



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102015686 B

(45) 授权公告日 2014. 07. 02

(21) 申请号 200980114791. 8

C07D 403/14 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 03. 19

C07D 405/14 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 409/14 (2006. 01)

61/038, 723 2008. 03. 21 US

C07D 413/14 (2006. 01)

61/208, 458 2009. 02. 24 US

C07D 417/14 (2006. 01)

C07D 471/04 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 498/04 (2006. 01)

2010. 10. 26

A61P 35/00 (2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61K 31/444 (2006. 01)

PCT/EP2009/053245 2009. 03. 19

A61K 31/506 (2006. 01)

(87) PCT国际申请的公布数据

(56) 对比文件

W02009/115572 EN 2009. 09. 24

WO 2005/047266 A1, 2005. 05. 26, 说明书第
31-32 页, 化合物 15、16、25、26.

(73) 专利权人 诺华股份有限公司

审查员 吴峥

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 Z·黄 J·金 T·D·马卡耶斯基

W·R·安东尼沃斯-麦克里

M·麦肯纳 D·蓬 P·A·伦豪威

M·森齐克 C·M·沙弗尔

A·史密斯 Y·许 Q·张

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 隋晓平

(51) Int. Cl.

C07D 401/14 (2006. 01)

权利要求书4页 说明书134页

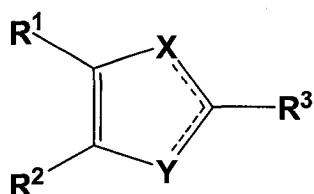
(54) 发明名称

杂环化合物及其用途

(57) 摘要

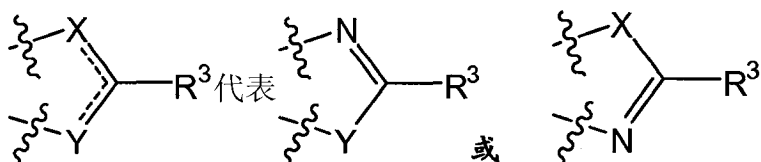
本发明涉及新的取代的杂环化合物、含有它们的组合物以及使用它们抑制 Raf 激酶活性的方法。所述新化合物和组合物可以单独使用, 或者与至少一种另外的用于治疗 Raf 激酶介导的疾病 (如癌症) 的药物一起使用。

1. 式 I 化合物、立体异构体或可药用的盐：



式 I

其中：



当存在 X 或 Y 时，选自 NR^4 ；

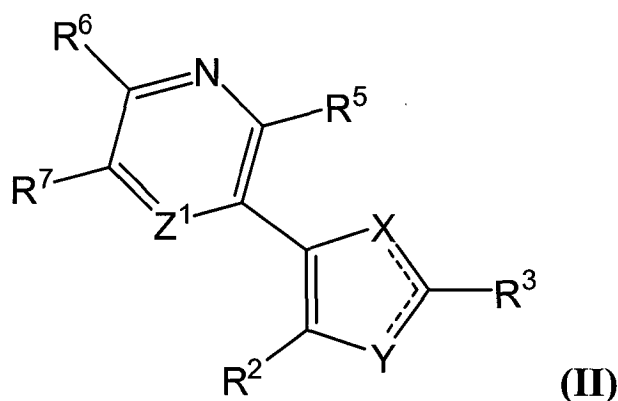
R^1 为任选取代的 3-吡啶基或任选取代的 2-吡嗪基， R^1 的任选的取代基选自卤代、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、C1-C4- 卤代烷基、D、氰基、羟基、 MeNH- 、 $\text{Me}_2\text{N-}$ 、乙酰基、乙酰基氨基、C1-C4 烷氧基羰基和羧基；

R^2 为 2-(取代的氨基)-吡啶-4-基或 2-(取代的氨基)-嘧啶-4-基，其中所述取代的氨基选自 2-甲氧基乙基胺、2-羟基乙基胺、环丙基胺、2-(羟基乙酰基氨基)乙基、3-哌啶基氨基、1-(4-氯苯基磺酰基)哌啶-3-基氨基、1-(4-(2-氨基-3-甲氧基吡啶-5-基)苯基)哌啶-3-基氨基、2-(甲氧基乙酰基氨基)乙基氨基、2-(4-氯苯基磺酰基)氨基乙基氨基、环丙基氨基、2-羟基丙基氨基、2-(环丙基磺酰基)氨基乙基氨基、2-(甲基磺酰基氨基)乙基氨基、1-(环丙基磺酰基)哌啶-3-基氨基、1-(甲氧基乙酰基)哌啶-3-基氨基、1-(环丙基磺酰基)哌啶-4-基氨基、异丁基氨基、3-甲氧基苯基氨基、异丙基氨基、2-甲氧基乙基氨基、环戊基氨基、环己基氨基、2-(甲氧基乙酰基氨基)丙基氨基、3-三氟甲基苯基氨基、3-氟苯基氨基、乙基氨基、丙基胺、2-丁基氨基、3-甲氧基丙基氨基、环丙基甲基氨基、2-(2,6-二甲基吗啉-4-基)吡啶-5-基氨基、3-三氟甲氧基苯基氨基、4-甲氧基苄基氨基、1-乙酰基吡咯烷-3-基氨基、2-(甲基磺酰基氨基)丙基氨基、1,2-(二氟二氧戊环基)苯-4-基氨基、4-三氟甲基氨基、2-(2-甲氧基丙酰基氨基)丙基胺、1-(甲基磺酰基)-吡咯烷-3-基氨基、2-(甲氧基乙酰基氨基)-1-甲基乙基氨基、2-(2-甲氧基丙酰基氨基)-1-甲基乙基氨基、2-(三氟乙酰基氨基)乙基氨基、2,2,2-三氟乙基氨基、4-三氟甲基苯基氨基、2-(甲基氨基羰基氨基)丙基氨基、4-氯-3-三氟甲基氨基、2-甲氧基吡啶基-4-氨基、2-(甲氧基羰基氨基)丙基氨基、2-(异丙氧基羰基氨基)丙基氨基、2-(异丁氧基羰基氨基)丙基氨基和 2-(新戊基氧基羰基氨基)丙基胺；

R^3 为未取代的 C1-C6 烷基；且

R^4 为氢或甲基。

2. 权利要求 1 的化合物，该化合物为式 II 的化合物：



其中 Z^1 为 CR^8 或 N ; 且

R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 相互独立选自氢、卤代、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、C1-C4- 卤代烷基、D、羟基、氰基、 $MeNH-$ 、 Me_2N- 、乙酰基、乙酰基氨基、C1-C4 烷氧基羰基和羧基 ;

R^2 、 R^3 、X 和 Y 与式 (I) 中定义相同 ;

及其可药用的盐和立体异构体。

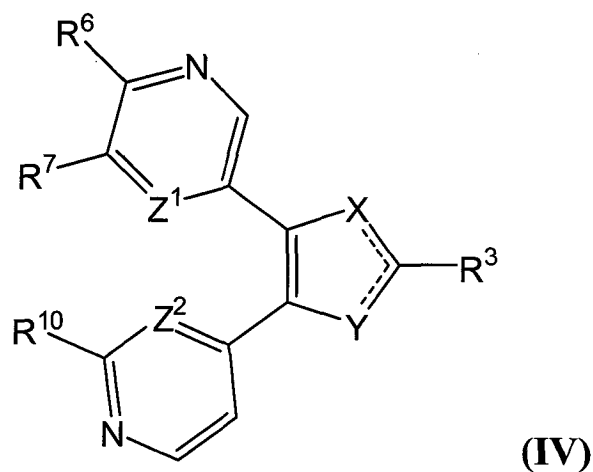
3. 权利要求 2 的化合物, 其中 R^6 为 NH_2 。

4. 权利要求 3 的化合物, 其中 R^7 为 $-OMe$ 。

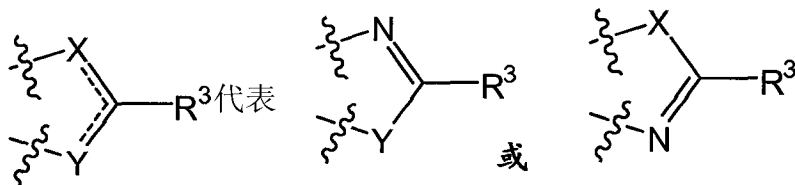
5. 前述权利要求 1-4 中任一项的化合物, 其中存在 X 并且 X 为 NMe 。

6. 前述权利要求 1-4 中任一项的化合物, 其中存在 Y 并且 Y 为 NMe 。

7. 式 IV 的化合物 :



其中 Z^1 和 Z^2 相互独立为 N 或 CH ;



其中当 X 或 Y 存在时, 选自 NR^4 ;

R^3 为 C1-C6 烃基 ;

R^4 为 H 或 C1-C6 烷基 ;

R^6 为 NHR^{14} , 其中 R^{14} 为 H ;

R^7 为 H、D、卤代、氨基或 C1-C4 烷氧基 ; 且

R^{10} 为 NHR^{15} , 其中 R^{15} 选自仲丁基、 $-CR_2CR_2NRC(O)CR_2OCR_3$ 、 $-CR_2CR_2NRC(O)OCR_3$ 、 $-C_6H_4-o-OC$
 H_3 、 $-C_6H_4-m-OCF_3$ 、 $-C_6H_4-m-CF_3$ 、 $-C_6H_4-p-CF_3$ 和 $-C_6H_3-m-CF_3-p-Cl$, 其中每个 R 独立为氢或 C1-C6
烷基;

或其可药用的盐、氘化的变体、互变异构体或立体异构体。

8. 权利要求 7 的化合物, 其中当 X 或 Y 存在时, 为 NH 或 NMe 。

9. 权利要求 7 的化合物, 其中 R^6 为 NH_2 。

10. 权利要求 7-9 中任一项的化合物, 其中 R^7 为 $-OCH_3$ 或氘化的 $-OCH_3$ 。

11. 权利要求 1 的化合物, 该化合物选自

4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(3-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶-2-胺;

4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-胺;

(S)-N-(1-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

(S)-N-(1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-胺;

4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(4-氯代-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-胺;

4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺;

(S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲基酯;

(S)-N-((S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基丙酰胺;

4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-乙基-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺;

4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺;

4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺;

(S)-N-(1-(4-(2-叔-丁基-4-(3-氯代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺, 或其可药用盐。

12. 权利要求 1 的化合物, 该化合物选自

4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(3-(三氟甲氧基)苯基)-嘧啶-2-胺;

4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-胺;

4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-胺；

4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(4-氯代-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-胺；

4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1-甲基-1H-咪唑-5-基)-N-异丁基嘧啶-2-胺；

4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺；

4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-乙基-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺；

4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺；

4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺；

或其可药用盐。

13. 权利要求1的化合物,该化合物选自

(S)-N-(1-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺；

(S)-N-(1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺；

(S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲基酯；

(S)-N-((S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基丙酰胺；和

(S)-N-(1-(4-(2-叔-丁基-4-(3-氯代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺；

或其可药用盐。

14. 药用组合物,该药用组合物包括前述权利要求1-13中任一项的化合物和至少一种可药用的赋形剂。

15. 权利要求14的药用组合物,该药物组合物还包括另外的治疗药物。

16. 权利要求15的药用组合物,其中另外的治疗药物选自抗癌化合物、止痛药物、止吐药物、抗抑郁药物和抗炎药物。

17. 权利要求1-13中任一项的化合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

18. 权利要求15的用途,其中所述另外的治疗药物为选自下列的抗癌药物:依立替康、拓扑替康、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙、卡铂、顺铂、奥沙利铂、紫杉烷类、替扎他滨、环磷酰胺、长春碱类、伊马替尼、蒽环类抗癌药、利妥昔单抗和曲妥珠单抗。

19. 权利要求18的用途,其中所述癌症选自肺癌、胰腺癌、膀胱癌、结肠癌、黑素瘤和腺瘤。

杂环化合物及其用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于 2008 年 3 月 21 日提交的美国临时申请序列号 61/038723 和于 2009 年 2 月 24 日提交的美国临时申请序列号 61/208458 的优先权,所述申请以其全部内容引入本文作为参考。

技术领域

[0003] 本发明涉及新的取代的杂环化合物及其可药用盐、该新化合物与可药用载体一起构成的组合物以及该新化合物在预防或治疗癌症和其它由 Raf 激酶介导的疾病中的用途,包括单独使用或者与至少一种其它治疗药物的组合使用。

背景技术

[0004] Raf 丝氨酸 / 苏氨酸激酶是 Ras/ 促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号模块的基本成分,所述模块能够控制响应于外部细胞刺激物的复杂转录程序。Raf 基因能够编码高度保守的丝氨酸 - 苏氨酸特异性蛋白激酶,已知其能够与 ras 致癌基因结合。它们是信号转导通路的一部分,所述通路被认为由受体酪氨酸激酶、p21 Ras、Raf 蛋白激酶、Mek 激酶和 ERK (MAPK) 激酶组成,它们最终使得转录因子磷酸化。在该通路中,Raf 激酶被 Ras 激活,并使促分裂原活化蛋白激酶的两种同工型 (称为 Mek1 和 Mek2) 磷酸化并活化,这两种同工型是双重特异性苏氨酸 / 酪氨酸激酶。两种 Mek 同工型均能够活化促分裂原活化激酶 1 和 2 (MAPK, 也称为细胞外配体调节激酶 1 和 2 或 Erk1 和 Erk2)。MAPK 使得多种底物磷酸化,包括转录因子,并由此建立它们的转录程序。参与 Ras/MAPK 通路的 Raf 激酶能够影响和调节多种细胞功能,如增殖、分化、存活、致癌性转化和细胞凋亡。

[0005] 根据使用哺乳动物细胞中的失调和显性抑制 Raf 突变体的研究以及使用模型生物体的生化和基因技术的研究,已经证实了 Raf 在很多信号通路中的必要作用和地位。在很多情况下,刺激细胞酪氨酸磷酸化的受体对 Raf 的活化取决于 Ras 的活性,这表明 Ras 对 Raf 的上游起作用。在活化后,Raf 使 Mek 磷酸化和活化,导致信号传递到下游效应物,如 MAPK (促分裂原活化蛋白激酶) (Crews 等,1993,Cell 74 :215)。

[0006] Raf 激酶具有三种不同的同工型,Raf-1 (c-Raf)、A-Raf 和 b-Raf,区别在于它们与 Ras 相互作用、激活 MAPK 激酶通路、组织分布和亚细胞定位的能力 (Marias 等,Biochem. J. 351 :289-305,2000 ;Weber 等,Oncogene 19 :169-176,2000 ;Pritchard 等人,Mol. Cell. Biol. 15 :6430-6442,1995)。

[0007] 可在约 20 % 的所有肿瘤中观察到一种 Ras 基因的激活突变,Raf/MEK/ERK 通路在约 30 % 的所有肿瘤中被激活 (Bos 等,Cancer Res. 49 :4682-4689,1989) (Hoshino 等,Oncogene 18 :813-822,1999)。最近的研究已经表明,在皮肤癌中的 b-Raf 突变是引发黑素细胞瘤形成中的关键步骤 (Pollock 等,Nature Genetics 25 :1-2,2002)。此外,大多数最近的研究显示,b-Raf 激酶结构域中的激活突变发生于约 66 % 的黑素瘤、12 % 的结肠癌和 14 % 的肝癌中 (Davies 等,Nature 417 :949-954,2002) (Yuen 等,Cancer Research 62 :

6451-6455, 2002) (Brose 等人, Cancer Research 62 :6997-7000, 2002)。

[0008] 在 Raf 激酶水平的 Ras/Raf/MEK/ERK 通路的抑制剂可能有效地作为以下肿瘤的治疗剂:具有过度表达和 / 或突变的受体酪氨酸激酶、活化的细胞内酪氨酸激酶的肿瘤,具有异常表达的 Grb2(使 Ras 被 Sos 交换因子刺激的衔接蛋白)的肿瘤,以及荷有 Ras 或 Raf 激活突变的肿瘤。在早期临床试验中,同样抑制 b-Raf 的 Raf-1 激酶抑制剂已显示有希望作为癌症疗法的治疗剂 (Crump, Current Pharmaceutical Design 8 :2243-2248, 2002; Sebastien 等, Current Pharmaceutical Design 8 :2249-2253, 2002)。

[0009] 已表明,通过应用 RNA 反义技术破坏细胞系中 Raf 的表达可抑制 Ras 和 Raf 两者介导的致肿瘤性 (Kolch 等, Nature 349 :416-428, 1991; Monia 等人, Nature Medicine 2(6) : 668-675, 1996)。

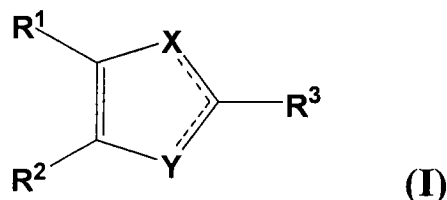
[0010] 已描述了多种 Raf 激酶抑制剂在体外和 / 或体内测定中显示了抑制肿瘤细胞增殖的功效 (参见例如美国专利号 6, 391, 636、6, 358, 932、6, 037, 136、5, 717, 100、6, 458, 813、6, 204, 467 和 6, 268, 391)。其他专利和专利申请提示 Raf 激酶抑制剂在治疗白血病 (参见例如美国专利号 6, 268, 391、6, 204, 467、6, 756, 410 和 6, 281, 193; 以及放弃的美国专利申请号 20020137774 和 20010006975) 或用于治疗乳腺癌 (参见例如美国专利号 6, 358, 932、5, 717, 100、6, 458, 813、6, 268, 391、6, 204, 467 和 6, 911, 446) 中的用途。

[0011] 发明概述

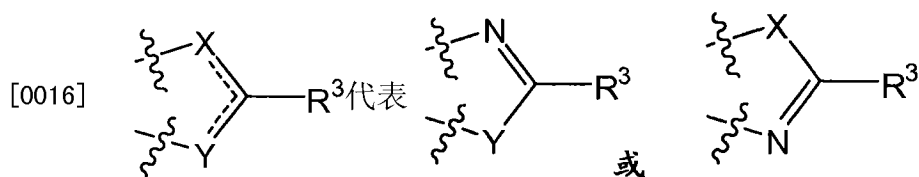
[0012] 本发明提供了新化合物及其使用方法,包括治疗癌症和其他由 Raf 激酶介导的疾病的方法。

[0013] 一方面,本发明包括式 I 化合物:

[0014]



[0015] 其中:



[0017] 当存在 X 或 Y 时,选自 NR^4 、O 和 S;

[0018] R^1 为任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基;

[0019] R^2 为任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基;

[0020] R^3 为任选取代的烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基;并且

[0021] R^4 为氢或任选取代的烷基,

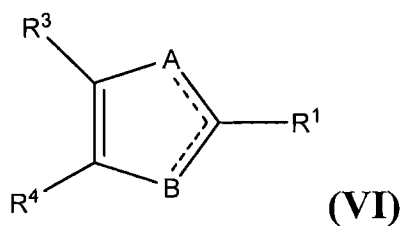
[0022] 包括当 X 或 Y 为 NH 时中心咪唑环的互变异构体,

[0023] 或其立体异构体或可药用的盐。

[0024] 这些化合物在本文中会进一步描述。

[0025] 另一方面,本发明提供了下式 (VI) 化合物或其可药用盐:

[0026]



[0027] 其中:

[0028] A 或 B 之一为 N, A 或 B 中另一个为 NR^2 ;

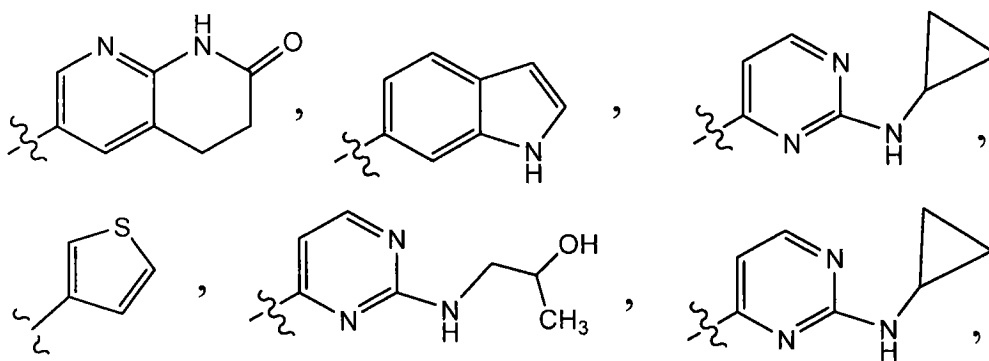
[0029] 虚线 --- 之一代表单键, 另一个代表双键, 所以中性环为咪唑;

[0030] R^1 选自 H、 C_{1-3} 烷基、环丙基、苯基、(4-OH)-苯基、(4- CH_3O)-苯基、(4- CF_3O)-苯基、(4-F)-苯基、(4-烷基磺酰基) 哌嗪-1-基和 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$;

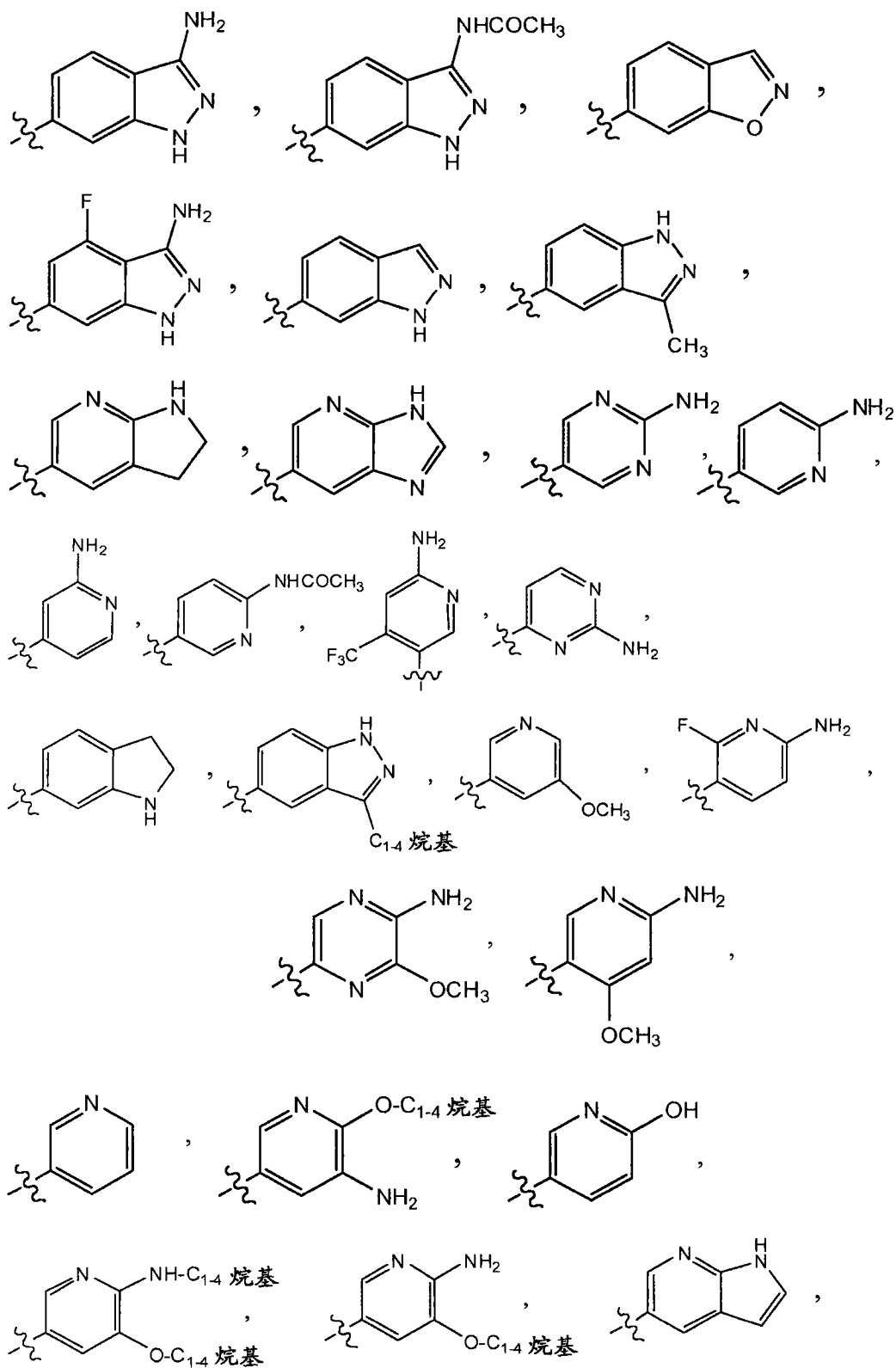
[0031] R^2 选自 H 和 C_{1-2} 烷基;

[0032] R^3 选自:

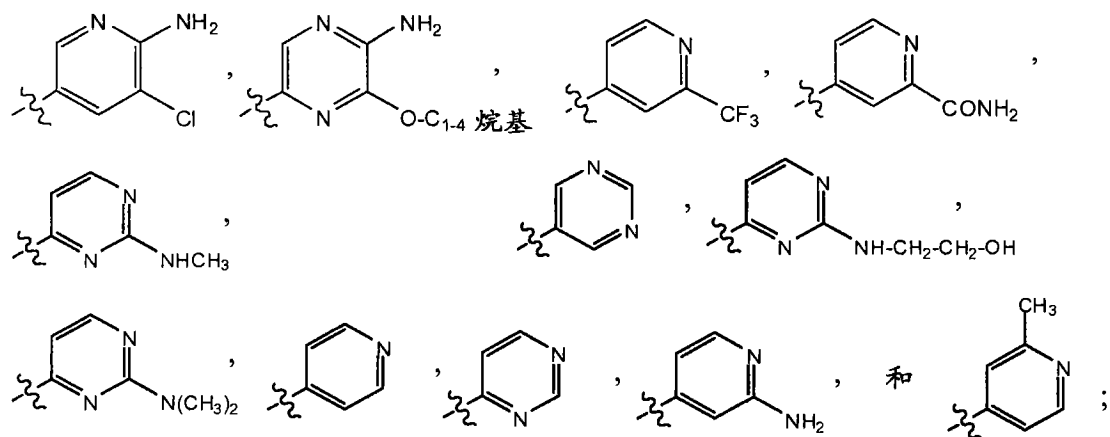
[0033]



[0034]

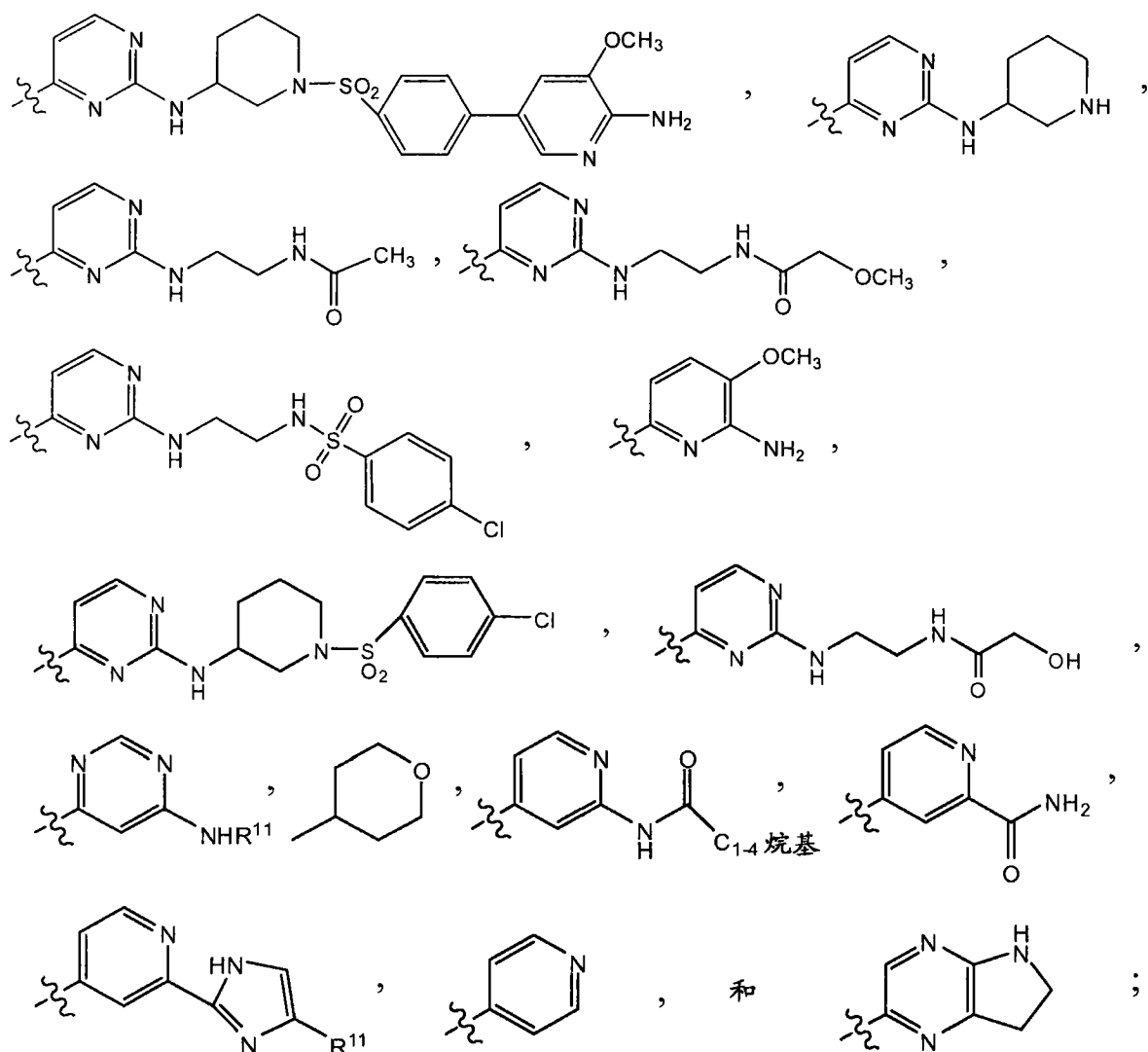


[0035]



[0036] R^4 选自：

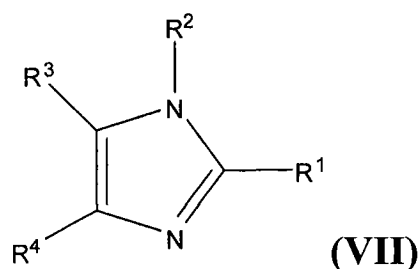
[0037]



[0038] 且 R^{10} 和 R^{11} 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基。

[0039] 另一方面, 提供了式 (VII) 化合物或其可药用盐：

[0040]



[0041] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如式 (VI) 所定义。

[0042] 另一方面,本发明提供了含有本文中所述任何化合物和可药用载体的制剂。

[0043] 在本发明的某些实施方案中,提供了含有有效量的本文中所述任何化合物和可药用载体的制剂。

[0044] 在本发明的某些实施方案中,提供了含有本文中所述任何化合物以及与之混合的至少一种可药用赋形剂的制剂。

[0045] 在某些实施方案中,赋形剂选自玉米淀粉、马铃薯淀粉、木薯淀粉、淀粉浆、预胶化淀粉、蔗糖、明胶、天然胶类、合成胶类、海藻酸钠、海藻酸、黄芪胶、瓜尔胶、纤维素、乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、硅酸铝镁、聚乙烯吡咯烷酮、滑石粉、碳酸钙、粉末纤维素、葡聚糖结合剂(dextrates)、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、琼脂-琼脂、碳酸钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、波拉克林钾、甘醇酸淀粉钠、粘土、硬脂酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸、矿物油、轻质矿物油、甘油、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、其他二元醇、月桂基硫酸钠、氢化植物油、花生油、棉籽油、葵花籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油、大豆油、硬脂酸锌、油酸钠、油酸乙酯、月桂酸乙酯、硅胶及其组合。

[0046] 在本发明的某些实施方案中,提供了本文中上述制剂,该制剂还含有至少一种其它治疗或预防癌症的药物。在某些变通情况下,所述其它治疗药物选自抗癌化合物、镇痛药物、止吐药物、抗抑郁药物、抗炎药物、不同的 Raf 激酶抑制剂、(MEK、mTOR、PI3K、CDK9、PAK、蛋白激酶 C、MAP 激酶、MAPK 激酶、ERK) 抑制剂、依立替康、拓扑替康、吉西他滨、5- 氟尿嘧啶、亚叶酸钙、卡铂、顺铂、奥沙利铂、紫杉烷类、替扎他滨、环磷酰胺、长春碱类、伊马替尼、蒽环类抗癌药、利妥昔单抗和曲妥珠单抗。

[0047] 另一方面,本发明提供了治疗癌症的方法,该方法包括给予需要此类治疗的患者有效量的本文中所述任一种化合物或药用组合物。在本发明的某些实施方案中,所述癌症选自肺癌、胰腺癌、膀胱癌、结肠癌、骨髓疾病、前列腺癌、甲状腺癌、黑素瘤和腺瘤。

[0048] 在本发明的某些实施方案中,本文中所述方法还包括给予个体至少一种治疗或预防癌症的其它药物。在某些变通方法中,所述其它药物选自抗癌化合物、镇痛药物、止吐药物、抗抑郁药物、抗炎药物、不同的 Raf 激酶抑制剂、(MEK、mTOR、PI3K、CDK9、PAK、蛋白激酶 C、MAP 激酶、MAPK 激酶、ERK) 抑制剂、依立替康、拓扑替康、吉西他滨、5- 氟尿嘧啶、亚叶酸钙、卡铂、顺铂、奥沙利铂、紫杉烷类、替扎他滨、环磷酰胺、长春碱类、伊马替尼、蒽环类抗癌药、利妥昔单抗和曲妥珠单抗。

[0049] 在本发明的某些实施方案中,所述其它药物与所述化合物同时给药于个体。

[0050] 另一方面,本发明提供了治疗或预防由 Raf 激酶介导的疾病的方法,该方法包括给予需要的个体有效量的本文中所述任一种化合物或药用组合物。在某些变通方法中,Raf

激酶为突变型 b-Raf 激酶。

[0051] 本发明的另一方面为本文中所述的任一种化合物用作药物,或者用于生产药物,或者本文中所述化合物用于治疗癌症的药物。

[0052] 本发明的另一方面为一或多个本文中所述的任一种化合物在生产药物中的用途,所述药物用于治疗或预防以 Raf 激酶活性为特征的疾病。在某些变通方法中,所述疾病为癌症。

[0053] 某些实施方案的详述

[0054] 缩写和定义

[0055] 当连接基团在本文中采用常规化学式由左至右进行说明时,它们同样包含了由右至左书写该结构时所产生的相同化学取代基,例如,对此而言, $-\text{CH}_2\text{O}-$ 应当包括 $-\text{OCH}_2-$ 。

[0056] 本文中使用的“烃基”是指只含有碳和氢的基团,除非另外被描述为“取代的”。所述基团可以是脂肪族或芳族、直链、环状、支链、饱和的或不饱和的,或其任何组合。然而,当如此描述时,除了烃基自身的碳和氢原子外,该烃基可以含有杂原子。因此,当特别指明含有杂原子时,该烃基可以在烃基“骨架”中含有杂原子,并且当任选被取代时,该烃基也可以含有一或多个羰基、氨基、羟基等代替母体烃基的一或多个氢。

[0057] 除非另外说明,术语“烷基”自身或者作为其他取代基的一部分是指完全饱和的直链(线性;非支链)或支链或其组合,如果指定的话,它含有特定数目的碳原子(即 C_1-C_{10} 是指 1-10 个碳原子)。实例包括但不限于例如甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正-丁基、叔-丁基、异丁基、仲-丁基,例如,正-戊基、正-己基、正-庚基、正-辛基等的同系物和异构体。如果没有指定大小,则本文中所述烷基含有 1-10 个碳原子,一般为 1-8 个碳原子,通常为 1-6 或 1-4 个碳原子。

[0058] 术语“链烯基”是指不饱和的脂肪族基团,包括直链(线性;非支链)或支链及其组合,如果指定的话,它含有特定数目的碳原子,含有至少一个双键($-\text{C}=\text{C}-$)。所有的双键可以独立为(E)或(Z)几何构型及其混合物。链烯基的实例包括但不限于 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ 和 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 。如果没有指明大小,本文中所述链烯基含有 2-6 个碳原子。

[0059] 术语“炔基”是指不饱和的脂肪族基团,包括直链(线性;非支链)或支链及其组合,如果指定的话,它含有特定数目的碳原子,含有至少一个三键($-\text{C}\equiv\text{C}-$)。炔基的实例包括但不限于 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$; $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$ 和 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 。如果没有指明大小,本文中所述炔基含有 2-6 个碳原子。

[0060] 炔基和链烯基可以含有一个以上的不饱和双键,或者同时含有双键和三键,也可以如烷基中所述被另外取代。

[0061] 术语“烷氧基”、“链烯基氧基”和“炔基氧基”分别是指 $-\text{O}-$ 烷基、 $-\text{O}-$ 链烯基和 $-\text{O}-$ 炔基。

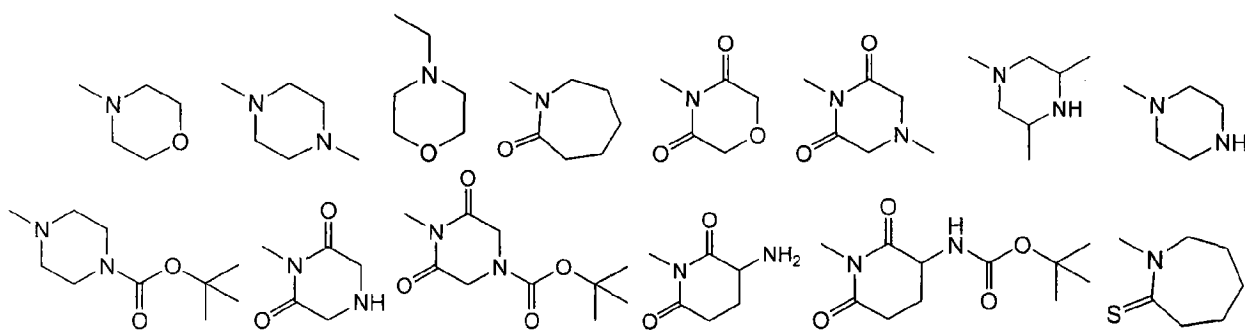
[0062] 除非另外说明,术语“环烷基”自身或在其与其它术语的组合中代表了烷基、链烯基或炔基或其混合物的环状形式。另外,环烷基可以包含稠合环,不包括稠合的芳基和杂芳基基团,除非特别指明为未取代的,否则环烷基可以是取代的。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基、降冰片基等。如果没有指明环的大小,本文中所述环烷基含有 3-8 个环成员或 3-6 个环成员。

[0063] 本文中使用的“低级烷基”包括具有 1-6 个碳原子的取代的或未取代的直链或支链烷基。代表性的低级烷基包括,例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、正-丁基、叔-丁基、新戊基、三氟甲基、五氟乙基等。低级烷基可以是取代的,例如被卤素、羟基、氨基、硝基和/或氰基等取代。代表性的卤素-取代的和羟基-取代的低级烷基包括氯代甲基、三氯代甲基、氯代乙基、羟基乙基等。其它适当的取代的低级烷基部分包括,例如,芳烷基、氨基烷基、氨基芳烷基、羰基氨基烷基、烷基羰基氨基烷基、芳基羰基氨基烷基、芳烷基羰基氨基烷基、氨基烷氧基烷基和芳基氨基烷基。

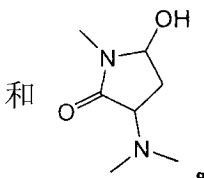
[0064] 术语“杂环”或“杂环基”自身或者在与其它术语的组合中代表含有至少一个环碳原子和至少一个环杂原子的环烷基,所述杂原子选自 O、N、P、Si 和 S,优选选自 N、O 和 S,其中所述环不为芳族,但是可以含有不饱和度。杂环基团中的氮和硫原子可以任选被氧化,氮杂原子可以任选被季铵化。在多个实施方案中,环杂原子选自 N、O 和 S。如果没有另外说明,本文中所述杂环基团含有 3-10 个环成员,并且至少一个环成员为选自 N、O 和 S 的杂原子;通常在杂环基团中含有不多于 3 个这些杂原子,通常在杂环基团的单个环中含有不多于 2 个这些杂原子。杂环基团可以与其他碳环、杂环或芳基环稠合。杂环基团可以与分子的其余部分在环碳或环杂原子上相连,杂环基团可以如烷基所述被取代。另外,杂环可以包含稠合环,但不包括含有作为稠合环系一部分的杂芳基的稠合系统。杂环基团的实例包括但不限于 1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、1,2,3,4-四氢吡啶基、二氢吡啶(吡啶啉)、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基等。

[0065] 与本文中所述的其他基团相同,杂环烷基可以是未取代的,或者被本领域中已知的各种取代基所取代,例如羟基、卤素、氧代($C=O$)、烷基亚氨基($RN=$,其中 R 为低级烷基或低级烷氧基)、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基烷基、烷氧基、硫代烷氧基、多烷氧基、低级烷基、环烷基或卤代烷基。取代的杂环烷基的非限定性实例包括下列基团,其中每一个基团可以与母体分子以任何可用价位相连:

[0066]



[0067]



和 杂环也包括哌啶、吗啉、硫代吗啉、哌嗪、吡咯烷、四氢呋喃、氧杂环

丁烷、氧杂环庚烷(oxepane)、氧杂环丙烷、四氢噻喃、硫杂环庚烷、硫杂环丙烷以及它们每一个的任选取代的形式。

[0068] 术语“环烷基氧基”和“杂环烷基氧基”分别是指 -O- 环烷基和 -O- 杂环烷基(例

如,环丙氧基、2- 哌啶基氧基等)。

[0069] 术语“环基烷基”和“杂环基烷基”分别是指烷基-取代的环烷基和烷基-取代的杂环烷基,其中所述烷基部分与母体结构相连。非限定性实例包括环丙基-乙基、环丁基-丙基、环戊基-己基、环己基-异丙基、1-环己烯基-丙基、3-环己烯基-叔-丁基、环庚基-庚基、降冰片基-甲基、1-哌啶基-乙基、4-吗啉基-丙基、3-吗啉基-叔-丁基、四氢呋喃-2-基-己基、四氢呋喃-3-基-异丙基等。环基烷基和杂环基烷基也包括取代基,其中至少一个碳原子存在于烷基中,并且烷基中的另一个碳原子被例如氧、氮或硫原子代替(例如环丙氧基甲基、2-哌啶基氧基-叔-丁基等)。

[0070] 除非另外说明,术语“芳基”是指芳族烃基,它可以是单环或多环(例如1-3个环),所述环可以稠合到一起。芳基可以含有稠合环,其中一或多个环任选为环烷基,但不包括杂环或杂芳族环;含有至少一个杂芳族环的稠合系统被称为杂芳基,与杂环稠合的苯基环在本文中被称为杂环基团。芳基的实例包括但不限于苯基、1-萘基、2-萘基、四氢萘基等。

[0071] 本文中使用的术语“杂芳基”是指含有单环或者二或三个稠合环的基团,其中至少一个环为芳族环,它含有1-4个作为环成员的选自N、O和S的杂原子(即,它含有至少一个杂芳族环),其中氮和硫原子任选被氧化,氮原子任选被季氮化。杂芳基可以通过环碳或环杂原子与分子的其余部分相连,并且如果该基团为双环或三环,它可以通过杂芳基部分的任何环相连。杂芳基可以含有稠合环,其中一或多个环任选为环烷基或杂环烷基或芳基,前提是至少一个环为杂芳族环。杂芳基的非限定性实例为1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吲哚基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和6-喹啉基。每一个上述芳基和杂芳基环系的取代基选自下面所述的可接受的取代基基团。

[0072] 芳基或杂芳基通常每个环含有至多4个取代基(0-4个),有时含有0-3个或0-2个取代基。术语“芳基氧基”和“杂芳基氧基”分别是指通过氧连接基团(-O-)与分子其余部分相连的芳基和杂芳基。

[0073] 术语“芳基烷基”或“芳烷基”是指烷基-连接的芳基,其中烷基部分与母体结构相连,芳基与芳基烷基的烷基部分相连。实例为苄基、苯乙基等。“杂芳基烷基”或“杂芳烷基”是指通过烷基与母体结构相连的杂芳基。实例包括呋喃基甲基、吡啶基甲基、嘧啶基乙基等。芳烷基和杂芳烷基也包括取代基,其中烷基的至少一个碳原子存在于烷基中,其中烷基的另一个碳原子被例如氧代替(例如,苯氧基甲基、2-吡啶基甲氧基、3-(1-萘基氧基)丙基等)。

[0074] 除非另外说明,术语“卤代”或“卤素”自身或者作为其它取代基的一部分是指氟、氯、溴或碘原子。另外,术语例如“卤代烷基”应当包括单卤代烷基和全卤代烷基。例如,术语“卤代(C_1 - C_4)烷基”应当包括但不限于三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯代丁基、3-溴丙基等。前缀“全卤代”是指其中所有可用价键被卤素代替的各个基团。例如“全卤代烷基”包括 $-CCl_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_2CF_3$ 等。术语“全氟烷基”和“全氯烷基”为全卤代烷基的亚组,其中所有可用价键分别被氟和氯代替。全氟烷基的非限定性实例包括 $-CF_3$ 和 $-CF_2CF_3$ 。全氯代

烷基的非限定性实例包括 $-\text{CCl}_3$ 和 $-\text{CCl}_2\text{CCl}_3$ 。

[0075] “氨基”在本文中是指基团 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{NRR}'$ ，其中 R 和 R' 相互独立选自氢或烷基（例如低级烷基）。术语“芳基氨基”在本文中是指基团 $-\text{NRR}'$ ，其中 R 为芳基并且 R' 为氢、烷基或芳基。术语“芳烷基氨基”在本文中是指基团 $-\text{NRR}'$ ，其中 R 为芳烷基并且 R' 为氢、烷基、芳基或芳烷基。“取代的氨基”是指氨基，其中至少一个 R 和 R' 不为 H，即氨基携有至少一个取代基。

[0076] 术语“烷氧基烷基”是指基团 $-\text{alk}_1-\text{O}-\text{alk}_2$ ，其中 alk_1 为烷基或链烯基， alk_2 为烷基或链烯基。术语“低级烷氧基烷基”是指烷氧基烷基，其中 alk_1 为低级烷基或低级链烯基， alk_2 为低级烷基或低级链烯基。术语“芳基氧基烷基”是指基团 $-\text{烷基}-\text{O}-\text{芳基}$ 。术语“芳烷氧基烷基”是指基团 $-\text{烷基}-\text{O}-\text{芳烷基}$ 。

[0077] 术语“烷氧基烷基氨基”在本文中是指基团 $-\text{NR}-$ （烷氧基烷基），其中 R 为氢、芳烷基或烷基。

[0078] 术语“氨基羰基”在本文中是指基团 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ ，即它通过羰基碳原子与基本结构相连。“取代的氨基羰基”在本文中是指基团 $-\text{C}(\text{O})-\text{NRR}'$ ，其中 R 为烷基，R' 为氢或烷基。术语“芳基氨基羰基”在本文中是指基团 $-\text{C}(\text{O})-\text{NRR}'$ ，其中 R 为芳基和 R' 为氢、烷基或芳基。“芳烷基氨基羰基”在本文中是指基团 $-\text{C}(\text{O})-\text{NRR}'$ ，其中 R 为芳烷基，R' 为氢、烷基、芳基或芳烷基。

[0079] “氨基磺酰基”在本文中是指基团 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}_2$ 。“取代的氨基磺酰基”在本文中是指基团 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NRR}'$ ，其中 R 为烷基，R' 为氢或烷基。术语“芳烷基氨基磺酰基芳基”在本文中是指基团 $-\text{芳基}-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-\text{芳烷基}$ 。

[0080] “羰基”是指二价基团 $-\text{C}(\text{O})-$ 。

[0081] “羰基氧基”通常是指基团 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 。实例包括 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}$ ，其中 R 为 H、烷基、环烷基、芳基或芳烷基。术语“羰基氧基环烷基”在本文中通常是指“羰基氧基碳环烷基”和“羰基氧基杂环烷基”，即其中 R 分别为碳环烷基或杂环烷基。术语“芳基羰基氧基”在本文中是指基团 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{芳基}$ ，其中芳基为单-或多元环、碳环芳基或杂环芳基。术语“芳烷基羰基氧基”在本文中是指基团 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{芳烷基}$ 。

[0082] 术语“磺酰基”在本文中是指基团 $-\text{SO}_2-$ 。“烷基磺酰基”是指结构 $-\text{SO}_2\text{R}$ 的取代的磺酰基，其中 R 为烷基。本发明化合物中使用的烷基磺酰基通常为低级烷基磺酰基，在 R 中具有 1-6 个碳原子。因此，本发明化合物中使用的典型的烷基磺酰基包括例如甲基磺酰基（即其中 R 为甲基）、乙基磺酰基（即其中 R 为乙基）、丙基磺酰基（即其中 R 为丙基）等。术语“芳基磺酰基”在本文中是指基团 $-\text{SO}_2-\text{芳基}$ 。术语“芳烷基磺酰基”在本文中是指基团 $-\text{SO}_2-\text{芳烷基}$ 。术语“磺酰氨基”在本文中是指 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ，或者，如果被取代时，是指 $-\text{SO}_2\text{NRR}'$ 。

[0083] 本文中使用的术语“羰基氨基”是指二价基团 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ ，其中羰基氨基的酰胺氮上的氢原子可以被烷基、芳基或芳烷基代替。此类基团包括例如氨基甲酸酯（ $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}$ ）和酰胺 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ，其中 R 为直链或支链烷基、环烷基或芳基或低级芳烷基。术语“低级烷基羰基氨基”是指烷基羰基氨基，其中 R 为低级烷基，在其骨架结构中具有 1 至约 6 个碳原子。术语“芳基羰基氨基”是指基团 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}$ ，其中 R 为芳基。同样，术语“芳烷基羰基氨基”是指羰基氨基，其中 R 为芳烷基。本文中使用的术语“氨基羰基”

是指二价基团 $-C(O)-NH-$ ，其中羰基氨基的酰胺氮上的氢原子可以被烷基、芳基或芳烷基代替，如上所述。

[0084] 本文中使用的术语“胍基”是指衍生自胍 $H_2N-C(=NH)-NH_2$ 的基团。此类基团包括那些在携有形式双键 (formal double bond) 的氮原子上结合的基团 (胍的“2”-位, 例如二氨基亚甲基氨基、 $(H_2N)_2C=NH-$)，还包括那些在携有形式单键的氮原子上结合的基团 (胍的“1”-和 / 或“3”-位, 例如 $H_2N-C(=NH)-NH-$)。任何氮上的氢原子可以被适当的取代基所代替, 例如低级烷基、芳基或低级芳烷基。

[0085] 本文中使用的术语“脒基”是指基团 $R-C(=N)-NR'$ - (位于“N¹”氮的基团) 和 $R(NR')C=N-$ (位于“N²”氮的基团), 其中 R 和 R' 可以为氢、烷基、芳基或芳烷基。

[0086] 除非另外说明, 本文中所述的每一个基团 / 部分 (例如“烷基”、“环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“烷氧基”等) 应当包括取代的和未取代的形式。

[0087] 本文中使用的“任选取代的”是指所述特定基团可以没有非氢取代基 (即它可以是未取代的), 或者所述基团可以具有一或多个非氢取代基。如果没有另外说明, 可能存在的此类取代基的总数等于在所述基团的未取代形式上存在的 H 原子的数目。通常, 基团可以含有至多 3 个 (0-3 个) 取代基。当任选的取代基通过双键相连时, 例如羰基氧 ($=O$), 所述基团占用被取代基团上的两个可用价键, 因此, 可能包含的取代基的总数根据可用价键的数目而减少。适当的取代基包括, 例如, 羟基、硝基、氨基、亚氨基、氰基、卤代、硫代、磺酰基、硫代酰氨基、脒基、亚胺基 (imidino)、氧代、氨基基 (oxamidino)、methoxamidino、亚胺基 (imidino)、胍基、磺酰氨基、羧基、甲酰基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷氧基烷基、烷基羰基、氨基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、羰基氨基、杂芳基羰基、杂芳烷基羰基、烷硫基、氨基烷基、氰基烷基、芳基等。当以高于天然存在的至少 5 倍量引入化合物时, 氘也可以被认为是用于描述本文化合物的取代基。注意, 因为氘是氢的同位素, 因此, 它基本上不会改变分子的形状, 在对取代基数目的限定中, 通常可以排除氘; 除了其它取代基外, 氘 (D) 可以代替氢 (H), 在适用于其他取代基数值的限制中不应该计算。

[0088] 取代基自身可以被本文中所述的具有相应结构类型的相同基团所取代。在取代的基团上的取代基团可以是羧基、卤代、硝基、氨基、氰基、羟基、低级烷基、低级链烯基、低级炔基、低级烷氧基、氨基羰基、 $-SR$ 、硫代酰氨基、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2R$ 或环烷基, 其中 R 通常为氢或低级烷基。

[0089] 当取代的取代基包含直链基团时, 取代基可以存在于链中 (例如 2-羟基丙基、2-氨基丁基等), 或存在于链末端 (例如, 2-羟基乙基、3-氰基丙基等)。取代的取代基可以是共价结合的碳或杂原子 (N、O 或 S) 的直链、支链或环状排列。

[0090] 烷基、链烯基和炔基通常可以在一定程度上被取代, 该程度应当使得此类取代具有化学意义。典型的取代基包括但不限于卤代、D、 $=O$ 、 $=N-CN$ 、 $=N-OR$ 、 $=NR$ 、 OR 、 NR_2 、 SR 、 SO_2R 、 SO_2NR_2 、 $NRSO_2R$ 、 $NRCO NR_2$ 、 $NRCOOR$ 、 $NRCOR$ 、 CN 、 $COOR$ 、 $CONR_2$ 、 $OO CR$ 、 COR 和 NO_2 , 其中每个 R 独立为 H、C1-C8 烷基、C2-C8 杂烷基、C1-C8 酰基、C2-C8 杂酰基、C2-C8 链烯基、C2-C8 杂链烯基、C2-C8 炔基、C2-C8 杂炔基、C6-C10 芳基或 C5-C10 杂芳基, 每个 R 任选被下列基团取代: 卤素、 $=O$ 、 $=N-CN$ 、 $=N-OR'$ 、 $=NR'$ 、 OR' 、 NR'_2 、 SR' 、 SO_2R' 、 $SO_2NR'_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'CONR'_2$ 、 $NR'COOR'$ 、 $NR'COR'$ 、 CN 、 $COOR'$ 、 $CONR'_2$ 、 $OO CR'$ 、 COR' 和 NO_2 , 其中每个 R' 独立为 H、D、C1-C8 烷基、C2-C8 杂烷基、C1-C8 酰基、C2-C8 杂酰基、C6-C10 芳基或 C5-C10 杂芳

基。烷基、链烯基和炔基也可以被下列基团取代：C1-C8 酰基、C2-C8 杂酰基、C6-C10 芳基或 C5-C10 杂芳基，它们每一个可以被适合于特定基团的取代基所取代。

[0091] 当本文中使用的“烷基”包括环烷基和环烷基烷基时，术语“环烷基”在本文中可以用于描述通过环碳原子连接的碳环非芳族基团，“环烷基烷基”可以用于描述通过烷基连接基团与分子相连的碳环非芳族基团。同样，“杂环基”可以用于描述含有至少一个作为环成员的杂原子的非芳族环状基团，它通过环原子（可以是 C 或 N）与分子相连，“杂环基烷基”可以用于描述通过连接基团与另一个分子相连的此类基团。适合于环烷基、环烷基烷基、杂环基和杂环基烷基的大小和取代基与上述烷基中相同。本文中使用的术语也包括含有一个或两个双键的环，只要该环不为芳族。

[0092] 与本文中所述基团的其它“杂形式”相似，本文中使用的“杂烷基”、“杂链烯基”和“杂炔基”是指烷基、链烯基或炔基，其中烷基、链烯基或炔基的至少一个碳被选自 O、S 和 N 的杂原子代替。通常，只有 1 个或 1-2 个杂原子代替碳原子掺入到这些基团中。

[0093] 芳基和杂芳基部分可以被各种取代基所取代，所述取代基包括 C1-C8 烷基、C2-C8 链烯基、C2-C8 炔基、C5-C12 芳基、C1-C8 酰基以及这些取代基的杂形式，它们每一个自身可以进一步被取代。芳基和杂芳基的其它取代基包括卤素、D、OR、NR₂、SR、SO₂R、SO₂NR₂、NRSO₂R、NRCONR₂、NRCOOR、NRCOR、CN、COOR、CONR₂、OOCR、COR，和 NO₂，其中每个 R 独立为 H、D、C1-C8 烷基、C2-C8 杂烷基、C2-C8 链烯基、C2-C8 杂链烯基、C2-C8 炔基、C2-C8 杂炔基、C6-C10 芳基、C5-C10 杂芳基、C7-C12 芳基烷基或 C6-C12 杂芳基烷基，每个 R 任选如上面烷基所述被取代。芳基或杂芳基上的取代基当然可以被本文中所述基团进一步取代，所述基团适合于每一种类型的此类取代基或者适合于取代基每个组成部分。因此，例如，芳基烷基取代基可以在芳基部分上被本文中典型芳基所述取代基取代，它可以在烷基部分上被本文中典型或适当的烷基所述取代基取代。

[0094] 通常，在取代基中所包含的任何烷基、链烯基、炔基、酰基或芳基或芳基烷基或其任何杂形式自身可以被其它取代基任选取代。如果没有另外描述时，这些取代基的性质与那些最初的取代基自身所述取代基相似。因此，当例如 R⁷ 的实施方案为烷基时，该烷基可以任选被 R⁷ 的实施方案中所列出的其余的取代基取代，当然，这使其具有化学意义，并且这不会影响烷基自身的大小限定；例如，被烷基或被链烯基取代的烷基能够扩大这些实施方案中碳原子的上限，并且它不被包含在内。然而，被芳基、氨基、烷氧基、=O 等取代的烷基也包含在本发明的范围内，这些取代基的原子不被计算在用于描述烷基、链烯基等的数目内。当没有指明取代基的数目时，每一个此类烷基、链烯基、炔基、酰基或芳基可以被取决于其可用价键的多个取代基取代；特别的是，任何这些基团可以被氟原子以任何或所有其可用价键的数目所取代。

[0095] 本文中使用的“异构体”包括本文中结构式中所涉及的化合物的所有立体异构体，除非另外说明，包括对映异构体、非对映异构体以及所有的构象异构体、旋转异构体和互变异构体。本发明包括所公开的任何手性化合物的所有对映体，包括基本上纯的左旋或右旋形式，或者外消旋混合物，或者任何比例的对映体。对于公开为 (R)-异构体的化合物，本发明也包括 (S)-对映体；对于公开为 (S)-对映体的化合物，本发明也包括 (R)-对映体。本发明包括非对映异构纯形式以及所有比例混合物形式的上面结构式中所涉及化合物的任何非对映异构体。

[0096] 除非明确指明化学结构或化学名称的立体化学, 否则所述化学结构或化学名称应当包括所有可能存在的所述化合物的立体异构体、构象异构体、旋转异构体和互变异构体。例如, 含有手性碳原子的化合物应当包括 (R) 对映体和 (S) 对映体以及对映体的混合物, 包括外消旋混合物; 含有两个手性碳的化合物应当包括所有的对映体和非对映异构体 (包括 (R, R)、(S, S)、(R, S) 和 (R, S) 异构体)。

[0097] 在本文中上述结构式的化合物的所有用途中, 本发明也包括所述化合物的任何或所有立体化学、对映体、非对映异构体、构象异构体、旋转异构体、互变异构体、溶剂化物、水化物、多晶型、结晶型、非结晶型、盐、可药用盐、代谢物和前药的用途。

[0098] “保护基团”是指具有下列特性的化学基团: 1) 它对于其中需要保护的预计反应是稳定的; 2) 它可以自被保护的底物除去从而获得需要的官能度; 和 3) 它可以通过对其它官能团是适合的试剂除去, 所述官能团存在于或者产生于所述预计反应中。在本文中所述方法中使用的适当的保护基团的选择是本领域技术人员能够掌握的。适当的保护基团的实例可以参考 Greene 等 (1991) “有机合成中的保护基团 (PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS)”第三版 (John Wiley & Sons, Inc., New York)。氨基保护基团包括但不限于均三甲基苯磺酰基 (Mts)、苄基氧基羰基 (CBz 或 Z)、叔-丁基氧基羰基 (Boc)、叔-丁基二甲基甲硅烷基 (TBS 或 TBDMS)、9-苄基甲基氧基羰基 (Fmoc)、甲苯磺酰基、苯磺酰基、2-吡啶基磺酰基, 或适当的对光不稳定的保护基团, 例如 6-硝基苄基氧基羰基 (Nvoc)、硝基胡椒基、苄基甲氧基羰基、硝基苄基、 α -, α -二甲基-二甲氧基苄基氧基羰基 (DDZ)、5-溴-7-硝基二氢吡啶基等。羟基保护基团包括但不限于 Fmoc、TMS、TBS、TBDPS、TES、乙酰基、苯甲酰基、对光不稳定的保护基团 (例如硝基苄基氧基甲醚 (Nvom))、SEM、MOM (甲氧基甲醚) 和 MEM (甲氧基乙氧基甲醚)、NPEOC (4-硝基苯乙基氧基羰基) 和 NPEOM (4-硝基苯乙基氧基甲基氧基羰基)。

[0099] 本文中使用的术语“羧基-保护基团”是指采用常用羧酸保护酯基团酯化的羰基, 所述酯基团用于阻断或保护羧酸官能团, 同时进行与该化合物其它官能位置有关的反应。另外, 羧基保护基团可以与固体载体相连, 从而使得化合物与作为羧酸酯的固体载体保持连接直到通过水解方法裂解释放出相应的游离酸。代表性的羧基-保护基团包括例如低级烷基酯、仲酰胺等。

[0100] 本发明的某些化合物可以以非溶剂化物形式以及溶剂化物形式存在。本发明化合物也可以包括水合物形式。通常, 溶剂化形式和水合物形式与非溶剂化物形式在生物学效能方面是相同的, 均包含在本发明的范围内。本发明也包括所有的多晶型, 包括结晶和非结晶形式。通常, 对于本发明所预期的用途而言, 所有的物理形式是相同的, 它们应当也包含在本发明的范围内。

[0101] 本发明包括本文中所述化合物的所有的盐以及使用化合物此类盐的方法。本发明也包括本文中所述化合物的任何盐的所有非盐形式以及本文中所述化合物的任何盐的其它盐。在一个实施方案中, 化合物的盐包括可药用盐。“可药用盐”是那些能够保持游离化合物的生物学活性的盐, 它们可以作为药物或者药品给予人类和/或动物。化合物的碱性官能团需要的盐可以根据本领域技术人员已知的方法通过采用酸处理化合物而制备。无机酸的实例包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸。有机酸的实例但不限于甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、马尿酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、

苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、磺酸和水杨酸。化合物的酸性官能团的需要的盐可以根据本领域技术人员已知的方法通过采用碱处理化合物而制备。酸化化合物的无机盐的实例包括但不限于碱金属和碱土金属盐,例如钠盐、钾盐、镁盐和钙盐;铵盐;和铝盐。酸化化合物的有机盐的实例包括但不限于普鲁卡因、二苄基胺、N-乙基哌啶、N,N'-二苄基乙二胺和三乙胺盐。

[0102] 本文中结构式所涉及的化合物的可药用的代谢物和前药也包含在本发明范围中。本文中使用的术语“可药用前药”是指本发明化合物的那些前药,在健全的医疗判断范围内,它们适合于与人类和低级动物的组织接触而不会产生过度的毒性、刺激性、过敏反应等,具有合理的效益/风险比并具有有效的预期用途,并且如果可能的话,本发明化合物具有两性离子形式。术语“前药”是指通过例如在血液中水解从而在体内能够快速转化获得上式母体化合物的化合物。充分的论述可以参见:T.Higuchi 和 V.Stella,作为新递送系统的前药 (PRO-DRUGS AS NOVEL DELIVERY SYSTEMS), the A.C.S.Symposium Series 的第 14 卷;Edward B.Roche 编辑的药物设计中的生物可逆载体 (BIOREVERSIBLE CARRIERS IN DRUG DESIGN), American Pharmaceutical Association 和 Pergamon Press,1987。

[0103] 本文中所述结构式的化合物的可药用酯也包含在本发明范围中。本文中使用的术语“可药用酯”是指能够在体内水解的酯,包括那些能够自人体内容易分解释放出母体化合物或其盐的酯。适当的酯基包括例如那些衍生自可药用脂肪族羧酸的酯基,特别是链烷酸、链烯酸、环烷酸和链烷二酸,其中每一个烷基或链烯基部分最好不超过 6 个碳原子。特定的酯的实例包括甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯和乙基琥珀酸酯。

[0104] 本发明还提供了上述化合物的氘化形式。本文中使用的“氘化形式”是指其中至少一个氢原子所含有的同位素氘的比例远高于自然界中存在的氘的比例的化合物。通常,氢原子富含至少 50%的氘,经常至少 75%的氘,优选至少约 90%的氘。任选一个以上的氢原子可以被氘代替。例如,甲基可以通过一个氢被氘代替而被氘化(即它可以是 $-\text{CH}_2\text{D}$),或者三个氢均被氘代替(即它可以是 $-\text{CD}_3$)。在各种情况下,D 表示至少 50%的相应的 H 以氘的形式存在。

[0105] 基本上纯的化合物是指化合物中存在不超过化合物总量 15%或不超过 10%或不超过 5%或不超过 3%或不超过 1%的杂质和/或不同形式。例如,基本上纯的 S,S 化合物是指总存在的 R,R,S,R,R,S 形式的总量不超过 15%或不超过 10%或不超过 5%或不超过 3%或不超过 1%。

[0106] 本文中使用的“治疗有效量”是指能够产生希望的药理学和/或生理学作用的量。该作用可以是预防性的,能够完全或部分预防疾病或其症状;和/或可以是治疗性的,能够部分或完全治愈疾病和/或与疾病有关的副作用。本发明化合物的治疗有效量通常包括通过本文中所述任何实验、通过本领域技术人员已知的其它 Raf 激酶活性实验或者通过测定癌症症状的抑制或缓解从而可以检测到 Raf 活性受到抑制的量。

[0107] 本文中使用的术语“可药用载体”及其同源物是指技术人员已知的辅助剂、粘合剂、稀释剂等,它们适合于给予个体(例如哺乳动物或非哺乳动物)。两种或多种载体的组合也包含在本发明中。本文中所述的可药用载体和任何其它成分可以适用于特定的剂型的预期给药途径(例如口服、胃肠外)中。此类适用性是技术人员容易识别的,特别是可以根据本文中所提供的方法。本文中所述药用组合物包含至少一种可药用载体或赋形剂;优选此类组合物除了水之外还包含至少一种载体或赋形剂。

[0108] 本文中使用的术语“药物”或“其它药物”以及这些术语的同源物应当是指除本发明所要求保护的化合物之外的活性成分,例如可以给药以发挥治疗作用的药物。所述药物可以直接发挥与疾病有关的治疗作用,所述疾病是所要求保护的化合物可以治疗或预防的疾病(例如 Raf 激酶所介导的疾病,包括但不限于那些本文中所述疾病(例如癌症)),或者,所述药物可以用于治疗或预防所述疾病的症状(例如肿瘤生长、出血、溃疡、疼痛、淋巴结肿大、咳嗽、黄疸、肿胀、体重减轻、恶病质、盗汗、贫血、副肿瘤现象(paraneoplastic phenomena)、血栓形成等),或者还可以减轻给予要求保护的化合物所产生的副作用的出现或严重性。

[0109] 本文中使用的“Raf 抑制剂化合物”是指能够降低或消除 Raf 激酶活性的化合物。Raf 激酶的这种抑制可以在体外或者在体内产生。在某些实施方案中,Raf 抑制剂化合物能够以可逆或不可逆的方式降低或消除 Raf 激酶的活性。在某些实施方案中,根据在下面所描述的 Raf/Mek Amplified Luminescence Proximity Homogeneous Assay 中的测定,Raf 抑制剂化合物对于 Raf 激酶活性抑制的 IC_{50} 不超过约 100 μM ,更通常不超过约 50 μM 。优选的同工型 Raf 激酶(其中本发明化合物对其显示抑制)包括 a-Raf、b-Raf、b-Raf (V599E) 和 c-Raf (Raf-1)。“ IC_{50} ”是能够将酶(例如 Raf 激酶)的活性降低至最大水平一半的抑制剂的浓度。代表性的本发明化合物具有对抗 Raf 的抑制活性。在某些实施方案中,在本文中所述 Raf 激酶实验中所测定的本发明化合物对 Raf 的 IC_{50} 不超过约 10 μM 或不超过约 7.5 μM 或不超过约 5 μM 或不超过约 2.5 μM 或不超过约 1 μM 或不超过约 750nM 或不超过约 500nM 或不超过约 200nM 或不超过约 100nM 或不超过约 50nM 或不超过约 20nM 或不超过约 10nM 或不超过约 5nM 或不超过约 1nM。

[0110] 术语“癌症”是指可通过抑制 Raf 激酶而被治疗的癌症疾病,包括例如实体瘤,如癌症(例如肺癌、胰腺癌、甲状腺癌、膀胱癌或结肠癌)、髓样病症(例如髓样白血病)和腺瘤(例如绒毛状结肠腺瘤)。在一些实施方案中,本发明中所述癌症是能够表达突变型 b-Raf 的癌症。

[0111] 当采用本文中所述治疗/预防方法以及采用化合物及其制剂时,“需要的”个体可以是以及被确诊的个体或先前已经对待治疗疾病治疗的个体。对于预防而言,需要的个体也可以是处于患病风险(例如,疾病家族史、标示患病风险的生活方式等)的个体。通常,当实施给予本文中所公开的本发明化合物的步骤时,本发明还包括对需要给药以进行特定治疗或患有待治疗的特殊疾病的个体或患者进行鉴定的步骤。

[0112] 在某些实施方案中,所述个体为哺乳动物,包括但不限于牛、马、猫、兔、犬、啮齿动物或灵长类动物。在某些实施方案中,所述哺乳动物为灵长类动物。在某些实施方案中,所述灵长类动物为人类。在某些实施方案中,所述个体为人类,包括成人、儿童和早产儿。在某些实施方案中,所述个体为非哺乳动物。在某些变通方法中,灵长类动物为非人类灵长类动物,例如黑猩猩和其它猿类以及猴类。在某些实施方案中,哺乳动物为畜牲,例如牛、马、绵羊、山羊和猪;宠物,例如兔、犬和猫;实验室动物,包括啮齿类动物,例如大鼠、小鼠和豚鼠等。非哺乳动物的实例包括但不限于鸟等。术语“个体”不指明具体的年龄或性别。

[0113] 在某些变通方法中,个体已经被诊断为患有一或多种本文中所述疾病。本文中所述的通过熟练医师对疾病的诊断在本领域中是常规性的(例如,通过血液分析、X-射线、CT 扫描、内窥镜检查、活检等),也可以通过个别或其它因素得到怀疑,例如肿瘤生长、出血、溃

疡、疼痛、淋巴结肿大、咳嗽、黄疸、水肿、体重减轻、恶病质、盗汗、贫血、副肿瘤现象、血栓形成等。在某些实施方案中，个体已经被诊断为患有能够表达突变型 Raf（例如突变型 b-Raf）的癌症。

[0114] 在某些实施方案中，个体已经被诊断为疑似患有本文中所述的一或多种疾病。个体的易感性取决于任何一或多种风险因素和 / 或技术人员的诊断方法，包括但不限于遗传特征、家族史、病史（例如，相关疾病的表征）、生活方式或习惯。

[0115] 在本文以及权利要求书中，除非上下文中另外明确说明，单数形式包括复数形式。

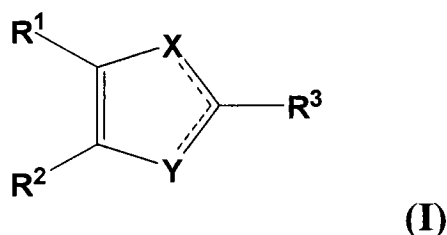
[0116] 除非另外定义或者上下文中明确说明，所有的技术和科学术语均具有本发明所属领域中技术人员所常规理解相同意义。

[0117] Raf 激酶抑制剂

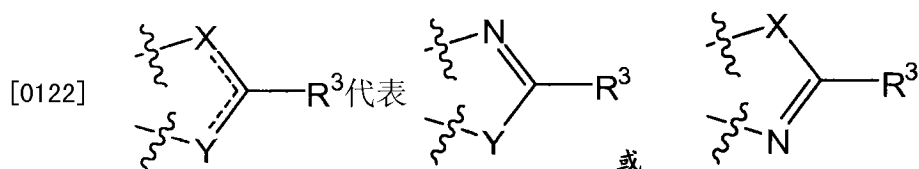
[0118] 本文中所述化合物能够有效治疗癌症，如本文中所论述。尽管不受理论的约束，但是，认为它们由于对 Raf 具有抑制活性而有效，在某些实施方案中，它们通过抑制 b-Raf 而有效，特别是能够抑制某些突变型 b-Raf。因此，本发明提供了作为 Raf 激酶抑制剂的化合物以及采用此类化合物治疗与 Raf 活性有关的疾病包括癌症的方法。一方面，本发明提供了能够抑制或降低 Raf 激酶催化活性的化合物。

[0119] 一方面，式 (I) 化合物：

[0120]



[0121] 其中：



[0123] 当存在 X 或 Y 时，选自 NR^4 、O 和 S；

[0124] R^1 为任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基；

[0125] R^2 为任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基；

[0126] R^3 为任选取代的烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基；且

[0127] R^4 为氢或任选取代的烷基，

[0128] 包括当 X 或 Y 为 NH 时中心咪唑环的互变异构体，

[0129] 或其立体异构体或可药用盐。

[0130] 在这些化合物中，X 和 Y 之一存在并且可以是 NR^4 、O 或 S。当 X 或 Y 为 NR^4 时，其中 R^4 为 H，这提供了作为式 I 中心环的咪唑，该环可以以两种互变异构体存在（一种中的 X 为 NH，另一种中的 Y 为 NH）。在此情况下，因为这两种互变异构体很容易相互转化，所以是 X 为 NH 还是 Y 为 NH 都没有关系；当该化合物溶解在溶液中时，它们的确处于平衡状态，

化合物可能以这些互变异构体的混合物存在,无论它们是固体形式、油状物或者溶液。对于其它 X 或 Y 基团而言,其中存在 X 的化合物不同于其中存在 Y 的化合物。对于本发明的某些方面而言,优选其中存在 X;对于其它方面,优选中心环中存在 Y。

[0131] R^1 为任选取代的杂环或杂芳基环,它可以是单环,或者它可以与第二个环稠合形成双环或者甚至形成三环环系。在某些实施方案中, R^1 为任选取代的含有作为环成员的至多三个选自 N、O 和 S 的杂原子的单环杂芳基,优选的实例有时为吡啶、嘧啶、三嗪、呋喃、噻吩、吡嗪、哒嗪、吡咯、吡唑、咪唑、噁唑、异噁唑、噻唑或异噻唑或三唑。有时优选吡嗪和吡啶。在某些实施方案中, R^1 为任选取代的双环杂芳基环系,包括与第二个环稠合的苯基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基或嘧啶基;第二个环可以是苯基、吡咯、吡唑、三唑、咪唑、哌啶、哌啶酮、吡咯烷、吡咯烷酮等;前提是两个环中至少一个为杂芳族环(含有作为环成员的至少一个 N、O 或 S 的芳族环)。这些双环杂芳族基团的典型实例包括例如吲哚、苯并咪唑、吲唑、苯并呋喃、苯并噻吩、喹啉、异喹啉、喹喔啉、1,5-二氮杂萘、苯并吡唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并异噁唑和苯并异噻唑。在某些实施方案中,任选取代的杂芳基环为上述环之一的氘化形式。

[0132] 在另一些实施方案中, R^1 为任选取代的杂环基团,它可以是与另一个芳基、环烷基或杂环基环稠合的杂环环,它也可以任选被取代。在某些实施方案中,当 R^1 为与任选取代的苯基稠合的任选取代的杂环环时, R^1 可以是任选取代的二氢吲哚、二氢吲唑、二氢吲哚、二氢异吲哚、四氢喹啉、四氢喹啉酮、四氢异喹啉或四氢异喹啉酮,它们每一个可以通过杂环环或者这些 R^1 基团的苯基部分与式 I 的中心环连接。

[0133] R^1 的适当的取代基包括那些本文中所述的通常适合于杂环基团的取代基。特别的是, R^1 可以被一或多个下列基团取代:一或多个卤素(特别是 Cl)、氨基和取代的氨基、氨基羰基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、=O(氧代)、C1-C4 卤代烷基(例如 CF_3)、D、-OH、-CN、MeNH-、Me₂N-、乙酰基、乙酰基氨基、氨基磺酰基氧基、C1-C4 烷氧基羰基、羧基以及这些基团的组合。尤其是,这些基团的特定组合包括氨基与 C1-C4 烷氧基、氨基与卤素、C1-C4 烷氧基与卤素等。

[0134] 在某些实施方案中,当 X 或 Y 存在时,为 NR^4 , R^4 为 H 或 Me。

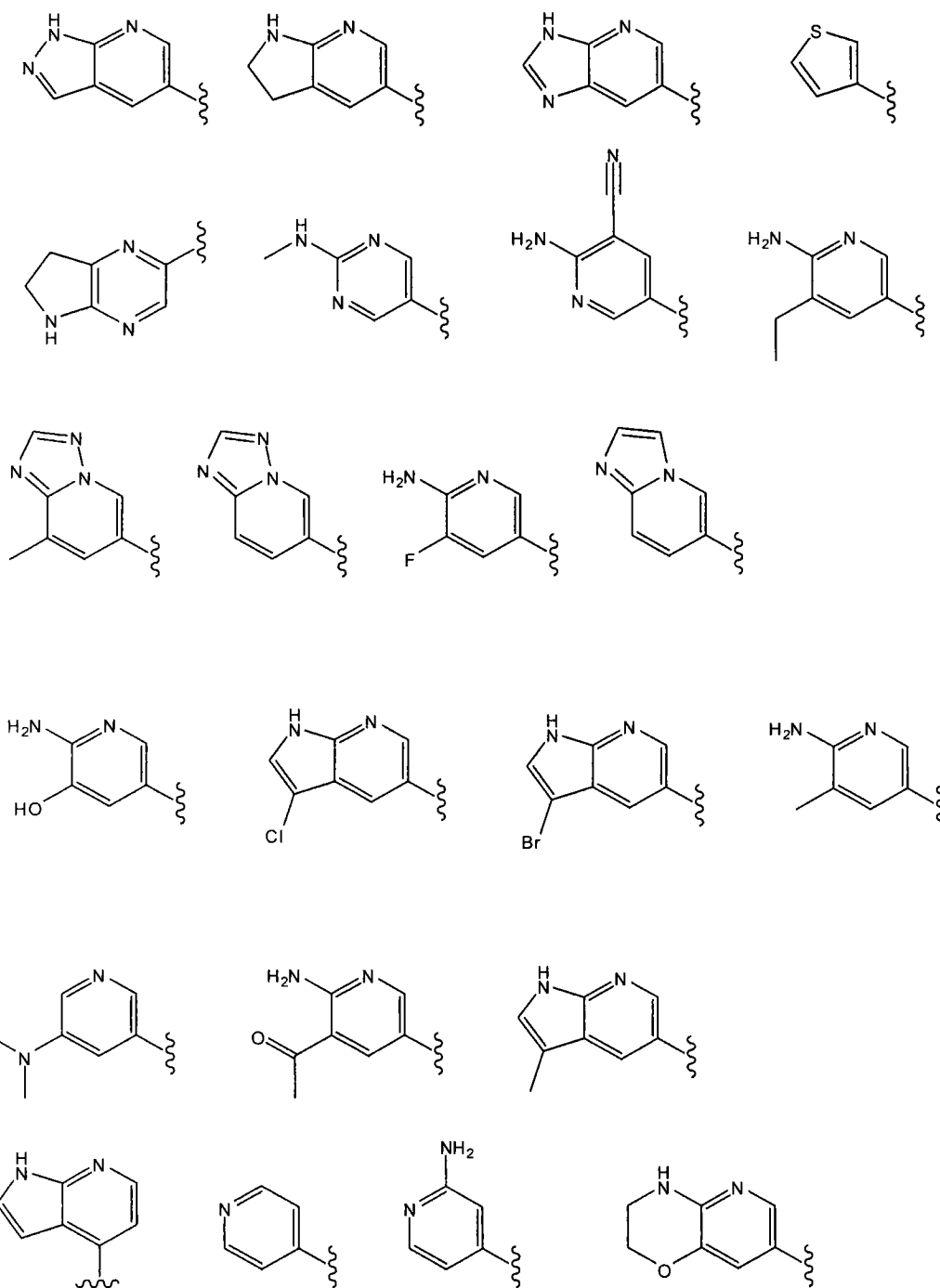
[0135] 在某些实施方案中, R^4 为氢或任选取代的 C1-C6 烷基。在另一些实施方案中, NR^4 为 NH 或 NMe。

[0136] 在另一些实施方案中,当 X 或 Y 存在时,为 O。在另一些实施方案中,当 X 或 Y 存在时,为 S。

[0137] 在某些实施方案中, R^1 为任选取代的吡啶基或吡嗪基,包括其氘化形式。在某些实施方案中, R^1 为任选取代的 3-吡啶基。在某些其它实施方案中, R^1 为任选取代的 2-吡嗪基。

[0138] 对于 R^1 而言,有时优选 2-氨基-3-甲氧基吡啶-5-基或 2-氨基-3-甲氧基吡嗪-5-基。

[0139] 在某些实施方案中, R^1 的任选的取代基选自卤素、D、氰基、羟基、-C(O)R'、-NR''C(O)R'、-C(O)NR''₂、-OS(O)₂NR''₂、任选取代的烷基、任选取代的氨基和任选取代的 C1-C4 烷氧基,包括 C1-C4-卤代烷氧基(例如, -OCF₃、-OCF₂H 或 -OCFH₂),其中 R' 为任选取代的烷基,其中每个 R'' 独立为氢或任选取代的 C1-C4 烷基。在某些实施方案中, R^1 上的一



[0143] R^2 为任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基。 R^2 可以是任选取代的单环环, 例如吡啶、嘧啶、呋喃、噻吩、噻唑、异噻唑、**噁唑**、异 **噁唑**、吡唑基、咪唑基、二氢吡喃基、四氢吡喃基等。在某些实施方案中, R^2 可以是任选取代的双环基团, 包括例如与另一个环稠合的苯基、吡啶基或嘧啶基, 所述另一个环例如环戊基、环己基、吡咯、咪唑、吡唑、哌啶等; 前提是该双环基团中的一个环含有作为环成员的杂原子。 R^2 可以通过双环部分的任一个环与母体分子相连, 当 R^2 包含与杂环环或杂芳族环稠合的苯环时, 可以通过苯基相连。这些杂芳基的典型实例包括任选取代的吡啶、苯并咪唑、吡唑、苯并呋喃、苯并噻吩、喹啉、异喹啉、喹喔啉、1,5-二氮杂萘、苯并吡唑、苯并 **噁唑**、苯并噻唑、苯并异 **噁唑** 和苯并异噻唑, 它们每一个均可以通过这些双环 R^2 基团中的任一个环与式 (I) 的中心环连接。此类双环的一个实例为吡咯并吡啶。在另一些实施方案中, R^2 可以是任选取代的杂环基, 例如四氢吡喃、

四氢呋喃、二氢吡喃、哌啶、哌啶酮、吡咯烷、吡咯烷酮、二氢吡啶、二氢吡啶、二氢吡啶、二氢吡啶、四氢喹啉、四氢喹啉酮、四氢异喹啉、四氢异喹啉酮等。

[0144] 在某些实施方案中, R^2 的任选取代基选自卤素、D、氰基、羟基、 $-C(O)R'$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-C(O)NR''_2$ 、 $-OS(O)_2NR''_2$ 、任选取代的烷基、任选取代的氨基和任选取代的烷氧基, 其中 R' 为 H 或任选取代的烷基, 其中每个 R'' 独立为氢或任选取代的烷基。

[0145] R^2 的某些特别适合的取代基包括卤素 (特别是 F 和 Cl)、D、C1-C4 烷基、氨基、二甲基氨基、甲基氨基、取代的氨基、C1-C4 烷氧基、CN、-OH、任选取代的苯基或吡啶基, 或者任选取代的苯基甲基或吡啶基甲基。优选的取代的氨基可以是式 $-NH(CR')_{2-4}-NH-C(=O)-R^*$, 其中每个 R' 独立为 H 或 Me, R^* 代表 H、C1-C4 烷基或 C1-C4 烷氧基, 其中 C1-C4 烷基或 C1-C4 烷氧基可以被至多 3 个下列基团取代: 例如卤素、D、CN、 NH_2 、 NMe_2 、 $NHMe$ 、OH、OMe、 CF_3 、 OCF_3 、=O 等。

[0146] 在某些实施方案中, R^2 含有至少一个取代的氨基, 为式 $-NHR^{13}$, 其中 R^{13} 为任选取代的烷基或取代的芳基。在某些实施方案中, 其中 R^{13} 任选取代的烷基为仲-丁基、 $-CR_2CR_2NRC(O)CR_2OCR_3$ 或 $-CR_2CR_2NRC(O)OCR_3$, 其中每个 R 独立为氢或 C1-C6 烷基, 例如 $-CH_2CH_2NHC(O)CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)NHC(O)CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)OCH_3$ 或 $-CH_2CH(CH_3)NHC(O)OCH_3$ 及其任何对映体或非对映异构体。在某些变通方法中, R^{13} 取代的芳基为 $-C_6H_4-o-OCH_3$ 、 $-C_6H_4-m-OCF_3$ 、 $-C_6H_4-m-CF_3$ 、 $-C_6H_4-p-CF_3$ 或 $-C_6H_3-m-CF_3-P-Cl$ 。

[0147] 在某些实施方案中, R^2 上取代的氨基可以选自乙酰基氨基、2-羟基乙基氨基、羟基乙酰基氨基、乙酰基氨基乙基氨基、哌啶基氨基、取代的哌啶基氨基; 或被下列基团取代的氨基: C1-C4 烷基、C3-C6 环烷基 (例如环己基、环丙基、环己基)、C5-C6 杂环烷基 (含有作为环成员的 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子) 或苯基 (任选被卤素、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基取代) 等。取代的氨基的特定实施方案包括 2-甲氧基乙基胺、2-羟基乙基胺、环丙基胺、2-(羟基乙酰基氨基)乙基、3-哌啶基氨基、1-(4-氯代苯基磺酰基)哌啶-3-基氨基、1-(4-(2-氨基-3-甲氧基吡啶-5-基)苯基)哌啶-3-基氨基、2-(甲氧基乙酰基氨基)乙基氨基、2-(4-氯代苯基磺酰基)氨基乙基氨基、环丙基氨基、2-羟基丙基氨基、2-(环丙基磺酰基)氨基乙基氨基、2-(甲基磺酰基氨基)乙基氨基、1-(环丙基磺酰基)哌啶-3-基氨基、1-(甲氧基乙酰基)哌啶-3-基氨基、1-(环丙基磺酰基)哌啶-4-基氨基、异丁基氨基、3-甲氧基苯基氨基、异丙基氨基、2-甲氧基乙基氨基、环戊基氨基、环己基氨基、2-(甲氧基乙酰基氨基)丙基氨基、3-三氟甲基苯基氨基、3-氟苯基氨基、乙基氨基、丙基胺、2-丁基氨基、3-甲氧基丙基氨基、环丙基甲基氨基、2-(2,6-二甲基吗啉-4-基)吡啶-5-基氨基、3-三氟甲氧基苯基氨基、4-甲氧基苄基氨基、1-乙酰基吡咯烷-3-基氨基、2-(甲基磺酰基氨基)丙基氨基、1,2-(二氟二氧戊环基)苯-4-基氨基、4-三氟甲基氨基、2-(2-甲氧基丙酰基氨基)丙基胺、1-(甲基磺酰基)-吡咯烷-3-基氨基、2-(甲氧基乙酰基氨基)-1-甲基乙基氨基、2-(2-甲氧丙酰基氨基)-1-甲基乙基氨基、2-(三氟乙酰基氨基)乙基氨基、2,2,2-三氟乙基氨基、4-三氟甲基苯基氨基、2-(甲基氨基羰基氨基)丙基氨基、4-氯代-3-三氟甲基氨基、2-甲氧基吡啶基-4-氨基、2-(甲氧基羰基氨基)丙基氨基、2-(异丙氧基羰基氨基)丙基氨基和 2-(新戊基氧基羰基氨基)丙基胺。

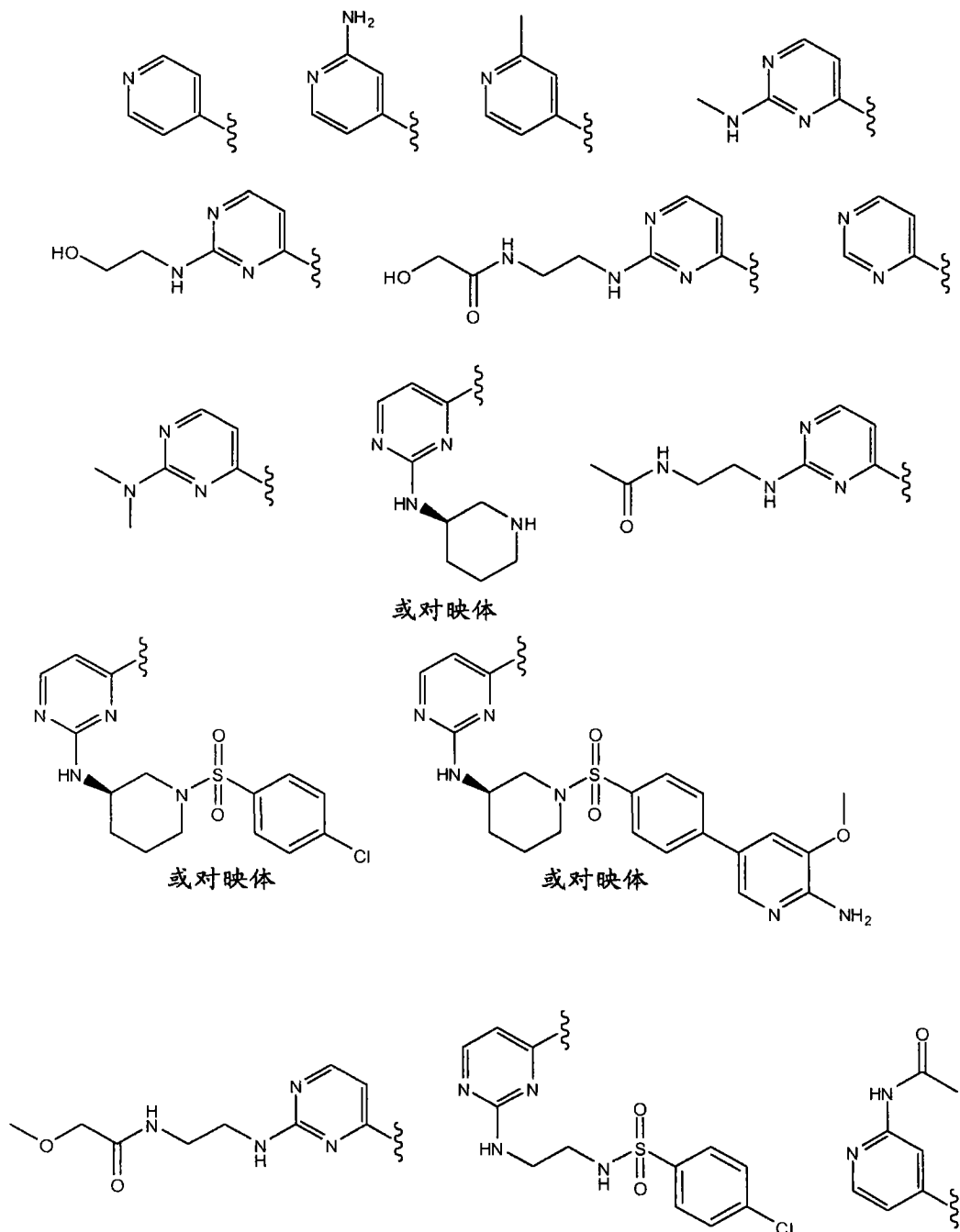
[0148] 对于这些 R^2 取代基中的取代的苯基或吡啶基而言, 所述取代基可以选自卤素、D、

C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、CN、CF₃、氨基、羟基等。

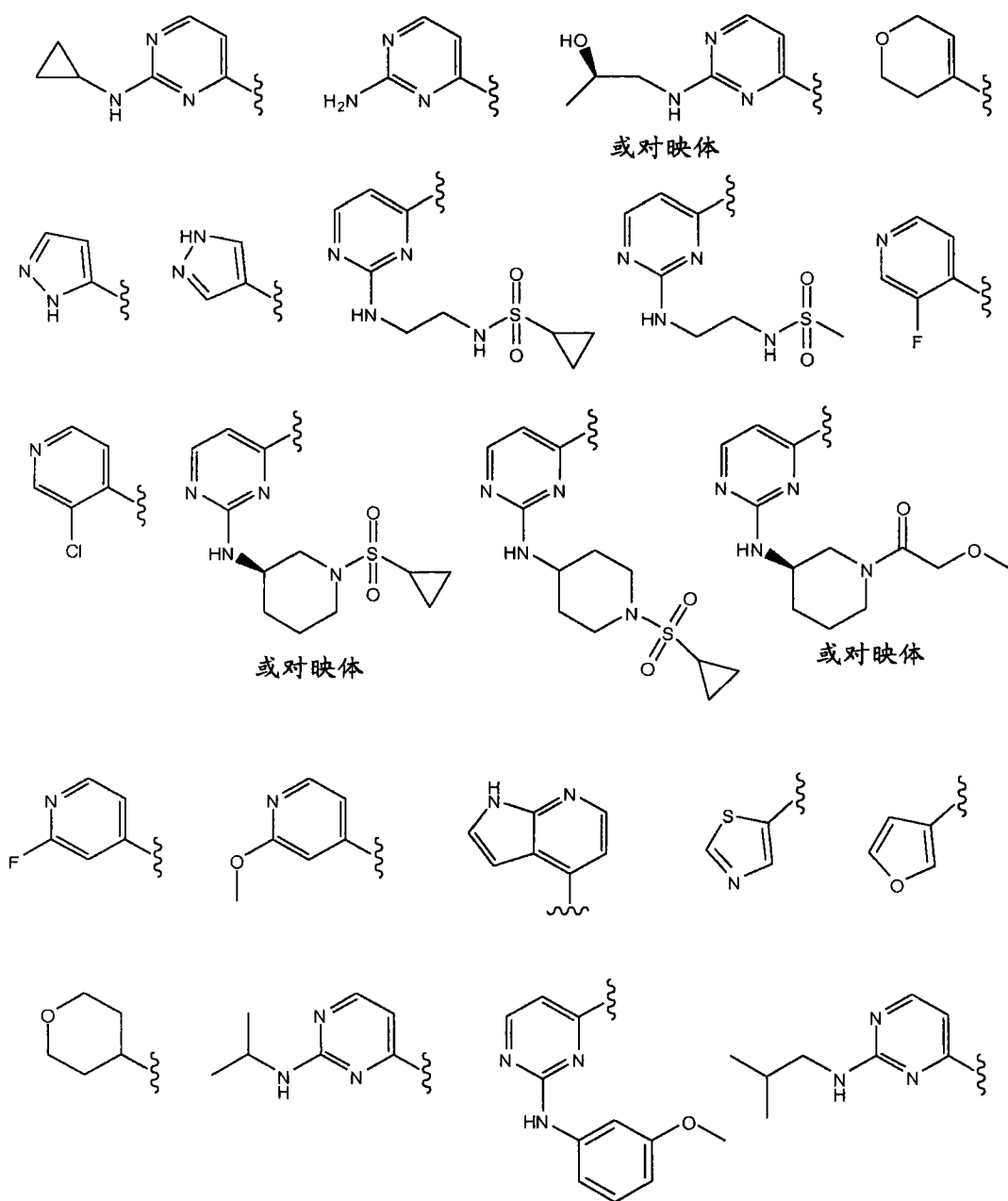
[0149] 在某些实施方案中, R^2 为任选取代的吡啶基或任选取代的嘧啶基。在另一些实施方案中, R^2 为任选取代的 4- 吡啶基。在另一些实施方案中, R^2 为任选取代的 4- 嘧啶基。在特定的实施方案中, R^2 可以是 2-(取代的氨基)- 吡啶 -4- 基或 2-(取代的氨基)- 嘧啶 -4- 基。

[0150] 在某些实施方案中, R^2 选自:

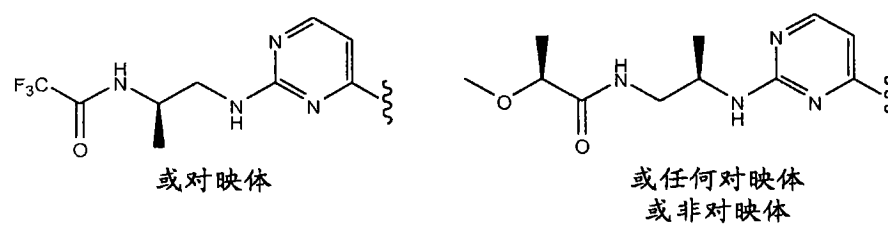
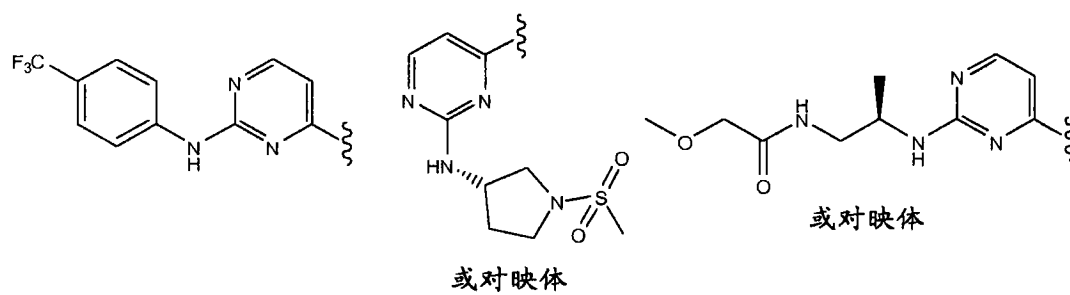
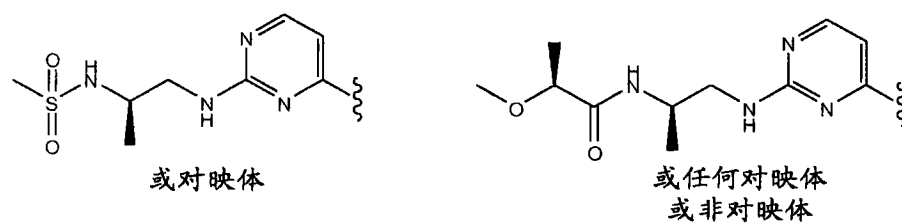
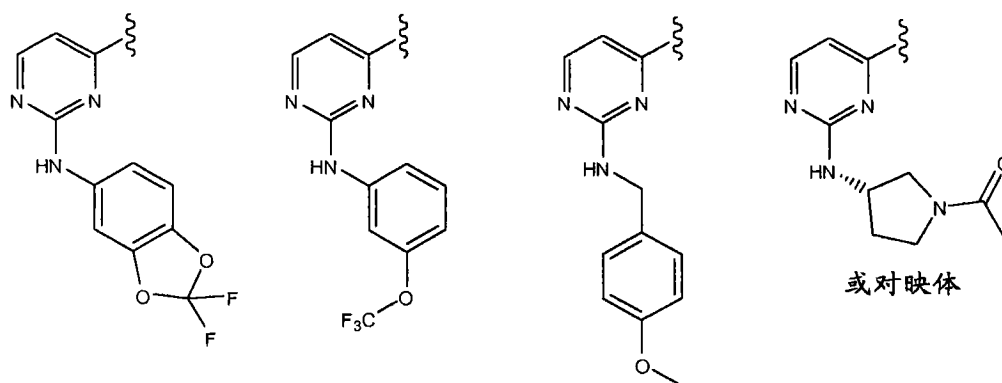
[0151]



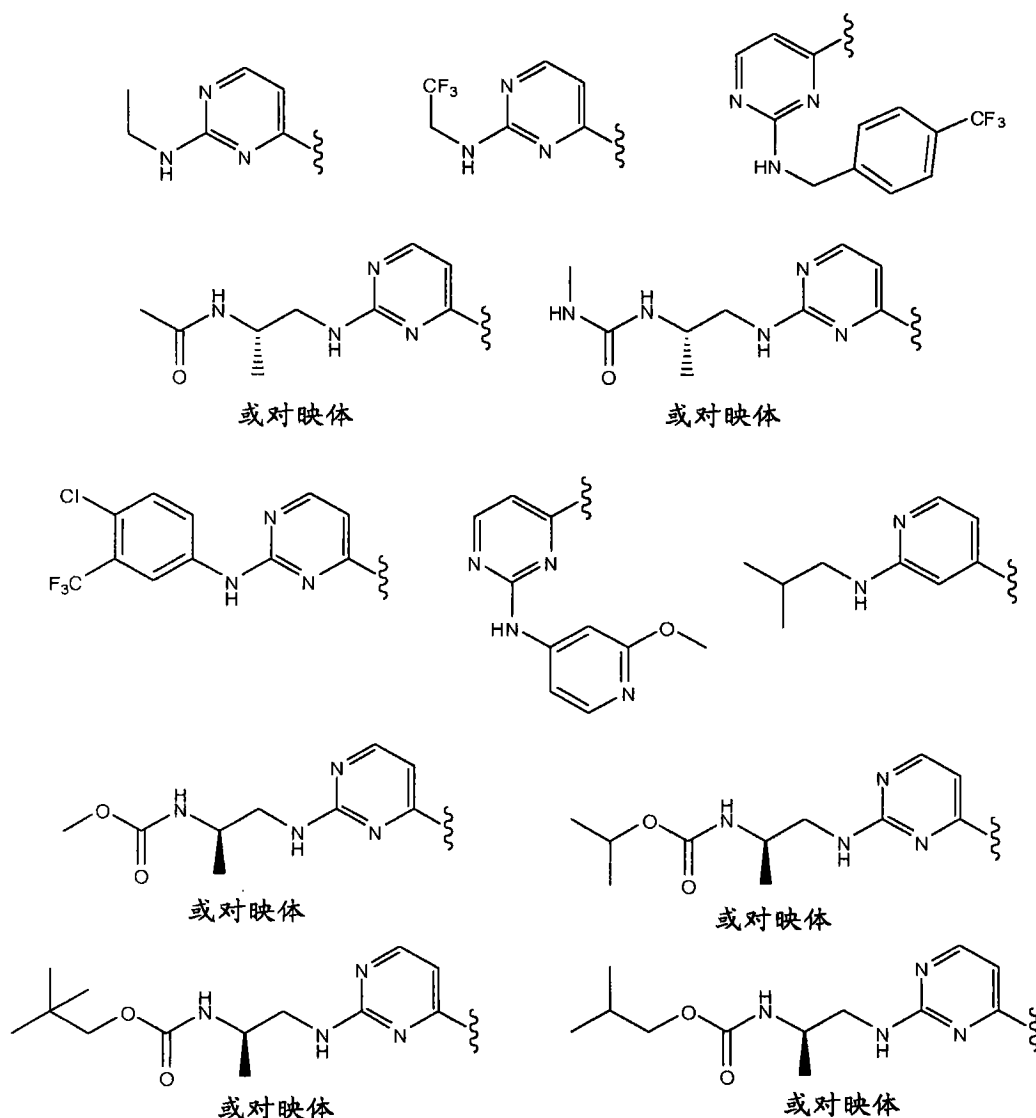
[0152]



[0153]



[0155]



[0156] R^3 可以是任选取代的烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基。在某些实施方案中, R^3 为任选取代的 C1-C6 烷基, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、叔-丁基、新戊基等或这些基团之一的氧化形式。这些烷基可以被一或多个 (特别是 1-3 个) 选自下列的基团取代: 氧代 (=O)、卤素、D、 R'' 、 OR'' 、 $COOR''$ 、 NR''_2 、 $CONR''_2$ 、CN、C3-C6 环烷基、任选取代的苯基等; 其中 R'' 在每种情况下各自为 H 或 C1-C4 烷基, NR''_2 可以代表吡咯烷、哌啶、哌嗪或吗啉或这些杂环之一的氧代-或甲基-取代形式。在某些实施方案中, 该烷基为未取代的, 或者被 OR'' 或 NR''_2 所取代。

[0157] 在另一些实施方案中, R^3 为环烷基, 其中所述环烷基可以是碳原子的 3-8 元环, 可以被至多 3 个选自下列的基团所取代: 氧代 (=O)、卤素、D、CN、 R'' 、 OR'' 、 $COOR''$ 、 NR''_2 、 $CONR''_2$ 、C3-C6 环烷基、任选取代的苯基等; 其中 R'' 在每种情况下各自为 H 或 C1-C4 烷基或 C1-C4 卤代甲基, 其中 NR''_2 可以代表吡咯烷、哌啶、哌嗪或吗啉或这些杂环之一的氧代-或甲基-取代形式。环烷基也可以含有碳-碳双键。适当的环烷基的实例包括环丙基、1-氰基环丙基、1-三氟甲基环丙基、1-氯代环丙基、1-甲基环丙基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环丁基等。

[0158] 在另一些实施方案中, R^3 为杂环基, 其中所述杂环可以是含有作为环成员的至多 3

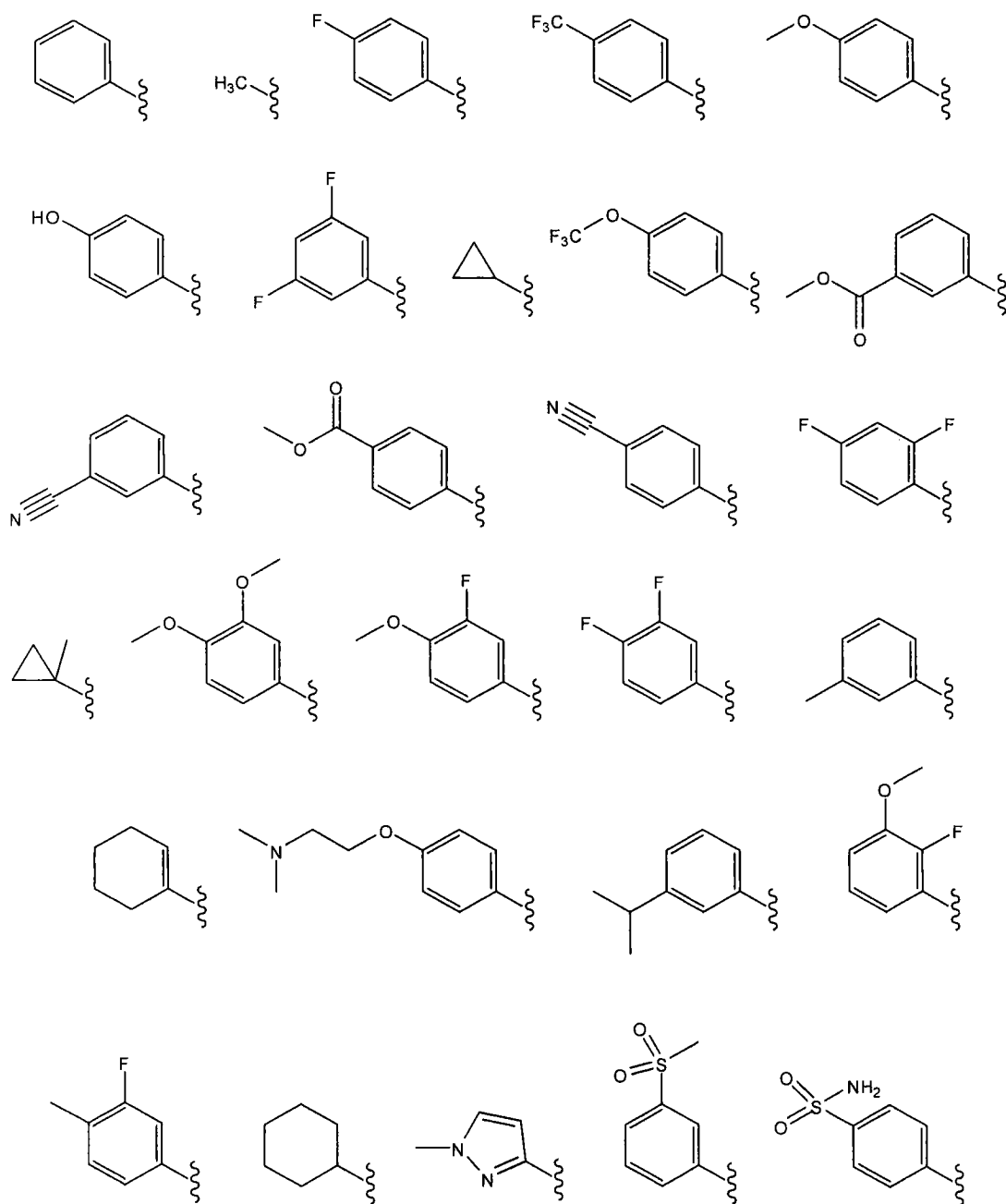
个选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-8 元环,它们可以被至多 3 个选自下列的基团取代:氧代(=O)、卤素、D、R"、OR"、COOR"、NR"₂、CONR"₂、SO₂R"、SO₂NR"₂、C3-C6 环烷基、任选取代的苯基等;其中 R"在每种情况下各自为 H 或 C1-C4 烷基,其中 NR"₂ 可以代表吡咯烷、哌啶、哌嗪或吗啉或或这些杂环之一的氧代-或甲基-取代形式。所述杂环也可以含有碳-碳双键。适当的杂环的实例包括吡咯烷、哌啶、哌嗪、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢吡啶、二氢吡啶等。

[0159] 在另一些实施方案中, R³ 为芳基或杂芳基,它们可以是未取代的,或者它可以被至多 3 个基团所取代。适当的芳基包括苯基、萘基及其取代的形式。适当的杂芳基包括吡唑、吡啶基、咪唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并吡唑基等。这些实施方案中的芳基或杂芳基的取代基选自 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、CN、卤素、D、CF₃、CHO、氨基磺酰基、氨基羰基、甲基氨基羰基、二甲基氨基羰基、羧基、甲氧基羰基、甲基磺酰基、三氟甲氧基、取代的 C1-C4 烷氧基(例如 2-二甲基氨基乙基)等。

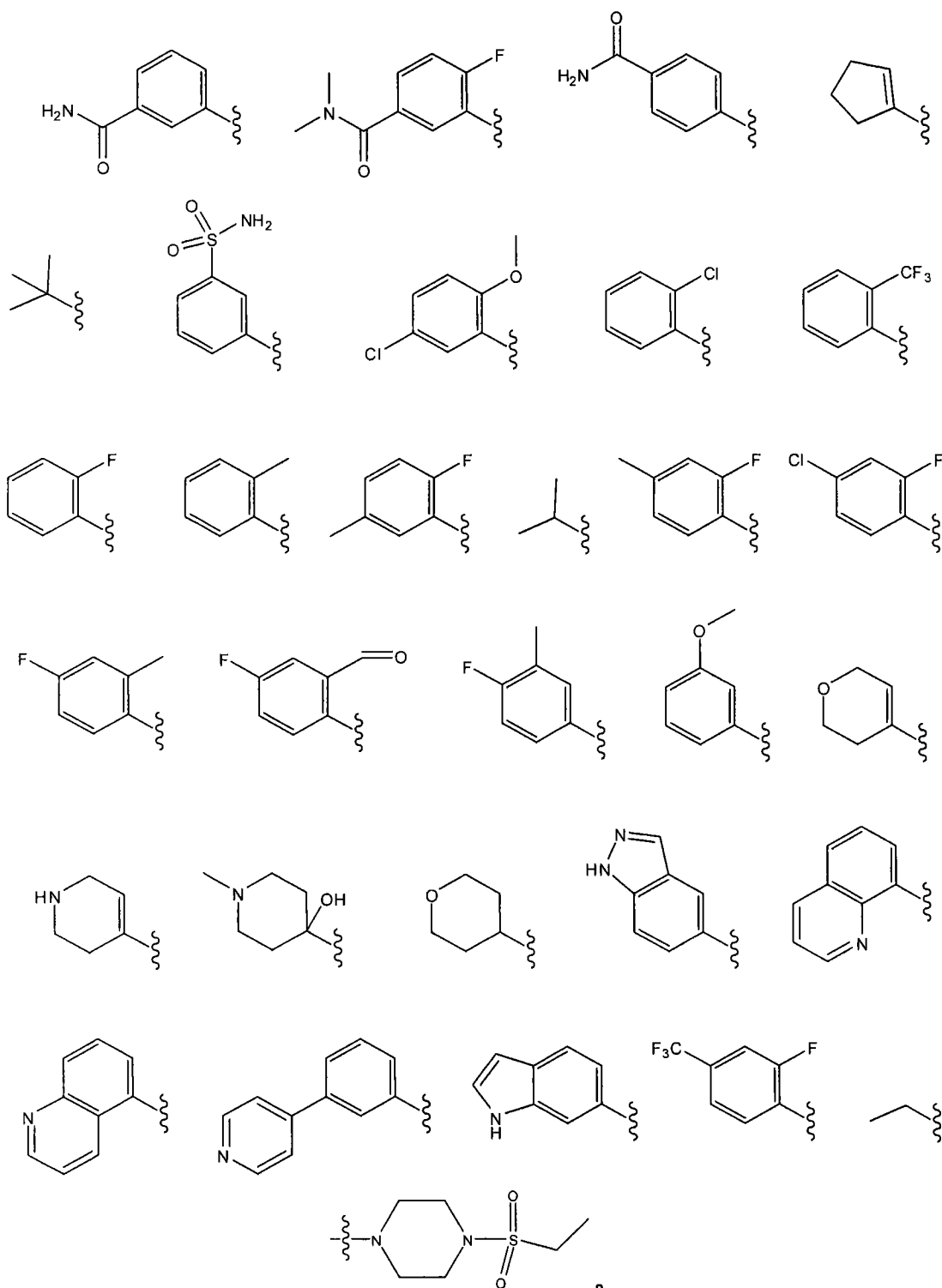
[0160] 在某些实施方案中, R³ 为任选取代的苯基、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 C3-C6 环烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基。在另一些实施方案中, R³ 为未取代的苯基或被一个、两个或三个取代基取代的苯基。在另一些实施方案中, R³ 代表的任选取代的苯基上的取代基选自卤素、羟基、氰基、甲酰基、任选取代的吡啶基、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 C1-C6 烷氧基、-C(O)OR'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR"₂ 和 -C(O)NR"₂, 其中 R' 为任选取代的 C1-C4 烷基,且每个 R"独立为氢或任选取代的 C1-C4 烷基。在另一些实施方案中, R³ 为取代的或未取代的 C1-C6 烷基。在另一些实施方案中, R³ 为任选取代的 C3-C6 环烷基。在另一些实施方案中, R³ 为任选取代的 C3-C8 杂环基。

[0161] 在某些实施方案中, R³ 选自:

[0162]



[0163]



[0164] 在某些实施方案中, R^3 优选不为全氟烷基, 或 R^3 不为 CF_3 。

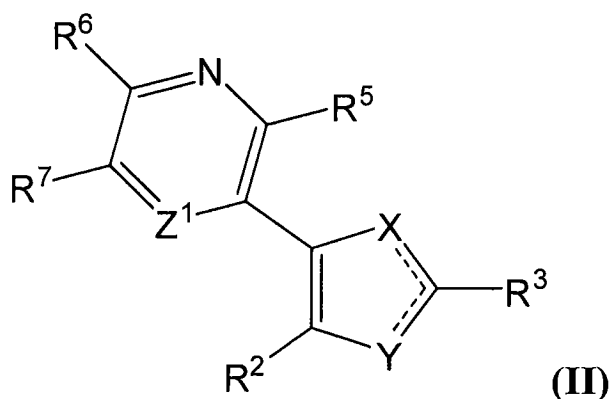
[0165] 在这些化合物的某些实施方案中, 当 X 或 Y 存在时, 为 NR^4 。

[0166] 在某些实施方案中, R^4 为氢或任选取代的 C1-C6 烷基。在某些实施方案中, NR^4 为 NH 或 NMe。

[0167] 在某些实施方案中, 当存在 X 或 Y 时, 为 O。在某些实施方案中, 当存在 X 或 Y 时, 为 S。

[0168] 在某些实施方案中, 化合物为式 II 化合物:

[0169]



[0170] 其中 Z^1 为 CR^8 或 N ; 并且

[0171] R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 相互独立选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、 $-C(O)R'$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-C(O)NR''_2$ 、 $-OS(O)_2NR''_2$ 、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的氨基和任选取代的 C1-C6 烷氧基 ;

[0172] R' 为任选取代的烷基且每个 R'' 独立为氢或任选取代的 C1-C4 烷基 ;

[0173] R^2 、 R^3 、X 和 Y 与式 (I) 中定义相同 ;

[0174] 并且与式 II 中环上相邻原子连接的 R^6 、 R^7 和 R^8 中的任何两个可以一起形成其它任选取代的 5-6 元环。

[0175] 这些化合物包括可药用盐和异构体、氘化形式和互变异构体,如上面式 (I) 化合物所述。在这些化合物中, R^2 和 R^3 可以选自上面式 (I) 中所述的特定的 R^2 和 R^3 基团。

[0176] 在式 (II) 化合物的某些实施方案中, R^6 为 NH_2 。

[0177] 在某些实施方案中, R^7 为 $-OMe$ 或 $-OMe$ 的氘化形式,例如 $-OCD_3$ 。在某些实施方案中, R^5 为 H。在某些实施方案中, R^5 为氘。

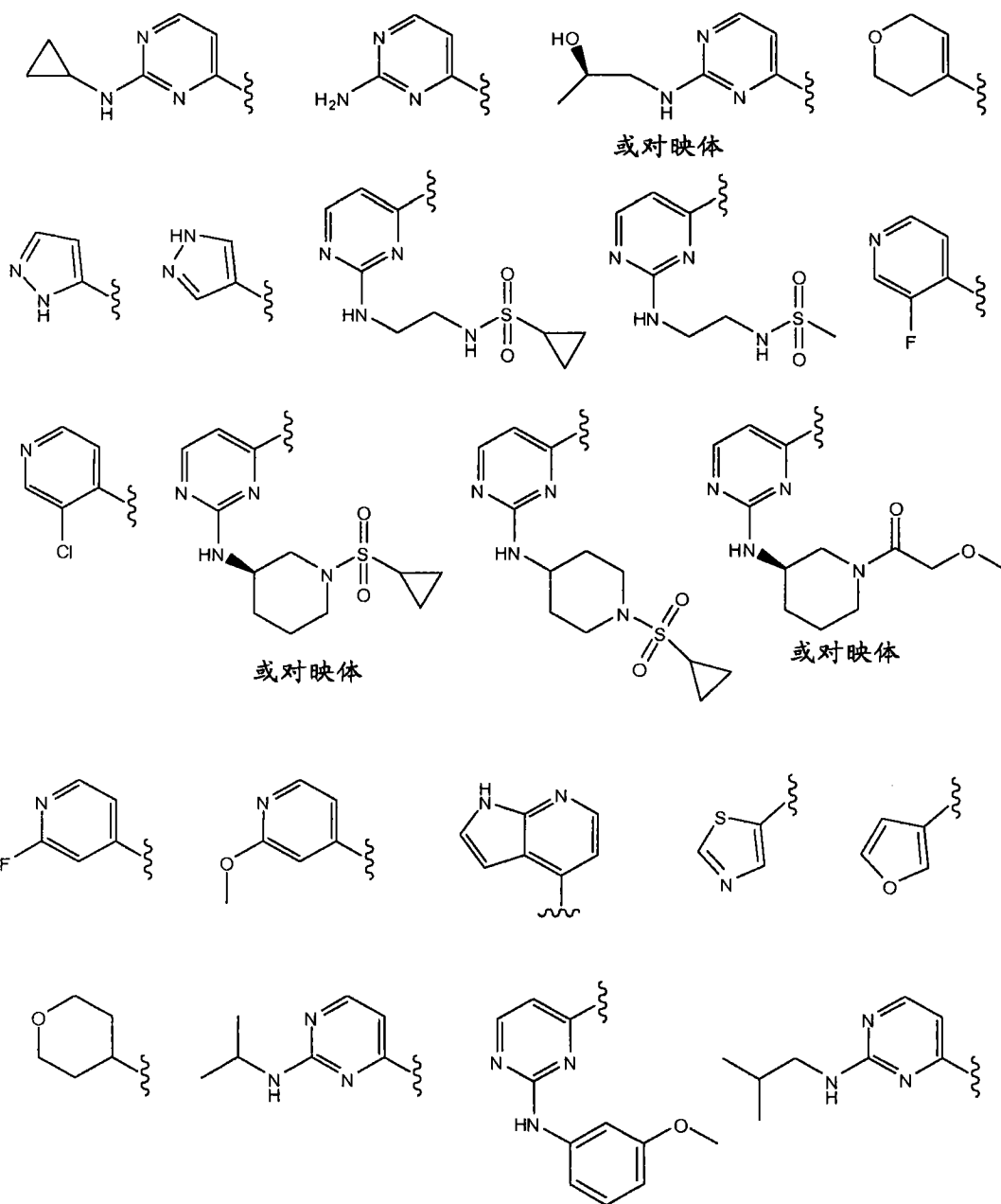
[0178] 在某些实施方案中, Z^1 为 CH, R^5 为 H。在另一些实施方案中, Z^1 为 N。

[0179] 在某些实施方案中, R^2 为任选取代的吡啶基或任选取代的嘧啶基。在某些变通方法中, R^2 为任选取代的 4- 吡啶基。在某些变通方法中, R^2 为任选取代的 4- 嘧啶基。优选该环被取代的氨基所取代,所述氨基位于相对于式 (II) 中心环的 R^2 连接点的间位。

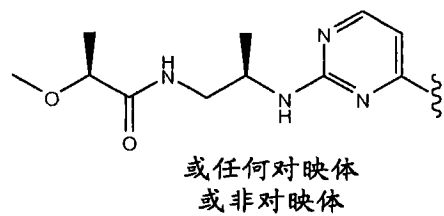
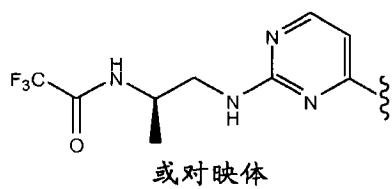
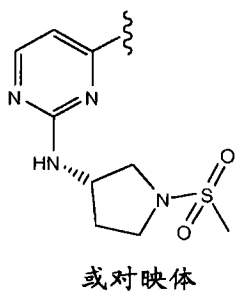
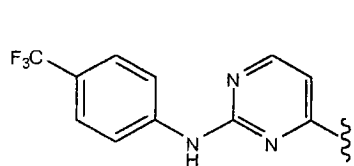
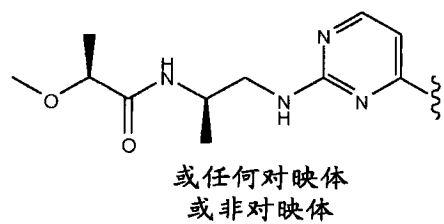
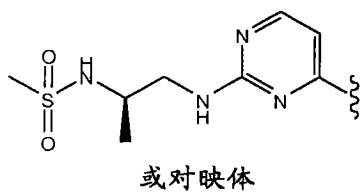
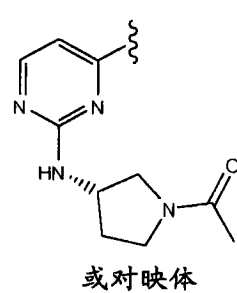
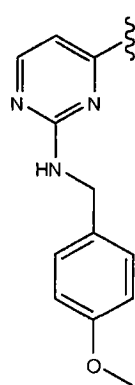
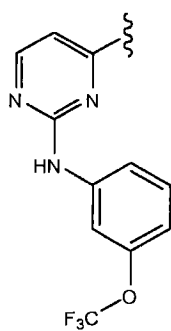
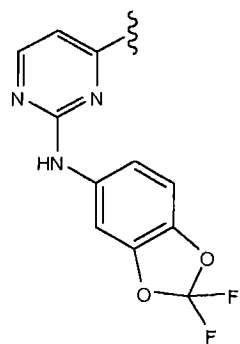
[0180] R^2 可以是任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基。 R^2 可以是单环杂芳族或杂环基团,例如吡啶、嘧啶、呋喃、噻吩、噻唑、异噻唑、**噁唑**、异 **噁唑**、吡唑基、咪唑基、二氢吡喃基、四氢吡喃基等。在某些实施方案中, R^2 可以是双环状基团,包含例如与其它环稠合的苯基、吡啶基或嘧啶基,所述其它环例如环戊基、环己基、吡咯、咪唑、吡唑、哌啶等。此类双环的一个实例为吡咯并吡啶。

[0181] R^2 的任选取代的杂芳基或杂环基可以被 1-3 个下列基团取代:例如卤素(特别是 F 和 Cl)、氘(D)、C1-C4 烷基、氨基、取代的氨基、C1-C4 烷氧基、CN、 $-OH$ 、任选取代的苯基或吡啶基,或者任选取代的苯基甲基或吡啶基甲基。有时优选取代的氨基。在某些实施方案中,所述取代的氨基为式 $-NH(CR')_{2-4}-NH-C(=O)-R^*$, 其中每个 R' 独立为 H 或 Me, R^* 代表 H、C1-C4 烷基或 C1-C4 烷氧基,其中 C1-C4 烷基或 C1-C4 烷氧基可以被至多 3 个下列基团取代:例如卤素、D、CN、 NH_2 、 NMe_2 、 $NHMe$ 、 OH 、 OMe 、 CF_3 、 OCF_3 、 $=O$ 等。在某些实施方案中,当 R^2 为六元环时, R^2 上的至少一个取代基位于该位置的间位,其中 R^2 与中心环连接。在某些实施方案中,该位置的取代基为取代的氨基。因此, R^2 可以是 2-(取代的氨基)-4- 吡啶基或 2-(取代的氨基)-4- 嘧啶基。

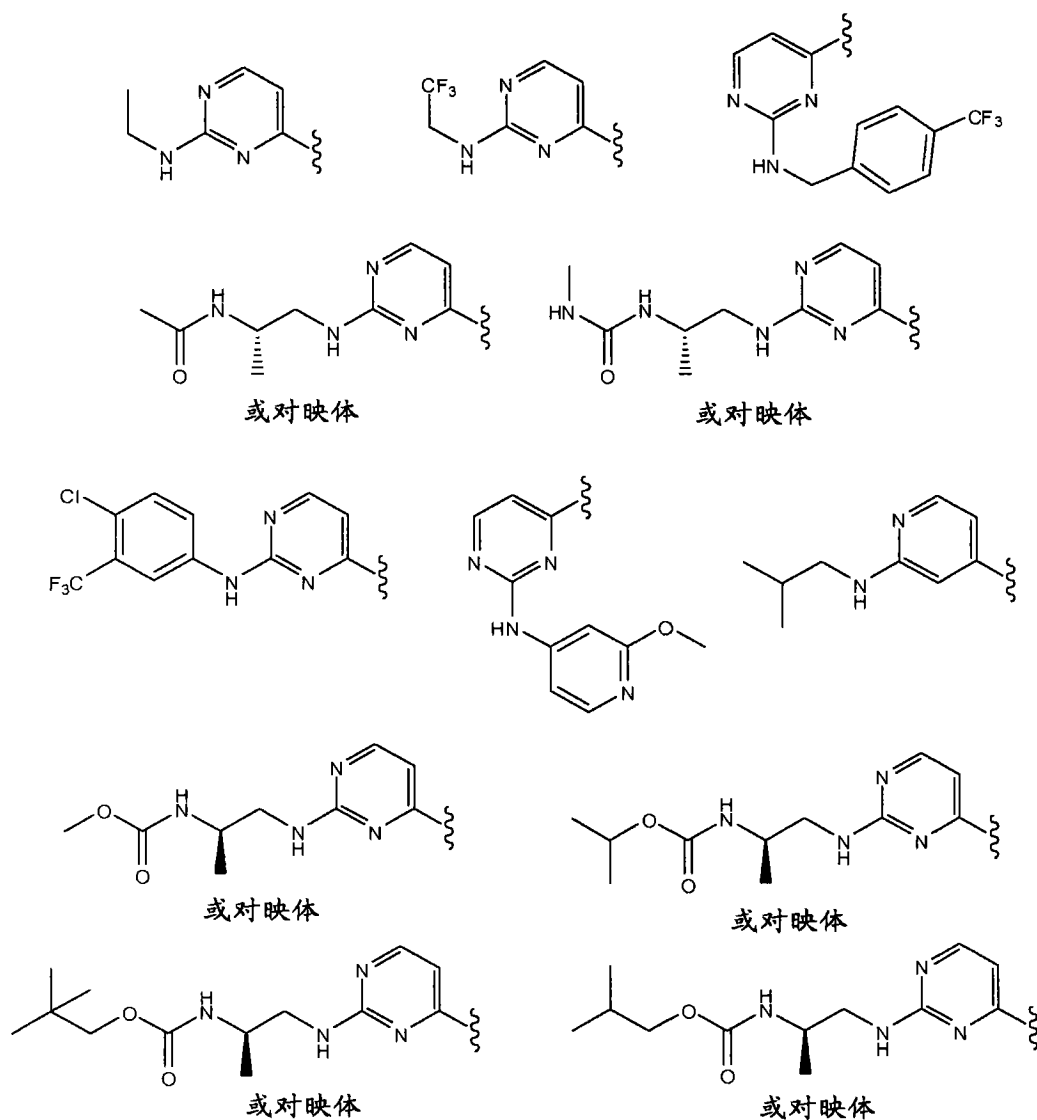
[0182] 在某些实施方案中, R^2 选自:



[0185]

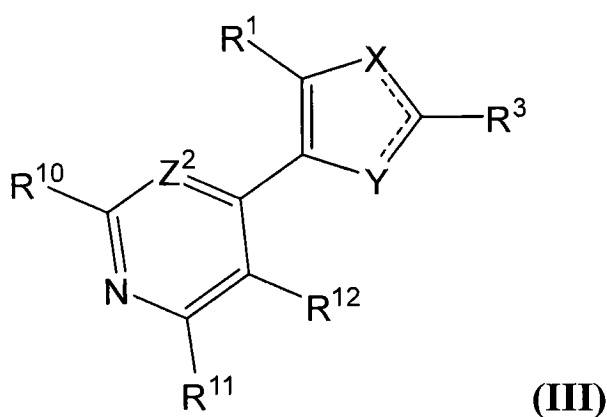


[0187]



[0188] 在某些实施方案中,所述化合物为式 (III) 化合物:

[0189]



[0190] 其中 Z^2 为 CR^9 或 N; 并且

[0191] R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 相互独立选自氢、卤素、D、氰基、羟基、 $-NR''C(O)R'$ 、任选取代的烷基、任选取代的氨基、任选取代的杂芳基和任选取代的烷氧基;

[0192] R' 为任选取代的 C1-C4 烷基, R'' 为氢或任选取代的 C1-C4 烷基;

[0193] 且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、和 R^{12} 中任何两个与式 III 的环上的相邻原子一起形成另外的任选

取代的 5-6 元环。这些化合物中的 R^1 、 R^3 、X 和 Y 如式 (I) 所述。

[0194] 这些化合物包括可药用的盐和异构体以及互变异构体,如上面式 (I) 化合物所述。在这些化合物中, R^1 和 R^3 可以选自上面式 (I) 化合物中所述的特定 R^1 和 R^3 。

[0195] 在式 (III) 化合物的某些实施方案中, R^{11} 和 R^{12} 中的一或二个为 H,或它们之一为 D 并且一个为 H,或 R^{11} 和 R^{12} 一起形成与含有 Z^2 的环稠合的环。 R^{10} 可以是 H 或 D,或它可以是不为 H 或 D 的取代基。在某些实施方案中, R^{10} 选自氢、D、任选取代的烷基和任选取代的氨基。在某些实施方案中, R^{10} 为 $-NHR^{13}$,其中 R^{13} 选自任选取代的烷基、任选取代的杂环基、 $-C(O)R'$ 、任选取代的环烷基、任选取代的氨基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{13} 为式 $-NH(CR'_2)_{2-4}-NH-C(=O)-R^*$ 基团,其中每个 R' 独立为 H 或 Me, R^* 代表 H、C1-C4 烷基或 C1-C4 烷氧基,其中 C1-C4 烷基或 C1-C4 烷氧基可以被至多 3 个下列基团取代:例如卤素、D、CN、 NH_2 、 NMe_2 、 $NHMe$ 、OH、OMe、 CF_3 、 OCF_3 、 $=O$ 等。在选定的实施方案中, R^{10} 为 $-NHR^{13}$, R^{11} 和 R^{12} 均为氢。

[0196] 在某些实施方案中, R^{13} 为任选取代的烷基或取代的芳基。在某些实施方案中, R^{13} 任选取代的烷基为仲-丁基、 $-CR_2CR_2NRC(O)CR_2OCR_3$ 或 $-CR_2CR_2NRC(O)OCR_3$,其中每个 R 独立为氢或 C1-C6 烷基,例如 $-CH_2CH_2NHC(O)CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)NHC(O)CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)OCH_3$ 或 $-CH_2CH(CH_3)NHC(O)OCH_3$ 及其任何对映体或非对映异构体。在某些变通方法中, R^{13} 取代的芳基为 $-C_6H_4-o-OCH_3$ 、 $-C_6H_4-m-OCF_3$ 、 $-C_6H_4-m-CF_3$ 、 $-C_6H_4-p-CF_3$ 或 $-C_6H_3-m-CF_3-P-Cl$ 。

[0197] 在式 (II) 的某些实施方案中, Z^2 为 CH。在另一个实施方案中, Z^2 为 N。

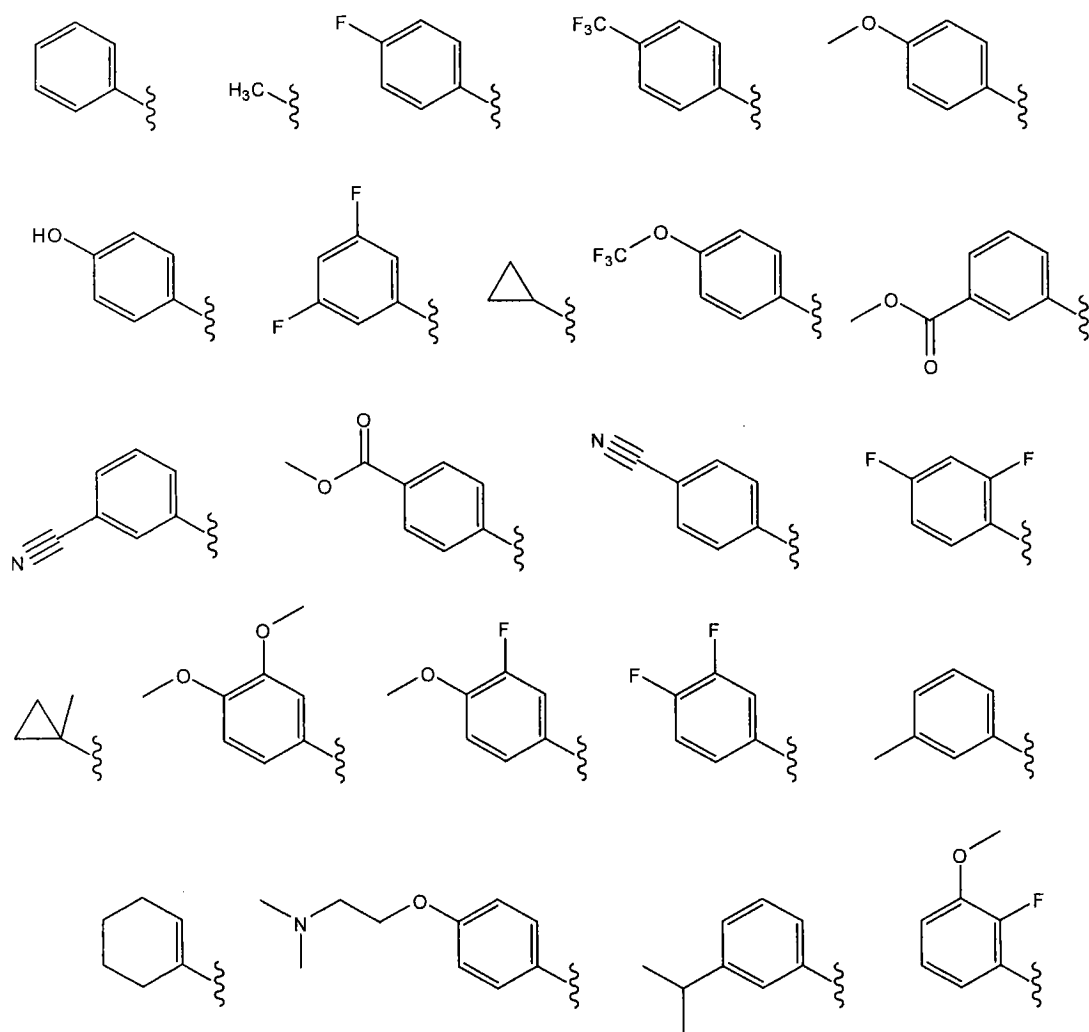
[0198] 在式 (II) 的某些实施方案中, R^{11} 和 R^{12} 均为 H。

[0199] 在式 (II) 的某些实施方案中,X 或 Y 为 NR^4 ,其中 R^4 为 H。

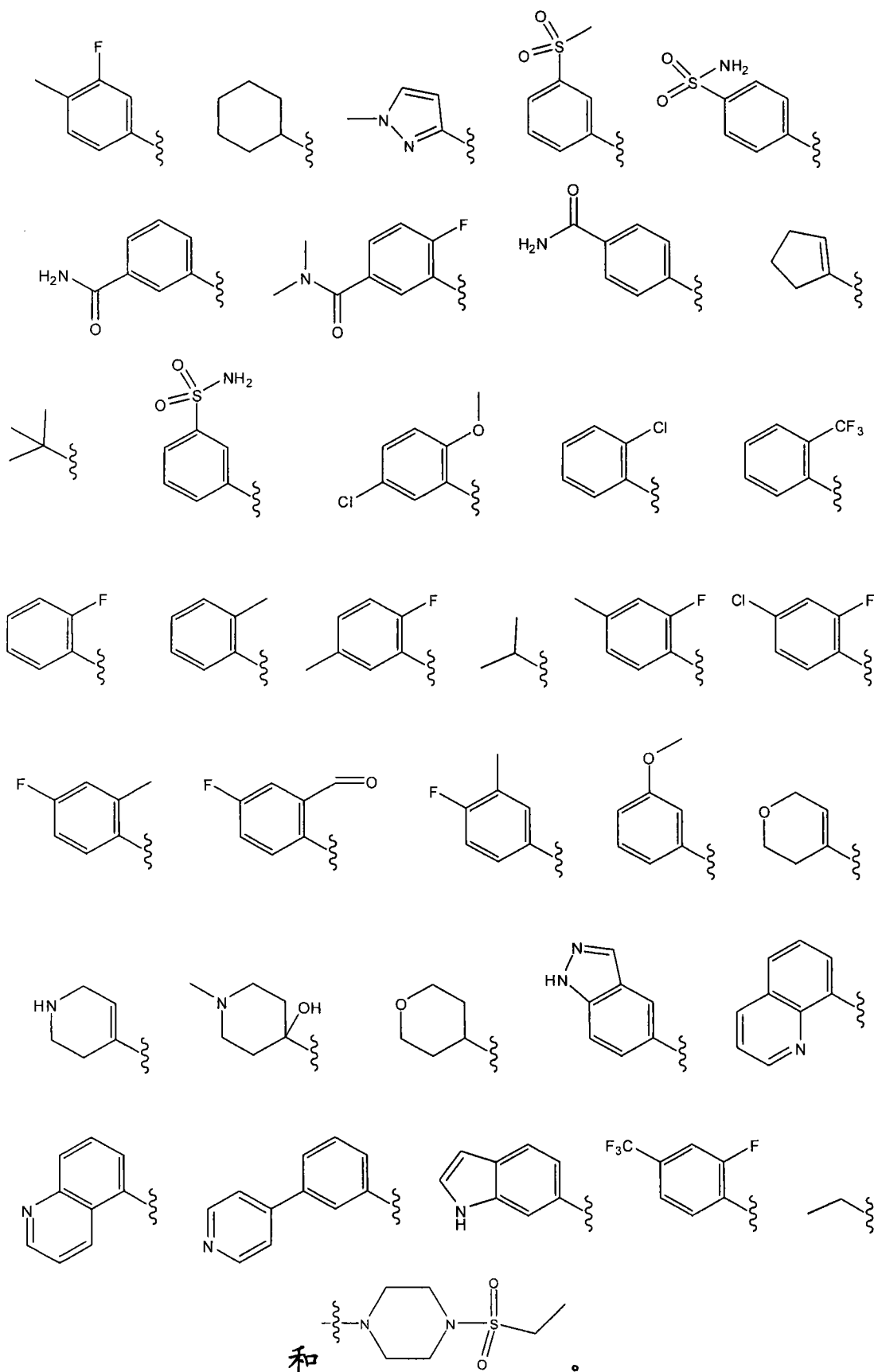
[0200] 在某式 (II) 的些实施方案中, R^3 为任选取代的苯基、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 C3-C6 环烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基。在某些变通方法中, R^3 为未取代的苯基或被一个、两个或三个取代基取代的苯基。在某些变通方法中, R^3 代表的任选取代的苯基上的取代基选自卤素、羟基、氰基、甲酰基、任选取代的吡啶基、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、 $-C(O)OR'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR''_2$ 和 $-C(O)NR''_2$,其中 R' 为任选取代的烷基且每个 R'' 独立为氢或任选取代的烷基。在某些变通方法中, R^3 为取代的或未取代的 C1-C6 烷基。在另一些实施方案中, R^3 为任选取代的 C3-C6 环烷基。在某些变通方法中, R^3 为任选取代的杂环基。

[0201] 在式 (II) 的某些实施方案中, R^3 选自:

[0202]



[0203]



[0204] 在式 (I)-(III) 化合物的某些实施方案中, 存在 X 并且 X 为 NMe。

[0205] 在式 (I)-(III) 化合物的某些实施方案中, 存在 Y 并且 Y 为 NMe。

[0206] 在式 (I)-(III) 化合物的某些实施方案中, 存在 X 并且 X 为 O。

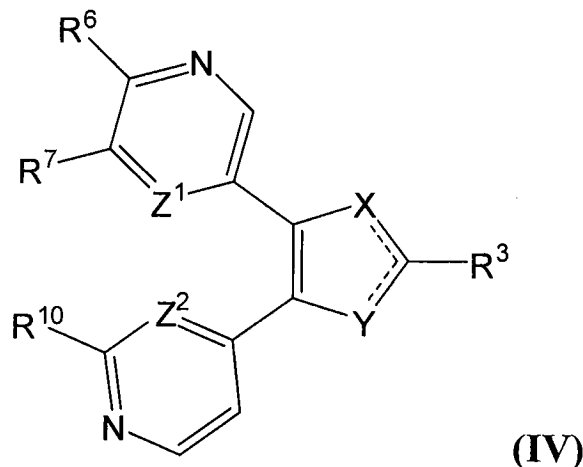
[0207] 在式 (I)–(III) 化合物的某些实施方案中,存在 Y 并且 Y 为 O。

[0208] 在式 (I)–(III) 化合物的某些实施方案中,存在 X 并且 X 为 S。

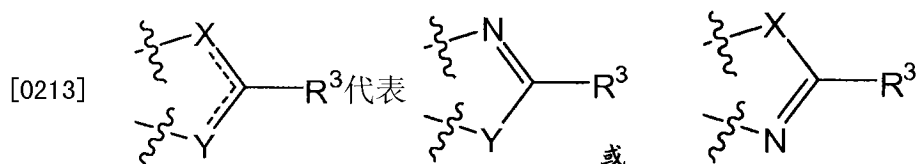
[0209] 在式 (I)–(III) 化合物的某些实施方案中,存在 Y 并且 Y 为 S。

[0210] 另一方面,提供了式 IV 化合物:

[0211]



[0212] 其中 Z^1 和 Z^2 相互独立为 N 或 CH 或 CD;



[0214] 当 X 或 Y 存在时,选自 NR^4 、O 和 S;

[0215] R^3 为任选取代的苯基或 C1–C6 烷基;

[0216] R^4 为 H 或任选取代的 C1–C6 烷基;

[0217] R^6 为 NHR^{14} , 其中 R^{14} 为 H 或任选取代的 C1–C6 烷基;

[0218] R^7 为 H、D、卤素、任选取代的氨基或任选取代的 C1–C4 烷氧基;并且

[0219] R^{10} 为 NHR^{15} , 其中 R^{15} 选自任选取代的 C1–C6 烷基、任选取代的杂环基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、任选取代的 C3–C6 环烷基、任选取代的氨基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0220] R' 为 H 或任选取代的 C1–C4 烷基;

[0221] 或其可药用盐、其氘化形式或其互变异构体或立体异构体。

[0222] 在式 (IV) 化合物的某些实施方案中,当存在 X 或 Y 时,为 NH 或 NMe。

[0223] 在另一些实施方案中,X 或 Y 为 O。在另一些实施方案中,X 或 Y 为 S。

[0224] 在式 (IV) 化合物的某些实施方案中, R^6 为 NH_2 。

[0225] 在式 (IV) 化合物的某些实施方案中, R^7 为 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{OCH}_3$ 的氘化形式 (例如 $-\text{OCH}_2\text{D}$ 、 $-\text{OCHD}_2$ 、 $-\text{OCD}_3$)。

[0226] 在式 (IV) 化合物的某些实施方案中, R^6 为 NH_2 , R^7 为 $-\text{OCH}_3$ 。

[0227] 在式 (IV) 化合物的某些实施方案中, R^3 为未取代的烷基 (例如 Me、Et、nPr、iPr 或 t-Bu) 或环丙基、1-甲基环丙基、环戊基、环戊烯基或环己基;或 R^3 为苯基,它可以是未取代的,或者它可以是被卤素或 CF_3 或 C1–C4 烷基或 C1–C4 烷氧基取代的苯基。

[0228] 在式 (IV) 化合物的某些实施方案中, R^{10} 为 NHR^{15} , 其中 R^{15} 为任选取代的烷基或取代的芳基。 R^{10} 可以是式 $-\text{NH}(\text{CR}'_2)_{2-4}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^*$ 基团, 其中每个 R' 独立为 H 或 Me, R

*代表 H、C1-C4 烷基或 C1-C4 烷氧基,其中 C1-C4 烷基或 C1-C4 烷氧基可以被至多 3 个下列基团取代:例如卤素、D、CN、NH₂、NMe₂、NHMe、OH、OMe、CF₃、OCF₃、=O 等。

[0229] 任选 Z¹ 和 Z² 每个为 CH 或 CD。在其它实施方案中, Z¹ 为 N 且 Z² 为 CH。在另一些实施方案中, Z¹ 为 CH 且 Z² 为 N。在另一些实施方案中, Z¹ 和 Z² 每个为 N。

[0230] 在式 (IV) 化合物的某些实施方案中, R¹⁵ 任选取代的烷基为仲-丁基、-CR₂CR₂NRC(O)CR₂OCR₃ 或 -CR₂CR₂NRC(O)OCR₃, 其中 R 在每种情况下独立为氢或 C1-C6 烷基, 例如 -CH₂CH₂NHC(O)CH₂OCH₃、-CH₂CH(CH₃)NHC(O)CH₂OCH₃、-CH₂CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)OCH₃ 或 -CH₂CH(CH₃)NHC(O)OCH₃ 及其任何对映体或非对映异构体。在某些变通方法中, R¹⁵ 取代的芳基为 -C₆H₄-o-OCH₃、-C₆H₄-m-OCF₃、-C₆H₄-m-CF₃、-C₆H₄-p-CF₃ 或 -C₆H₃-m-CF₃-P-Cl。

[0231] 在某些实施方案中, 本发明化合物包括表 1 中任何一个化合物或其可药用盐、异构体或溶剂化物; 或其氘化形式。在某些变通方法中, 本发明化合物包括表 1 中任何亚组化合物的任何一个化合物或其可药用盐、异构体或溶剂化物。在某些变通方法中, 本发明化合物包括表 1 中所有化合物的任何一个化合物或其可药用盐、异构体或溶剂化物。

[0232] 在某些实施方案中, 本发明化合物包括例如:

[0233] N-(2-(4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基))-2-(4-氟苯基))-1H-咪唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)乙基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0234] N-(2-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基))-2-(4-(三氟甲基)苯基))-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)乙基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0235] (S)-N-(1-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基))-2-(4-氟苯基))-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0236] 4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基))-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(3-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶-2-胺;

[0237] 4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基))-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-胺;

[0238] (S)-N-(1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡啶-2-基))-2-(4-(三氟甲基)苯基))-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0239] (S)-N-(1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡啶-2-基))-2-(4-氟苯基))-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0240] (S)-N-(1-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基))-2-(4-(三氟甲基)苯基))-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0241] (S)-N-(1-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基))-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0242] (S)-N-(1-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基))-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基))-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0243] (S)-N-(1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡啶-2-基))-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0244] 4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基))-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-胺;

[0245] 4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基))-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(4-氯

代-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-胺;

[0246] 4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-异丁基嘧啶-2-胺;

[0247] 4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺;

[0248] (S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲基酯;

[0249] (S)-N-((S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基丙酰胺;

[0250] 4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-乙基-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺;

[0251] 4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺;

[0252] 4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺;

[0253] (S)-N-(1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-环丙基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0254] (S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-(1-甲基环丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲基酯;

[0255] 4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺;

[0256] (S)-N-(1-(4-(2-叔-丁基-4-(3-氯代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0257] (S)-1-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲基酯;

[0258] 3-甲氧基-5-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-胺;

[0259] 5-(2-(4-氟苯基)-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺;

[0260] 3-甲氧基-5-(4-(吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-胺;

[0261] 5-(2-(2,4-二氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺;

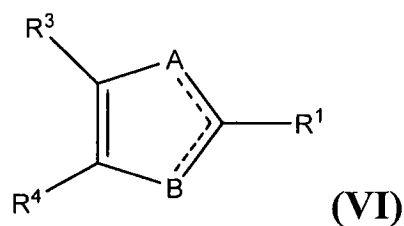
[0262] 3-甲氧基-5-(2-苯基-5-(吡啶-4-基)噁唑-4-基)吡啶-2-胺;

[0263] (S)-N-(1-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)噁唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;和

[0264] (S)-N-(1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-(4-氟苯基)噁唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺。

[0265] 另一方面,本发明提供了下列式(VI)化合物或其可药用盐;

[0266]



[0267] 其中：

[0268] A 或 B 之一为 N 并且 A 或 B 另一个为 NR²；

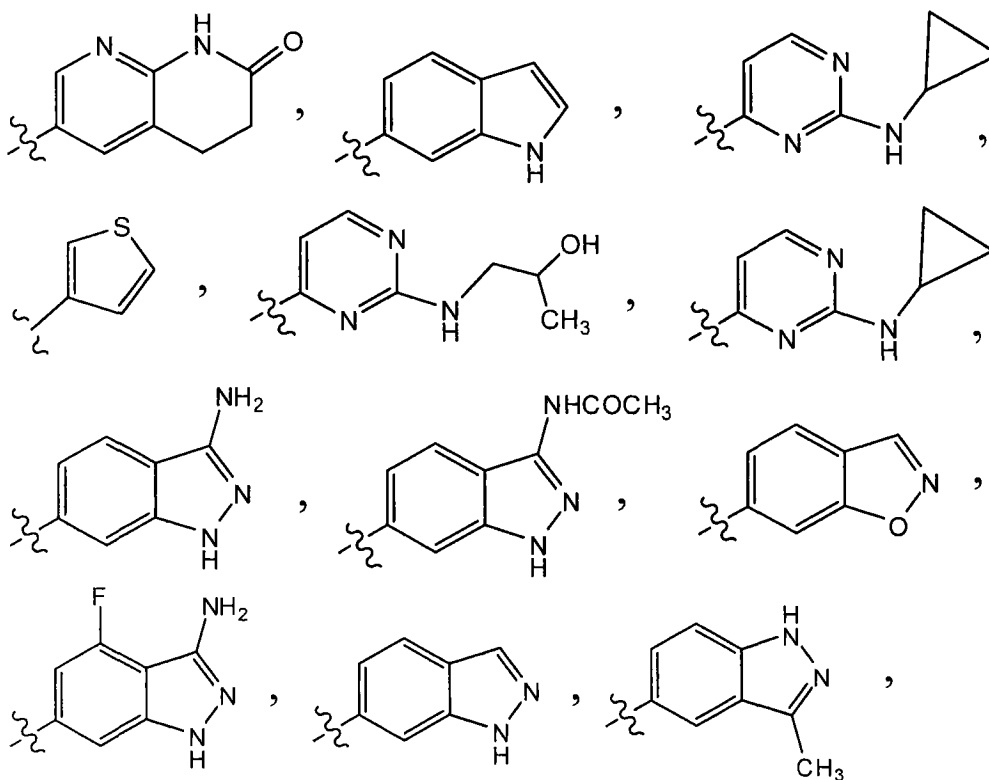
[0269] 虚线 之一代表单键并且另一个代表双键，因此中心环为咪唑；

[0270] R¹ 选自 H、C₁₋₃ 烷基、环丙基、苯基、(4-OH)-苯基、(4-CH₃O)-苯基、(4-CF₃O)-苯基、(4-F)-苯基、(4-烷基磺酰基) 哌嗪-1-基和 -O-(CH₂)₁₋₄-NR₁₀R₁₁；

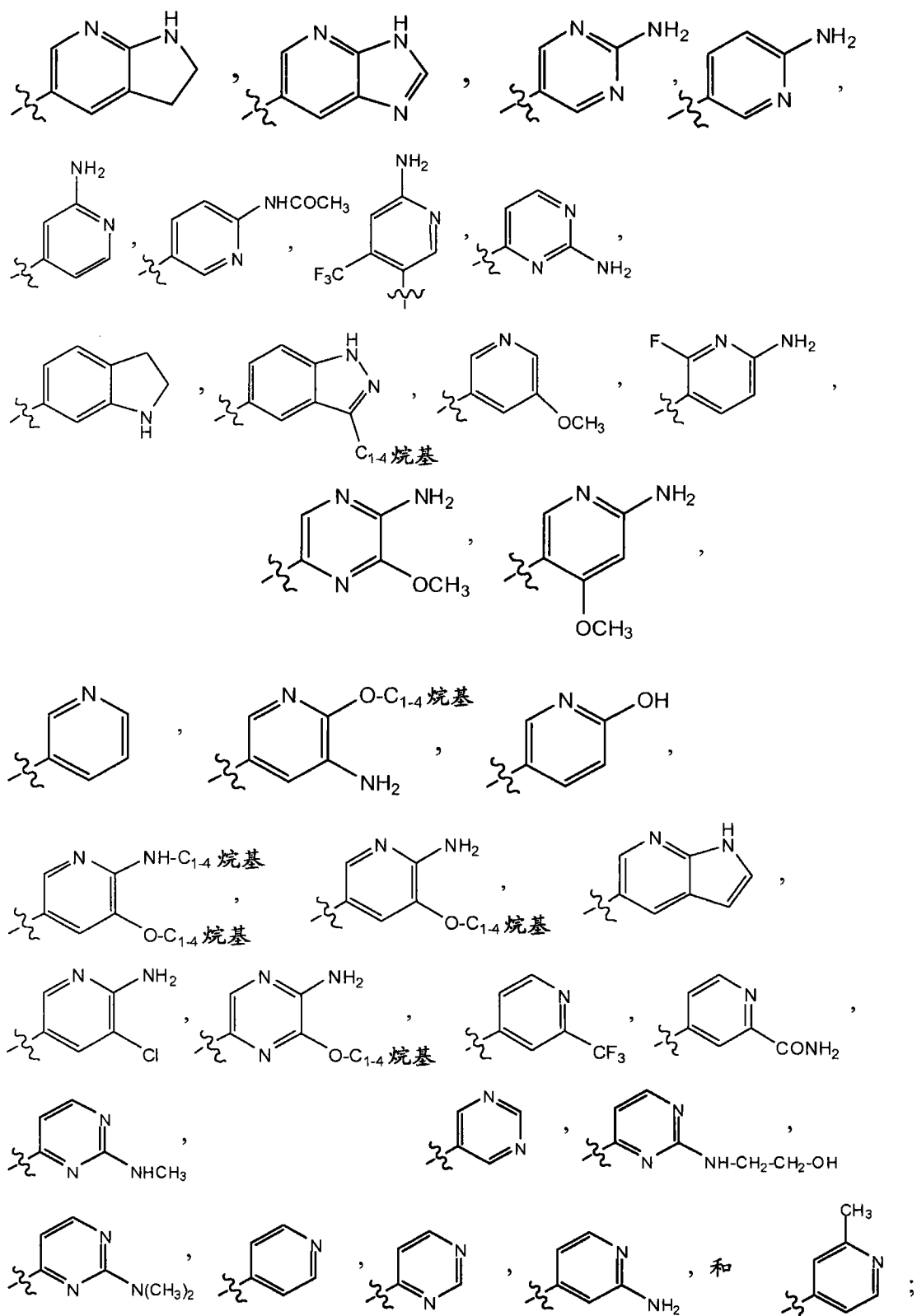
[0271] R² 选自 H 和 C₁₋₂ 烷基；

[0272] R³ 选自：

[0273]

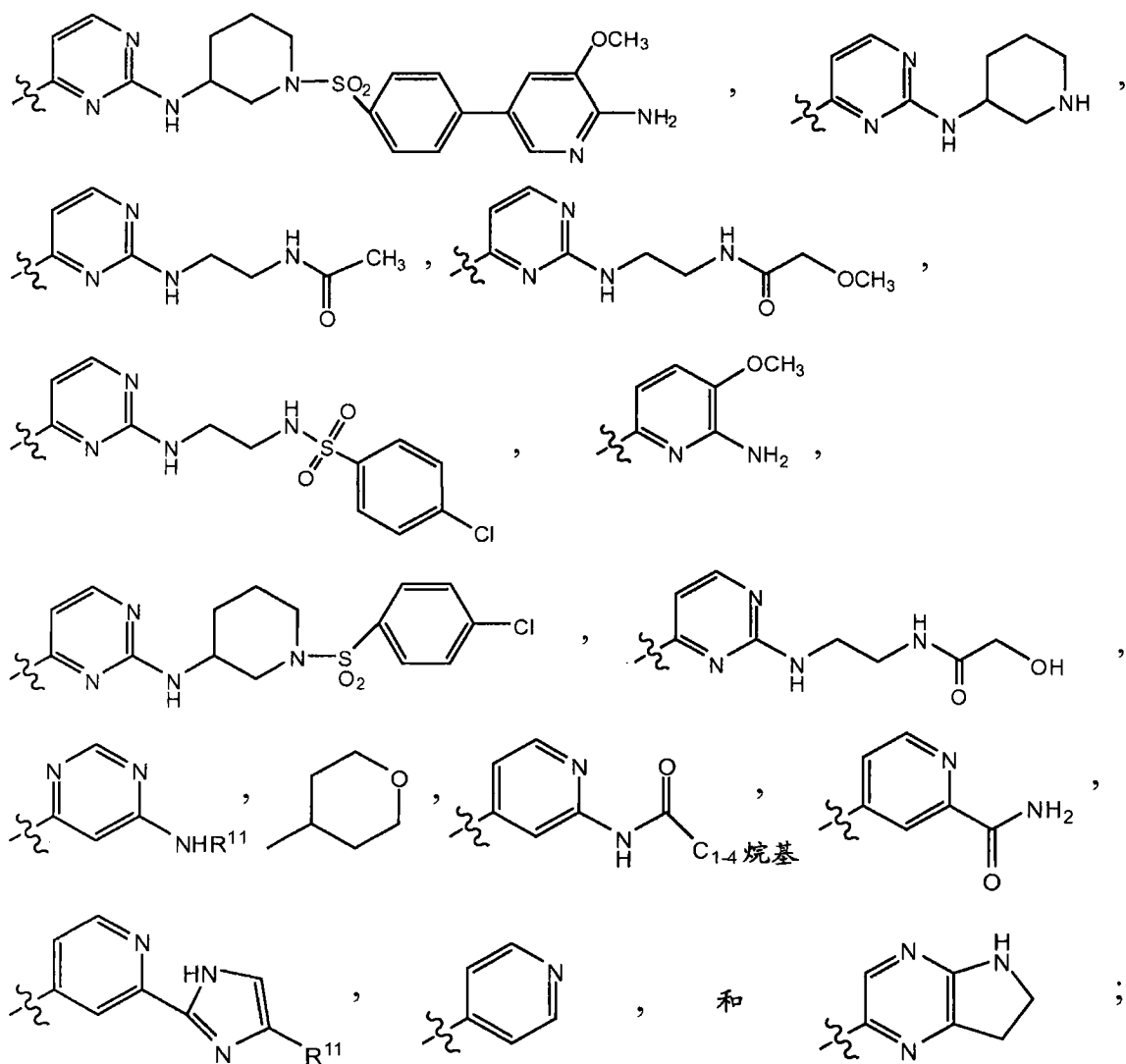


[0274]



[0275] R⁴ 选自：

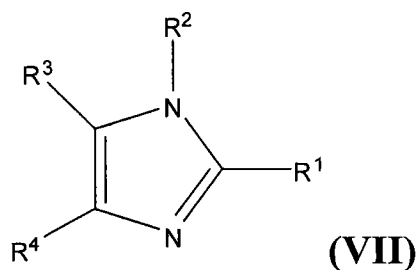
[0276]



[0277] R^{10} 和 R^{11} 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基。

[0278] 另一个实施方案提供了式 (VII) 化合物或其可药用盐：

[0279]



[0280] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如式 (VI) 所定义。

[0281] 与式 (VI)–(VII) 有关的各种特征如下所示。当涉及不同的取代基或变量时,这些特征可以彼此组合或与本申请中所述任何其它实施方案组合。在某些方面,提供了具有一或多个下列特征的式 (VI)–(VII) 化合物。

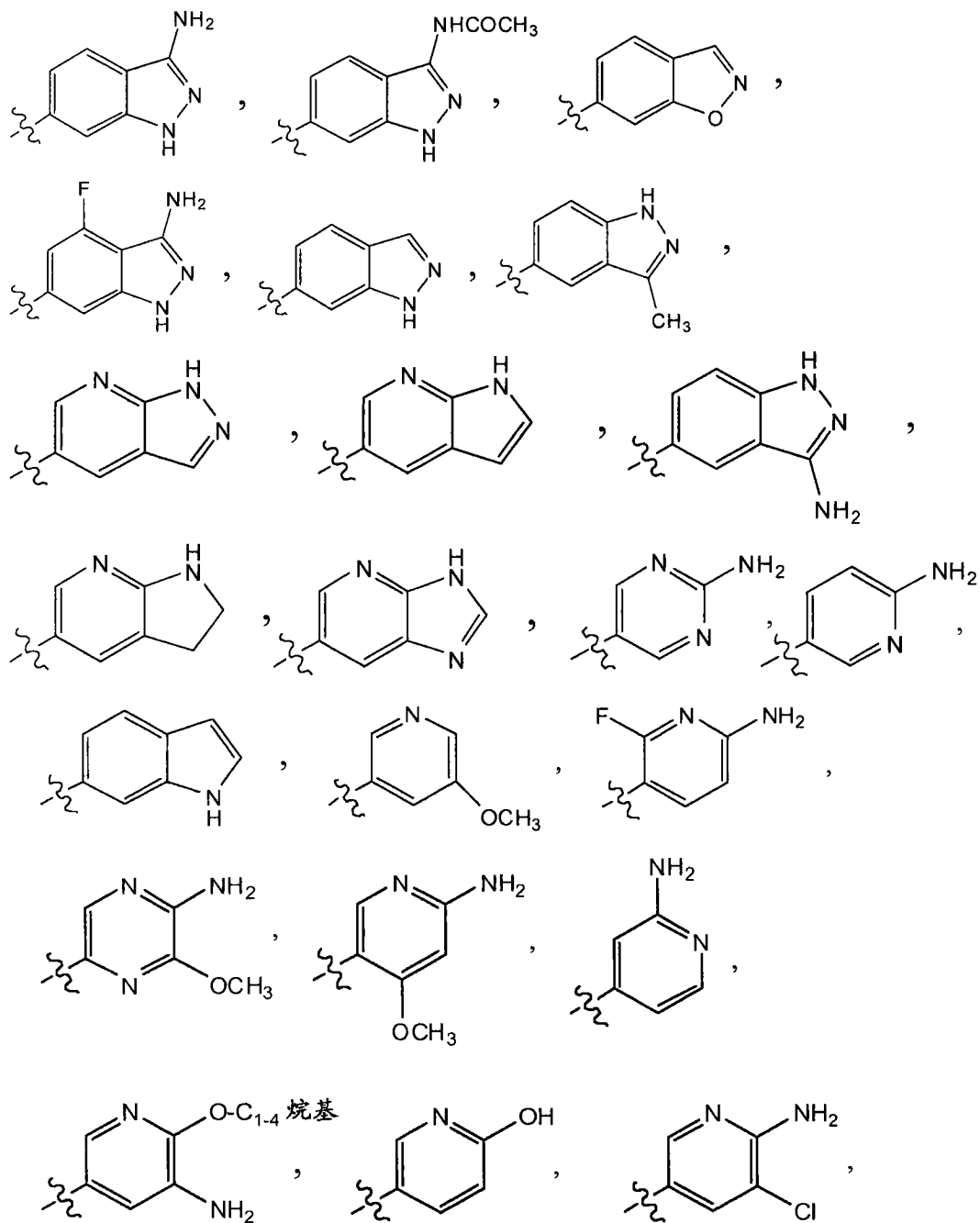
[0282] 在一个实施方案中：

[0283] R^1 选自 H、 C_{1-3} 烷基、苯基和 $-O-(CH_2)_{1-4}-NR_{10}R_{11}$ ；

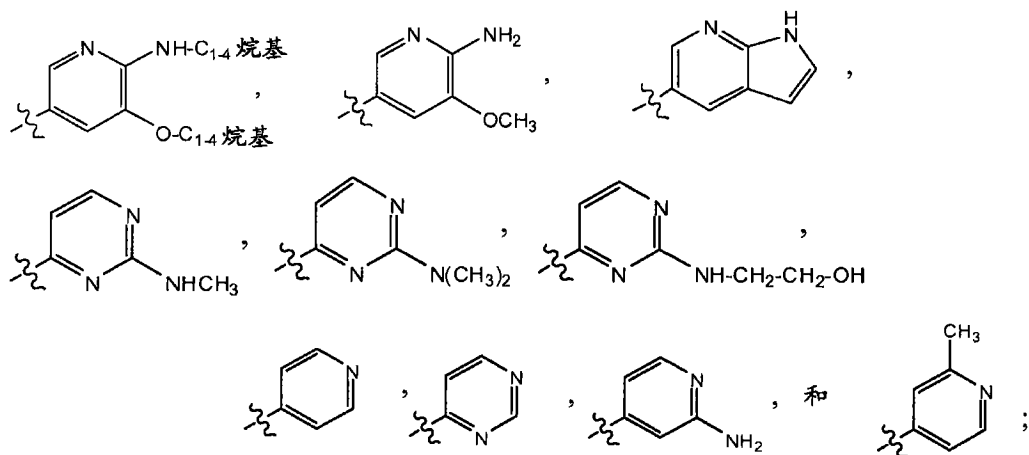
[0284] R^2 选自 H 和 C_{1-2} 烷基；

[0285] R^3 选自：

[0286]

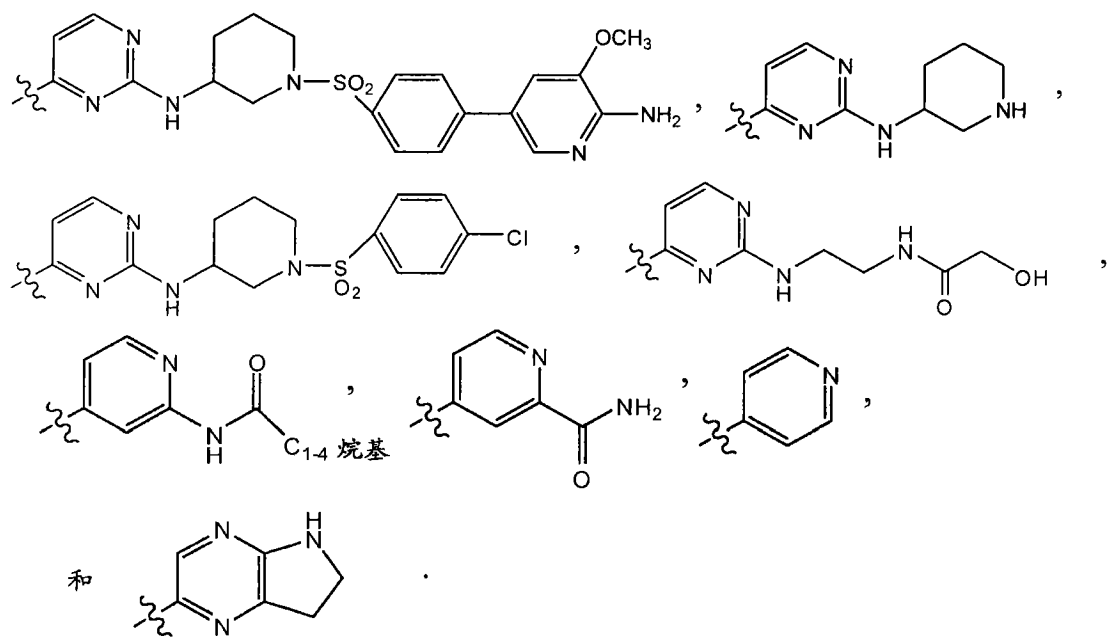


[0287]



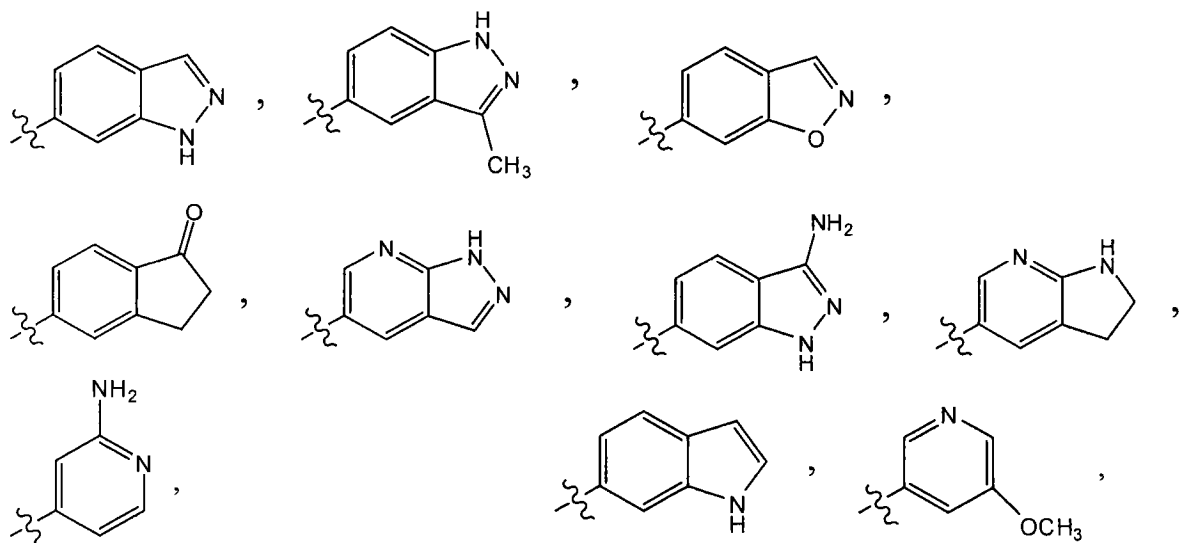
[0288] R^4 选自：

[0289]

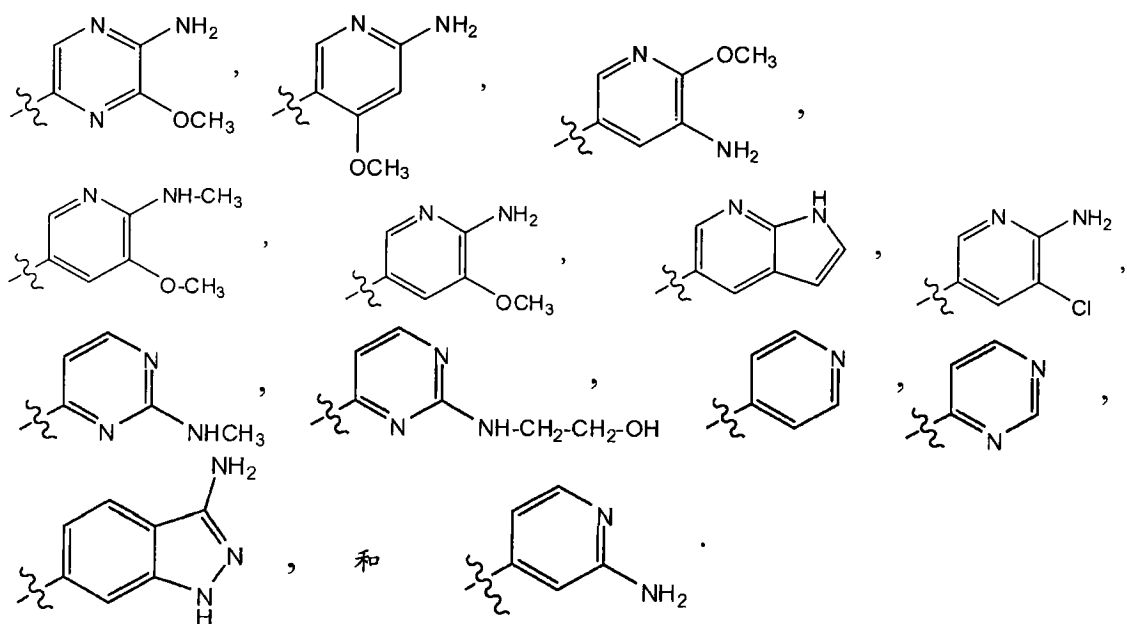


[0290] 在另一些实施方案中, R^3 选自：

[0291]

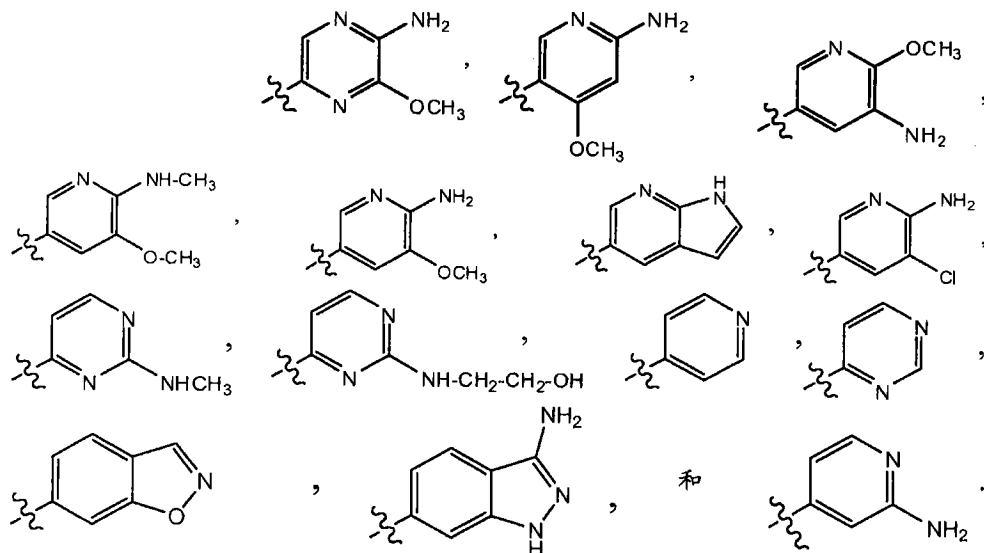


[0292]



[0293] 在另一些实施方案中, R^3 选自:

[0294]



[0295] 本发明还涉及同位素标记的化合物,它们在结构上与上面公开的化合物相同,但是其中一或多个原子被同位素代替,也就是说,该原子具有与通常在自然界中发现的特定原子不同的原子质量或质量数。可以在本发明化合物中使用的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,分别例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。含有前述同位素和 / 或其它原子的其它同位素的本发明化合物、其互变异构体、其前药以及该化合物和前药的可药用盐均包含在本发明的范围内。某些同位素标记的本发明化合物 (例如那些结合有放射性同位素例如 ^3H 和 ^{14}C 的化合物) 可以用于药物和 / 或底物组织分布实验。特别优选氟化 (即 ^3H) 和碳-14 (即 ^{14}C) 同位素,因为它们易于制备和检测。这些放射性标记的同位素取代的化合物可以掺入非常少量的同位素使用,例如 0.01% 的同位素取代,或者可以提供易于检测的标记种类。另外,采用较重同位素例如氘 (即 ^2H) 的取代可以提供某些由于代谢稳定性提高而获得的治疗优势,例如体内半衰期增加或者需要的剂量减少,因此,在某些情况下可以优选使用。氘化合物一般需要至少 20% 的 D 来取代 H; 通

常至少 50% 的 D 来取代 H；优选至少约 75% 或至少约 90% 的 D 被 H 取代。本发明的同位素标记化合物及其前药通常可以通过已知的方法或文献方法并且通过易于获得的同位素标记试剂代替非同位素标记试剂而制备。

[0296] 本发明还提供了包含任何上述化合物的药用组合物。一方面，本发明提供了药用组合物，它包含至少一种本文中所述的本发明化合物以及与之混合的至少一种可药用的赋形剂。在某些实施方案中，赋形剂选自玉米淀粉、马铃薯淀粉、木薯淀粉、淀粉浆、预胶化淀粉、蔗糖、明胶、天然胶类、合成胶类、藻酸钠、藻酸、黄芪胶、瓜尔胶、纤维素、乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、硅胶铝镁、聚乙烯吡咯烷酮、滑石粉、碳酸钙、粉末纤维素、葡聚糖、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、琼脂-琼脂、碳酸钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、波拉克林钾、甘醇酸淀粉钠、粘土、硬脂酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸、矿物油、轻质矿物油、甘油、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、其他二元醇、月桂基硫酸钠、氢化植物油、花生油、棉籽油、葵花籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油、大豆油、硬脂酸锌、油酸钠、油酸乙酯、月桂酸乙酯、硅胶及其组合。

[0297] 在某些实施方案中，本发明的药用组合物还可以含有其它治疗药物。适当的其它药物的实例包括抗癌化合物、镇痛剂、止吐药物、抗抑郁药物和抗炎药物。

[0298] 本发明还提供了使用本文中所述化合物作为药物的方法。这些药物通常用于治疗由 Raf 激酶介导的疾病。因此，本发明提供了治疗由 Raf 激酶介导的疾病的方法，它包括给予需要的个体有效量的本文中所述的本发明化合物或含有至少一种此类化合物的药用组合物。在某些实施方案中，Raf 激酶为突变型 b-Raf 激酶。

[0299] 在一个实施方案中，本发明化合物可以用于治疗癌症或者用于生产药物，它可以是治疗癌症的药物。通过本发明化合物或方法治疗的特定癌症包括但不限于肺癌、胰腺癌、膀胱癌、结肠癌、骨髓疾病、前列腺癌、甲状腺癌、黑素瘤和腺瘤。

[0300] 在一个实施方案中，本发明提供了治疗癌症的方法，它包括给予需要此类治疗的个体有效量的本文中所述的化合物或含有至少一种本文中所述的化合物的药用组合物。可以通过这些化合物和药用组合物治疗的癌症包括肺癌、胰腺癌、膀胱癌、结肠癌、骨髓疾病、黑素瘤和腺瘤。治疗还包括给予个体其它治疗药物，它可以是抗癌药物、镇痛药物、止吐药物、抗抑郁药物或抗炎药物。

[0301] 在某些实施方案中，其它治疗药物为不同的 Raf 激酶抑制剂或 MEK、mTOR、PI3K、CDK9、PAK、蛋白激酶 C、MAP 激酶、MAPK 激酶或 ERK 的抑制剂。该其它治疗药物可以与本发明化合物同时给予个体，或者它们两者可以分别按时给药，从而它们可以在个体体内同时起作用。在某些实施方案中，其它治疗药物为抗癌药物，它们选自依立替康、拓扑替康、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙、卡铂、顺铂、奥沙利铂、紫杉烷类、替扎他滨、环磷酰胺、长春碱类、伊马替尼、蒽环类抗癌药、利妥昔单抗和曲妥珠单抗。

[0302] 由 Raf 激酶介导的疾病

[0303] 本文中所述的化合物和制剂可以用于治疗或预防由 Raf 激酶介导或以其为特征的疾病，例如癌症。本文中使用的“治疗或预防由 Raf 激酶介导的疾病”是指给予一或多种本文中所述的化合物，包括给予或者不给予其它药物，从而减少、消除和 / 或预防疾病或疾病的一或多个症状，或者用于延迟疾病或疾病的一或多个症状的进展，或者降低疾病或疾病的一或多个症状的严重程度。

[0304] 一方面,本发明提供了治疗患有由 Raf 激酶介导或以其为特征的疾病 (AKA, 一种 Raf 相关疾病) 的个体的方法,例如癌症。因此,本发明提供了治疗需要此类治疗的个体的方法,它包括给予个体治疗有效量的本文中所述的一或多种化合物,包括单独给予该化合物或者与其它抗癌药物组合给予。

[0305] 另一方面,本发明提供了在需要此类治疗或预防的个体中治疗或预防 Raf 相关疾病的方法,它包括给予所述个体一或多种本发明化合物,给予的量应当能够有效降低或防止个体中肿瘤的生长。

[0306] 抗雌激素药例如他莫昔芬可以通过诱导细胞周期停止而抑制乳癌生长,它需要细胞周期抑制剂 p27Kip 的作用。最近,有报道显示, Ras-Raf-MAP 激酶通路的激活改变了 p27Kip 的磷酸化状态从而减弱了其中止细胞周期的抑制活性,因而有助于抗雌激素抗性的产生 (Donovan 等, J. Biol. Chem. 276 :40888, 2001)。Donovan 等报道,通过采用 MEK 抑制剂治疗而抑制 MAPK 信号能够改变激素难以治疗性乳癌细胞系中 p27 的磷酸化状态,从而恢复激素的敏感性。因此,一方面,本发明化合物可以用于治疗激素依赖性癌症,例如乳癌和前列腺癌,逆转在这些采用常规抗癌药物的癌症治疗中常见的激素抗性。

[0307] 另一方面,本发明提供了作为 Raf 激酶抑制剂的化合物。由于所述酶是 p21^{Ras} 的下游效应物,所以本发明抑制剂可以药用组合物用以供人用或兽用,其中 Raf 激酶通路的抑制适用于例如治疗由 Raf 激酶介导的肿瘤和 / 或癌细胞生长。具体而言,所述化合物可用于治疗患有例如实体瘤的个体,因为这些癌症的进展依赖于 Ras 蛋白信号转导级联,因此对通过抑制 Raf 激酶活性来阻断该级联的治疗敏感。因此,本发明化合物可用于治疗癌症,例如:癌 (例如肺癌、胰腺癌、甲状腺癌、膀胱癌或结肠癌)、髓样病症 (例如髓样白血病) 或腺瘤 (例如绒毛状结肠腺瘤)。

[0308] 另一方面,本发明提供了在需要此类治疗或预防的个体中治疗或预防 Raf 激酶 - 相关疾病的方法,它包括给予所述个体一定量的一或多种本发明化合物以及与之组合的至少一种其它癌症治疗药物,所述量能够有效降低或防止个体中的肿瘤生长。用作组合治疗的多种适当的抗癌药物应当可以在本发明方法中使用。的确,本发明包括但不限于给予多种抗癌药物,例如:诱导细胞凋亡的药物;多核苷酸 (例如核酶);多肽类 (例如酶类);药物;生物学模拟物;生物碱类;烷基化剂;抗肿瘤抗生素类;抗代谢物;激素类;铂化合物;与抗癌药物、毒素和 / 或放射性核素共轭的单克隆抗体;生物学响应调节剂 (例如,干扰素类 [例如, IFN- α 等] 和白介素类 [例如, IL-2, 等] 等);过继性免疫治疗成分;造血生长因子;诱导肿瘤细胞分化的成分 (例如,全反式维 A 酸等);基因治疗剂;反义治疗剂和核酸;肿瘤疫苗;血管生成抑制剂等。适当的能够与本发明所公开的化合物联合用药的化疗化合物和抗癌疗法的多种其它实例是本领域技术人员所已知的。

[0309] 另一方面,能够与本发明化合物组合使用的抗癌药物包括能够诱导或刺激细胞凋亡的成分。诱导细胞凋亡的药物包括但不限于激酶抑制剂 (例如,表皮生长因子受体 [EGFR] 激酶抑制剂、血管生长因子受体 [VGFR] 激酶抑制剂、成纤维细胞生长因子受体 [FGFR] 激酶抑制剂、血小板衍生生长因子受体 [PDGFR] 激酶抑制剂和 Bcr-Abl 激酶抑制剂,例如 STI-571、Gleevec 和 Glivec);反义分子;抗体 [例如,赫赛汀 (Herceptin) 和利妥昔单抗 (Rituxan)];抗雌激素药 [例如,雷洛昔芬和他莫昔芬];抗雄激素药 [例如,氟他胺、比卡鲁胺、非那雄胺、氨鲁米特、酮康唑和皮质激素类];环氧酶 2 (COX-2) 抑制剂 [例

如,塞来昔布、美洛昔康、NS-398 和非甾体类抗炎药物 (NSAIDs)];癌症化疗药物[例如,依立替康 (Camptosar)、CPT-11、氟达拉滨 (Fludara)、达卡巴嗪 (DTIC)、地塞米松、米托蒽醌、Mylotarg、VP-16、顺铂、5-FU、多柔比星、多西他赛或紫杉醇];细胞信号分子;神经酰胺类和细胞因子类;星形孢菌素等。

[0310] 在某些实施方案中,本发明的 Raf 抑制剂化合物可以与 MEK、ERK、PI3K、mTOR 的抑制剂或双向 PI3K-mTOR 抑制剂组合使用。另外,该化合物可以与 VEGF、EGFR、FGFR、HER-2、FLT-3 或 HDAC 的抑制剂组合,从而提供治疗某些疾病(包括本文中所述癌症)的组合物。

[0311] 在血液癌症中,例如慢性骨髓性白血病 (CML),染色体易位与组成型激活的 Bcr-Abl 酪氨酸激酶有关。这些罹病患者对 Gleevec(一种小分子酪氨酸激酶抑制剂)有响应,这是由于抑制了 Abl 激酶活性而产生的。然而,很多晚期疾病的患者最初响应于 Gleevec,但是之后由于 Abl 激酶结构域中的赋予抗性的突变而复发。体内研究证明,Bcr-Abl 通过 Raf 激酶通路来发挥其作用。此外,在相同通路中抑制一种以上的激酶提供了对赋予抗性突变的额外保护。因此,在本发明的另一方面,本发明化合物可与至少一种其它药物如 Gleevec 组合使用以治疗血液癌症如慢性骨髓性白血病 (CML),以逆转或防止对至少一种其它药物的抗性。

[0312] 另一方面,所述待治疗癌症的特征在于 Raf 激酶活性的提高,例如,它能够过度表达野生型 b- 或 c-Raf 激酶,或它能够表达激活的突变型 Raf 激酶,例如突变型 b-Raf 激酶。其中已经发现存在突变的 Raf 激酶的癌症包括黑素瘤、结直肠癌、卵巢癌、神经胶质瘤、未分化甲状腺癌、乳头状甲状腺癌、Barrett 食道癌、腺癌、肉瘤、乳癌、肝癌、急性髓性白血病、头颈鳞状细胞癌、肺癌、胃癌、非霍奇金淋巴瘤和胆管癌。突变的 b-Raf 激酶特别普遍存在于多种黑素瘤中。在人类癌症中发现的 b-Raf 中的突变为在激酶结构域中存在的点突变,簇聚在该基因的外显子 11 和 15 中,该基因含有多个调节性磷酸化位点。最常见的突变发生在 b-Raf 中的 V600E 突变。V600E 突变由于基因库核苷酸序列中错误而曾经被称为 V599E。Beeram 等, Journal of Clinical Oncology (2005), 23 (27) :6771-6790 和美国专利申请号 20080176840、20060293340 和 20060079494。在某些实施方案中,本发明因此提供了治疗由突变型 b-Raf (V600E) 介导的疾病的方法。

[0313] 另一方面,可以自患者获取患病组织的样本,例如,由于活检或切片,通过实验确定该组织是否产生了突变型 raf- 激酶,例如突变型 b-Raf 激酶,或是否过度表达野生型 Raf 激酶,例如野生型 b- 或 c-Raf 激酶。如果该实验表明产生了突变型 Raf 激酶或在患病组织中过度产生了 Raf 激酶,则该患者可以通过给予 Raf- 抑制有效量的本文中所述 Raf 抑制剂化合物加以治疗。

[0314] 通过本领域中共知的方法可以对组织样本进行实验。例如, b-Raf 突变可以通过等位基因特异性 PCR、DHPLC、质谱测定,野生型 b- 或 c-Raf 的过度表达通过免疫组织化学、免疫荧光法或 Western 印迹分析进行测定。

[0315] 制剂

[0316] 本文中所述化合物可以为与下列添加剂一起制成的制剂形式(包括药用组合物),例如赋形剂(例如,一或多种赋形剂)、抗氧剂(例如,一或多种抗氧剂)、稳定剂(例如,一或多种稳定剂)、防腐剂(例如,一或多种防腐剂)、pH 添加剂和缓冲剂(例如,一或多种 pH 调节剂和 / 或缓冲剂)、渗透压调节剂(例如,一或多种渗透压调节剂)、增稠剂(例

如,一或多种增稠剂)、混悬剂(例如,一或多种混悬剂)、粘合剂(例如,一或多种粘合剂)、增粘剂(例如,一或多种增粘剂)等,所述化合物可以单独使用或者与其它抗癌药物一起使用,前提是其它成分对于待治疗的特定疾病而言是药学上可接受的。在某些实施方案中,所述制剂可以包括两种或多种本文中所述其它成分的组合(例如,2、3、4、5、6、7、8或更多种其它成分)。在某些实施方案中,所述添加剂包括处理剂和药物传递调节剂和增强剂,例如,磷酸钙、硬脂酸镁、滑石粉、单糖类、双糖类、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、葡萄糖、羟丙基- β -环糊精、聚乙烯吡咯烷酮、低熔点蜡类、离子交换树脂等以及其任何两种或多种的组合。其它适当的可药用赋形剂描述于REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, Mack Pub. Co., New Jersey (1991) 和 REMINGTON, THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 第20版(2003) 和第21版(2005)。

[0317] 某些典型的赋形剂可以包括玉米淀粉、马铃薯淀粉、木薯淀粉、淀粉糊、预胶化淀粉、糖、明胶、天然胶、合成胶、藻酸钠、藻酸、黄芪胶、瓜尔胶、纤维素、乙基纤维素、乙酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、硅酸铝镁、聚乙烯吡咯烷酮、滑石粉、碳酸钙、粉状纤维素、葡聚糖、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、琼脂-琼脂、碳酸钠、交联羧甲基纤维素钠、聚维酮、波拉克林钾、甘醇酸淀粉钠、粘土、硬脂酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸、矿物油、轻质矿物油、甘油、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、其他二元醇、月桂基硫酸钠、氢化植物油、花生油、棉籽油、葵花籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油、大豆油、硬脂酸锌、油酸钠、油酸乙酯、月桂酸乙酯、硅胶及其组合。

[0318] 所述制剂可以根据待治疗的疾病、给药化合物的量、个体状况以及其它变量而改变,它们对于本领域技术人员而言可以根据本文中所述而易于理解。

[0319] 在某些实施方案中,制剂的 pH 可以自约 3.5 至约 9.5,或自约 4.5 至约 7.5,或自约 5.0 至约 7.0,自约 5.5 至约 7.0,自约 6.0 至约 7.0。

[0320] 给药和剂量

[0321] 含有本文中所述的一或多种化合物的制剂可以与一或多种本文中所述的本领域中已知的药物成分结合给药,包括一或多种能够进一步减轻症状发生和/或严重程度和/或其临床表现的其它药物成分以及能够治疗或预防下述疾病的药物成分,或者与其它治疗方法结合使用(例如,在该治疗方法之前、同时或之后使用)。本文中所述制剂可以在一或多种本文中所述药物成分给药之前、同时或之后给药。本文中所述化合物也可以与能够减轻与疾病或治疗方案有关的症状的成分结合给药(例如,在其之前、同时或之后给药)。

[0322] 当本发明化合物作为制剂中的唯一活性药物成分给药时,它们也可以与一或多种癌症治疗中使用的其它成分组合使用。在与本发明化合物组合治疗癌症中使用的代表性的成分包括例如依立替康、拓扑替康、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙、卡铂、顺铂、奥沙利铂、紫杉烷类、替扎他滨、环磷酰胺、长春碱类、伊马替尼(Gleevec)、蒽环类抗癌药、利妥昔单抗、曲妥珠单抗以及其它化疗药物。

[0323] 与本发明化合物组合使用的上述化合物可以以文献中所示治疗量使用: PHYSICIANS' DESK REFERENCE (PDR) 第47版(1993),或此类治疗有效量为本领域技术人员所已知。

[0324] 本发明化合物和其它抗癌药物可以以推荐的最大临床剂量给药,或者以较低的剂

量给药。本发明组合中活性化合物的剂量水平可以改变从而获得需要的治疗响应,这取决于给药途径、疾病的严重程度以及患者的特性和响应。该组合可以以不同组合物的形式给药,或以含有两种成分的单一剂型的形式给药。当组合给药时,治疗成分可以制成不同的组合物,它们可以在相同的时间或不同的时间给药,或者治疗成分可以以单一组合物的形式给药。

[0325] 本领域技术人员可以理解,可以具体指明特定的疾病、不同的药物成分和 / 或其它治疗方案。

[0326] 本文中所述制剂和方法可以单独使用,或者与其它治疗模式(例如,采用本文中所述的其它药物成分的辅助治疗,结合所要求保护的或者本领域技术人员已知的化合物的药物制剂)结合使用(例如,在其之前、同时或之后使用),所述治疗模式可以用于治疗或预防待治疗 / 预防疾病和 / 或给予其它治疗方案或前述组合。例如,与一或多种本文中所述的本领域技术人员已知的其它药物成分和 / 或目前可用的治疗方案的组合应用包括例如手术治疗或放射治疗。本文中使用的术语“其它治疗方案”是指不采用药物成分而治疗 / 预防本文中所述的疾病(例如,手术、放疗等)。当采用药物成分和 / 或其它治疗方案的组合时,它们可以在给予一或多种本文中所述的奎宁环化合物(或其制剂)之前、同时或之后独立实施。

[0327] 与本文中所述制剂的给药结合使用的一或多种其它治疗方案和 / 或其它药物成分的最佳组合可以由主治医师或兽医根据个体情况确定,同时要考虑各种影响具体情况的各种因素,包括本文中所述的那些因素。

[0328] 本文中所述制剂通常以有效量使用,从而获得预期的效果,例如有效治疗或预防待治疗或预防特定疾病的量。所述制剂可以治疗性给药从而获得治疗效果。所述治疗效果是指消除或改善待治疗的所述疾病和 / 或消除或改善与下述疾病有关的一或多种症状,从而使得个体在感觉上或状态上获得改善,尽管个体可能仍然受到所述疾病的困扰。治疗效果也包括中止或延缓疾病的进展,无论是否意识到有所改善。

[0329] 能够获得有效量的给予的制剂的量取决于多种因素,包括例如待治疗的特定疾病、给药的频率、给予的特定制剂、待治疗疾病的严重程度以及个体的年龄、体重和一般健康状况、待治疗个体所发生的副作用等。有效剂量的确定在本领域技术人员的能力范围内,特别是可以根据本文中所述方法确定。剂量也可以采用体内动物模型进行估算。

[0330] 本发明化合物可以以单位剂量制剂的形式通过肠道(例如口服或直肠)、胃肠外(例如舌下)、注射、吸入(例如雾化或喷雾)或局部给药,所述制剂可以含有需要的常规无毒可药用载体、辅助剂和辅料。例如,给药的适当模式包括口服、皮下、透皮、透粘膜、离子导入、静脉内、动脉内、肌内、腹膜内、鼻腔内(例如通过鼻粘膜)、硬膜下、直肠、胃肠道等途径,可以直接给予特定或受影响的器官或组织。如传递至中枢神经系统,可以采用脊柱和硬膜外给药或者给药于脑室。局部给药也可以包括透皮给药的应用,例如透皮贴剂或离子导入装置。本文中使用的术语肠胃外包括皮下注射、静脉内、肌内、膜内注射或输注技术。

[0331] 化合物可以与适合于需要的给药途径的可药用载体、辅助剂和辅料混合。在某些实施方案中,给药途径为口服。在另一些实施方案中,所述制剂适合于口服给药。本文中所述化合物可以以固体形式、液体形式、气雾剂形式给药,或者为下列形式:片剂、丸剂、粉末混合物、胶囊、颗粒剂、注射剂、霜剂、溶液剂、栓剂、灌肠剂、结肠灌洗剂、乳剂、分散剂、食物

预混剂 (food premixes) 和其它适当的形式。给药的途径可以根据待治疗的疾病而改变。给药的其它方法在本领域中是已知的。

[0332] 注射剂 (例如无菌可注射水性或油性混悬液) 可以根据本领域已知方法采用适当的分散剂或润湿剂和混悬剂制备。无菌注射剂也可以为在无毒胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬液, 例如丙二醇溶液。可以使用的可接受的载体和溶剂为水、林格式溶液和等渗氯化钠溶液。另外, 无菌的固化油也常用作溶剂或分散介质。为此, 可以采用任何品牌的固化油, 包括合成的单或双甘油酯。另外, 脂肪酸例如油酸也可以用于制备注射剂。

[0333] 用于直肠给药的栓剂可以通过将药物与适当的非刺激性赋形剂 (例如可可油和聚乙二醇) 混合而制备, 所述赋形剂于室温下为固体但是在直肠温度下为液体, 因此可以在直肠内融化并释放出药物。

[0334] 用于口服给药的固体剂型可包括胶囊、片剂、丸剂、粉末和颗粒。在这些固体剂型中, 该活性化合物可与至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖或淀粉混合。这些剂型也可含有除惰性稀释剂之外的其它物质, 例如润滑剂, 如硬脂酸镁。就胶囊、片剂和丸剂而言, 这些剂型还可含有缓冲剂。片剂和丸剂还可包肠溶衣。

[0335] 用于口服给药的液体剂型可包括含有本领域常用惰性稀释剂如水的可药用乳剂、溶液、混悬液、糖浆和酏剂。这些制剂也可含有佐剂, 如润湿剂、乳化剂和混悬剂、环糊精和甜味剂、调味剂以及芳香剂。

[0336] 本发明化合物还可以以脂质体的形式给药。如本领域所知, 脂质体通常衍生自磷脂类或其他脂质物质。脂质体由分散于水性介质中的单室或多室水合液态晶体形成。可采用能够形成脂质体的任何非毒性、生理学上可接受和可代谢的脂质。除本发明的化合物之外, 脂质体形式的本发明组合物可含有稳定剂、防腐剂、赋形剂等。适当的脂质是天然和合成的磷脂类和磷脂酰胆碱 (卵磷脂)。形成脂质体的方法是本领域已知的。参见例如 Prescott 编辑, 《细胞生物学方法》(Methods in Cell Biology), 第 XIV 卷, Academic Press, 纽约, N. W., 第 33 页以及下文 (1976)。

[0337] 化合物可以以前药的形式给药。适当的前药制剂包括但不限于本发明化合物的肽共轭物和本发明化合物的酯。关于适当的前药的进一步讨论可以参见: H. Bundgaard, DESIGN OF PRODRUGS, New York: Elsevier, 1985; R. Silverman, THE ORGANIC CHEMISTRY OF DRUG DESIGN AND DRUG ACTION, Boston: Elsevier, 2004; R. L. Juliano (编辑), BIOLOGICAL APPROACHES TO THE CONTROLLED DELIVERY OF DRUGS (Annals of the New York Academy of Sciences, v. 507), New York: New York Academy of Sciences, 1987; E. B. Roche (编辑), DESIGN OF BIOPHARMACEUTICAL PROPERTIES THROUGH PRODRUGS AND ANALOGS (由 Medicinal Chemistry Section, APhA Academy of Pharmaceutical Sciences 赞助的专题研讨会, 1976 年 11 月全国会议, Orlando, Florida), Washington: The Academy, 1977。在某些变通方法中, 化合物可以以可药用酯的形式给药。

[0338] 制剂的给药频率和持续时间取决于待治疗的疾病、个体的情况等。制剂可以以一或多次的方式给药于个体, 例如 2、3、4、5、10、15、20 次或更多次。制剂可以例如每天一次给药于个体, 每天 2 次, 每天 3 次或者每天多于 3 次。制剂也可以例如每天少于一次给药于个体, 例如每隔一天给药一次, 每隔 2 天一次、每周一次或更少的频率。制剂可以以几天、几周

或几个月的周期给药。

[0339] 可与载体材料组合产生单一剂量形式的活性成分的量取决于给予活性成分的宿主和具体给药方式。然而,应理解的是,对任何具体患者的特定剂量水平将取决于多种因素,包括所用特定化合物的活性、年龄、体重、体表面积、体重指数 (BMI)、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄速率、药物组合以及经历治疗的具体疾病的种类、进程和严重性。所选择的药物单位剂量通常是制备好并通过给药从而在血液、组织、器官或机体其它靶位置中获得预计的药物终浓度。给定情况的治疗有效量可通过常规试验容易地确定,并在普通临床医生的技术和判断力的范围内。

[0340] 可以使用的剂量的实例为剂量范围在约 $0.1 \mu\text{g/kg}$ 至约 300mg/kg 体重的治疗有效量,或约 $1.0 \mu\text{g/kg}$ 至约 40mg/kg 体重,或约 $1.0 \mu\text{g/kg}$ 至约 20mg/kg 体重,或约 $1.0 \mu\text{g/kg}$ 至约 10mg/kg 体重,或约 $10.0 \mu\text{g/kg}$ 至约 10mg/kg 体重,或约 $100 \mu\text{g/kg}$ 至约 10mg/kg 体重,或约 1.0mg/kg 至约 10mg/kg 体重,或约 10mg/kg 至约 100mg/kg 体重,或约 50mg/kg 至约 150mg/kg 体重,或约 100mg/kg 至约 200mg/kg 体重,或约 150mg/kg 至约 250mg/kg 体重,或约 200mg/kg 至约 300mg/kg 体重,或约 250mg/kg 至约 300mg/kg 体重。可以使用的其它剂量为约 0.01mg/kg 体重,约 0.1mg/kg 体重,约 1mg/kg 体重,约 10mg/kg 体重,约 20mg/kg 体重,约 30mg/kg 体重,约 40mg/kg 体重,约 50mg/kg 体重,约 75mg/kg 体重,约 100mg/kg 体重,约 125mg/kg 体重,约 150mg/kg 体重,约 175mg/kg 体重,约 200mg/kg 体重,约 225mg/kg 体重,约 250mg/kg 体重,约 275mg/kg 体重,或约 300mg/kg 体重。本发明化合物可以以单一日剂量给药,或者总日剂量可以分为每日 2 次、3 次或 4 次分剂量给药。

[0341] 对于局部应用而言,制剂可以例如以每 24 小时透皮给予约 5mg 至约 100mg 的剂量给药。对于 IV 给药而言,制剂可以例如每天自约 0.1mg 至约每天 500mg 的剂量给药,通常约 1 至约 200mg/天 。对于口服给药而言,制剂可以例如每天自约 1mg 至约每天 1500mg 的剂量给药,通常约 5 至约 250mg/天 。

[0342] 当采用其它活性成分与本发明化合物组合时,所述其它活性成分通常可以以 PHYSICIANS' DESK REFERENCE (PDR) 第 53 版 (1999) 中所述治疗量使用,或此类治疗有效量是本领域技术人员所已知的。

[0343] 本发明化合物和其它治疗活性成分可以以推荐的最大临床剂量或较低剂量给药。本发明制剂中活性化合物的剂量水平可以改变从而获得需要的治疗响应,所述改变取决于给药途径、疾病的严重性以及个体的响应。当与其它药物成分组合给药时,所述药物成分可以制成不同的制剂,这些制剂可以在相同的时间或者不同的时间给予,或者所述药物成分可以作为单一制剂给药。

[0344] 试剂盒

[0345] 本发明也提供了用于治疗或预防由 Raf 激酶介导的疾病的生产的商品和试剂盒。生产的商品可以包括贴有标签的容器。适当的容器包括例如瓶、安瓿和试管。该容器可以由各种材料制成,例如玻璃或塑料。该容器可以盛装含有活性成分的制剂,所述成分能够有效治疗或预防由 Raf 激酶介导的疾病。制剂中的活性成分为一或多种本发明化合物。容器上的标签可以简要说明该制剂用于治疗或抑制由 Raf 激酶介导的疾病,也可以说明体外或体内的用法,例如本文中所述的那些。

[0346] 本发明也提供了含有任一或多种本发明化合物的试剂盒。在某些实施方案中,

本发明的试剂盒包括上述容器。在另一些实施方案中,本发明的试剂盒包括上述容器以及含有缓冲液的第二种容器。它也可以包括对商业和使用者角度而言所需要的其它材料,包括其它缓冲剂、稀释剂、滤器、针头、注射器和实施本文中所述任何方法的产品说明书。

[0347] 另一方面,所述试剂盒可以在本文中所述任何方法中使用,包括例如治疗患有由 Raf 激酶介导或以其为特征的一或多种疾病的个体,或者用于治疗一或多种此类疾病。

[0348] 在某些实施方案中,所述试剂盒可以包括本文中所公开的至少一个制剂的剂量。试剂盒也可以包括传递该制剂的装置。

[0349] 所述试剂盒中可以包括与本文中所述制剂组合使用的其它药物成分。在某些变通方法中,所述药物成分可以是一或多种抗癌药物。这些成分可以为独立的形式,或者与本发明化合物混合,前提是此类混合不会降低所述药物成分或本文中所述制剂的效能,并且适合于给药途径。同样,所述试剂盒可以包括用于辅助治疗的其它成分或技术人员已知的能够有效治疗或预防本文中所述疾病的其它成分。

[0350] 所述试剂盒可以任选包括适当的说明书,用于说明制剂的制备和给药、制剂的副作用以及任何其它相关信息。说明书可以为任何适当的形式,包括但不限于印刷物、录像带、电脑可读取碟片、光碟或互联网说明。

[0351] 在本发明的另一方面,提供了治疗患有或易于患有本文中所述疾病的试剂盒,它包括含有本文中所公开的组合物剂量的第一种容器及其使用说明。该容器可以是本领域中任何已知的容器,适合于储存和传递静脉内制剂。在某些实施方案中,该试剂盒还包括第二种容器,它含有可药用的载体、稀释剂、辅助剂等,用于制备给药于个体的制剂。

[0352] 也提供含有足够剂量的本文中所述化合物(包括其制剂)的试剂盒,从而在一段延长的时间内为个体提供有效的治疗,例如 1-3 天、1-5 天、1 周、2 周、3 周、4 周、6 周、8 周、3 个月、4 个月、5 个月、6 个月、7 个月、8 个月、9 个月或更长时间。

[0353] 试剂盒也可以包括多个剂量的制剂以及使用说明,以足够储存和药学应用的量包装,所述药学应用例如医院药房和药店。

[0354] 试剂盒可以包括以单位剂型或多次使用形式包装的本文中所述组合物。试剂盒也可以包括多个单位的单位剂型。

[0355] 在某些实施方案中,提供了单位剂型的本文中所述制剂。在其它实施方案中,制剂可以为多剂量形式(例如泡罩包装等)。

[0356] 本发明还涉及本发明化合物的制备方法以及用于此方法的合成中间体,详述如下。

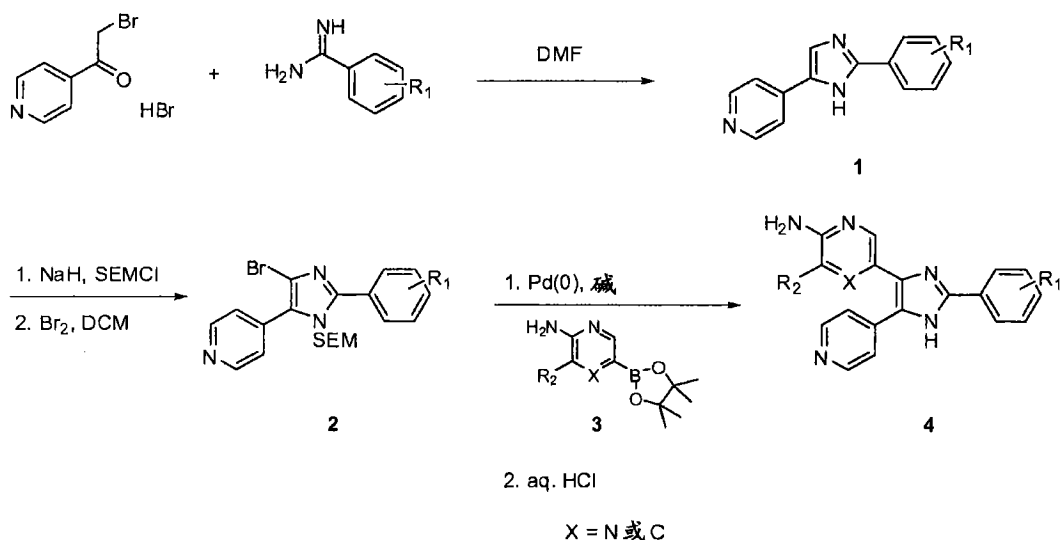
[0357] 合成方法

[0358] 本发明化合物可以采用本领域技术人员所熟知的多种方法制备。下面的论述用于阐明某些可用于合成本发明化合物的不同方法。然而,这些论述不应当限定用于制备本发明化合物的反应或反应顺序的范围。

[0359] 对于具有如 4 所示的通用结构的化合物而言,可以采用下列合成方法:

[0360] 方法 A

[0361]

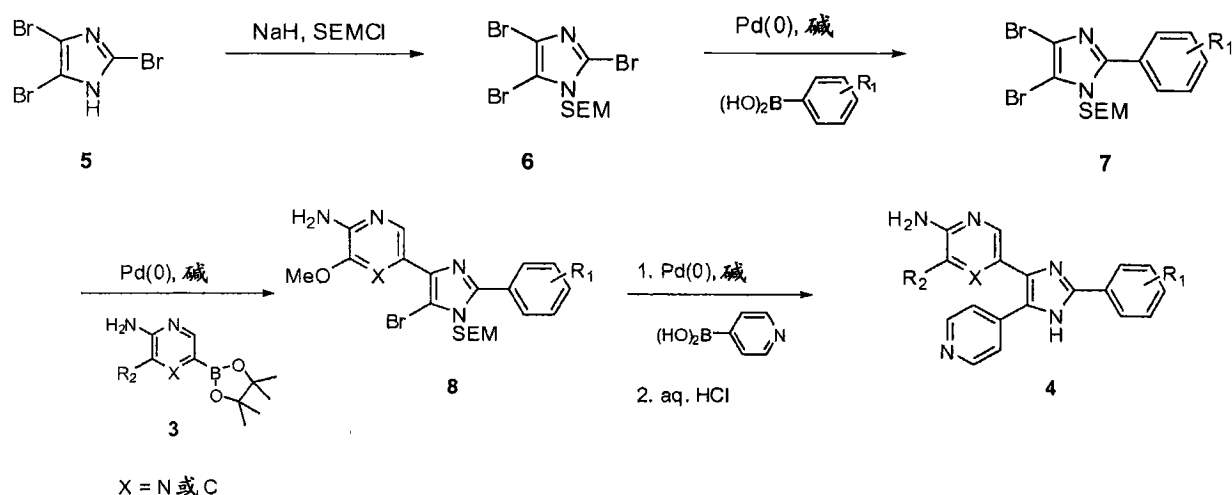


[0362] 通过溴代酮和取代的苄胺之间的缩合反应获得二取代的咪唑 1。通过常规的 SEM 保护和溴化获得溴代咪唑 2，为区域异构体的混合物。采用取代的氨基吡啶或嘧啶硼酸酯 3 进行 Suzuki 交联偶合并最后进行去保护，获得三取代的咪唑 4。咪唑氮的保护不仅仅限于 SEM 基团；也可以采用其它保护基团（参见 Greene 和 Wuts 的有机合成中保护基团 (PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS)，第 2 版，John Wiley & Sons）。

[0363] 获得由 4 所代表的类似物的另一种可选择的方法在方法 B 中表述。

[0364] 方法 B

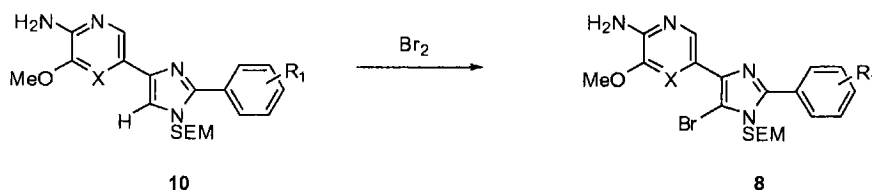
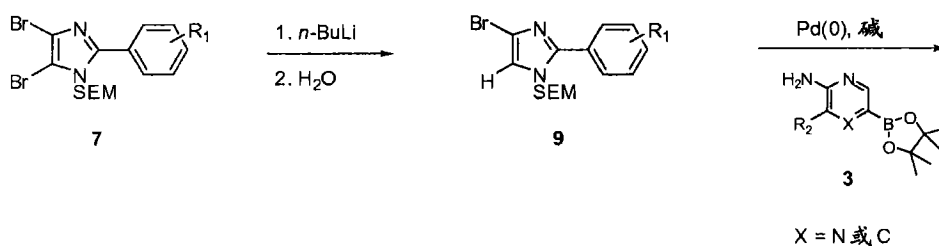
[0365]



[0366] SEM 保护的 2,4,5-三溴代咪唑 6 可以根据 Suzuki 交联偶合反应选择性地地进行 C-2 芳基化 (Revesz, L.; Bonne, E.; Makavou, P. Tetrahedron Letters, 1998, 39, 5171.), 获得取代的二溴代咪唑 7。采用硼酸酯 3 进行第二次 Suzuki 交联偶合获得单溴化咪唑 8，为区域异构体的混合物。采用 4-吡啶基硼酸进行最后一步交联偶合并进行 SEM 去保护，获得三取代的咪唑 4。在此路线中所述的 Suzuki 交联偶合通常可以采用相应的 Stille 反应代替，其中硼酸酯或硼酸采用相应的锡烷代替。

[0367] 包括了自二溴代咪唑 7 至单溴化咪唑 8 的更迂回的路径的方法 B 的变通方法表述如下。

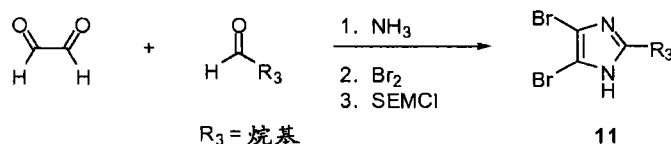
[0368]



[0369] 通过 SEM 保护基团的直接锂化, 获得相应的单溴代咪唑 9。交联偶合反应后, 将 10 中未取代的 C-5 位进行溴化反应, 获得共同中间体 8。

[0370] 方法 B 不仅限于 C-2 芳基咪唑。例如, 对于 C-2 烷基咪唑而言, 可以采用下列反应顺序, 获得关键中间体 11, 然后进行方法 B 的其余部分。

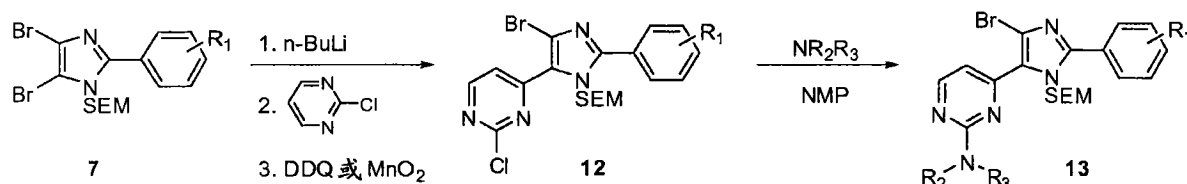
[0371]



[0372] 可以采用方法 C 进行 C-5 嘧啶基咪唑例如 12 的官能化, 这是通用方法 (Bursavich, M. G. ; Lombardi, S. ; Gilbert, A. M. Organic Letters, 2005, 4113.)。

[0373] 方法 C

[0374]

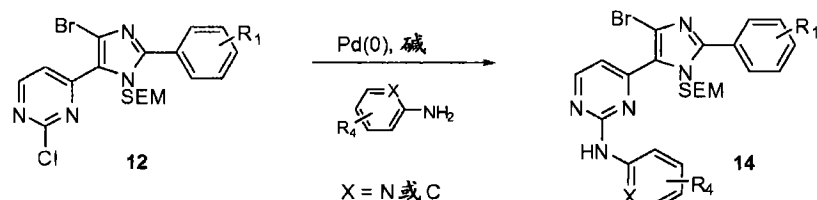


[0375] 通过 1 当量的 n-BuLi 处理, 随后采用 2-氯代嘧啶处理, 使得二溴代咪唑 7 单锂化, 从而获得二氢氯嘧啶加合物, 将其采用 DDQ 或 MnO₂ 氧化, 获得 4-溴-5-(2-氯代嘧啶-3-基)咪唑 12。采用简单的伯胺和仲胺代替氯代基团, 获得氨基取代的嘧啶, 如 13 所示。也可以采用 2-甲基硫代嘧啶代替 (Itami, K. ; Yamazaki, D. ; Yoshida, J. JACS, 2004, 126, 15396.)。对胺替代反应而言, 所述硫代甲基基团可以容易地被氧化为砜或亚砜。13 的进一步加工可以根据方法 A 完成。

[0376] 相反, 在方法 D 中, 在 Buchwald 条件下, 氯代嘧啶 12 可以与苯胺和氨基杂环偶合, 获得具有通用结构 14 的取代的嘧啶。随后的交联偶合和去保护可以根据前面方法 A 进行。

[0377] 方法 D

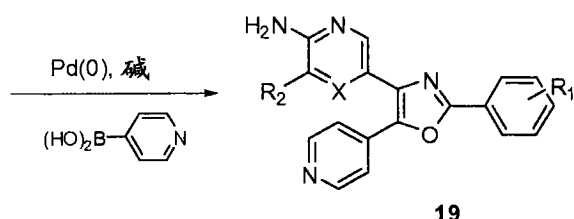
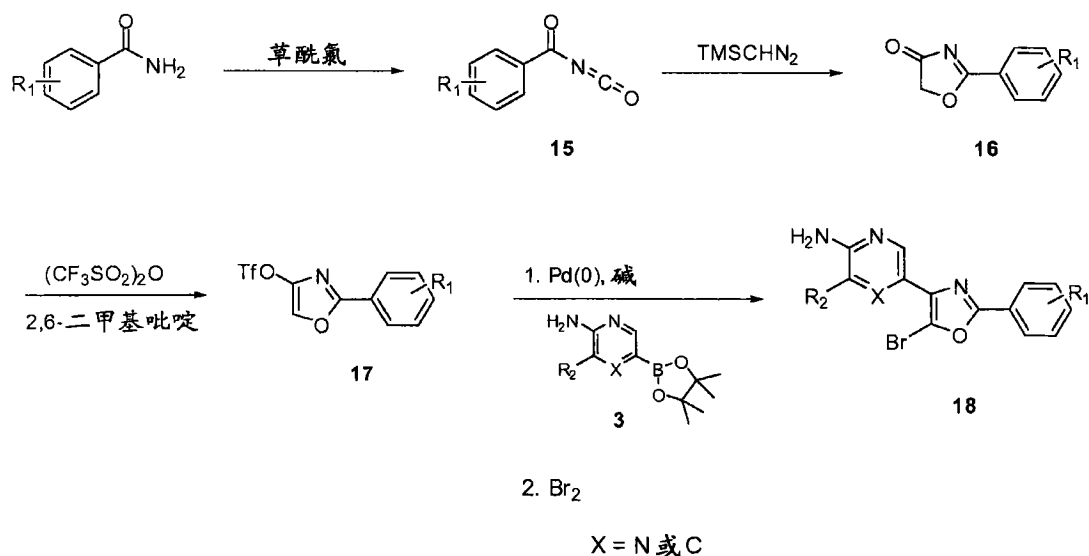
[0378]



[0379] 对于具有如 19 所示的通用结构的 **噁唑**而言,可以采用方法 E 所示的合成方法。

[0380] 方法 E

[0381]

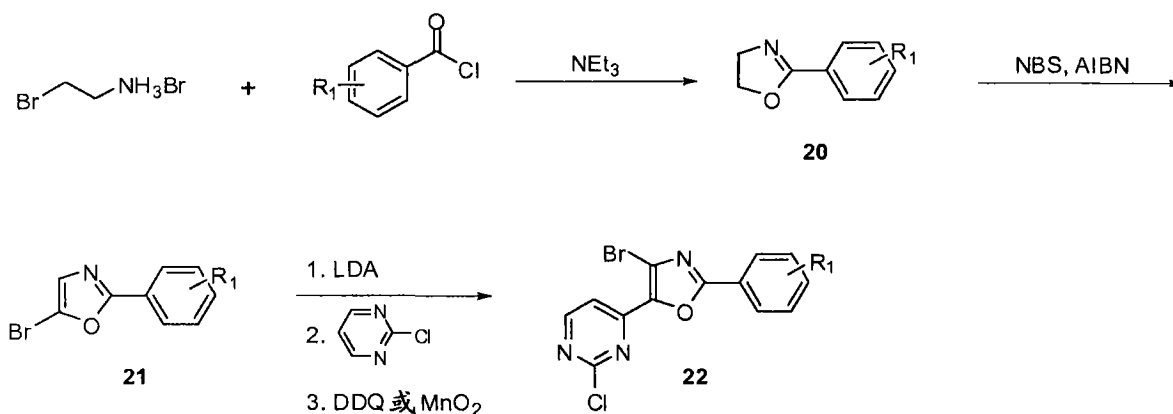


[0382] 采用草酰氯处理苄胺,获得乙酰异氰酸酯 15 (McGrew, L. A. ;Sweeny, W. ; Campbell, T. W. ;Foldi, V. S. J. Org. Chem. 1964, 29, 3002),随后将其与 TMSCHN_2 反应,获得 **噁唑酮** 16 (Hari, Y. ;Iguchi, T. ;Aoyama, T. Synthesis 2004, 1359)。暴露于三氟甲磺酸酐,获得偶合配对物 17。随后进行 Suzuki 反应 (Flegeau, E. F. ;Popkin, M. E. ;Greaney, M. F. Org. Lett. 2006, 8, 2495),并且剩余的未取代的 C-5 位进行溴化反应,获得 18。采用 4-吡啶基硼酸进行 Suzuki 交联偶合反应,完成 19 的最后加工。**噁唑**区域异构体的转化可以通过简单逆转交联偶合反应的顺序而完成。

[0383] 为了获得如中间体 20 所示的 C-5 嘧啶基 **噁唑**,可以采用方法 F 中所述反应流程。

[0384] 方法 F

[0385]



[0386] 前体 噁唑啉 20 可以通过采用 2- 溴乙基胺氢溴酸盐处理芳基酰氯进行制备 (Kajima, C. ;Arao, H. Synthesis 1989,873)。在 AIBN 存在下,采用 NBS 可以同时进行了氧化和溴化反应,得到 21。采用 LDA 去质子化,使得卤素迁移 (Stanetty, P. ;Spina, M. ; Mihovilovic, M. D. Synthesis 2005,1433),随后通过加合 2- 氯代吡啶和氧化,获得 C-5 吡啶基 噁唑 22。进一步加工可以采用方法 A 完成。

[0387] 制备性分离可以如下进行:采用 CombiFlash Rf 系统 (Teledyne Isco Inc. Lincoln, NE) 以及 RediSep 正相硅胶快速柱 (4g-120g, 35-70 微米粒径;Teledyne Isco Inc.) ;或通过快速柱色谱层析,采用硅胶 (230-400 目) 填料;或者通过 HPLC,采用 Waters 2767 Sample Manager, C-18 反相柱, 30×50 mm, 流速 75mL/min。CombiFlash 系统和快速柱色谱层析中采用的常规溶剂为二氯甲烷、甲醇、乙酸乙酯、己烷、丙酮、氨水 (或氢氧化铵) 和三乙胺。反相 HPLC 中采用的常规溶剂是含有 0.1% 三氟乙酸的不同浓度的乙腈和水。

[0388] 在 Creator 或 Initiator 微波系统 (Biotage, Charlottesville, VA) 中进行微波反应。

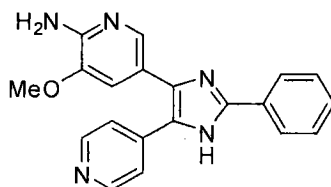
实施例

[0389] 通过参考下列实施例,可以很容易理解本发明,提供这些实施例是为了说明本发明,而非用于限制本发明。

[0390] 实施例 1

[0391] 3- 甲氧基 -5-(2- 苯基 -5-(吡啶 -4- 基)-1H- 咪唑 -4- 基) 吡啶 -2- 胺

[0392]



[0393] 步骤 1. 制备 4-(2- 苯基 -1H- 咪唑 -4- 基) 吡啶 : 于 0℃, 将 2- 溴 -1-(吡啶 -4- 基) 乙酮氢溴酸盐 (6. 4g, 23mmol) 逐份加至苄脒 (11. 2g, 93mmol) 的无水 DMF (50mL) 溶液中, 维持内部温度 < 5℃, 用 2h 将搅拌的反应物温热至 rt, 然后加热至 40℃ 16h, 将粗品反应物倾至饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (600mL), 用 EtOAc 分配并萃取 (3×300mL), 干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机层并蒸发, 得到的粗品残留物经快速色谱纯化 (SiO₂, 100 : 0-90 : 10DCM-MeOH), 得到 3. 68g (72%) 4-(2- 苯基 -1H- 咪唑 -4- 基) 吡啶 ;¹H NMR(CDCl₃) δ 9. 73(宽的 s, 1H),

8.61(d, J = 6.0, 1.2Hz, 2H), 7.91(d, J = 8.0, 1.6Hz, 2H), 7.77(d, J = 6.0, 1.2Hz, 2H), 7.57(s, 1H), 7.48(m, 3H)。

[0394] 步骤2. 制备 4-(2-苯基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)吡啶: 于 0℃, 将 60% 氢化钠 (200mg, 5.0mmol) 缓慢加至 4-(2-苯基-1H-咪唑-4-基)吡啶 (1.0g, 4.5mmol; 实施例 1, 步骤 1) 的无水 DMF (5mL) 的溶液中, 于 rt 搅拌反应混合物 1h, 再冷却至 0℃, 加入 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯化物 (SEM 氯化物; 0.88mL, 0.83g, 5.0mmol), 于 10℃ 搅拌反应物 2h, 用水 (40mL) 淬灭, 用 EtOAc 分配并萃取混合物 (3×60mL), 合并有机层, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。得到的残留物经快速色谱纯化 (SiO₂, 100 : 0-90 : 10 DCM-MeOH), 得到 1.2g (75%) 4-(2-苯基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)吡啶; ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.61(d, J = 6.0, 1.2Hz, 2H), 7.81(d, J = 8.0, 1.6Hz, 2H), 7.74(d, J = 6.0, 1.2Hz, 2H), 7.58(s, 1H), 7.49(m, 3H), 5.30(s, 2H), 3.60(t, J = 8.0Hz, 2H), 0.94(t, J = 8.0Hz, 2H), 0.00(s, 9H)。

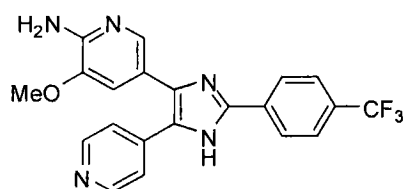
[0395] 步骤3. 制备 4-(5-溴-2-苯基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)吡啶: 于 0℃, 将溴 (0.2mL, 3.8mmol) 缓慢加至 4-(2-苯基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)吡啶 (1.2g, 3.41mmol; 实施例 1, 步骤 2) 的无水 DCM 溶液中, 随后加入饱和的 Na₂CO₃ 水溶液 (40mL), 然后于 rt 搅拌反应混合物 16h, 然后使反应物分配并分离各层。水相用 EtOAc 萃取 (2×20mL), 干燥合并的有机相 (Na₂SO₄), 得到的残留物经快速色谱纯化 (SiO₂, 100 : 0-90 : 10 DCM-MeOH), 得到 1.06g (72%) 4-(5-溴-2-苯基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)吡啶; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.62-8.70(m, 2H), 7.78-8.05(m, 2H), 7.77-7.86(m, 2H), 7.45-7.54(m, 3H), 5.37(s, 2H), 3.60-3.70(m, 2H), 0.92-1.02(m, 2H), 0.003(s, 9H)。

[0396] 步骤4. 制备 3-甲氧基-5-(2-苯基-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)吡啶-2-胺: 向 4-(5-溴-2-苯基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)吡啶 (620mg, 1.4mmol; 实施例 1, 步骤 3)、3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-胺 (570mg, 2.3mmol, 实施例 17, 步骤 3) 和 2.0M Na₂CO₃ 水溶液 (2mL, 4mmol) 的 DME (8mL) 混合物中通入 Ar 3min, 加入 Pd(dppf)Cl₂-DCM (34mg, 0.04mmol), 再向反应混合物中通入 Ar 5min, 然后于 Ar 环境中将反应混合物加热并保持于 90℃ 18h, 使反应物冷却至 rt 并浓缩, 得到的残留物悬浮于 EtOAc (15mL), 通过注射滤器, 浓缩滤液, 用 3M HCl 含水溶液 (6mL) 处理, 于 60℃ 加热 2h, 使反应物冷却至 rt 并真空浓缩, 得到的残留物经反相 HPLC 纯化, 冷冻干燥得到 160mg (33%) 3-甲氧基-5-(2-苯基-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)吡啶-2-胺, 为 TFA 盐; LCMS(m/z) : 344.2(MH⁺); t_R = 0.46min; ¹H NMR (CD₃OD) δ 3.88(s, 3H), 6.22(br s, 2H), 7.16(m, 1H), 7.38(t, J = 7.2Hz, 1H), 7.47(t, J = 7.2Hz, 2H), 7.61(m, 2H), 7.67(m, 1H), 8.05(d, J = 6.0Hz, 2H), 8.48(d, J = 6.0Hz, 2H)。

[0397] 实施例 2

[0398] 3-甲氧基-5-(5-(吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-4-基)吡啶-2-胺

[0399]



[0400] 步骤 1. 制备 2,4,5-三溴-1-((2-((三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺: 向干燥的 500mL 圆底烧瓶中加入 2,4,5-三溴咪唑 (20.0g, 65.62mmol) 和无水 DMF (100mL), 将得到的溶液冷却至 0℃, 在控制内部温度低于 10℃ 的条件下逐份向该冷溶液中加入 NaH (60% 矿物油分散液, 2.80g, 70.0mmol), 气体产生。加入后, 除去冷浴, 于室温搅拌产生的混合物 30 分钟, 将反应混合物再冷却至 0℃, 通过注射器用 30 分钟加入 SEM 氯化物 (12.2mL, 69.5mmol), 于 0℃ 搅拌反应物 30 分钟并于室温再搅拌 30 分钟。经 LCMS 检测反应完成, 使混合物分配于 EtOAc (150mL) 和水 (300mL) 之间, 分离各层。依次用 NaCl 稀水溶液 (5% w/w, 2×) 和盐水 (100mL) 洗涤合并的有机相, 干燥 (Na₂SO₄), 浓缩, 获得黄色固体。将该粗品物质在热石油醚 (30mL) 中重结晶, 于 0℃ 从母液中回收固体。用石油醚 (30mL) 洗涤产物并于真空干燥, 得到 2,4,5-三溴-1-((2-((三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑 (26.3g, 92% 收率): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.31 (s, 2H), 3.59 (t, J = 7.2Hz, 2H), 0.92 (t, J = 7.2Hz, 2H), -0.01 (s, 9H, -Si(CH₃)₃)。

[0401] 步骤 2. 制备 4,5-二溴-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1-((2-((三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺: 向 2,4,5-三溴-1-((2-((三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑 (10.2g, 23.5mmol)、4-(三氟甲基)苯基硼酸 (5.4g, 28.4mmol) 和 2.0M 碳酸钠水溶液 (20mL, 40mmol) 的 DME (70mL) 混合物中通入 Ar。一次性加入 Pd(PPh₃)₄ (746mg, 0.65mmol), 再次向反应混合物中通入 Ar, 然后加热至 95℃ 16h。LCMS 表明仅 70% 转化。再加入 4-(三氟甲基)苯基硼酸 (2.0g, 10.5mmol), 保持反应物于 95℃ 24h, 使反应物冷却至 rt, 然后在水和 EtOAc 之间分配, 分离水层, 用 EtOAc 萃取 (2×), 然后干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机相, 浓缩并吸附于硅胶, 经快速色谱纯化 (SiO₂; 100 : 0-50 : 50 己烷-EtOAc), 得到 9.9g (19.3mmol, 82%) 4,5-二溴-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1-((2-((三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺: LCMS (m/z) : 500.9 (MH⁺); t_R = 1.33min; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, J = 9.0Hz, 2H), 7.72 (d, J = 9.0Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.74 (t, J = 7.2Hz, 2H), 0.99 (t, J = 7.2Hz, 2H), 0.03 (s, 9H)。

[0402] 步骤 3. 制备 5-(5-溴-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1-((2-((三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-基)-吡啶-2-胺: 向 4,5-二溴-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1-((2-((三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑 (730mg, 1.5mmol) 和 3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-胺 (400mg, 1.6mmol; 实施例 17, 步骤 3) 和 2.0M Na₂CO₃ 水溶液 (3mL, 6.0mmol) 在 DME (10mL) 中的混合物中通入 Ar 3min。加入 Pd(PPh₃)₄ (65mg, 0.055mmol), 将反应物加热至 100℃ 20h, 使反应物冷却至 rt 并分配各相。分离有机部分并浓缩, 产生的残留物粗品经快速色谱纯化 (SiO₂; 80 : 20-0 : 100 己烷-EtOAc), 得到 640mg (1.2mmol, 80%) 5-(5-溴-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1-((2-((三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-基)-吡啶-2-胺: LCMS (m/z) : 545.0 (MH⁺), t_R = 1.02min。

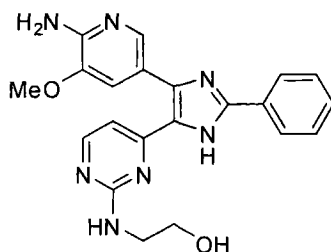
[0403] 步骤 4. 制备 3-甲氧基-5-(5-(吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪

唑-4-基)吡啶-2-胺;向5-(5-溴-2-(4-三氟甲基)苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺(420mg,0.77mmol)、吡啶-4-基硼酸(186mg,1.54mmol)和2.0M Na₂CO₃水溶液(2mL,4.0mmol)的DME(8mL)混合物中通入Ar 3min,加入Pd(PPh₃)₄(78mg,0.067mmol),在微波反应器中于110℃照射反应物20min,使反应物冷却至rt,分配各相,分离有机部分,浓缩,得到的残留物于60℃用4M HCl水溶液处理2h,使反应物冷却至rt,直接经反相HPLC纯化,然后冷冻干燥,得到96mg目标化合物,为TFA盐;LCMS(m/z):412.0(MH⁺), t_R = 0.61min。 ¹H NMR(400MHz, CD₃OD);8.67(d, J = 6.8Hz, 2H);8.29(d, J = 6.8Hz, 2H);8.26(d, J = 8.0Hz, 2H);7.84(d, J = 8.0Hz, 2H);7.78(s, 1H);7.60(s, 1H);4.02(s, 3H)。

[0404] 实施例3

[0405] 2-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-苯基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)乙醇

[0406]



[0407] 步骤1. 制备4-(4-溴-2-苯基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-氯代嘧啶:于-78℃,将n-BuLi(2.2M的己烷溶液,3.1mL,6.8mmol)滴加至搅拌的4,5-二溴-2-苯基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑溶液(2.9g,6.8mmol;根据与实施例2,步骤2-3类似的方法制备),将反应物维持在-78℃45min,然后一次性加入2-氯代嘧啶(0.884g,7.72mmol),然后用20min将反应物温热至-40℃,于-40℃加入THF/H₂O(3mL/0.2mL)将反应物淬灭,产生的混合物用20min温热至5℃,将混合物冷却至-40℃,加入DDQ(1.86g,8.19mmol)的THF(5mL)溶液,得到的反应物用50min温热至10℃,依次加入3.0M NaOH(20mL,60mmol)和水(60mL),于室温将得到的混合物搅拌10min,使各层分配,然后分离。用盐水(30mL)洗涤有机部分,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。得到的残留物经快速色谱纯化(SiO₂,100:0-70:30己烷-EtOAc),得到2.70g(85%)4-(4-溴-2-苯基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-氯代嘧啶;LCMS(m/z):466.8(MH⁺), t_R = 1.33min; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.66(AB, J = 5.2Hz, 2H), 7.98(AB, J = 5.2Hz, 2H), 7.70-7.80(m, 2H), 7.42-7.56(m, 3H), 5.77(s, 2H), 3.34-3.40(m, 2H), 0.72-0.77(m, 2H), -0.12(s, 9H)。

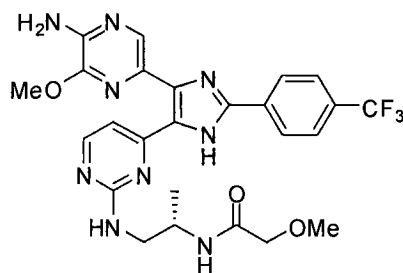
[0408] 步骤2. 制备2-(4-(4-溴-2-苯基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)乙醇:将4-(4-溴-2-苯基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-氯代嘧啶(145mg,0.31mmol;实施例3,步骤1)和乙醇胺(0.30mL,4.97mmol)的无水NMP(1mL)的溶液于120℃加热1h,使反应物冷却至rt,加入水(5mL),离心产生的悬浮液,用水洗涤残留固体,真空干燥,得到150mg(98%)2-(4-(4-溴-2-苯基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)乙醇;LCMS(m/z):492.0(MH⁺), t_R = 0.96min。

[0409] 步骤3. 制备 2-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-苯基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)乙醇: 向 2-(4-(4-溴-2-苯基-1-((2-三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)乙醇 (38mg, 0.08mmol; 实施例 3, 步骤 2)、3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-胺 (0.39M 的 1,4-二氧六环溶液, 0.51mL, 0.2mmol) 和 2.0M Na_2CO_3 水溶液 (1mL, 1mmol) 的 DME (1.2mL) 混合物中通入 Ar, 一次性加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (27mg, 0.023mmol), 再次向反应混合物中通入 Ar 并密封。于微波反应器中 115℃ 下照射反应物 20min, 使反应物冷却至 rt, 在 EtOAc (2mL) 和饱和的 Na_2CO_3 水溶液 (1mL) 间分配, 分离各层并用盐水 (1mL) 洗涤有机相, 干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩, 得到的残留物用乙醇 (1mL) 和浓 HCl (0.2mL) 处理, 加热至 60℃ 1h。冷却至 rt 后, 将反应物真空浓缩, 得到的残留物经反相 HPLC 纯化, 冷冻干燥后, 得到 19mg 2-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-苯基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)乙醇, 为 TFA 盐: LCMS(m/z): 404.1 (MH^+), $t_R = 0.54\text{min}$ 。

[0410] 实施例 4

[0411] (S)-N-(1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

[0412]



[0413] 步骤1. 制备 4-(4-溴-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-氯代嘧啶: 于 Ar 环境中将 4,5-二溴-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑 (1.0g, 2.0mmol, 实施例 2, 步骤 2) 的无水 THF (10mL) 溶液冷却至 -78℃, 滴加 n-BuLi (1.0 mL, 2.5M 的己烷溶液, 2.5mmol), 然后将反应物保持温度低于 -70℃ 45min。于 -78℃ 滴加 2-氯代嘧啶 (0.29g, 2.5mmol) 的无水 THF (2mL) 溶液, 加入完毕后, 用 25min 将反应物温热至 -40℃, 于 -40℃ 保持 20min, 然后将在盐水-冰浴中反应物温热至 -5℃, 用水 (30mL) 淬灭, 于 rt 搅拌 30min。浓缩反应混合物, 分配于 EtOAc 和水之间。分离有机相, 干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩, 得到的残留物经快速色谱进一步纯化 (SiO_2 , 100 : 0-20 : 80, 己烷-EtOAc), 得到 1.1g (2.05mmol, 82%) 的 6-(4-溴-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1-((2-三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-氯代-1,6-二氢嘧啶。将 6-(4-溴-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1-((2-三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-氯代-1,6-二氢嘧啶 (410mg, 0.8mmol) 的 EtOAc (20mL) 的溶液用 MnO_2 (920mg, 10.6mmol) 处理, 加热反应混合物至回流并保持 18h, 使反应物冷却至 rt, 通过 Celite 过滤, 用 EtOAc (2×20mL) 洗涤滤饼, 浓缩合并的滤液, 得到 400mg (0.75mmol, 98%) 4-(4-溴-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-氯代嘧啶; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.71 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.77 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 5.77 (s, 2H),

3.49(t, J = 7.5Hz, 2H), 0.83(t, J = 7.5Hz, 2H), 0.01(s, 9H)。

[0414] 步骤2. 制备 (S)-1-(4-(4-溴-2-(4-三氟甲基)苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸叔-丁基酯: 将 4-(4-溴-2-(4-三氟甲基)苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-氯代嘧啶 (4.1g, 7.7mmol) 的无水 NMP (10mL) 溶液依次用 (S)-1-氨基丙-2-基氨基甲酸叔-丁基酯 (1.9g, 11.0mmol; 实施例 23, 步骤 2) 和 Na_2CO_3 (0.82, 7.7mmol) 处理, 得到的混合物加热至 80℃ 4h, 此时经 LCMS 检测反应完成, 冷却至 rt, 加入水, 离心压缩得到的悬浮液, 倾出滤液, 残留固体用水洗涤, 真空干燥, 得到 4.6g (6.9mmol, 90%) 的 (S)-1-(4-(4-溴-2-(4-三氟甲基)苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸叔-丁基酯, 将其用于下一步纯化。

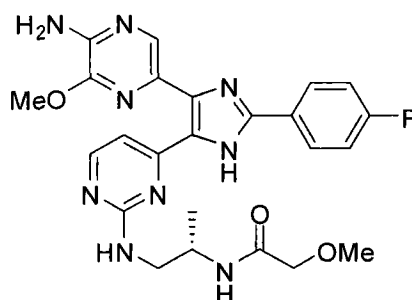
[0415] 步骤3. 制备 (S)-N-(1-(4-(4-溴-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺: 将 (S)-1-(4-(4-溴-2-(4-三氟甲基)苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸叔-丁基酯 (4.7g, 6.9mmol) 的无水乙醇 (8mL) 溶液用 4NHCl 水溶液 (4mL, 16mmol) 处理, 将产生的反应混合物加热至 60℃ 4h, 经判断反应完成后, 将混合物冷却至 rt 并蒸发至干, 得到的残留物无需进一步纯化。将前面的残留物 (2.0g, 4.6mmol) 溶于无水 DCM (60mL), 用二异丙基乙基胺 (DIPEA, 1.0mL, 5.7mmol) 处理, 得到的混合物于 rt 搅拌 5min 至反应物均一。滴加 2-甲氧基乙酰氯 (0.46mL, 4.6mmol) 的无水 DCM (5mL) 溶液, 得到的反应物维持在 rt 4h, 再加入 2-甲氧基乙酰氯 (0.03mL, 0.3mmol) 使反应完全。使反应物分配于 DCM 和水之间, 分离各层, 用 DCM (2×30mL) 萃取水相, 干燥合并的有机层 (Na_2SO_4), 浓缩得到 (S)-N-(1-(4-(4-溴-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺: LCMS (m/z): 513.1 (MH^+), $t_R = 0.88\text{min}$ 。

[0416] 步骤4. 制备 (S)-N-(1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺: 向 20mL 的含有 (S)-N-(1-(4-(4-溴-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺 (0.8g, 1.6mmol)、3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡嗪-2-胺 (0.52g, 3.1mmol, 实施例 18, 步骤 2), 和 2.0M Na_2CO_3 水溶液 (5.0mL, 10.0mmol) 的 DME (17mL) 溶液的微波瓶中通入 Ar 15min, 一次性加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.16g, 0.14mmol), 密封反应瓶, 于 120℃ 在微波反应器中照射 30min, 使反应物冷却至 rt, 放置分配有机相和水相, 分离各层, 水相用 EtOAc 回萃取 (2×), 浓缩合并的有机相, 得到的残留物悬浮于 DMSO (20mL) 中, 通过塑料膜过滤, 滤液经制备性反相 HPLC 纯化, 合并的级分配于 EtOAc 和饱和的 Na_2CO_3 水溶液之间, 分离各层并用饱和的 Na_2CO_3 水溶液 (2×)、盐水洗涤有机相, 干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩, 将得到的游离碱悬浮于乙腈-水 (1:4), 用一个当量的 1.0M HCl 水溶液酸化, 冷冻干燥, 得到目标化合物, 为 HCl 盐: LCMS (m/z): 558.2 (MH^+), $t_R = 0.72\text{min}$; ^1H NMR (400MHz, CD_3COOD , 45℃) δ 8.43(d, J = 8.1Hz, 2H), 8.26-8.36(m, 2H), 7.82(d, J = 8.1Hz, 2H), 7.67(d, J = 5.7Hz, 1H), 4.31(m, 1H), 4.13(s, 3H), 3.95(m, 2H), 3.79(dd, J = 13, 5.0Hz, 1H), 3.68(dd, J = 13, 6.5Hz, 1H), 3.35(s, 3H), 1.30(d, J = 6.6Hz, 3H)。

[0417] 实施例 5

[0418] (S)-N-(1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

[0419]



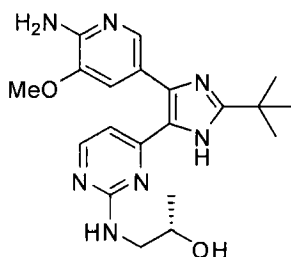
[0420] 步骤 1. 制备 4,5-二溴-2-(4-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑: 向微波瓶中加入 2,4,5-三溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑 (881mg, 2.0mmol, 实施例 2, 步骤 2)、4-氟苯基硼酸 (308mg, 2.2mmol)、 Na_2CO_3 水溶液 (6ml, 2.0M, 12.0mmol) 和 DME (12ml)。将混合物通入氩气 15min, 然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (120mg, 0.1mmol), 密封反应瓶, 于 110℃ 在微波反应器中加热 20 分钟, LCMS 检测反应完全, 使反应混合物分配于饱和的 Na_2CO_3 溶液和 EtOAc (10ml/30ml) 之间, 分离有机层, 用盐水 (10ml) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩, 得到的残留物经快速柱色谱纯化 (SiO_2 ; 100 : 0-80 : 20 己烷-EtOAc), 得到 4,5-二溴-2-(4-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑 (780mg, 1.73mmol, 87%), 为固体: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.80-7.70(m, 2H), 7.37(app t, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), 5.33(s, 2H), 3.52(t, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 0.83(t, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), -0.06(s, 9H)。

[0421] 步骤 2. 制备 (S)-N-(1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺: 根据实施例 4 步骤 1-4 的方法, 加工 4,5-二溴-2-(4-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑得到目标化合物: ^1H NMR (400MHz, CD_3COOD) δ 8.20-8.32(m, 3H), 8.16(s, 1H), 7.50(d, $J = 6.7\text{Hz}$, 1H), 7.25(t, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 4.24-4.35(m, 1H), 4.04(s, 3H), 3.93(s, 2H), 3.75(dd, $J = 13.3, 1.5\text{Hz}$, 1H), 3.59(dd, $J = 13.3, 7.0\text{Hz}$, 1H), 3.33(s, 3H), 1.25(d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H)。

[0422] 实施例 6

[0423] (S)-1-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-醇

[0424]



[0425] 步骤 1. 制备 2-叔丁基咪唑: 将乙二醛 (40% 的水溶液, 16.4g, 113.4mmol) 的水

(180ml) 溶液加入三甲基乙醛 (12.4ml, 112.6mmol) 中, 将得到的溶液在冰 / 水浴上冷却至 10℃, 在搅拌下, 向该溶液中加入氢氧化铵溶液 (28% 的水溶液, 56mL), 搅拌反应混合物过夜, 过滤产生的沉淀物, 干燥得到 12.1g 目标化合物, 为白色结晶固体。LCMS(m/z): 125.10 (MH⁺), t_R = 0.26min; ¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 6.86 (2H, s), 1.32 (9H, s)。

[0426] 步骤 2. 制备 4,5-二溴-2-叔-丁基-1H-咪唑: 将溴 (8.4g, 52.42mmol) 滴加至 2-叔-丁基咪唑 (2.6g, 20.97mmol) 和碳酸氢钾 (5.4g, 52.42mmol) 的无水 DMF (25ml) 混合物中, 然后于 70℃ 搅拌反应混合物 4h, 使反应物冷却至 rt, 然后通过烧结漏斗过滤, 在冰浴上冷却收集的滤液, 在搅拌下用冷水 (100mL) 稀释。

[0427] 过滤收集得到的沉淀物, 用冷水洗涤 (3×), 真空干燥, 得到 2.79g 4,5-二溴-2-叔-丁基-1H-咪唑, 为淡黄色固体。LCMS(m/z): 283.0 (MH⁺), t_R = 0.63min; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 1.23 (9H, s)。

[0428] 步骤 3. 制备 4,5-二溴-2-叔-丁基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑: 于 0℃ 向冷却的 2-叔-丁基-4,5-二溴咪唑 (1.4g, 5.0mmol; 实施例 5, 步骤 2) 的无水 THF (10ml) 溶液中逐份加入氢化钠 (95%, 0.15g, 6.0mmol), 将反应混合物于 0℃ 搅拌 10min, 于 rt 搅拌 40min, 将反应物再冷却至 0℃, 滴加 SEM-氯化物 (0.97ml, 5.5mmol), 搅拌反应混合物过夜, 使冰浴慢慢融化, 倾至水 (30mL) 和 EtOAc (50ml) 的混合物中。分配产生的层并分离, 用盐水和 water 依次洗涤有机部分, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩, 产生的残留物经快速色谱纯化 (SiO₂, 100 : 0-90 : 10 己烷-EtOAc), 得到 2.1g 4,5-二溴-2-叔-丁基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑; LCMS(m/z): 447.10 (MH⁺), t_R = 1.30min; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.75 (dd, 1H,), 7.92 (dd, 1H,), 5.90 (s, 2H), 3.51 (m, 2H), 1.55 (s, 9H,), 0.82 (m, 2H), 0.08 (s, 9H)。

[0429] 步骤 4. 制备 4-(4-溴-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-2-氯代嘧啶: 于 -78℃, 将 n-BuLi (1.5M 的己烷溶液, 40mL, 60mmol) 滴加至冷却的 4,5-二溴-2-叔-丁基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑 (23.6g, 57.2mmol) 的无水 THF (250mL) 溶液中, 于 -78℃ 30 分钟后, 滴加 2-氯代嘧啶 (7.21g, 63.0mmol) 的无水 THF (2mL) 溶液, 将反应物于 -78℃ 搅拌 1h, 加入饱和的 NH₄Cl 水溶液淬灭反应物, 使其温热至 rt, 用 EtOAc 使混合物分配, 分离各层, 用 EtOAc (3×) 萃取水部分, 用水、盐水洗涤合并的有机层, 干燥 (MgSO₄) 并浓缩。得到的残留物溶于无水 EtOAc, 用 MnO₂ (5.2g, 60mmol) 处理, 加热至回流 3h。使反应物冷却至 rt, 通过 Celite 过滤。用 EtOAc 彻底洗涤滤饼, 浓缩合并的滤液。残留物经快速色谱纯化 (SiO₂, 100 : 0-90 : 10 己烷-EtOAc), 得到 10g (37%) 4-(4-溴-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-2-氯代嘧啶; LCMS(m/z): 447.10 (MH⁺), t_R = 1.30min。 ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.64 (d, J = 5.3Hz, 1H), 7.83 (d, J = 5.3Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), -0.08 (s, 9H)。

[0430] 步骤 5. 制备 (S)-1-(4-(4-溴-2-叔-丁基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-醇: 该小标题化合物根据实施例 3, 步骤 2 的方法采用 (S)-1-氨基丙-2-醇代替乙醇胺制备; LCMS(m/z): 486.1 (MH⁺), t_R = 0.96min。

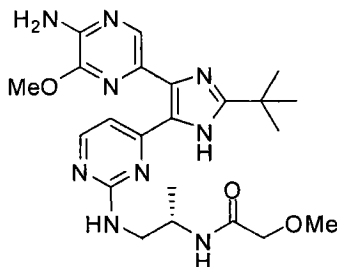
[0431] 步骤 6. 制备 (S)-1-(4-(4-6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-醇: 该目标化合物采用 (S)-1-(4-(4-溴-2-叔-丁基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-醇

制备,根据实施例 3 步骤 3 的方法。LCMS(m/z):398.1(MH⁺), t_R = 0.40 min。

[0432] 实施例 7

[0433] (S)-N-(1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

[0434]



[0435] 步骤 1. 制备 (S)-1-(4-(4-(4-溴-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸叔-丁基酯:于 85℃,将 4-(4-(4-溴-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-2-氯代嘧啶 (2.0g, 4.5mmol; 实施例 6, 步骤 4)、(S)-1-氨基丙-2-基氨基甲酸叔-丁基酯 (1.0g, 5.8mmol; 实施例 23, 步骤 2) 和二异丙基乙基胺 (2.4mL, 13.5mmol) 的无水乙腈混合物加热 16h, 再加入 (S)-1-氨基丙-2-基氨基甲酸叔-丁基酯 (145mg, 0.8mmol), 将反应物维持在 85℃ 5h, 冷却至 rt 后, 将反应物用 EtOAc (40mL) 稀释, 用水 (2×15mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩, 得到 2.6g (S)-1-(4-(4-(4-溴-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸叔-丁基酯, 将其用于下一步纯化; LCMS(m/z):585.0(MH⁺), t_R = 1.07min。

[0436] 步骤 2. 制备 (S)-N-(1-(4-(4-(4-溴-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺:将 (S)-1-(4-(4-(4-溴-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸叔-丁基酯 (2.6g, 4.4mmol) 的甲醇溶液用 12N HCl 水溶液 (1.4mL, 16.8mmol) 处理, 将反应物于 60℃ 加热 1h, 使其冷却至 rt, 然后浓缩反应物, 真空中干燥, 得到 1.6g 粗品产物, 将其用于下一步纯化, 残留物采用二异丙基乙基胺 (4.6mL, 26.3mmol) 的无水 DCM (18mL) 溶液处理, 随后滴加甲氧基乙酰氯 (0.44mL, 4.8mmol), 于 rt 搅拌反应混合物 1h, 然后真空浓缩至干。将残留物溶于 EtOAc (40mL), 用水 (2×) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩, 粗品残留物经快速色谱纯化 (SiO₂, 90 : 10-50 : 50 己烷-EtOAc), 得到 1.3g (S)-N-(1-(4-(4-(4-溴-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺; LCMS(m/z):427.0(MH⁺), t_R = 0.61min。

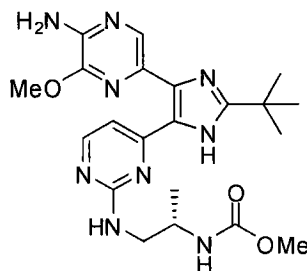
[0437] 步骤 3. 制备 (S)-N-(1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺:向 20mL 含有 (S)-N-(1-(4-(4-(4-溴-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺 (1.17g, 2.75mmol)、3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡嗪-2-胺 (0.97g, 3.9mmol, 实施例 18, 步骤 2)、2.0M Na₂CO₃ 水溶液 (14mL, 28mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (0.16g, 0.14mmol) 的 DME (20mL) 溶液的微波反应瓶中通入 Ar。密封反应瓶, 于 115℃ 在微波反应器中照射 10min, 使反应物冷却至 rt, 放置分配有机相和水相, 分离各层, 用 EtOAc 萃取水层 (2×), 浓缩合并的有机相, 将得到的残留物悬浮于 DMSO (10mL), 超声并通过塑料膜过滤, 滤液经制备性反相 HPLC 纯化, 使合并的分离级分分配于 EtOAc 和饱和的 Na₂CO₃ 水溶液之间, 分离各层并用饱和的 Na₂CO₃ 水溶液 (2×) 和盐水洗涤有机相,

干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。将产生的游离碱悬浮于乙腈-水 (1 : 4), 用 1 当量的 1.0M HCl 水溶液酸化, 冷冻干燥, 得到目标化合物, 为 HCl 盐; LCMS (m/z): 470.2 (MH^+), $t_R = 0.50\text{min}$; ^1H NMR (400MHz, CD_3COOD): δ 8.29 (br d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.30 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.61 (dd, $J = 14.0, 7.2\text{Hz}$, 1H), 3.34 (s, 3H), 1.61 (s, 9H), 1.26 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H)。

[0438] 实施例 8

[0439] (S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯

[0440]



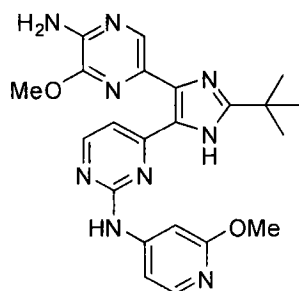
[0441] 步骤 1. 制备 (S)-1-(4-(4-溴-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯: 向 (S)-1-(4-(4-溴-2-叔-丁基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸叔-丁基酯 (2.66g, 3.94mmol, 实施例 7, 步骤 1) 的 MeOH (17ml) 溶液中加入浓 HCl (1.97ml, 23.65mmol) 水溶液, 于 60°C 搅拌得到的反应物 1h, 使反应物冷却至 rt 并真空浓缩, 得到 2.28g 粗品残留物。然后将得到的物质悬浮于 1 : 1 THF-水 (100mL) 中, 随后加入 NaHCO_3 (1.66g, 19.70mmol), 将混合物冷却至 5°C , 滴加氯代甲酸甲酯 (1.0M 的 THF 溶液, 4.33ml, 4.33mmol), 50min 后, 再加入氯代甲酸甲酯 (1.0M 的 THF 溶液, 4.33ml, 4.33mmol), 将反应物于 0°C 保持 45min, 用水 (300mL) 淬灭反应物, 分离各层, 水相用 EtOAc ($2 \times 200\text{mL}$) 萃取, 用盐水 ($2 \times 400\text{mL}$) 洗涤合并的有机部分, 干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩, 得到的残留物用 1 : 4 EtOAc-己烷 (10mL) 处理, 用乙醚洗涤, 得到 958mg (S)-1-(4-(4-溴-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯; LCMS (m/z): 411.0 (MH^+), $t_R = 0.65\text{min}$ 。

[0442] 步骤 2. 合成 (S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯: 根据实施例 7 步骤 3 的方法, 加工 (S)-1-(4-(4-溴-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯, 得到 (S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯, 为 HCl 盐; LCMS (m/z): 456.2 (MH^+), $t_R = 0.52\text{min}$; ^1H NMR (300MHz, CD_3COOD): δ 8.30 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.33 (d, $J = 6.6$, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.00 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 1.65 (s, 9H), 1.23 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H)。

[0443] 实施例 9

[0444] 4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺

[0445]



[0446] 步骤 1. 合成 4-(4-溴-2-叔-丁基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺:

[0447] 向 4-(4-溴-2-叔-丁基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-氯代嘧啶 (500mg, 1.1mmol; 实施例 6, 步骤 4)、2-甲氧基吡啶-4-胺 (153mg, 1.2mmol)、Pd(OAc)₂ (30mg, 0.14mmol)、XANTPHOS (117mg, 0.20mmol)、碳酸铯 (731mg, 2.2mmol) 的无水二氧六环 (9ml) 混合物中通入 N₂ 5min, 将反应物密封并于 100 °C 加热 2hr, 使反应物冷却至 rt, 分配于 EtOAc 和水之间, 分离各层, 用 EtOAc 萃取水性部分, 干燥 (MgSO₄) 合并的有机部分并浓缩, 得到橙色残留物, 将其经柱色谱 (SiO₂, 100 : 0-0 : 100, 己烷-EtOAc) 纯化, 得到 386mg 4-(4-溴-2-叔-丁基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺; LCMS(m/z): 533.2 (MH⁺), t_x = 0.92min。

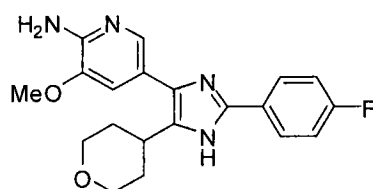
[0448] 步骤 2. 制备 4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺: 向 4-(4-溴-2-叔-丁基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺 (100mg, 0.19mmol)、3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡嗪-2-胺 (118mg, 0.47mmol, 实施例 18, 步骤 2)、2.0M Na₂CO₃ 水溶液 (1ml, 2.0mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (22mg, 0.019mmol) 的 DME (2mL) 混合物中通入 N₂ 5min, 将反应物密封并加热至 100 °C 2h, 使反应物冷却至 rt, 倾至 EtOAc, 用水分配, 分离各层, 有机部分用水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并浓缩, 得到的残留物经快速色谱纯化 (SiO₂, 100 : 0-0 : 100, 己烷-25% MeOH 的 EtOAc 溶液), 得到 102mg (69% 纯度) 4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺; LCMS(m/z): 578.5 (MH⁺), t_R = 0.74min。

[0449] 步骤 3. 合成 4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺: 将 4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺 (12mg, 0.021mmol) 的无水 MeOH (1mL) 溶液用 4NHCl (0.26mL, 1.04mmol) 水溶液处理, 将得到的反应物维持在 rt 2h, 然后将反应物浓缩, 得到的残留物用乙醚研磨, 得到 8.2mg 目标化合物, 为 HCl 盐; LCMS(m/z): 447.1 (MH⁺), t_R = 0.39min。

[0450] 实施例 10

[0451] 5-(2-(4-氟苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺

[0452]



[0453] 步骤 1. 制备 3,6-二氢-2H-吡喃-4-基三氟甲磺酸酯: 于 -78°C 将 LiHMDS (1.0M 的 THF 溶液, 11mL, 11mmol) 的溶液滴加至冷却的 4-四氢吡喃酮 (1g, 10mmol) 的无水 THF (5mL) 溶液中, 得到的反应物维持在 -78°C 1h, 滴加 2-[N, N-双(三氟甲磺酰基)氨基]-5-氯代吡啶 (3.93g, 10mmol) 的无水 THF (6mL) 溶液, 维持反应物过夜, 使冷却浴融化, 将反应物用水 (10mL) 淬灭, 用 DCM 分配, 分离各层, 水性部分用 DCM (2 $\times$) 萃取, 干燥 (Na_2SO_4) 合并的有机部分并蒸发, 粗品残留物经快速色谱纯化 (中性氧化铝, 80 : 20DCM-己烷), 得到 800mg 3,6-二氢-2H-吡喃-4-基三氟甲磺酸酯, 为无色油状物; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.82-5.81 (m, 1H), 4.27-4.25 (m, 2H), 3.91-3.88 (m, 2H), 2.48-2.45 (m, 2H)。

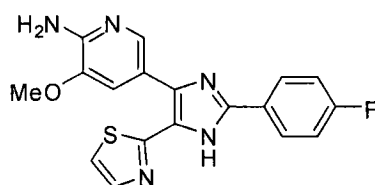
[0454] 步骤 2. 制备 2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷: 向 3,6-二氢-2H-吡喃-4-基三氟甲磺酸酯 (250mg, 1.1mmol)、双戊酰二硼 (410mg, 1.6mmol) 和 KOAc (323mg, 3.3mmol) 的二氧六环 (3mL) 混合物中通入 Ar 5min, 然后加入 $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{DCM}$ (45mg, 0.05mmol), 再次向反应物中通入 Ar 5min, 密封反应物, 于 80°C 维持并加热过夜, 使反应混合物冷却至 rt, 通过 Celite 过滤, 用 EtOAc 洗涤滤饼, 浓缩合并的滤液, 得到的残留物经快速色谱纯化 (SiO_2 , 100 : 0-80 : 20 己烷-EtOAc), 得到 150mg 2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷; LCMS (m/z) : 211.0 (MH^+), $t_{\text{R}} = 0.89\text{min}$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.48 (br s, 1H); 4.15-4.14 (app dd, $J = 2.8, 5.6\text{Hz}$, 2H); 3.72-3.69 (app t, 5.2, 2H); 2.19-2.17 (m, 2H); 1.22 (s, 12H)。

[0455] 步骤 3. 制备 5-(2-(4-氟苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺: 向 2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (53mg, 0.25mmol)、5-(5-溴-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺 (123mg, 0.25mmol; 根据与实施例 2 步骤 2-3 类似的方法制备) 和 2.0M Na_2CO_3 水溶液 (0.5mL, 1.0mmol) 的 DME (3mL) 混合物中通入 Ar 5min, 加入催化量的 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 再次向混合物中通入 Ar, 然后于 90°C 维持并加热反应物 16h, 使反应混合物冷却至 rt, 分配于 EtOAc 和水, 分离各层, 水相用 EtOAc (2 $\times$) 萃取, 干燥 (Na_2SO_4) 合并的有机层并浓缩, 将得到的残留物溶于无水 MeOH (5mL) 中, 用 Pd/C (10% w/w, 5.7mg, 0.005mmol) 处理, 于 H_2 环境下放置并保持反应混合物 2d, 然后将反应物通过 Celite 过滤, 用 EtOAc 彻底洗涤滤饼。浓缩合并的滤液, 得到的残留物经快速色谱纯化 (SiO_2 , 50 : 50-0 : 100 己烷-EtOAc), 用 3N HCl 于 60°C 处理分离的物质 1h, 使反应物冷却至 rt, 直接经反相 HPLC 纯化, 冷冻干燥后, 得到 6.0mg 5-(2-(4-氟苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺, 为 TFA 盐; LCMS (m/z) : 369.0 (MH^+), $t_{\text{R}} = 0.44\text{min}$ 。

[0456] 实施例 11

[0457] 5-(2-(4-氟苯基)-5-(噻唑-5-基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺

[0458]

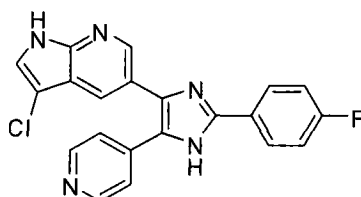


[0459] 步骤1. 制备 5-(2-(4-氟苯基)-5-(噻唑-5-基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺;向 5-(5-溴-2-(4-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺 (0.10g, 0.20mmol; 根据与实施例2步骤2-3类似的方法制备)、5-(三丁基)锡烷基噻唑 (0.10g, 0.27mmol) 和三乙胺 (0.14mL, 1.0mmol) 的 DMF (1mL) 溶液的混合物中通入 N_2 10min, 一次性加入 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (17mg, 0.02mmol), 密封反应瓶, 加热至 100℃ 并维持过夜。LCMS 显示缓慢转化, 然后再加入锡烷 (过量) 和催化剂, 再次将反应物加热至 100℃ 过夜, 使反应物冷却至 rt, 用己烷研磨 (2×), 弃去己烷层, DMF 直接经反相 HPLC 纯化, 冷冻干燥后得到 5-(2-(4-氟苯基)-5-(噻唑-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺, 为 TFA 盐, 将其溶于乙醇 (3mL), 用 12N HCl 水溶液 (0.5mL) 处理, 将反应混合物加热至 60℃ 40min, 然后使其冷却至 rt, 浓缩反应混合物, 得到的残留物经反相 HPLC 纯化, 冷冻干燥后得到目标化合物, 为 TFA 盐; LCMS (m/z) = 368.0 (MH^+), t_R = 0.52min.

[0460] 实施例 12

[0461] 3-氯代-5-(2-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[0462]

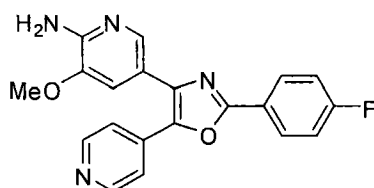


[0463] 向 5-(2-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (18mg, 0.04mmol) 的 ACN (0.6mL) 溶液中加入 NCS (5mg, 0.04mmol), 搅拌 18h 后, 使反应混合物分配于 EtOAc (20mL) 和饱和的 $NaHCO_3$ 水溶液 (10mL) 之间, 分离各层并用 0.1M HCl 水溶液 (10mL)、盐水 (10mL) 洗涤有机相, 干燥 (Na_2SO_4), 真空浓缩后, 将产生的粗品产物溶于乙醇 (1.5mL) 中, 加入浓 HCl (0.25mL, 3mmol), 将反应物加热至 60℃ 20min, 然后真空浓缩。将粗品物质溶于 DMSO (1.3mL), 经反相 HPLC 纯化, 冷冻干燥后, 得到 7mg (38%) 目标化合物, 为 TFA 盐; LC/MS (m/z): 390.1 (MH^+), t_R = 0.67min.

[0464] 实施例 13

[0465] 5-(2-(4-氟苯基)-5-(吡啶-4-基)噁唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺

[0466]



[0467] 步骤 1. 合成 4-氟苯甲酰基异氰酸酯: 向 4-氟苯甲酰胺 (1g, 7.2mmol) 的 DCM (25mL) 溶液中缓慢加入草酰氯 (0.76mL, 8.62mmol), 将混合物加热至 50℃~18hr, 使混合物冷却至室温并真空浓缩, 得到粗品 4-氟苯甲酰基异氰酸酯 (1.2g)。将粗品物质不经进一步纯化用于下一步骤。

[0468] 步骤 2. 合成 2-(4-氟苯基) 噁唑-4(5H)-酮: 于 0℃ 向 4-氟苯甲酰基异氰酸酯 (1.2g, 7.2mmol) 的 DCM (25mL) 溶液中加入 (三甲基甲硅烷基) 重氮甲烷 (2.0M 的己烷溶液, 4.3mL, 8.6mmol), 于 rt 将反应混合物搅拌 45 min, 用水稀释混合物, 分离的水相用 DCM (3×) 萃取, 干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机层, 过滤并真空浓缩。得到的残留物经柱色谱纯化 (SiO₂, 100 : 0-80 : 20DCM-甲醇), 得到 870mg 2-(4-氟苯基) 噁唑-4(5H)-酮; LCMS (m/z) : 180.0 (MH⁺), t_R = 0.39min

[0469] 步骤 3. 合成 2-(4-氟苯基) 噁唑-4-基三氟甲磺酸酯: 于 0℃ 向 2-(4-氟苯基) 噁唑-4(5H)-酮 (870mg, 4.9mmol) 的 DCM (25mL) 溶液中加入 2,6-二甲基吡啶 (0.91mL, 7.8mmol) 和三氟甲磺酸酐 (1.8mL, 7.3mmol), 用 ~18hr 使反应混合物温热至 rt, 真空浓缩混合物, 残留物经快速色谱纯化 (SiO₂, 100% DCM), 得到 1.40g 2-(4-氟苯基) 噁唑-4-基三氟甲磺酸酯。

[0470] 步骤 4. 合成 5-(2-(4-氟苯基) 噁唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺: 向 3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 吡啶-2-胺 (200mg, 0.8mmol) 和 2-(4-氟苯基) 噁唑-4-基三氟甲磺酸酯 (250mg, 0.8mmol) 和 2.0M Na₂CO₃ 水溶液 (1.2mL, 2.4mmol) 的 DME (2.0mL) 混合物中通入 Ar, 加入二氯代双(三苯膦) 钯 (0) (281mg, 0.4mmol), 于 150℃ 将反应混合物在微波反应器中照射 15min, 冷却至 rt 后, 用水稀释反应混合物, 用 EtOAc (3×) 萃取, 经硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤并真空浓缩。残留物经快速色谱纯化 (SiO₂, 100 : 0-0 : 100 己烷-EtOAc), 得到 145mg 5-(2-(4-氟苯基) 噁唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺; LCMS (m/z) : 286.1 (MH⁺), t_R = 0.68min。

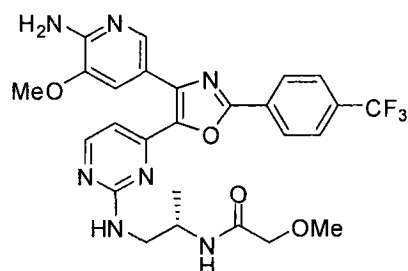
[0471] 步骤 5. 合成 5-(5-溴-2-(4-氟苯基) 噁唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺: 于 0℃, 向 5-(2-(4-氟苯基) 噁唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺 (145mg, 0.5mmol) 的氯仿 (20mL) 溶液中加入预冷却的溴 (40 μL, 0.7mmol) 的 CHCl₃ (5mL) 溶液, 将反应混合物搅拌 < 5min, 真空浓缩, 得到的残留物与 CHCl₃ (2×) 共沸。经快速色谱纯化 (SiO₂, 100 : 0-95 : 5DCM-MeOH), 得到 135mg 5-(5-溴-2-(4-氟苯基) 噁唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺, 为黄色固体; LCMS (m/z) : 365.8 (MH⁺), t_R = 0.83min。

[0472] 步骤 6. 5-(2-(4-氟苯基)-5-(吡啶-4-基) 噁唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺: 向 4-吡啶硼酸 (113mg, 0.9mmol) 和 5-(5-溴-2-(4-氟苯基) 噁唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺 (135mg, 0.4mmol) 的 DME (1.0mL) 和 2.0M Na₂CO₃ 水溶液 (1.0mL, 2.0mmol) 的混合物中通入 Ar。加入四(三苯膦) 钯 (0) (21mg, 0.018 mmol), 向混合物中再次通入 Ar, 于 120℃ 将反应物在微波反应器中照射 15min, 用水稀释反应混合物, 用 EtOAc (3×) 萃取, 经硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤并真空浓缩, 残留物经快速色谱纯化 (SiO₂, 100 : 0-0 : 100 己烷-EtOAc), 真空浓缩富含级分的部分, 进一步经柱色谱纯化 (SiO₂, 100 : 0-80 : 20DCM-MeOH), 得到 82mg 目标化合物; LC/MS (m/z) : 362.9 (MH⁺), t_R = 0.54min。

[0473] 实施例 14

[0474] (S)-N-(1-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙脒

[0475]



[0476] 步骤 1. 制备 2-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氢噁唑: 于 0℃, 将 4-(三氟甲基)苯甲酰氯 (4.6mL, 31mmol) 缓慢加至 2-溴乙胺氢溴酸盐 (6.27g, 30.6mmol) 和三乙胺 (23mL, 165mmol) 的无水 DCM (150mL) 溶液中, 搅拌反应物 18h, 使冷却浴融化。通过 Buechner 漏斗过滤得到的混合物, 用 DCM 彻底洗涤滤饼, 用水 (100mL) 和盐水 (75mL) 洗涤收集的滤液, 干燥 (Na₂SO₄)。真空浓缩使体积至 5mL, 收集产生的结晶。再次减小残留滤液的体积, 得到第 2 批结晶, 共 4.8g 2-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氢噁唑。

[0477] 将合并的结晶溶于 CCl₄ (200mL), 将得到的溶液从深色油状残留物中倾出, 无需进一步纯化; LC/MS (m/z): 216.1 (MH⁺), t_R = 0.60min。

[0478] 步骤 2. 制备 5-溴-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑: 将 2-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氢噁唑 (4.8g, 22mmol)、NBS (11.9g, 66.9mmol) 和 AIBN (0.18g, 1.12mmol) 的 CCl₄ (200mL) 溶液回流 16h。过滤得到的溶液, 用 10% Na₂S₂O₃ 水溶液 (3×150mL) 和盐水 (100mL) 洗涤滤液, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。得到的残留物从己烷 (350mL) 中结晶, 得到 3.2g 5-溴-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑, 为结晶固体。浓缩滤液和母液, 经快速色谱纯化 (SiO₂, 100 : 0-90 : 10 己烷-EtOAc), 又得到 1.8g 产物; LCMS (m/z): 294.0 (MH⁺), t_R = 1.14min。

[0479] 步骤 3. 合成 4-溴-5-(2-氯代嘧啶-4-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑: 于 -78℃, 将二异丙基氨基化锂 (1.8M 的 THF-庚烷-乙基苯溶液, 1.4mL, 2.6mmol) 的溶液滴加至冷却的 5-溴-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑 (620mg, 2.1mmol) 的无水 THF (20mL) 溶液中。2.5h 后, 加入 2-氯代嘧啶 (292mg, 2.6mmol), 10min 后, 将反应烧瓶的一半提出丙酮-干冰浴, 保持 30min, 然后将反应物在冰水浴上温热至 10℃, 保持 1h, 将反应物用水 (1mL) 淬灭并浓缩, 得到的混合物在 EtOAc (70mL) 和水 (40mL) 之间分配, 分离各层。用水和盐水洗涤有机相, 干燥 (Na₂SO₄), 浓缩得到 859mg 残留物, 为 4-溴-5-(2-氯代-4,5-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑, 将其不经进一步纯化直接用于下一步骤; LCMS (m/z): 407.9 (MH⁺), t_R = 0.83min。将 4-溴-5-(2-氯代-4,5-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑 (859mg, 2.12mmol) 和 MnO₂ (1.8g, 21.2mmol) 在 EtOAc (10mL) 中的悬浮液在 110℃ 于微波反应器中照射 10min, 使反应物冷却至 rt, 通过塑料膜过滤。浓缩滤液, 产生的残留物用 EtOAc 研磨, 得到 234mg 4-溴-5-(2-氯代嘧啶-4-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑; LCMS (m/z): 406.0 (MH⁺), t_R = 1.19min。

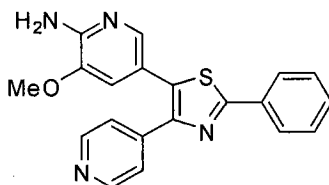
[0480] 步骤 4. 合成 (S)-N-(1-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-(三氟甲

基) 苯基) 噻唑-5-基) 嘧啶-2-基氨基) 丙-2-基)-2-甲氧基乙脒:根据实施例 4 步骤 2-4 的方法,对 4-溴-5-(2-氯代嘧啶-4-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑进行加工处理。

[0481] 实施例 15

[0482] 3-甲氧基-5-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)噻唑-5-基)吡啶-2-胺

[0483]



[0484] 步骤 1. 合成 2-苯基-4-(吡啶-4-基)噻唑:向 4-(溴乙酰基)吡啶氢溴酸盐 (500mg, 1.8mmol) 的无水 DMF (5mL) 溶液中加入硫代苯甲酰胺 (242mg, 1.8mmol,), 于 rt 搅拌得到的反应物 12h, 此后, 用饱和的 NaHCO_3 水溶液 (25mL) 淬灭反应, 用 EtOAc (3×25mL) 萃取反应物。用水 (25mL) 洗涤合并的有机萃取物, 干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩, 得到的残留物经快速色谱纯化 (SiO_2 , 100 : 0-0 : 100 己烷-EtOAc), 得到 2-苯基-4-(吡啶-4-基)噻唑: LCMS(m/z) : 239.0 (MH^+), $t_R = 0.64\text{min}$ 。

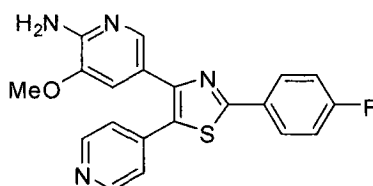
[0485] 步骤 2. 合成 5-溴-2-苯基-4-(吡啶-4-基)噻唑:于 rt, 向 2-苯基-4-(吡啶-4-基)噻唑 (70mg, 0.3mmol) 的 CHCl_3 溶液中加入 Na_2CO_3 (311mg, 2.9mmol) 和 Br_2 (75 μL , 1.470mmol), 1h 后, 再加入 Na_2CO_3 (1g, 9.4mmol) 和 Br_2 (0.5mL, 1mmol), 再保持反应 1 小时。将反应物用 CHCl_3 稀释, 通过 Celite 垫过滤, 用 CHCl_3 彻底洗涤滤饼, 浓缩合并的滤液, 得到 5-溴-2-苯基-4-(吡啶-4-基)噻唑, 将其用于下一步纯化; LCMS(m/z) : 318.9 (MH^+), $t_R = 0.75\text{min}$ 。

[0486] 步骤 3. 合成 3-甲氧基-5-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)噻唑-5-基)吡啶-2-胺:向 5-溴-2-苯基-4-(吡啶-4-基)噻唑 (20mg, 0.062mmol)、3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-胺 (39mg, 0.157mmol) 和 2.0M K_2CO_3 水溶液 (0.5mL, 1mmol) 的二氧六环 (0.5mL) 混合物中通入 Ar, 加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (181mg, 0.157mmol), 将反应物密封, 于 120℃照射 15min, 冷却至 rt, 使反应物分配, 分离各层, 水相用 EtOAc 萃取 (3×), 合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩, 得到的残留物经反相 HPLC 纯化, 冷冻干燥后得到 3-甲氧基-5-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)噻唑-5-基)吡啶-2-胺, 为 TFA 盐; LCMS(m/z) : 361.0 (MH^+), $t_R = 0.58\text{min}$ 。

[0487] 实施例 16

[0488] 5-(2-(4-氟苯基)-5-(吡啶-4-基)噻唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺

[0489]



[0490] 步骤 1. 制备 4-溴-2-(4-氟苯基)噻唑:根据改进的文献方法 (Bach, T.; Heuser, S. Tetrahedron Lett. 2000, 41, 1707), 向 2,4-二溴噻唑 (486mg, 2.0mmol)、4-氟苯基硼酸

(266mg, 1.9mmol) 和 2.0M Na_2CO_3 水溶液 (2.3mL, 4.6mmol) 的 DME (6.8mL) 混合物中通入 Ar 3min, 加入四 (三苯膦) 钯 (0) (150mg), 向反应混合物中通入 Ar 1min, 将反应物密封, 于 105℃ 在微波反应器中照射 12min, 使反应混合物分配于 EtOAc (50mL) 和饱和的 NaHCO_3 水溶液 (10mL) 之间, 分离各层, 用饱和的 NaHCO_3 水溶液 (10mL) 和盐水 (20mL) 洗涤有机层, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩, 粗品物质经硅胶柱色谱纯化, 得到 450mg 4-溴-2-(4-氟苯基) 噻唑, 将其不经进一步纯化直接用于下一步骤; LCMS (m/z): 259.9 (MH^+), $t_R = 1.08\text{min}$ 。

[0491] 步骤 2: 向 4-溴-2-(4-氟苯基) 噻唑 (450mg, 1.7mmol)、3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 吡啶-2-胺 (400mg, 1.6mmol) 和 2.0M Na_2CO_3 水溶液 (2.3mL, 4.6mmol) 的 DME (6.8mL) 混合物中通入 Ar 3min, 加入四 (三苯膦) 钯 (0) (120mg, 0.1mmol), 向反应混合物通入 Ar 1min, 将反应物密封, 于 115℃ 在微波反应器中照射 25min, 使反应混合物分配于 EtOAc (50mL) 和饱和的 NaHCO_3 水溶液 (100mL) 之间, 用饱和的 NaHCO_3 水溶液 (50mL) 洗涤分离的有机层, 用 0.5N HCl 水溶液 (2×25mL) 萃取有机层, 用 EtOAc (30mL) 洗涤合并的酸性含水部分, 用饱和的 NaHCO_3 水溶液中和, 并用 EtOAc (3×50mL) 萃取, 干燥 (Na_2SO_4) 有机层, 过滤并真空浓缩。粗品产物经硅胶柱色谱纯化 (SiO_2 , 100% EtOAc), 得到 145mg (88% 纯度) 5-(2-(4-氟苯基) 噻唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺, 将其直接用于下一步骤; LCMS (m/z): 302.1 (MH^+), $t_R = 0.75\text{min}$ 。

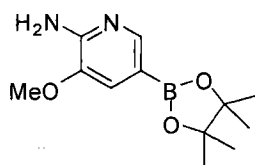
[0492] 步骤 3. 制备 5-(5-溴-2-(4-氟苯基) 噻唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺: 于 0℃, 向 5-(2-(4-氟苯基) 噻唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺 (68mg, 0.23mmol) 的氯仿 (3.6mL) 溶液中加入溴溶液 (2.0M 的 CHCl_3 溶液, 0.17mL, 0.34mmol), 于 rt, 将反应物搅拌 6-10min 并真空浓缩。将残留物与 5% 甲醇的 DCM 溶液 (5mL) 共沸, 经制备性薄层色谱纯化 (SiO_2 , 1.0mm, 95 : 5DCM-甲醇), 得到 67mg 5-(5-溴-2-(4-氟苯基) 噻唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺, 为褐色固体; LCMS (m/z): 380.0 (MH^+), $t_R = 0.85\text{min}$ 。

[0493] 步骤 4: 向 5-(5-溴-2-(4-氟苯基) 噻唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺 (40mg, 0.11mmol)、4-吡啶硼酸 (39mg, 0.32mmol) 和 2.0M Na_2CO_3 水溶液 (0.6mL) 的 DME (1.8mL) 混合物中通入 Ar 3min, 加入四 (三苯膦) 钯 (0) (20mg, 0.02mmol), 再向反应混合物通入 Ar 1min, 将反应物密封, 于 115℃ 在微波反应器中照射 15min, 使反应混合物分配于 EtOAc (25mL) 和饱和的 NaHCO_3 水溶液 (25mL) 之间, 用饱和的 NaHCO_3 水溶液 (25mL) 和盐水 (25mL) 洗涤分离的有机层, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩。得到的残留物经反相 HPLC 纯化, 冷冻干燥后得到 23mg 目标化合物, 为 TFA 盐; LCMS (m/z): 378.9 (MH^+), $t_R = 0.57\text{min}$ 。

[0494] 实施例 17

[0495] 2-氨基-3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 吡啶

[0496]



[0497] 步骤 1. 制备 2-氨基-3-甲氧基吡啶: 于氮气环境中, 向 2-硝基-3-甲氧基吡啶 (32g, 208mmol) 的 EtOAc (150mL) 和 MeOH (35mL) 溶液中加入 10% 披钯炭 (1.5g, 1.4mmol), 向该混合物中通入 H_2 三次, 于氢气环境下搅拌 3h, 再向反应混合物通入 N_2 三

次,通过 Celite 过滤,用 EtOAc (2×35ml) 洗涤滤饼,浓缩合并的滤液,高真空干燥,得到 25.8g (100%) 2-氨基-3-甲氧基吡啶;LCMS(m/z):125.0(MH⁺);¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 7.66(m, 1H), 6.90(m, 1H), 6.61(m, 2H), 4.64(s, br, 2H), 3.83(s, 3H)。

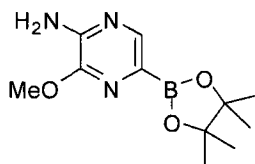
[0498] 步骤 2. 制备 2-氨基-3-甲氧基-5-溴吡啶:向 2L Erlenmeyer 烧瓶中加入 10% 硫酸 (800ml), 于室温、搅拌下,逐份加入 2-氨基-3-甲氧基-吡啶 (25.8g, 206mmol), 获得澄清溶液,在冰/水浴上冷却该溶液至溶液温度达到 3℃,维持内部温度 3-5℃,滴加溴 (10.8ml, 210mmol) 的乙酸 (140ml) 溶液,加入完成后,于 5℃搅拌混合物 2h,在搅拌下将混合物倾至 800g 冰水中,将饱和的氢氧化铵溶液 (30% w/w) 缓慢加至产生的混合物中至 pH = 8,产生深色固体沉淀物,于 3-5℃再搅拌混合物 30min,过滤得到固体,用冷水 (2×30ml) 洗涤,干燥得到 39.0g 粗品产物。将粗品悬浮于 EtOAc (500ml) 中,剧烈搅拌产生的深色混合物 30min,通过 Celite 过滤,用 EtOAc (2×) 洗涤滤饼,用 10% 硫代亚硫酸钠溶液 (100ml) 和盐水洗涤合并的滤液,干燥 (Na₂SO₄)。浓缩混合物得到 29.0g (68%) 2-氨基-3-甲氧基-5-溴吡啶;LCMS(m/z):204.9.0(MH⁺);¹H NMR(300MHz, CDCl₃):7.71(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.01(d, J = 2.1Hz, 1H), 4.69(br s, 2H), 3.84(s, 3H)。

[0499] 步骤 3. 制备 2-氨基-3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶;

[0500] 向 2-氨基-3-甲氧基-5-溴吡啶 (8.5g, 41.6mmol)、双戊酰二硼 (11.1g, 43.7mmol)、乙酸钾 (8.2g, 83.6mmol)、Pd₂(dba)₃ (774mg, 0.8mmol) 和 PCy₃ (827mg, 2.9mmol) 的无水二氧六环 (60mL) 混合物中通入氩气 20min,密封反应烧瓶,将反应物加热至 110℃并保持 6h,使反应物冷却至 rt 并用 EtOAc 稀释,通过中性氧化铝过滤混合物,用 EtOAc (3×) 彻底洗涤滤饼,然后通过 Celite 过滤合并的滤液,浓缩产生的均匀的滤液,得到的残留物用己烷研磨,得到 7.39g (71%) 目标化合物;LCMS(m/z):169.0(MH⁺, 硼酸), t_R = 0.22min; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.07(d, J = 1.2Hz, 1H), 7.20(d, J = 1.2Hz, 1H), 4.88(br s, 2H), 3.86(s, 3H), 1.33(s, 12H)。

[0501] 实施例 18

[0502] 3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-胺
[0503]



[0504] 步骤 1. 制备 5-溴-3-甲氧基吡啶-2-胺:将 30% w/w NaOMe 的 MeOH 溶液 (8.4mL, 44.8mmol) 加至搅拌的 3,5-二溴-2-氨基吡啶 (10g, 39.5mmol) 的无水 MeOH (40mL) 悬浮液中,将反应混合物加热至回流并保持 3h,使反应物冷却至 rt,浓缩至 1/3 体积,然后将反应物在 DCM 和 NaHCO₃ 饱和的水溶液之间分配。分离各层并用饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (3×) 洗涤有机相,用 DCM 回萃取 (3×) 合并的水层,用盐水洗涤合并的有机部分,干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩,得到 8.1g 5-溴-3-甲氧基吡啶-2-胺;¹H NMR(300MHz, CDCl₃):7.64(s, 1H), 4.79(br s, 2H), 4.01(s, 3H)。

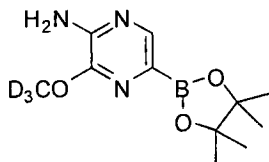
[0505] 步骤 2. 制备 3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-胺;根据与实施例 17 步骤 3 相同的方法,加工处理 5-溴-3-甲氧基吡啶-2-胺,

得到目标化合物:LCMS(m/z):169.9(MH⁺, 硼酸), $t_R = 0.18\text{min}$; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.78(s, 1H), 6.69(br s, 1H), 3.86(s, 3H), 1.25(s, 12H)。

[0506] 实施例 19

[0507] 3-d₃-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡嗪-2-胺

[0508]



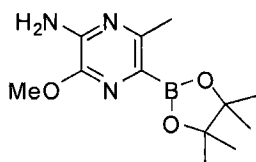
[0509] 步骤 1. 制备 5-溴-3-d₃-甲氧基吡嗪-2-胺:将钠(0.55g, 23.7mmol)加至无水甲醇-d₃(20ml)中,搅拌反应物至均匀,加入 2-氨基-3,5-二溴-氨基吡嗪(5g, 19.8mmol),将反应混合物加热至回流 1hr,将反应物冷却至 rt 并浓缩至~1/3 体积,然后使反应物分配于 DCM(100mL)和盐水(100mL)之间,分离各层,用 DCM(50mL)萃取含水部分,用盐水(100mL)洗涤合并的有机部分,干燥(MgSO₄)并真空浓缩,得到 4.1g 5-溴-3-d₃-甲氧基吡嗪-2-胺;LCMS(m/z):207.0(MH⁺), $t_R = 0.55\text{min}$; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.65(s, 1H), 4.69(br s, 1H)。

[0510] 步骤 2. 制备 3-d₃-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡嗪-2-胺:根据实施例 17 步骤 3 的方法,加工处理 5-溴-3-d₃-甲氧基吡嗪-2-胺,得到目标化合物:LCMS(m/z):173.0(MH⁺, 硼酸), $t_R = 0.19\text{min}$; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.03(s, 1H), 5.05(br s, 2H), 1.36(s, 12H)。

[0511] 实施例 20

[0512] 3-甲氧基-6-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡嗪-2-胺

[0513]



[0514] 步骤 1. 制备 6-甲基吡嗪-2-胺:根据文献的方法(Walters, I. A. S. Tetrahedron Lett. 2006, 47, 341),于氮气环境下,将二甲基锌的溶液(2.0M 的甲苯溶液, 75.0mL, 150.0mmol)以每份 25ml 逐份小心加至 2-氨基-6-氯代吡嗪(10.0g, 77.0mmol)和 1,3-双(二苯基膦基)丙烷-氯化镍(II)(4.2g, 7.8mmol)无水二氧六环(400mL)溶液中。将反应物于 rt 搅拌 2h,然后加热至 50℃ 1h 和 95℃ 过夜,使反应物冷却至 rt,再加入二甲基锌(22mL, 44mmol),然后将反应物维持在 95℃ 过夜,将反应物冷却至 rt,用 MeOH 淬灭 15min,然后浓缩,得到棕色固体,向固体中加入水和 EtOAc,超声混合物,过滤取出固体,向 EtOAc-水混合物中加入盐水,分离各层,有机层经(Na₂SO₄)干燥并浓缩,得到 9.72g(~70 纯度)6-甲基吡嗪-2-胺,将其用于下一步纯化;LCMS(m/z):110.0(MH⁺), $t_R = 0.21\text{min}$ 。

[0515] 步骤 2. 合成 3,5-二溴-6-甲基吡嗪-2-胺:根据文献的方法(WO2007/035154, p 29),用 5 分钟,于 10℃ 将溴(12mL, 231.0mmol)逐份加至冷却的 6-甲基吡嗪-2-胺(9.72g, 89.0mmol)和二甲基吡啶(31.0mL, 266.0mmol)的无水乙腈溶液中,将反应物保持过夜,使

冷却浴融化,用 2.0M 亚硫酸钠溶液淬灭反应,加入 6M NaOH 调节 pH 至 8,真空浓缩混合物,将残留含水部分冷却至 5℃ 过夜,过滤分离产生的棕色固体,用 9 : 1EtOAc-己烷溶液研磨,得到 11.9g 3,5-二溴-6-甲基吡嗪-2-胺,浓缩收集的滤液,再次研磨固体,又得到 2.2g 产物。LCMS(m/z) :267.9 (MH⁺+2), t_R = 0.80min。

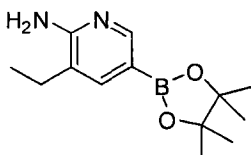
[0516] 步骤 3. 制备 5-溴-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺:将 NaOMe (~4.4M 的 MeOH 溶液, 14.0mL, 61.6mmol) 的溶液加至 3,5-二溴-6-甲基吡嗪-2-胺 (14.1g, 52.7mmol) 的无水 MeOH 溶液中。将反应物加热至 70℃ 18h,然后冷却至 rt,搅拌 48h,然后向反应物中加入水,于 5℃ 冷却混合物 3h,通过过滤分离产生的固体,得到 10.1g 5-溴-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺:LCMS(m/z) :218.0 (MH⁺), t_R = 0.59min; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 6.42 (bs, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

[0517] 步骤 4. 合成 3-甲氧基-6-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡嗪-2-胺:根据与实施例 17 步骤 3 相同的方法,将 5-溴-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺转化为目标化合物:LCMS(m/z) :184.0 (MH⁺, 硼酸), t_R = 0.23min。

[0518] 实施例 21

[0519] 3-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-胺

[0520]



[0521] 步骤 1. 合成 3-甲基吡啶-2-基氨基甲酸叔-丁基酯:将 BOC 酐 (9.6g, 44mmol) 缓慢加至 3-甲基吡啶-2-胺 (4g, 37mmol) 和碳酸铯 (7.2g) 的无水 DMF (20mL) 溶液中,将反应物维持在 rt 2d,在搅拌下,将反应混合物倾至水 (300mL) 中,过滤收集产生的白色沉淀物,真空干燥,得到 4.45g 3-甲基吡啶-2-基氨基甲酸叔-丁基酯;¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.26 (m, 1H); 7.52 (m, 1H); 7.02 (m, 1H); 6.88 (br s, 1H); 2.29 (s, 3H); 1.52 (s, 9H)。

[0522] 步骤 2. 制备 3-乙基吡啶-2-基氨基甲酸叔-丁基酯:根据文献的方法 (Synthesis 1996, 877),于 -5℃,将 n-BuLi (2.2M 的己烷溶液, 9.1mL, 20mmol) 滴加至 3-甲基吡啶-2-基氨基甲酸叔-丁基酯 (1.98g, 9.5mmol) 的无水 THF (21mL) 溶液中。将反应物维持在 -5℃ 1h,然后于干冰丙酮浴中冷却至 -78℃,用 20min 加入 MeI (0.62mL, 10mmol) 的无水 THF (3mL) 溶液,将反应物维持在 -78℃ 1h,然后缓慢升温至 -55℃,将反应用水 (20mL) 淬灭,得到的混合物进行分配,分离各层,水相用 EtOAc (2×20mL) 萃取,用盐水洗涤合并的有机部分,干燥 (Na₂CO₃) 并浓缩,得到 1.8g 3-乙基吡啶-2-基氨基甲酸叔-丁基酯:LCMS(m/z) :223.1 (MH⁺), t_R = 0.54min

[0523] 步骤 3. 制备 5-溴-3-乙基吡啶-2-胺:根据文献的方法 (Journal of Molecular Catalysis A:Chemical 2007, 267, 30),将 3-乙基吡啶-2-基氨基甲酸叔-丁基酯 (820mg, 3.68mmol) 用 4.0M HCl 的二氧六环 (4mL, 4mmol) 溶液处理,将反应物维持在 rt 2h,加入水 (2mL) 并加入 K₂CO₃ 至 pH > 10,过滤产生的悬浮液,用 EtOAc (2mL) 洗涤分离的固体,浓缩有机滤液,得到的残留物溶于乙腈 (4mL),用 NH₄OAc (100mg) 处理各份 (2mL),然后用 NBS (280mg, 1.57mmol) 处理,将反应物维持在 rt 15min,然后将反应物分配于 EtOAc 和水之间,分离各层。用 EtOAc (2×5mL) 萃取含水部分,浓缩合并的有机层,得到的残留物经反相

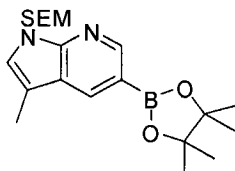
HPLC 纯化, 加入饱和的 Na_2CO_3 水溶液碱化收集的级分至 $\text{pH} > 10$, 用 EtOAc 萃取 ($2 \times 20\text{mL}$), 随后浓缩, 得到 240mg 5-溴-3-乙基吡啶-2-胺: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H); 7.39 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H); 4.41 (br s, 2H); 2.42 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H); 1.26 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H)。

[0524] 步骤4. 制备 3-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-胺: 将 5-溴-3-乙基吡啶-2-胺 (230mg, 1.5mmol)、双戊酰二硼 (500mg, 1.97mmol) 和 KOAc (210mg, 2.1mmol) 悬浮于无水二氧六环 (15mL) 中。向混合物中通入 Ar 3min, 然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (42mg, 0.036mmol), 向反应混合物中再次通入 Ar, 密封反应物并于 Ar 环境下加热至 100°C 并保持 18hr, 使反应物冷却至 rt, 静置。倾出上清液, 将其不经进一步纯化用于下一步骤; LCMS (m/z): 166.9 (MH^+ , 硼酸), $t_R = 0.32\text{min}$ 。

[0525] 实施例 22

[0526] 3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并 [2,3,-b] 吡啶

[0527]



[0528] 步骤1. 制备 5-溴-3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并 [2,3,-b] 吡啶: 于 0°C , 将 60% NaH 的油悬浮液 (150mg, 3.74mmol) 加至 5-溴-3-碘-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (1.0g, 3.12mmol) 的无水 DMF (6mL) 溶液中, 用 1h 将反应混合物温热至 rt, 再次冷却至 0°C , 然后加入 2-(氯代甲氧基)乙基三甲基硅烷 (661 μL , 3.74mmol), 将反应物保持 1.5h, 然后将反应物用水淬灭, 真空浓缩混合物。将产生的固体粗品溶于 EtOAc (75mL) 中, 依次用水 ($2 \times 25\text{mL}$)、2.0M HCl 水溶液 (50mL)、水 (25mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 溶液并浓缩, 得到 1.48g 5-溴-3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并 [2,3,-b] 吡啶;

[0529] LCMS (m/z): 455.0 (MH^+), $t_R = 1.47\text{min}$ 。

[0530] 步骤2. 制备 5-溴-3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶: 向 5-溴-3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (1.05g, 2.33mmol)、2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三甲氧基环氧硼烷 (2.6mL, 18.6mmol) 和碳酸钾 (0.97g, 7.0mmol) 的 10% 二氧六环水溶液 (19mL) 的混合物中通入 Ar, 加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (134mg, 0.12mmol), 密封反应物并加热至 90°C 6.5h, 使反应物冷却至 rt 并真空浓缩。将产生的残留物溶于 EtOAc (250mL), 依次用水 (100mL)、0.1M HCl 水溶液 (150mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 将得到的溶液干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩, 经反相 HPLC 纯化, 得到 23mg 5-溴-3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶, 为 TFA 盐; LCMS (m/z): 342.9 (MH^+), $t_R = 0.74\text{min}$ 。

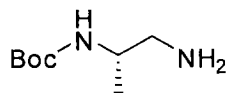
[0531] 步骤3. 制备 3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶: 向充入氮气的 5-溴-3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并 [2,3-b]

吡啶 (33mg, 0.097mmol) 和双戊酰二硼 (27mg, 0.107mmol) 的 0.5mL 二氧六环混合物中加入 KOAc (29mg, 0.291mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂-DCM (8mg, 0.010mmol)。将该混合物在油浴上于 110℃ 加热 3h。冷却至 rt, 离心反应混合物, 倾出上清液, 将其不经纯化直接用于下一步骤。LCMS(m/z): 307.0 (MH⁺, 硼酸), t_R = 0.80min。

[0532] 实施例 23

[0533] (S)-1-氨基丙-2-基氨基甲酸叔-丁基酯

[0534]



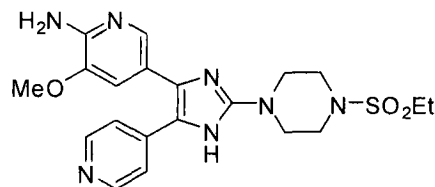
[0535] 步骤 1. 制备 (S)-1-(1,3-二氧杂异吲哚林-2-基)丙-2-基氨基甲酸叔-丁基酯: 向搅拌的 (S)-1-羟基丙-2-基氨基甲酸叔-丁基酯 (7.4g, 42.2mmol) 的无水 THF (420ml) 溶液中加入邻苯二甲酰亚胺 (6.83g, 46.4mmol) 和 PPh₃ (12.18g, 46.4mmol)。然后于 rt 将 DEAD (7.3ml, 46.4mmol) 滴加至搅拌的溶液中并维持 3h, 然后浓缩反应混合物, 残留物经快速色谱纯化 (SiO₂, 70 : 30-50 : 50 己烷-EtOAc), 得到 12.5g (S)-1-(1,3-二氧杂异吲哚林-2-基)丙-2-基氨基甲酸叔-丁基酯; LCMS(m/z, M+H-Boc); 205.1, t_R = 0.86min; ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ 7.82-7.87 (m, 2H), 7.67-7.75 (m, 2H), 4.60-4.76 (br d, 1H), 4.03-4.20 (br s, 1H), 3.62-3.72 (m, 2H), 1.25 (s, 9H), 1.21 (d, J = 6.64Hz, 3H)。

[0536] 步骤 2. 合成 (S)-1-氨基丙-2-基氨基甲酸叔-丁基酯: 将胍单水合物 (20ml, 642.7mmol) 加至 (S)-1-(1,3-二氧杂异吲哚林-2-基)丙-2-基氨基甲酸叔-丁基酯 (12.50g, 41.1mmol) 的无水 MeOH (150ml) 悬浮液中, 将得到的混合物加热至 50℃ 1h, 冷却至 rt 后, 通过烧结漏斗过滤反应混合物, 浓缩滤液, 得到的残留物悬浮于 Et₂O (300mL), 过滤, 用 Et₂O 彻底洗涤滤饼, 过滤合并的滤液并浓缩, 得到 6.3g (S)-1-氨基丙-2-基氨基甲酸叔-丁基酯: ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ 4.44-4.71 (br s, 1H), 3.53-3.74 (br m, 1H), 2.75 (dd, J = 4.9, 12.9Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 6.6, 12.9Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.21 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.15-1.34 (br s, 2H), 1.12 (d, J = 6.7Hz, 3H)。

[0537] 实施例 24

[0538] 合成 5-(2-(4-(乙基磺酰基)哌嗪-1-基)-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺

[0539]



[0540] 步骤 1. 制备 1-(4,5-二溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)哌嗪: 于 130℃、Ar 环境下, 在微波反应器中将 2,4,5-三溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑 (653mg, 1.5mmol) 和哌嗪 (1.03g, 12.0mmol) 的混合物照射 15min, 使反应混合物在 DCM 和水 (100mL, 1/1) 之间分配, 分离各层, 用 DCM (2×50mL) 萃取水层, 干燥合并的有机层 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩。残留物经快速色谱纯化 (SiO₂, 100 : 0-90 : 10 DCM-MeOH), 得到 186mg 1-(4,5-二溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基

基)-1H-咪唑-2-基)哌嗪,为无色油状物:LCMS(m/z):441.0(MH⁺), t_R = 0.86min

[0541] 步骤2. 制备5-(5-溴-2-(哌嗪-1-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺:向3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-胺(66.5mg,0.27mmol)和1-(4,5-二溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)哌嗪(90mg,0.20mmol)的DME(2.4ml)和2.0M Na₂CO₃水溶液(0.8ml)的混合物中通入Ar 2min,加入Pd(Ph₃P)₄(47.2mg,0.041mmol),再向混合物中通入Ar 2min,在微波反应器中于密封管中在115℃照射20min,将反应混合物用EtOAc(3×15mL)萃取。用盐水(50mL)洗涤合并的有机层,干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。

[0542] 向3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-胺(56.2mg,0.225mmol)和1-(4,5-二溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)哌嗪(90mg,0.204mmol)的DME(2.1ml)和2M Na₂CO₃水溶液(0.7ml)的混合物中通入Ar 2min,加入Pd(Ph₃P)₄(23.6mg,0.02mmol),再向混合物中通入氩气2min,在微波反应器中于密封管中在115℃照射15min,将反应混合物用EtOAc(3×15mL)萃取,用盐水(50mL)洗涤合并的有机层,干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。合并两次反应的粗品产物,经制备性薄层色谱纯化(SiO₂,1.0mm,90:10 DCM-MeOH),得到5-(5-溴-2-(哌嗪-1-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺,为白色固体,将其直接用于下一步骤:LCMS(m/z):485.2(MH⁺), t_R = 0.56min。

[0543] 步骤3. 制备5-(5-溴-2-(4-(乙基磺酰基)哌嗪-1-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺:于0℃、Ar环境下,在10mL园底烧瓶中,向THF(1.2ml)和DMF(0.2mL)中加入5-(5-溴-2-(哌嗪-1-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺(22mg,0.046mmol),得到无色溶液。加入乙磺酰氯(8.62μl,0.091mmol)和三乙胺(0.014ml,0.100mmol),除去冰浴,将混合物于室温下搅拌30min,将混合物用水(3mL)淬灭,用EtOAc(10mL)稀释,用EtOAc萃取(2×10mL),合并的有机层用饱和的NaHCO₃水溶液(1×30mL)和盐水(1×30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。粗品物质不经进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS(m/z):577.2(MH⁺), t_R = 0.82min。

[0544] 步骤4. 制备5-(2-(4-(乙基磺酰基)哌嗪-1-基)-5-(吡啶-4-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺:向吡啶-4-基硼酸(17.0mg,0.14mmol)和5-(5-溴-2-(4-(乙基磺酰基)哌嗪-1-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺(26.5mg,0.05mmol)的DME(1.5mL)和2.0M Na₂CO₃水溶液(0.5mL)的混合物中通入Ar 2min,加入四(三苯膦)钯(0)(10.6mg,9.2μmol),再向混合物中通入Ar 2min,于115℃、在微波反应器中于密封管中照射15min,将反应混合物用EtOAc(3×10mL)萃取,合并的有机层用饱和的NaHCO₃(30mL)水溶液和盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。得到的物质经制备性薄层色谱纯化(SiO₂,0.25mm,95:5 DCM-MeOH),得到5-(2-(4-(乙基磺酰基)哌嗪-1-基)-5-(吡啶-4-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺,为无色固体:LCMS(m/z):574.3(MH⁺), t_R = 0.68min。

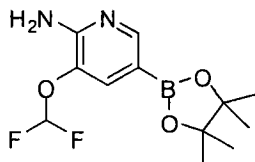
[0545] 步骤5. 合成5-(2-(4-(乙基磺酰基)哌嗪-1-基)-5-(吡啶-4-基)-1H-咪

唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺:于60℃,加热在MeOH(1.6ml)和浓盐酸(0.4ml)中的5-(2-(4-(乙基磺酰基)哌嗪-1-基)-5-(吡啶-4-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)-甲基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺(6.1mg, 10.63 μmol) 50min,真空浓缩反应混合物并经反相HPLC纯化,冷冻干燥后,得到目标化合物,为TFA盐:LCMS(m/z): 444.2(MH⁺), t_R = 0.37min。

[0546] 实施例 25

[0547] 3-(二氟甲氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-胺

[0548]



[0549] 步骤 1. 制备 2-溴-3-(二氟甲氧基)吡啶:于55℃,将2-溴吡啶-3-醇(3.55g, 20.4mmol)、氯代二氟乙酸钠(6.22g, 40.8mmol)和NaOH(0.90g, 22.4mmol)的DMF(20ml)混合物加热11h。使反应物冷却至rt并浓缩,得到的残留物分配于EtOAc/sat. Na₂CO₃(80ml/40ml)之间。收集有机相,用盐水(40ml)洗涤,干燥(Na₂SO₄),浓缩,得到的残留物经快速色谱纯化(SiO₂, 100 : 0-0 : 100 己烷-EtOAc),得到1.95g(43%)2-溴-3-(二氟甲氧基)吡啶;LCMS(m/z, MH⁺);225.9, t_R = 0.74min; ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 8.23-8.33(m, 1H), 7.52-7.60(m, 1H), 7.27-7.35(m, 1H), 6.60(t, J = 72.4Hz, 1H)。

[0550] 步骤 2. 制备 3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺:向不锈钢瓶中加入2-甲氧基乙醇(20ml)、2-溴-3-(二氟甲氧基)吡啶(1.95g, 8.7mmol)和浓NH₄OH溶液(28-30%, 5ml, 79mmol)和Cu₂O(0.25g, 1.7mmol)。于100℃加热反应混合物23h,然后冷却至0℃,分配于EtOAc/aq. 3N NaOH/H₂O(40ml/10ml/30ml)之间,收集有机层,用饱和的NaHCO₃水溶液(30ml)和盐水(40ml)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩,得到1.12g 3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺,将其不经进一步纯化直接使用;LCMS(m/z, MH⁺);161.0, t_R = 0.31min。

[0551] 步骤 3. 制备 5-溴-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺:于0℃,用10min将N-溴琥珀酰胺(1.00g, 5.62mmol)逐份加至冷却的3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺(1.12g)的无水乙腈(20ml)溶液中,于0℃进一步搅拌反应混合物10min,浓缩混合物,残留物在EtOAc/sat. Na₂CO₃/H₂O(30ml/15ml/15ml)之间分配,依次用饱和Na₂CO₃/H₂O水溶液(15ml/15ml)和盐水(30ml)洗涤有机相,干燥(Na₂SO₄)并浓缩,得到的残留物用EtOAc/己烷(6ml/30ml)萃取,通过Celite过滤产生的悬浮液,浓缩滤液,得到1.32g(80%)5-溴-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺。LCMS(m/z, MH⁺);238.9, t_R = 0.52min; ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 7.99(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.41(m, 1H), 6.50(t, J = 72.8Hz, 1H), 4.75(br s, 2H)。

[0552] 步骤 4. 制备 3-(二氟甲氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-胺:向5-溴-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺(88mg, 0.37mmol)、双戊酰二硼(102mg, 0.40mmol)、乙酸钾(0.215mg, 2.2mmol)和Pd(dppf)-CH₂Cl₂(30mg, 0.037mmol)的无水二氧六环(2.0mL)混合物中充入氩气,于120℃加热30min。冷却至rt后,离心反应混合物,倾出上清液,不经进一步纯化用于下一步骤:LCMS(m/z, MH⁺, 硼酸);205.0, t_R = 0.27min。

[0553] 实施例 26-290

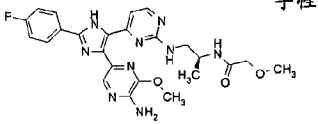
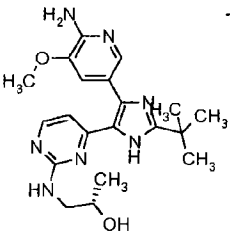
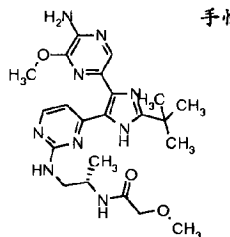
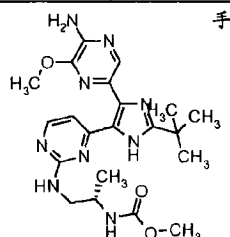
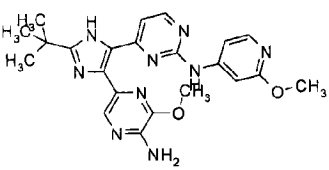
[0554] 根据这些方法以及对于本领域技术人员显而易见的改进方法,可以制备本发明的化合物,包括表 1 中给出的化合物(化合物 No. 1-265)。化合物 P1-P19 可以根据上述实施例中描述的一个或多个方法的教导,以类似的方法制备,和/或根据在本文中描述的通用方法采用本领域技术人员很容易理解的适当的原料制备。

[0555] 表 1

[0556]

化合物编号.	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
1		0.0010	0.46	344.2	A	3-甲氧基-5-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-胺
2		0.0004	0.57	412.0	B	3-甲氧基-5-(4-(吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-胺
3		0.0013	0.52	404.1	C	2-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-苯基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)乙醇
4		0.0001	0.65	508.1	C	(S)-N-(1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

[0557]

化合物编号.	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
5	 手性	0.0002	0.72	558.2	C	(S)-N-(1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺
6	 手性	0.0003	0.40	398.1	C	(S)-1-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-醇
7	 手性	0.0003	0.40	470.3	C	(S)-N-(1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺
8	 手性	0.0001	0.52	456.2	C	(S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯
9		0.0001	0.45	448.1	D	4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺

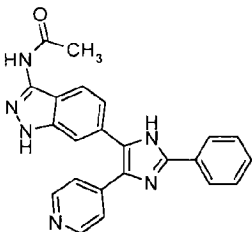
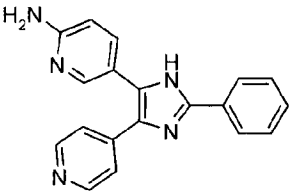
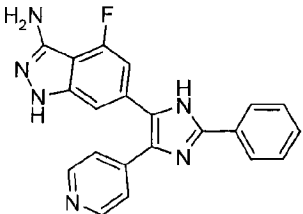
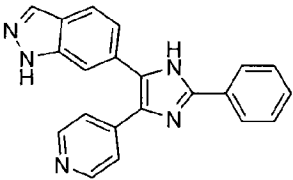
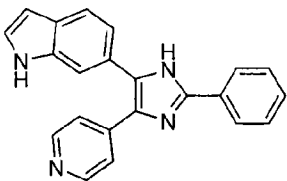
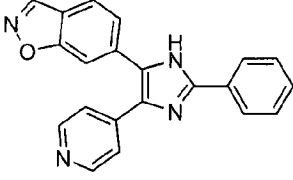
[0558]

化合物编号.	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
10		0.4053	0.44	369.0	B	5-(2-(4-氟苯基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
11		0.0365	0.52	368.0	B	5-(2-(4-氟苯基)-4-(噻唑-5-基)-1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
12		0.0020	0.67	390.1	B	3-氯代-5-(2-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶
13		0.0005	0.54	362.9	E	5-(2-(4-氟苯基)-5-(吡啶-4-基)噁唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
14		0.0030	0.77	558.3	F	(S)-N-(1-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

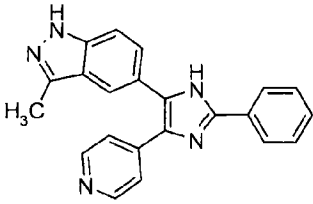
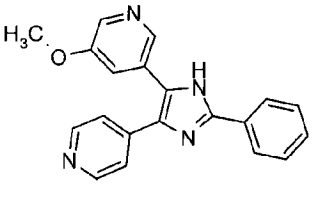
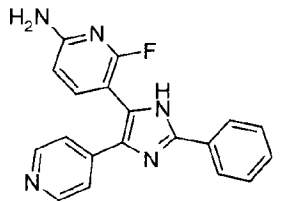
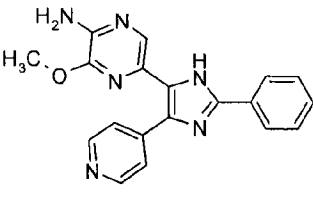
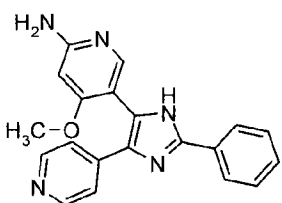
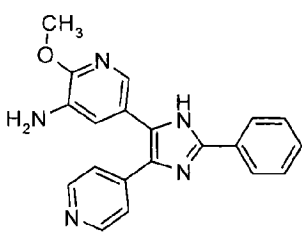
[0559]

化合物编号	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
15		0.0019	0.57	361.0	A	3-甲氧基-5-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)噻唑-5-基)吡啶-2-胺
16		0.0143	0.57	378.9	BE x.1 6	5-(2-(4-氟苯基)-5-(吡啶-4-基)噻唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
24		0.0580	1.76	353.1	A	6-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-1H-咪唑-3-胺
25		0.4890	1.74	315.1	A	5-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)咪唑-2-胺
26		0.1730	1.76	353.1	A	5-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-1H-咪唑-3-胺
27		0.4170	0.43	314.1	A	4-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-胺

[0560]

化合物编号.	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
28		0.4490	1.84	395.2	A	N-(6-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-1H-咪唑-3-基)乙酰胺
29		0.2600	1.63	314.2	A	5-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-胺
30		0.5280	1.89	371.2	A	4-氟-6-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-1H-咪唑-3-胺
32		0.0170	0.57	338.1	A	6-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-1H-咪唑
33		0.0540	0.61	337.1	A	6-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-1H-咪唑
34		0.0050	0.59	339.1	A	6-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)苯并[d]异噁唑

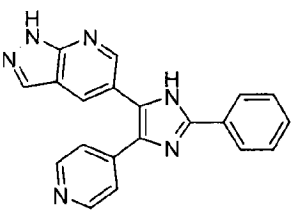
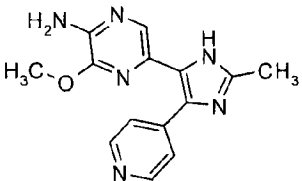
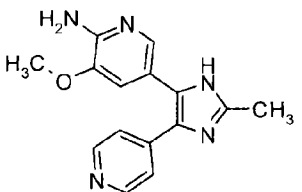
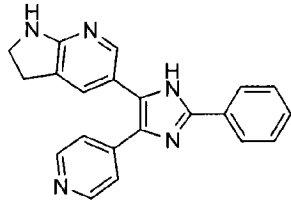
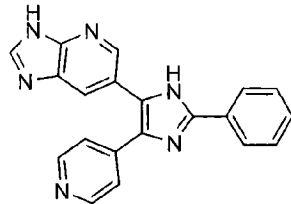
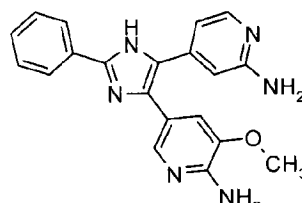
[0561]

化合物编号	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
35		0.0990	0.55	352.0	A	3-甲基-5-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-1H-咪唑
36		0.0130	0.47	329.1	A	3-甲氧基-5-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)吡啶
37		0.3870	0.49	332.1	A	6-氟-5-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-胺
39		0.0060	0.47	345.2	A	3-甲氧基-5-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-胺
40		0.5020	0.44	344.2	A	4-甲氧基-5-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-胺
42		0.3490	0.49	344.2	A	2-甲氧基-5-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-3-胺

[0562]

化合物编号.	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
43		0.0250	0.44	358.2	A	3-甲氧基-N-甲基-5-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-胺
44		0.4650	0.43	314.9	A	5-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-醇
45		0.0046	0.51	338.2	A	5-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶
46		0.0287	0.51	348.1	A	3-氯代-5-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-胺
47		0.8848	0.50	368.0	A	6-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-2(1H)-酮
48		0.1201	0.48	358.1	B	3-甲氧基-5-(5-(2-甲基吡啶-4-基)-2-苯基-1H-咪唑-4-基)吡啶-2-胺

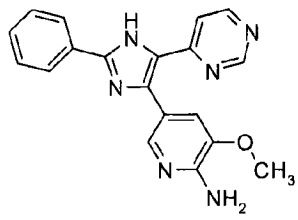
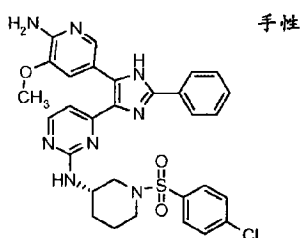
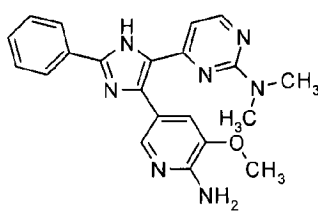
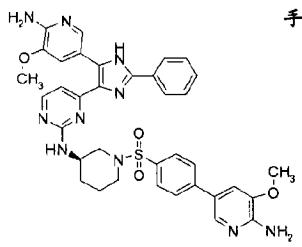
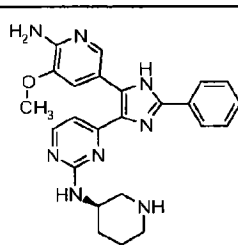
[0563]

化合物编号.	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
49		0.0222	0.50	339.0	A	5-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶
50		0.2591	0.27	283.0	A	3-甲氧基-5-(2-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)吡唑-2-胺
51		0.0196.	0.22	282.2	A	3-甲氧基-5-(2-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-胺
52		0.0123	0.43	340.2	A	5-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶
53		0.2901	0.43	339.0	A	6-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
55		0.0098	0.44	359.0	B	5-(5-(2-氨基吡啶-4-基)-2-苯基-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺

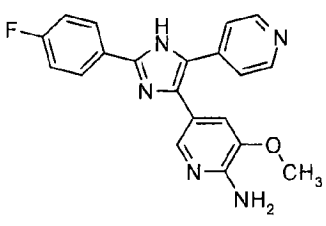
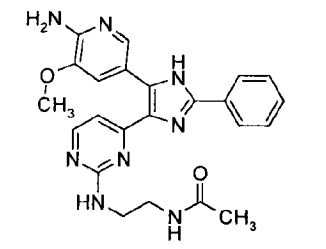
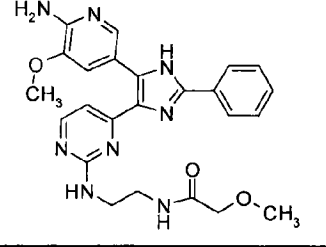
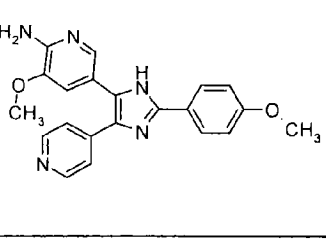
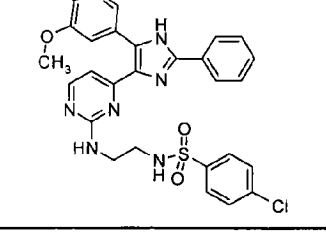
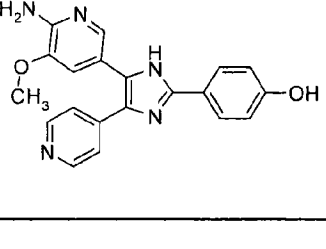
[0564]

化合物编号.	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
56		0.0029	0.48	374.1	B	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-苯基-1H-咪唑-5-基)-N-甲基嘧啶-2-胺
57		0.6200	0.55	304.0	A	4-(2-苯基-5-(噻吩-3-基)-1H-咪唑-4-基)吡啶
58		0.0002	0.74	617.1	C	(R)-4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-苯基-1H-咪唑-4-基)-N-(1-(4-氯代苯基磺酰基)哌啶-3-基)嘧啶-2-胺
59		0.6803	0.45	341.0	A	2-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,2-b]吡嗪
60		0.0001	0.53	4.61.1	C	2-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-苯基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(2-羟基乙基)乙酰胺

[0565]

化合物编号	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
61		0.0049	0.54	345.0	B	3-甲氧基-5-(2-苯基-5-(嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)吡啶-2-胺
62		0.0003	0.77	617.1	B	(S)-4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-苯基-1H-咪唑-4-基)-N-(1-(4-氯代苯基磺酰基)哌啶-3-基)嘧啶-2-胺
63		0.6407	0.55	388.0	B	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-苯基-1H-咪唑-5-基)-N,N-二甲基嘧啶-2-胺
64		0.0003	0.61	705.2	C	(R)-4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-苯基-1H-咪唑-4-基)-N-(1-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)苯基磺酰基)哌啶-3-基)嘧啶-2-胺
65		0.0599	0.43	443.1	B	(R)-4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-苯基-1H-咪唑-4-基)-N-(哌啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0566]

化合物编号.	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
66		0.0006	0.47	362.1	B	5-(2-(4-氟苯基)-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
67		0.0001	0.47	445.0	C	N-(2-(4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-苯基-1H-咪唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)乙基)乙酰胺
68		0.0001	0.47	475.1	C	N-(2-(4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-苯基-1H-咪唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)乙基)-2-甲氧基乙酰胺
69		0.0003	0.43	374.1	B	3-甲氧基-5-(2-(4-甲氧基苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-胺
70		0.0004	0.64	577.0	C	N-(2-(4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-苯基-1H-咪唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)乙基)-4-氯代苯磺酰胺
71		0.0003	0.34	360.0	B	4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)苯酚

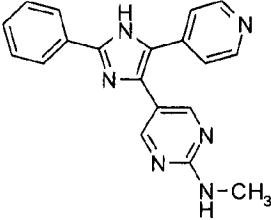
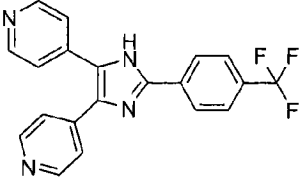
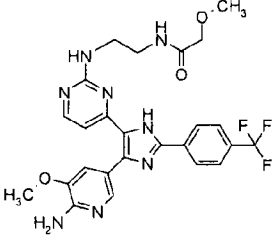
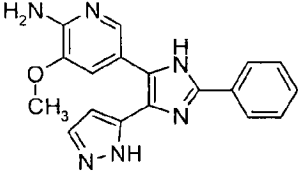
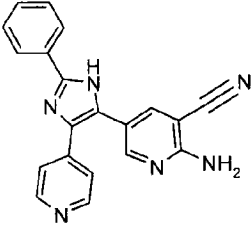
[0567]

化合物编号.	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
72		0.0016	0.49	400.1	B	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-苯基-1H-咪唑-5-基)-N-环丙基嘧啶-2-胺
73		0.0011	0.44	360.0	B	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-苯基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺
74		0.0006	0.46	418.1	C	(S)-1-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-苯基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-醇
75		0.0011	0.47	418.1	C	(R)-1-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-苯基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-醇
76		0.0015	0.29	307.9	B	5-(2-环丙基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
77		0.0890	0.70	362.0	A	3-甲氧基-5-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)噻唑-5-基)吡啶-2-胺

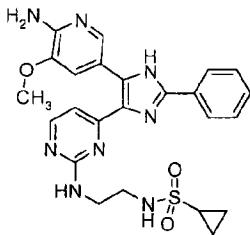
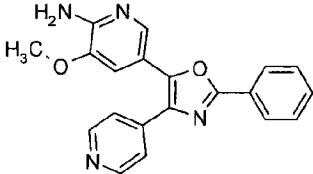
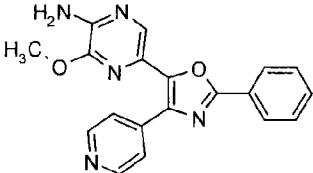
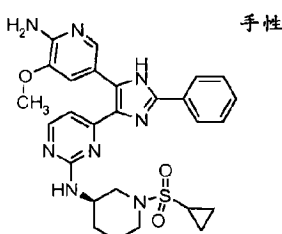
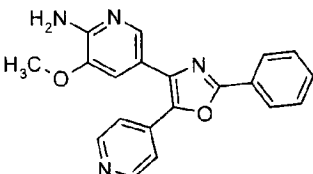
[0568]

化合物编号.	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
78		0.0010	0.54	380.0	B	5-(2-(3,5- 二 氟 苯基)-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
79		0.0020	0.64	428.0	B	3-甲氧基-5-(5-(吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-4-基)吡啶-2-胺
80		0.0380	0.44	349.0	B	5-(4-(3,6- 二 氢 -2H- 吡喃-4-基)-2-苯基-1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
81		0.0001	0.54	493.0	C	N-(2-(4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)乙基)-2-甲氧基乙酰胺
82		0.0020	0.48	401.1	B	N-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-苯基-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺

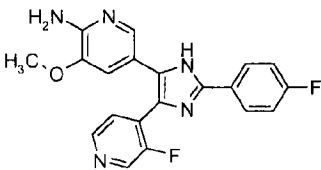
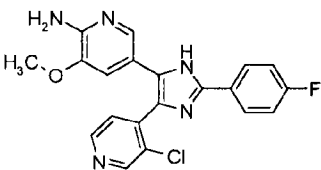
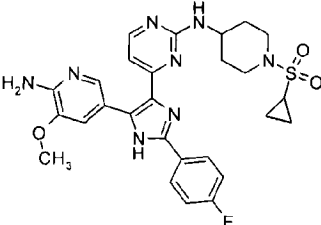
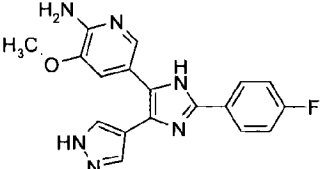
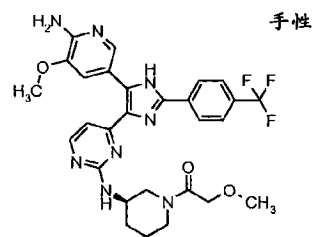
[0569]

化合物编号.	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
83		0.1970	0.49	329.0	A	N-甲基-5-(2-苯基-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)嘧啶-2-胺
84		0.2290	0.61	367.0	B	4,4'-(2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-4,5-二基)二吡啶
85		0.0002	0.68	543.1	C	N-(2-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)乙基)-2-甲氧基乙酰胺
86		0.5370	0.42	333.0	B	3-甲氧基-5-(2-苯基-4-(1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-胺
87		0.3910	0.51	339.1	A	2-氨基-5-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)烟腈

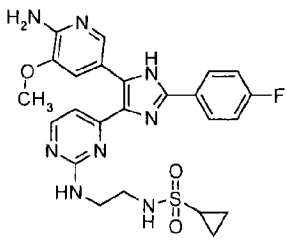
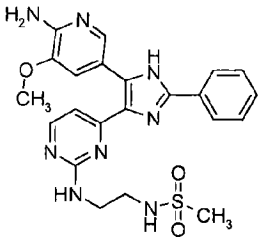
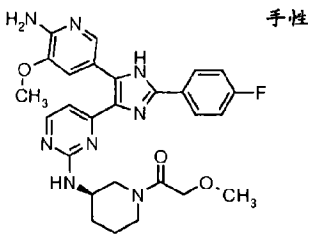
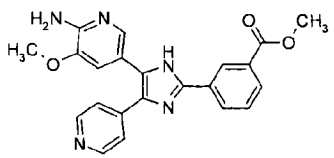
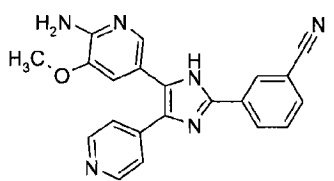
[0570]

化合物编号.	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
88		0.0001	0.55	507.1	B	N-(2-(4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-苯基-1H-咪唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)乙基)环丙烷磺酰胺
89		0.0137	0.57	344.9	E	3-甲氧基-5-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)噁唑-5-基)吡啶-2-胺
90		0.1128	0.68	345.9	E	3-甲氧基-5-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)噁唑-5-基)吡嗪-2-胺
91		0.0044	0.59	547.2	C	(R)-4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-苯基-1H-咪唑-4-基)-N-(1-(环丙基磺酰基)哌啶-3-基)嘧啶-2-胺
92		0.0003	0.58	345.1	E	3-甲氧基-5-(2-苯基-5-(吡啶-4-基)噁唑-4-基)吡啶-2-胺

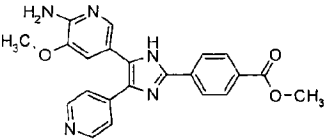
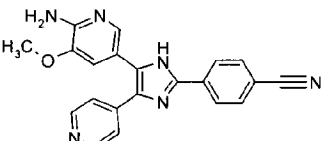
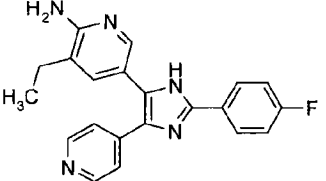
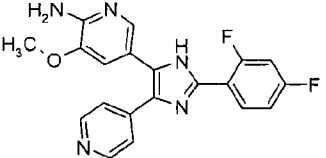
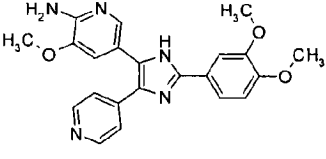
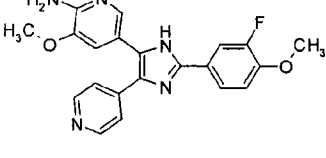
[0571]

化合物编号.	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
93		0.0038	0.53	379.9	B	5-(2-(4-氟苯基)-4-(3-氟吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
94		0.0606	0.56	395.9	B	5-(4-(3-氯代吡啶-4-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
95		0.0025	0.63	565.1	C	4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)-N-(1-(环丙基磺酰基)哌啶-4-基)嘧啶-2-胺
96		0.0321	0.43	350.9	B	5-(2-(4-氟苯基)-4-(1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
97		0.0310	0.67	583.0	C	(R)-1-(3-(4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙醇

[0572]

化合物编号	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
98		0.0001	0.58	525.1	C	N-(2-(4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)乙基)环丙烷磺酰胺
99		0.0001	0.51	481.1	C	N-(2-(4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-苯基-1H-咪唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)乙基)甲磺酰胺
100		0.0259	0.57	533.2	C	(R)-1-(3-(4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙酮
101		0.0013	0.49	402.1	B	3-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)苯甲酸甲基酯
102		0.0011	0.45	369.2	B	3-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)苄腈

[0573]

化合物编号	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
103		0.0007	0.48	402.1	B	4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)苯甲酸甲基酯
104		0.0014	0.47	369.2	B	4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)苄腈
105		0.2145	0.53	360.0	A	3-乙基-5-(2-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-胺
106		0.0010	0.49	379.9	B	5-(2-(2,4-二氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
107		0.0007	0.48	404.0	B	5-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
108		0.0007	0.57	392.0	B	5-(2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺

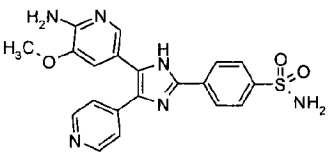
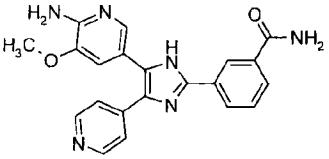
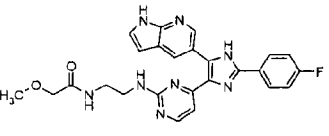
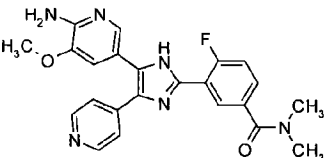
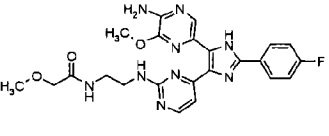
[0574]

化合物编号	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
109		0.0012	0.53	380.1	B	5-(2-(3,4-二氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
110		0.0005	0.55	358.0	B	3-甲氧基-5-(4-(吡啶-4-基)-2-m-甲苯基-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-胺
111		0.0292	0.57	380.1	B	5-(2-(4-氟苯基)-5-(2-氟吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
112		0.7370	0.62	392.2	B	5-(2-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
113		0.0026	0.50	348.0	B	5-(2-环己烯基-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
114		0.0064	0.31	431.2	B	5-(2-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺

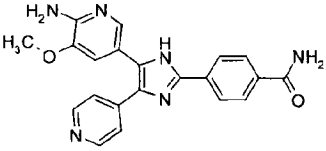
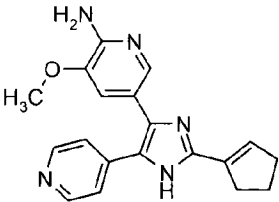
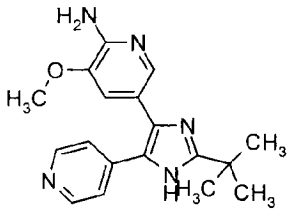
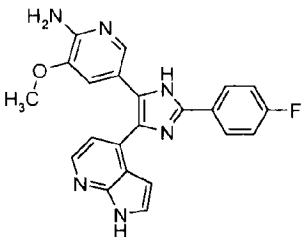
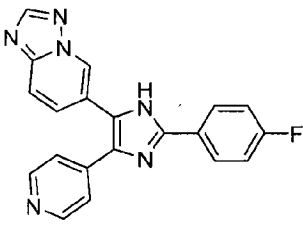
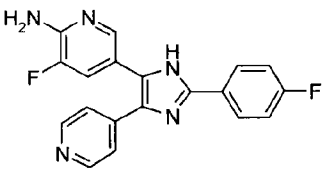
[0575]

化合物编号.	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
115		0.0030	0.65	386.1	B	5-(2-(3-异丙基苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
116		0.0017	0.47	392.0	B	5-(2-(2-氟-3-甲氧基苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
117		0.0007	0.56	450.1	B	5-(2-(3-氟-4-甲基苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
118		0.0020	0.55	350.1	B	5-(2-环己基-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
119		0.0019	0.33	375.9	B	3-甲氧基-5-(2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)吡啶-2-胺
120		0.0088	0.44	421.9	B	3-甲氧基-5-(2-(3-(甲基磺酰基)苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-胺

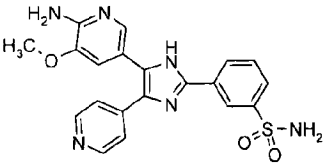
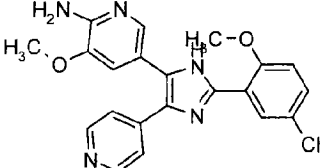
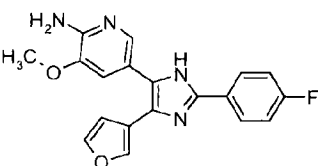
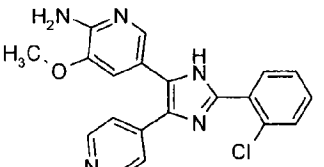
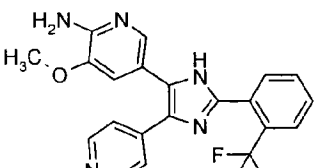
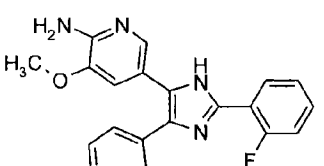
[0576]

化合物编号	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
121		0.0017	0.39	422.9	B	4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)苯磺酰胺
122		0.0021	0.38	386.9	B	3-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)苯甲酰胺
123		0.0013	0.61	487.1	C	N-(2-(4-(2-(4-氟苯基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-咪唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)乙基)-2-甲氧基乙酰胺
124		0.0166	0.43	433.0	B	3-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
125		0.0005	0.60	494.0	C	N-(2-(4-(5-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)乙基)-2-甲氧基乙酰胺

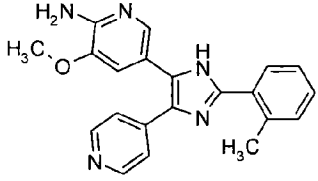
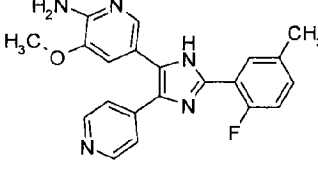
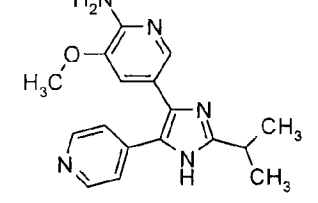
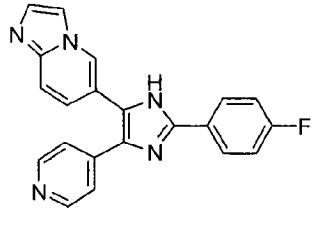
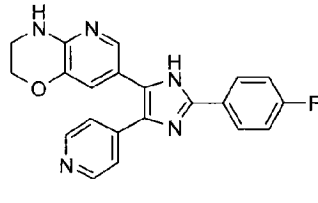
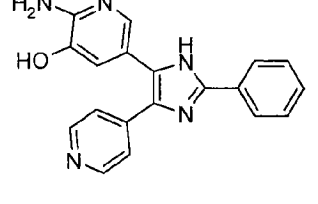
[0577]

化合物编号	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
126		0.0035	0.35	387.0	B	4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)苯甲酰胺
127		0.0018	0.44	334.0	B	5-(2-环戊烯基-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
128		0.0010	0.38	324.2	B	5-(2-叔-丁基-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
129		0.0088	0.55	401.0	B	5-(2-(4-氟苯基)-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
130		0.4160	0.54	357.2	A	6-(2-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶
131		0.1740	0.52	351.0	A	3-氟-5-(2-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-胺

[0578]

化合物编号	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
132		0.0010	0.39	423.1	B	3-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)苯磺酰胺
133		0.0005	0.60	408.1	B	5-(2-(5-氯代-2-甲氧基苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
134		0.0014	0.50	483.2	B	5-(2-(4-氟苯基)-4-(呋喃-3-基)-1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
135		0.0004	0.45	378.0	B	5-(2-(2-氯代苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
136		0.0028	0.48	412.0	B	3-甲氧基-5-(4-(吡啶-4-基)-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-胺
137		0.0017	0.44	362.2	B	5-(2-(2-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺

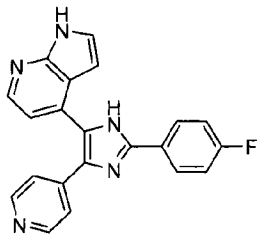
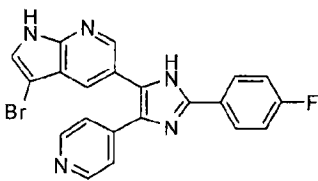
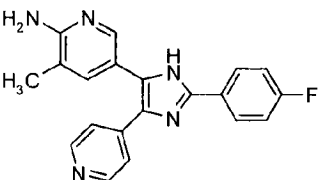
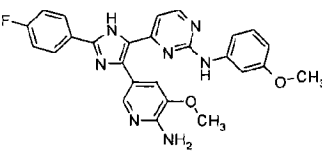
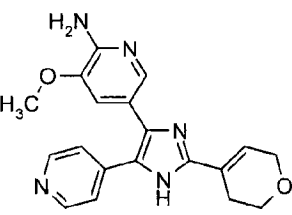
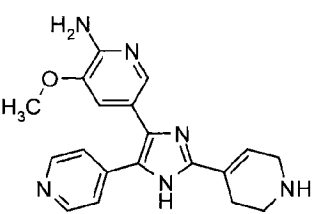
[0579]

化合物编号.	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
138		0.0012	0.45	358.0	B	3-甲氧基-5-(4-(吡啶-4-基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-胺
139		0.0012	0.50	376.0	B	5-(2-(2-氟-5-甲基苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
140		0.0016	0.33	310.2	B	5-(2-异丙基-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
141		0.6180	0.49	356.2	B	6-(2-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶
142		0.3820	0.52	374.2	B	7-(2-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪
143		0.2151	0.42	330.0	B	2-氨基-5-(2-苯基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-3-醇

[0580]

化合物编号	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
144		0.0030	0.56	356.1	B	5-(2-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶
145		0.0009*	0.49	376.0	B	5-(2-(2-氟-4-甲基苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
146		0.0023	0.54	396.1	B	5-(2-(4-氯代-2-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
147		0.0016	0.49	376.0	B	5-(2-(4-氟-2-甲基苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
148		0.0015	0.46	390.0	B	5-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)-2-氟苯甲醛
149		0.0006	0.54	376.0	B	5-(2-(4-氟-3-甲基苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺

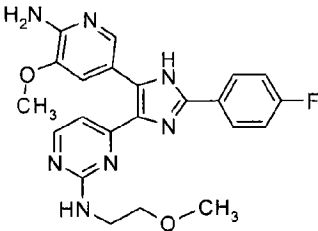
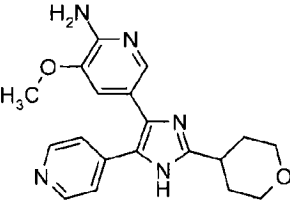
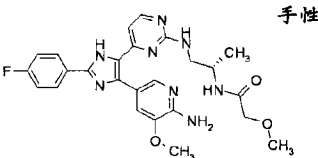
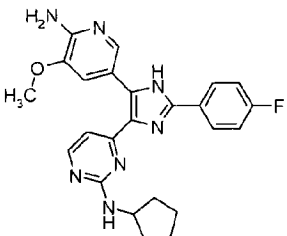
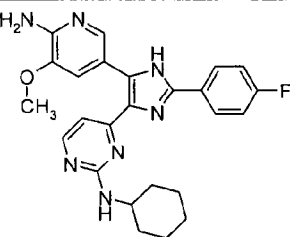
[0581]

化合物编号.	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
150		0.7751	0.53	355.9	B	4-(2-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶
151		0.0007	0.71	436.1	B	3-溴-5-(2-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶
152		0.0658	0.51	346.1	B	5-(2-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-3-甲基吡啶-2-胺
153		0.0002	0.63	484.1	B	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)-N-(3-甲氧基苯基)嘧啶-2-胺
154		0.0033	0.36	350.2	B	5-(2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
155		0.0162	0.23	349.2	B	3-甲氧基-5-(5-(吡啶-4-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)吡啶-2-胺

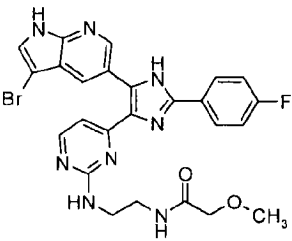
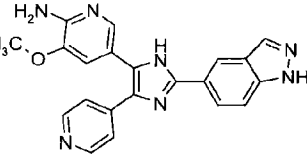
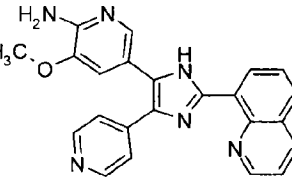
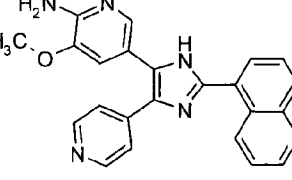
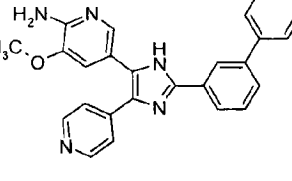
[0582]

化合物编号.	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
156		0.0093	0.24	381.2	B	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)-1-甲基哌啶-4-醇
157		0.0170	0.52	360.1	B	5-(2-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-N,N-二甲基吡啶-3-胺
158		0.0051	0.58	420.0	C	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)-N-异丙基嘧啶-2-胺
159		0.0015	0.62	434.0	C	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)-N-异丁基嘧啶-2-胺
160		0.0003	0.70	521.1	C	N-(2-(4-(5-(3-氯代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)乙基)-2-甲氧基乙酰胺

[0583]

化合物编号	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
161		0.0022	0.55	436.1	C	4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)-N-(2-甲氧基乙基)嘧啶-2-胺
162		0.0055	0.32	352.2	B	3-甲氧基-5-(5-(吡啶-4-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-4-基)吡啶-2-胺
163		0.0001	0.56	507.1	C	(S)-N-(1-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺
164		0.0163	0.63	446.1	C	4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)-N-环戊基嘧啶-2-胺
165		0.0483	0.69	460.1	C	4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)-N-环己基嘧啶-2-胺

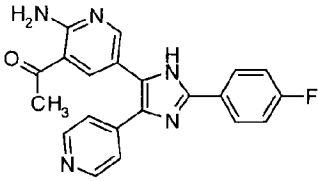
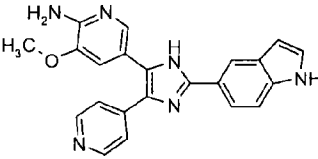
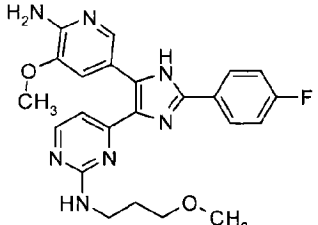
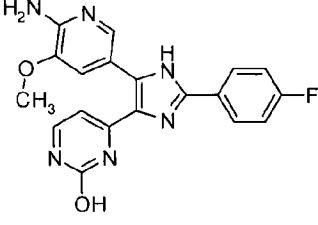
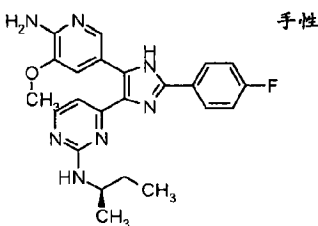
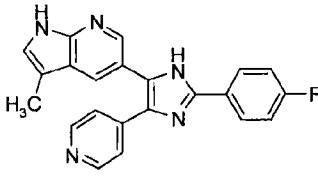
[0584]

化合物编号	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
166		0.0001	0.71	567.0	C	N-(2-(4-(5-(3-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)乙基)-2-甲氧基乙酰胺
167		0.0007	0.37	384.0	B	5-(2-(1H-咪唑-5-基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
168		0.0009	0.41	395.1	B	3-甲氧基-5-(4-(吡啶-4-基)-2-(喹啉-8-基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-胺
169		0.0016	0.32	395.0	B	3-甲氧基-5-(4-(吡啶-4-基)-2-(喹啉-5-基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-胺
170		0.0002	0.38	421.1	B	3-甲氧基-5-(4-(吡啶-4-基)-2-(3-(吡啶-4-基)苯基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-胺

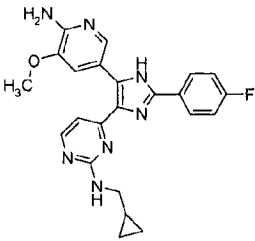
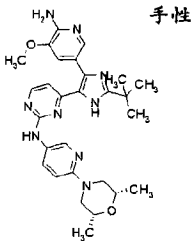
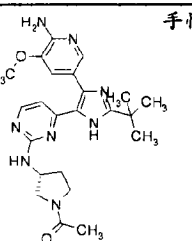
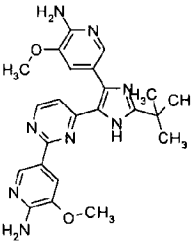
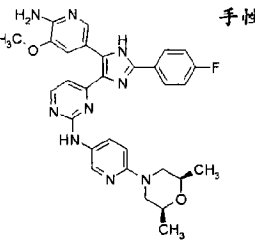
[0585]

化合物编号	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
171		0.0013	0.76	522.1	D	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-胺
172		0.0014	0.67	472.1	D	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)-N-(3-氟苯基)嘧啶-2-胺
173		0.1970	0.63	387.0	B	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)吡啶甲腈
174		0.0023	0.53	406.0	C	4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)-N-乙基嘧啶-2-胺
175		0.0012	0.56	420.0	C	4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)-N-丙基嘧啶-2-胺
176		0.0046	0.58	434.0	C	(S)-4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)-N-仲-丁基嘧啶-2-胺

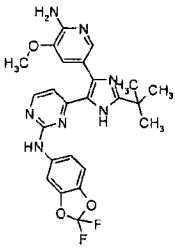
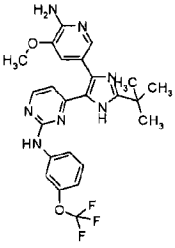
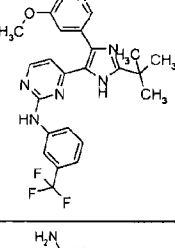
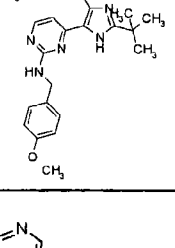
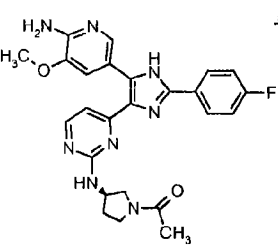
[0586]

化合物编号	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
177		0.0030	0.51	374.1	B	1-(2-氨基-5-(2-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-3-基)乙酮
178		0.0009	0.40	383.2	E	5-(2-(1H-咪唑-5-基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
179		0.0010	0.56	450.1	B	4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)-N-(3-甲氧基丙基)嘧啶-2-胺
180		0.8916	0.48	378.9	B	4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)嘧啶-2-醇
181	 手性	0.0099	0.57	434.2	C	(R)-4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)-N-仲-丁基嘧啶-2-胺
182		0.0002	0.59	370.0	B	5-(2-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

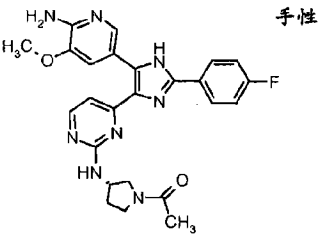
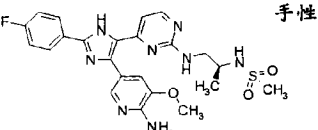
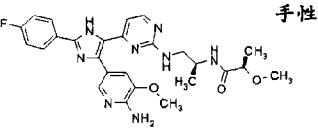
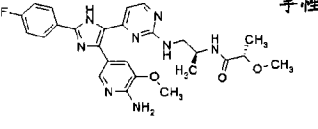
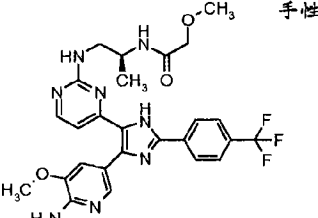
[0587]

化合物编号	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
183		0.0007	0.56	432.0	C	4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)-N-(环丙基甲基)嘧啶-2-胺
184		0.0003	0.46	530.2	D	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(6-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉代)吡啶-3-基)嘧啶-2-胺
185		0.0032	0.41	451.1	D	(R)-1-(3-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)乙酮
186		0.0299	0.41	447.1	D	5-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
187		0.0005	0.58	568.2	D	4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)-N-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

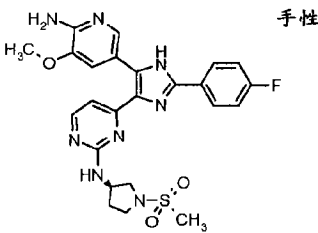
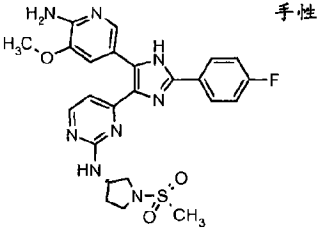
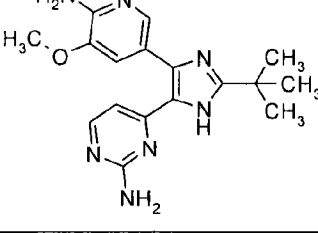
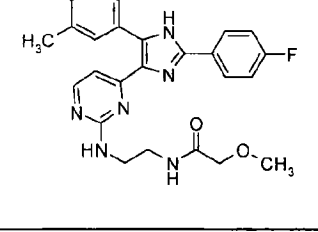
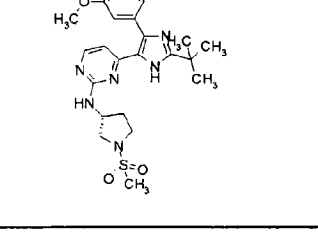
[0588]

化合物编号	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
189		0.0003	0.62	496.1	D	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)嘧啶-2-胺
190		0.0003	0.65	500.2	D	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(3-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶-2-胺
191		0.0004	0.63	484.1	D	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-胺
192		0.0002	0.54	460.2	D	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(4-甲氧基苄基)嘧啶-2-胺
193		0.0380	0.51	489.1	D	(R)-1-(3-(4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)乙酮

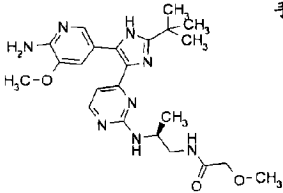
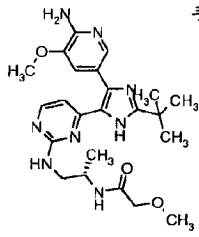
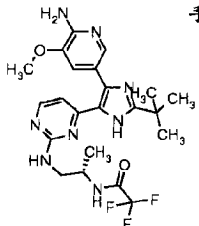
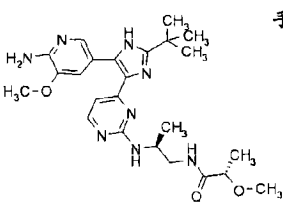
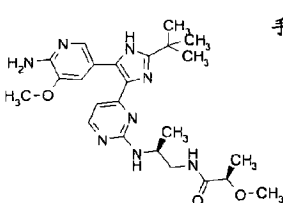
[0589]

化合物编号.	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
194		0.0080	0.51	489.1	D	(S)-1-(3-(4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)乙酮
195		0.0001	0.52	513.1	C	(S)-N-(1-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)甲磺酰胺
196		0.0002	0.57	521.9	C	(R)-N-((S)-1-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基丙酰胺
197		0.0001	0.57	521.2	C	(S)-N-((S)-1-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基丙酰胺
198		0.0003	0.64	557.2	C	(S)-N-(1-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

[0590]

化合物编号	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
199		0.0150	0.55	525.1	C	(R)-4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)-N-(1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)嘧啶-2-胺
200		0.0040	0.55	525.1	C	(S)-4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)-N-(1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)嘧啶-2-胺
201		0.0005	0.36	340.1	C	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-胺
202		0.0250	0.62	502.1	C	N-(2-(4-(2-(4-氟苯基)-5-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-1H-咪唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)乙基)-2-甲氧基乙酰胺
203		0.0035	0.44	487.1	C	(R)-4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)嘧啶-2-胺

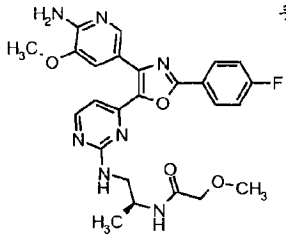
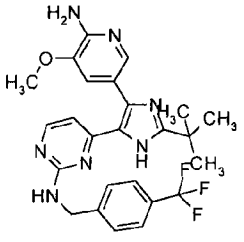
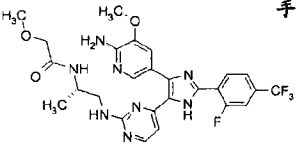
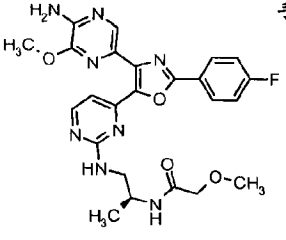
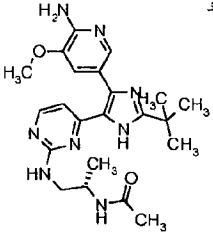
[0591]

化合物编号.	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
204		0.0008	0.46	469.2	C	(S)-N-(2-(4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)丙基)-2-甲氧基乙酰胺
205		0.0004	0.45	469.3	C	(S)-N-(1-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺
206		0.0003	0.53	493.1	C	(S)-N-(1-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2,2,2-三氟乙酰胺
207		0.0158	0.50	483.2	C	(S)-N-((S)-2-(4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)丙基)-2-甲氧基丙酰胺
208		0.0014	0.50	483.0	C	(R)-N-((S)-2-(4-(5-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)丙基)-2-甲氧基丙酰胺

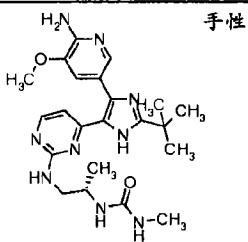
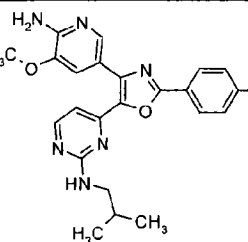
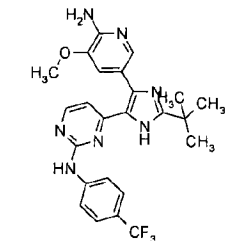
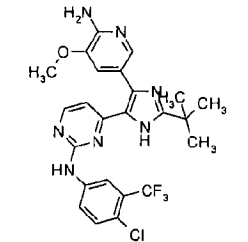
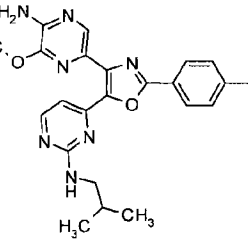
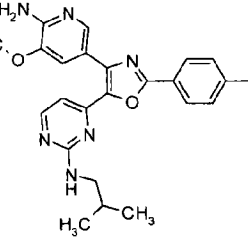
[0592]

化合物编号	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
209		0.0001	0.50	396.3	C	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-异丁基嘧啶-2-胺
210		0.0001	0.40	354.2	C	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-甲基嘧啶-2-胺
211		0.0001	0.43	368.3	C	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-乙基嘧啶-2-胺
212		0.0001	0.47	382.3	C	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-丙基嘧啶-2-胺
213		0.0001	0.49	422.2	C	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-2-胺

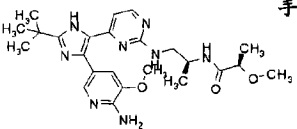
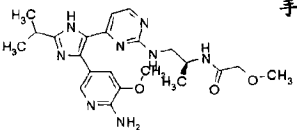
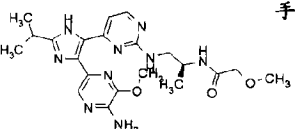
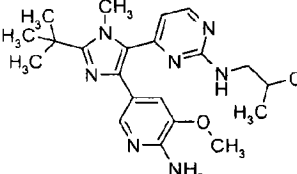
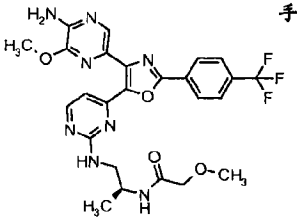
[0593]

化合物编号	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
214		0.0010	0.67	508.2	F	(S)-N-(1-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺
215		0.0005	0.63	498.1	C	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(4-(三氟甲基)苄基)嘧啶-2-胺
216		0.0002	0.65	575.2	C	(S)-N-(1-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺
217		0.0020	0.67	509.3	F	(S)-N-(1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-(4-氟苯基)咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺
218		0.0003	0.43	439.2	C	(S)-N-(1-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)乙酰胺

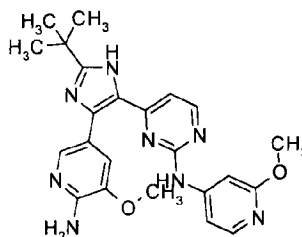
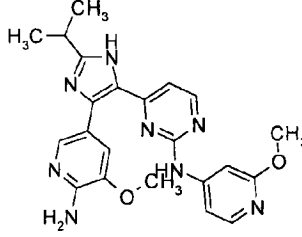
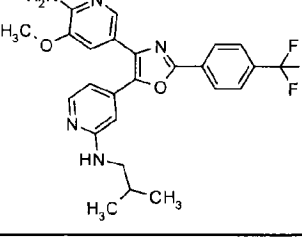
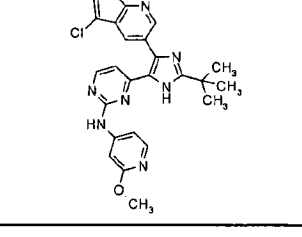
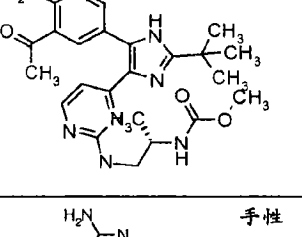
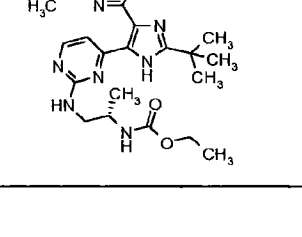
[0594]

化合物编号.	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
219		0.0003	0.41	454.2	C	(S)-1-(1-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-3-甲基脲
220		0.0020	0.69	435.1	F	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)噁唑-5-基)-N-异丁基嘧啶-2-胺
221		0.0002	0.70	484.1	D	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-胺
222		0.0002	0.76	518.1	D	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(4-氯代-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-胺
223		0.0110	0.89	486.2	F	4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-5-基)-N-异丁基嘧啶-2-胺
224		0.0140	0.81	485.2	F	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-5-基)-N-异丁基嘧啶-2-胺

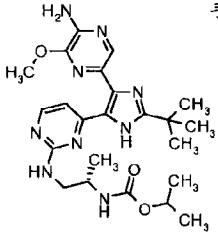
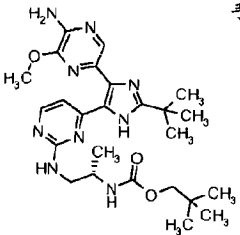
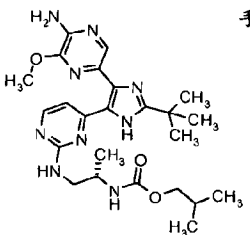
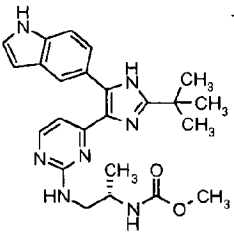
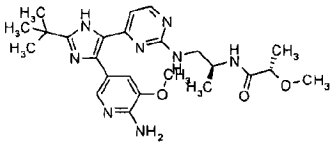
[0595]

化合物编号	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
225		0.0013	0.45	483.2	C	(R)-N-((S)-1-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基丙酰胺
226		0.0003	0.40	455.2	C	(S)-N-(1-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-异丙基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺
227		0.0003	0.45	456.2	C	(S)-N-(1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-异丙基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺
228		0.0006	0.55	410.4	C	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1-甲基-1H-咪唑-5-基)-N-异丁基嘧啶-2-胺
229		0.0030	0.82	559.2	F	(S)-N-(1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

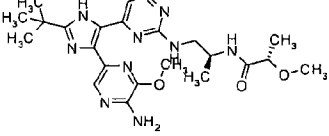
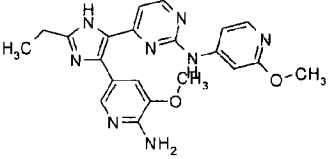
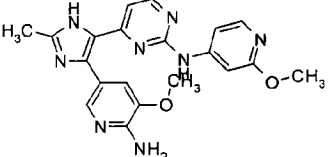
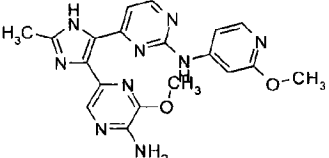
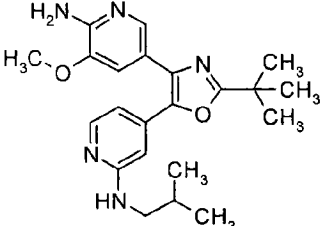
[0596]

化合物编号	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
230		0.0001	0.40	447.2	D	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺
231		0.0002	0.37	433.1	D	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-异丙基-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺
232		0.0084	0.75	484.3	F	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-5-基)-N-异丁基吡啶-2-胺
233		0.0003	0.52	475.2	D	4-(2-叔-丁基-4-(3-氯代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺
235	 手性	0.0004	0.50	467.3	C	(S)-1-(4-(5-(5-乙酰基-6-氨基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲基酯
236	 手性	0.0001	0.55	470.2	C	(S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡啶-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸乙基酯

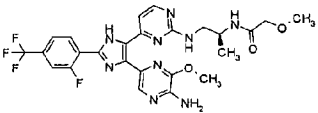
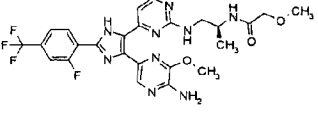
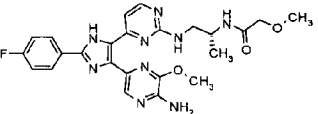
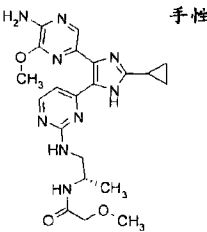
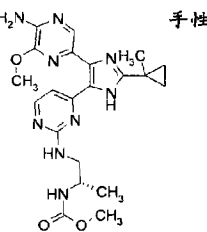
[0597]

化合物编号.	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
237	 手性	0.0001	0.60	484.2	C	(S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸异丙基酯
238	 手性	0.0001	0.70	512.2	D	(S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸新戊基酯
239	 手性	0.0001	0.66	498.2	C	(S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸异丁基酯
240	 手性	0.0138	0.63	448.3	C	(S)-1-(4-(2-叔-丁基-5-(1H-吲哚-5-基)-1H-咪唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯
241		0.0007	0.49	483.3	C	(S)-N-((S)-1-(4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基丙酰胺

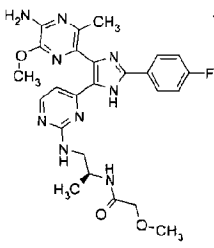
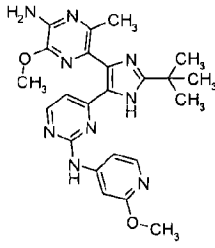
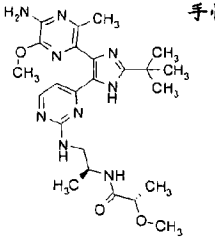
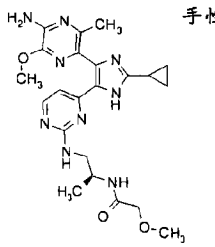
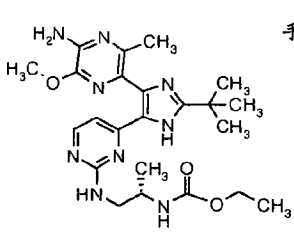
[0598]

化合物编号	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
242		0.0002	0.54	484.3	C	(S)-N-((S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基丙酰胺
243		0.0004	0.34	419.1	D	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-乙基-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺
244		0.0030	0.32	405.1	D	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺
245		0.0110	0.38	406.1	D	4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺
246		0.0001	0.62	396.2	E	4-(4-(6-氨基-5-甲氧基吡啶-3-基)-2-叔-丁基咪唑-5-基)-N-异丁基吡啶-2-胺

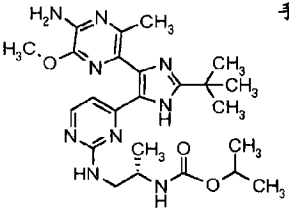
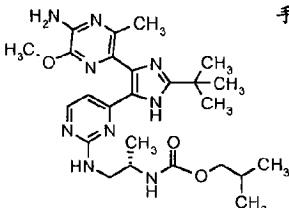
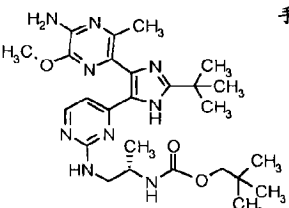
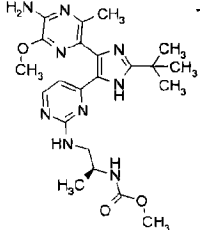
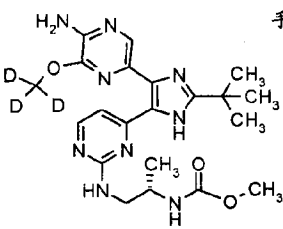
[0599]

化合物编号	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
247		0.0001	0.73	576.3	C	(S)-N-(1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺
248		0.0001	0.73	576.3	C	(S)-N-(1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺
249		0.0120	0.59	508.3	C	(R)-N-(1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺
250		0.0001	0.45	454.1	C	(S)-N-(1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-环丙基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺
251		0.00004	0.57	454.1	C	(S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-(1-甲基环丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯

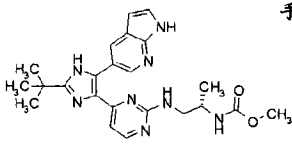
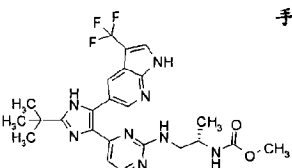
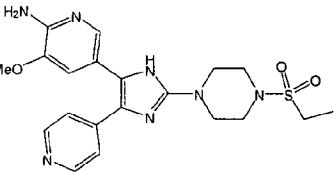
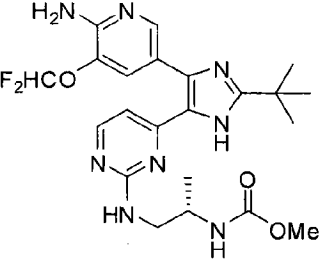
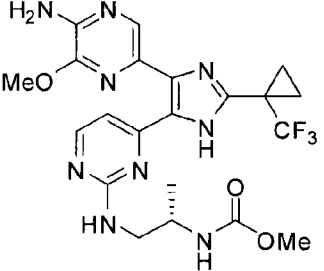
[0600]

化合物编号	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
252		0.0024	0.59	522.3	C	(S)-N-(1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺
253		0.0062	0.44	462.3	C	4-(4-(5-氨基-6-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺
254		0.0038	0.52	498.3	C	(S)-N-((S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基丙酰胺
255		0.0039	0.45	468.3	C	(S)-N-(1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-基)-2-环丙基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基)-2-甲氧基乙酰胺
256		0.0011	0.55	484.4	C	(S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸乙基酯

[0601]

化合物编号.	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
257	 手性	0.0012	0.58	498.4	C	(S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸异丙基酯
258	 手性	0.0011	0.64	512.4	C	(S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸异丁基酯
259	 手性	0.0015	0.70	525.65	C	(S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸新戊基酯
260	 手性	0.001	0.49	470.3	C	(S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲基酯
261	 手性	0.0001	0.52	459.1	C	(S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-(D ₃ -甲氧基)吡嗪-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲基酯

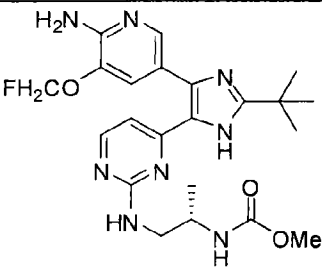
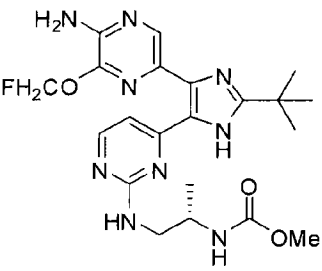
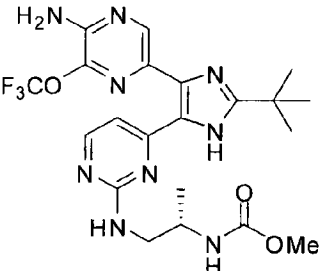
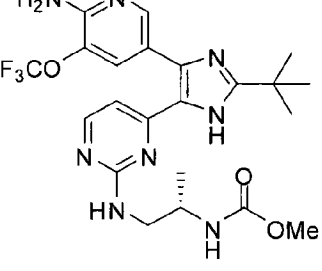
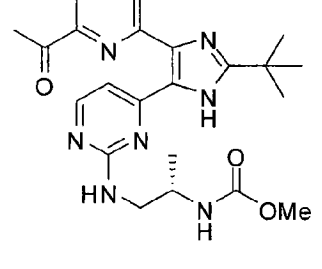
[0602]

化合物编号	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
262		0.0002	0.53	449.3	C	(S)-1-(4-(2-叔-丁基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-咪唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲基酯
263		0.065	0.68	517.2	C	(S)-1-(4-(2-叔-丁基-5-(3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-咪唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲基酯
264		0.040	1.32	444.2	C	5-(2-(4-(乙基磺酰基)哌嗪-1-基)-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基吡啶-2-胺
265		0.00001	0.55	491.0	C	(S)-1-(4-(4-(6-氨基-5-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲基酯
P1						(S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-(1-(三氟甲基)环丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲基酯

[0603]

化合物编号.	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
P2						(S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-(1-氯代环丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯
P3						(S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-2-(1-氰基环丙基)-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯
P4						(S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-甲氧基-3-氘吡嗪-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯
P5						(S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-(二氟甲氧基)吡嗪-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯
P6						(S)-1-(4-(4-(6-氨基-5-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯

[0604]

化合物编号.	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
P7						(S)-1-(4-(4-(6-氨基-5-(氟甲氧基)吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯
P8						(S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-(氟甲氧基)吡啶-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯
P9						(S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯
P10						(S)-1-(4-(4-(6-氨基-5-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯
P11						(S)-1-(4-(4-(6-乙酰基-5-氨基吡啶-2-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯

[0605]

化合物编号	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
P12						(S)-1-(4-(4-(5-乙酰基-6-氨基吡啶-3-基)-2-叔-丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯
P13						(S)-1-(4-(4-(6-氨基-5-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-2-环丙基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯
P14						(S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-2-环丙基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯
P15						(S)-1-(4-(4-(6-氨基-5-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)-2-环丙基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯
P16						(S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)-2-环丙基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯

[0606]

化合物编号.	结构	mut-b-R AF (IC ₅₀ ,uM)	保留 时间 (min)	质量 (MH ⁺)	方法	化合物名称
P17						(S)-1-(4-(4-(6-氨基-5-(氟甲氧基)吡啶-3-基)-2-环丙基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲基酯
P18						(S)-1-(4-(4-(5-氨基-6-(氟甲氧基)吡嗪-2-基)-2-环丙基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲基酯
P19						(S)-1-(4-(4-(6-氨基-5-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)-2-叔丁基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲基酯

[0607] 实施例 291

[0608] 细胞存活力实验方案

[0609] 采用 Cell Titer- **Glo®** 实验 (Promega) 测定细胞存活力。将细胞涂板在含有完全生长介质的 96 孔黑壁组织培养板中。然后将板在 37℃ 和 5% CO₂ 的标准生长条件下培养直到细胞粘附在板上 (3-6 小时), 然后将化合物加至细胞中。将化合物在 DMSO 中以 3 倍稀释度系列稀释, 然后在完全介质中稀释, 再加至细胞中 (最终 DMSO 对细胞的浓度为 0.1-0.2%)。每孔涂板的细胞数和每个细胞系化合物的培养时间如表 2 所示。

[0610] 表 2

[0611]

	A375	G361	Malme3M	Capan1	SU86.86	PC3MM	K1
# 细胞/孔(涂板)	1000	1000	1000	2000	1000	1500	1500
#天 化合物 培养	3	4	5	5	5	5	4

[0612] 化合物培养后,将细胞板平衡至室温,除去培养介质,向每个孔中加入 200uL 的 Cell Titer- **Glo®**试剂混合物 (Cell Titer- **Glo®**试剂和完全生长介质的 1 : 1 混合物,平衡至室温)。将板震荡 5-10 分钟,然后密封,测定发光 (采用 Trilux 读板仪,Perkin Elmer)。

[0613] 测定采用强效对照化合物处理的孔的实验背景发光值,所述对照化合物在最高浓度 10uM 时能够完全抑制细胞生长或者导致细胞死亡。通过自每个数据点减去背景发光值进行数据分析,然后测定总生长 (通过 DMSO- 处理孔的值测定) 的百分抑制值。

[0614] 为了测定每个化合物的 EC_{50} ,采用 Levenburg Marquardt 运算法则拟合数据,在 XL 拟合软件中表示为 $y = A + ((B-A) / (1 + ((C/x)^D)))$,四参数剂量响应模型 205,其中 A 为最小 Y 值,B 为最大 Y 值,C 为 $\log IC_{50}$,D 为斜率。选择的化合物的结果如表 3 所示。

[0615] 表 3

[0616]

化合物编号	黑素瘤			胰腺的		前列腺的	乳头状甲状腺的
	A375	G361	Malme3M	Capan1	SU86.86	PC3MM	K1
	$EC_{50}(uM)$						
1	0.376	0.070	0.429	0.570	0.116		
66	0.623	1.016	0.816				
81	0.547	0.305	0.194	0.319			
85				0.163	0.111		
106				0.674	0.118		
163				0.535	0.028	0.083	
5					0.354		0.892
198							0.787
9						0.250	

[0617] 实施例 292

[0618] Raf/Mek 发光扩增近距离均相实验 (Amplified Luminescence Proximity Homogeneous Assay)

[0619] α 筛选 (Alpha Screen)

[0620] 缓冲液:

[0621] 实验缓冲液:50mM Tris, pH 7.5, 15mM $MgCl_2$, 0.01% BSA, 1mMDTT

[0622] 终止缓冲液:60mM EDTA, 0.01% Tween20

[0623] 珠缓冲液:50mM Tris, pH 7.5, 0.01% Tween20

[0624] 材料:

[0625] b-Raf (V600E), 具有活性的:重组体国产材料 (in-house material)

[0626] 生物素化的 Mek, 激酶死的:重组体国产材料

[0627] α 筛选检测试剂盒:PerkinElmer, #6760617R

[0628] 抗磷-MEK1/2:Cell 信号 #9121

[0629] 384 孔实验板:白色 Greiner 板, #781207

[0630] 实验条件：

[0631] b-Raf (V600E) 约 4pM

[0632] c-Raf 约 4nM

[0633] 生物素化的 Mek (激酶死的) 约 10nM

[0634] ATP 10 μ M

[0635] 采用化合物于室温下预培养 60 分钟

[0636] 于室温下的反应时间为 1 或 3 小时

[0637] 实验方案

[0638] 将 Raf 和生物素化的 Mek (激酶死的) 在实验缓冲液 (50mM Tris, pH7.5, 15mM MgCl₂, 0.01% BSA 和 1mM DTT) 中以 2X 终浓度混合, 以每孔 10 μ l 的量分散于实验板中 (Greiner 白色 384 孔实验板 #781207), 孔中含有 0.5 μ l 的在 100% DMSO 中稀释的 40X Raf 激酶抑制剂实验化合物。将板于室温下培养 60 分钟。

[0639] 通过每孔加入 10 μ l 的 2X ATP (在实验缓冲液中稀释) 启动 Raf 激酶活化反应。3 小时 (bRaf (V600E)) 或 1 小时 (c-Raf) 后, 通过加入 10 μ l 的终止试剂 (60mM EDTA) 使得反应停止。采用兔抗 -p-MEK (Cell Signaling, #9121) 抗体和 α 筛选 IgG (蛋白 A) 检测试剂盒 (PerkinElmer #6760617R), 通过向混合物孔中加入 30 μ L 抗体 (1 : 2000 稀释) 和检测珠 (两种珠均为 1 : 2000 稀释) 的珠缓冲液 (50mM Tris, pH 7.5, 0.01% Tween20), 测定磷酸化的产物。在黑暗条件下进行加入以使得检测珠避光。将盖子置于板的上面, 于室温下培养 1 小时, 然后在 PerkinElmer Envision 仪器上读取发光。每个化合物的 50% 抑制浓度 (IC₅₀) 通过非线性回归采用 XL 拟合数据分析软件计算。。

[0640] 所述 Raf/Mek 发光扩增近距离均相实验用于产生发光, 选择的 Raf 激酶抑制剂的突变型 b-Raf (V600E) IC₅₀ 数据如上面表 1 中所示。