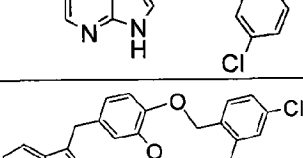
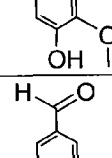
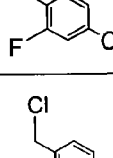
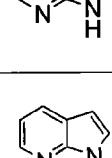
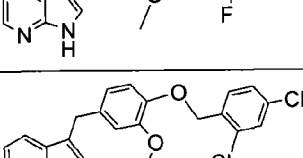
[1131] 3-[3-甲氧基-4-(4-甲氧基-苄氧基)-苄基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-1569)、

[1132] 3-[3-甲氧基-4-(2,4,6-三氟-苄氧基)-苄基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-1578)、

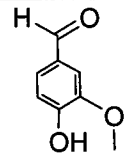
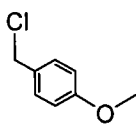
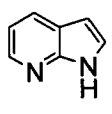
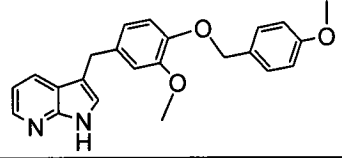
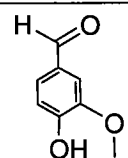
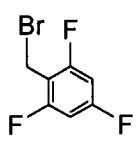
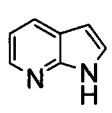
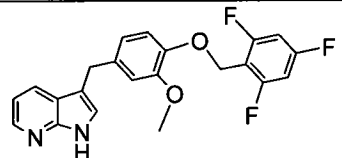
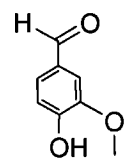
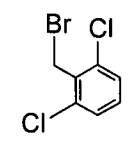
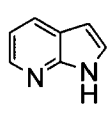
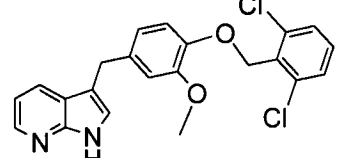
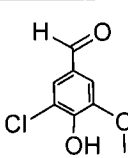
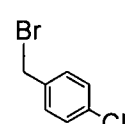
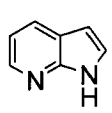
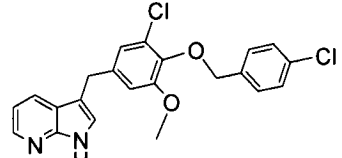
[1133] 3-[4-(2,6-二氯-苄氧基)-3-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-1579) 和 3-[3-氯-4-(4-氯-苄氧基)-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-1616)。

[1134] 下表表明用于生产所述目标化合物 (栏 5) 的醛 (栏 2)、苄基卤 (栏 3) 和吡啶 (栏 4)。栏 1 示出了化合物的编号及栏 6 示出了观测质量。

[1135]

	醛	苄基卤	吡啶啉	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1450					379.2 381.2
P-1462					349.1 351.2
P-1466					397.2 399.2
P-1470					393.2 395.2
P-1471					383.1 385.1
P-1487					433.2 435.2
P-1531					409.2
P-1532					413.1
P-1544					397.2
P-1568					413.1 415.1 416.2

[1136]

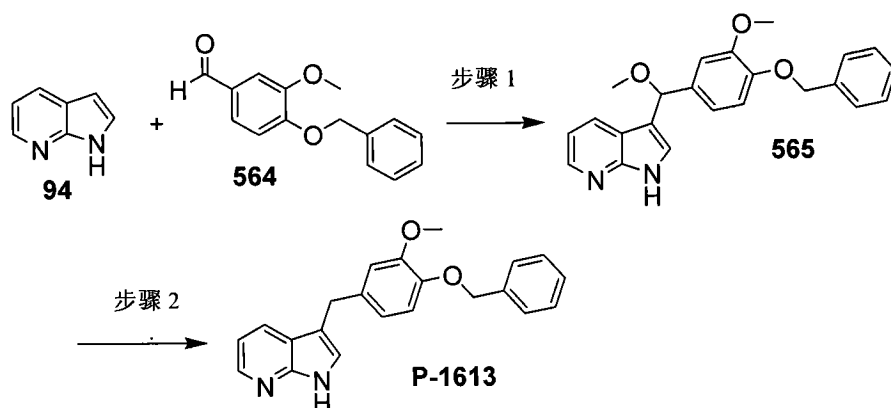
	醛	苄基卤	吡咯啉	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1569					375.2
P-1578					399.2 397.1 ([M-H] ⁺)
P-1579					413.2 415.2 416.2 ([M-H] ⁺)
P-1616					413.1

[1137] 实施例 29 :3-(4-苄氧基-3-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 P-1613 的合成

[1138] 如方案 53 所示,化合物 P-1613 从 4-苄氧基-3-甲氧基-苯甲醛 564 在两步中合成。

[1139] 方案 53

[1140]



[1141] 步骤 1-3-[(4-苄氧基-3-甲氧基-苄基)-甲氧基-甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (565) 的制备:

[1142] 甲醇 (125mL) 和氢氧化钾 (4.4g, 79mmol) 与 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (94, 3.1g, 26.6mmol) 和 4-苄氧基-3-甲氧基-苯甲醛 (564, 12.9g, 53.2mmol) 混合。该反应在室温下搅拌两天。过滤得到的白色固体,并用水洗涤。粗制物质没有进行进一步提纯而进入下面的反应。

[1143] 步骤 2-3-(4-苄氧基-3-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-1613) 的

制备：

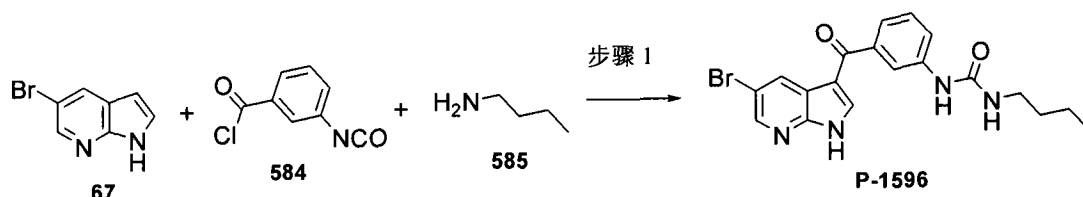
[1144] 3-[(4-苄氧基-3-甲氧基-苯基)-甲氧基-甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (565, 0.9g, 2.4mmol) 和乙腈 (50mL) 与三氟乙酸 (0.360mL, 4.7mmol) 和三乙基硅烷 (0.746mL, 4.7mmol) 混合。该反应在 80℃ 被加热并且搅拌过夜。该反应被浓缩。混合物用乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩。期望的化合物用硅胶柱层析进行分离, 得到该化合物 (P-1613, 0.454g, 54.8%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 345.3$ 。

[1145] 实施例 30 : 1-[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-丁基-脲 P-1596 的合成

[1146] 如方案 55 所示, 化合物 P-1596 从 5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 67 在一步中合成。

[1147] 方案 55

[1148]



[1149] 步骤 1-1-[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-丁基-脲 (P-1596) 的制备：

[1150] 在室温下向氮气氛围下的二氯甲烷 (100mL, 2mol) 中的三氯化铝 (3.67g, 0.0275mol) 中加入 5-溴-7-吡啶 (67, 1.08g, 0.00548mol)。1 小时后, 在氮气氛围中, 室温下, 加入 3-异氰酸根合-苯甲酰氯 (584, 5.00g, 0.0275mol)。得到的混合物在室温下被搅拌过夜。将 1-丁胺 (585, 54mL, 0.54mol) 小心加入。所有的溶剂被去除。残余物用硅胶柱层析进行提纯, 得到该化合物 (P-1596, 172mg, 8%)。MS (ESI) $[M-H]^+ = 413.1, 415.0$ 。

[1151] 采用方案 55 的方法, 用合适的胺取代 1-丁胺 585 和任选地用 5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 89 (如实施例 17 中所述制备) 取代 5-溴-7-吡啶 67, 制备另外的化合物。按照这种方法制备了下列化合物：

[1152] 1-苄基-3-[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1553)、

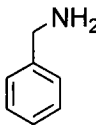
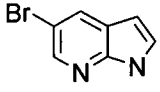
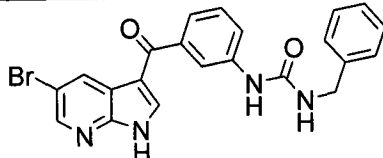
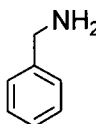
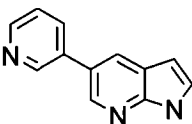
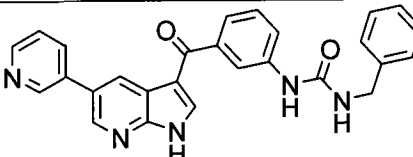
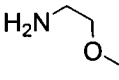
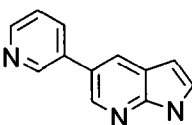
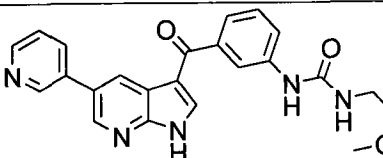
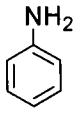
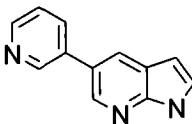
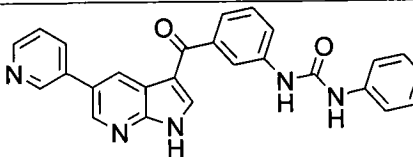
[1153] 1-苄基-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1554)、

[1154] 1-(2-甲氧基-乙基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1566) 和

[1155] 1-苯基-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1591)。

[1156] 下表表明用于生产所述目标化合物 (栏 4) 的胺 (栏 2) 和吡啶 (栏 3)。栏 1 提供了化合物的编号及栏 5 提供了观测质量。

[1157]

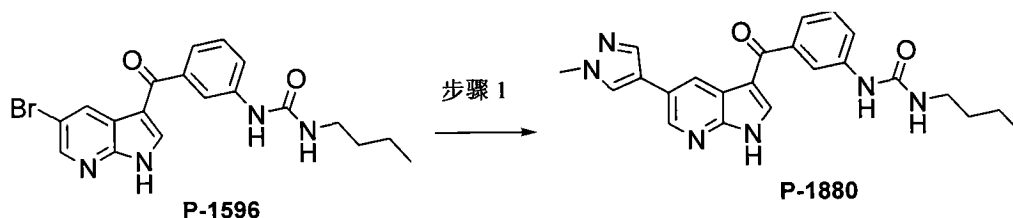
	胺	吡啶	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1553				447.0 449.1
P-1554				448.3
P-1566				416.3
P-1591				434.3

[1158] 实施例 31 :1-丁基-3-3-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基-脲 P-1880 的合成

[1159] 如方案 56 所示,化合物 P-1880 从 1-[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-丁基-脲 P-1596 在一步中合成。

[1160] 方案 56

[1161]



[1162] 步骤 1-1-丁基-3-3-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基脲 (P-1880) 的制备:

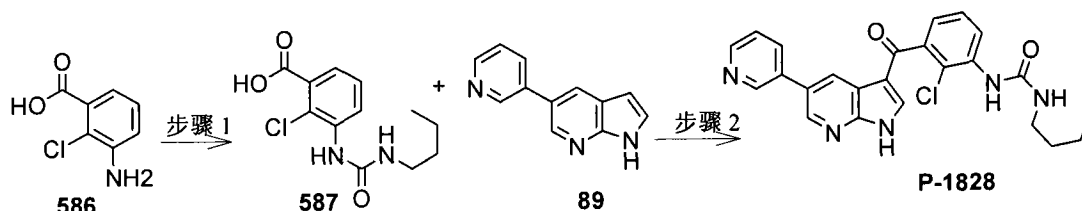
[1163] 在微波管中,将 1-[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-丁基-脲 (P-1596, 0.077g, 0.00018mol, 如实施例 47 中所述制备)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二杂氧戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (0.0964g, 0.000464mol) 和四(三苯膦)钯 (0) (0.011g, 0.0000093mol) 在水 (1.2mL) 中的 1.00M 的碳酸钾、乙腈 (2.0mL, 0.037mol) 和四氢呋喃 (1.0mL, 0.012mol) 中混合。得到的混合物在微波中于 100℃ 下被加热 20 分钟,然后在 120℃ 下被加热 10 分钟。该反应被倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液,并用硅胶柱层析提纯,得到该化合物 (P-1880, 52mg, 67%)。MS(ESI) [M+H]⁺ = 417.4。

[1164] 实施例 32 :1-丁基-3[2-氯-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 P-1828 的合成

[1165] 如方案 57 所示,化合物 P-1828 从 3-氨基-2-氯代苯甲酸 586 在两步中合成。

[1166] 方案 57

[1167]



[1168] 步骤 1-3-(3-丁基-脲基)-2-氯-苯甲酸 (587) 的制备:

[1169] 在氮气氛下, -78°C 下, 向四氢呋喃 (12mL, 0.14mol) 中的 N,N-二异丙胺 (1.72mL, 0.0122mol) 中加入己烷 (7.6mL) 中的 1.6M 正丁基锂。30 分钟后, 加入 3-氨基-2-氯苯甲酸 (586, 1.00g, 0.00583mol)。再过 30 分钟之后, 在氮气氛下, -78°C 下, 加入 1-异氰酸根合丁烷 (2.60mL, 0.0233mol) 并使其搅拌两小时。使反应混合物升至室温, 并使其在室温下搅拌 30 分钟。该反应用 1M HCl (水) 溶液猝灭, 并用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层用盐水洗涤, 在无水硫酸镁上干燥并过滤。浓缩滤液, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用二氯甲烷: 甲醇: 乙酸 40 : 2 : 1 洗脱, 得到该化合物, 其为灰白色固体 (587, 147mg, 9%)。

[1170] 步骤 2-1-丁基-3-[2-氯-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1828) 的制备:

[1171] 向 3-(3-丁基-脲基)-2-氯-苯甲酸 (587, 103mg, 0.000380mol) 加入二氯甲烷 (10mL, 0.2mol), 接着加入亚硫酸二氯 (110 μL , 0.0015mol) 和 1 滴二甲基甲酰胺, 得到悬浮液。该反应在室温下搅拌 2 小时。在反应混合物中仍存在固体物质, 因此加入四氢呋喃 (0.5mL, 0.006mol) 并在室温下继续搅拌。2 小时后反应变成澄清溶液, 然后再搅拌一小时。在真空下将所有的挥发物去除, 并将残余物用甲苯反萃 (stripped) 两次。然后将固体在高真空下干燥 60 分钟, 并将其溶解在二氯甲烷 (5mL)。将其加入 5-(吡啶-3-基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (89, 0.074g, 0.00038mol, 如实施例 17 中所述制备), 其在二氯甲烷 (10mL) 中的三氯化铝 (0.25g, 0.0019mol) 中已经处理 1 小时。将反应在室温下搅拌过夜, 然后用甲醇猝灭 (5mL)。得到的溶液用乙酸乙酯和水萃取, 其被加入饱和碳酸氢钠, 以调整 pH ~ 8 。有机层用碳酸氢钠和盐水洗涤, 在硫酸镁上干燥并过滤。浓缩有机层, 用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用二氯甲烷中 2% 的甲醇、接着是二氯甲烷中 5% 的甲醇洗脱, 得到该化合物, 其为白色固体 (P-1828, 45mg, 26%)。MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 448.3$ 。

[1172] 采用方案 57 的方法, 在步骤 1 中用合适的羧酸代替 3-氨基-2-氯苯甲酸 586 和任选地用合适的异氰酸酯代替 1-异氰酸根合丁烷, 并且在步骤 2 中任选地用适当取代的 7-吡啶 (参见实施例 17) 代替 5-(吡啶-3-基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 89, 制备另外的化合物。按照这种方法制备了下列化合物:

[1173] 1-丁基-3-[2-甲基-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1742)、

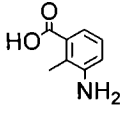
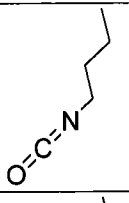
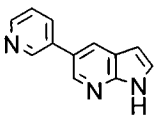
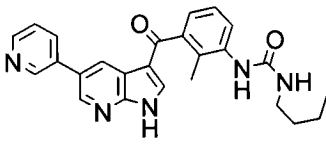
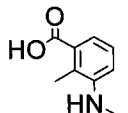
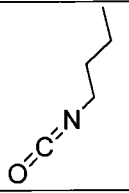
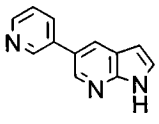
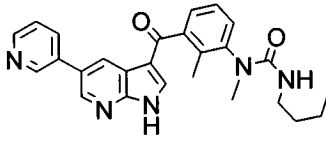
[1174] 3-丁基-1-甲基-1-[2-甲基-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1855)、

[1175] [3-(5-溴-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基)-4-氟-苯基]-脲 (P-1570)、

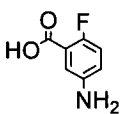
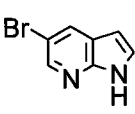
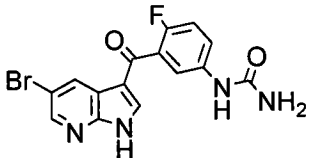
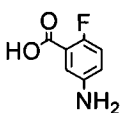
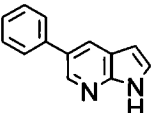
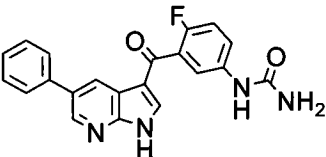
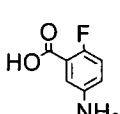
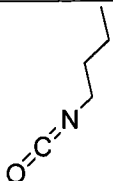
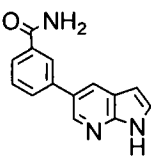
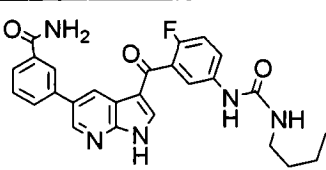
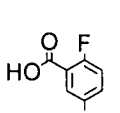
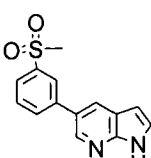
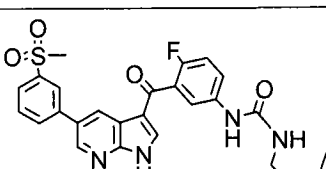
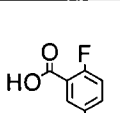
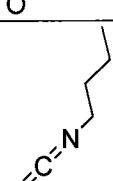
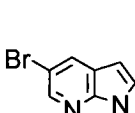
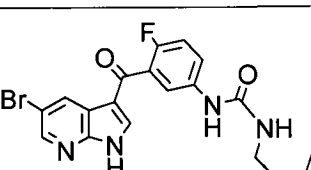
- [1176] [4-氟-3-(5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1589)、
- [1177] 3-{3-[5-(3-丁基-脲基)-2-氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯甲酰胺 (P-1621)、
- [1178] 1-丁基-3-{4-氟-3-[5-(3-甲磺酰基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-脲 (P-1627) 和
- [1179] 1-[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-4-氟-苯基]-3-丁基-脲 (P-1637)。

[1180] 下表表明用于生产所述目标化合物(栏5)的羧酸(栏2)、异氰酸酯(栏3)和吡啶(栏4)。栏1表示化合物的编号及栏6表示观测质量。

[1181]

	酸	异氰酸酯	吡啶	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1742					428.3
P-1855					442.3

[1182]

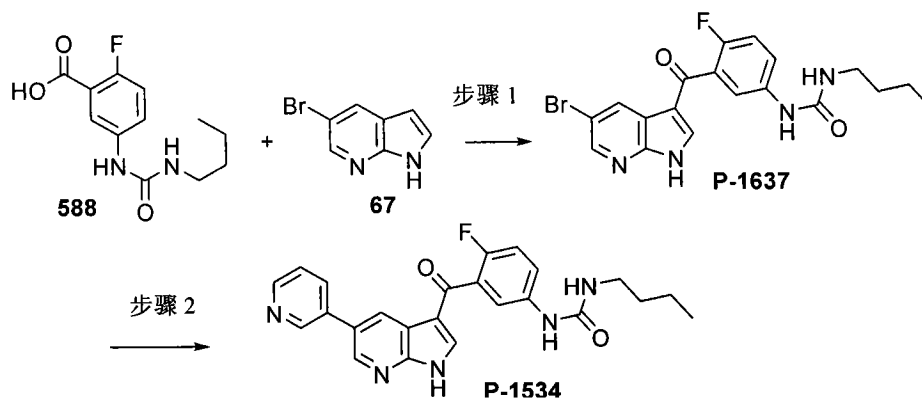
	酸	异氰酸酯	吡啶	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1570		HN=C=O			377.1 379.1
P-1589		HN=C=O			375.2
P-1621					474.3
P-1627					509.2
P-1637					433.1 435.1

[1183] 实施例 33 :1-丁基-3-[4-氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1534) 的合成

[1184] 如方案 58 所示,化合物 P-1534 从 5-(3-丁基脲基)-2-氟苯甲酸 588 (按照实施例 32 方案 57 的步骤 1 所述的方法,从 3-氟-5-氨基苯甲酸和 1-异氰酸根合丁烷制备而得) 和 5-溴-7-吡啶 67 在两步中合成。

[1185] 方案 58

[1186]



[1187] 步骤 1-1-[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-4-氟-苯基]-3-丁基-脲 (P-1637) 的制备:

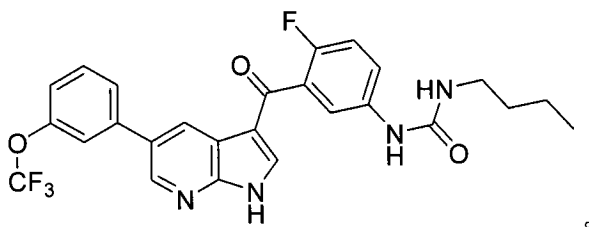
[1188] 向氮气氛下的三氯化铝 (0.524g, 0.00393mol) 和二氯甲烷 (20mL, 0.3mol) 中加入二氯甲烷中的 5-溴-7-吡啶 (67, 0.155g, 0.000787mol)。向 5-(3-丁基氨基)-2-氟苯甲酸 (588, 0.200g, 0.000787mol) 中加入 4mL 二氯甲烷 (4mL), 接着加入亚硫酸二氯 (69 μ L, 0.00094mol) 以及一滴 N,N-二甲基甲酰胺。1 小时后, 反应仍为悬浮液, 因此加入另外的亚硫酸二氯和四氢呋喃。该反应保持为悬浮液, 因此将其放在 50℃ 的油浴中。再过一小时, 该反应仍是悬浮液, 因此使其在 50℃ 下反应过夜。反应变成澄清溶液。在真空下将所有的挥发物去除, 然后将残余物溶解在二氯甲烷中, 并且加至 5-溴-7-吡啶和三氯化铝悬浮液。使反应在室温下搅拌 4.5 小时, 接着加入水并用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤液, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用二氯甲烷中的甲醇梯度 (0% -10%) 洗脱, 得到该化合物 (P-1637, 14mg, 4%)。

[1189] 步骤 2-1-丁基-3-[4-氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1534) 的制备:

[1190] 将 1-[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-4-氟-苯基]-3-丁基-脲 (P-1637, 14.0mg, 0.0000323mol)、3-吡啶硼酸 (5.96mg, 0.0000485mol) 和四(三苯膦)钯 (0) (0.820mg, 7.09E-7mol) 在水 (1.00mL) 中的 1.00M 碳酸钾和乙腈 (2.00mL, 0.0383mol) 中混合。将所得混合物在微波中 120℃ 下加热 40 分钟。反应用乙酸乙酯和水萃取两次, 并将结合的有机层用 1M 碳酸氢钠洗涤, 接着用盐水洗涤, 并且有机层经硫酸镁干燥并过滤。浓缩有机层, 并用反相 HPLC (含有 0.1% 甲酸的乙腈和水) 提纯, 得到该化合物, 其为白色固体 (P-1637, 8.5mg, 61%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 432.3$ 。

[1191] 采用方案 58 的方法, 在步骤 2 中用 3-三氟甲氧基-苯基硼酸取代 3-吡啶硼酸, 制备 1-丁基-3-{4-氟-3-[5-(3-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-脲 P-1660

[1192]



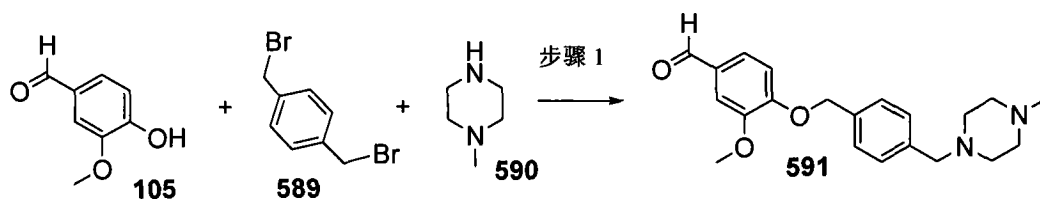
[1193] MS (ESI) $[M+H]^+ = 515.2$ 。

[1194] 实施例 34: 用于与 7-吡啶耦合的醛试剂的合成

[1195] 用于与 7-吡啶耦合的醛化合物显示在下述方案中。如方案 59 所示, 3-甲氧基-4-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苄氧基]-苯甲醛 591 是一步制备的。

[1196] 方案 59

[1197]



[1198] 步骤 1-3-甲氧基-4-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苄氧基]-苯甲醛 (591)

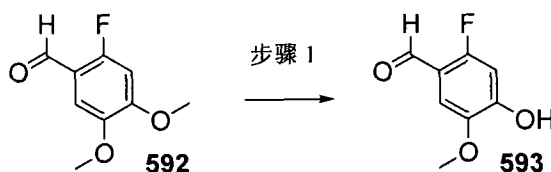
的合成：

[1199] 在氮气氛下，向N,N-二甲基甲酰胺(40.0mL)中的4-羟基-3-甲氧基苯甲醛(105, 2.1g, 0.014mol)加入1,4-双(溴甲基)-苯(589, 4.00g, 0.0152mol)和碳酸钾(5.0g, 0.036mol)。12小时后，向反应中加入1-甲基-哌嗪(590, 3.8mL, 0.034mol)。2小时后，将反应倒入水中并用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液，并用硅胶柱层析提纯，所述硅胶柱层析用二氯甲烷中的20%甲醇洗脱，得到该化合物(589, 1.2g, 25.0%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 355.3$ 。

[1200] 如方案60所示，2-氟-4-羟基-5-甲氧基-苯甲醛593是从2-氟-4,5-二甲氧基-苯甲醛592中一步合成的。

[1201] 方案60

[1202]



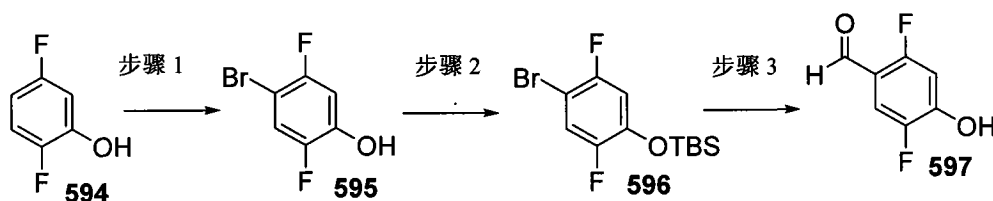
[1203] 步骤1-2-氟-4-羟基-5-甲氧基-苯甲醛(593)的合成：

[1204] 在氮气氛下，向二氯甲烷(50.0mL)中2-氟-4,5-二甲氧基-苯甲醛(592, 1.00g, 5.43mmol)中加入三氯化铝(4.34g, 32.6mmol)。反应在室温下搅拌过夜。将反应倒入水中并用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液，并用乙酸乙酯和己烷洗涤，得到白色固体(593, 0.70g, 76.0%)。

[1205] 如方案61所示，2,5-二氟-4-羟基-苯甲醛597从2,5-二氟苯酚594在三步中合成。

[1206] 方案61

[1207]



[1208] 步骤1-4-溴-2,5-二氟-苯酚(595)的制备：

[1209] 向氯仿(110.0mL)中2,5-二氟苯酚(594, 5.50g, 0.0423mol)中慢慢加入溴(2.18mL, 0.0423mol)。3小时后，将反应倒入硫代硫酸钠的溶液中并用乙酸乙酯萃取。有机层在硫酸钠上干燥，浓缩，并用硅胶柱层析提纯，所述硅胶柱层析用己烷中20%乙酸乙酯进行洗脱，得到无色油(595, 6.20g, 70.2%)。

[1210] 步骤2-(4-溴-2,5-二氟-苯氧基)-叔丁基-二甲基-硅烷(596)：

[1211] 向N,N-二甲基甲酰胺(50.0mL)中的4-溴-2,5-二氟-苯酚(595, 3.50g, 0.0167mol)中慢慢加入叔丁基二甲基氯硅烷(3.83g, 0.0254mol)和1H-咪唑(6.00g, 0.0529mol)。反应在室温下搅拌过夜，然后倒入水中并用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液，并用硅胶柱层析提纯，所述硅胶柱层析用己烷中20%乙酸乙酯进行洗脱，得到该化合物(596, 3.0g, 55.4%)。

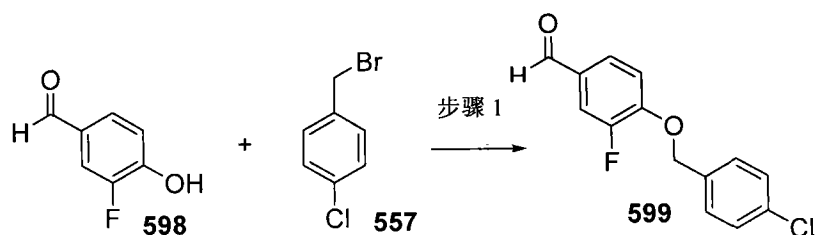
[1212] 步骤 3-2,5-二氟-4-羟基-苯甲醛 (597) :

[1213] 在氮气氛下, -78°C 下, 向四氢呋喃 (37.5mL) 中 (4-溴-2,5-二氟-苯氧基)-叔丁基-二甲基-硅烷 (596, 3.00g, 9.28mmol) 中慢慢加入正丁基锂 (3.90mL, 己烷中 2.50M)。30 分钟后, 向反应中加入 N,N-二甲基甲酰胺 (0.825mL, 0.0106mol)。一小时后, 使反应回至室温。将反应倒入水和 1N HCl 中, 然后用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中 20% 乙酸乙酯洗脱, 得到该化合物, 其为灰白色固体 (597, 0.86g, 59.0%)。

[1214] 如方案 62 所示, 4-(4-氯-苄氧基)-3-氟-苯甲醛 599 从 3-氟-4-羟基-苯甲醛 598 一步合成。

[1215] 方案 62

[1216]

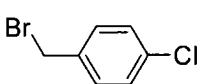
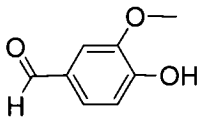
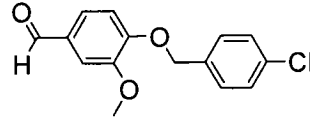
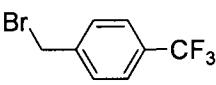
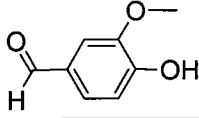
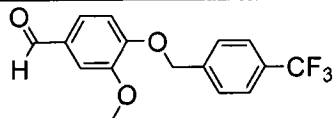
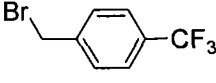
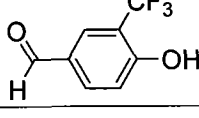
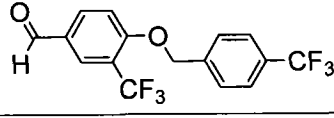
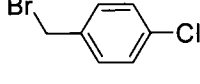
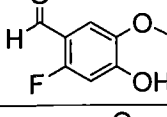
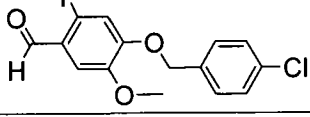
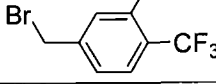
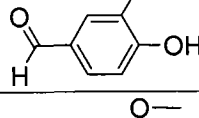
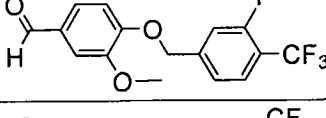
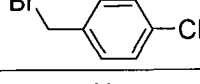
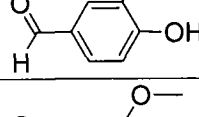
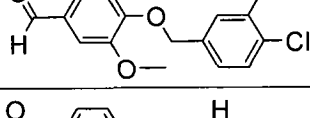
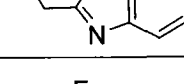
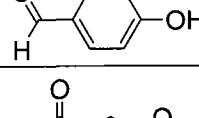
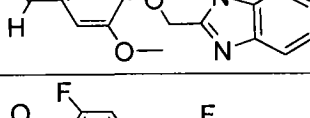
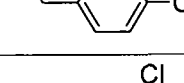
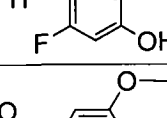
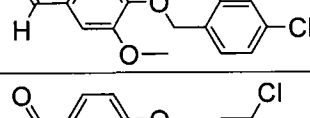
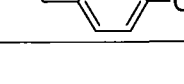
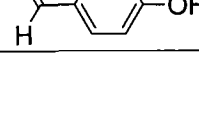
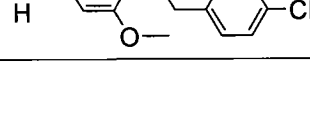


[1217] 步骤 1-4-(4-氯-苄氧基)-3-氟-苯甲醛 (596) 的合成:

[1218] 向 N,N-二甲基甲酰胺 (50.0mL) 中的 3-氟-4-羟基-苯甲醛 (598, 0.800g, 5.71mmol) 中加入氢化钠 (260.0mg, 矿物油中 60%, 6.50mmol)。15 分钟后, 向反应混合物中加入 4-氯苄基溴 (557, 1.29g, 6.28mmol)。反应在 80°C 下搅拌 5 小时。将反应倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中 30% 乙酸乙酯进行洗脱, 得到该化合物 (599, 1.3g, 86.0%)。

[1219] 采用方案 62 的方法, 用合适的烷基化剂取代 4-氯苄基溴 557 和 / 或用合适的醛取代 3-氟-4-羟基-苯甲醛 598, 制备另外的醛。下表表明用于生产按这种方法合成的醛 (栏 3) 的烷基化剂 (栏 1) 和初始醛 (栏 2)。

[1220]

烷基化剂	醛	化合物
		
		
		
		
		
		
		
		
		

[1221]

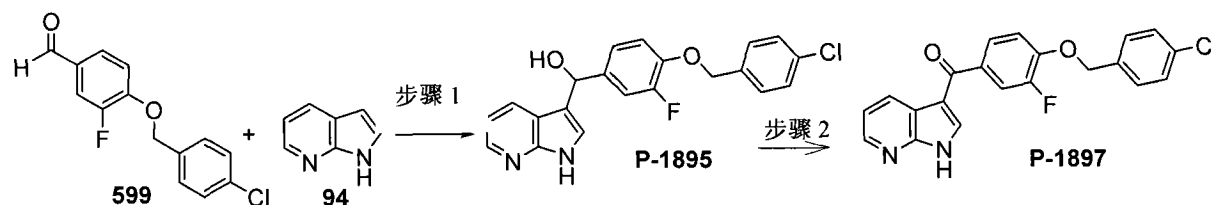
烷基化剂	醛	化合物

[1222] 实施例 35:[4-(4-氯-苄氧基)-3-氟-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 P-1897 及相关化合物的合成

[1223] 如方案 63 所示,化合物 P-1897 是从 4-(4-氯-苄氧基)-3-氟-苯甲醛 599 中两步合成的。

[1224] 方案 63

[1225]



[1226] 步骤 1-[4-(4-氯-苄氧基)-3-氟-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇 (P-1895) 的合成:

[1227] 在氮气氛围下,向甲醇 (50.0mL) 中的 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (94,100.0mg, 0.85mmol) 中加入 4-(4-氯-苄氧基)-3-氟-苯甲醛 (599,250.0mg,0.94mmol,如实施例 34 中所述制备) 和氢氧化钾 (1.00g,17.82mmol)。反应在室温下搅拌过夜。反应被倒入水中并用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液,并用硅胶柱层析提

纯,所述硅胶柱层析用己烷中 30%乙酸乙酯洗脱,得到该化合物 (P-1895,55mg,17.0%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 383.3$ 。

[1228] 步骤 2-[4-(4-氯-苄氧基)-3-氟-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-1897) 的合成:

[1229] 向四氢呋喃 (10.0mL) 中的 [4-(4-氯-苄氧基)-3-氟-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇 (P-1895,17.7mg,0.046mmol) 中加入戴斯-马丁 periodinane (23.5mg,0.056mmol)。反应在室温下搅拌 15 分钟。反应被浓缩,然后用硅胶柱层析进行提纯,所述硅胶柱层析用己烷中 50%乙酸乙酯洗脱,得到白色固体 (P-1897,6.4mg,36.3%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 381.3$ 。

[1230] 采用方案 63 的方法,在步骤 1 中用合适的醛 (如实施例 34 中所述制备) 代替 4-(4-氯-苄氧基)-3-氟-苯甲醛 599,以及任选地用合适取代的 7-吡啶 (参见实施例 9 或实施例 16) 代替 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 94,制备另外的化合物。按照这种方法制备了下列化合物:

[1231] [4-(4-氯-苄氧基)-2-氟-5-甲氧基-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-1845)、

[1232] [4-(4-氯-3-三氟甲基-苄氧基)-3-甲氧基-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-1850)、

[1233] [4-(4-氯-苄氧基)-3-氟-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-1897)、

[1234] [4-(1H-苯并咪唑-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-1900)、

[1235] (4-苄氧基-2,5-二氟-苯基)-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-1903)、

[1236] [4-(1H-苯并咪唑-2-基甲氧基)-2-氟-5-甲氧基-苯基]-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-1979)、

[1237] [4-(1H-苯并咪唑-2-基甲氧基)-2-氟-5-甲氧基-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-1982)、

[1238] [4-(1H-苯并咪唑-2-基甲氧基)-2,5-二氟-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-1987)、

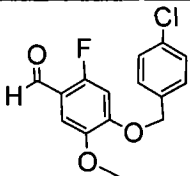
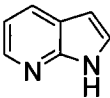
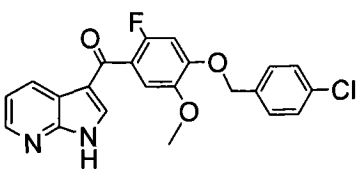
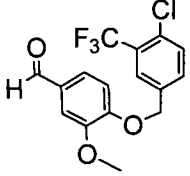
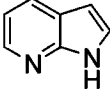
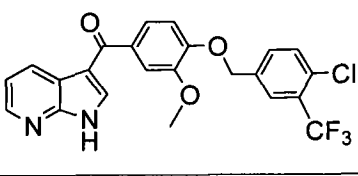
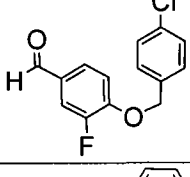
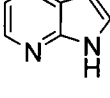
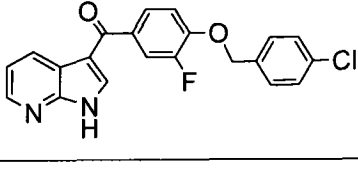
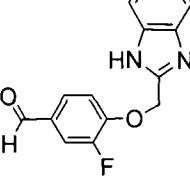
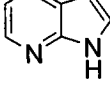
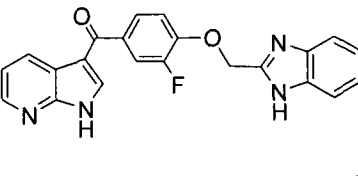
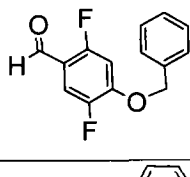
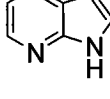
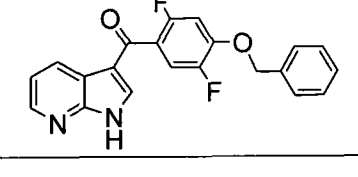
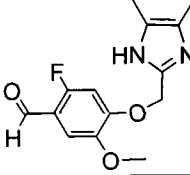
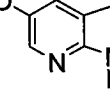
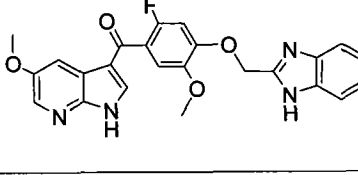
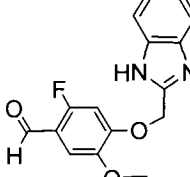
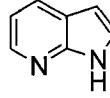
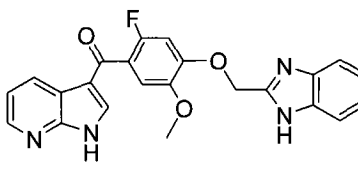
[1239] {4-[2-(2-溴-乙氧基)-乙氧基]-2-氟-5-甲氧基-苯基}-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-1988)、

[1240] (5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-[2,5-二氟-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-甲酮 (P-1989) 和

[1241] (5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-[2-氟-5-甲氧基-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-甲酮 (P-1991)。

[1242] 下表表明用于生产所述目标化合物 (栏 4) 的醛 (栏 2) 和吡啶 (栏 3)。栏 1 表示化合物的编号及栏 5 表示观测质量。

[1243]

	醛	吡啶	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1845				409.6 [M-H] ⁻
P-1850				
P-1897				381.3
P-1900				387.4
P-1903				363.3 [M-H] ⁺
P-1979				447.4
P-1982				417.3

[1244]

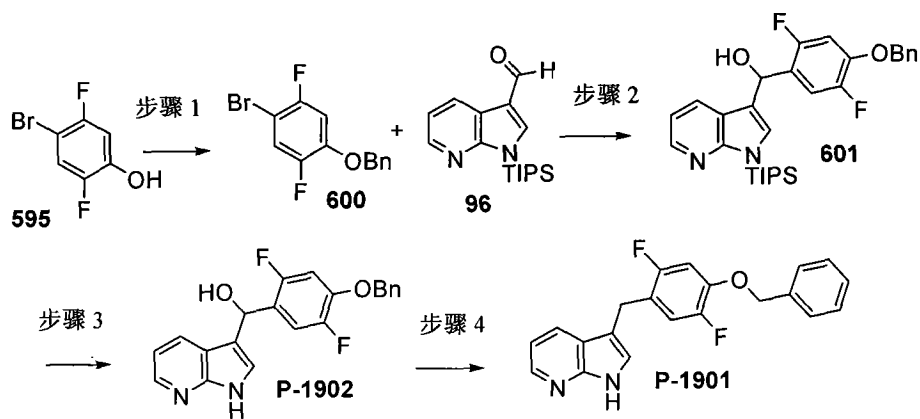
	醛	吡咯	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1987				405.3
P-1988				471.2 473.2
P-1989				365.2 [M-H] ⁺
P-1991				377.2 [M-H] ⁺

[1245] 实施例 36 :3-(4-苄氧基-2,5-二氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 P-1901 的合成

[1246] 如方案 64 所示,化合物 P-1901 从 4-溴-2,5-二氟-苯酚 595 在四步中合成。

[1247] 方案 64

[1248]



[1249] 步骤 1-1-苄氧基 4-溴-2,5-二氟-苯 (600) 的合成:

[1250] 向 N,N-二甲基甲酰胺 (30.0mL) 中的 4-溴-2,5-二氟-苯酚 (595, 0.90g, 0.0043mol, 如实施例 34 方案 61 中所述制备) 中加入氢化钠 (0.21g, 矿物油中 60%, 0.0052mol) 和苄基溴 (0.563mL, 0.00474mol)。反应在室温下搅拌过夜。反应被倒入水中并用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中 5% 乙酸乙酯进行洗脱, 得到白色固体 (600, 0.84g, 65.0%)。

[1251] 步骤 2-(4-苄氧基-2,5-二氟-苄基)-(1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]

吡啶-3-基)-甲醇(601):

[1252] 氮气氛下, -78℃下, 向四氢呋喃(15.0mL)和醚(15.0mL)中的1-苄氧基-4-溴-2,5-二氟-苯(600, 0.84g, 2.80mmol)中慢慢加入正丁基锂(1.20mL, 己烷中2.50M)。20分钟后, 向反应中加入1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛(96, 0.82g, 0.0027mol, 如实施例18中所述制备)。20分钟后, 使反应升至室温, 保持10分钟, 然后倒入水中并用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中20%乙酸乙酯洗脱, 得到白色固体(601, 1.0g, 70.0%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 523.4$ 。

[1253] 步骤3-(4-苄氧基-2,5-二氟-苄基)-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇(P-1902)的合成:

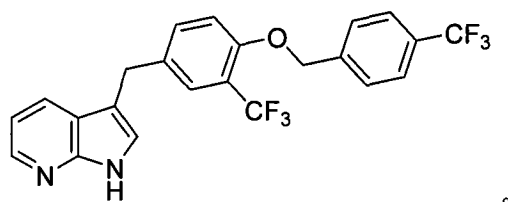
[1254] 向四氢呋喃(15.0mL)中的(4-苄氧基-2,5-二氟-苄基)-(1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇(601, 1.00g, 1.91mmol)中加入四丁基氟化铵三水合物(0.63g, 2.04mmol)。反应在室温下搅拌10分钟。将反应旋转蒸发并且用硅胶柱层析进行提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中50%乙酸乙酯洗脱, 得到该化合物, 其为白色固体(P-1902, 0.59g, 84.0%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 367.4$ 。

[1255] 步骤4-3-(4-苄氧基-2,5-二氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-1901)的合成:

[1256] 向乙腈(25.0mL)中的(4-苄氧基-2,5-二氟-苄基)-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇(P-1902, 500.0mg, 1.37mmol)中加入三乙基硅烷(2.00mL, 0.0125mol)和三氟乙酸(1.00mL, 0.0130mol)。将反应加热回流2小时。浓缩反应, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中50%乙酸乙酯进行洗脱, 得到白色固体(P-1901, 60.0mg, 94.1%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 351.4$ 。

[1257] 采用方案64的方法, 在步骤1中用4-溴-2-三氟甲基-苯酚(如实施例34方案61步骤1中所述, 用2-三氟甲基-苯酚取代2,5-二氟-苯酚594而制备)取代4-溴-2,5-二氟-苯酚595, 以及用1-溴甲基-4-三氟甲基-苯取代苄基溴, 制备3-[3-三氟甲基-4-(4-三氟甲基-苄氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 P-1797

[1258]



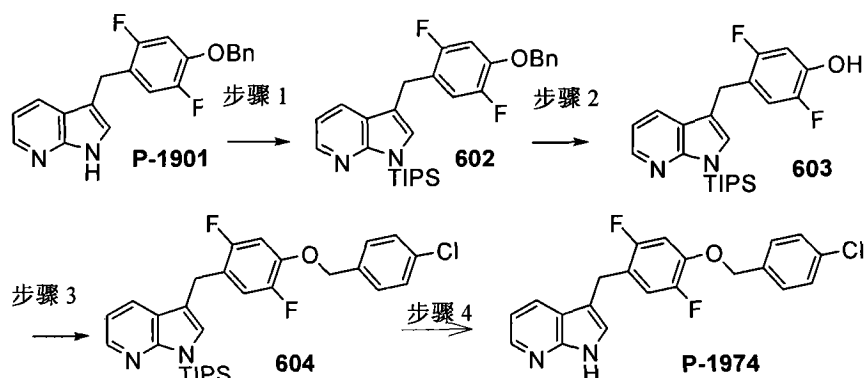
[1259] MS(ESI) $[M+H]^+ = 451$ 。

[1260] 实施例37:3-[4-(4-氯-苄氧基)-2,5-二氟-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 P-1974的合成

[1261] 如方案65所示, 化合物 P-1974 从 3-(4-苄氧基-2,5-二氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 P-1901 在四步中合成。

[1262] 方案65

[1263]



[1264] 步骤 1-3-(4-苄氧基-2,5-二氟-苄基)-1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (602) 的合成：

[1265] 向四氢呋喃 (28.0mL) 中的 3-(4-苄氧基-2,5-二氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-1901, 560.0mg, 1.60mmol, 如实施例 18 方案 33 中所述制备) 中加入氢化钠 (100.0mg, 矿物油中 60%, 2.50mmol)。10 分钟后, 向反应中加入三异丙基氯硅烷 (0.500mL, 2.36mmol)。4 小时后, 反应被倒入水中并用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中 30% 乙酸乙酯洗脱, 得到该化合物 (602, 0.70g, 86.1%)。

[1266] 步骤 2-2,5-二氟-4-(1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯酚 (603) 的合成：

[1267] 在氢气氛下, 向甲醇 (30.0mL) 中的 3-(4-苄氧基-2,5-二氟-苄基)-1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (602, 0.70g, 0.0014mol) 中加入 50% 的碳载氢氧化钯 (0.1g)。反应在室温下搅拌过夜。反应被过滤并浓缩, 得到无色油 (603, 0.47g, 82.0%)。

[1268] 步骤 3-3-[4-(4-氯-苄氧基)-2,5-二氟-苄基]-1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (604)：

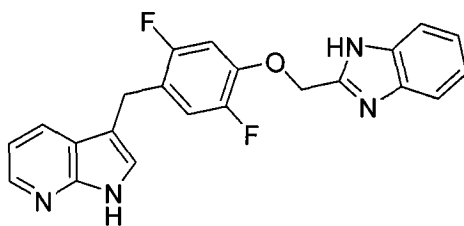
[1269] 在氮气氛下, 向 N,N-二甲基甲酰胺 (15.0mL) 中的 2,5-二氟-4-(1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯酚 (603, 120.0mg, 0.29mmol) 中加入氢化钠 (18.0mg, 矿物油中 60%, 0.45mmol)。10 分钟后, 向反应中加入 4-氯苄基溴 (65.1mg, 0.32mmol)。反应在 40℃ 下搅拌过夜。反应被倒入水中并用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。滤液被浓缩, 得到粗制化合物 (604, 0.15g), 其被直接用于下一步。

[1270] 步骤 4-3-[4-(4-氯-苄氧基)-2,5-二氟-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-1974) 的合成：

[1271] 向四氢呋喃 (10.0mL) 中的 3-[4-(4-氯-苄氧基)-2,5-二氟-苄基]-1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (604, 0.150g, 0.28mmol) 中加入四正丁基氟化铵 (80.0mg, 0.31mmol)。10 分钟后, 浓缩反应, 并用硅胶柱层析提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中 50% 乙酸乙酯洗脱, 得到该化合物, 其为白色固体 (P-1974, 30.8mg, 28.9%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 385.3$ 。

[1272] 采用方案 65 的方法, 在步骤 3 中用 2-氯甲基-1H-苯并咪唑取代 4-氯苄基溴, 制备 2-[2,5-二氟-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯氧基甲基]-1H-苯并咪唑 P-1975

[1273]



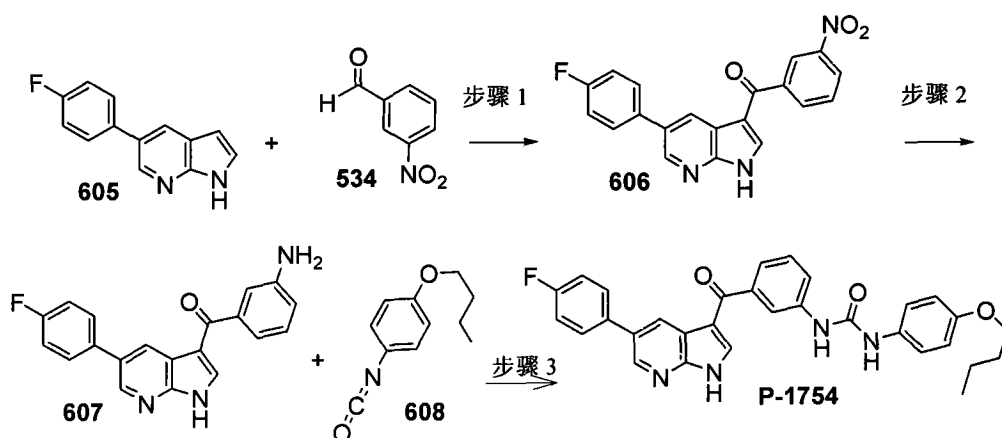
[1274] MS (ESI) $[M+H]^+ = 391.3$.

[1275] 实施例 38:1-(4-丁氧基-苯基)-3-{3-[5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]-苯基}-脲 P-1754 的合成

[1276] 如方案 66 所示, 化合物 P-1754 从 5-(4- 氟苯基)-1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 605 在 3 步中合成。

[1277] 方案 66

[1278]



[1279] 步骤 1-(3-氯-苯基)-[5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-甲酮 (606) 的制备:

[1280] 向在 20mL 二噁烷中溶解的 5-(4- 氟 - 苯基)-1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (605, 530mg, 2.5mmol, 如实施例 23 中所述制备) 中加入 3- 硝基苯甲醛 (534, 758mg, 5mmol) 和氢氧化钾 (4mL 2.5M 水溶液)。将小瓶在轨道式混合器中摇动 16 小时并且在减压下除去二噁烷。残余物在乙酸乙酯和水之间分配。水层通过加入 1M HCl 中和。有机层用盐水洗涤, 在硫酸镁上干燥并在减压下浓缩, 得到桔黄色油 (1.5g)。将粗制物质溶解在二氯甲烷 (150mL) 中并冷却至 0°C。在剧烈搅拌下, 慢慢加入氯铬酸吡啶鎓 (3.0g, 14mmol), 保持溶液温度在 0°C。完全加入后, 使溶液在环境温度下搅拌 1 小时。得到的棕黑色 / 黑色溶液用氯仿稀释并使其通过硅石胶塞。用甲醇洗脱得到 1.5g 粗制品 606, 其被用于下一步而没有进一步提纯。

[1281] 步骤2-(3-氨基-苯基)-[5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-甲酮(607)的制备:

[1282] 将粗制 (3-氯-苯基)-[5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-甲酮 (606, 1.5g) 溶解在少量甲醇 (~5mL) 中并加入 Pd/C (5%, ~10mg)。反应混合物在 Parr 摇动器上于 70psi H₂ 下摇动过夜。反应混合物通过 Celite® 过滤并在减压下浓缩, 得到 1.4g 粗制品 607, 其被用于下一步而没有进一步提纯。

[1283] 步骤 3-1-(4-丁氧基-苯基)-3-[3-[5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基]-脲 (P-1754) 的制备:

[1284] 向 (3-氨基-苯基)-[5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-甲酮 (607, 7.5mg) 的无水吡啶 (200 μ L) 溶液中加入纯的 1-丁氧基-4-异氰酸根合-苯 (608, 1.6mg) 并且反应混合物在环境温度下搅拌 2 小时。反应混合物在减压下被浓缩, 并将残余物溶解在 DMSO (200 μ L) 中并且用反相 HPLC 进行提纯, 所述反相 HPLC 使用乙腈/水梯度。MS (ESI) $[M+H]^+ = 523.5$ 。

[1285] 采用方案 66 的方法, 在步骤 1 中任选地用合适的吡啶取代 5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 605, 和/或在步骤 3 中任选地用合适的异氰酸酯取代 1-丁氧基-4-异氰酸根合-苯 608, 制备另外的化合物。吡啶是购买的或如实施例 9 或 17 中所述制备的。按照这种方法制备了下列化合物:

[1286] 1-(2-甲氧基-乙基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1566)、

[1287] 1-苯基-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1591)、

[1288] 1-苯基-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1703)、

[1289] 1-(4-氟-苯基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1704)、

[1290] 1-(4-甲氧基-苯基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1705)、

[1291] 1-(3,4-二氟-苯基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1706)、

[1292] 1-(3-甲氧基-苯基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1707)、

[1293] 1-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1708)、

[1294] 1-(4-氯-苯基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1709)、

[1295] 1-(3-氯-苯基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1710)、

[1296] 1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1711)、

[1297] 1-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1712)、

[1298] 1-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1713)、

[1299] 1-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1714)、

[1300] 1-(4-丁氧基-苯基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲

(P-1715)、

[1301] 1-(3-氟-苯基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1716)、

[1302] 1-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲 (P-1717)、

[1303] 1-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-对甲苯基-脲 (P-1718)、

[1304] 1-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-间甲苯基-脲 (P-1719)、

[1305] 1-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-邻甲苯基-脲 (P-1720)、

[1306] 1-(4-甲氧基-苯基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1723)、

[1307] 1-(3,4-二氟-苯基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1724)、

[1308] 1-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1725)、

[1309] 1-(3-氯-苯基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1726)、

[1310] 1-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1727)、

[1311] 1-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1728)、

[1312] 1-(4-丁氧基-苯基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1729)、

[1313] 1-(3-氟-苯基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1730)、

[1314] 1-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲 (P-1731)、

[1315] 1-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1732)、

[1316] 1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-苯基-脲 (P-1733)、

[1317] 1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-(4-甲氧基-苯基)-脲 (P-1734)、

[1318] 1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-脲 (P-1735)、

[1319] 1-(3-氯-苯基)-3-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1736)、

[1320] 1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-脲 (P-1737)、

[1321] 1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-脲 (P-1738)、

- [1322] 1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-脲 (P-1739)、
- [1323] 1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-脲 (P-1740)、
- [1324] 1-(4-丁氧基-苯基)-3-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1741)、
- [1325] 1-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲 (P-1746)、
- [1326] 1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲 (P-1747)、
- [1327] 1-(4-氟-苯基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1748)、
- [1328] 1-(3-甲氧基-苯基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1749)、
- [1329] 1-(4-氯-苯基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1750)、
- [1330] 1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1751)、
- [1331] 1-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-3-{3-[5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-脲 (P-1752)、
- [1332] 1-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-{3-[5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-脲 (P-1753)、
- [1333] 1-(4-丁氧基-苯基)-3-{3-[5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-脲 (P-1754)、
- [1334] 1-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲 (P-1755)、
- [1335] 1-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-对甲苯基-脲 (P-1756)、
- [1336] 1-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-间甲苯基-脲 (P-1757)、
- [1337] 1-{3-[5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-3-间甲苯基-脲 (P-1758)、
- [1338] 1-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-邻甲苯基-脲 (P-1759)、
- [1339] 1-吡啶-4-基-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1760)、
- [1340] 1-(2-甲氧基-乙基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1761)、
- [1341] 1-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1762)、

- [1342] 1-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1763)、
- [1343] 1-异噁唑-3-基-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1764)、
- [1344] 1-(3-甲基-异噁唑-5-基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1765)、
- [1345] 1-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1766)、
- [1346] 1-(3,4-二甲基-异噁唑-5-基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1767)、
- [1347] 1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-吡啶-4-基-脲 (P-1770)、
- [1348] 1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-吡啶-3-基-脲 (P-1771)、
- [1349] 1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-(2-甲氧基-乙基)-脲 (P-1772)、
- [1350] 1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-脲 (P-1773)、
- [1351] 1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-脲 (P-1774)、
- [1352] 1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-异噁唑-3-基-脲 (P-1775)、
- [1353] 1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-(3,4-二甲基-异噁唑-5-基)-脲 (P-1776)、
- [1354] 1-吡啶-4-基-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1777)、
- [1355] 1-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1778)、
- [1356] 1-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-[3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1779)、
- [1357] 1-(4-二甲氨基-苯基)-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1780)、
- [1358] 1-吡啶-3-基-3-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-脲 (P-1781)、
- [1359] 1-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-(4-二甲氨基-苯基)-脲 (P-1782)、
- [1360] 1-(4-氟-苯基)-3-{3-[5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-脲 (P-1816)、
- [1361] 1-(3,4-二氟-苯基)-3-{3-[5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-脲 (P-1816)、

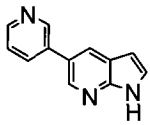
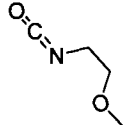
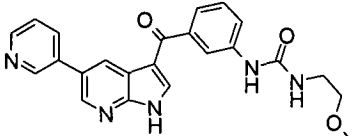
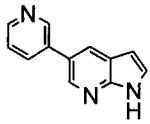
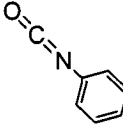
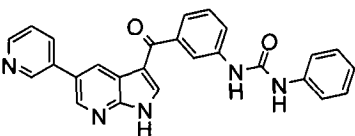
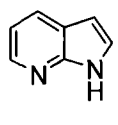
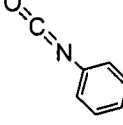
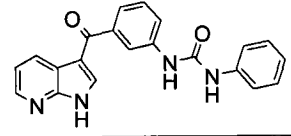
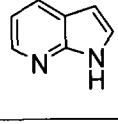
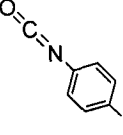
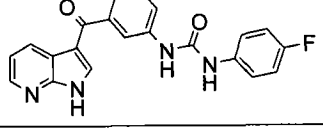
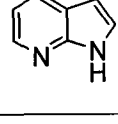
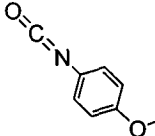
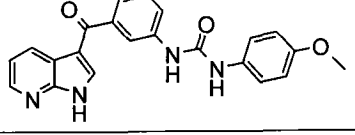
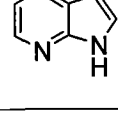
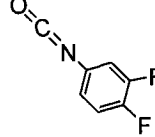
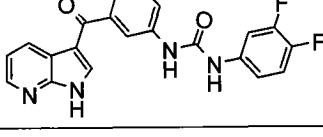
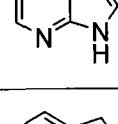
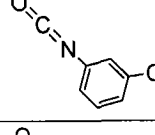
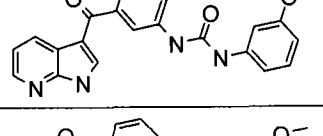
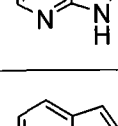
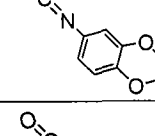
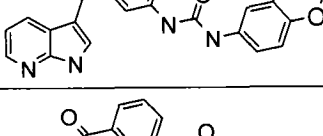
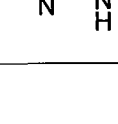
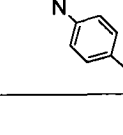
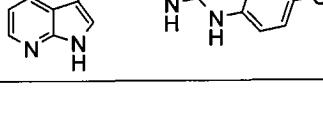
基]-苯基}-脲 (P-1817)、

[1362] 1-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-{3-[5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-脲 (P-1818) 和

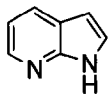
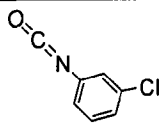
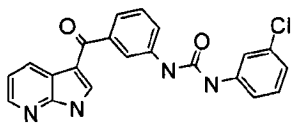
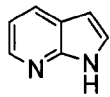
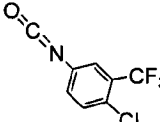
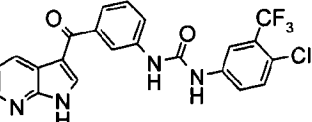
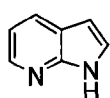
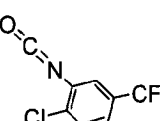
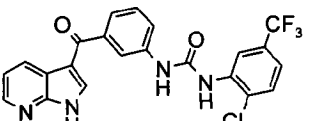
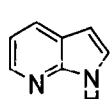
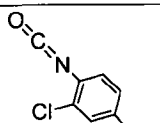
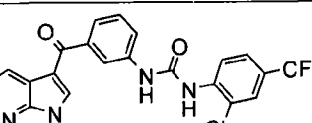
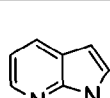
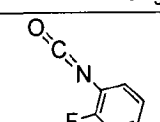
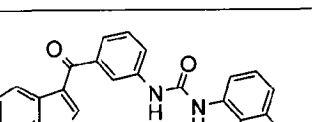
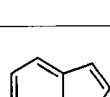
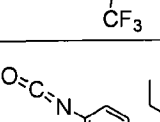
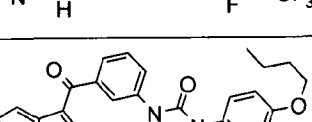
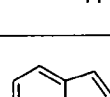
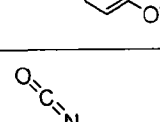
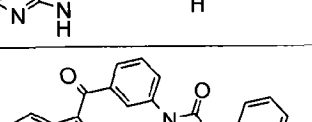
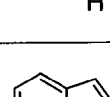
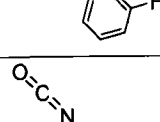
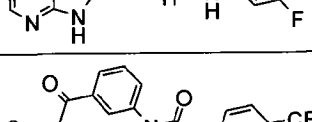
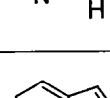
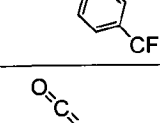
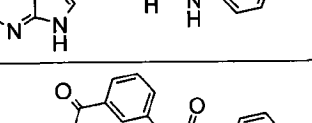
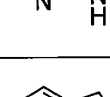
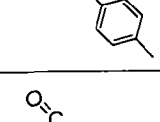
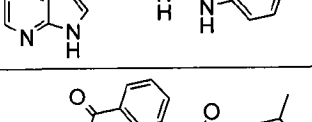
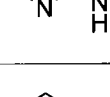
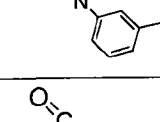
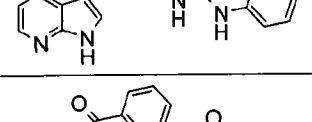
[1363] 1-(3-氟-苯基)-3-{3-[5-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-脲 (P-1819)。

[1364] 下表表明用于生产所述目标化合物(栏4)的吡啶(栏2)和异氰酸酯(栏3)。栏1提供了化合物的编号及栏5示出了观测质量。

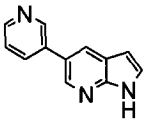
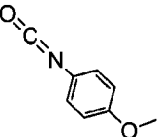
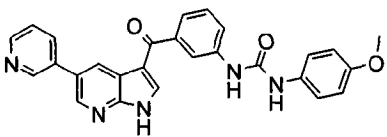
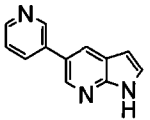
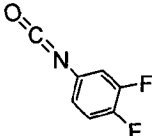
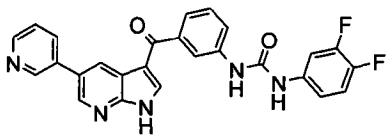
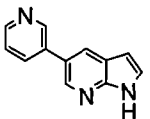
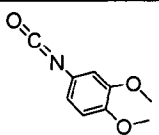
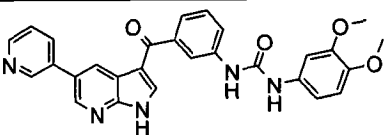
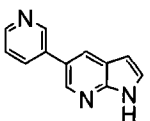
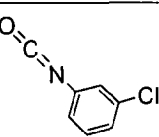
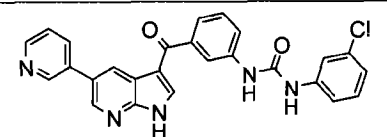
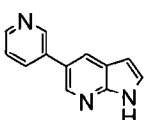
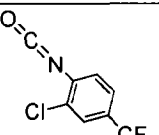
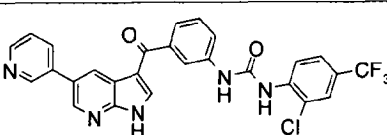
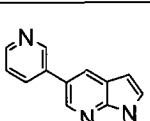
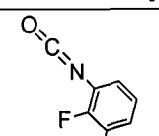
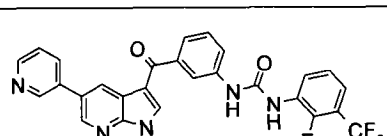
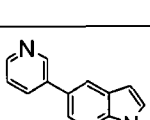
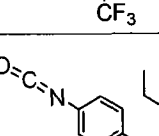
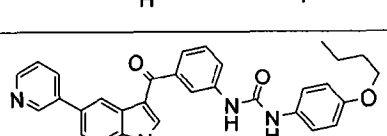
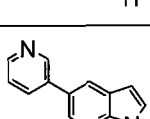
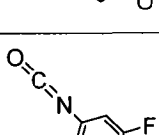
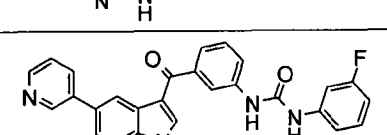
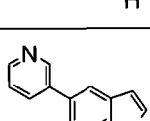
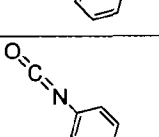
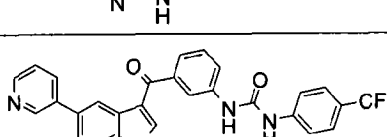
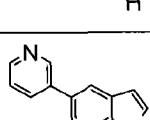
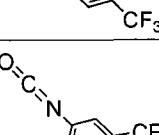
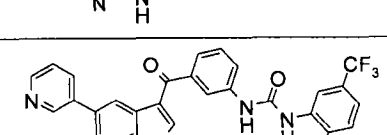
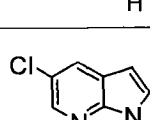
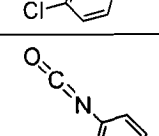
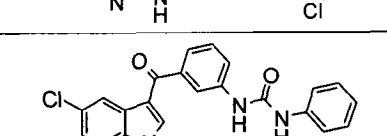
[1365]

	吡啶	异氰酸酯	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1566				416.3
P-1591				434.3
P-1703				357.1
P-1704				375.1
P-1705				387.1
P-1706				393.1
P-1707				387.1
P-1708				417.5
P-1709				391.1

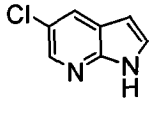
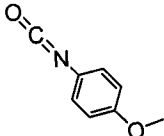
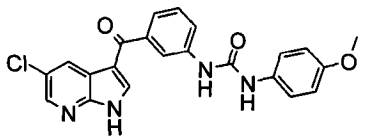
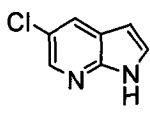
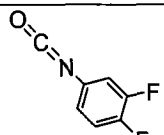
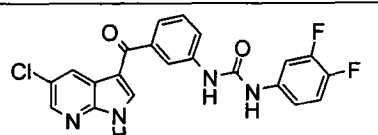
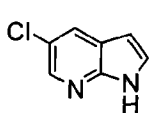
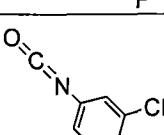
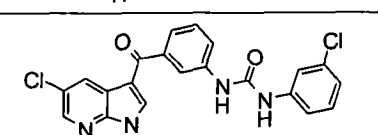
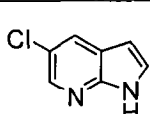
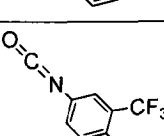
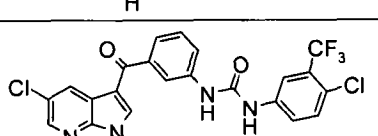
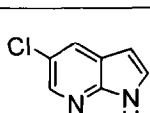
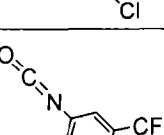
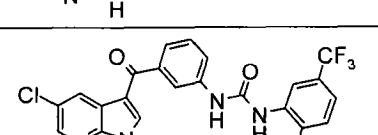
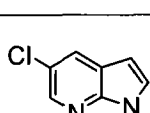
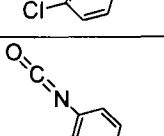
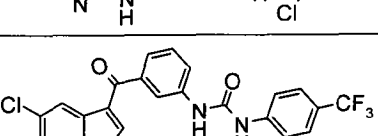
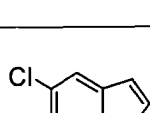
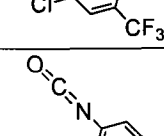
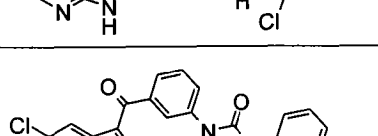
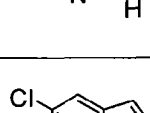
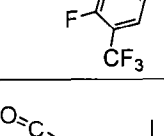
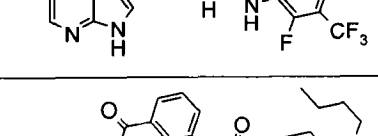
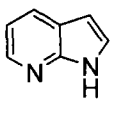
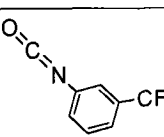
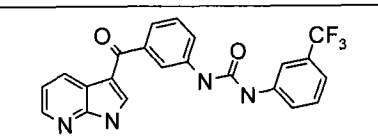
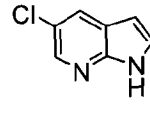
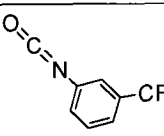
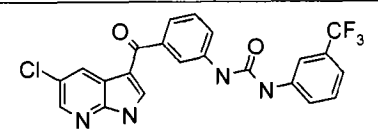
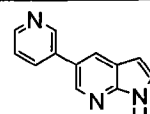
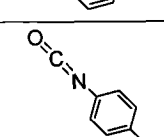
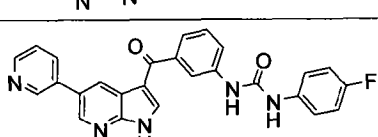
[1366]

	吡啶啉	异氰酸酯	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1710				391.1
P-1711				459.1
P-1712				459.1
P-1713				459.1
P-1714				443.1
P-1715				429.1
P-1716				375.1
P-1717				425.1
P-1718				371.1
P-1719				371.1
P-1720				371.1

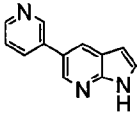
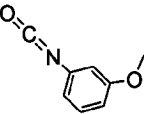
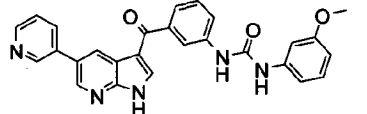
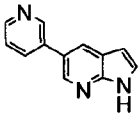
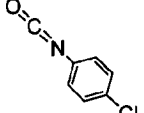
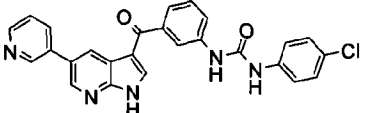
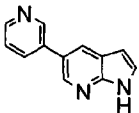
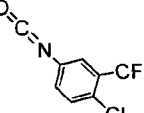
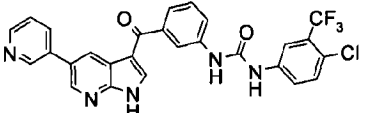
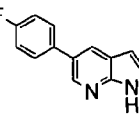
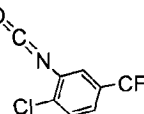
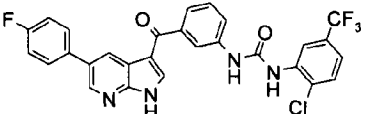
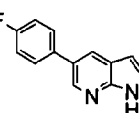
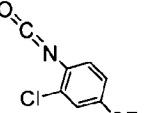
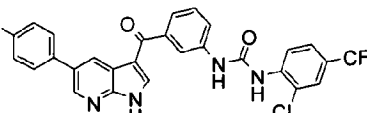
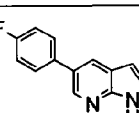
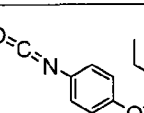
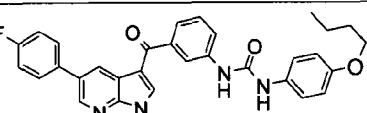
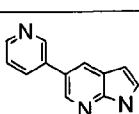
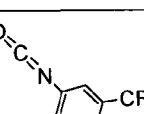
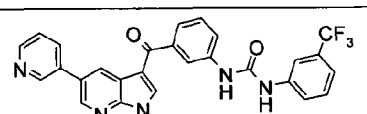
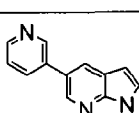
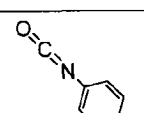
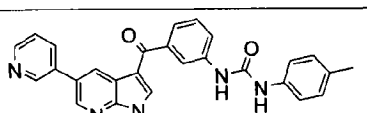
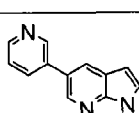
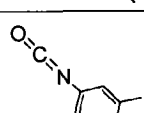
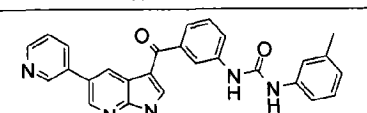
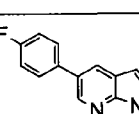
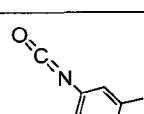
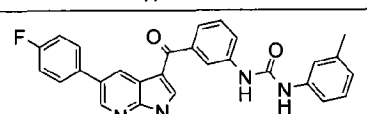
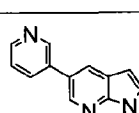
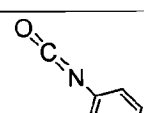
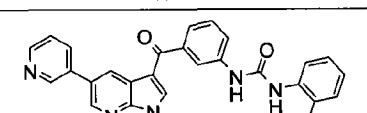
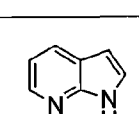
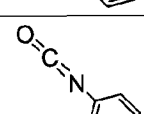
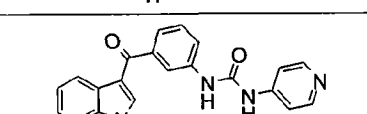
[1367]

	吡啶	异氰酸酯	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1723				463.9
P-1724				470.3
P-1725				494.3
P-1726				468.3
P-1727				535.9
P-1728				520.3
P-1729				505.9
P-1730				451.9
P-1731				502.3
P-1732				535.9
P-1733				391.1

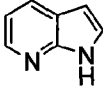
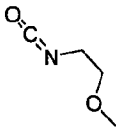
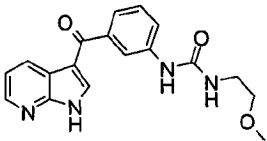
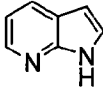
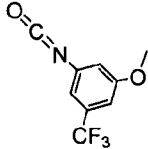
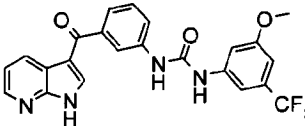
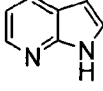
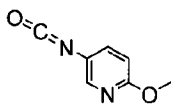
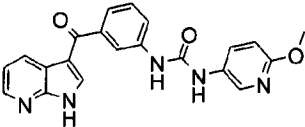
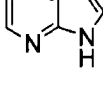
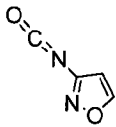
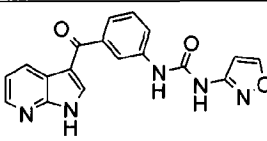
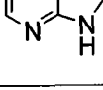
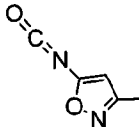
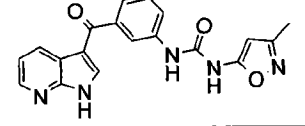
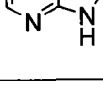
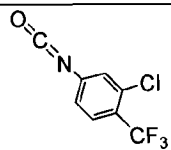
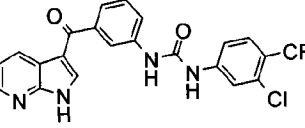
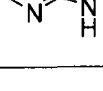
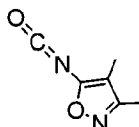
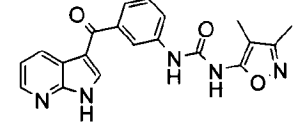
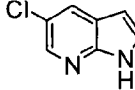
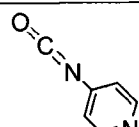
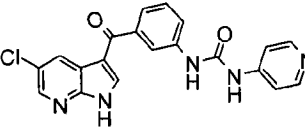
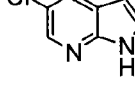
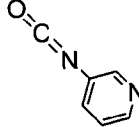
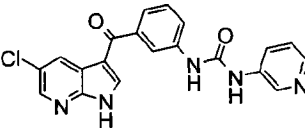
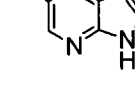
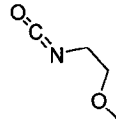
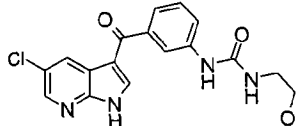
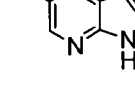
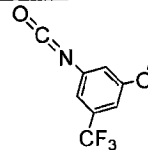
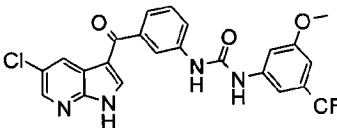
[1368]

	吡啶啉	异氰酸酯	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1734				421.1
P-1735				427.1
P-1736				425.1
P-1737				493.1
P-1738				493.1
P-1739				493.1
P-1740				477.1
P-1741				463.1
P-1746				425.1
P-1747				459.1
P-1748				451.9

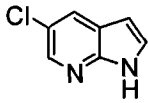
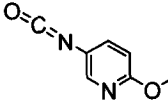
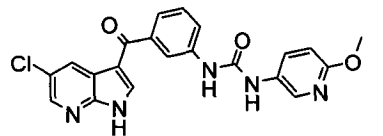
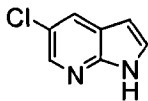
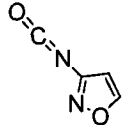
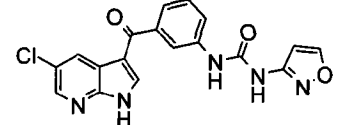
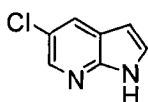
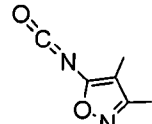
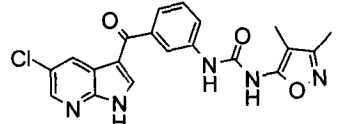
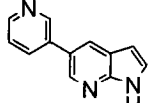
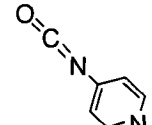
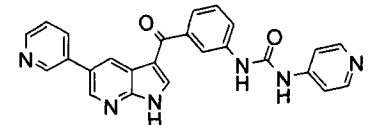
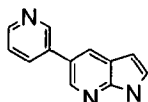
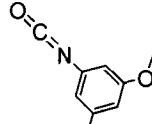
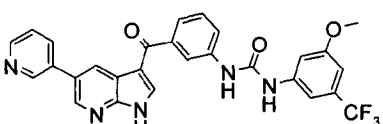
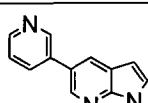
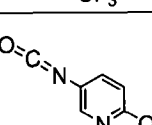
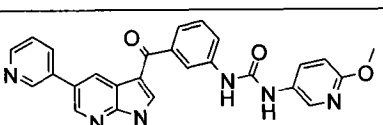
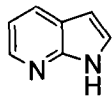
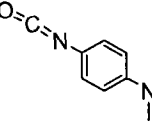
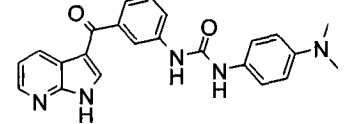
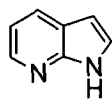
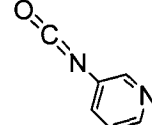
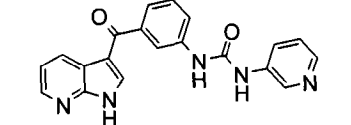
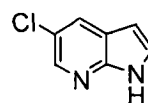
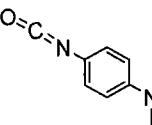
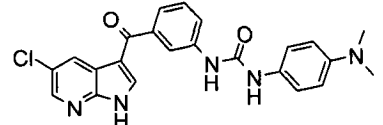
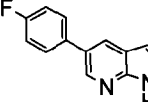
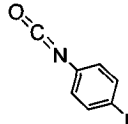
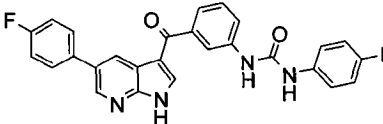
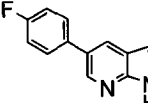
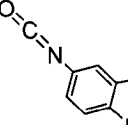
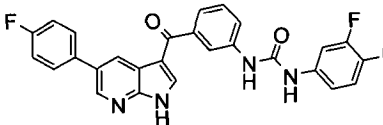
[1369]

	吡啶	异氰酸酯	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1749				463.9
P-1750				467.9
P-1751				535.9
P-1752				553.2
P-1753				553.2
P-1754				523.5
P-1755				502.3
P-1756				447.9
P-1757				447.9
P-1758				465.1
P-1759				447.9
P-1760				358.3

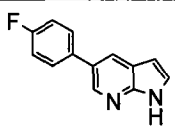
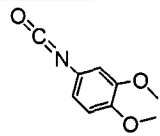
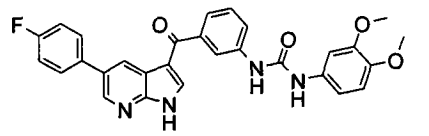
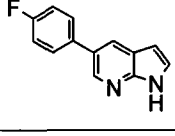
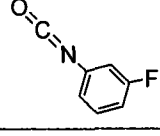
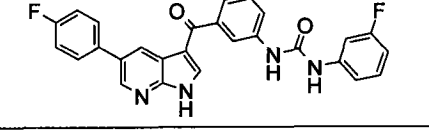
[1370]

	吡啶	异氰酸酯	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1761				339.1
P-1762				455.1
P-1763				388.3
P-1764				348.3
P-1765				362.3
P-1766				459.1
P-1767				376.3
P-1770				392.3
P-1771				392.3
P-1772				373.1
P-1773				489.1

[1371]

	吡啶啉	异氰酸酯	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1774				421.9
P-1775				382.3
P-1776				410.3
P-1777				435.1
P-1778				531.9
P-1779				465.1
P-1780				400.3
P-1781				358.3
P-1782				434.3
P-1816				468.1
P-1817				486.1

[1372]

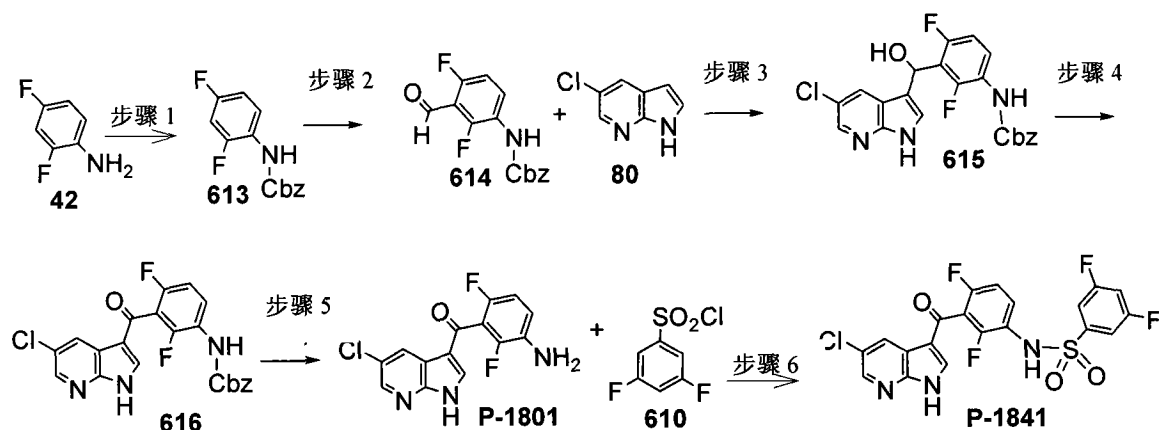
	吡啶	异氰酸酯	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1818				510.2
P-1819				468.1

[1373] 实施例 39: N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3,5-二氟苯磺酰胺 P-1841 的合成

[1374] 如方案 67 所示, 化合物 P-1841 从 2,4-二氟苯胺 42 在六步中合成。

[1375] 方案 67

[1376]



[1377] 步骤 1-(2,4-二氟-苯基)-氨基甲酸苄酯 (613) 的制备:

[1378] 向 100mL 二氯甲烷中的 2,4-二氟苯胺 (42, 7.0mL, 0.070mol) 中加入吡啶 (11mL, 0.14mol) 和氯甲酸苄酯 (11.9mL, 0.0834mol)。反应混合物在环境温度下搅拌 1.5 小时。该反应混合物在减压下被浓缩, 并且残余物在乙酸乙酯和 KHSO₄ 溶液之间分配。有机层被干燥 (MgSO₄), 浓缩并从己烷中结晶, 得到化合物 613 (15.6g, 85%)。

[1379] 步骤 2-(2,4-二氟-甲酰基-苯基)-氨基甲酸苄酯 (614) 的制备:

[1380] 向圆底烧瓶中加入四氢呋喃 (148mL, 1.82mol) 中的 (2,4-二氟-苯基)-氨基甲酸苄酯 (613, 3.83g, 14.5mmol)。将溶液冷却至 -78℃ 并且在 30 分钟内加入正丁基锂 (己烷中 1.60M, 19.1mL, 30.0mmol), 接着加入 N,N-二甲基甲酰胺 (1.12mL, 14.5mmol)。使反应混合物升至环境温度并搅拌过夜。该反应混合物被倒入水中并且用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 浓缩并从醚中结晶, 得到化合物 614 (3.0g, 71%)。

[1381] 步骤 3-{2,4-二氟-3-[羟基-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)]-甲基}-苯基}-氨基甲酸苄酯 (615) 的制备:

[1382] 向圆底烧瓶中加入甲醇 (5.00mL, 0.123mol) 中的 5-氯-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶) (80, 0.524g, 3.43mmol, 如实施例 9 中所述制备)。加入氢氧化钾 (0.800g, 14.2mmol) 和 (2,4-二氟-3-甲酰基-苯基)-氨基甲酸苄酯 (614, 1.02g, 3.5mmol), 并使反应混合物搅拌

过夜。反应混合物被倒入 1N HCl 中并且用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥,浓缩并从乙酸乙酯中结晶,得到化合物 615 (710mg, 46%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 444$ 。

[1383] 步骤 4-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-氨基甲酸苄酯 (616) 的制备:

[1384] 向圆底烧瓶中加入四氢呋喃 (5.00mL, 0.0616mol) 中的 {2,4-二氟-3-[羰基-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲基]-苯基}-氨基甲酸苄酯 (615, 1.01g, 2.28mmol)。分批加入戴斯-马丁 periodinane (1.20g, 2.89mmol)。反应混合物在环境温度下搅拌 10 分钟,然后倒入水中并且用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥,浓缩并用硅胶柱层析提纯,得到化合物 616 (914mg, 91%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 442$ 。

[1385] 步骤 5-(3-氨基-2,4-二氟-苯基)-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-1801) 的制备:

[1386] 向 10M NaOH (15.00mL) 中加入 [2, -二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-氨基甲酸苄酯 (616, 800mg, 1.81mmol) 并升温至回流过夜。反应混合物用 30mL 水稀释并用乙酸乙酯萃取,得到化合物 P-1801 (450mg, 81%)。

[1387] 步骤 6-N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3,5-二氟苯磺酰胺 (P-1841) 的制备:

[1388] 在微波反应容器里混合 (3-氨基-2,6-二氟-苯基)-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-1801, 50mg, 0.16mmol, 如实施例??? 中所述制备)、3,5-二氟苯磺酰氯 (610, 103mg, 0.49mmol)、吡啶 (0.5mL, 6.1820mmol) 和四氢呋喃 (3.0mL)。该反应在 CEM 微波中 300 瓦特、130°C 下加热 10 分钟。反应混合物在乙酸乙酯和盐水之间分配。有机层被收集,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。化合物 (P-1841) 采用柱层析 (硅石, 己烷: 乙酸乙酯 70 : 30) 进行分离,得到 36mg (46%) 化合物。MS = 482.0。

[1389] 采用方案 67 步骤 6 的方法,任选地用 (3-氨基-2,6-二氟-苯基)-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 P-2021 (按照方案 67 步骤 1-5 制备,在步骤 3 中用 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 94 取代 5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 80) 取代 (3-氨基-2,6-二氟-苯基)-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 P-1801,和 / 或用合适的磺酰氯取代 3,5-二氟苯磺酰氯 610,制备另外的化合物。按照这种方法制备了下列化合物:

[1390] N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-4-异丙基-苯磺酰胺 (P-1839)、

[1391] N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-苯磺酰胺 (P-0913)、

[1392] N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-硝基-苯磺酰胺 (P-1937)、

[1393] N-{4-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基氨基磺酰]-苯基}-乙酰胺 (P-1938)、

[1394] N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-4-甲氧基-苯磺酰胺 (P-0958)、

[1395] 5-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基氨基磺酰]-呋喃-2-羧酸甲酯 (P-1941)、

- [1396] 5-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基氨磺酰]-2-甲基-呋喃-3-羧酸甲酯 (P-1942)、
- [1397] 5-噁唑-5-基-噻吩-2-磺酸 [2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-酰胺 (P-1943)、
- [1398] 5-异噁唑-5-基-噻吩-2-磺酸 [2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-酰胺 (P-1948)、
- [1399] N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-2,4-二甲氧基-苯磺酰胺 (P-1951)、
- [1400] 2,5-二甲基-噻吩-3-磺酸 [2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-酰胺 (P-1952)、
- [1401] 2,5-二甲基-呋喃-3-磺酸 [2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-酰胺 (P-1953)、
- [1402] N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-2-甲基-苯磺酰胺 (P-1954)、
- [1403] 2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烯-6-磺酸 [2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-酰胺 (P-1955)、
- [1404] 2,4-二甲基-噻唑-5-磺酸 [2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-酰胺 (P-1956)、
- [1405] N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-4-三氟甲基-苯磺酰胺 (P-0931)、
- [1406] N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-5-氟-2-甲基-苯磺酰胺 (P-1961)、
- [1407] N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-3-甲基-苯磺酰胺 (P-1962)、
- [1408] N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-4-噁唑-5-基-苯磺酰胺 (P-1963)、
- [1409] N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-2,5-二甲氧基-苯磺酰胺 (P-1131)、
- [1410] 2-氰基-N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-苯磺酰胺 (P-1965)、
- [1411] 3-氰基-N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-苯磺酰胺 (P-1966)、
- [1412] N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-4-异丙基-苯磺酰胺 (P-1968)、
- [1413] 苯并噻唑-6-磺酸 [2,4-二氟-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-苯基]-酰胺 (P-1969)、
- [1414] N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-甲氧基-苯磺酰胺 (P-2011)、

- [1415] N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-苯磺酰胺 (P-0885)、
- [1416] 噻吩-2-磺酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-酰胺 (P-1267)、
- [1417] N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-4-甲基-苯磺酰胺 (P-1842)、
- [1418] N-{4-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基氨磺酰]-苯基}乙酰胺 (P-1905)、
- [1419] N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-4-甲氧基-苯磺酰胺 (P-0983)、
- [1420] N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-三氟甲基-苯磺酰胺 (P-1599)、
- [1421] 5-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基氨磺酰]-呋喃-2-羧酸甲酯 (P-1907)、
- [1422] 5-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基氨磺酰]-2-甲基-呋喃-3-羧酸甲酯 (P-1908)、
- [1423] 1,2-二甲基-1H-咪唑-4-磺酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-酰胺 (P-1911)、
- [1424] N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-2-氟-苯磺酰胺 (P-1912)、
- [1425] N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-4-二氟甲氧基-苯磺酰胺 (P-1916)、
- [1426] N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-2,4-二甲氧基-苯磺酰胺 (P-1918)、
- [1427] 2,5-二甲基-噻吩-3-磺酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-酰胺 (P-1919)、
- [1428] 2,5-二甲基-呋喃-3-磺酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-酰胺 (P-1920)、
- [1429] N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-2-甲基-苯磺酰胺 (P-1921)、
- [1430] 2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烯-6-磺酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-酰胺 (P-1922)、
- [1431] 2,4-二甲基-噻唑-5-磺酸[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-酰胺 (P-1923)、
- [1432] N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-2,4-二氟-苯磺酰胺 (P-1926)、
- [1433] N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-5-氟-2-甲基-苯磺酰胺 (P-1927)、
- [1434] N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-甲基-苯

磺酰胺 (P-1928)、

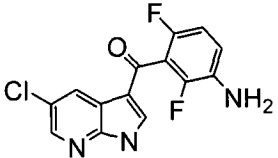
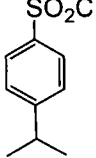
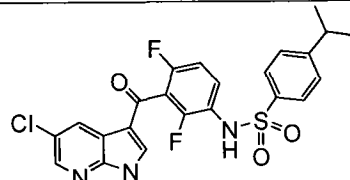
[1435] N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-2,5-二甲氧基-苯磺酰胺 (P-1929)、

[1436] N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-2-氰基-苯磺酰胺 (P-1931) 和

[1437] N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-氰基-苯磺酰胺 (P-1932)。

[1438] 下表表明用于生产所述目标化合物 (栏 4) 的吡啶 (栏 2) 和磺酰氯 (栏 3)。栏 1 提供了化合物的编号,其中观测质量示于栏 5 中。

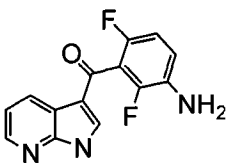
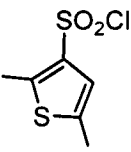
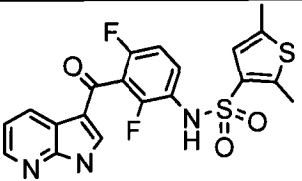
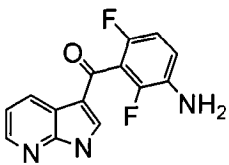
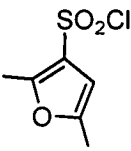
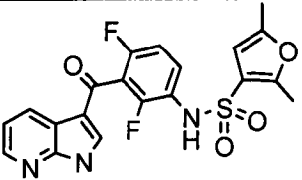
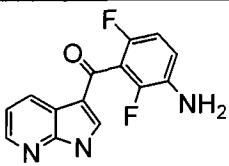
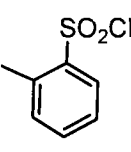
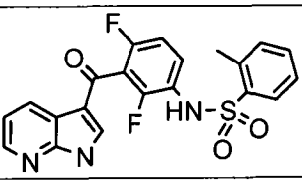
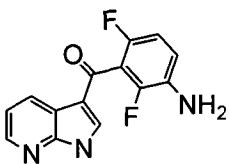
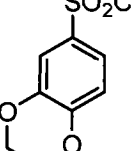
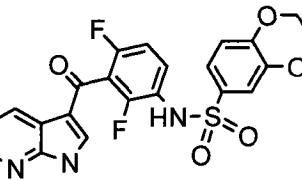
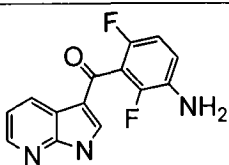
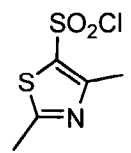
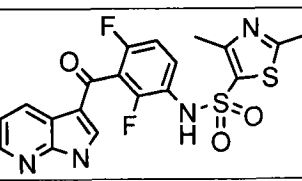
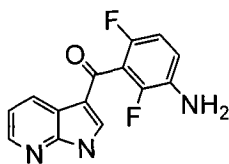
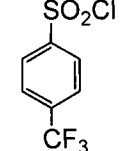
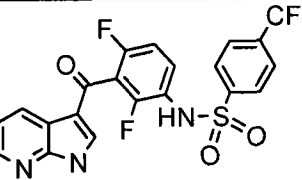
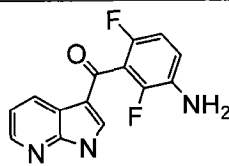
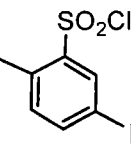
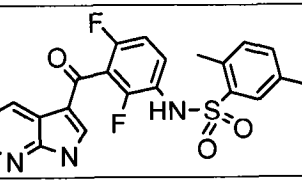
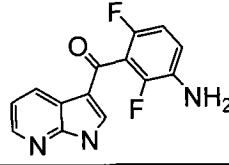
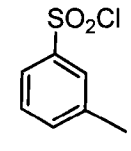
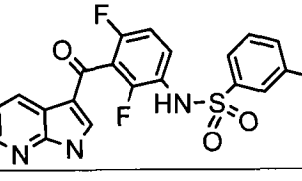
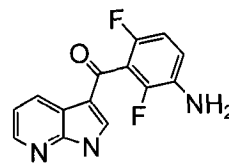
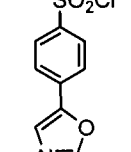
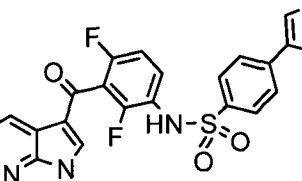
[1439]

	吡啶	磺酰氯	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1839				489.9

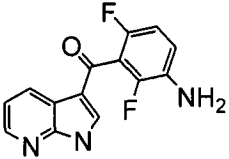
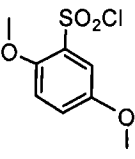
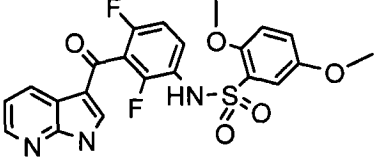
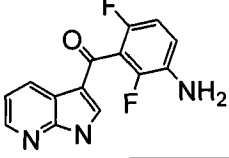
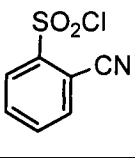
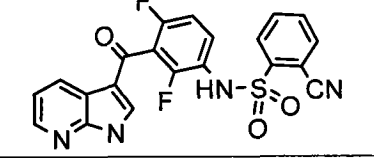
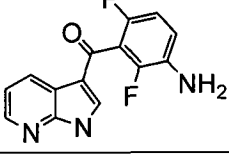
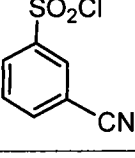
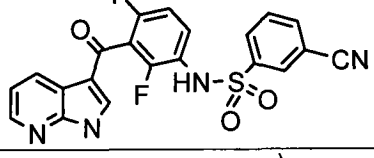
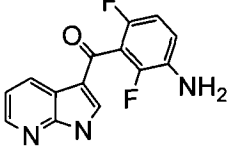
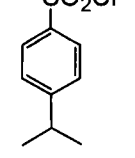
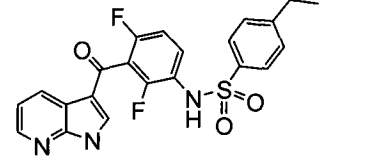
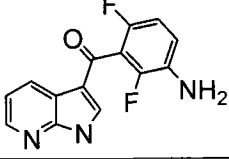
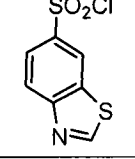
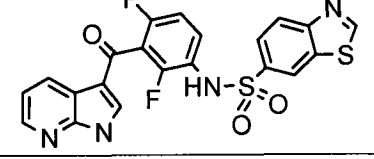
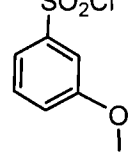
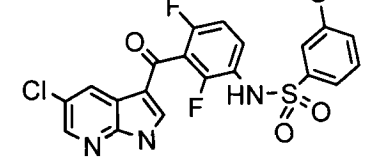
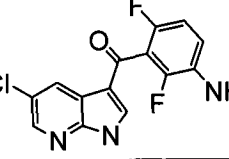
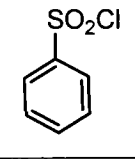
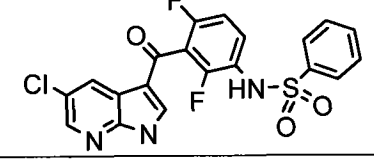
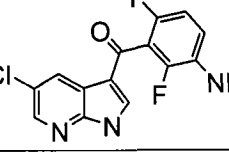
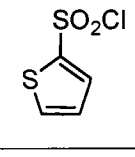
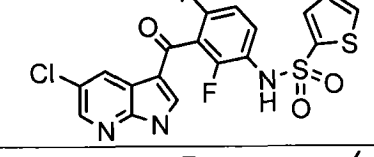
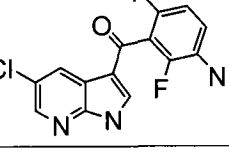
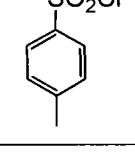
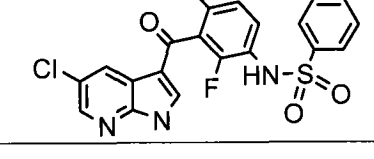
[1440]

	吡啶啉	磺酰氯	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-0913				413.9
P-1937				459.1
P-1938				471.1
P-0958				444.3
P-1941				462.3
P-1942				475.9
P-1943				487.1
P-1948				487.1
P-1951				473.9

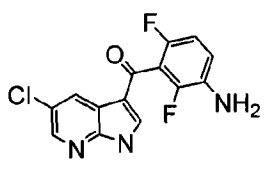
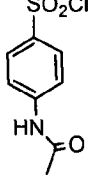
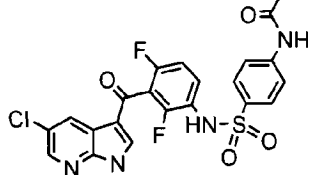
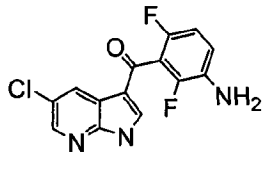
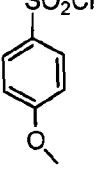
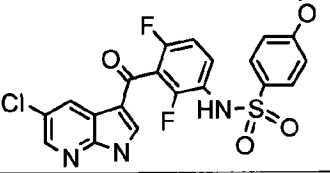
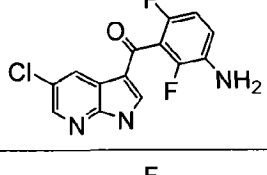
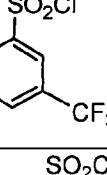
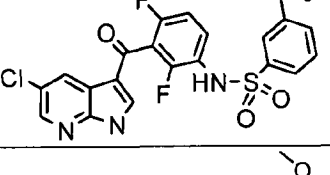
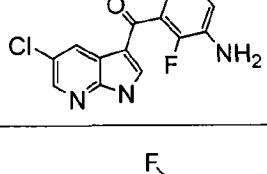
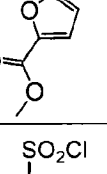
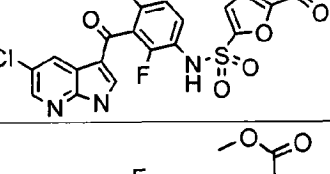
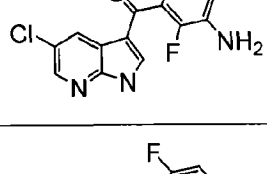
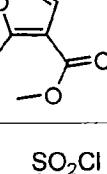
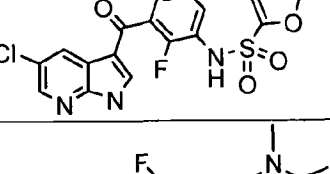
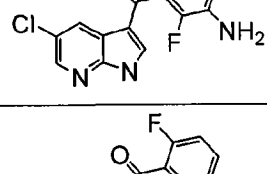
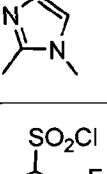
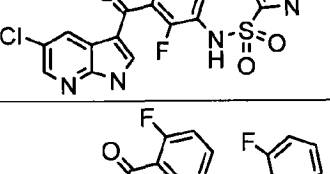
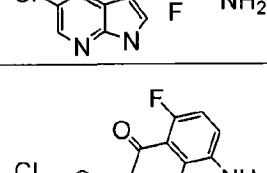
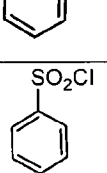
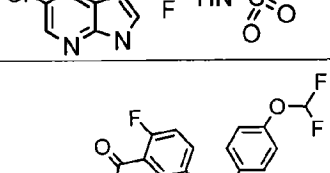
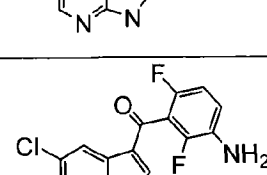
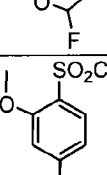
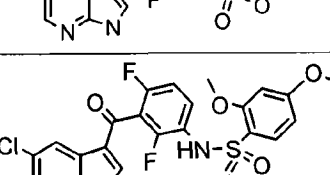
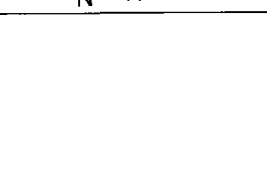
[1441]

	吡啶啉	磺酰氯	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1952				447.9
P-1953				432.3
P-1954				427.9
P-1955				472.3
P-1956				448.7
P-0931				481.9
P-1961				445.9
P-1962				427.9
P-1963				481.1

[1442]

	吡啶啉	磺酰氯	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1131				473.9
P-1965				439.1
P-1966				439.1
P-1968				456.3
P-1969				471.1
P-2011				477.9
P-0885				447.9
P-1267				453.9
P-1842				462.3

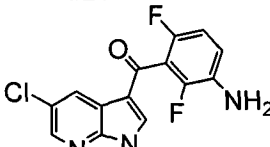
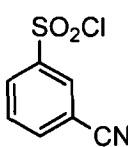
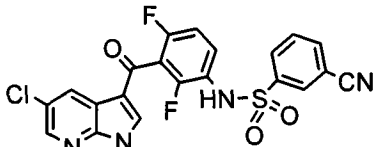
[1443]

	吡啶	磺酰氯	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1905				505.1
P-0983				477.9
P-1599				515.9
P-1907				496.3
P-1908				509.9
P-1911				466.3
P-1912				465.9
P-1916				513.9
P-1918				

[1444]

	吡啶啉	磺酰氯	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1919				481.9
P-1920				465.9
P-1921				461.9
P-1922				505.9
P-1923				483.1
P-1926				483.9
P-1927				479.9
P-1928				461.9
P-1929				507.9
P-1931				473.1

[1445]

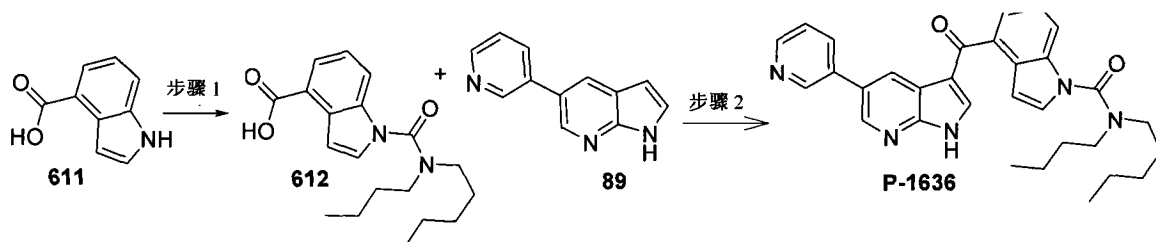
	吡啶	磺酰氯	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1932				473.1

[1446] 实施例 40 :4-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-吡啶-1-羧酸二丁酰胺 P-1636 的合成

[1447] 如方案 68 所示,化合物 P-1636 从 1H-吡啶-4-羧酸 611 在两步中合成。

[1448] 方案 68

[1449]



[1450] 步骤 1-1-二丁基氨基甲酰基-1H-吡啶-4-羧酸 (612) 的制备:

[1451] 在 -78℃ 下,向四氢呋喃 (3mL) 中的 1H-吡啶-4-羧酸 (611, 251mg, 1.56mmol) 加入己烷 (1.28mL, 1.39mmol) 中的 2.5M 正丁基锂。30 分钟后,加入二丁基氨基甲酰氯 (657mg, 3.43mmol) 并搅拌两小时。反应溶液用 1M HCl (水溶液) 猝灭并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,过滤并浓缩。期望的化合物用硅胶柱层析进行分离,所述硅胶柱层析用己烷中 10% 乙酸乙酯洗脱,得到白色固体 (612, 88mg, 18%)。MS(ESI) [M-H]⁻ = 315.1。

[1452] 步骤 2-4-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-吡啶-1-羧酸二丁酰胺 (P-1636) 的制备:

[1453] 向二氯甲烷 (2mL) 中的 1-二丁基氨基甲酰基-1H-吡啶-4-羧酸 (612, 78mg, 0.25mmol) 中加入亚硫酸二氯 (25 μL, 0.34mmol) 并搅拌 1 小时,接着进行旋转式蒸发以除去溶剂,提供干的酰基氯,其被溶解在二氯甲烷中待用。同时,将二氯甲烷 (8mL) 中的 5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (89, 55mg, 0.28mmol, 如实施例 17 中所述制备) 与三氯化铝 (215mg, 1.6mmol) 混合并被搅拌一小时,接着加入二氯甲烷 (3mL) 中的干燥酰基氯。反应在室温下搅拌过夜,然后用甲醇猝灭并且将所有挥发物去除。期望的化合物用硅胶柱层析进行分离,所述硅胶柱层析用二氯甲烷中 10% 甲醇洗脱,得到 固体 (P-1636, 11mg, 9%)。MS(ESI) [M+H]⁺ = 494.3。

[1454] 采用方案 68 的方法,在步骤 1 中用合适的试剂取代二丁基氨基甲酰氯,以及在步骤 2 中任选地用 5-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (参见实施例 17) 取代 5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 89,制备另外的化合物。按照这种方法制备了下列化合物:

[1455] [1-(丁烷-1-磺酰基)-1H-吡啶-4-基]-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-1661)、

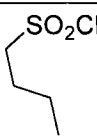
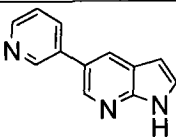
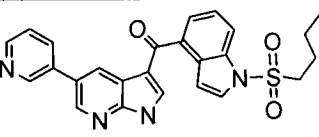
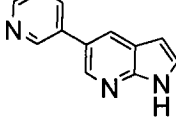
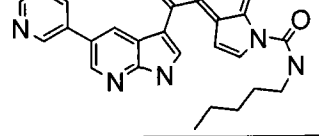
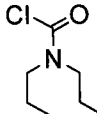
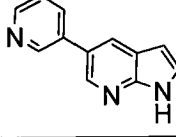
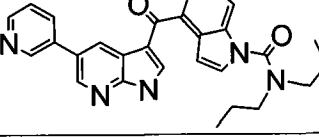
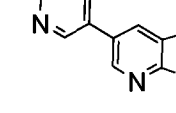
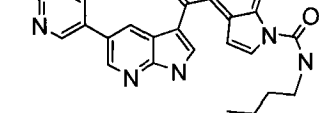
[1456] 4-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-吡啶-1-羧酸戊酰胺 (P-1702)、

[1457] 4-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-吡啶-1-羧酸二丙酰胺 (P-1722) 和

[1458] 4-[5-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-吡啶-1-羧酸丁酰胺 (P-1827)。

[1459] 下表表明用于生产所述目标化合物 (栏 3) 的用于代替二丁基氨基甲酰氯的试剂 (栏 2) 和吡啶 (栏 3)。栏 1 提供了化合物的编号及栏 5 示出了观测质量。

[1460]

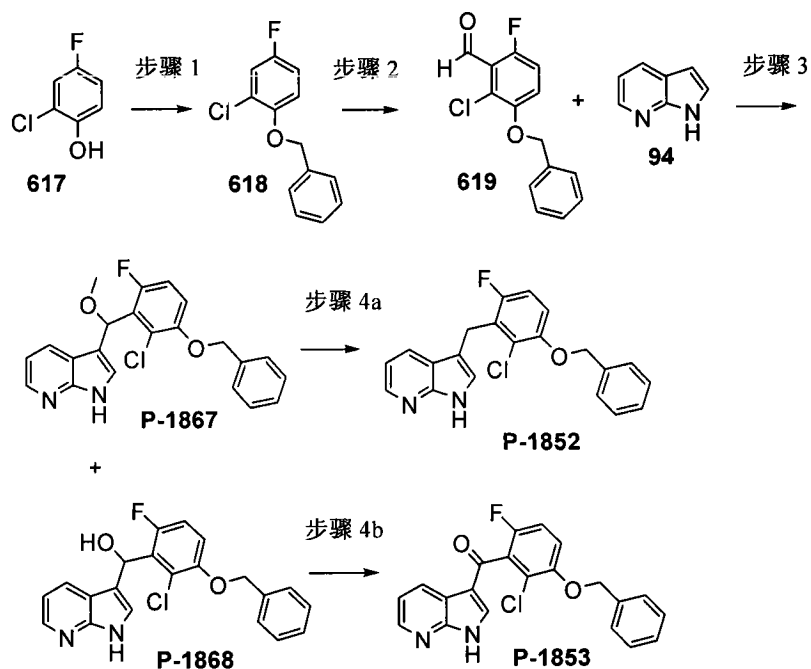
	步骤 1 试剂	吡啶	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1661				459.2
P-1702				452.3
P-1722				466.3
P-1827				468.3

[1461] 实施例 41 :3-(3-苄氧基-2-氯-6-氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 P-1852、(3-苄氧基-2-氯-6-氟-苄基)-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 P-1853 和相关化合物的合成

[1462] 如方案 67 所示,化合物 P-1852 和 P-1853 从 2-氯-4-氟苯酚 617 和 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 94 在四步中合成。

[1463] 方案 69

[1464]



[1465] 步骤 1-1-苄氧基-2-氯-4-氟-苯 (618) 的制备：

[1466] 在氮气中室温下,15 分钟内向 2-氯-4-氟苯酚 (617,7g,0.05mol) 的四氢呋喃 (100mL) 溶液中加入氢化钠 (1.8g,95%干粉,0.071mol)。反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。向反应混合物中慢慢加入苄基溴 (10g,0.060mol),然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入冰水中,用乙酸乙酯萃取,用盐酸 (10%)、水、盐水洗涤,经硫酸镁干燥。去除溶剂后,残余物用硅胶柱层析进行提纯,所述硅胶柱层析用己烷中乙酸乙酯洗脱,得到化合物,其为白色固体 (618,7.6g,60%)。

[1467] 步骤 2-3-苄氧基-2-氯-6-氟-苯甲醛 (619) 的制备：

[1468] 在氮气中-78℃下,15 分钟内向 1-苄氧基-2-氯-4-氟-苯 (618,5.8g,0.024mol) 的四氢呋喃 (100mL) 中慢慢加入 2.50M 的正丁基锂 (2.7mL,己烷中 2.50M,0.029mol)。反应混合物在-78℃下搅拌 30 分钟。然后向反应混合物中加入 N,N-二甲基甲酰胺 (4.2mL,0.054mol)。使反应升至室温并继续在室温下过夜。将反应混合物倒入冰水中,用乙酸乙酯萃取,用盐酸 (10%)、水、盐水洗涤,并在硫酸镁上干燥。去除溶剂后,残余物用硅胶柱层析进行提纯,所述硅胶柱层析用己烷中的乙酸乙酯洗脱,得到该化合物,其为白色固体 (619,2.1g,32%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 265.08$ 。

[1469] 步骤 3-3-[(3-苄氧基-2-氯-6-氟-苯基)-甲氧基-甲基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-1867) 和 (3-苄氧基-2-氯-6-氟-苯基)-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基)-甲醇 (P-1868) 的制备：

[1470] 甲醇 (30mL) 中的 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (94,0.5g,4mmol)、3-苄氧基-2-氯-6-氟-苯甲醛 (619,1.3g,4.9mmol) 和氢氧化钾 (0.99g,18mmol) 混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩并将残余物溶解在乙酸乙酯和水中。收集有机层并用盐水洗涤。去除溶剂后,残余物用硅胶柱层析进行提纯,所述硅胶柱层析用己烷中的乙酸乙酯洗脱,得到化合物 P-1867,其为白色固体 (1.3g,70%,MS(ESI) $[M+H]^+ = 397.16$) 和化合物 P-1868,其为灰白色固体 (0.2g,10%,MS(ESI) $[M+H]^+ = 383.14$)。

[1471] 步骤 4a-3-(3-苄氧基-2-氯-6-氟-苄基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-1852)

的制备：

[1472] 在乙腈 (10mL) 中 3-[(3-苄氧基-2-氯-6-氟-苯基)-甲氧基-甲基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-1867, 0.1g, 0.2mmol)、三氟乙酸 (0.6mL, 8mmol) 和三乙基硅烷 (0.3mL, 2mmol) 的混合物被回流 2 小时。将该混合物浓缩并将残余物溶解在乙酸乙酯中。溶液用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,并在硫酸钠上干燥。去除溶剂后,残余物用硅胶柱层析进行提纯,所述硅胶柱层析用二氯甲烷中的甲醇进行洗脱,得到该化合物,其为灰白色固体 (P-1852, 62mg, 70%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 367.16$ 。

[1473] 步骤 4b-(3-苄氧基-2-氯-6-氟-苯基)-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基)-甲酮 (P-1853) 的制备：

[1474] 在 0 °C, 向 (3-苄氧基-2-氯-6-氟-苯基)-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基)-甲醇 (P-1868, 65mg, 0.17mmol) 的四氢呋喃 (10mL) 溶液中加入戴斯-马丁 periodinane (79mg, 0.19mmol)。反应混合物在室温下搅拌 2 小时。反应用硫代硫酸钠的饱和溶液猝灭,用乙酸乙酯萃取,用碳酸氢钠、盐水洗涤,并经硫酸镁干燥。去除溶剂后,残余物用硅胶柱层析进行提纯,所述硅胶柱层析用二氯甲烷中的甲醇进行洗脱,得到该化合物,其为淡黄色固体 (P-1853, 32mg, 50%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 381.13$ 。

[1475] 采用方案 69 的方法,任选地用 2,6-二氟苯酚或 2,6-二氯苯酚代替 2-氯-4-氟苯酚 617,任选地用合适取代的苄基溴代替苄基溴,并且任选地用合适取代的 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶代替 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 94,制备另外的化合物。吡啶是购买的或如实施例 9 或 16 中所述制备的。按照这种方法制备了下列化合物：

[1476] 3-[2,6-二氯-3-(4-氯-苄氧基)-苄基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-1768)、

[1477] [2,6-二氯-3-(4-氯-苄氧基)-苄基]-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基)-甲酮 (P-1769)、

[1478] (3-苄氧基-2,6-二氟-苯基)-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基)-甲酮 (P-1802)、

[1479] 3-(3-苄氧基-2,6-二氟-苄基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-1803)、

[1480] 3-(3-苄氧基-2,6-二氟-苄基)-5-甲氧基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-1804)、

[1481] 3-(3-苄氧基-2,6-二氟-苄基)-5-氯-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-1824)、

[1482] (3-苄氧基-2,6-二氟-苯基)-(5-氯-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基)-甲酮 (P-1825)、

[1483] 3-[(3-苄氧基-2-氯-6-氟-苯基)-甲氧基-甲基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-1867)、

[1484] (3-苄氧基-2-氯-6-氟-苯基)-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基)-甲醇 (P-1868)、

[1485] [2-氯-3-(3-氯-苄氧基)-6-氟-苯基]-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基)-甲酮 (P-1869)、

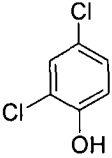
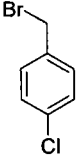
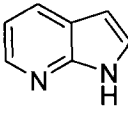
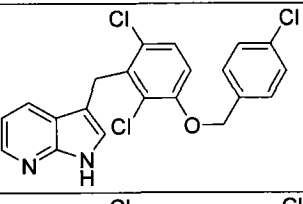
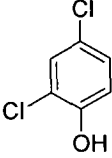
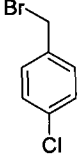
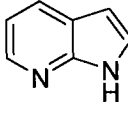
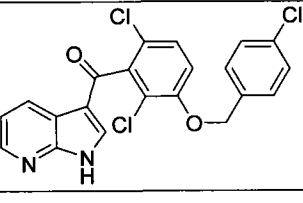
[1486] [2-氯-3-(4-氯-苄氧基)-6-氟-苯基]-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基)-甲酮 (P-1874)、

[1487] 3-[2,6-二氟-3-(吡啶-4-基甲氧基)-苄基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-1993) 和

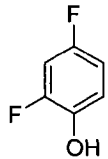
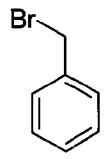
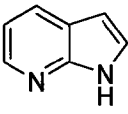
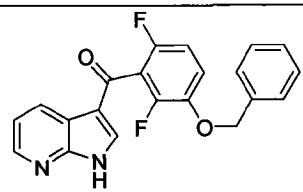
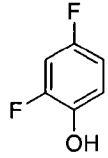
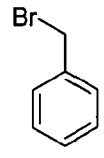
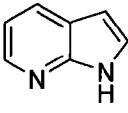
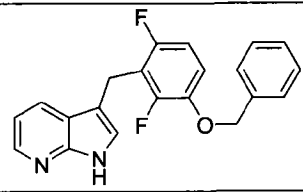
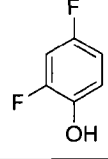
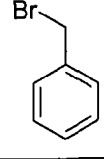
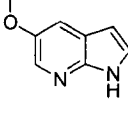
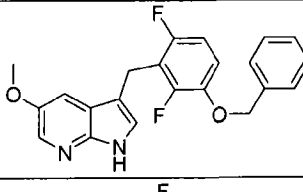
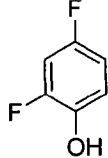
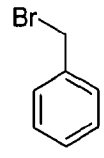
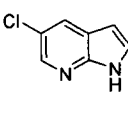
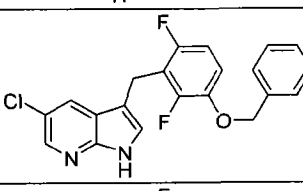
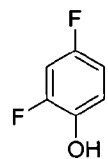
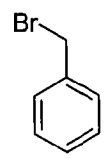
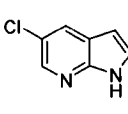
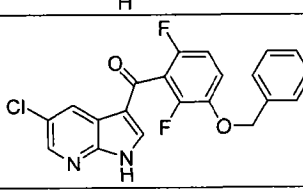
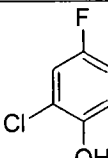
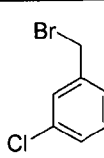
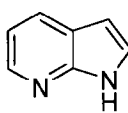
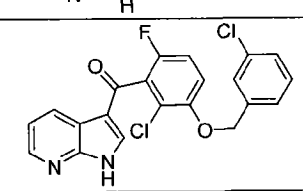
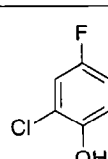
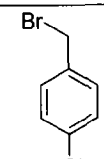
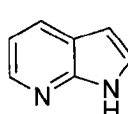
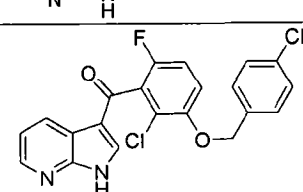
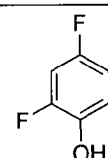
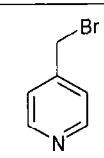
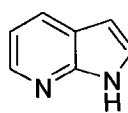
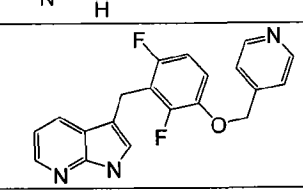
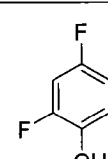
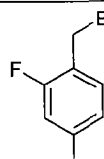
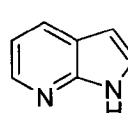
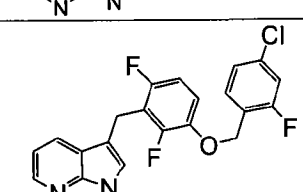
[1488] 3-[3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-2,6-二氟-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-1992)。

[1489] 分别在步骤 1、2 和 3 中使用的酚、苄基溴和吡啶分别显示在下表的栏 2、3 和 4 中,以生产目标化合物(栏 5)。栏 1 提供了化合物的编号及栏 6 给出了观测质量。

[1490]

	酚	苄基溴	吡啶	化合物	MS (ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1768					417.14
P-1769					431.09

[1491]

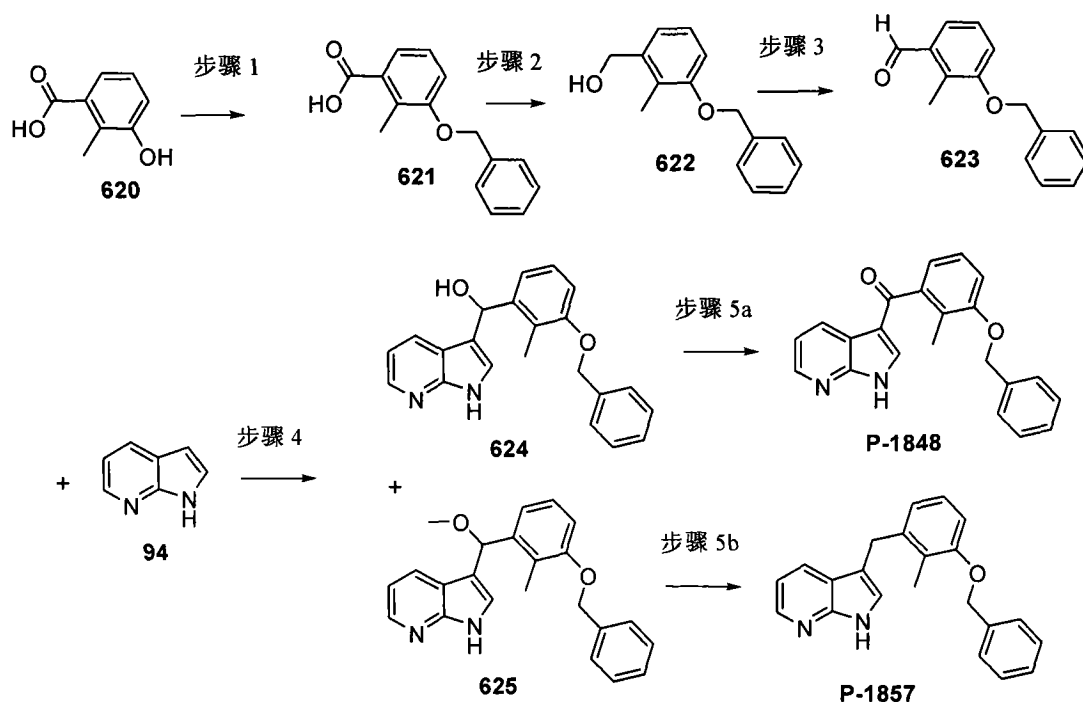
	酚	苄基溴	吲哚	化合物	MS (ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-1802					365.23
P-1803					351.23
P-1804					381.26
P-1824					385.22
P-1825					399.21
P-1869					415.24
P-1874					415.23
P-1993					352.39
P-1992					403.32

[1492] 实施例 42 : (3-苄氧基-2-甲基-苄基)-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 P-1848 和 3-(3-苄氧基-2-甲基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 P-1857 的合成

[1493] 如方案 70 所示, 化合物 P-1848 和 P-1857 从化合物 620 和 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 94 在五步中合成。

[1494] 方案 70

[1495]



[1496] 步骤 1-3-苄氧基-2-甲基-苯甲酸 (621) 的制备:

[1497] 在 30 分钟内向 3-羟基-2-甲基-苯甲酸 (620, 5.0g, 0.033mol) 的四氢呋喃 (100mL) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (50mL) 溶液中慢慢加入氢化钠 (4.4g, 矿物油中 60% 分散体, 0.11mol), 并且将反应在氮气气氛中 0℃ 下搅拌。使反应混合物升至室温, 然后在室温下搅拌 1 小时。向反应混合物中慢慢加入苄基溴 (9.0mL, 0.076mol), 并且反应混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物被倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 用氯化铵和氢氧化铵 (4 : 1) 溶液、盐水洗涤, 并经硫酸镁干燥。去除溶剂后, 残余物用硅胶柱层析进行提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中的乙酸乙酯洗脱, 得到该化合物, 其为白色固体 (621, 5.8g, 73%)。

[1498] 步骤 2-(3-苄氧基-2-甲基-苯基)-甲醇 (622) 的制备:

[1499] 在 0℃, 向 3-苄氧基-2-甲基-苯甲酸 (621, 3.0g, 0.012mol) 的四氢呋喃 (100mL) 溶液中滴加入氢化铝锂 (25mL, 四氢呋喃中 1M 溶液, 0.025mol), 保持 5 分钟。然后将反应混合物在氮气气氛中室温下搅拌过夜。加入硫酸钠十水合物 (20.0g, 0.062mol) 之后, 反应混合物在室温下搅拌 10 分钟。通过过滤收集白色固体。固体化合物用己烷和二氯甲烷 (9 : 1) 的混合物进一步洗涤并在高真空下干燥 (622, 2.8g, 91%)。

[1500] 步骤 3-3-苄氧基-2-甲基-苯甲醛 (623) 的制备:

[1501] 在 0℃, 向 (3-苄氧基-2-甲基-苯基)-甲醇 (622, 627mg, 2.75mmol) 的四氢呋喃 (60mL) 溶液中加入戴斯-马丁 periodinane (2.9g, 6.87mmol)。反应混合物在 0℃ 下搅拌 50 分钟。反应混合物用饱和硫代硫酸钠溶液猝灭, 用乙酸乙酯萃取, 用碳酸氢钠、盐水洗涤, 并在硫酸镁上干燥。去除溶剂后, 残余物用硅胶柱层析进行提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中的乙酸乙酯洗脱, 得到该化合物, 其为白色固体 (623, 0.55g, 84%)。

[1502] 步骤 4-(3-苄氧基-2-甲基-苯基)-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基)-甲醇

(624) 和 3-[(3-苄氧基-2-甲基-苯基)-甲氧基-甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (625) 的制备:

[1503] 甲醇 (40mL) 中的 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (94, 0.33g, 2.8mmol)、3-苄氧基-2-甲基-苯甲醛 (623, 0.55g, 2.4mmol) 和氢氧化钾 (0.39g, 6.1mmol) 混合物在室温下搅拌 17 小时。反应混合物被倒入水中并用乙酸乙酯萃取。收集有机层并用盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥。去除溶剂后, 残余物用硅胶柱层析进行提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中的乙酸乙酯洗脱, 得到化合物 624, 其为灰白色固体 (330mg, 39%, MS (ESI) $[M+H]^+ = 345.29$) 和化合物 625, 其为白色固体 (24mg, 3%, MS (ESI) $[M+H]^+ = 359.30$)。

[1504] 步骤 5a-(3-苄氧基-2-甲基-苯基)-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-1848) 的制备:

[1505] 在 0°C, 向 (3-苄氧基-2-甲基-苯基)-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇 (624, 0.12g, 0.35mmol) 的四氢呋喃 (15mL) 溶液中加入戴斯-马丁 periodinane (0.37g, 0.89mmol)。反应混合物在 0°C 下搅拌 50 分钟, 然后用硫代硫酸的饱和溶液猝灭, 用乙酸乙酯萃取, 用碳酸氢钠、盐水洗涤, 并在硫酸镁上干燥。去除溶剂后, 残余物用乙醚和己烷 (1 : 1) 的混合物洗涤, 得到该化合物, 其为黄色固体 (P-1848, 108mg, 90%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 343.22$ 。

[1506] 步骤 5b-3-(3-苄氧基-2-甲基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-1857) 的制备:

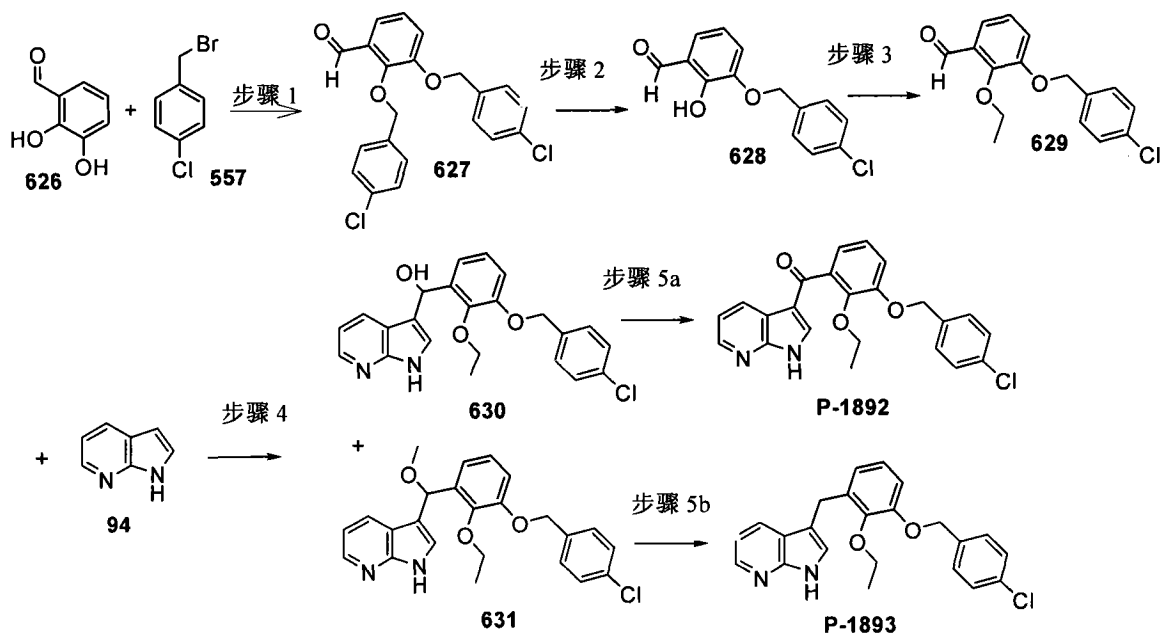
[1507] 乙腈 (10mL) 中 3-[(3-苄氧基-2-甲基-苯基)-甲氧基-甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (625, 24mg, 0.067mmol)、三氟乙酸 (1mL, 13mmol) 和三乙基硅烷 (2mL, 12.5mmol) 的混合物被回流 4 小时。该混合物被浓缩并将残余物溶解在乙酸乙酯中。溶液用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 并在硫酸钠上干燥。去除溶剂后, 残余物用乙醚和己烷 (1 : 1) 的混合物洗涤, 得到该化合物, 其为黄色固体 (P-1857, 17mg, 75%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 329.24$ 。

[1508] 实施例 43:[3-(4-氯-苄氧基)-2-乙氧基-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 P-1892 和 3-[3-(4-氯-苄氧基)-2-乙氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 P-1893 的合成

[1509] 如方案 71 所示, 化合物 P-1892 和 P-1893 从化合物 626、557 和 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 94 在五步中合成。

[1510] 方案 71

[1511]



[1512] 步骤 1-2,3-双-(4-氯-苄氧基)-苯甲醛 (627) 的制备:

[1513] 在氮气氛、0℃下,向 2,3-二羟基苯甲醛 (626, 2.0g, 14.5mmol) 的四氢呋喃 (100mL) 溶液中加入氢化钠 (0.52g, 13.0mmol)。使反应混合物升至室温,然后在室温下搅拌 30 分钟。然后向反应混合物中加入 4-氯苄基溴 (557, 2.7g, 13.0mmol)。反应混合物在氮气氛中室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入 N,N-二甲基甲酰胺 (50mL) 并且使其在室温下搅拌 24 小时。反应混合物被倒入冰水中,用乙酸乙酯萃取。有机层被收集,用盐水洗涤,并在硫酸镁上干燥。去除溶剂后,残余物用硅胶柱层析进行提纯,所述硅胶柱层析用己烷中乙酸乙酯洗脱,得到该化合物,其为灰白色固体 (627, 2.3mg, 46%)。

[1514] 步骤 2-3-(4-氯-苄氧基)-2-羟基-苯甲醛 (628) 的制备:

[1515] 在 0℃,向无水醚 (20mL) 和苯 (20mL) 的混合物中的镁 (0.098g, 转动 (turnings), 4.0mmol) 中滴加溴 (0.10mL, 2.0mmol)。当反应已经开始时,开始搅拌并且持续加入溴直到完成为止。去除冰浴并且加热反应混合物直到溶液几乎无色为止。冷却后,在室温下将反应混合物慢慢加入到 2,3-双-(4-氯-苄氧基)-苯甲醛 (627, 0.78g, 2.0mmol) 的苯溶液中,同时剧烈搅拌。加入完成后,反应混合物在室温下搅拌过夜,然后回流 36 小时。反应混合物冷却至室温后,通过过滤收集固体,并用苯洗涤,然后在盐酸 (100mL, 1.0M) 中煮 30 分钟。冷却后,溶液用二氯甲烷萃取。有机层用盐水洗涤并在硫酸镁上干燥。去除溶剂后,得到灰白色固体 (628, 0.32mg, 60%)。MS (ESI) [M-H] = 261.25。

[1516] 步骤 3-3-(4-氯-苄氧基)-2-乙氧基-苯甲醛 (629) 的制备:

[1517] 在室温下向乙腈 (8mL) 中 3-(4-氯-苄氧基)-2-羟基-苯甲醛 (110mg, 0.42mmol)、碳酸钾 (150mg, 1.1mmol) 的混合物中加入碘乙烷 (0.2mL, 2.5mmol)。混合物在 98℃下搅拌 18 小时。反应混合物被倒入饱和氯化铵的溶液中并用乙酸乙酯萃取。有机层被收集,用盐水洗涤,并在硫酸镁上干燥。去除溶剂后,得到淡黄色固体 (629, 116mg, 95%)。

[1518] 步骤 4-[3-(4-氯-苄氧基)-2-乙氧基-苯基]-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基)-甲醇 (630) 和 3-[[3-(4-氯-苄氧基)-2-乙氧基-苯基]-甲氧基-甲基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (631) 的制备:

[1519] 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (94, 26mg, 0.22mmol)、3-(4-氯-苄氧基)-2-乙氧基-苯

甲醛 (629, 54mg, 0.19mmol) 和氢氧化钾 (30mg, 0.46mmol) 在甲醇 (5mL) 中的混合物在室温下搅拌 4 天。反应混合物被倒入水中并用乙酸乙酯萃取。收集有机层, 用盐水洗涤, 并在硫酸钠上过滤。去除溶剂后, 残余物用硅胶柱层析进行提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中乙酸乙酯进行洗脱, 得到化合物 630, 其为灰白色固体 (20mg, 26%, MS (ESI) $[M+H]^+ = 409.32$) 和化合物 631, 其为灰白色固体 (44mg, 56%, MS (ESI) $[M+H]^+ = 423.33$)。

[1520] 步骤 5a-[3-(4-氯-苄氧基)-2-乙氧基-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-1892) 的制备:

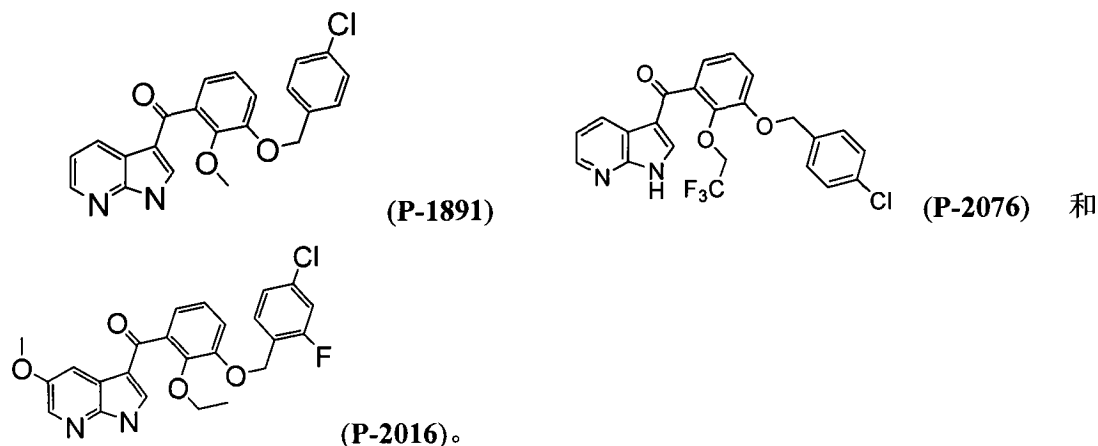
[1521] 在 0℃, 向 [3-(4-氯-苄氧基)-2-乙氧基-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (630, 20mg, 0.05mmol) 的四氢呋喃 (8mL) 溶液中加入戴斯-马丁 periodinane (52mg, 0.12mmol)。反应混合物在 0℃ 下搅拌 50 分钟。反应用硫代硫酸的饱和溶液猝灭, 用乙酸乙酯萃取, 用碳酸氢钠、盐水洗涤, 并在硫酸镁上干燥。去除溶剂后, 残余物用乙醚和己烷 (1 : 1) 的混合物洗涤, 得到该化合物, 其为黄色固体 (P-1892, 15mg, 75%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 407.38$ 。

[1522] 步骤 5b-3-[3-(4-氯-苄氧基)-2-乙氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-1893) 的制备:

[1523] 3-{[3-(4-氯-苄氧基)-2-乙氧基-苯基]-甲氧基-甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (631, 44mg, 0.1mmol)、三氟乙酸 (1mL, 13mmol) 和三乙基硅烷 (2mL, 12.5mmol) 在乙腈 (10mL) 中的混合物被回流 4 小时。该混合物被浓缩并将残余物溶解在乙酸乙酯中。溶液用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 并在硫酸钠上干燥。去除溶剂后, 残余物用乙醚和己烷 (1 : 1) 的混合物洗涤, 得到该化合物, 其为黄色固体 (P-1893, 40mg, 98%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 393.39$ 。

[1524] 采用方案 71 的方法, 在步骤 3 中用碘甲烷取代碘乙烷以提供 P-1891, 或在步骤 3 中用 2-碘-1,1,1-三氟乙烷取代碘乙烷以提供 P-2076, 或在步骤 1 中用 4-氯-2-氟-苄基溴取代 4-氯苄基溴 557 并且在步骤 4 中用 5-甲氧基-7-吡啶取代 7-吡啶 94 以提供 P-2016, 制备了 [3-(4-氯-苄氧基)-2-甲氧基-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-1891)、[3-(4-氯-苄氧基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-2076) 和 [3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-2-乙氧基-苯基]-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-2016)

[1525]



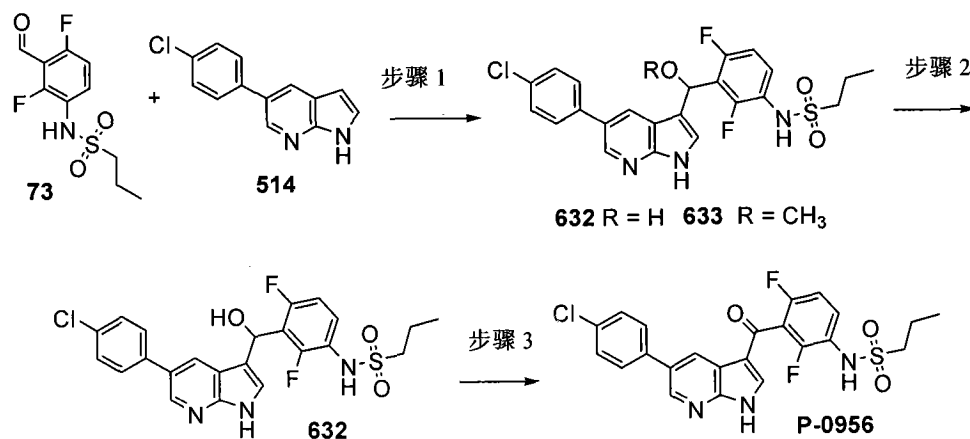
[1526] MS (ESI) $[M+H]^+ = 393.4$ (P-1891)、461.08 (P-2076) 和 455.2 (P-2016)。

[1527] 实施例 44 : 丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基}-酰胺 P-0956 的合成

[1528] 如方案 72 所示, 化合物 P-0956 从 5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 514 和丙烷-1-磺酸 (2,4-二氟-3-甲酰基-苯基)-酰胺 73 在三步中合成。

[1529] 方案 71

[1530]



[1531] 步骤 1-丙烷-1-磺酸 (3-{[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-羟基-甲基}-2,4-二氟-苯基)-酰胺 (632) 和丙烷-1-磺酸 (3-{[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-甲氧基-甲基}-2,4-二氟-苯基)-酰胺 (633) 的制备:

[1532] 向水浴中 5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (514, 64.9g, 158mM, 如实施例 17 中所述制备) 和丙烷-1-磺酸 (2,4-二氟-3-甲酰基-苯基)-酰胺 (73, 90.4g, 191mM, 如实施例 7 中所述制备) 的甲醇悬浮液中加入氢氧化钾 (128.8g, 1.28M)。反应在室温下搅拌 72 小时, 然后用 4N 盐酸调整至 pH 7。得到的混合物在真空下蒸发除去甲醇, 并用乙酸乙酯萃取 3 次。合并的有机层在硫酸钠上干燥并在真空下蒸发得到粗制油。所述粗制油用 3 : 1MTBE/庚烷研制, 得到 632 和 633 的 1 : 3 固体混合物, 其被直接用于下一步。

[1533] 步骤 2-丙烷-1-磺酸 (3-{[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-羟基-甲基}-2,4-二氟-苯基)-酰胺 (632) 的制备:

[1534] 向 632 和 633 (大约 315mM) 的乙酸溶液中加入 48% 氢溴酸 (最终为 8%)。得到的混合物在室温下搅拌过夜, 然后在真空下蒸发。粗制残余物用等体积的乙酸乙酯和水吸收, 并用固体碳酸钾钠调整至 pH 7。各层被分开并且水层用乙酸乙酯萃取 2 次。合并的有机层在硫酸钠上干燥并在真空下蒸发, 得到 632, 为粘性油, 其被直接用于下一步。

[1535] 步骤 3-丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基}-酰胺 (P-0956) 的制备:

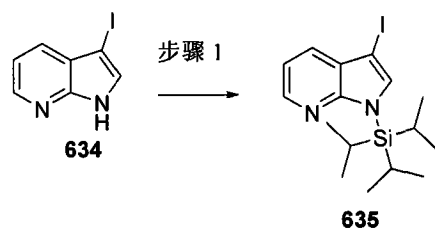
[1536] 向 632 (大约 386mM) 的 1,4-二噁烷溶液中加入 2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌 (83.8g, 502mM), 接着加入水 (最终 4.8%)。得到的混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后用一体积的饱和碳酸氢钠猝灭。混合物在真空下蒸发以除去 1,4-二噁烷, 并用乙酸乙酯萃取 3 次。合并的有机层在硫酸钠上干燥并在真空下蒸发, 得到粗制固体, 其在硅胶柱上被提纯, 其中 94 : 5 : 1 的二氯甲烷 / 甲醇 / 氢氧化铵作为洗脱液, 得到 P-0956 (三步的产率大约为 50%), 其为白色固体。

[1537] 实施例 45 : 3-碘-1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 635 的合成

[1538] 如方案 73 所示,3-碘-1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 635 从 3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 634 在一步中合成。

[1539] 方案 73

[1540]



[1541] 步骤 1-3-碘-1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (635) 的制备:

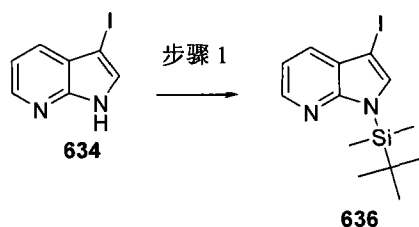
[1542] 将 3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 634 (2.00g, 8.20mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (50mL) 中。加入氢化钠 (矿物油中 60% 分散体, 390mg, 9.8mmol)。20 分钟后, 滴加三异丙基氯硅烷 (1.74mL, 8.20mmol)。1.5 小时后, 反应被倒入水中并用乙酸乙酯萃取, 用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。有机部分在无水硫酸钠上干燥并浓缩。通过硅胶层析进行提纯得到化合物 635, 其为白色固体 (3.224g, 98.2%), 所述硅胶层析使用 0-25% 梯度的乙酸乙酯/己烷。¹H-NMR 与期望的化合物一致。

[1543] 实施例 46: 1-(叔丁基-二甲基-硅烷基)-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 636 的合成

[1544] 如方案 74 所示, 1-(叔丁基-二甲基-硅烷基)-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 636 从 3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 634 在一步中合成。

[1545] 方案 74

[1546]



[1547] 步骤 1-1-(叔丁基-二甲基-硅烷基)-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (636) 的制备:

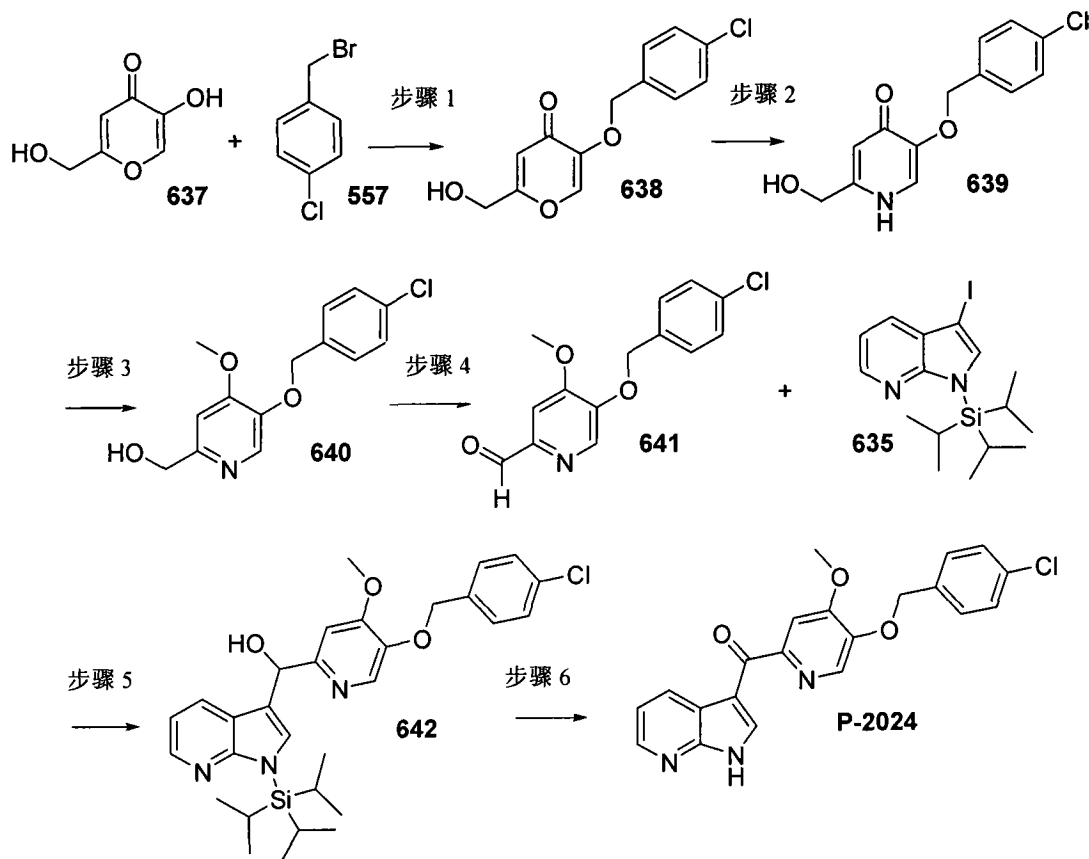
[1548] 将 3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 634 (1.11g, 4.6mmol) 溶解在四氢呋喃 (120mL) 中。加入氢化钠 (矿物油中 60% 分散体, 0.13g, 5.5mmol), 接着加入叔丁基二甲基氯硅烷 (0.85g, 5.5mmol)。反应在室温下搅拌过夜。反应被倒入水中并用乙酸乙酯萃取。有机部分用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液并用硅胶柱层析进行提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中 30% 乙酸乙酯洗脱, 得到该化合物, 其为白色固体 (636, 100mg, 15%)。

[1549] 实施例 47: [5-(4-氯-苄氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 P-2024 的合成

[1550] 如方案 75 所示, [5-(4-氯-苄氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 P-2024 从曲酸 3 和 3-碘-1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 2 在六个步骤中合成。

[1551] 方案 75

[1552]



[1553] 步骤 1-5-(4-氯-苄氧基)-2-羟甲基-吡喃-4-酮 (638) 的制备:

[1554] 在 80mL 密封管中将曲酸 (637, 5.00g, 35.2mmol) 和 4-氯苄基溴 (557, 7.95g, 38.7mmol) 悬浮于甲醇 (40mL) 中。加入氢氧化钠水溶液 (12M, 2.93mL)。反应在 80℃ 下加热过夜。将得到的悬浮液浓缩。加入水并且混合物被过滤并用水洗涤, 得到棕色固体。用微量甲醇在滤饼上洗涤, 除去棕色。分离出白色固体 (638, 7.58g, 80%)。¹H-NMR 与期望的化合物一致。

[1555] 步骤 2-5-(4-氯-苄氧基)-2-羟甲基-1H-吡啶-4-酮 (639) 的制备:

[1556] 在 80mL 密封管中将 5-(4-氯-苄氧基)-2-羟甲基-吡喃-4-酮 (638, 8.00g, 3.00mmol) 悬浮于氢氧化铵 (200mL) 中。反应在 90℃ 下加热过夜。冷却后, 用 6N HCl 将反应降至 pH 10, 以提供米色固体, 其通过过滤被收集 (639, 7.8g, 98%)。

[1557] 步骤 3-[5-(4-氯-苄氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲醇 (640) 的制备:

[1558] 将 5-(4-氯-苄氧基)-2-羟甲基-1H-吡啶-4-酮 (639, 1.06g, 3.99 mmol) 溶解于甲醇 (8.5mL) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (46mL) 中。加入己烷中的三甲基甲硅烷基重氮甲烷 (2.00M, 3.99mL)。反应在室温下搅拌过夜, 然后加入另外的己烷中的三甲基甲硅烷基重氮甲烷 (2.00M, 3.99mL)。反应在室温下搅拌两天。将混合物吸附到硅石上并通过硅胶层析进行提纯, 得到该化合物 (640, 798mg, 72%), 所述硅胶层析采用甲醇: 二氯甲烷。MS (ESI) $[M+H]^+ = 280.4, 282.4$ 。

[1559] 步骤 4-5-(4-氯-苄氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲醛 (641) 的制备:

[1560] 将 [5-(4-氯-苄氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-甲醇 (640, 480mg, 1.7mmol) 溶解于二甲亚砜 (26mL), 并将戴斯-马丁 periodinane (909mg, 2.1mmol) 加入。使反应在室

温下搅拌 2 小时。在高真空下将反应浓缩,然后将其倒入 NaHCO_3 和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 的溶液中。混合物用乙酸乙酯萃取。有机部分用无水硫酸钠干燥,并过滤。将滤液吸附到硅石上并通过硅胶层析进行提纯,得到该期望化合物,其为白色粉末 (641,343mg,72%),所述硅胶层析采用乙酸乙酯:己烷。

[1561] 步骤 5-[5-(4-氯-苄氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-(1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇 (642) 的制备:

[1562] 将 3-碘-1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (635,180mg,0.450mmol) 溶解于四氢呋喃 (2.5mL) 中,并且在氮气氛下将反应冷却至 -20°C 。将四氢呋喃中的异丙基氯化镁 (2.00M,0.243mL) 加入。使反应搅拌 1 小时,在此期间温度升至 0°C 。将反应冷却至 -20°C ,并加入四氢呋喃 (0.75mL) 中的 5-(4-氯-苄氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-甲醛 (641,80.0mg,0.288mmol)。使反应升至室温并搅拌过夜。反应用甲醇猝灭并被吸附到硅石上,然后通过硅胶层析进行提纯,得到期望产物 (642,94mg,59%),所述硅胶层析采用甲醇:二氯甲烷。 $^1\text{H-NMR}$ 与期望的化合物一致。MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 552.4, 554.4, 555.4$ 。

[1563] 步骤 6-[5-(4-氯-苄氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-2024) 的制备:

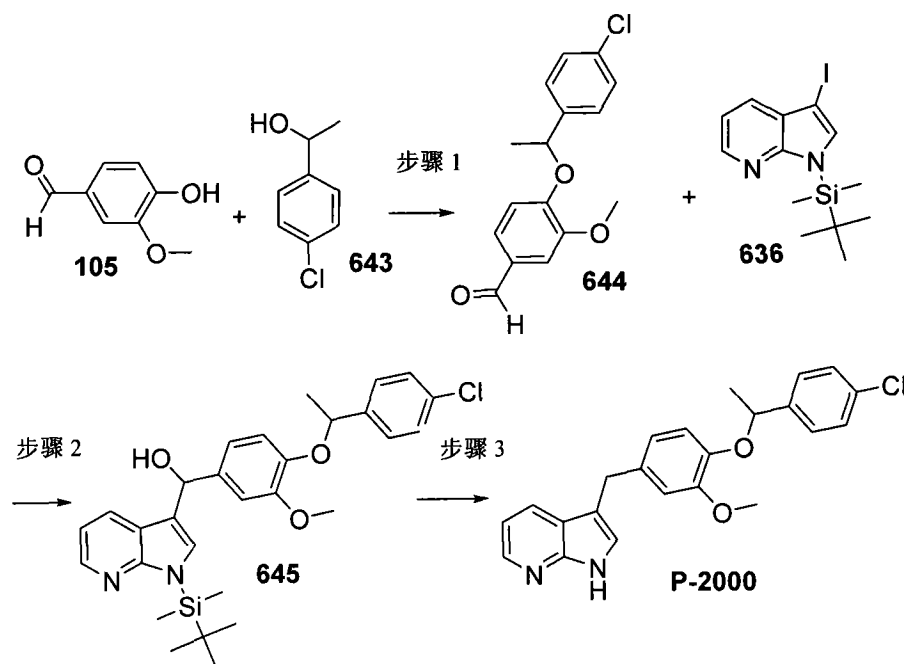
[1564] 将 [5-(4-氯-苄氧基)-4-甲氧基-吡啶-2-基]-(1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇 (642,60.0mg,0.11mmol) 溶解于四氢呋喃 (2.00mL) 中。向反应中加入戴斯-马丁 periodinane (55.3mg,0.13mmol) 并且使其在室温下搅拌过夜。混合物用乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠萃取。有机部分用无水硫酸钠干燥,过滤,并且滤液被吸附到硅石上并通过硅胶层析进行提纯,得到期望化合物 (P-2024,10.7mg,25%),所述硅胶层析采用甲醇:二氯甲烷。 $^1\text{H-NMR}$ 与期望的化合物一致。MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 394.1, 396.1$ 。

[1565] 实施例 48:3-[1-(4-氯-苄氧基)-乙氧基]-3-甲氧基-苄基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 P-2000 的合成

[1566] 如方案 76 所示,3-4-[1-(4-氯-苄基)-乙氧基]-3-甲氧基-苄基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 P-2000 从香草醛 105、4-氯苯甲基甲醇 (4-chlorophenylmethylcarbinol) 643 和 1-(叔丁基-二甲基-硅烷基)-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 636 在三步中合成。

[1567] 方案 76

[1568]



[1569] 步骤 1-4-[1-(4-氯-苯基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯甲醛 (644) 的制备:

[1570] 在氮气氛围中,在 0℃ 下,将 4-氯苯基甲醇 (643,0.668mL,6.57mmol) 溶解于四氢呋喃 (60.0mL) 中。向反应中加入 4-羟基-3-甲氧基苯甲醛 (105,1.00g,6.57mmol) 和三苯膦 (2.07g,7.89mmol),接着在 10 分钟内加入偶氮二羧酸二异丙酯 (1.55mL,7.89mmol)。反应搅拌 2 小时。混合物被吸收到硅石上并通过硅胶层析进行提纯,得到期望化合物 (644,1.14g,60%),所述硅胶层析采用乙酸乙酯:己烷。¹H-NMR 与期望的化合物一致。

[1571] 步骤 2-[1-(叔丁基-二甲基-硅烷基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基]-4-[1-(4-氯-苯基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基-甲醇 (645) 的制备:

[1572] 在氮气氛围中-20℃ 下将 1-(叔丁基-二甲基-硅烷基)-3-碘-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (636,647.0mL,1.81mmol) 溶解于四氢呋喃 (10.0mL) 中。向反应中加入四氢呋喃中的异丙基氯化镁 (2.0M,0.98mL)。反应在其温度升至 0℃ 期间搅拌 1 小时。将反应冷却至 -20℃ 并加入四氢呋喃 (3.00mL) 中的 4-[1-(4-氯-苯基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯甲醛 (644,420mg,1.4mmol)。反应在其温度升至 10℃ 期间搅拌 2 小时。反应用甲醇猝灭并被吸附到硅石上,然后通过硅胶层析进行提纯,得到期望化合物 (645,463mg,61%),所述硅胶层析采用乙酸乙酯:己烷。¹H-NMR 与期望的化合物一致。

[1573] 步骤 3-3-[1-(4-氯-苄氧基)-乙氧基]-3-甲氧基-苄基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-2000) 的制备:

[1574] 将 [1-(叔丁基-二甲基-硅烷基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基]-4-[1-(4-氯-苯基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基-甲醇 (645,0.200g,0.382mmol) 溶解于乙腈 (5.00mL) 中。将三氟乙酸 (0.138mL) 加入并且使反应搅拌五分钟。将三乙基硅烷 (0.285mL) 加入并且反应在 80℃ 下加热 2 小时。反应被浓缩,然后再溶于乙酸乙酯中并被吸附到硅石上并通过硅胶层析进行提纯,得到期望化合物 (P-2000,57mg,38%),所述硅胶层析采用乙酸乙酯:己烷。¹H-NMR 与期望的化合物一致。MS (ESI) [M+H]⁺ = 393.3,395.3。

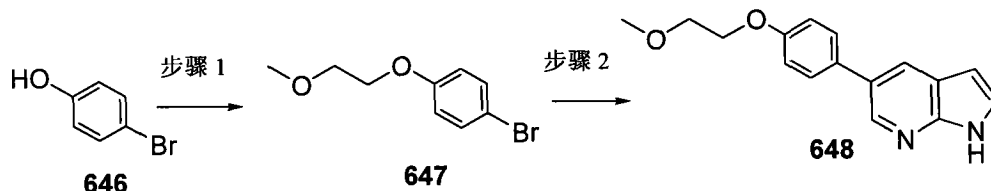
[1575] 实施例 49:5-[4-(2-甲氧基乙氧基)-苄基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 648 的合

成

[1576] 如方案 77 所示,5-[4-(2-甲氧基乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 648 是 4-溴苯酚 646 在两步中合成。

[1577] 方案 77

[1578]



[1579] 步骤 1-1-溴-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯 (647) 的制备:

[1580] 在氮气氛围中向 4-溴苯酚 (646, 5.0g, 28.9mmol) 的二甲基甲酰胺 (15mL) 溶液中加入碳酸钾 (4.40g, 31.8mmol) 和 1-溴-2-甲氧基乙烷 (5.00g, 36.0mmol)。反应混合物在环境温度下搅拌过夜并在减压下浓缩。将残余物在乙酸乙酯中调浆并过滤。滤液用饱和的碳酸氢钠溶液洗涤,在硫酸镁上干燥,并过滤。硅胶柱层析 (己烷中 0-10% 乙酸乙酯) 得到期望化合物,其为无色油 (647, 3.2g, 48%)。

[1581] 步骤 2-5-[4-(2-甲氧基乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (648) 的制备:

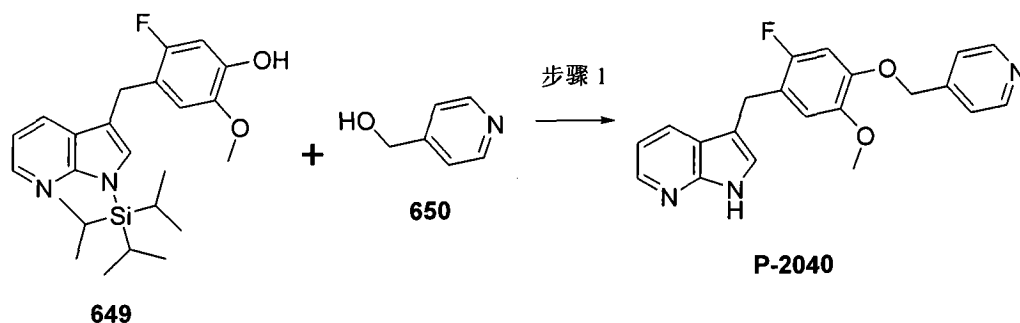
[1582] 向 5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二杂氧戊硼烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (1.1g, 4.3mmol) 的四氢呋喃 (40mL) 溶液中加入 1-溴-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯 (647, 1.50g, 6.49mmol) 和四(三苯膦)钯 (0) (0.25g, 0.21 mmol)。反应混合物与碳酸钾溶液 (10mL, 1.0M) 一起被搅拌并升温回流过夜。两相反应混合物用乙酸乙酯 (50mL) 和饱和碳酸钠溶液 (20mL) 稀释。有机层被分离,用盐水洗涤,在硫酸镁上干燥并通过硅胶柱层析 (己烷中 50-100% 乙酸乙酯) 进行提纯,得到期望混合物,其为无色固体 (648, 782mg, 67%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 267.4$ 。

[1583] 实施例 50 :3-[2-氟-5-甲氧基-4-(吡啶-4-基甲氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 P-2040 及相关化合物的合成

[1584] 如方案 78 所示,化合物 P-2040 是 5-氟-2-甲氧基-4-(1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯酚 649 和吡啶-4-基-甲醇 650 一步合成。

[1585] 方案 78

[1586]



[1587] 步骤 1-3-[2-氟-5-甲氧基-4-(吡啶-4-基甲氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-2040) 的制备:

[1588] 在4mL管瓶中使5-氟-2-甲氧基-4-(1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯酚(649,10mg,0.024mmol,如实施例57中所述制备)与吡啶-4-基-甲醇(650,3.2mg,0.029mmol)结合并在干的四氢呋喃(200 μ L)中溶解。将三苯膦(7.7mg)加入并摇动溶液直至均匀。混合物在液氮浴中0℃下被冷却并将偶氮二羧酸二异丙酯(50 μ L THF 中 20mg/50 μ L)。使反应混合物升至室温。2小时后,在减压气氛下去除溶剂。将粗制物质溶解于二甲基亚砜(300 μ L)并加入氟化钾(10mg,0.18mmol)。缓慢加热混合物并使其在室温下反应过夜。将管瓶离心并且将此DMSO溶液通过反相HPLC进行提纯,其采用YMC-Pack ODS-A C-18柱(500mm $\times$ 10mm ID)并且在8分钟内,6mL/分钟的流速下用含有0.1% TFA的水和含有0.1% TFA的15%-80%乙腈梯度进行洗脱,提供该化合物(P-2040,4.4mg,50%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 364.3$ 。

[1589] 采用方案78的方法,用合适的醇取代吡啶-4-基-甲醇650,制备了另外的化合物。按照这种方法制备了下列化合物:

[1590] 3-[2-氟-5-甲氧基-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2037)、

[1591] 3-[2-氟-5-甲氧基-4-(吡啶-3-基甲氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2038)、

[1592] 3-[2-氟-5-甲氧基-4-(6-甲基-吡啶-2-基甲氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2039)、

[1593] 3-[2-氟-5-甲氧基-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2041)、

[1594] 3-[2-氟-4-(2-氟-4-三氟甲基-苄氧基)-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2042)、

[1595] 3-[4-(4-氯-2-氟-苄氧基)-2-氟-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-1973)、

[1596] 3-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基甲氧基)-2-氟-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2043)、

[1597] 3-[4-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基)-2-氟-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2044)、

[1598] 3-[2-氟-5-甲氧基-4-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2045)、

[1599] 1-{2-[5-氟-2-甲氧基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯氧基]-乙基}-吡咯烷-2-酮(P-2046)、

[1600] 3-[2-氟-4-(2-氟-苄氧基)-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2047)、

[1601] 3-[2-氟-5-甲氧基-4-(3-甲基-吡啶-4-基甲氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2048)、

[1602] 3-[2-氟-5-甲氧基-4-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲氧基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-2049)、

[1603] 3-[4-(2,4-二氯-苄氧基)-2-氟-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

(P-2050)、

[1604] 3-[2-氟-4-(4-咪唑-1-基-苄氧基)-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-2051)、

[1605] 3-[4-(2,4-二氟-苄氧基)-2-氟-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-2052)、

[1606] 3-{2-氟-4-[1-(2-氟-苯基)-乙氧基]-5-甲氧基-苄基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-2053)、

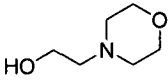
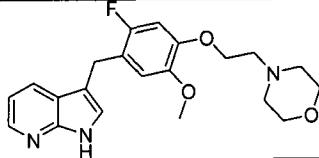
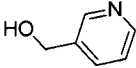
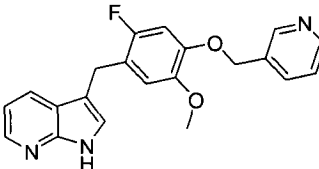
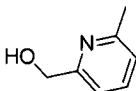
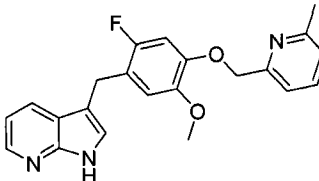
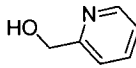
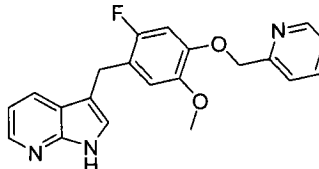
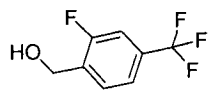
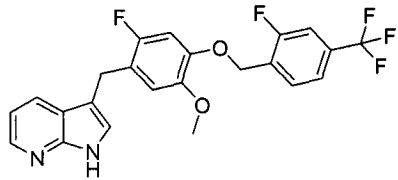
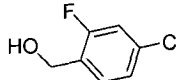
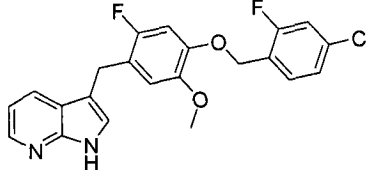
[1607] 3-[4-(3-环戊基-丙氧基)-2-氟-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-2054)、

[1608] 3-[4-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基)-2-氟-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-2055) 和

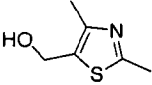
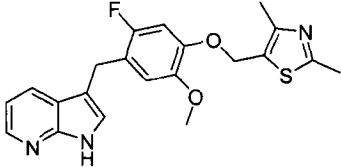
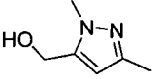
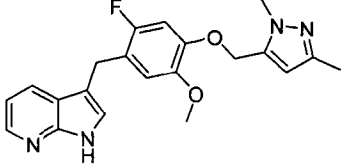
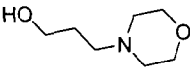
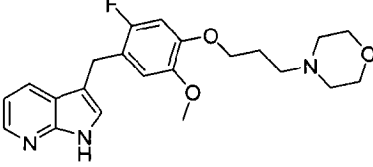
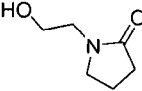
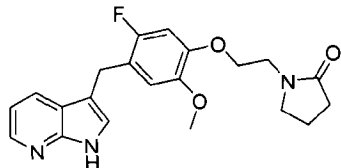
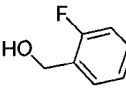
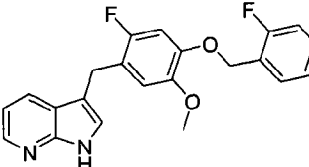
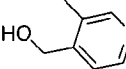
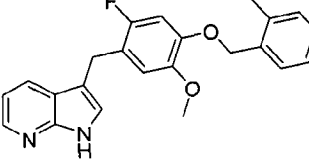
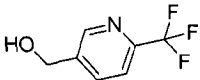
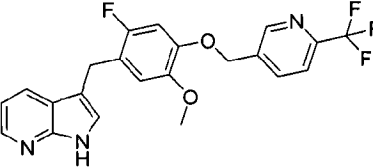
[1609] 3-[4-(2-环戊基-乙氧基)-2-氟-5-甲氧基-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-2056)。

[1610] 下表表明用于提供该化合物(栏4)的在方案78中所用的醇(栏2)。栏1提供了该化合物的编号及栏4提供了测得的质量。

[1611]

	醇	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-2037			386.3
P-2038			364.3
P-2039			378.3
P-2041			364.3
P-2042			448.7
P-1973			415.1

[1612]

	醇	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-2043			397.9
P-2044			381.1
P-2045			400.3
P-2046			384.3
P-2047			381.1
P-2048			378.3
P-2049			432.3

[1613]

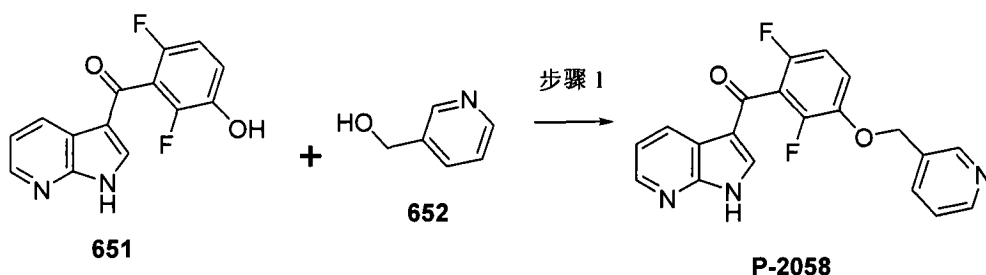
	醇	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-2050			431.1
P-2051			429.1
P-2052			399.1
P-2053			395.1
P-2054			383.1
P-2055			381.1
P-2056			369.1

[1614] 实施例 51 : [2,6-二氟-3-(吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 P-2058 和相关化合物的合成

[1615] 如方案 79 所示,化合物 P-2058 从 (2,6-二氟-3-羟基-苯基)-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 651 和吡啶-3-基-甲醇 652 一步合成。

[1616] 方案 79

[1617]



[1618] 步骤 1-[2,6-二氟-3-(吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-2058) 的制备:

[1619] 在 4mL 管瓶中,使 (2,6-二氟-3-羟基-苯基)-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (651, 10mg, 0.037mmol, 如实施例 23 中所述制备) 与吡啶-3-基-甲醇 (652, 4.9mg, 0.044mmol) 混合。这些固体在干的四氢呋喃 (200 μ L) 中溶解并将三苯膦 (11.5mg, 0.044mmol) 加入。一旦溶液是均匀的,混合物在液氮浴中被冷却到 0°C 以下并加入偶氮二羧酸二异丙酯溶液 (50 μ L, 20mg/50 μ L THF)。使反应混合物升至室温并使反应持续 2 小时。在减压气氛下去除溶剂。将得到的残余物用 200 μ L 二甲基亚砜稀释并且该混合物通过反相 HPLC 进行提纯,其采用 YMC-Pack ODS-A C-18 柱 (500mm $\times$ 10mm ID) 并且在 8 分钟内,6mL/分钟的流速下用含有 0.1% TFA 的水和含有 0.1% TFA 的 15%-80% 乙腈梯度进行洗脱,提供 P-2058 (5.9mg, 44%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 365.9$ 。

[1620] 采用方案 79 的方法,用合适的醇取代吡啶-3-基-甲醇 652,制备了另外的化合物。按照这种方法制备了下列化合物:

[1621] [2,6-二氟-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基甲氧基)-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-2033)、

[1622] [2,6-二氟-3-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-2034)、

[1623] {2,6-二氟-3-[4-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苄氧基]-苯基}-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-2035)、

[1624] [3-(6-二乙氨基-吡啶-3-基甲氧基)-2,6-二氟-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-2036)、

[1625] [3-(2-氯-4-氟-苄氧基)-2,6-二氟-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-2057)、

[1626] [2,6-二氟-3-(6-甲基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-2059)、

[1627] [2,6-二氟-3-(吡啶-4-基甲氧基)-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-2060)、

[1628] [3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-2,6-二氟-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-2061)、

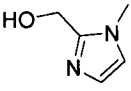
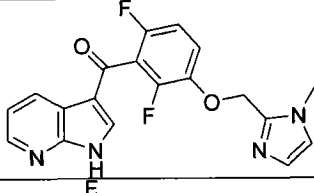
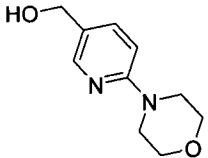
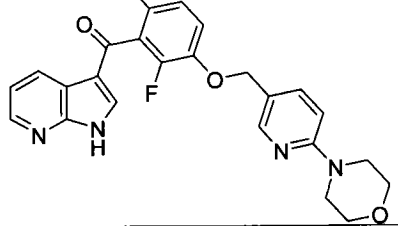
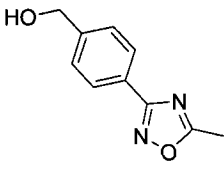
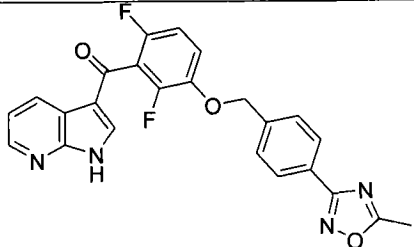
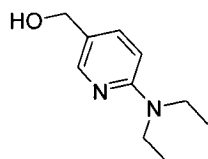
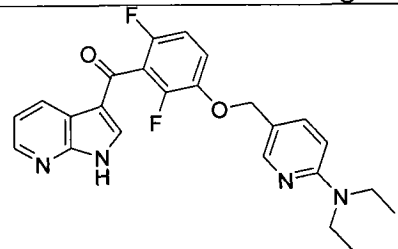
[1629] [3-(2,4-二甲基-噻唑-5-基甲氧基)-2,6-二氟-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-2062)、

[1630] [3-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基)-2,6-二氟-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-2063) 和

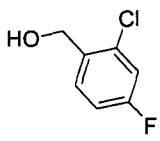
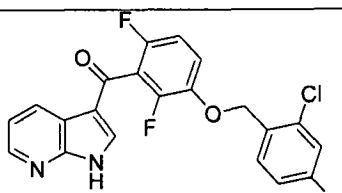
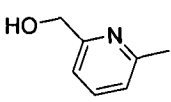
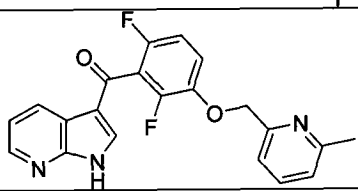
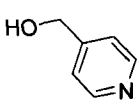
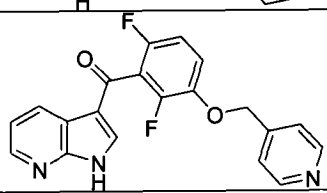
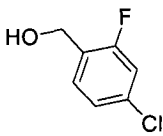
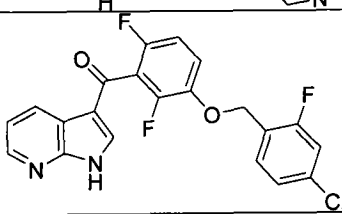
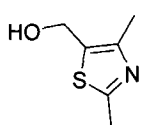
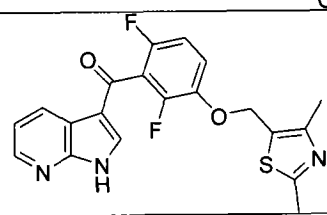
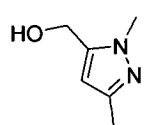
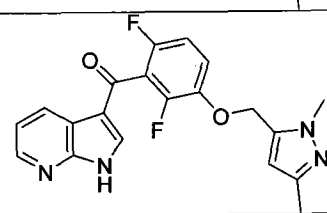
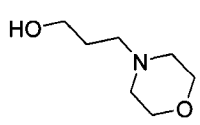
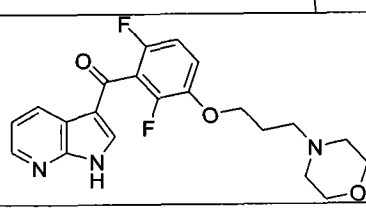
[1631] [2,6-二氟-3-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 (P-2064)。

[1632] 下表表明用于提供该化合物 (栏 3) 的所用的醇 (栏 2)。栏 1 提供了该化合物的编号及栏 4 提供了测得的质量。

[1633]

	醇	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-2033			369.1
P-2034			451.1
P-2035			447.1
P-2036			437.1

[1634]

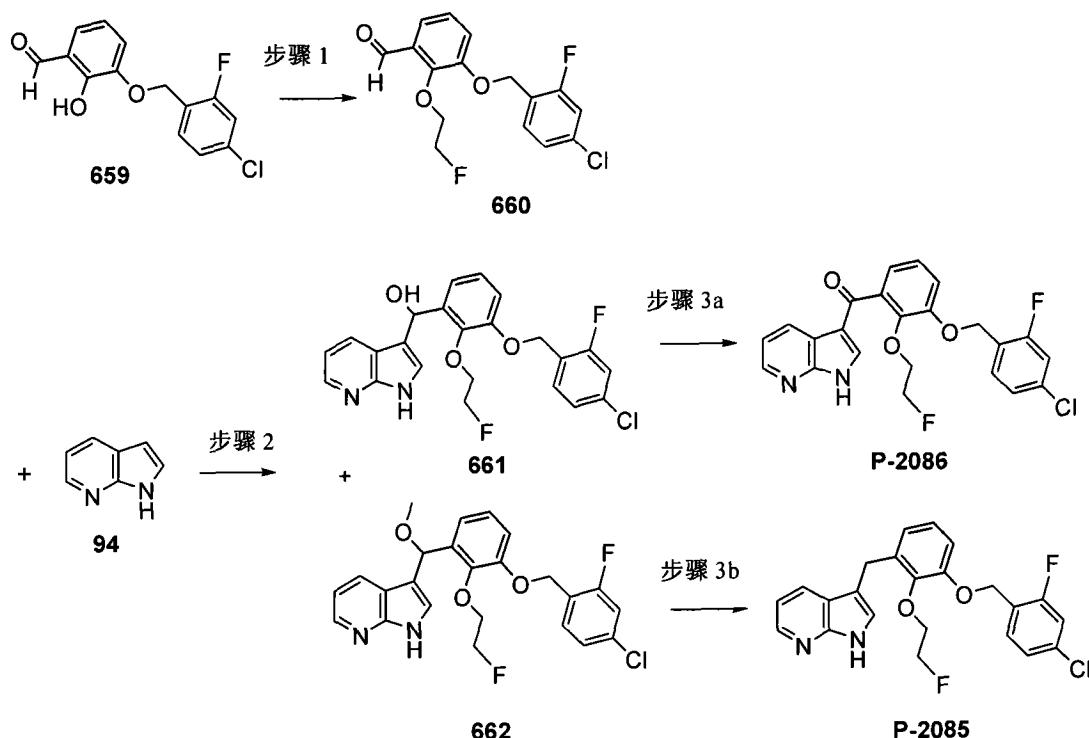
	醇	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 观测值
P-2057			417.1
P-2059			380.3
P-2060			365.9
P-2061			417.1
P-2062			399.9
P-2063			383.1
P-2064			402.3

[1635] 实施例 52 : [3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 P-2086 和 [3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 P-2085 的合成

[1636] 如方案 81 所示, 化合物 P-2086 和 P-2085 从化合物 659 和 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 94 在三步中合成。

[1637] 方案 81

[1638]



[1639] 步骤 1-3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-2-(2-氟-乙氧基)-苯甲醛 (660) 的制备：

[1640] 在 0℃ 下向 3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-2-羟基-苯甲醛 (659, 140mg, 0.5mmol, 按照实施例 43 方案 71 步骤 1 和 2 制备, 在步骤 1 中使用 4-氯-2-氟-苄基溴取代 4-氯-苄基溴) 的四氢呋喃 (8mL) 溶液中加入 2-氟-乙醇 (64mg, 1.0mmol)、三苯膦 (180mg, 0.7mmol) 和偶氮二羧酸二异丙酯 (120mg, 0.6mol) 的四氢呋喃 (5mL) 溶液中。反应在 0℃ 下搅拌 10 分钟, 然后在 40℃ 下搅拌 3 天。将反应混合物溶解在水和乙酸乙酯中。有机层被收集, 用盐水洗涤并在硫酸镁上干燥。去除溶剂后, 残余物通过硅胶柱层析进行提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中的乙酸乙酯洗脱, 得到该化合物, 其为白色固体 (660, 88mg, 54%)。MS (ESI) $[M-H]^+ = 327.12$ 。

[1641] 步骤 2-[3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-(1H-吡咯并 [2, 3-b] 吡啶-3-基)-甲醇 (661) 和 3-{[3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-甲氧基-甲基}-1H-吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 (662) 的制备：

[1642] 3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-2-(2-氟-乙氧基)-苯甲醛 (660, 88mg, 0.27mmol)、1H-吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 (94, 38mg, 0.32mmol) 和氢氧化钾 (45mg, 0.81mmol) 的甲醇 (5mL) 溶液在室温下搅拌 24 小时。反应混合物被倒入水中并用乙酸乙酯萃取。有机层被收集, 用盐水洗涤并在硫酸钠上干燥。去除溶剂后, 残余物通过硅胶柱层析进行提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中的乙酸乙酯洗脱, 得到化合物 661, 其为白色固体 (67mg, 56%), MS (ESI) $[M+H]^+ = 445.13$ 和化合物 662, 其为白色固体 (36mg, 29%), MS (ESI) $[M+H]^+ = 459.15$ 。

[1643] 步骤 3a-[3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-(1H-吡咯并 [2, 3-b] 吡啶-3-基)-甲酮 (P-2086) 的制备：

[1644] 在 0℃ 下向 [3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-(1H-吡咯并 [2, 3-b] 吡啶-3-基)-甲醇 (661, 60mg, 0.1mmol) 的四氢呋喃 (10mL) 溶液中加入戴斯-马丁试剂 (69mg, 0.16mmol)。反应混合物在室温下搅拌 3 小时。反应用硫代硫酸钠的饱和溶液猝灭, 用乙酸乙酯萃取, 用碳酸氢钠、盐水洗涤并在硫酸镁上干燥。去除溶剂后, 残余物通

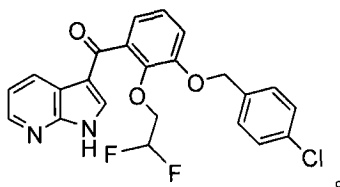
过硅胶柱层析进行提纯,所述硅胶柱层析用己烷中的乙酸乙酯洗脱,得到该化合物,其为白色固体 (P-2086, 15mg, 20%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 441.06$ 。

[1645] 步骤 3b-3-[3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-2085) 的制备:

[1646] 3-{[3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-甲氧基-甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (662, 36mg, 0.078mmol)、三乙基硅烷 (0.5mL, 3mmol) 和三氟乙酸 (0.2mL, 2mmol) 的乙腈 (20mL) 溶液在 80℃ 下搅拌 2 小时。混合物被浓缩并将残余物溶解于乙酸乙酯中。溶液用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤并在硫酸钠上干燥。去除溶剂后,残余物通过硅胶柱层析进行提纯,所述硅胶柱层析用己烷中的乙酸乙酯洗脱,得到该化合物,其为黄色固体 (P-2085, 24mg, 71%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 429.15$ 。

[1647] 采用方案 81 的方法,在步骤 1 中用 2,2-二氟-乙醇取代 2-氟-乙醇并用 3-(4-氯-苄氧基)-2-羟基-苯甲醛 (实施例 43 的 628) 取代 3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-2-羟基-苯甲醛,制备了 [3-(4-氯-苄氧基)-2-(2,2-二氟-乙氧基)-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 P-2075

[1648]



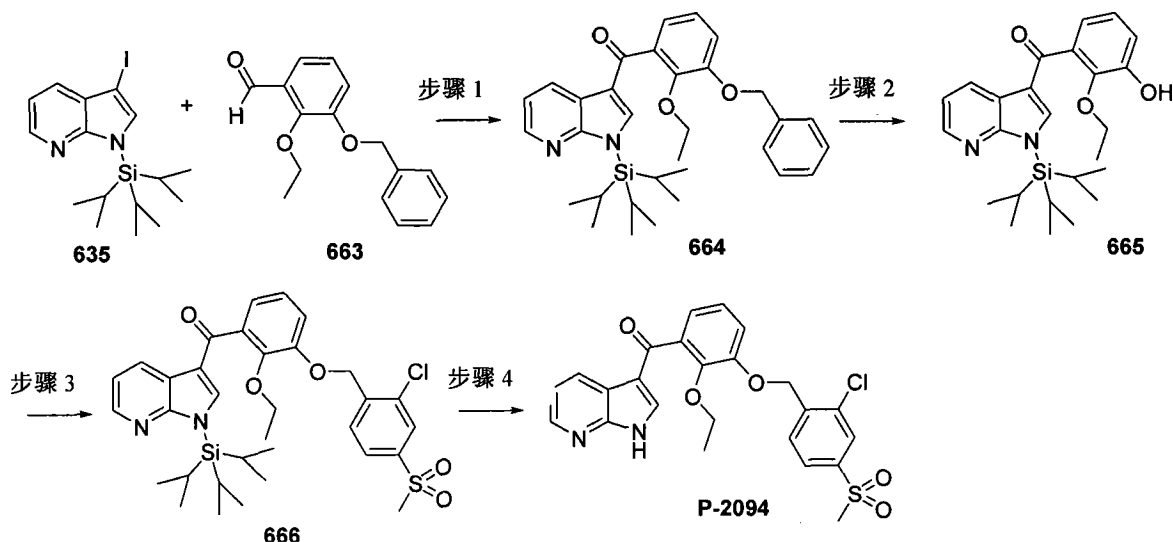
[1649] MS (ESI) $[M+H]^+ = 443.1$ 。

[1650] 实施例 53: [3-(2-氯-4-甲磺酰基-苄氧基)-2-乙氧基-苯基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 P-2094 的合成

[1651] 如方案 82 所示,化合物 P-2094 从化合物 635 和 663 在四步中合成。

[1652] 方案 82

[1653]



[1654] 步骤 1-(3-苄氧基-2-乙氧基-苯基)-(1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇 (664) 的制备:

[1655] 在氮气中 -20℃ 下,向 3-碘-1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (635,

1.306g, 3.26mmol) 的四氢呋喃 (42mL) 溶液中加入异丙基氯化镁 (1.70mL, 四氢呋喃中 2.0M 溶液, 3.40mmol)。反应混合物 -20℃ 下搅拌 1.5 小时。使其升至 5℃, 然后在 5℃ 下保持 1 小时。然后将反应混合物冷却至 -20℃。向此溶液中慢慢加入 2-乙氧基-3-苄氧基苯甲醛 (663, 0.698g, 2.72mmol, 按照实施例 43 方案 71 的步骤 1-3 的方法制备, 在步骤 1 中使用苄基溴代替 4-氯-苄基溴) 的四氢呋喃溶液 (42mL)。反应混合物在 -20℃ 搅拌 2.5 小时, 并允许升温至 5℃, 2.5 小时。反应混合物被倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取, 用饱和氯化铵和盐水洗涤并在硫酸镁上干燥。去除溶剂后, 残余物通过硅胶柱层析进行提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中的乙酸乙酯洗脱, 得到该化合物, 其为淡黄色固体 (664, 200mg, 13.9%)。

[1656] 步骤 2-(2-乙氧基-3-羟基-苯基)-(1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基)-甲酮 (665) 的制备:

[1657] 向在甲醇 (20mL) 和四氢呋喃 (50mL) 混合物中的 (3-苄氧基-2-乙氧基-苯基)-(1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基)-甲醇 (664, 195mg, 0.37mmol) 的溶液中加入碳上的钯 (50mg, 10% wt, 0.2mmol)。混合物在氢化下搅拌 17 小时。去除溶剂后, 残余物通过硅胶柱层析进行提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中的乙酸乙酯洗脱, 得到该化合物, 其为白色固体 (665, 63mg, 95%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 439.37$ 。

[1658] 步骤 3-[3-(2-氯-4-甲磺酰基-苄氧基)-2-乙氧基-苯基]-(1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基)-甲酮 (666) 的制备:

[1659] 在氮气氛围中室温下向 (2-乙氧基-3-羟基-苯基)-(1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基)-甲酮 (665, 40mg, 0.064mmol) 的四氢呋喃 (15mL) 溶液中加入氢氧化钠 (3.32mg, 0.083mmol)。混合物在室温下搅拌 40 分钟, 然后向反应混合物中加入 1-溴甲基-2-氯-4-甲磺酰基-苯 (21.72mg, 0.077mmol)。它在室温下搅拌过夜。然后混合物被倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取。有机层被收集, 用盐水洗涤并在硫酸镁上干燥。去除溶剂后, 得到粗制化合物, 其为淡黄色油 (666, 84mg)。

[1660] 步骤 4-[3-(2-氯-4-甲磺酰基-苄氧基)-2-乙氧基-苯基]-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基)-甲酮 (P-2094) 的制备:

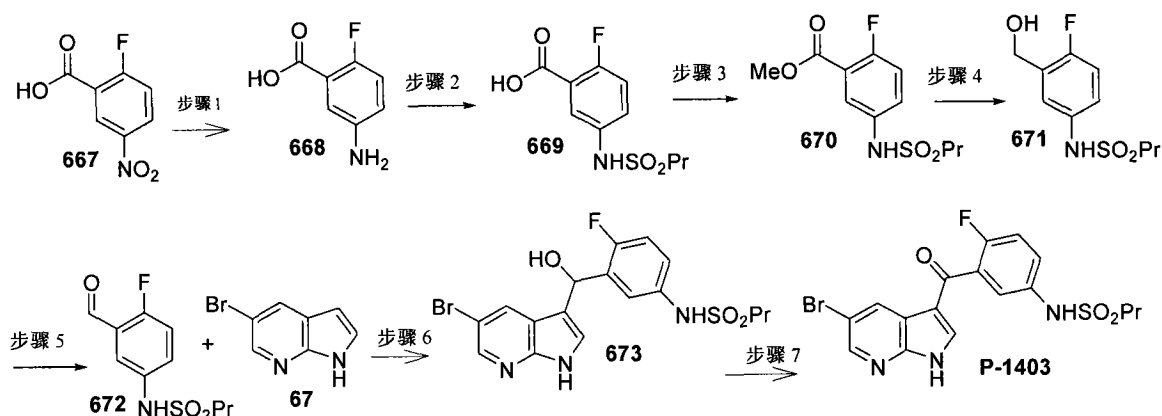
[1661] 向 (2-乙氧基-3-羟基-苯基)-(1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基)-甲酮 (666, 84mg, 0.054mmol) 的甲醇 (10mL) 溶液中加入氢氧化钾 (6N 溶液) 直到溶液的 pH 变成 10 以上。然后向反应混合物中加入氟化钾 (30mg, 0.5mmol) 并且混合物在室温下搅拌 6 小时。然后将反应混合物倒入饱和碳酸钠溶液中并用乙酸乙酯萃取。有机层被收集, 用盐水洗涤并在硫酸镁上干燥。去除溶剂后, 残余物通过制备的 HPLC 进行提纯, 得到白色固体 (P-2094, 5mg, 19%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 485.17$ 。

[1662] 实施例 54: 丙烷-1-磺酸 [3-(5-溴-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基)-4-氟-苯基]-酰胺 P-1403 的合成

[1663] 如方案 83 所示, 化合物 P-1403 从 3-氟-5-硝基苯甲酸 667 在七步中合成。

[1664] 方案 83

[1665]



[1666] 步骤 1-3-氟-5-氨基苯甲酸 (668) 的制备：

[1667] 向 Parr 压力反应器中加入 3-氟-5-硝基苯甲酸 (667, 5.0g, 0.027mol)、甲醇 (50.0mL)、碳上 20% Pd(OH)₂ (300mg)。反应在氢气气氛中 50psi 下摇动过夜。反应通过 C 盐过滤并被浓缩干燥, 提供白色固体 (668, 4.0g, 95.0%)。

[1668] 步骤 2-2-氟-5-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸 (669) 的制备：

[1669] 在氮气气氛中向二氯甲烷 (204mL) 中的 3-氟-5-氨基苯甲酸 (668, 3.00g, 0.0180mol) 中加入吡啶 (41mL, 0.50mol) 和丙烷-1-磺酰氯 (2.23mL, 0.0198mol)。反应在室温下搅拌 5 天。反应被倒入水中, 用 1N HCl 调整 pH 至 1, 并用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液并通过硅胶柱层析进行提纯, 所述硅胶柱层析用二氯甲烷中 5% 甲醇洗脱, 得到白色固体 (669, 2.0g, 42%)。MS(ESI) [M-H]⁺ = 260.1。

[1670] 步骤 3-2-氟-5-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸甲酯 (670) 的制备：

[1671] 向 2-氟-5-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸 (669, 2.0g, 0.0076mol) 的甲醇 (20.0mL) 溶液中加入硫酸 (0.9mL, 0.017mol)。反应在室温下搅拌过夜。反应被浓缩并通过硅胶柱层析进行提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中 20% 乙酸乙酯洗脱, 得到白色固体 (670, 1.27g, 62%)。MS(ESI) [M-H]⁺ = 274.1。

[1672] 步骤 4-丙烷-1-磺酸 (4-氟-3-羟甲基-苯基)-酰胺 (671) 的制备：

[1673] 在氮气气氛下向 2-氟-5-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸甲酯 (670, 1.20g, 0.00436mol) 的四氢呋喃 (100.0mL) 溶液中加入四羟基铝锂 (四氢呋喃中 1.00M, 10.0mL)。反应在室温下搅拌过夜。向反应中加入 Na₂SO₄ · 10H₂O (5g), 然后在室温下搅拌 1 小时。反应被过滤, 浓缩并通过硅胶柱层析进行提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中 50% 乙酸乙酯洗脱, 得到该化合物 (671, 0.90g, 83%)。MS(ESI) [M-H]⁺ = 246.1。

[1674] 步骤 5-丙烷-1-磺酸 (4-氟-3-甲酰基-苯基)-酰胺 (672) 的制备：

[1675] 向在冰/水中冷却的丙烷-1-磺酸 (4-氟-3-羟甲基-苯基)-酰胺 (671, 0.483g, 0.00195mol) 的四氢呋喃 (10.0mL) 溶液中加入戴斯-马丁试剂 (1.00g, 0.00236mol)。反应在室温下搅拌 10 分钟。反应被倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液并通过硅胶柱层析进行提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中 30% 乙酸乙酯洗脱, 得到白色固体 (672, 360mg, 75%)。MS(ESI) [M-H]⁺ = 244.1。

[1676] 步骤 6-丙烷-1-磺酸 3-[(5-溴-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基)-羟基-甲基]-4-氟-苯基-酰胺 (673) 的制备：

[1677] 在氮气气氛中向 5-溴-7-吡啶啉 (67, 170.0mg, 0.86mmol) 的甲醇 (7.0mL) 溶液中

加入丙烷-1-磺酸(4-氟-3-甲酰基-苯基)-酰胺(672, 220.0 mg, 0.90mol)和氢氧化钾(0.50g, 0.0089mol)。反应在室温下搅拌过夜。反应被倒入水中,用1N HCl调整pH = 5,并用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液并通过硅胶柱层析进行提纯,所述硅胶柱层析用二氯甲烷中10%甲醇洗脱,得到该化合物(673, 55.0mg, 14.0%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 442.1, 444.1$ 。

[1678] 步骤7-丙烷-1-磺酸[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-4-氟-苯基]-酰胺(P-1403)的制备:

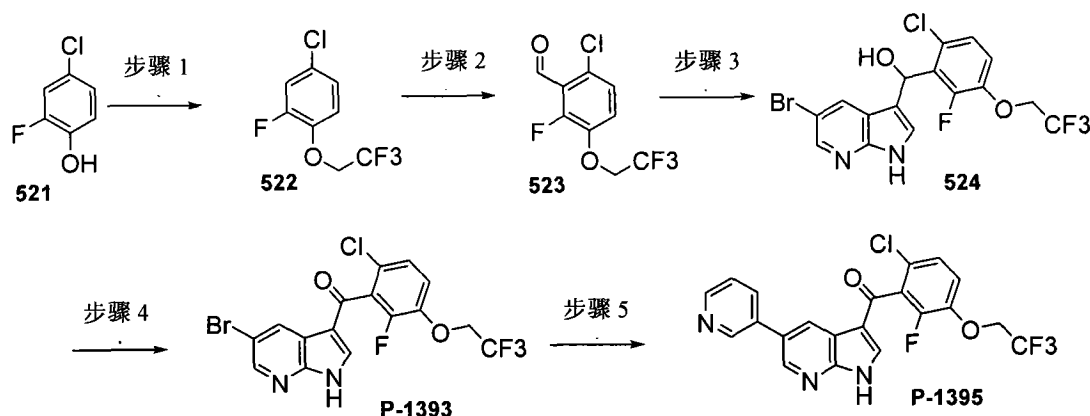
[1679] 向丙烷-1-磺酸3-[(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-羟基-甲基]-4-氟-苯基-酰胺(673, 55.0mg, 0.12mol)的四氢呋喃(8.0mL)溶液中加入戴斯-马丁试剂(70.0mg, 0.17mol)。反应在室温下搅拌5分钟。反应用硅胶进行浓缩并通过硅胶柱层析进行提纯,所述硅胶柱层析用己烷中25%乙酸乙酯洗脱,得到灰白色固体(P-1403, 26.2mg, 47%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 437.9, 439.9$ 。

[1680] 实施例55:2-[2,4-二氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯氧基]-乙醇P-1395和相关化合物的合成

[1681] 如方案42所示,化合物P-1395从4-氯-2-氟-5-苯酚521四步合成。

[1682] 方案42

[1683]



[1684] 步骤1-4-氯-2-氟-1-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯(552)的制备:

[1685] 向4-氯-2-氟-5-苯酚(521, 5.0g, 0.034mol)的甲醇(50.0mL)溶液中加入氟化钾(2.2g, 0.038mol)。将溶剂去除。向N,N-二甲基甲酰胺(25mL)中加入得到的盐,接着加入1,1,1-三氟-2-碘-乙烷(8.60g, 40.9mmol)。反应在50℃下搅拌过夜。反应被倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液并通过硅胶柱层析进行提纯,所述硅胶柱层析用己烷中20%乙酸乙酯洗脱,得到无色油(522, 2.0g, 26%)。

[1686] 步骤2-6-氯-2-氟-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯甲醛(523)的制备:

[1687] 向在干冰/丙酮浴中冷却并处在氮气氛中的4-氯-2-氟-1-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯(522, 0.80g, 3.5mmol)的THF(20mL)溶液中慢慢加入正丁基锂(己烷中1.60M, 2.30mL)。一小时后,向反应中加入N,N-二甲基甲酰胺(0.298mL, 3.85mmol)。30分钟后,使反应升至室温并搅拌10分钟。反应被倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液并通过硅胶柱层析进行提纯,所述硅胶柱层析用己烷中20%乙酸乙酯洗脱,得到该化合物(523, 450mg, 50%)。

[1688] 步骤 3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-[6-氯-2-氟-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-甲醇(524)的制备:

[1689] 在氮气气氛中向 5-溴-7-吡啶啉(67, 291mg, 1.48mmol)的甲醇(22mL)溶液中加入 6-氯-2-氟-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯甲醛(523, 400.0g, 1.6mmol)和氢氧化钾(1.49g, 26.6mmol)。反应在室温下搅拌 48 小时。反应被倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液并通过硅胶柱层析进行提纯,所述硅胶柱层析用己烷中 25%乙酸乙酯洗脱,得到该化合物(524, 300mg, 42%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 453.1, 455.1$ 。

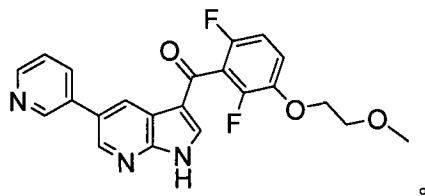
[1690] 步骤 4-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-[6-氯-2-氟-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-甲醇(P-1393)的制备:

[1691] 向四氢呋喃(6.0mL)中的(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-[6-氯-2-氟-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-甲醇(524, 140.0mg, 0.31mmol)中加入戴斯-马丁试剂(157mg, 0.37mmol)。反应在室温下搅拌 10 分钟。反应被倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液并通过硅胶柱层析进行提纯,所述硅胶柱层析用己烷中 20%乙酸乙酯洗脱,得到该化合物(P-1393, 100mg, 72%)。MS(ESI) $[M-H]^- = 448.9, 450.9$ 。

[1692] 步骤 5-[6-氯-2-氟-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮(P-1395)的制备:

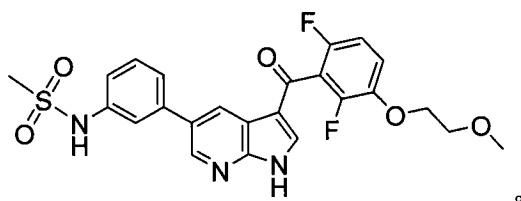
[1693] 向乙腈(4.0mL)中的(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-[6-氯-2-氟-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-甲醇(P-1393, 53.0mg, 0.12mmol)中加入四(三苯膦)钼(0)(5.0mg, 0.0043mmol)、3-吡啶硼酸(15.1mg, 0.12mmol)和 1M 碳酸钾溶液(1.5mL)。反应在 160℃下微波处理(300 瓦)7 分钟。反应被倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液并通过硅胶柱层析进行提纯,所述硅胶柱层析用己烷中 60%乙酸乙酯洗脱,得到该化合物(P-1395, 3.8mg, 53%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 450.2$ 。

[1694] 采用方案 42 的方法,在步骤 1 中用 2,4-二氟-苯酚取代 4-氯-2-氟-苯酚 521 并用 1-溴-2-甲氧基-乙烷取代 1,1,1-三氟-2-碘-乙烷,制备了 [2,6-二氟-3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲酮 P-1456 [1695]



[1696] MS(ESI) $[M+H]^+ = 410.2$ 。

[1697] 采用方案 42 的方法,在步骤 1 中用 2,4-二氟-苯酚取代 4-氯-2-氟-苯酚 521 并用 1-溴-2-甲氧基-乙烷取代 1,1,1-三氟-2-碘-乙烷,并且在步骤 4 中用 [3-甲磺酰基]氨基苯基-硼酸取代吡啶-3-硼酸,制备了 N-(3-{3-[2,6-二氟-3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯基)-甲磺酰胺 P-1472 [1698]



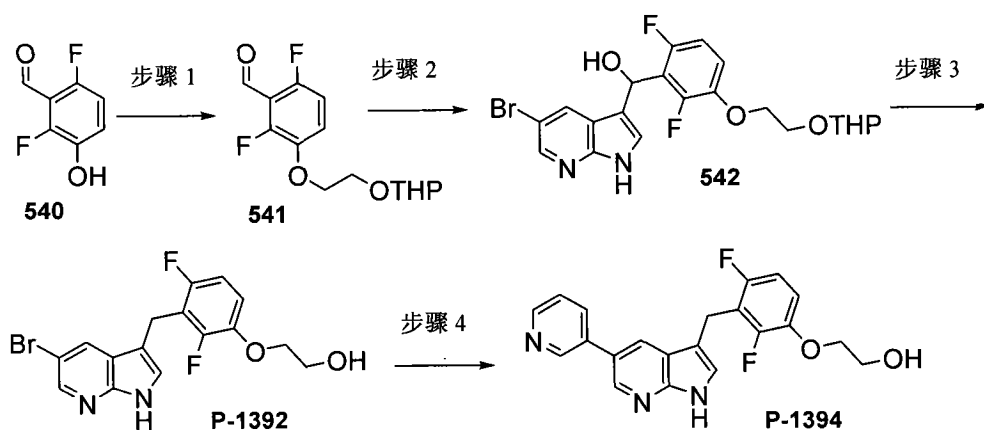
[1699] MS(ESI) $[M+H]^+ = 502.2$ 。

[1700] 实施例 56 :2-[2,4-二氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯氧基]-乙醇 P-1394 的合成

[1701] 如方案 48 所示,化合物 P-1394 从 2,6-二氟-3-羟基-苯甲醛 540 在四步中合成。

[1702] 方案 48

[1703]



[1704] 步骤 1-2,6-二氟-3-[2-(四氢-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲醛 (541) 的制备:

[1705] 在氮气氛下向 N,N-二甲基甲酰胺 (8.0mL) 中的 2,6-二氟-3-羟基-苯甲醛 (540, 0.150g, 0.95mmol) 中加入 2-(2-溴-乙氧基)-四氢-吡喃 (0.218g, 1.04mmol) 和碳酸钾 (0.52g, 3.8mmol)。反应在室温下搅拌 72 小时。反应被倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液并通过硅胶柱层析进行提纯,所述硅胶柱层析用己烷中 20% 乙酸乙酯洗脱,得到该化合物,其为无色油 (541, 180mg, 66%)。

[1706] 步骤 2-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-[2-(四氢-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯基-甲醇 (542) 的制备:

[1707] 在氮气氛下向甲醇 (9.0mL) 中的 5-溴-7-吡啶 (67, 118mg, 0.000597mmol) 中加入 2,6-二氟-3-[2-(四氢-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲醛 (541, 180.0mg, 0.63mmol) 和氢氧化钾 (601.9mg, 10.7mmol)。反应在室温下搅拌过夜。反应被倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液,得到粗制化合物,其被直接用于下一步。

[1708] 步骤 3-2-[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-2,4-二氟-苯氧基]-乙醇 (P-1392) 的制备:

[1709] 向乙腈 (6.0mL) 中的 (5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-[2-(四氢-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯基-甲醇 (542, 0.22g, 0.46mmol) 中加入三氟乙酸 (0.14mL, 1.8mmol) 和三乙基硅烷 (0.29mL, 1.8mmol)。反应在室温下搅拌过夜。浓

缩滤液并通过硅胶柱层析进行提纯,所述硅胶柱层析用己烷中 35% 乙酸乙酯洗脱,得到该化合物,其为白色固体 (P-1392, 62mg, 35%)。MS $[M+H]^+$ = 383.1, 385.1。

[1710] 步骤 4-2-[2,4-二氟-3-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯氧基]-乙醇 (P-1394) 的制备:

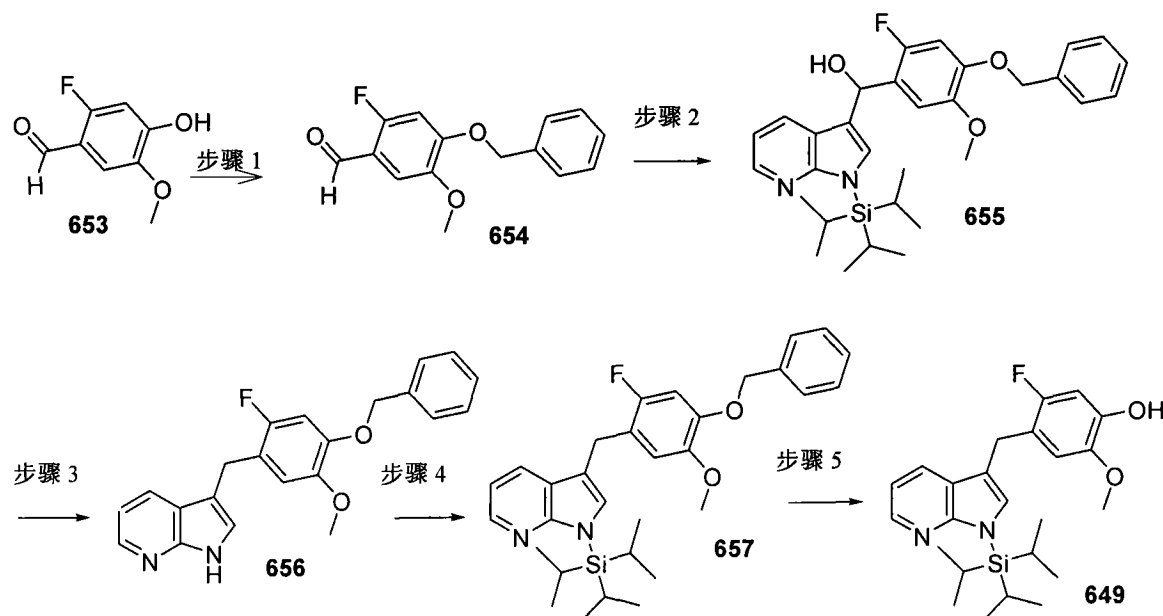
[1711] 向乙腈 (4.0mL) 中的 2-[3-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-2,4-二氟-苯氧基]-乙醇 (P-1392, 35.0mg, 0.091mmol) 中加入 3-吡啶硼酸 (14.6mg, 0.12mmol)、四(三苯膦)钯 (0) (3.0mg, 0.0026mmol) 和 1M 碳酸钾溶液 (1.5mL)。反应在 160℃ 下微波处理 (300 瓦) 7 分钟。反应被倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液并通过硅胶柱层析进行提纯,所述硅胶柱层析用二氯甲烷中 4% 甲醇洗脱,得到该化合物,其为白色固体 (P-1394, 11.0mg, 32%)。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 382.2。

[1712] 实施例 57: 5-氟-2-甲氧基-4-(1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯酚 649 的合成

[1713] 如方案 80 所示, 5-氟-2-甲氧基-4-(1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-苯酚 649 从 2-氟-4-羟基-5-甲氧基-苯甲醛 653 和苄基溴在五步中合成。

[1714] 方案 80

[1715]



[1716] 步骤 1-4-苄氧基-2-氟-5-甲氧基-苯甲醛 (654) 的制备:

[1717] 将 2-氟-4-羟基-5-甲氧基-苯甲醛 (653, 1.62g, 9.52mmol) 溶解于 N, N-二甲基甲酰胺 (50mL) 中并将氢化钠 (矿物油中 60% 分散体, 530mg, 13mmol) 加入。20 分钟后, 向反应混合物中加入苄基溴 (1.5mL, 12mmol)。反应在氮气氛围中室温下搅拌 5.5 小时。反应被倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液并通过硅胶柱层析进行提纯,所述硅胶柱层析用己烷中 0-50% 乙酸乙酯洗脱,得到该化合物,其为白色固体, 1H -NMR 显示与期望的结构一致 (654, 2.0g, 81%)。

[1718] 步骤 2-(4-苄氧基-2-氟-5-甲氧基-苯基)-(1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-甲醇 (655) 的制备:

[1719] 在氮气氛下 -20°C 下, 将 3- 碘 -1- 三异丙基硅烷基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (635,620mg, 1.5mmol, 如实施例 45 中所述制备) 溶解于四氢呋喃 (15mL) 中。向反应中加入异丙基氯化镁 (四氢呋喃中 2.0M, 840 μL)。反应在温度升至 5°C 期间被搅拌 1.5 小时。反应被冷却至 -20°C 。向反应中加入四氢呋喃 (5.0mL) 中的 4- 苄氧基 -2- 氟 -5- 甲氧基 - 苯甲醛 (654, 250mg, 0.9606mmol)。反应在温度升至 5°C 期间被搅拌 2.5 小时。反应被倒入水中。混合物用乙酸乙酯萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。浓缩滤液并通过硅胶柱层析进行提纯, 所述硅胶柱层析用己烷中 2-25% 乙酸乙酯洗脱, 得到该化合物, 其为白色固体 (655, 501mg, 63%)。MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 535.4$ 。

[1720] 步骤 3-3-(4- 苄氧基 -2- 氟 -5- 甲氧基 - 苄基) -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (656) 的制备:

[1721] 将 (4- 苄氧基 -2- 氟 -5- 甲氧基 - 苄基) - (1- 三异丙基硅烷基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 基) - 甲醇 (655, 1.49g, 2.79mmol) 溶解于乙腈 (50mL) 中并将三氟乙酸 (1.1mL) 加入。反应被搅拌 5 分钟。向反应中加入三乙基硅烷 (2.2mL)。反应在 80°C 下加热 6 小时。反应被浓缩并将粗制物质溶解在乙酸乙酯中, 用 1N HCl、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。有机层在无水硫酸钠上干燥并浓缩。得到的固体被用在下面的反应中, 而没有进一步提纯 (656, 833mg, 83%)。MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 363.4$ 。

[1722] 步骤 4-3-(4- 苄氧基 -2- 氟 -5- 甲氧基 - 苄基) -1- 三异丙基硅烷基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (657) 的制备:

[1723] 将 3-(4- 苄氧基 -2- 氟 -5- 甲氧基 - 苄基) -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (656, 0.877g, 2.42mmol) 溶解于 N,N- 二甲基甲酰胺 (30mL) 中。在室温下将氢化钠 (矿物油中 60% 分散体, 140mg, 3.6mmol) 加入。20 分钟后, 滴加入三异丙基氯硅烷 (513 μL , 2.42mmol)。反应被搅拌 4 小时。反应被倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。有机部分用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。有机层在无水硫酸钠上干燥并过滤。滤液被吸附到硅胶上, 并通过硅胶层析进行提纯, 其采用 20-80% 乙酸乙酯 / 己烷。得到的物质再次用 5-30% 梯度的乙酸乙酯 / 己烷提纯, 提供期望的化合物 (657, 831mg, 66%)。MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 519.4$ 。

[1724] 步骤 5-5- 氟 -2- 甲氧基 -4-(1- 三异丙基硅烷基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 基甲基) - 苯酚 (649) 的制备:

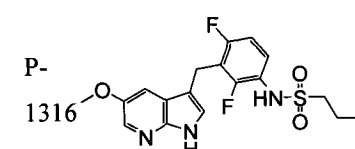
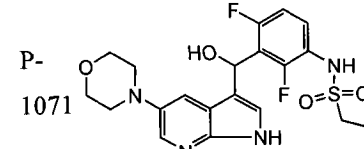
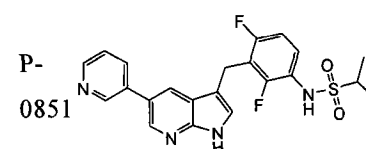
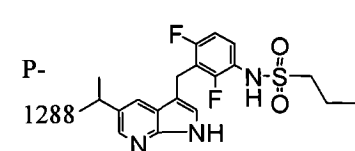
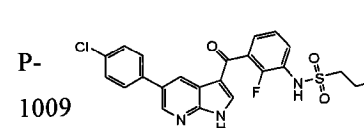
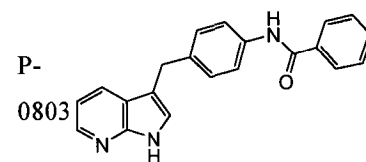
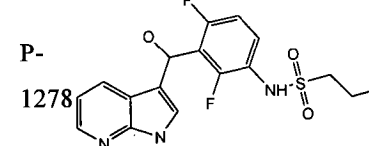
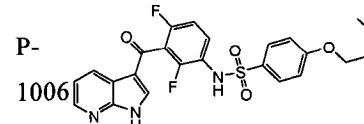
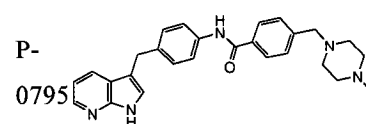
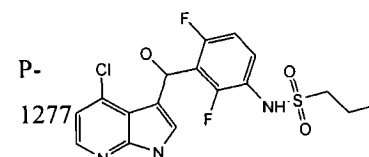
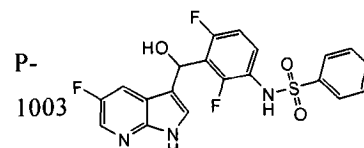
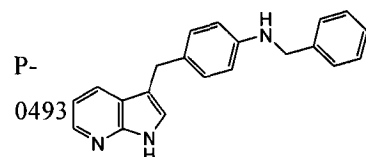
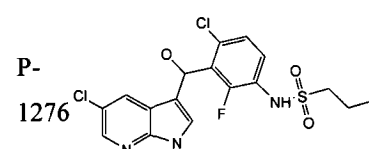
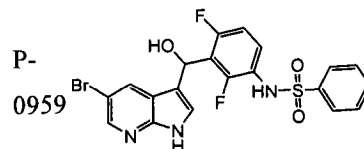
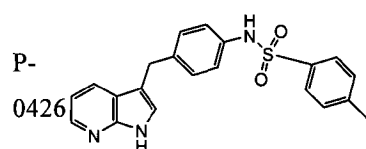
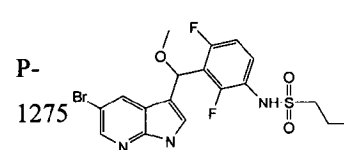
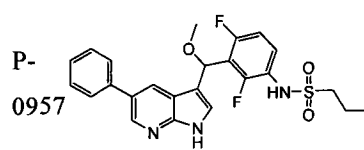
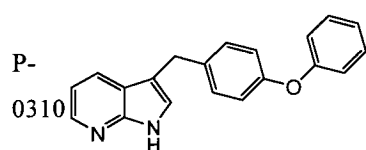
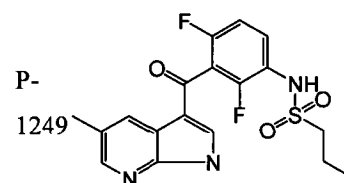
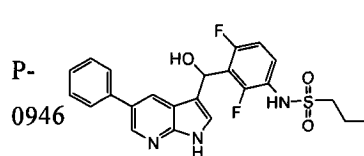
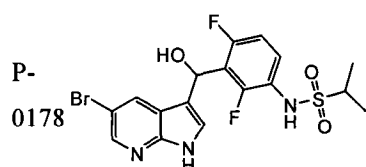
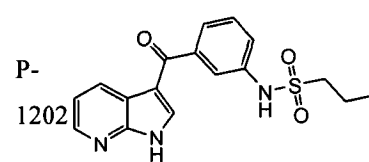
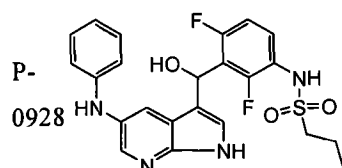
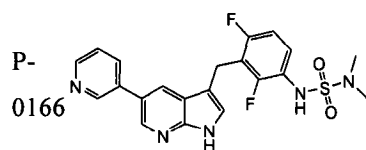
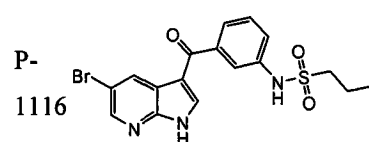
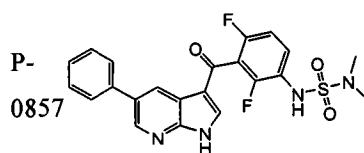
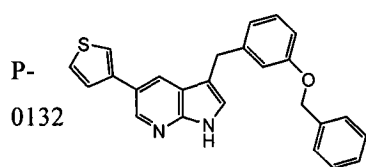
[1725] 将 3-(4- 苄氧基 -2- 氟 -5- 甲氧基 - 苄基) -1- 三异丙基硅烷基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (657, 0.831g, 1.60mmol) 溶解于甲醇 (40mL) 和四氢呋喃 (40mL) 中。将碳上 10% 钯 (3.41g) 加入。反应在 50psi 下被搅拌 1 小时。反应通过 C 盐过滤并用甲醇洗涤。使有机部分穿过 C 盐几次, 直至得到澄清溶液。有机部分在减压下被浓缩, 提供期望化合物, 其为灰白色固体 (649, 587mg, 86%)。MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 429.5$ 。

[1726] 实施例 58: 另外的化合物

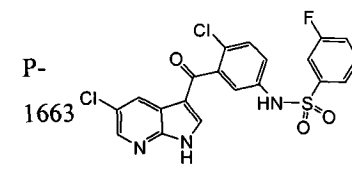
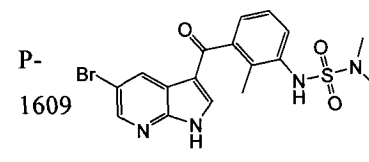
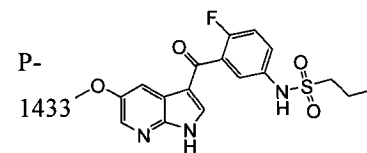
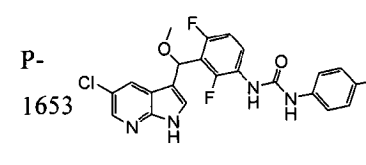
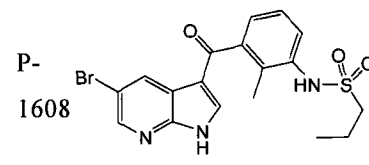
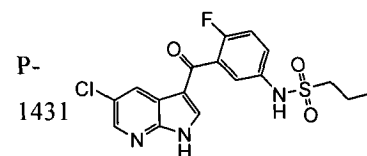
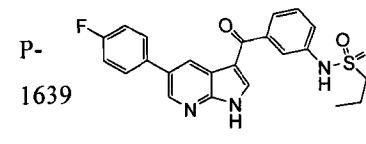
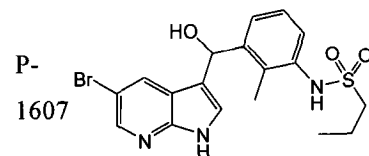
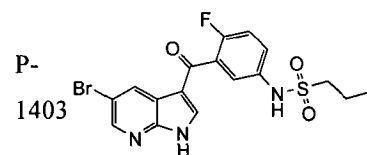
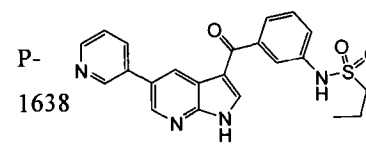
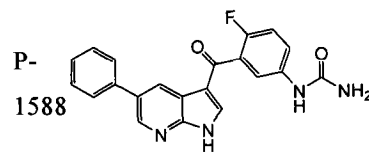
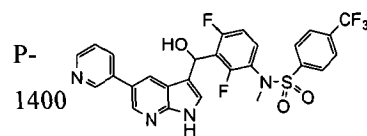
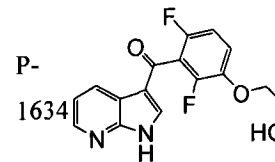
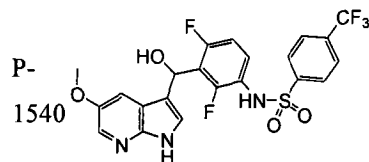
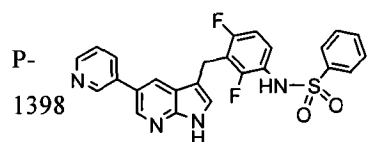
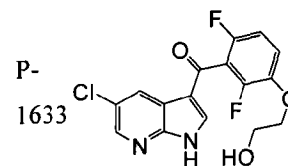
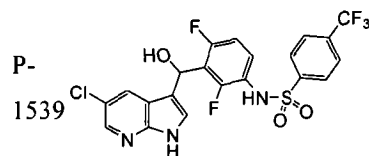
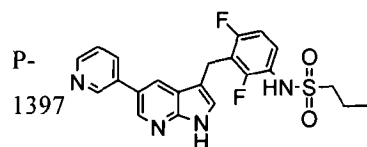
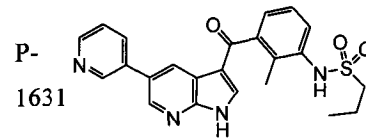
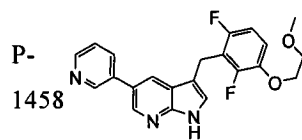
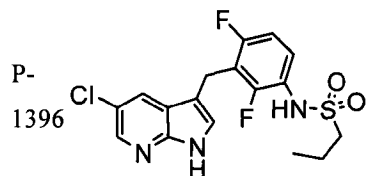
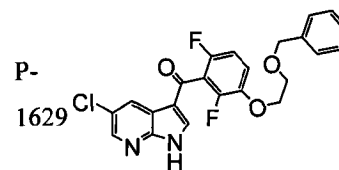
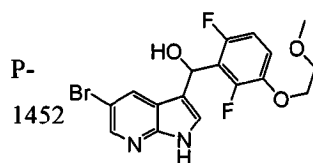
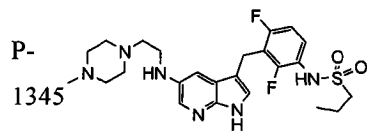
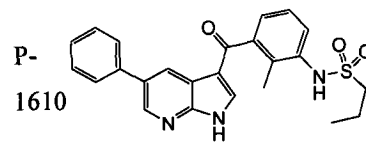
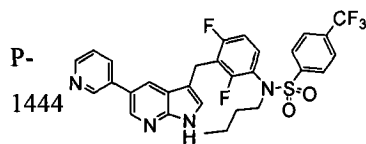
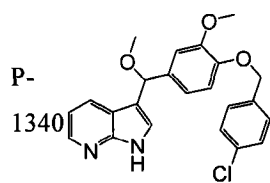
[1727] 按照上述实施例的方法或本领域普通技术人员熟知的相似方法, 合成了本发明所述的另外化合物, 并且显示在下面的表 1 中。

[1728] 表 1. 本发明所述的另外化合物

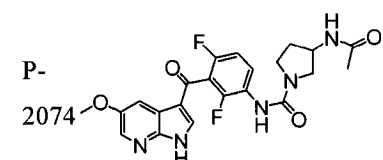
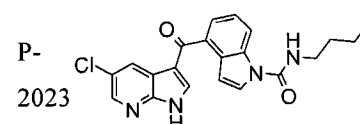
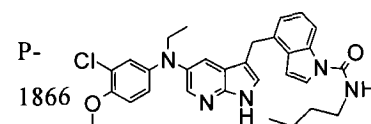
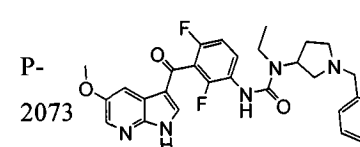
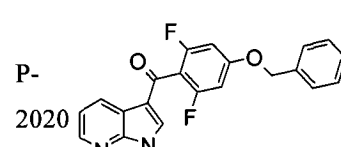
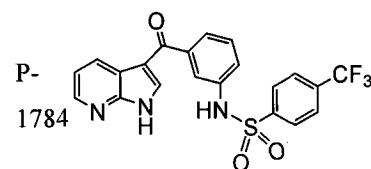
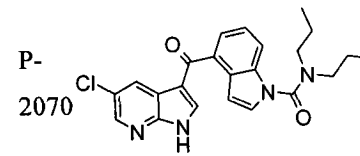
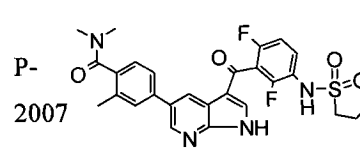
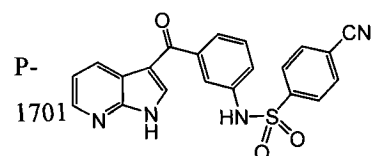
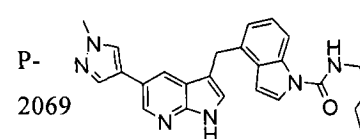
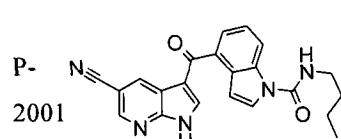
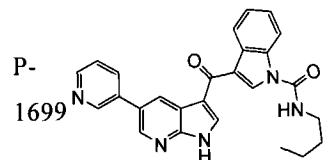
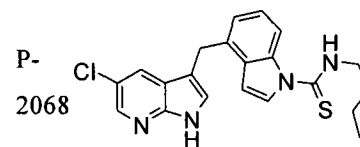
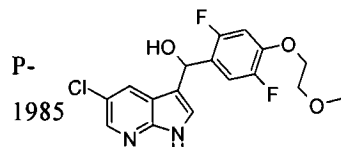
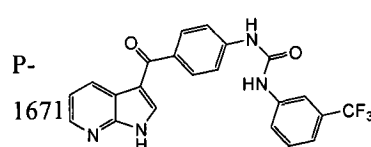
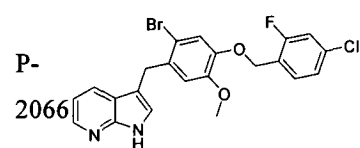
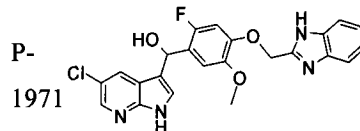
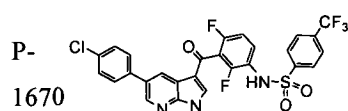
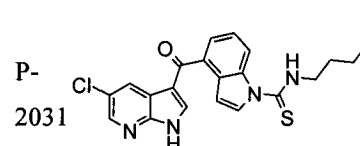
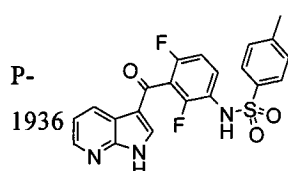
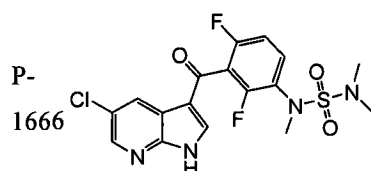
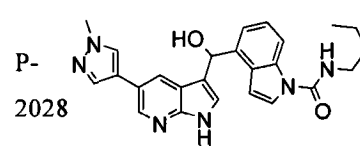
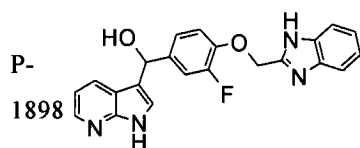
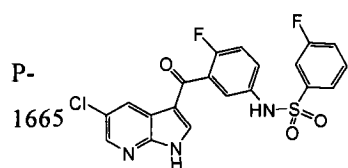
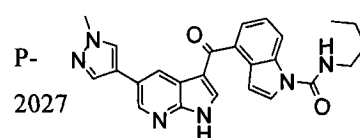
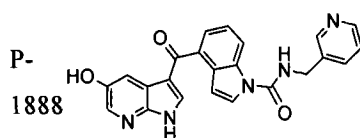
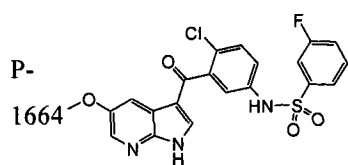
[1729]



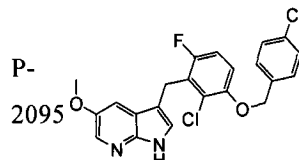
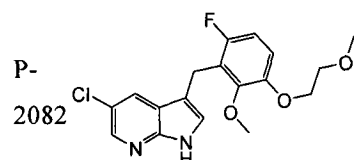
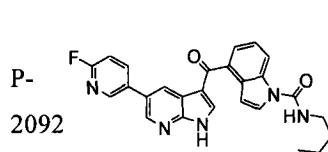
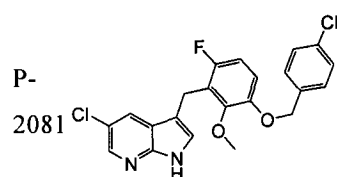
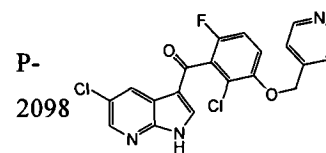
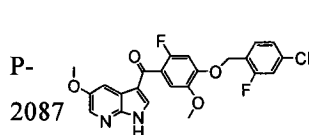
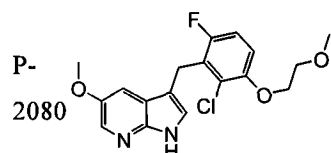
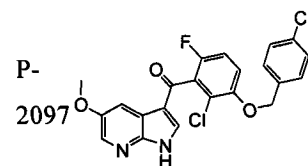
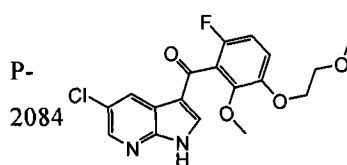
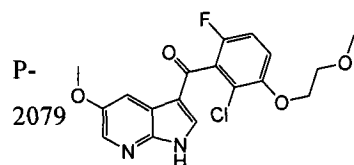
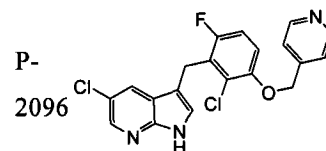
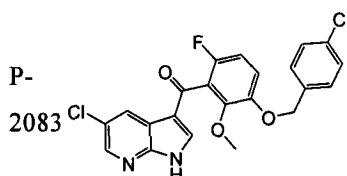
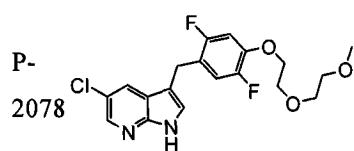
[1730]



[1731]



[1732]



[1733] 实施例 59 : 激酶活性试验

[1734] 采用 AlphaScreen 筛选激酶。该试验取决于肽底物的磷酸化作用。在本试验中, 识别磷酸化底物的抗体与受体珠结合。肽底物结合到生物素上, 生物素与含有链霉抗生物素的供体珠结合。因此, 磷酸化的底物被抗体和链霉抗生物素结合, 这就使得供体和受体珠在激酶不受抑制时紧密接近。当它们紧密接近时供体产生纯态氧, 这导致受体发射。相反, 当激酶被抑制时, 供体和受体珠不结合并且受体的发射也降低。荧光信号与化合物浓度之比被用来测定 IC_{50} 值。

[1735] 基因工程

[1736] 对于 B-Raf V600E 和 Kit, 要求制备这种激酶。采用常规的聚合酶链式反应 (PCR), 将编码挑选激酶的质粒工程化。一一显示了本试验中所用的相关 DNA 序列和编码的蛋白序列 (参见下面)。从各种人组织克隆的互补 DNA 购买于 Invitrogen, 并且这些互补 DNA 被用作 PCR 反应中的底物。设计了特定委托合成的寡核苷酸引物 (Invitrogen, 参见下面), 以引发 PCR 产物并且也提供连接质粒的合适限制性酶切位点。另外的寡聚核苷酸对 (参见下面) 被用来向编码序列中引入突变以改变 BRAF 中用于酶活化的序列。在 KIT 情况下, 通过基因合成方法制备了编码此酶的整个序列, 其采用覆盖整个编码序列的常规合成寡聚核苷酸 (Invitrogen)。

[1737] 用于连接激酶-编码插入片段的质粒是用于用大肠杆菌 (*E. coli*) 表达的 pET (Novagen) 或者用于用昆虫细胞培养液的杆状病毒侵染表达的 pFastBac (Invitrogen) 的衍生物。在每一种情况下, 激酶被工程化以包括组氨酸标签, 其用于利用金属亲和层析进

行的提纯。

[1738] 激酶编码质粒被工程化为双顺反子 mRNA,以共同表达第二蛋白,所述第二蛋白在宿主细胞内表达期间修饰激酶蛋白。对于 Kit,蛋白酪氨酸磷酸酶 1B(PTP) 被共同表达,用于磷酸酪氨酸的脱磷酸化。对于 BRAF,蛋白伴侣 CDC37 被共同表达以使 BRAF 的蛋白折叠更有效。

[1739] 采用 pGEX 载体 (Amersham)——其被改性以包括编码 C-端生物素化标签的序列,编码磷酸化底物蛋白 MEK1——其为 BRAF 的底物——的质粒,作为 N-端 GST 融合和 C-端生物素化融合被表达。

[1740] 蛋白质在大肠杆菌中的表达和提纯

[1741] 对于蛋白质表达,将含有 KIT 的质粒转化进大肠杆菌菌株 BL21(DE3)Condonplus RILP(Invitrogen),并选择在含有合适抗生素的 LB 琼脂平板上生长的转化体。将单个菌落于 37°C 在 200ml TB(Terrific 肉汤)培养基中生长过夜。在 16 个 2.8L 瓶中的 1L 新鲜 TB 培养基接种 10ml 的过夜培养物,并在连续振荡下 37°C 生长。一旦培养物达到 600nm 下的吸光度 1.0,加入 IPTG,使培养物在 12-30°C 的温度范围下再生长 12 至 18 小时。离心收获细胞, -80°C 下冷冻沉淀物,直至准备裂解。

[1742] 对于蛋白质纯化,将冷冻的大肠杆菌细胞沉淀物重悬浮于裂解缓冲液中,应用标准机械方法裂解。通过聚组氨酸标签、应用固定化金属亲和纯化 IMAC,纯化蛋白质。应用 3 步纯化方法纯化激酶,其中利用 IMAC、分子大小排阻层析和离子交换层析。如果需要,用 (Thrombin) (Calbiochem) 去除聚组氨酸标签。对于 B-Raf,在纯化和浓缩期间,为了使可溶蛋白稳定,该纯化方法在整个纯化中需要 5mM $MgCl_2$ 。

[1743] 杆状病毒表达载体系统,病毒生产

[1744] 在无抗生素、无血清的 Grace 完全培养基 (Invitrogen) 中,采用含有 BRAF 和 Cellfectin(Invitrogen) 转染试剂的 Bacmid,进行单层草地贪夜蛾 (*Spodoptera frugiperda*, Sf9) 细胞的转染。五小时温育后,去除转染培养基,向该单层中加入含有 10% FBS 和抗生素的 Grace 培养基。72 至 96 小时温育后,收获含有该病毒的细胞上清液。然后借助杆状病毒滴定度试剂盒 (BD) 测定病毒原液的滴定度。此病毒原液然后用低感染复数 (MOI 为 0.1) 培养物扩大并在转染后 48 小时收获。然后测定扩大了病毒原液的滴定度,用于重组蛋白生产。

[1745] 蛋白生产

[1746] 通过改变 MOI (1-10) 和收获时间 (48-72 小时),使蛋白表达水平最优化。使 Sf9 细胞适应 SF-900II 无血清培养基并在旋转瓶中的悬浮液中生长。然后此细胞悬浮液用于接种 25L 生产规模的 Wave 生物反应器。转染后 48-72 小时收获细胞,并于 -80°C 储存,直至准备裂解。与大肠杆菌中表达相似,进行蛋白纯化。

[1747] 激酶试验

[1748] 使用溶解于 DMSO 的化合物,浓度为 20mM,进行 AlphaScreen 试验。因此采用 1 : 3 系列稀释,在每个样品井中,将该化合物稀释至期望的终浓度,总共 8 个浓度点。制板,使得在 1× 激酶缓冲液、5% DMSO 和 10 μ MATP 中每个激酶反应为 20 μ L。可选地,Kit 和 Fms 用 100 μ M ATP 进行试验。室温下激酶反应温育 1 小时后,加入终止缓冲液中 5 μ l 的供体珠,将样品混 合并室温下温育 20 分钟,之后加入终止缓冲液中的 5 μ l 受体珠。样品在室温

下温育 60 分钟,并在 AlphaQuest 读数器上读取每孔的信号。磷酸化的底物导致该抗体的结合以及供体和受体珠的缔合,从而信号与激酶活性相关联。所述信号比化合物浓度被用于确定 IC_{50} 。每个激酶 $20 \mu\text{L}$ 反应所用的条件描述如下。

[1749] 对于 Raf 激酶,B-Raf 和 c-Raf-1 购买于 Upstate Biotechnology,并且采用如上所述在 Sf9 细胞中表达的 P4254 制备了 B-Raf V600E。对于每一种,最终的试验条件是:0-1ng 激酶,在 $1\times$ 激酶缓冲液 (50mM HEPES pH 7.0、50mM NaCl、2mM $MgCl_2$ 、1mM $MnCl_2$ 、1mM DTT、0.01% Tween-20) 中的 100nM 生物素-MEK1 底物 (如上所述制备),接着是 Streptavidin 包被的供体珠 ($10 \mu\text{g/ml}$,Perkin Elmer Life Science) 和包被的蛋白 A,其与终止缓冲液 ($1\times$ 激酶缓冲液中 50mM EDTA) 中抗感光 MEK1/2 抗体受体珠 ($10 \mu\text{g/ml}$, CellSignal) 结合。

[1750] 对于 Jnk 激酶,Jnk1 和 Jnk3 购买于 Upstate Biotechnology,及 Jnk2 来自 Roche Protein Expression Group(Indianapolis, IN)。最终的试验条件是:0.1ng 激酶 (Jnk1 和 Jnk3) 或 0.05ng 激酶 (Jnk2),在 $1\times$ 激酶缓冲液 (20mM HEPES pH 7.0、10mM $MgCl_2$ 、1mM DTT、0.01% Tween-20) 中的 30nM 生物素-ATF2(Upstate Biotechnology),接着是 Streptavidin 包被的供体珠 ($10 \mu\text{g/ml}$,PerkinElmer Life Science) 和包被的蛋白 A,其与终止缓冲液 ($1\times$ 激酶缓冲液中 50mMEDTA) 中抗感光 ATF2 抗体受体珠 ($10 \mu\text{g/ml}$, CellSignal) 结合。

[1751] Fms 购买于 Upstate Biotechnology。最终的试验条件是:0.5ng 激酶,在 $1\times$ 激酶缓冲液 (8mM MOPS pH 7.4、2mM $MgCl_2$ 、8mM $MnCl_2$ 、2mMDTT、0.01% Tween-20) 中的 30nM 生物素-(E4Y)₁₀(Upstate Biotechnology),接着是 Streptavidin 包被的供体珠 ($20 \mu\text{g/ml}$,Perkin Elmer Life Science) 和终止缓冲液 (8mM MOPS pH 7.4、100mM DTT、3% BSA) 中 PY20 抗体包被的受体珠 ($20 \mu\text{g/ml}$,CellSignal)。对于在 $100 \mu\text{M}$ ATP 下的试验, $1\times$ 缓冲液是 8mM MOPS pH 7.0、2mM $MgCl_2$ 、8mM $MnCl_2$ 、2mM DTT、50mM NaCl、0.01% BSA 和 0.01% Tween-20,并且终止缓冲液是 8mM MOPS、pH 7.0、100mM EDTA、0.01% BSA。

[1752] Kit 购买于 Cell Signaling Technology 或采用如上所述大肠杆菌中表达的质粒 P1332 制备。最终的试验条件是:0.1ng 激酶,在 $1\times$ 激酶缓冲液 (50mM HEPES pH 7.2、5mM $MgCl_2$ 、5mM $MnCl_2$ 、0.2% BSA、0.01% NP-40) 中的 100nM 生物素-(E4Y)₃(Open Source Biotech, Inc.),接着是 Streptavidin 包被的供体珠 ($1 \mu\text{g/ml}$,Perkin Elmer Life Science) 和终止缓冲液 ($1\times$ 激酶缓冲液中 50mM EDTA) 中 PY20 抗体包被的受体珠 ($1 \mu\text{g/ml}$,Perkin Elmer LifeScience)。对于在 $100 \mu\text{M}$ ATP 下的试验,使用的是 1ng 激酶并且 $1\times$ 缓冲液是 8mM MOPS pH 7.0、2mM $MgCl_2$ 、1mM DTT、0.01% BSA 和 0.01% Tween-20,底物是 30nM 生物素-(E4Y)₁₀(Upstate Biotechnology)。珠子在 8mM MOPS、pH 7.0、100mM EDTA、0.3% BSA 的终止缓冲液中为 $10\mu\text{g/ml}$ 。

[1753] IC_{50} 在 $10 \mu\text{M}$ 以下的所筛选的化合物显示在下面的表 2a(B-Raf)、2b(B-Raf V600E)、2c(c-Raf-1)、2d(Fms)、2e(Jnk1)、2f(Jnk2)、2g(Jnk3) 和 2h(Kit) 中。

[1754] 表 2a. 对激酶 B-Raf 的活性为 $IC_{50} \leq 10 \mu\text{M}$ 的化合物。

[1755]

B-Raf	P-0007, P-0088, P-0166, P-0178, P-0188, P-0310, P-0356, P-0636, P-0685, P-0728, P-0753, P-0773, P-0774, P-0776, P-0798, P-0805, P-0806, P-0818, P-0837, P-0848, P-0850, P-0851, P-0853, P-0857, P-0860, P-0867, P-0874, P-0876, P-0877, P-0885, P-0889, P-0896, P-0897, P-0898, P-0902, P-0904, P-0907, P-0910, P-0911, P-0912, P-0913, P-0928, P-0931, P-0933, P-0937, P-0944, P-0946, P-0947, P-0952, P-0954, P-0955, P-0956, P-0958, P-0959, P-0983, P-0984, P-0991, P-0997, P-1003, P-1004, P-1006, P-1009, P-1013, P-1020, P-1028, P-1056, P-1116, P-1243, P-1244, P-1246, P-1247, P-1249, P-1250, P-1251, P-1252, P-1253, P-1254, P-1255, P-1256, P-1257, P-1258, P-1259, P-1260, P-1261, P-1262, P-1263, P-1264, P-1265, P-1266, P-1267, P-1268, P-1269, P-1270, P-1288, P-1289, P-1317, P-1318, P-1397, P-1431, P-1432, P-1433, P-1445, P-1446, P-1447, P-1455, P-1467, P-1486, P-1532, P-1534, P-1539, P-1541, P-1542, P-1544, P-1546, P-1547, P-1548, P-1549, P-1552, P-1553, P-1554, P-1559, P-1566, P-1567, P-1568, P-1569, P-1570, P-1576, P-1580, P-1581, P-1582, P-1583, P-1586, P-1589, P-1590, P-1591, P-1596, P-1597, P-1598, P-1599, P-1600, P-1602, P-1608, P-1609, P-1610, P-1612, P-1613, P-1616, P-1621, P-1627, P-1630, P-1631, P-1636, P-1637, P-1638, P-1639, P-1656, P-1660, P-1663, P-1664, P-1665, P-1670, P-1671, P-1687, P-1700, P-1701, P-1702, P-1703, P-1704, P-1705, P-1706, P-1707, P-1708, P-1709, P-1710, P-1711, P-1712, P-1713, P-1714, P-1715, P-1716, P-1717, P-1718, P-1719, P-1720, P-1721, P-1722, P-1723, P-1724, P-1725, P-1726, P-1727, P-1728, P-1729, P-1730, P-1731, P-1732, P-1733, P-1734, P-1735, P-1736, P-1737, P-1738, P-1739, P-1740, P-1741, P-1742, P-1746, P-1747, P-1748, P-1749, P-1750, P-1751, P-1752, P-1753, P-1755, P-1756, P-1757, P-1758, P-1759, P-1760, P-1762, P-1763, P-1764, P-1765, P-1766, P-1767, P-1768, P-1769, P-1770, P-1771, P-1772, P-1773, P-1774, P-1775, P-1776, P-1777, P-1778, P-1779, P-1780, P-1781, P-1782, P-1783, P-1784, P-1798, P-1799, P-1800, P-1802, P-1804, P-1816, P-1817, P-1818, P-1819, P-1822, P-1823, P-1825, P-1827, P-1828, P-1839, P-1840, P-1841, P-1842, P-1864, P-1865, P-1871, P-1872, P-1873, P-1878, P-1879, P-1881, P-1882, P-1907, P-1912, P-1916, P-1980, P-1996, P-1997, P-1998, P-2005, P-2006, P-2007, P-2012, P-2013
-------	--

[1756] 表 2b. 对激酶 B-Raf V600E 的活性为 $IC_{50} \leq 10 \mu M$ 的化合物。

[1757]

B-Raf V600E	P-0007, P-0088, P-0166, P-0178, P-0188, P-0356, P-0493, P-0636, P-0685, P-0728, P-0753, P-0773, P-0774, P-0776, P-0798, P-0803, P-0805, P-0806, P-0818, P-0837, P-0848, P-0850, P-0851, P-0853, P-0857, P-0860, P-0867, P-0874, P-0876, P-0877, P-0885, P-0889, P-0896, P-0897, P-0898, P-0902, P-0904, P-0907, P-0910, P-0911, P-0912, P-0913, P-0928, P-0931, P-0933, P-0937, P-0944, P-0946, P-0947, P-0950, P-0952, P-0954, P-0955, P-0956, P-0957, P-0958, P-0959, P-0964, P-0971, P-0983, P-0984, P-0991, P-0997, P-1003, P-1004, P-1006, P-1009, P-1013, P-1015, P-1020, P-1028, P-1056, P-1071, P-1090, P-1116, P-1131, P-1243, P-1244, P-1246, P-1247, P-1249, P-1250, P-1251, P-1252, P-1253, P-1254, P-1255, P-1256, P-1257, P-1258, P-1259, P-1260, P-1261, P-1262, P-1263, P-1264, P-1265, P-1266, P-1267, P-1269, P-1270, P-1288, P-1289, P-1316, P-1317, P-1318, P-1345, P-1396, P-1397, P-1398, P-1403, P-1431, P-1432, P-1433, P-1444, P-1445, P-1446, P-1447, P-1449, P-1450, P-1455, P-1462, P-1466, P-1467, P-1470, P-1471, P-1486, P-1495, P-1531, P-1532, P-1534, P-1539, P-1540, P-1541, P-1542, P-1544, P-1545, P-1546, P-1547, P-1548, P-1549, P-1552, P-1553, P-1554, P-1559, P-1566, P-1567, P-1568, P-1569, P-1570, P-1572, P-1575, P-1576, P-1581, P-1582, P-1583, P-1586, P-1589, P-1590, P-1591, P-1594, P-1596, P-1597, P-1598, P-1599, P-1600, P-1601, P-1602, P-1606, P-1607, P-1608, P-1609, P-1610, P-1611, P-1612, P-1613, P-1621, P-1627, P-1630, P-1631, P-1636, P-1637, P-1638, P-1639, P-1656, P-1660, P-1663, P-1664, P-1665, P-1666, P-1670, P-1671, P-1687, P-1698, P-1700, P-1701, P-1702, P-1703, P-1704, P-1705, P-1706, P-1707, P-1708, P-1709, P-1710, P-1711, P-1712, P-1713, P-1714, P-1715, P-1716, P-1717, P-1718, P-1719, P-1720, P-1721, P-1722, P-1723, P-1724, P-1725, P-1726, P-1727, P-1728, P-1729, P-1730, P-1731, P-1732, P-1733, P-1734, P-1735, P-1736, P-1737, P-1738, P-1739, P-1740, P-1741, P-1742, P-1746, P-1747, P-1748, P-1749, P-1750, P-1751, P-1752, P-1753, P-1755, P-1756, P-1757, P-1758, P-1759, P-1760, P-1762, P-1763, P-1764, P-1765, P-1766, P-1767, P-1768, P-1769, P-1770, P-1771, P-1772, P-1773, P-1774, P-1775, P-1776, P-1777, P-1778, P-1779, P-1780, P-1781, P-1782, P-1783, P-1784, P-1797, P-1798, P-1799, P-1800, P-1802, P-1804, P-1816, P-1817, P-1818, P-1819, P-1822, P-1823, P-1828, P-1839, P-1840, P-1841, P-1842, P-1843, P-1864, P-1865, P-1871, P-1872, P-1873, P-1878, P-1879, P-1881, P-1882, P-1907, P-1912, P-1916, P-1980, P-1996, P-1997, P-1998, P-2005, P-2006, P-2007, P-2012, P-2013
----------------	--

[1758] 表 2c. 对激酶 c-Raf-1 的活性为 $IC_{50} \leq 10 \mu M$ 的化合物。

[1759]

c-Raf-1 :	P-0007, P-0088, P-0166, P-0178, P-0188, P-0356, P-0636, P-0685, P-0728, P-0753, P-0773, P-0774, P-0776, P-0798, P-0805, P-0806, P-0818, P-0837, P-0848, P-0850, P-0851, P-0853, P-0857, P-0860, P-0867, P-0874, P-0876, P-0877, P-0885, P-0889, P-0896, P-0897, P-0898, P-0902, P-0904, P-0907, P-0910, P-0911, P-0912, P-0913, P-0928, P-0931, P-0933, P-0937, P-0944, P-0947, P-0950, P-0952, P-0954, P-0955, P-0956, P-0957, P-0958, P-0959, P-0964, P-0971, P-0983, P-0991, P-0997, P-1003, P-1004, P-1006, P-1009, P-1013, P-1015, P-1020, P-1028, P-1056, P-1071, P-1243, P-1244, P-1246, P-1247, P-1249, P-1250, P-1251, P-1253, P-1254, P-1255, P-1256, P-1257, P-1258, P-1260, P-1261, P-1262, P-1265, P-1288, P-1289, P-1316, P-1317, P-1318, P-1396, P-1397, P-1398, P-1403, P-1431, P-1432, P-1433, P-1455, P-1541, P-1542, P-1546, P-1547, P-1581, P-1583, P-1630, P-1671, P-1712, P-1713, P-1714, P-1733, P-1737, P-1738, P-1739, P-1740, P-1783, P-1839, P-1864, P-1871, P-1873, P-1878, P-1879, P-1881, P-1882
-----------	--

[1760] 表 2d. 对激酶 Fms 的活性为 $IC_{50} \leq 10 \mu M$ 的化合物。

[1761]

Fms :	P-0007, P-0088, P-0166, P-0636, P-0685, P-0753, P-0773, P-0774, P-0798, P-0805, P-0806, P-0818, P-0837, P-0848, P-0850, P-0851, P-0853, P-0857, P-0867, P-0874, P-0876, P-0885, P-0898, P-0911, P-0913, P-0931, P-0933, P-0952, P-0954, P-0955, P-0956, P-0958, P-1009, P-1013, P-1246, P-1247, P-1249, P-1250, P-1251, P-1252,
	P-1253, P-1255, P-1259, P-1260, P-1262, P-1263, P-1264, P-1265, P-1266, P-1267, P-1269, P-1289, P-1316, P-1317, P-1318, P-1340, P-1397, P-1400, P-1403, P-1431, P-1432, P-1433, P-1445, P-1447, P-1449, P-1450, P-1455, P-1462, P-1466, P-1467, P-1470, P-1471, P-1486, P-1495, P-1496, P-1532, P-1534, P-1541, P-1542, P-1544, P-1545, P-1546, P-1547, P-1548, P-1549, P-1552, P-1553, P-1554, P-1559, P-1566, P-1567, P-1568, P-1569, P-1570, P-1571, P-1572, P-1575, P-1576, P-1580, P-1581, P-1583, P-1586, P-1587, P-1589, P-1591, P-1594, P-1595, P-1596, P-1597, P-1598, P-1599, P-1602, P-1606, P-1608, P-1609, P-1610, P-1611, P-1612, P-1613, P-1615, P-1616, P-1618, P-1621, P-1625, P-1627, P-1630, P-1631, P-1636, P-1637, P-1638, P-1639, P-1652, P-1653, P-1654, P-1656, P-1657, P-1660, P-1663, P-1664, P-1665, P-1670, P-1671, P-1687, P-1700, P-1701, P-1702, P-1703, P-1704, P-1705, P-1706, P-1707, P-1708, P-1709, P-1710, P-1711, P-1712, P-1713, P-1714, P-1715, P-1716, P-1717, P-1718, P-1719, P-1720, P-1721, P-1722, P-1723, P-1724, P-1725, P-1726, P-1727, P-1728, P-1729, P-1730, P-1731, P-1732, P-1733, P-1734, P-1735, P-1736, P-1737, P-1738, P-1739, P-1740, P-1741, P-1742, P-1746, P-1747, P-1748, P-1749, P-1750, P-1751, P-1753, P-1754, P-1755, P-1756, P-1757, P-1758, P-1759, P-1760, P-1761, P-1762, P-1763, P-1764, P-1765, P-1766, P-1767, P-1768, P-1769, P-1771, P-1772, P-1773, P-1774, P-1775, P-1776, P-1778, P-1779, P-1780, P-1781, P-1782, P-1783, P-1784, P-1796, P-1798, P-1799, P-1800, P-1802, P-1803, P-1804, P-1816, P-1817, P-1818, P-1819, P-1821, P-1822, P-1827, P-1828, P-1839, P-1840, P-1864, P-1871, P-1872, P-1873, P-1878, P-1879, P-1881, P-1882, P-1907, P-1912, P-1916, P-1980, P-1996, P-1997, P-1998, P-2005, P-2006, P-2007, P-2012, P-2013

[1762] 表 2e. 对激酶 Jnk1 的活性为 $IC_{50} \leq 10 \mu M$ 的化合物。

[1763]

Jnk1 :	P-0088, P-0636, P-0685, P-0728, P-0753, P-0774, P-0848, P-0850, P-0851, P-0853, P-0860, P-0876, P-0897, P-0956, P-0958, P-0991, P-0997, P-1009, P-1251, P-1253, P-1256, P-1260, P-1262, P-1266, P-1288, P-1289, P-1317, P-1318, P-1400, P-1432, P-1433, P-1445, P-1446, P-1447, P-1486, P-1534, P-1546, P-1547, P-1548, P-1549, P-1553, P-1554, P-1566, P-1567, P-1570, P-1576, P-1589, P-1591, P-1596, P-1602, P-1610, P-1611, P-1618, P-1621, P-1627, P-1631, P-1636, P-1637, P-1638, P-1639, P-1656, P-1660, P-1687, P-1702, P-1706, P-1707, P-1708, P-1720, P-1722, P-1723, P-1724, P-1725, P-1727, P-1730, P-1731, P-1742, P-1748, P-1749, P-1750, P-1751, P-1755, P-1756, P-1757, P-1759, P-1760, P-1764, P-1765, P-1767, P-1770, P-1775, P-1776, P-1777, P-1778, P-1779, P-1827, P-1828, P-1839, P-1842, P-1864, P-1873, P-1878, P-1879, P-1896, P-1897, P-1898, P-2007
--------	--

[1764] 表 2f. 对激酶 Jnk2 的活性为 $IC_{50} \leq 10 \mu M$ 的化合物。

[1765]

Jnk2 :	P-0088, P-0685, P-1253, P-1318, P-1445, P-1447, P-1486, P-1547, P-1548, P-1554, P-1566, P-1567, P-1570, P-1575, P-1576, P-1589, P-1591, P-1602, P-1611, P-1621, P-1627, P-1656, P-1671, P-1687, P-1700, P-1702, P-1711, P-1720, P-1722, P-1723, P-1724, P-1727, P-1728, P-1729, P-1730, P-1731, P-1732, P-1737, P-1742, P-1748, P-1749, P-1750, P-1751, P-1753, P-1755, P-1756, P-1757, P-1759, P-1760, P-1764, P-1765, P-1767, P-1770, P-1776, P-1777, P-1778, P-1779, P-1827, P-1828, P-1864, P-2007
--------	--

[1766] 表 2g. 对激酶 Jnk3 的活性为 $IC_{50} \leq 10 \mu M$ 的化合物。

[1767]

Jnk3 :	P-0088, P-0132, P-0166, P-0636, P-0753, P-0774, P-0851, P-0991, P-1253, P-1289, P-1317, P-1318, P-1400, P-1445, P-1447, P-1486, P-1534, P-1546, P-1547, P-1548, P-1554, P-1566, P-1567, P-1570, P-1576, P-1589, P-1591, P-1610, P-1611, P-1618, P-1621, P-1636, P-1687, P-1702, P-1703, P-1704, P-1706, P-1707, P-1713, P-1716, P-1720, P-1722, P-1724, P-1742, P-1748, P-1749, P-1750, P-1753, P-1756, P-1757, P-1759, P-1764, P-1765, P-1767, P-1770, P-1775, P-1776, P-1777, P-1827, P-1828, P-1864, P-2007
--------	--

[1768] 表 2h. 对激酶 Kit 的活性为 $IC_{50} \leq 10 \mu M$ 的化合物。

[1769]

Kit :	P-0007, P-0088, P-0132, P-0166, P-0636, P-0685, P-0753, P-0773, P-0774, P-0776, P-0798, P-0806, P-0818, P-0837, P-0848, P-0850, P-0851, P-0853, P-0857, P-0860, P-0867, P-0874, P-0876, P-0877, P-0885, P-0889, P-0898, P-0907, P-0910, P-0911, P-0913, P-0931, P-0933, P-0937, P-0952, P-0954, P-0955, P-0956, P-0958, P-0964, P-0983, P-1009, P-1013, P-1246, P-1247, P-1249, P-1250, P-1251, P-1252, P-1253, P-1254, P-1255, P-1256, P-1257, P-1259, P-1260, P-1261, P-1262, P-1263, P-1264, P-1266, P-1267, P-1268, P-1269, P-1275, P-1289, P-1316, P-1317, P-1318, P-1396, P-1397, P-1400, P-1403, P-1431, P-1432, P-1433, P-1445, P-1446, P-1447, P-1449, P-1450, P-1455, P-1462, P-1466, P-1467, P-1470, P-1471, P-1486, P-1495, P-1531, P-1532, P-1534, P-1541, P-1542, P-1544, P-1545, P-1546, P-1547, P-1548, P-1549, P-1552, P-1553, P-1554, P-1559, P-1566, P-1567, P-1568, P-1569, P-1575, P-1576, P-1580, P-1581, P-1582, P-1583, P-1590, P-1591, P-1598, P-1599, P-1630, P-1671, P-1700, P-1703, P-1704, P-1705, P-1706, P-1707, P-1708, P-1709, P-1711, P-1712, P-1713, P-1714, P-1718, P-1719, P-1720, P-1733, P-1737, P-1739, P-1740, P-1767, P-1776, P-1783, P-1798, P-1822, P-1839, P-1840, P-1864, P-1865, P-1871, P-1872, P-1873, P-1878, P-1879, P-1881, P-1882, P-1980, P-1996, P-1997, P-1998
-------	--

[1770] 质粒序列和 PCR 引物信息

[1771] B-Raf600E

[1772] PCR 引物

[1773]

BRAF	BRAF437D-S	ACGGGACCATATGGATGATTGGGAGATTCCTGA (SEQ ID NO : ____)	4783
	BRAF722K-A	CACTGGTCGACTATTTTGCAATGAGCGGGCCA (SEQ ID NO : ____)	4784
	BRAFV599E-S	GGTCTAGCTACAGAAAAATCTCGATGGAG (SEQ ID NO : ____)	893
	BRAFV599E-A	CTCCATCGAGATTTTCTGTAGCTAGACC (SEQ ID NO : ____)	894

[1774] P4254. pFaStBaCBD-CDC37 BRAF D437-K722-X, V600E

[1775] tatttccggattattcataccgtcccaccatcgggcgcggatctcggtccgaacc

[1776] atgtcgtactaccatcaccatcaccatcacgattacgatatcccaacgacccgaaaacctg

[1777] M S Y Y H H H H H D Y D I P T T E N L

[1778] tattttcagggccatatggatgattgggagattcctgatgggcagattacagtgggacaa

[1779] Y F Q G H M D D W E I P D G Q I T V G Q

[1780] agaattggatctggatcatttgaacagtctacaagggaagtggcatggtgatgtggca

[1781] R I G S G S F G T V Y K G K W H G D V A

[1782] gtgaaaatgttgaatgtgacagcacctacacctcagcagttacaagccttcaaaaatgaa

[1783] V K M L N V T A P T P Q Q L Q A F K N E

- [1784] gtaggagtactcaggaaaacacgacatgtgaatatcctactcttcatgggctattccaca
 [1785] V G V L R K T R H V N I L L F M G Y S T
 [1786] aagccacaactggctattgttaccagtggtgtgagggtccagcttgtatcaccatctc
 [1787] K P Q L A I V T Q W C E G S S L Y H H L
 [1788] catatcattgagaccaaatttgagatgatcaaacttatagatattgcacgacagactgca
 [1789] H I I E T K F E M I K L I D I A R Q T A
 [1790] cagggcattggattacttacacgccaagtcaatcatccacagagacctcaagagtaataat
 [1791] Q G M D Y L H A K S I I H R D L K S N N
 [1792] atatttcttcatgaagacctcacagtaaaaatagggtgattttgggtctagctacagaaaaa
 [1793] I F L H E D L T V K I G D F G L A T E K
 [1794] tctcgatggagtgggtcccatcagtttgaacagttgtctggatccattttgtggatggca
 [1795] S R W S G S H Q F E Q L S G S I L W M A
 [1796] ccagaagtcatacagaatgcaagataaaaatccatacagctttcagtcagatgtatatgca
 [1797] P E V I R M Q D K N P Y S F Q S D V Y A
 [1798] tttggaattgttctgtatgaattgatgactggacagttacettattcaaacaatcaacaac
 [1799] F G I V L Y E L M T G Q L P Y S N I N N
 [1800] agggaccagataatttttatgggtgggacgaggataacctgtctccagatctcagtaaggta
 [1801] R D Q I I F M V G R G Y L S P D L S K V
 [1802] cggagtaactgtccaaaagccatgaagagattaatggcagagtgccctcaaaaagaaaaga
 [1803] R S N C P K A M K R L M A E C L K K K R
 [1804] gatgagagaccactctttcccaaatctctgcctctattgagctgctggcccgctcattg
 [1805] D E R P L F P Q I L A S I E L L A R S L
 [1806] ccaaaatagtcgactagagcctgcagttctcgaggcatgcggtaccaagctt (SEQ ID NO : __
 __)
 [1807] P K - (SEQ ID NO :____)
 [1808] Kit
 [1809] PCR 引物
 [1810]

KIT	8K1A	ATGTACGAAGTTCAGTGGAAGTTGTTGAAGAAATCAACGG (SEQ ID NO :____)	1776
	8K1B	GGTCGATGTAAACGTAGTTGTTACCGTTGATTCTTCAACAACCTTT (SEQ ID NO :____)	1777
	8K2A	AACAACCTACGTTTACATCGACCCGACCCAGCTGCCGTACGAC (SEQ ID NO :____)	1779
	8K2B	GTTACGCGGGAACCTCCATTGTGGTCGTACGGCAGCTGGGTC (SEQ ID NO :____)	1781
	8K3A	AAATGGGAGTTCCTCGCTAACCGTCTGTCTTTCGGTAAACCC (SEQ ID NO :____)	1782
	8K3B	ACCGAACGCACCCGACCCAGGGTTTACCGAAAGACAGAC (SEQ ID NO :____)	1783
	8K4A	GGTGCGGGTGCGTTCGGTAAAGTTGTTGAAGCGACCGGTACG (SEQ ID NO :____)	1784
	8K4B	GCCGCGTCAGATTGATCAGACCGTACGCGGTGCTTCAAC (SEQ ID NO :____)	1785
	8K5A	CTGATCAAATCTGACGCGCGATGACCGTTCGGTTAAATGC (SEQ ID NO :____)	1786
	8K5B	GTCAGGTGCGCAGACGGTTTACGATTTTAAACCGCAACGGTCA (SEQ ID NO :____)	1787
	8K6A	AAACCGTCTGCGCACCTGACCGAACGTGAAGCGCTGATGTCTG (SEQ ID NO :____)	1788
	8K6B	CCAGGTAAGACAGAACTTTTCAAGTCAGACATCAGCGCTTACGT (SEQ ID NO :____)	1789
	8K7A	CTGAAAGTTCTGTCTTACCTGGGTAACCATGAACATCGTTAA (SEQ ID NO :____)	1791
	8K7B	GGTGACGCACCCAGCAGGTTAACGATGTTTATGTGGTTAC (SEQ ID NO :____)	1792
	8K8A	CTGCTGGGTGCGTGACCATCGGTGGTCCGACCTGGTTATCA (SEQ ID NO :____)	1793
	8K8B	GTCACCGTAGCAGCAGTATTCGGTGATAACCGGTCGGACCA (SEQ ID NO :____)	1794

8K9A	GAATACTGCTGCTACGGTGACCTGCTGAACCTCCTGCGTCGTA (SEQ ID NO : ____)	1795
8K9B	AGAGCAGATGAAAGAGTCACGTTTACGACGAGGAAGTTCAGC (SEQ ID NO : ____)	1796
8K10A	CGTACTCTTTCATCTGCTCTAAACAGGAAGACCACGCGGAAG (SEQ ID NO : ____)	1797
8K10B	CAGCAGGTTTTTGTACAGCGCCGCTTCCGCGTGGTCTTCTCTGT (SEQ ID NO : ____)	1798
8K11A	GCGCTGTACAAAAACCTGCTGCACTCTAAAGAATCTTCTTGCTC (SEQ ID NO : ____)	1799
8K11B	CCATGTATTTCGTTGGTAGAGTCAGAGCAAGAAGATTCTTTAGAGT (SEQ ID NO : ____)	1811
8K11A	GACTCTACCAACGAATACATGGACATGAAACCGGGTGTTCCTTA (SEQ ID NO : ____)	1812
8K11B	TCCGCTTTGGTCGGAACAACGTAAGAAAACACCCGGTTCATGT (SEQ ID NO : ____)	1813
8K12A	GTTGTTCCGACCAAAGCGGACAAACGTCGTTCTGTTCGTATCG (SEQ ID NO : ____)	1814
8K12B	TAACGTCACGTTTCGATGTAAGAACCAGATACGAACGACGACGTTT (SEQ ID NO : ____)	1815
8K13A	TCTTACATCGAACGTGACGTTACCCCGCGCATCATGGAAGACG (SEQ ID NO : ____)	1816
8K13B	CCAGGTCCAGCGCCAGTTCGTCGTCTTCCATGATCGCCGG (SEQ ID NO : ____)	1817
8K14A	GAACTGGCGCTGGACCTGGAAGACCTGCTGTCTTTCTCTTACC (SEQ ID NO : ____)	1818
8K14B	GAACGCCATACCTTTTCGAAACCTGGTAAGAGAAAGACAGCAGGT (SEQ ID NO : ____)	1819
8K15A	GTTGCGAAAGGTATGGCGTTCTGGCGTCTAAAACTGCATCCA (SEQ ID NO : ____)	1821
8K15B	CGCGCCGCCAGGTACGCGTGGATGCAGTTTTTAGACGCC (SEQ ID NO : ____)	1822
8K16A	CGTGACCTGGCGGCGCGTAACATCCTGCTGACCCACGGTCG (SEQ ID NO : ____)	1823
8K16B	ACCGAAGTCGCAGATTTTGGTGATACGACCGTGGGTGAGCAGG (SEQ ID NO : ____)	1824
8K17A	ACCAAAATCTGCGACTTCGGTCTGGCGCGTGACATCAAAACG (SEQ ID NO : ____)	1825
8K17B	GTTACCTTTAAACAACGTAGTTAGAGTCGTTTTTGTATGCACGCGCC (SEQ ID NO : ____)	1826
8K18A	TCTAACTACGTTGTTAAAGGTAACGCGCGTCTGCCGTTAAATG (SEQ ID NO : ____)	1827
8K18B	GAAGATAGATTCCGGCGCCATCCATTTAACCGGCAGACGCGC (SEQ ID NO : ____)	1829
8K19A	ATGGCGCCGGAATCTATCTTCAACTGCGTTTACACCTTCGAATC (SEQ ID NO : ____)	1831
8K19B	GATACCGTAAGACCAAACGTCAGATTGGAAGGTGTAACGCAG (SEQ ID NO : ____)	1832
8K20A	GACGTTTGGTCTTACGGTATCTTCTGTGGGAAGTGTCTCTC (SEQ ID NO : ____)	1833
8K20B	CCTGTGGGAAGTGTCTCTCTCTGGTTCTTCTCCGTACCCGG (SEQ ID NO : ____)	1834
8K21A	GGTTCTTCTCCGTACCCGGGTATGCCGGTGTACTCTAAATTCTAT (SEQ ID NO : ____)	1835
8K21B	CGGAAACCTTCTTTGATCATTTTGTAGAATTTAGAGTCAACCGGC (SEQ ID NO : ____)	1836
8K22A	AAAATGATCAAAGAAGGTTTCCGTATGTGTCTCCGGAACACG (SEQ ID NO : ____)	1837
8K22B	ATGTCGTACATTTCCGCCGCGCGTGTCCGGAGACAGCATA (SEQ ID NO : ____)	1838
8K23A	CCGGCGGAAATGTACGACATCATGAAAACCTGCTGGGACGCG (SEQ ID NO : ____)	1839
8K23B	AAGGTCGGACGTTTCAGCGGGTCCGCGTCCAGCAGGTTTTTC (SEQ ID NO : ____)	1841
8K24A	CCGCTGAAACGTCGACCTTCAAACAGATCGTTTACGTGATCG (SEQ ID NO : ____)	1842
8K24B	TTGGTAGATTACAGATCTGTTTTTCGATCAGTGAACGATCTGTT (SEQ ID NO : ____)	1843
8K25A	AAACAGATCTCTGAATCTACCAACCACATCTACTCTAACCTGGC (SEQ ID NO : ____)	1844
8K25B	TGACGGTTCCGAGAGCAGTTCCGCCAGGTTAGAGTAGATGTGG (SEQ ID NO : ____)	1845
8K26A	AACTGCTCTCCGAACCGTCAGAAACCGGTTGTTGACCACTCTG (SEQ ID NO : ____)	1846
8K26B	GTAGAACCAACAGAGTTGATACGAACAGAGTGGTCAACAACCGGT (SEQ ID NO : ____)	1847
8K27A	CGTATCAACTCTGTTGGTTCTACCGCGTCTTCTCTCAGCCG (SEQ ID NO : ____)	1848
8K27B	AACGTCGTCGTAACACGACGCGCTGAGAAGAAGACGCG (SEQ ID NO : ____)	1849
8K-F	GTTGTTTCATATGTACGAAGTTCAGTGAAAG (SEQ ID NO : ____)	1851
8K-R	GTTGTTTGTGCGACTAAACGTCGTCGTGAACACGAG (SEQ ID NO : ____)	1852
KIT	GTTCTTGTGCGACTATTTCTGACGGTTCGGAGA GC (SEQ ID NO : ____)	3411
COD-K948X		

[1811] P1332.N6BI PTP KIT M552-K948-X COD

[1812] taatacgactcactataggggaattgtgagcggataacaattcccctctagaaataattt

[1813] tgttttaactttaagaaggagatataccatgggtcaccaccatcaccatcatatgtacgaa

[1814] M G H H H H H M Y E

[1815] gttcagtggaaagttgttgaagaaatcaacggtaacaactacgtttacatcgacccgacc

[1816] V Q W K V V E E I N G N N Y V Y I D P T

[1817] cagctgccgtacgaccacaaatgggagttccccgcgtaaccgtctgtcttttcggtaaaacc
[1818] Q L P Y D H K W E F P R N R L S F G K T
[1819] ctgggtgcgggtgcgttcggtaaagtgttgaaagcgaccgcgtacggctgatcaaatct
[1820] L G A G A F G K V V E A T A Y G L I K S
[1821] gacgcggcgatgaccgttgcggttaaaatgctgaaaccgtctgcgcacctgaccgaacgt
[1822] D A A M T V A V K M L K P S A H L T E R
[1823] gaagcgctgatgtctgaactgaaagttctgtctttacctgggtaaccacatgaacatcggt
[1824] E A L M S E L K V L S Y L G N H M N I V
[1825] aacctgctgggtgcgtgcaccatcggtgggtccgacctgggttatcaccgaataactgctgc
[1826] N L L G A C T I G G P T L V I T E Y C C
[1827] tacggtgacctgctgaacttcctgcgtcgtaaacgtgactctttcatctgctctaaacag
[1828] Y G D L L N F L R R K R D S F I C S K Q
[1829] gaagaccacgcggaagcggcgctgtacaaaaacctgctgcactctaaagaatctttcttgc
[1830] E D H A E A A L Y K N L L H S K E S S C
[1831] tctgactctaccaacgaatacatggacatgaaaccgggtgtttcttacgttgttccgacc
[1832] S D S T N E Y M D M K P G V S Y V V P T
[1833] aaagcggacaaacgtcgttctgttcgtatcggttcttacatcgaacgtgacgttaccgccg
[1834] K A D K R R S V R I G S Y I E R D V T P
[1835] gcgatcatggaagacgacgaactggcgctggacctggaagacctgctgtctttctcttac
[1836] A I M E D D E L A L D L E D L L S F S Y
[1837] caggttgcgaaaggtatggcggttcctggcgctctaaaaactgcatccacctgacctggcg
[1838] Q V A K G M A F L A S K N C I H R D L A
[1839] gcgcgtaacatcctgctgaccacggctcgatatcaccaaaatctgcgacttcgggtctggcg
[1840] A R N I L L T H G R I T K I C D F G L A
[1841] cgtgacatcaaaaacgactctaactacgttgttaaaggtaacgcgcgtctgccggttaaa
[1842] R D I K N D S N Y V V K G N A R L P V K
[1843] tggatggcgccggaatctatcttcaactgcgtttacaccttcgaatctgacgtttggtct
[1844] W M A P E S I F N C V Y T F E S D V W S
[1845] tacggtatcttctgtgggaactgttctctctgggttcttctccgtaccgggtatgccg
[1846] Y G I F L W E L F S L G S S P Y P G M P
[1847] gttgactctaaattctacaaaatgatcaaagaaggtttccgtatgctgtctccggaacac
[1848] V D S K F Y K M I K E G F R M L S P E H
[1849] gcgcggcggaatgtacgacatcatgaaaacctgctgggacgcggacctgaaacgt
[1850] A P A E M Y D I M K T C W D A D P L K R
[1851] ccgaccttcaaacagatcggttcagctgatcgaaaaacagatctctgaatctaccaaccac
[1852] P T F K Q I V Q L I E K Q I S E S T N H
[1853] atctactetaacctggcgaactgctctccgaacctcagaaatagtcgactgaaaaagga
[1854] P1332.N6BI PTP KIT M552-K948-X COD
[1855] taatacgactcactataggggaattgtgagcggataacaattccccctctagaaataattt

[1856] tgttttaacttttaagaaggagatataccatgggtcaccaccatcaccatcatatgtacgaa
[1857] M G H H H H H H M Y E
[1858] gttcagtggaaggttggtgaagaaatcaacggtaacaactacgtttacatcgacccgacc
[1859] V Q W K V V E E I N G N N Y V Y I D P T
[1860] cagctgccgtacgaccacaaatgggagttcccgcgtaaccgtctgtcttttcggtaaaacc
[1861] Q L P Y D H K W E F P R N R L S F G K T
[1862] ctgggtgcgggtgcgttcggtaaaagttggtgaagcgaccgcgtacggctgatcaaatct
[1863] L G A G A F G K V V E A T A Y G L I K S
[1864] gacgcggcgatgaccgttcgggttaaaatgctgaaaccgtctgcgcacctgaccgaacgt
[1865] D A A M T V A V K M L K P S A H L T E R
[1866] gaagcgctgatgtctgaactgaaagttctgtctttacctgggtaaccacatgaacatcggt
[1867] E A L M S E L K V L S Y L G N H M N I V
[1868] aacctgctgggtgcgtgcaccatcggtgggtccgacctgggttatcaccgaataactgctgc
[1869] N L L G A C T I G G P T L V I T E Y C C
[1870] tacggtgacctgctgaacttcctgcgtcgtaaacgtgactctttcatctgctctaaacag
[1871] Y G D L L N F L R R K R D S F I C S K Q
[1872] gaagaccacgcggaagcggcgctgtacaaaaacctgctgcactctaaagaatcttcttgc
[1873] E D H A E A A L Y K N L L H S K E S S C
[1874] tctgactctaccaacgaatacatggacatgaaaccgggtgtttcttacgttggtccgacc
[1875] S D S T N E Y M D M K P G V S Y V V P T
[1876] aaagcggacaaaacgtcggttctgttcgtatcggttcttacatcgaacgtgacgttaccgcc
[1877] K A D K R R S V R I G S Y I E R D V T P
[1878] gcgatcatggaagacgacgaactggcgctggacctggaagacctgctgtctttctcttac
[1879] A I M E D D E L A L D L E D L L S F S Y
[1880] caggttgcgaaaggtatggcggttcctggcgctctaaaaactgcatccacctgacctggcg
[1881] Q V A K G M A F L A S K N C I H R D L A
[1882] gcgcgtaacatcctgctgacctacggctcgatatcaccaaaatctgcgacttcgggtctggcg
[1883] A R N I L L T H G R I T K I C D F G L A
[1884] cgtgacatcaaaaaacgactctaactacgttggttaaaggtaacgcgcgtctgccgggttaaa
[1885] R D I K N D S N Y V V K G N A R L P V K
[1886] tggatggcgccggaatctatcttcaactgcgtttacaccttcgaatctgacgtttggtct
[1887] W M A P E S I F N C V Y T F E S D V W S
[1888] tacggtatcttctgtgggaactgttctctctgggttcttctccgtacccgggtatgccg
[1889] Y G I F L W E L F S L G S S P Y P G M P
[1890] gttgactctaaattctacaaaatgatcaaagaaggtttccgtatgctgtctccggaacac
[1891] V D S K F Y K M I K E G F R M L S P E H
[1892] gcgcggcggaatgtacgacatcatgaaaacctgctgggacgcggacctgaaacgt
[1893] A P A E M Y D I M K T C W D A D P L K R
[1894] ccgaccttcaaacagatcggttcagctgatcgaaaaacagatctctgaatctaccaaccac

[1895] P T F K Q I V Q L I E K Q I S E S T N H

[1896] atctactctaacctggcgaactgctctccgaaccgtcagaaatagtcgactgaaaaagga

[1897] I Y S N L A N C S P N R Q K - (SEQ ID NO :____)

[1898] agagt (SEQ ID NO :____)

[1899] MEK1 底物

[1900] PCR 引物

[1901]

MEK1	MEK1-S	CGGGTCCCATATGCCCAAGAAGAAGCCGAC (SEQ ID NO :____)	755
	MEK-HIS	GTTCGTTGTCGACGACGCCAGCAGCATGGGTTG (SEQ ID NO :____)	2127
	K97A-1 (K104A)	CTAATTCATCTGGAGATCGCGCCCGCAATCCGG (SEQ ID NO :____)	2023

[1902] ataaaaggcctgacatatctgaggggagaagcacaagatcatgcacagagatgtcaagccc

[1903] I K G L T Y L R E K H K I M H R D V K P

[1904] tccaacatcctagtcactccccgtggggagatcaagctctgtgactttgggggtcagcggg

[1905] S N I L V N S R G E I K L C D F G V S G

[1906] cagctcatcgactccatggccaactccttcgtgggcacaaggctcctacatgtcgccagaa

[1907] Q L I D S M A N S F V G T R S Y M S P E

[1908] agactccaggggactcattactctgtgcagtcagacatctggagcatgggactgtctctg

[1909] R L Q G T H Y S V Q S D I W S M G L S L

[1910] gtagagatggcggttgggaggtatcccatccctcctccagatgccaaggagctggagctg

[1911] V E M A V G R Y P I P P P D A K E L E L

[1912] atgtttgggtgccaggtggaaggagatgcggctgagacccccacccaggccaaggaccccc

[1913] M F G C Q V E G D A A E T P P R P R T P

[1914] gggaggcccccttagctcatacggaatggacagccgacctcccatggcaatttttgagttg

[1915] G R P L S S Y G M D S R P P M A I F E L

[1916] ttggattacatagtcacgagcctcctccaaaactgcccagtgaggagtgttcagtctggaa

[1917] L D Y I V N E P P P K L P S G V F S L E

[1918] tttcaagattttgtgaataaatgcttaataaaaaaccccgagagagagcagattttgaag

[1919] F Q D F V N K C L I K N P A E R A D L K

[1920] caactcatgggtcatgcttttatcaagagatctgatgctgaggaagtggattttgcaggt

[1921] Q L M V H A F I K R S D A E E V D F A G

[1922] tggctctgctccaccatcggccttaaccagcccagcacaccaacccatgctgctggcgctc

[1923] W L C S T I G L N Q P S T P T H A A G V

[1924] gtcgacctgaacgacatcttcgaagctcagaaaatcgaatggcaccgttagaattc

[1925] V D L N D I F E A Q K I E W H R -

[1926] (核酸 SEQ ID NO :____)

[1927] (多肽 SEQ ID NO :____)

[1928] 本发明所提出的某些方法的另外实施例可以在下列申请中找到:在 2004 年 6 月 17 日提交的美国临时申请 60/580,898;在 2005 年 5 月 17 日提交的美国临时申请 60/682,076;在 2005 年 5 月 17 日提交的美国临时申请 60/682,058;在 2005 年 5 月 17 日

提交的美国临时申请 60/682,063 ;在 2005 年 5 月 17 日提交的美国临时申请 60/682,051 ;在 2005 年 5 月 17 日提交的美国临时申请 60/682,042 ;在 2005 年 6 月 22 日提交的美国临时申请 60/692,750 ;和在 2005 年 6 月 22 日提交的美国临时申请 60/692,960 ;其中每一篇在此被引入其全部,包括所有的说明书、图和表,作为参考,并用于所有目的。

[1929] 本说明书中引用的所有专利和其它参考文献指出了本发明所属领域的技术人员的水平,并且以整体并入本文作为参考,包括任何的表和图,并入的程度如同每一参考文献单独地以整体并入本文作为参考。

[1930] 本领域的技术人员应当很容易意识到本发明很适合于获得所提到的结果和优势,以及其中所固有的结果和优势。此处所述的方法、变化和组合作为优选实施方案目前的代表,是示范性的,不意图于成为对本发明范围的限制。本领域的技术人员将会实施其中的变化和其它应用,这包含在本发明的精神内,如权利要求书的范围所限定。

[1931] 对于本领域的技术人员来说,应当很容易意识到在不背离本发明范围和精神的情况下,可对此处公开的本发明做出各种替代和修改。例如,可以对 Ret 和 Ret 替代蛋白的结晶或供结晶条件做出改变和 / 或可以使用各种激酶结构域序列。因此,这样的另外的实施方式也在本发明和权利要求书的范围之内。

[1932] 本文中适当地例证性地描述的发明可以在缺少本文未具体公开的任一元素或许多元素、限定或许多限定的情况下被实施。因此,举例来说,在本文的各个情况下,术语“包括 (comprising)”、“基本上由……组成 (consisting essentially of)”和“由……组成 (consisting of)”中任何一个可以用另外的两个术语取代。已使用的术语和表述是作为描述性术语而不是限定性术语使用的,并且不意图于在使用这些术语和表述时排除显示和描述的特征或其部分的任何等同物,而是认识到在要求保护的发明范围内各种修改是可能的。因此,应该理解,尽管本发明已通过优选的实施方案和可选的特征被具体地公开,但本领域技术人员可以对本文公开的概念进行修改和变化,而这些修改和变化被认为包含在本发明的范围之内,如所附权利要求所限定的。

[1933] 此外,当本发明的特征和方面根据马库什组或其它选择组进行描述时,本领域技术人员将会知道,本发明因而也是根据该马库什组或其它组的单独成员或亚组成员进行描述。

[1934] 同时,如果没有相反指明,对实施方案给出各个数值时,通过采用两个不同值作为范围的端点,描述了其它实施方案。这样的范围也包含在所描述的发明的范围内。

[1935] 因此,其它实施方案包含在本发明范围内和权利要求书的范围内。