

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03821011.8

[51] Int. Cl.

C07H 17/02 (2006.01)

C07H 17/08 (2006.01)

A61K 31/7056 (2006.01)

A61K 31/7076 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 9 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 100540560C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 29/00 (2006.01)

[22] 申请日 2003.9.5 [21] 申请号 03821011.8

[30] 优先权

[32] 2002.9.6 [33] AU [31] 2002951247

[86] 国际申请 PCT/AU2003/001146 2003.9.5

[87] 国际公布 WO2004/022572 英 2004.3.18

[85] 进入国家阶段日期 2005.3.4

[73] 专利权人 阿尔卡米亚有限公司

地址 澳大利亚昆士兰

[72] 发明人 维姆·莫伊特曼斯 卡尔·谢弗

迈克尔·利奥·韦斯特

克雷格·马尔登 菲奥娜·福利

纳塔莉·布洛克

杰拉尔德·汤姆埃茨基

[56] 参考文献

WO9640705A 1996.12.19

WO0132653A 2001.5.10

审查员 徐 赤

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

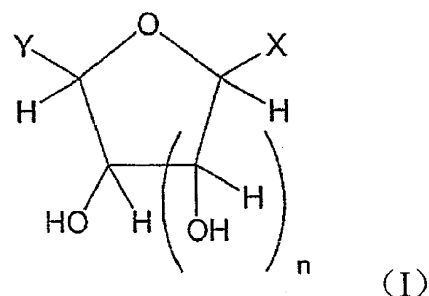
权利要求书 16 页 说明书 112 页

[54] 发明名称

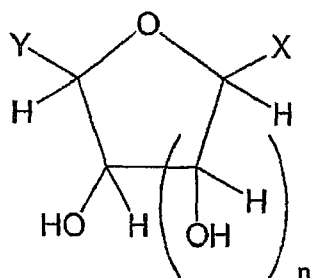
与激酶相互作用的化合物

[57] 摘要

抑制或影响蛋白激酶活性的方法，其包括将蛋白激酶与式 I 化合物或其药物学可接受的衍生物接触，式 I 化合物是呋喃糖或吡喃糖形式的单糖的衍生物。



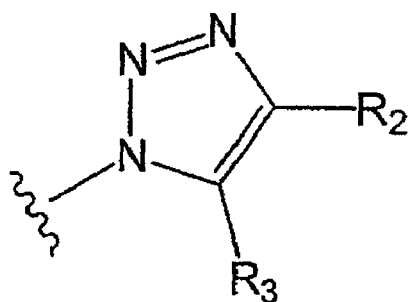
1. 式 I 化合物或其药理学可接受的盐在制备用于抑制或影响蛋白激酶活性的药物中的应用, 该式 I 化合物是单糖的呋喃糖形式的衍生物,



式 I

其中, n 是 1,

X 为

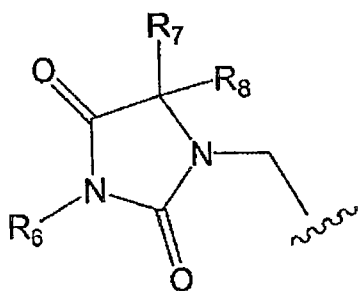
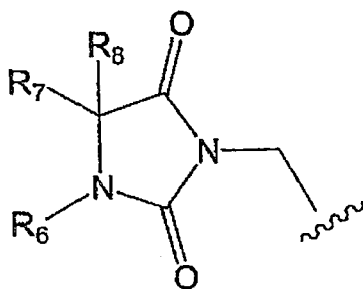
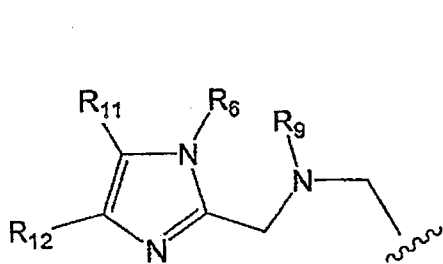
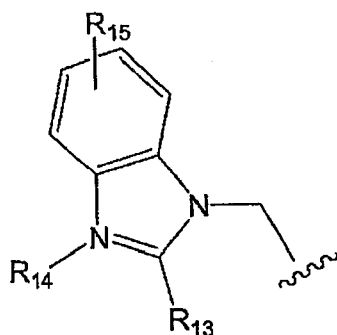
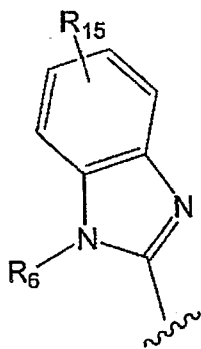
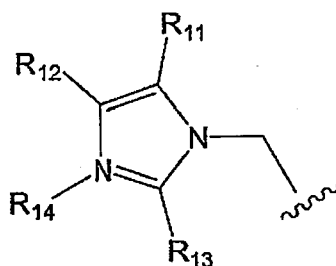
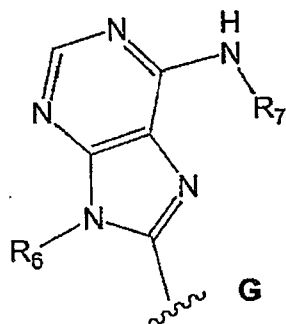


R_2 选自以下组中: $-(C=O)-R_3$ 、 $-(C=O)-OR_4$ 和 $-(C=O)-NH-R_4$,

R_3 选自以下组中: $C_1\sim C_7$ 烷基、 $C_1\sim C_7$ 链烯基、 $C_1\sim C_7$ 炔基、 $C_1\sim C_7$ 杂烷基、 $C_6\sim C_{14}$ 芳香基、 $C_3\sim C_{14}$ 杂芳基、 $C_6\sim C_{14}$ 芳烷基和 $C_3\sim C_{14}$ 杂芳烷基,

R_4 选自以下组中: H、 $C_1\sim C_7$ 烷基、 $C_1\sim C_7$ 链烯基、 $C_1\sim C_7$ 炔基、 $C_1\sim C_7$ 杂烷基、 $C_6\sim C_{14}$ 芳香基、 $C_3\sim C_{14}$ 杂芳基、 $C_6\sim C_{14}$ 芳烷基和 $C_3\sim C_{14}$ 杂芳烷基,

Y 选自以下组中:

**A****B****C****D****E****F****G**

R6 选自以下组中：H、C1~C7 烷基、C1~C7 链烯基、C1~C7 炔基、C1~C7 杂烷基、C6~C14 芳香基、C3~C14 杂芳基、C6~C14 芳烷基或 C3~C14 杂芳烷基，

条件是 R6、R7 和 R8 不都是 H，

R9 选自 H 或-(CO)-R6，

R7、R8、R11、R12 和 R14 各自独立地选自以下组中：H、C1~C7 烷基、C1~C7 链烯基、C1~C7 炔基、C1~C7 酰基、C1~C7 杂烷基、C6~C14 芳香基、C6~C14 芳香基酰基、C6~C14 杂芳基、C6~C14 杂芳基酰基、C6~C14 芳烷基和 C6~C14 杂芳烷基，

R13 选自以下组中：苯基、苄基、H、C1~C7 烷基、C1~C7 链烯基、C1~C7 炔基、C1~C7 酰基、C1~C7 杂烷基、C6~C14 芳香基、C6~C14 芳香基酰基、C6~C14 杂芳基、C6~C14 杂芳基酰基、C6~C14 芳烷基或 C6~C14 杂芳烷基、-S-R6 和-O-R6，

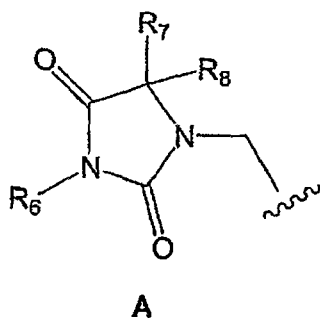
R15 不存在，或者是芳香环上的至少一个取代基，其独立地选自以下组中：OH、NO、NO₂、NH₂、N₃、卤素、CF₃、CHF₂、CH₂F、腈、烷氧基、芳氧基、脞、胍盐、羧酸、羧酸酯、羧酸酰胺、芳香基、环烷基、杂烷基、C6~C14 杂芳基、氨基烷基、氨基二烷基、氨基三烷基、氨基酰基、羰基、亚胺、硫酸盐或酯、磺酰胺、磷酸盐或酯、磷酰胺、酰肼、异羟肟酸盐或酯、异羟肟酸、C6~C14 杂芳基氧基、烷基、氨基芳香基、氨基杂芳基、硫代烷基、硫代芳香基和硫代杂芳基。

2. 如权利要求 1 所述的应用，其中 R11 和 R12 组合形成环结构。

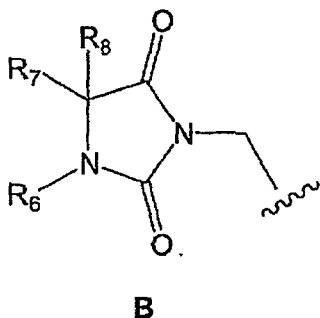
3. 如权利要求 1 所述的应用，其中 R2 至 R4 中的至少一个是环状或非环状的、支链和/或直链的。

4. 如权利要求 1 所述的应用, 其中 R₂-R₄ 和 R₆-R₁₄ 中的至少一个可以被取代, 这些取代基选自以下组中: OH、NO、NO₂、NH₂、N₃、卤素、CF₃、CHF₂、CH₂F、腈、烷氧基、芳氧基、脞、胍盐、羧酸、羧酸酯、羧酸酰胺、芳香基、环烷基、杂烷基、C₆~C₁₄ 杂芳基、氨基烷基、氨基二烷基、氨基三烷基、氨基酰基、羰基、亚胺、硫酸盐或酯、磺酰胺、磷酸盐或酯、磷酰胺、酰肼、异羟肟酸盐或酯、异羟肟酸、杂芳基氧基、烷基、氨基芳基、氨基杂芳基、硫代烷基、硫代芳香基或硫代杂芳基。

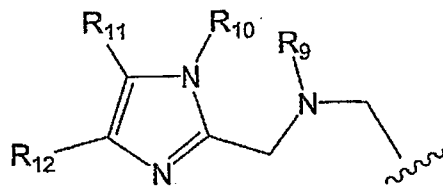
5. 如权利要求 1 所述的应用, 其中基团 Y 是



6. 如权利要求 1 所述的应用, 其中基团 Y 是

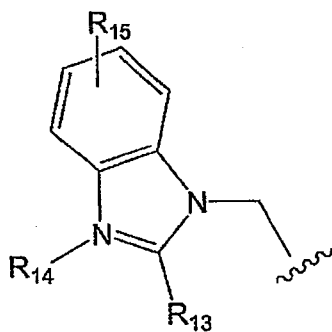


7. 如权利要求 1 所述的应用, 其中基团 Y 是



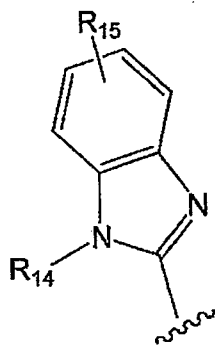
C

8. 如权利要求 1 所述的应用，其中基团 Y 是



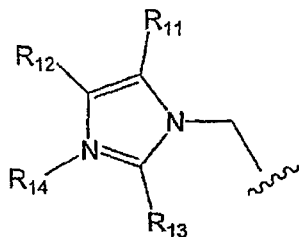
D

9. 如权利要求 1 所述的应用，其中基团 Y 是

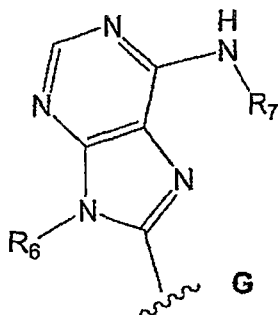


E

10. 如权利要求 1 所述的应用，其中基团 Y 是

**F**

11. 如权利要求 1 所述的应用，其中基团 Y 是

**G**

12. 如权利要求 1 所述的应用，其中所述蛋白激酶是丝氨酸或苏氨酸激酶。

13. 如权利要求 1 所述的应用，其中所述蛋白激酶是酪氨酸激酶。

14. 如权利要求 1 所述的应用，其中所述蛋白激酶是蛋白激酶 C 同工型中的一种或多种。

15. 如权利要求 1 所述的应用，其中所述蛋白激酶是 Tie-2，即 TEK、HPK-6、TIE-2、VMCM、VMCM1。

16. 如权利要求 1 所述的应用，其中所述蛋白激酶是 c-Kit，即

SCFR、CD117、PBT。

17. 如权利要求 1 所述的应用，其中所述蛋白激酶是 VEGF-R2/KDR，即 VEGFR2、VEGFR-2、VEGFR、Hs.KDR、Hs.12337、FLK1、FLK-1。

18. 如权利要求 1 所述的应用，其中所述蛋白激酶是 EGF-R，即 ERBB1、ERBB、EGFRvIII。

19. 如权利要求 1 所述的应用，其中所述蛋白激酶是 Abl，即 c-abl、c-ABL、JTK7、p150、ABL1。

20. 如权利要求 1 所述的应用，其中所述蛋白激酶是 MET，即 HGFR、C-MET、RCCP2。

21. 如权利要求 1 所述的应用，其中所述蛋白激酶是 CDK2，即 p34CDK2、p33CDK2、p33CDK2。

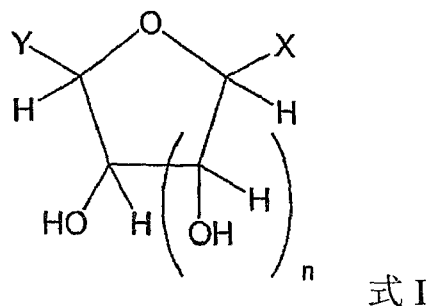
22. 如权利要求 1 所述的应用，其中所述蛋白激酶是 PDGF，即 PDGFR1、PDGFR、PDGF-R- β 、JTK12、CD140B、PDGFRB。

23. 如权利要求 1 所述的应用，其中所述蛋白激酶是 FGFR-1，即 N-SAM、LOC51033、FLT2、FLJ14326、CEK、C-FGR、BFGFR、H5、H4、H3、H2、FLG。

24. 如权利要求 1 所述的应用，其中所述蛋白激酶是 P38 MAP 激

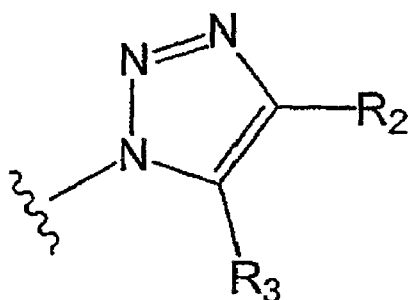
酶, 即 p38alpha、p38ALPHA、SAPK2a、SAPK2A、PRKM15、PRKM14、Mxi2、MXI2、Exip、EXIP、CSPB1、CSBP2、CSBP1、p38、RK、P38、MAPK14。

25. 式 I 化合物, 其是通式 I 的单糖的呋喃糖形式的衍生物,



其中, n 是 1,

X 为

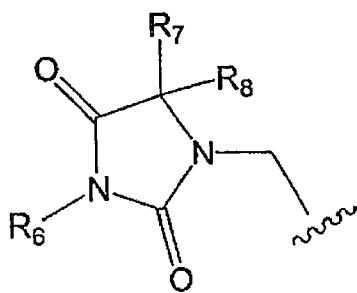
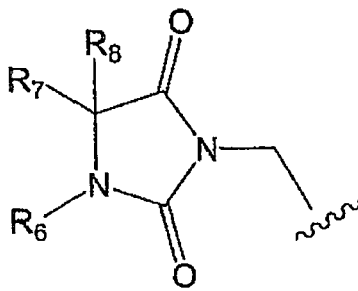
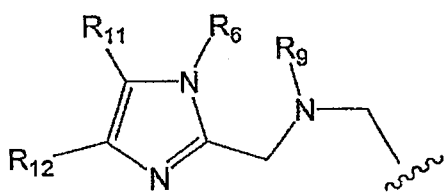
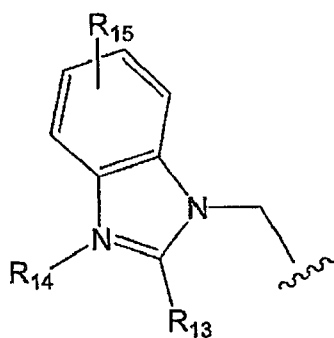
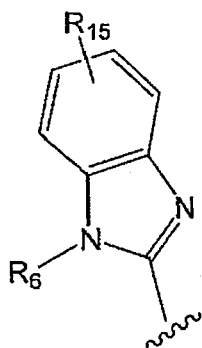
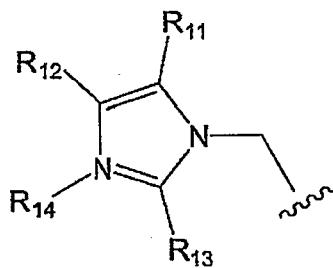
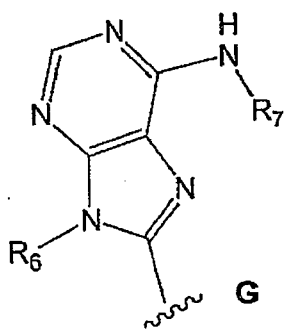


R3 选自以下组中: C1~C7 烷基、C1~C7 链烯基、C1~C7 炔基、C1~C7 杂烷基、C6~C14 芳香基、C3~C14 杂芳基、C6~C14 芳烷基和 C3~C14 杂芳烷基,

R4 选自以下组中: H、C1~C7 烷基、C1~C7 链烯基、C1~C7 炔基、C1~C7 杂烷基、C6~C14 芳香基、C3~C14 杂芳基、C6~C14 芳烷基和 C3~C14 杂芳烷基,

R2 选自-(C=O)-R3、-(C=O)-OR4 和-(C=O)-NH-R4,

Y 选自以下组中:

**A****B****C****D****E****F****G**

R₆ 选自以下组中：H、C₁~C₇ 烷基、C₁~C₇ 链烯基、C₁~C₇

炔基、C1~C7 杂烷基、C6~C14 芳香基、C3~C14 杂芳基、C6~C14 芳烷基和 C3~C14 杂芳烷基，

条件是 R6、R7 和 R8 不都是 H，

R9 选自 H 或-(CO)-R6，

R7、R8、R11、R12 和 R14 独立地选自以下组中：H、C1~C7 烷基、C1~C7 链烯基、C1~C7 炔基、C1~C7 酰基、C1~C7 杂烷基、C6~C14 芳香基、C6~C14 芳香基酰基、C6~C14 杂芳基、C6~C14 杂芳基酰基、C6~C14 芳烷基或 C6~C14 杂芳烷基，

R13 选自以下组中：苯基、苄基、H、C1~C7 烷基、C1~C7 链烯基、C1~C7 炔基、C1~C7 酰基、C1~C7 杂烷基、C6~C14 芳香基、C6~C14 芳香基酰基、C6~C14 杂芳基、C6~C14 杂芳基酰基、C6~C14 芳烷基或 C6~C14 杂芳烷基、-S-R6 或-O-R6，

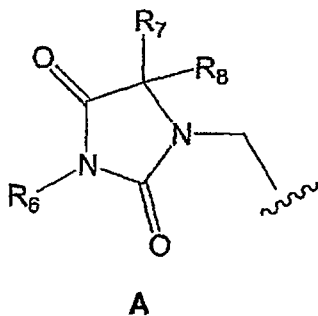
R15 不存在，或者是芳香环上的至少一个取代基，其独立地选自以下组中：OH、NO、NO₂、NH₂、N₃、卤素、CF₃、CHF₂、CH₂F、腈、烷氧基、芳氧基、脞、胍盐、羧酸、羧酸酯、羧酸酰胺、芳香基、环烷基、杂烷基、C6~C14 杂芳基、氨基烷基、氨基二烷基、氨基三烷基、氨基酰基、羰基、亚胺、硫酸盐或酯、磺酰胺、磷酸盐或酯、磷酰胺、酰肼、异羟肟酸盐或酯、异羟肟酸、C6~C14 杂芳基氧基、烷基、氨基芳香基、氨基杂芳基、硫代烷基、硫代芳香基或硫代杂芳基。

26. 如权利要求 25 所述的化合物，其中 R11 和 R12 组合形成环结构。

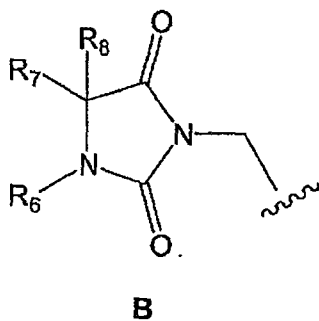
27. 如权利要求 25 所述的化合物，其中 R2、R3 和 R4 是环状或非环状的、支链和/或直链的。

28. 如权利要求 25 所述的化合物, 其中 R₂~R₄ 和 R₆~R₁₄ 中的至少一个可以被选自下述基团的取代基取代: OH、NO、NO₂、NH₂、N₃、卤素、CF₃、CHF₂、CH₂F、腈、烷氧基、芳氧基、脒、胍盐、羧酸、羧酸酯、羧酸酰胺、芳香基、环烷基、C₆~C₁₄ 杂芳基、氨基烷基、氨基二烷基、氨基三烷基、氨基酰基、羰基、亚胺、硫酸盐或酯、磺酰胺、磷酸盐或酯、磷酰胺、酰肼、异羟肟酸盐或酯、异羟肟酸、C₆~C₁₄ 杂芳基氧基、氨基烷基、烷基、氨基杂芳基、硫代烷基、硫代芳香基或硫代杂芳基。

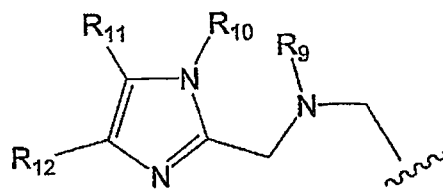
29. 如权利要求 25 所述的化合物, 其中基团 Y 是



30. 如权利要求 25 所述的化合物, 其中基团 Y 是

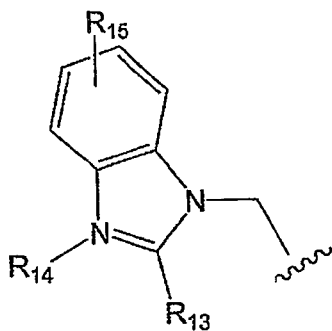


31. 如权利要求 25 所述的化合物, 其中基团 Y 是



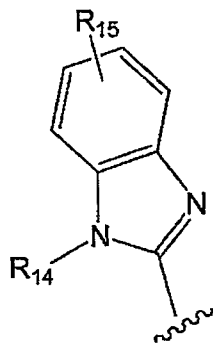
C

32. 如权利要求 25 所述的化合物，其中基团 Y 是



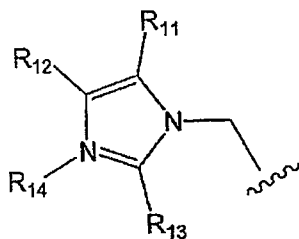
D

33. 如权利要求 25 所述的化合物，其中基团 Y 是



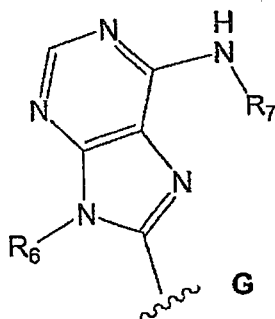
E

34. 如权利要求 25 所述的化合物，其中基团 Y 是



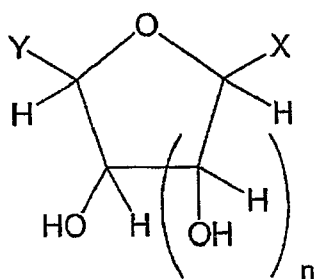
F

35. 如权利要求 25 所述的化合物，其中基团 Y 是



G

36. 一种药物组合物，其包含药理学有效量的式 I 的化合物以及药物载体，其中式 I 的化合物是通式 I 的单糖的呋喃糖形式的衍生物

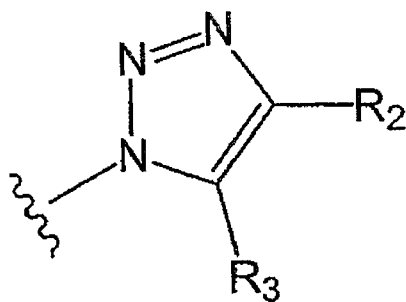


式 I

其中：

n 是 1，

X 为

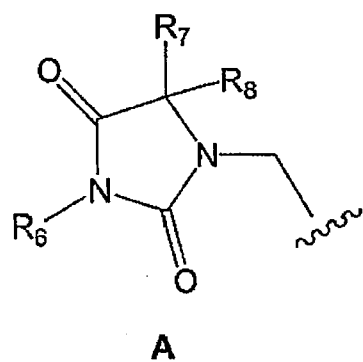
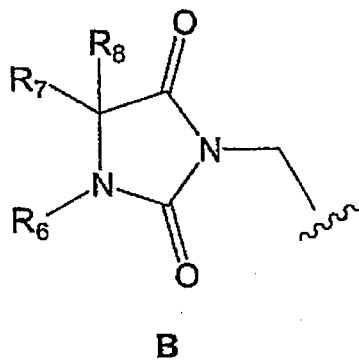
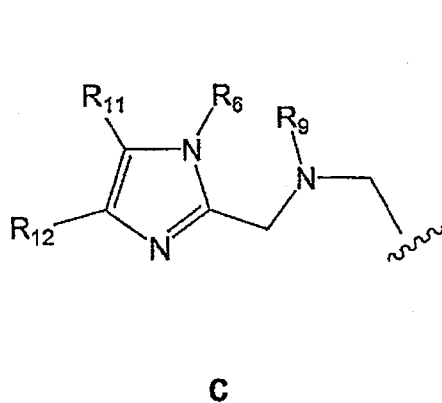
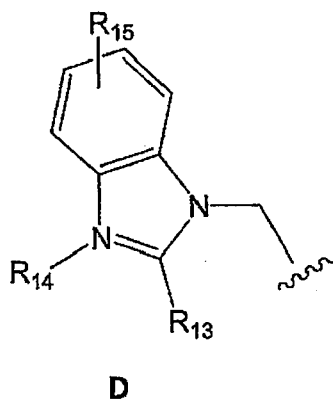


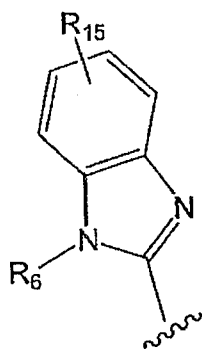
R3 选自以下组中：C1~C7 烷基、C1~C7 链烯基、C1~C7 炔基、C1~C7 杂烷基、C6~C14 芳香基、C3~C14 杂芳基、C6~C14 芳烷基和 C3~C14 杂芳烷基，

R4 选自以下组中：H、C1~C7 烷基、C1~C7 链烯基、C1~C7 炔基、C1~C7 杂烷基、C6~C14 芳香基、C3~C14 杂芳基、C6~C14 芳烷基和 C3~C14 杂芳烷基，

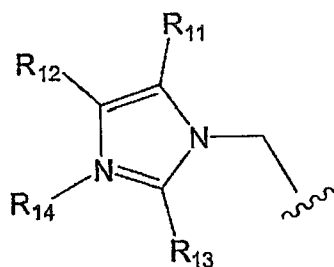
R2 选自-(C=O)-R3、-(C=O)-OR4 和-(C=O)-NH-R4，

Y 选自以下组中：

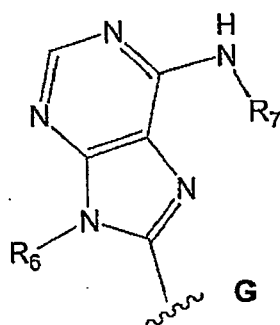




E



F



G

R6 选自以下组中：H、C1~C7 烷基、C1~C7 链烯基、C1~C7 炔基、C1~C7 杂烷基、C6~C14 芳香基、C3~C14 杂芳基、C6~C14 芳烷基和 C3~C14 杂芳烷基，

条件是 R6、R7 和 R8 不都是 H，

R9 选自 H 或-(CO)-R6，

R7、R8、R11、R12 和 R14 独立地选自以下组中：H、C1~C7 烷基、C1~C7 链烯基、C1~C7 炔基、C1~C7 酰基、C1~C7 杂烷基、C6~C14 芳香基、C6~C14 芳香基酰基、C6~C14 杂芳基、C6~C14 杂芳基酰基、C6~C14 芳烷基或 C6~C14 杂芳烷基，

R13 选自以下组中：苯基、苄基、H、C1~C7 烷基、C1~C7 链烯基、C1~C7 炔基、C1~C7 酰基、C1~C7 杂烷基、C6~C14 芳香基、C6~C14 芳香基酰基、C6~C14 杂芳基、C6~C14 杂芳基酰基、C6~C14 芳烷基或 C6~C14 杂芳烷基、-S-R6 或-O-R6，

R15 不存在，或者是芳香环上的至少一个取代基，其独立地选自

以下组中：OH、NO、NO₂、NH₂、N₃、卤素、CF₃、CHF₂、CH₂F、
腈、烷氧基、芳氧基、脞、胍盐、羧酸、羧酸酯、羧酸酰胺、芳香基、
环烷基、杂烷基、C6~C14 杂芳基、氨基烷基、氨基二烷基、氨基三
烷基、氨基酰基、羰基、亚胺、硫酸盐或酯、磺酰胺、磷酸盐或酯、
磷酰胺、酰肼、异羟肟酸盐或酯、异羟肟酸、C6~C14 杂芳基氧基、
烷基、氨基芳香基、氨基杂芳基、硫代烷基、硫代芳香基或硫代杂芳
基。

与激酶相互作用的化合物

技术领域

本发明涉及具有生物学活性的化合物，它们以药理学有意义的方式与蛋白激酶相互作用。更具体而言，本发明提供了适用于治疗由蛋白激酶活性介导的疾病的化合物。本发明还涉及上述疾病的治疗。本发明还涉及新型化合物本身的制备。

背景技术

基因组革命已经改变了药物发现的前景。在理解生物分子途径和它们在疾病中的作用中的进步正在产生大量的用于治疗性干涉的靶点。目前，蛋白激酶代表广泛且重要的治疗靶点类型。

激酶是几乎所有的信号转导途径中的关键成分，调控着细胞外和细胞内的介导例如细胞生长和分化、代谢和凋亡等事件的信号过程。激酶通过催化磷酸基团从 ATP 向蛋白底物的转移来完成该作用。激酶是蛋白质组中数量第三多的域，这一事实强调了激酶的关键作用。

激酶已经涉入多种疾病。20%的癌基因编码酪氨酸激酶。激酶在许多白血病、肿瘤和其它的增殖性疾病中起关键作用。其它涉及激酶的疾病状态包括炎性疾病例如银屑病、心血管疾病例如再狭窄、病毒诱导的疾病例如卡波济肉瘤、循环疾病例如动脉粥样硬化和纤维增殖疾病。某些激酶经常涉入特殊的疾病状态，因此意味着它们自身为治疗性干涉的潜在靶点。

激酶家族包括丝氨酸/苏氨酸激酶和酪氨酸激酶，其中所述氨基酸是

指磷酸化的蛋白底物上的特殊残基。酪氨酸激酶可以进一步分成受体酪氨酸激酶和非受体酪氨酸激酶。

考虑到目前正在由生物学家反卷积 (deconvoluted) 的靶点的产生速度以及其性质, 需要开发药物备选品, 它们被以合理的方式设计成有目的地与选定的靶点 (例如激酶) 相互作用。

从药物发现的观点, 糖类吡喃糖和呋喃糖环和它们的衍生物很适合作模板。每一个糖代表一个三维支架 (scaffold), 其通常可通过支架羟基连接多种取代基, 但有时支架羧基或氨基也可用于取代。通过改变取代基、它们在糖支架上的相对位置以及和取代基结合的糖的类型, 可以获得许多高度不同的结构。应当指出的糖类的一个重要特征是, 分子的多样性不是仅仅通过取代基的类型来实现的, 还通过三维构象来实现。天然产生的糖类的不同的立体异构体为提供取代基的替代构象带来了固有的结构优点。我们已经开发了一套系统, 它允许化学合成天然或非天然源的结构和功能高度不同的衍生糖和四氢吡喃结构。通过将分子的结构方面和功能方面并列, 显著增加了可获得多样性。

迄今为止, 已经有许多激酶抑制剂出现在科学文献中。许多已经进入人体临床实验, 在 Gleevac 和 Iressa 两个案例中, 它们已经获准被许可用于治疗多种肿瘤 (Cohen, P., *Nature Rev. Drug Discovery*, 1,309-316, 2002)。所公开的激酶抑制剂的特异性具有广泛差异, Gleevac 的研究表明, 对单一激酶的特异性并非抑制剂称为有用的药物的先决条件, 实际上对不止一种激酶的抑制可能有利于治疗性干涉。尽管靶激酶的某些混杂得以被接受, 但通常认为理想的是相对于更普通的“管家 (house-keeping)”激酶, 对靶激酶具有较好的选择性。这样, 必须在具体个案 (case by case) 的基础上评估选择性和抑制剂效力。

在基于细胞的实验中的抑制水平也表明, 从约 0.1 微摩尔至超过 100 微摩尔具有相当大的差异, 如下表所示 (更详细的研究可以参见: Davies et.

al., Biochem. J., 351, 95-105, 2000; 和 Bain et.al., Biochem. J., 371, 199-204, 2003)。经常发生情况是, 最有效的抑制剂不是最适合用于治疗目的的抑制剂。

抑制剂 浓度	最大抑制的5种激酶 激酶以及残余活性				
ML-9 100 μ M	MSK-1 14%	ROCK-II 23%	SmMLCK 25%	S6K1 27%	CDK2 38%
LY 294002 50 μ M	PI3K 13%	CK2 18%	PHK 44%	GSK3 β 53%	SGK 72%
HA1077 20 μ M	ROCK-II 7%	PRK2 15%	MSK1 19%	S6K1 32%	PKA 35%
PP2 10 μ M	LCK 1%	CDK2 3%	CK1 6%	SAPK2a 21%	MKK1 55%
Ro-31-8220 1 μ M	MAPKAPK1b 2%	MSK1 2%	PKC α 3%	GSK3 β 5%	S6K1 6%

MSK-1 = 分裂素和应激活化蛋白激酶 1; ROCK-II = 形成与 Rho 关联的卷曲螺旋的蛋白激酶 II; SmMLCK = 平滑肌肌球蛋白轻链激酶; S6K1 = p70 S6 激酶; CDK2 = 细胞周期蛋白依赖性激酶 2; PI3K = 磷酸肌醇 3 激酶; CK2 = 酪蛋白激酶 2; PHK = 磷酸化酶激酶; GSK3 β = 糖原合成酶激酶 3 β ; SGK = 血清和 glucocorticoid 诱导的激酶; PRK2 = PKC 相关激酶 2; PKA = 蛋白激酶 A; LCK = T 细胞特异性激酶; CK1 = 酪蛋白 (casein) 激酶 1; SAPK2a = p38 激酶; MKK1 = 分裂素活化蛋白激酶 1; MAPKAP-K1b = 分裂素活化蛋白激酶激活的蛋白激酶 1b; PKC α = 蛋白激酶 C α 。

应当清楚地明白, 如果在这里提及了现有技术文献, 不能认为该参考是承认该文献在澳大利亚或任何其它国家形成了本领域的普通常识。

发明内容

应用该药物发现方法论的原则, 我们在努力开发针对激酶靶点的药物备选品的过程中合成了几种新型的化学型。

激酶实例选自三种不同类型。已经探索用丝氨酸/苏氨酸激酶、酪氨酸受体激酶和酪氨酸非受体激酶测定本发明的共性。在上述的工业标准浓度范围内测试了化合物, 已经发现了对每一种选定的激酶靶点的效力以及选择性抑制剂。

本发明的总目的是提供适合用于治疗由蛋白激酶活性介导的疾病的

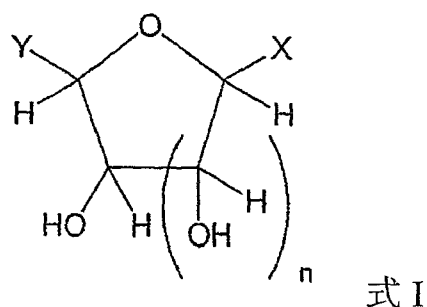
化合物以及上述疾病的治疗方法。

本发明的一个任选目的是提供一种药物组合物，其包含至少一种本文所述的化合物或其药理学可接受的盐以及一种或多种药理学可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本发明的另一个任选目的是提供一种治疗患有由异常的蛋白激酶活性介导的疾病的人或动物对象的方法，该方法包括给人或动物对象施用有效量的本文所述的化合物或其药理学可接受的盐。

本发明的另一个目的是制备新型化合物本身。

一方面，本发明包括抑制或影响蛋白激酶活性的方法，其包括将蛋白激酶与式 I 化合物或其药理学可接受的衍生物接触，式 I 化合物是单糖的呋喃糖或吡喃糖形式的衍生物，

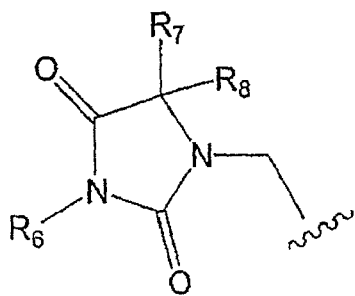
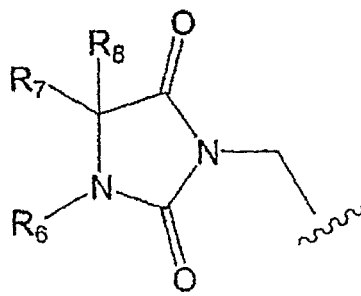
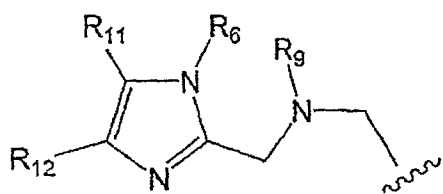
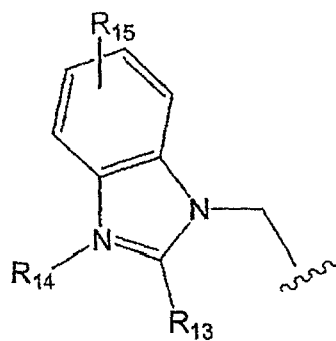
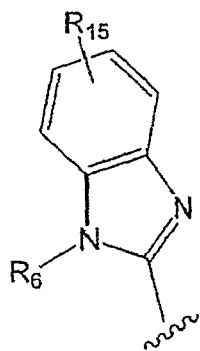
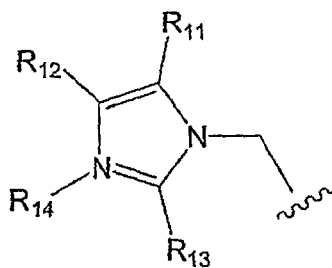
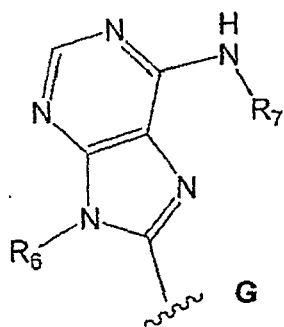


其中， n 是 1 或 2，

X 选自以下组中：OR1、未取代的 5 或 6 元杂环基团、取代的 5 或 6 元杂环基团、未取代的 9 或 10 元杂双环基团以及取代的 9 或 10 元杂双环基团，

$R1$ 选自以下组中：C1~C7 烷基、C1~C7 链烯基、C1~C7 炔基、C1~C7 杂烷基、C6~C14 芳香基、C3~C14 杂芳基、C6~C14 芳烷基和 C3~C14 杂芳烷基，

Y 选自以下组中：未取代的 5 或 6 元杂环基团；取代的 5 或 6 元杂环基团、未取代的 9 或 10 元杂双环基团和取代的 9 或 10 元杂双环基团；氨基酸、二肽以及

**A****B****C****D****E****F****G**

R6 选自以下组中：H、C1~C7 烷基、C1~C7 链烯基、C1~C7 炔

基、C1~C7 杂烷基、C6~C14 芳香基、C3~C14 杂芳基、C6~C14 芳烷基或 C3~C14 杂芳烷基，

条件是 R6、R7 和 R8 不都是 H，

R9 选自 H 或-(CO)-R6，

R7、R8、R11、R12 和 R14 各自独立地选自以下组中：H、C1~C7 烷基、C1~C7 链烯基、C1~C7 炔基、C1~C7 酰基、C1~C7 杂烷基、C6~C14 芳香基、C6~C14 芳香基酰基、C6~C14 杂芳基、C6~C14 杂芳基酰基、C6~C14 芳烷基和 C6~C14 杂芳烷基，

R13 选自以下组中：未取代的苯基、未取代的苄基、取代的苯基、取代的苄基、H、C1~C7 烷基、C1~C7 链烯基、C1~C7 炔基、C1~C7 酰基、C1~C7 杂烷基、C6~C14 芳香基、C6~C14 芳香基酰基、C6~C14 杂芳基、C6~C14 杂芳基酰基、C6~C14 芳烷基或 C6~C14 杂芳烷基、-S-R6 和-O-R6，

R15 不存在，或者是芳香环上的至少一个取代基，其独立地选自以下组中：OH、NO、NO₂、NH₂、N₃、卤素、CF₃、CHF₂、CH₂F、腈、烷氧基、芳氧基、脒、胍盐 (guanidinium)、羧酸、羧酸酯、羧酸酰胺、芳香基、环烷基、杂烷基、杂芳基、氨基烷基、氨基二烷基、氨基三烷基、氨基酰基、羰基、取代的或未取代的亚胺、硫酸盐或酯、磺酰胺、磷酸盐或酯、磷酰胺、酰肼、异羟肟酸盐或酯 (hydroxamate)、异羟肟酸、杂芳基氧基、烷基、氨基芳香基、氨基杂芳基、硫代烷基、硫代芳香基和硫代杂芳基。

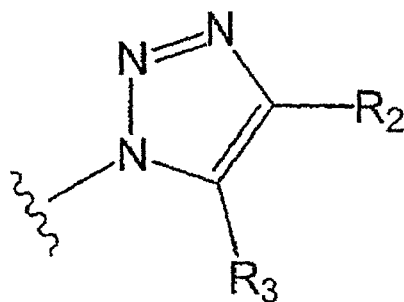
R1 可以是取代的、环状或非环状的、支链和/或直链的。

R7 和 R8 可以组合形成环结构。

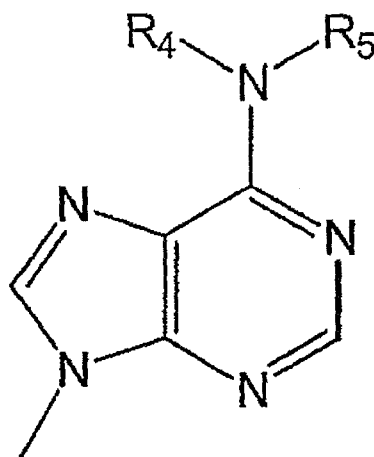
R6 和 R7 或 R8 中的一个可以组合形成环结构。

R11 和 R12 可以组合形成环结构，

X 可以选自以下组中：OR1、



或



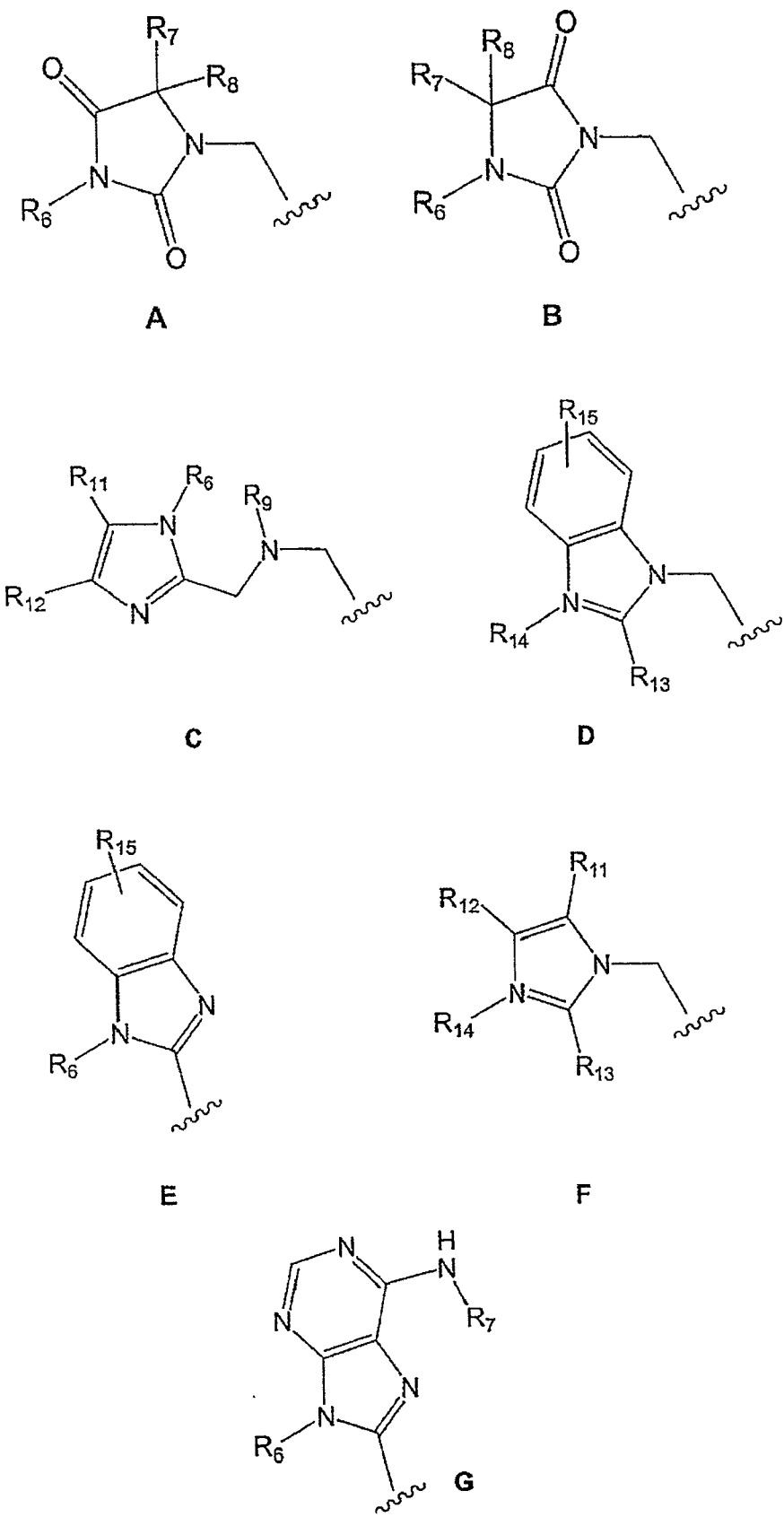
R1 和 R3 独立地选自以下组中：C1~C7 烷基、C1~C7 链烯基、C1~C7 炔基、C1~C7 杂烷基、C6~C14 芳香基、C3~C14 杂芳基、C6~C14 芳烷基和 C3~C14 杂芳烷基，

R4 选自以下组中：H、C1~C7 烷基、C1~C7 链烯基、C1~C7 炔基、C1~C7 杂烷基、C6~C14 芳香基、C3~C14 杂芳基、C6~C14 芳烷基和 C3~C14 杂芳烷基，

R5 选自以下组中：H、C1~C7 烷基、C1~C7 链烯基、C1~C7 炔基、C1~C7 杂烷基、C6~C14 芳香基、C3~C14 杂芳基、C6~C14 芳烷基或 C3~C14 杂芳烷基、C1~C7 酰基、C6~C14 芳香基酰基和 C3~C14 杂芳基酰基，

R2 选自以下组中：-(C=O)-R3、-(C=O)-OR4 和 -(C=O)-NH-R4，

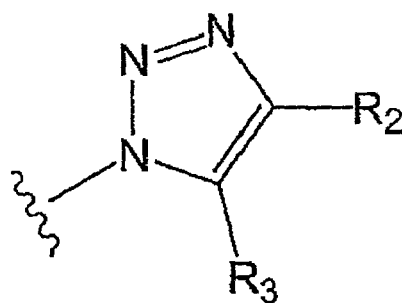
Y 选自：



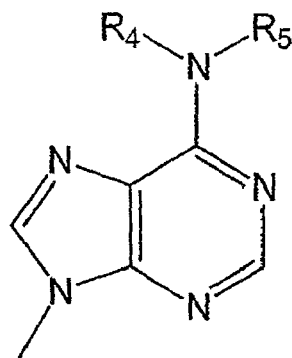
R1-R14 中的至少一个可以被取代，这些取代基以及在取代的 5 或 6

元杂环基团和取代的 9 或 10 元杂双环基团上的取代基可以选自以下组中：OH、NO、NO₂、NH₂、N₃、卤素、CF₃、CHF₂、CH₂F、腈、烷氧基、芳氧基、脒、胍盐、羧酸、羧酸酯、羧酸酰胺、芳香基、环烷基、杂烷基、杂芳基、氨基烷基、氨基二烷基、氨基三烷基、氨基酰基、羰基、取代的或未取代的亚胺、硫酸盐或酯、磺酰胺、磷酸盐或酯、磷酰胺、酰肼、异羟肟酸盐或酯、异羟肟酸、杂芳基氧基、氨基烷基、烷基、氨基杂芳基、硫代烷基、硫代芳香基或硫代杂芳基，它们可以任选地被进一步取代。

X 可以包含



X 可以包含



X 可以包含-OR1

Y 可以包含如上所述的 A。

Y 可以包含如上所述的 B。

Y 可以包含如上所述的 C。

Y 可以包含如上所述的 D。

Y 可以包含如上所述的 E。

Y 可以包含如上所述的 F。

Y 可以包含如上所述的 G。

蛋白激酶可以包含丝氨酸或苏氨酸激酶。

蛋白激酶可以包含酪氨酸激酶。

蛋白激酶可以包含蛋白激酶 C 同工型中的一种或多种。

蛋白激酶可以包含 Tie-2, 即 TEK、HPK-6、TIE-2、VMCM, VMCM1。

蛋白激酶可以包含 c-Kit, 即 SCFR、CD117、PBT。

蛋白激酶可以包含 VEGF-R2/KDR, 即 VEGFR2、VEGFR-2、VEGFR、Hs.KDR、Hs.12337、FLK1、FLK-1。

蛋白激酶可以包含 EGF-R, 即 ERBB1、ERBB, EGFRvIII。

蛋白激酶可以包含 Abl, 即 c-abl、c-ABL、JTK7、p150、ABL1。

蛋白激酶可以包含 MET, 即 HGFR、C-MET、RCCP2。

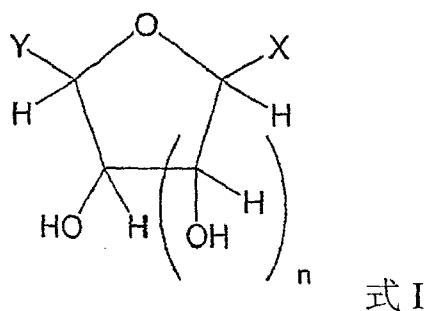
蛋白激酶可以包含 CDK2, 即 p34CDK2、p33CDK2、p33CDK2。

蛋白激酶可以包含 PDGF, 即 PDGFR1、PDGFR、PDGF-R- β 、JTK12、CD140B、PDGFRB。

蛋白激酶可以包含激酶 FGFR-1, 即 N-SAM、LOC51033、FLT2、FLJ14326、CEK、C-FGR、BFGFR、H5、H4、H3、H2、FLG。

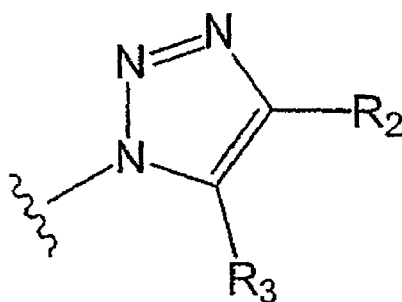
蛋白激酶可以包含 P38 MAP 激酶, 即 p38 α 、p38ALPHA、SAPK2a、SAPK2A、PRKM15、PRKM14、Mxi2、MXI2、Exip、EXIP、CSPB1、CSBP2、CSBP1、p38、RK、P38、MAPK14。

另一方面, 本发明包括式 I 化合物, 其是通式 I 单糖的呋喃糖形式的衍生物,

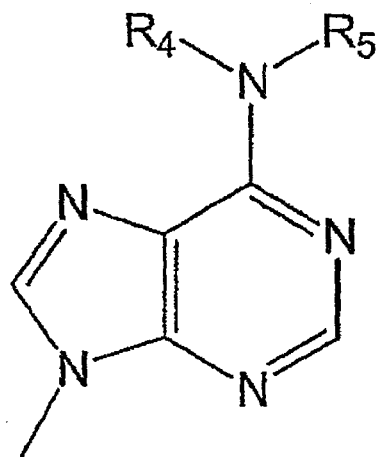


其中, n 是 1,

X 选自 OR1、



或



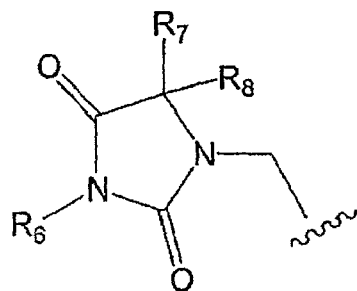
R1 和 R3 独立地选自以下组中: C1~C7 烷基、C1~C7 链烯基、C1~C7 炔基、C1~C7 杂烷基、C6~C14 芳香基、C3~C14 杂芳基、C6~C14 芳烷基和 C3~C14 杂芳烷基,

R4 选自以下组中: H、C1~C7 烷基、C1~C7 链烯基、C1~C7 炔基、C1~C7 杂烷基、C6~C14 芳香基、C3~C14 杂芳基、C6~C14 芳烷基和 C3~C14 杂芳烷基,

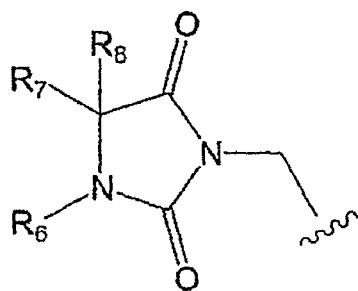
R5 选自以下组中：H、C1~C7 烷基、C1~C7 链烯基、C1~C7 炔基、C1~C7 杂烷基、C6~C14 芳香基、C3~C14 杂芳基、C6~C14 芳烷基或 C3~C14 杂芳烷基、C1~C7 酰基、C6~C14 芳香基酰基和 C3~C14 杂芳基酰基，

R2 选自 $-(C=O)-R_3$ 、 $-(C=O)-OR_4$ 和 $-(C=O)-NH-R_4$ ，

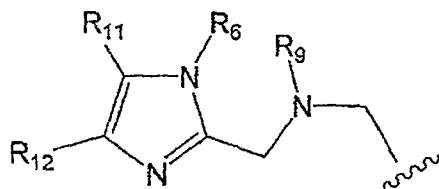
Y 选自以下组中：



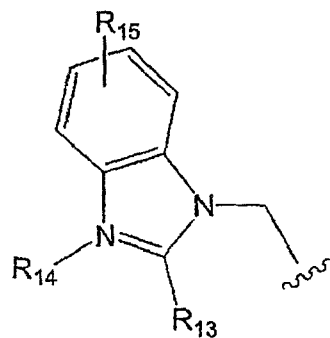
A



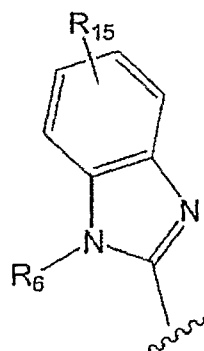
B



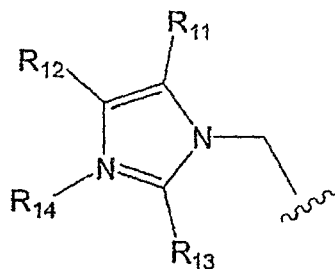
C



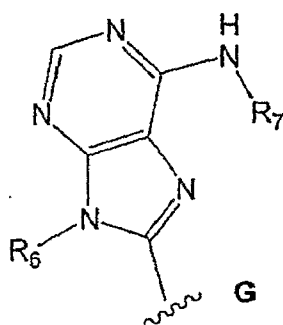
D



E



F



G

R6 选自 H、C1~C7 烷基、C1~C7 链烯基、C1~C7 炔基、C1~C7 杂烷基、C6~C14 芳香基、C3~C14 杂芳基、C6~C14 芳烷基和 C3~C14 杂芳烷基，

条件是 R6、R7 和 R8 不都是 H，

R9 是选自 H 或 -(CO)-R6，

R7、R8、R11、R12 和 R14 独立地选自以下组中：H、C1~C7 烷基、C1~C7 链烯基、C1~C7 炔基、C1~C7 酰基、C1~C7 杂烷基、C6~C14 芳香基、C6~C14 芳香基酰基、C6~C14 杂芳基、C6~C14 杂芳基酰基、C6~C14 芳烷基或 C6~C14 杂芳烷基，

R13 选自以下组中：未取代的苯基、未取代的苄基、取代的苯基、取代的苄基、H、C1~C7 烷基、C1~C7 链烯基、C1~C7 炔基、C1~C7 酰基、C1~C7 杂烷基、C6~C14 芳香基、C6~C14 芳香基酰基、C6~C14 杂芳基、C6~C14 杂芳基酰基、C6~C14 芳烷基或 C6~C14 杂芳烷基、-S-R6 或 -O-R6，

R15 不存在，或者是芳香环上的至少一个取代基，其独立地选自以下组中：OH、NO、NO₂、NH₂、N₃、卤素、CF₃、CHF₂、CH₂F、腈、烷氧基、芳氧基、脞、胍盐、羧酸、羧酸酯、羧酸酰胺、芳香基、环烷基、杂烷基、杂芳基、氨基烷基、氨基二烷基、氨基三烷基、氨基酰基、羰基、取代的或未取代的亚胺、硫酸盐或酯、磺酰胺、磷酸盐或酯、磷酰胺、酰肼、异羟肟酸盐或酯、异羟肟酸、杂芳基氧基、烷基、氨基芳香基、氨基杂芳基、硫代烷基、硫代芳香基或硫代杂芳基。

R7 和 R8 可以组合形成环结构。

R6 和 R7 或 R8 中的一个可以组合形成环结构。

R11 和 R12 可以组合形成环结构。

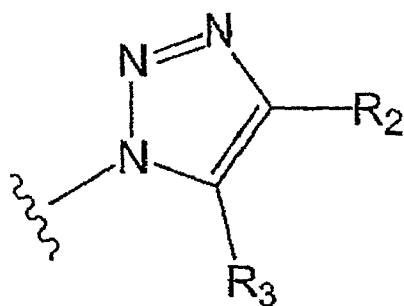
R1、R2、R3、R4 和 R5 是任选地取代的、环状或非环状的、支链和/或直链的。

R2 和 R3 可以组合形成环结构。

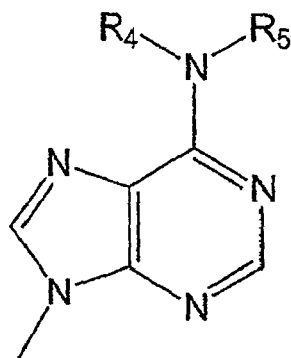
R4 和 R5 可以组合形成环结构。

R1~R5 中的至少一个可以被选自下述基团的取代基取代：OH、NO、NO₂、NH₂、N₃、卤素、CF₃、CHF₂、CH₂F、腈、烷氧基、芳氧基、脞、胍盐、羧酸、羧酸酯、羧酸酰胺、芳香基、环烷基、杂烷基、杂芳基、氨基烷基、氨基二烷基、氨基三烷基、氨基酰基、羰基、取代或未取代的亚胺、硫酸盐或酯、磺酰胺、磷酸盐或酯、磷酰胺、酰肼、异羟肟酸盐或酯、异羟肟酸、杂芳基氧基、烷基、氨基芳香基、氨基杂芳基、硫代烷基、硫代芳香基或硫代杂芳基，它可以任选地被进一步取代，

X 可以是



或



或-OR1。

Y 可以包含如上所述的 A。

Y 可以包含如上所述的 B。

Y 可以包含如上所述的 C。

Y 可以包含如上所述的 D。

Y 可以包含如上所述的 E。

Y 可以包含如上所述的 F。

Y 可以包含如上所述的 G。

本发明的化合物可以与药学可接受的载体、佐剂或介质相混合，其可包含可与本发明化合物一同给患者施用而不会破坏其药理学活性的无毒的载体、佐剂或介质。

尽管并非以此作为限制，药物衍生物可以包括本发明化合物的盐、酯、酯的盐或其它的衍生物，其在给受体施用后能直接地或间接地提供本发明的化合物。

尽管并非以此作为限制，本发明的化合物可以经口施用，例如以片剂、散剂、液体、乳剂、分散体等的形式；通过吸入施用；局部如以乳剂、软膏、油膏剂等形式施用；以及作为栓剂。

具体实施方式

通用方法

通用方法 1-酰胺键的形成：在室温下向酸在 DMF (0.3 ml, 0.35 M, 1.0 当量)中的溶液内加入 HBTU 在 DMF (0.3ml, 0.42 M, 1.2 当量)中的溶液，然后加入 DIPEA (2.5 当量)。10 分钟后，加入所需的胺在 DMF (0.3ml, 0.37 M, 1.05 当量)中的溶液。得到的溶液在室温搅拌 2.5 小时，然后用 DCM (8 ml)稀释，用 10 % 柠檬酸(2×5ml)、饱和 NaHCO₃ (2×5 ml)、盐水(5 ml)和水(5ml)洗涤。真空除去溶剂。

通用方法 2-酯的水解：用氢氧化锂的水溶液(0.5ml, 0.45M, 2.1 当量)处理酯(0.1 mmol) 的 THF (0.5 ml)溶液。得到的混合物在室温搅拌过夜，然后减压蒸发至干，以得到相应的羧酸的锂盐。将残余物重新溶解到醋酸乙酯或二氯甲烷中，用少量 10% 柠檬酸溶液洗涤，随后真空干燥有机相并除去溶剂生成所需的羧酸。在相关实验中，用氢氧化钠或氢氧化钾代替氢氧化锂，从而以相当的产率生成相应钠盐或钾盐。用甲醇和二氧六环代替反应溶剂 THF 得到了相似的结果。

通用方法 3a-酸不稳定的保护基（异亚丙基和 BOC）的除去-溶液相：将化合物溶解到乙腈中，用 90/10 三氟乙酸-水(2ml)处理，通过 t.l.c 监控反应完全。反应时间显著变化：从室温下 15 分钟到室温下 6 小时。完成后，将混合物减压浓缩，从乙腈中共蒸发。将粗产物重新悬浮到水-乙腈中并冻干，然后通过使用水/乙腈的溶剂梯度的反相 C-18 HPLC 纯化，以

得到白色固体状的目标产物。在相关实验中，使用 50/50 三氟乙酸-水具有类似的功效。

通用方法 3b-酸不稳定的保护基（异亚丙基和 BOC）的除去和从树脂中断裂-固体相：用 DCM (2×2mL)洗涤结合树脂的化合物(约 200mg 树脂)，然后用 TFA/DCM 1: 1(1 mL)处理 15 分钟。过滤树脂，用乙腈(1 ml)洗涤(收集滤液)。该操作重复 2 个循环。滤液在氮气流下蒸发。将残余物重新溶解到水(1 ml)中，搅拌 3 小时。这次以后，将溶液冻干，以得到粗产物，其纯化如上所述。

通用方法 4- Fmoc 保护基的除去：用 DMF (2×120ml)洗涤树脂上的 Fmoc 保护基团(12 g 树脂，0.7mmol/g，8.4mmol)，然后用 20%哌啶于 DMF (120ml)中处理，在室温摇动 30 分钟，排干树脂，用 DMF (2×120ml)洗涤。重复反应，排干树脂，用 DMF (2×120ml)、DCM (2×120ml)、MeOH (2×120 ml)和乙醚(2×120 ml)洗涤，真空干燥 2 小时。

通用方法 5- 氟-硝基-苯甲酸的连接：在 N₂ 下用无水 DCM (1×80ml，1×60ml)洗涤结合树脂的底物。在室温和 N₂ 下，向在无水 DCM (60 ml)和无水 DMF (9 ml) 中的 4-氟-3-硝基苯甲酸(9.3 g，FW 185.09，50.2 mmol，6 当量)加入 1,3-二异丙基碳化二亚胺(DIC，3.9 ml，d 0.806，FW 126.20，24.9 mmol，3 当量)。将溶液搅拌 10 分钟，然后加到树脂上，随后加入 4- (二甲基氨基)吡啶(DMAP，102 mg，FW 122.17，0.83 mmol，0.1 当量)。然后将树脂在室温摇动 3 小时，排干，用 DMF (4×120ml)、DCM (3×120 ml)和醚(2×120ml)洗涤，真空干燥过夜。连接操作可以在阳性水合茚三酮试验中重复。

通用方法 6-亲核的芳香置换：在 N_2 下，用无水 DMF (2 ml)或无水 DMSO (2ml)洗涤结合树脂的 3-硝基-4-氟-苯甲酸盐 XI (200 mg, 0.14mmol)，然后用亲核物质(0.42 mmol, 3 当量)和二异丙基胺 (DIPEA, 0.146 ml, d 0.742, FW, 129.25, 0.84mmol, 6 当量)在无水 DMF (2 ml)或无水 DMSO (2ml)中的溶液处理，在室温摇动过夜。排干树脂，用 DMF (3×2ml)和 DCM (3×2 ml)洗涤。在用 DMSO 作溶剂的情况下，反应加热到 60℃。亲核物质可以是任何合适的伯或仲脂肪胺或芳香胺、或硫醇。在一个可供选择的试验中，该亲核物质是在类似条件下结合到固体支持物上，并用过量的邻氟-硝基苄基衍生物处理。

通用方法 7-芳香硝基基团的还原：用 DMF(2×2 ml)洗涤结合树脂的底物(0.14mmol)，然后悬浮到 DMF (0.7 ml)中，向其中加入 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ 在 DMF (0.7ml, 2 M, 1.40 mmol, 10 当量)中的溶液。树脂在室温摇动过夜，然后用 DMF (5×2 ml)、DCM(3×2 ml)和 MeOH(5×2 ml)洗涤。

通用方法 8-酰基氯的制备和反应：用 DCM (2×2 ml)，然后再在 N_2 下用无水 DCM (2×2 ml)洗涤结合树脂的底物(0.14mmol)。用三光气(42 mg, FW 296.75, 0.14 mmol, 1 当量) 然后用可力丁(0.159 ml, d 0.917, FW 121.18, 1.20 mmol, 8.6 当量)处理糖酸结构单元(building blocks)(0.42 mmol, 3 当量)在无水 DCM (2 ml)中的悬浮液。观察到泡沸，形成溶液。1 分钟后，将该溶液加到结合树脂的底物，树脂在室温摇动 3 小时。排干树脂，用 DCM(5×2 ml)和 MeOH(3×2 ml)洗涤。

通用方法 9-腺苷 N-苯甲酰基团的断裂：用甲醇中的饱和氨(4ml) 在室温处理含有腺苷的产物过夜。真空除去溶剂，再用甲醇中的饱和 NH_3 在室温处理过夜。真空除去溶剂，如上所述纯化化合物。在一个可供选

择的方法中，用 1 M 在 DMF 中的水合肼代替甲醇氨 (methanolic ammonia)。后一种方法对于除去固体支持物上的苯甲酸盐特别有用。

通用方法 10-苯并咪唑的合成：用醛 (5.0 当量)于 N-甲基吡咯烷 (NMP) (4ml)中的溶液处理结合树脂的底物(约 200mg, 0.14mmol)，加热到 45-50℃过夜。随后用 DMF (3×4mL)、DCM (3×4mL)、MeOH (3×4mL)和醚 (3×4mL)洗涤树脂，真空干燥过夜。

通用方法 11-羧酸铯的连接：Boc 保护的氨基酸的铯盐通过如下方法得到：将氨基酸溶解到甲醇(5ml/mmol)和水(0.5ml/mmol)中，加入 20% Cs₂CO₃ 的水溶液直至达到 pH 7。真空除去溶剂，将物质冻干过夜，得到白色粉末。用在无水 DMF(4ml/g 树脂)中的铯盐(5 当量)处理树脂，在 50℃搅拌 24 小时。排干树脂，用 DMF、DMF/H₂O(1: 1; ×3)、MeOH/H₂O(1: 1; ×3)和 MeOH (×3)洗涤，然后真空干燥。

通用方法 12-还原性胺化：将 6 当量醛溶解到 TMOF/THF (1: 1; 2ml)中，加到树脂(200mg)中，在室温摇动 3-4 小时。排干树脂，向树脂中加入 NaCNBH₃ (2 当量)于 THF/MeOH/AcOH (9: 1: 0.1; 2ml)中的溶液，在室温摇动过夜。然后排干树脂，用 THF/MeOH (1: 3; ×3)、DMF/MeOH (1: 3; ×3)、DCM/MeOH (1: 3; ×3)和 DCM 洗涤。

通用方法 13-脲的形成：在手套箱中，使树脂在 10%DIPEA/DCM 中膨胀，将三光气溶液(2 当量在 1.2ml 无水 DCM 中)分两批加入树脂中，摇动 1 小时。用无水 DCM (1 ml×2)洗涤树脂，加入胺 (1.1 当量)和 DIPEA (2.2 当量)在 1.5ml 无水 DCM 中的溶液，摇动 30 分钟。排干树脂，用 DMF (×3)、DCM (×3)和 MeOH (×3)洗涤，干燥。

通用方法 14-碱催化的闭环：用 MeOH/NEt₃ (9: 1; 2ml)溶液处理树脂，加热到 60℃过夜。排干树脂（收集滤液），用 MeOH(1 ml)、DCM(1 ml)、MeOH (1 ml)和 DCM(1 ml)洗涤。合并滤液，真空除去溶剂。然后重复该过程。

通用方法 15-硫脲的形成：在 N₂ 下用无水 THF (3×30 mL) 洗涤结合树脂的底物，然后加入在无水 THF (70 mL, 浓度= 0.2M)中的硫代羰基二咪唑 (2.49g, 14mmol)，在室温摇动树脂 12 小时。过滤树脂，用 THF (3×30 mL)、DMF (2×30 mL)、DCM (2×30ml)、DCM/MeOH (30 mL)、MeOH (30 mL)洗涤，真空干燥。

通用方法 16-异硫脲的烷基化：该反应在 Bodhan Miniblock 中进行。在 N₂ 下用无水 DMF (2×2 mL)洗涤结合树脂的硫脲化合物树脂(200 mg)。加入在无水 DMF (1 mL) 中的烷基卤化物 R¹X (0.7mmol)，随后加入在无水 DMF (1 mL)中的 DIPEA (1.4mmol)。树脂在室温摇动 12 小时，然后用 DMF(3×2 mL)、DCM(3×2 mL)、DCM/MeOH 1: 1 (2×2 mL)、MeOH (2×2 mL)洗涤。

通用方法 17-溴乙酰化：在 0℃向向无水 DCM (40 mL)中的溴乙酸 (7.76g)缓慢地加入 DIC (4.4 mL)。在 0℃搅拌溶液 30 分钟。抽出溶液，剩下沉淀的脲。

在 N₂ 下用无水 DMF 洗涤结合树脂的底物，然后在无水 DMF (1 mL) 中膨胀。加入在无水 DCM (1 ml)中的溴乙酰酐溶液，树脂在室温摇动 1 小时。过滤树脂，在 N₂(手套箱)下用无水 DMF (3×3 mL)以及用无水 DCM (2×3 mL)洗涤。应用 N₂ 正压排干过量的 DCM。树脂立即进行下一步。

通用方法 18-N-烷基化：将通过通用方法 17 得到的溴乙酰化的树脂加入到在 DMF (1 mL)中的糖胺结构单元 (5 当量)。树脂在室温摇动 16 小时，然后过滤，用 DMF、DCM、DCM/MeOH 洗涤，真空干燥。

通用方法 19-二氯-硝基嘧啶的添加：树脂在 NMP 中膨胀，加入 4,6-二氯-5-硝基嘧啶(5 当量)和 DIPEA (10 当量) 在 NMP(1ml/100mg 树脂)中的溶液，在室温摇动过夜（溶液变成深橙色-红色）。在氮气下排干树脂，用无水 DMF 和无水 DCM 洗涤直至滤液无色，真空干燥。

通用方法 20-硝基还原：树脂在 DCM (1.5ml/100mg)中膨胀，加入 K_2CO_3 (10 当量)和 $Na_2S_2O_4$ (8 当量)在 H_2O (0.75ml/100mg)中的溶液。然后加入 Viologen (0.4 当量)，使溶液变成深蓝色。然后将树脂激烈摇动 72 小时。排干树脂，用 1% AcOH 水溶液、THF、DMF 和 DCM 洗涤，真空干燥。

通用方法 21-醛的环化：将醛 (5 当量)在含有 1% AcOH (800 μ l /100mg 树脂)的 NMP 中的溶液加到试管里的干树脂中。密封试管，但是允许在顶端有一个通孔。将树脂在 100℃加热过夜。过滤树脂，用 DMF、DCM 和 MeOH 洗涤，真空干燥。

通用方法 22-酰基氯的酰基化：在 N_2 下用无水 DCM 洗涤结合树脂的底物，然后在 DIPEA (20 当量)/DCM (1 mL)中膨胀。加入酰基氯(10 当量) 在 DCM(1ml) 中的溶液，树脂在室温摇动 24 小时。用 DMF、DMF/MeOH、DCM、DCM/MeOH、MeOH 洗涤树脂，真空干燥。

通用方法 23-与异氰酸盐反应和树脂的断裂：将树脂转入 DCE，冷却至 0℃，然后加入异氰酸盐 (4 当量)。30 分钟后，加入 10% TFA/DCM，然后在室温摇动 1 小时。过滤树脂，用 DCM 洗涤。减压浓缩滤液，得到粗产物。

通用方法 24-生物实验：

如下体外测试化合物。

应用在 SF9 昆虫细胞或大肠杆菌中表达为融合蛋白的重组蛋白激酶进行所有的体外实验。通过 SDS-PAGE/银染色和使用特异性抗体的蛋白质印迹分析检查每一种激酶的纯度并进行鉴定。

在 96 孔微滴定板中进行除 p38 α 以外的所有激酶实验(见下文)。实验组分包括实验缓冲液、ATP、实验化合物、酶和底物。

所有酶（除 PKC 外，见下文）的实验含有：60 mM HEPES-NaOH pH7.5、3 mM MgCl₂、3 mM MnCl₂、3 μ M Na-原钒酸盐、1 mM DTT、0.1 μ M [γ -³³P]-ATP (约 5x10⁵ cpm/孔)。

PKC 实验含有 60 mM HEPES-NaOH, pH 7.5, 1 mM EDTA, 1.25 mM EGTA, 5 mM MgCl₂, 1.32 mM CaCl₂, 5 μ g/ml 磷脂酰丝氨酸, 1 μ g/ml 1,2-二油基丙三醇, 1.2 mM DTT, 50 μ g/ml PEG₂₀₀₀₀, 0.1 μ M [γ -³³P]-ATP (约 5x10⁵ cpm/孔)。

下表说明了每个孔使用的酶和底物的量。

#	激酶	荧光池 #	酶 (ng/50 μ l)	底物	底物 (ng/50 μ l)
1	KIT	1	50	Poly(Glu, Tyr) _{4:1}	125
2	EGF-R	4	50	Poly(Glu, Tyr) _{4:1}	125
3	TIE2	3	100	Poly(Glu, Tyr) _{4:1}	125
4	PDGF- Ralpha	3	100	Poly(Glu, Tyr) _{4:1}	500
5	FGF-R1	1	75	Poly(Glu, Tyr) _{4:1}	500
6	CDK2/CycA	2	10	Histone H1	250
7	MET	7	100	Poly(Glu, Tyr) _{4:1}	125
8	VEGF-R2	2	50	Poly(Glu, Tyr) _{4:1}	125
9	ABL	1	10	Poly(Ala, Glu, Lys, Tyr) _{8:2:5:1}	250
10	PKC-beta1	1	13	Histone H1	500

将反应混合物在 30℃温育 80 分钟。用 50 μ l 的 2% (v/v) H₃PO₄ 终止反应，吸干平板，用 200 μ l H₂O 或 0.9% (w/v) NaCl 洗涤 2 次，用微板闪烁计数器测定 ³³Pi 的掺入。

分裂素活化蛋白激酶 p38 α 实验以专用的微实验 NanoCarrier™ 2080 格式进行。在这些实验中，通过对磷酸基-底物特异性的单克隆抗体在间接竞争实验中检测磷酸化。应用 2D-FIDA 各向异性，通过荧光极化检测抗体向磷酸基-底物的结合度。在这些实验中，酶的终浓度是 1.6nM，而底物则是 2 μ M。

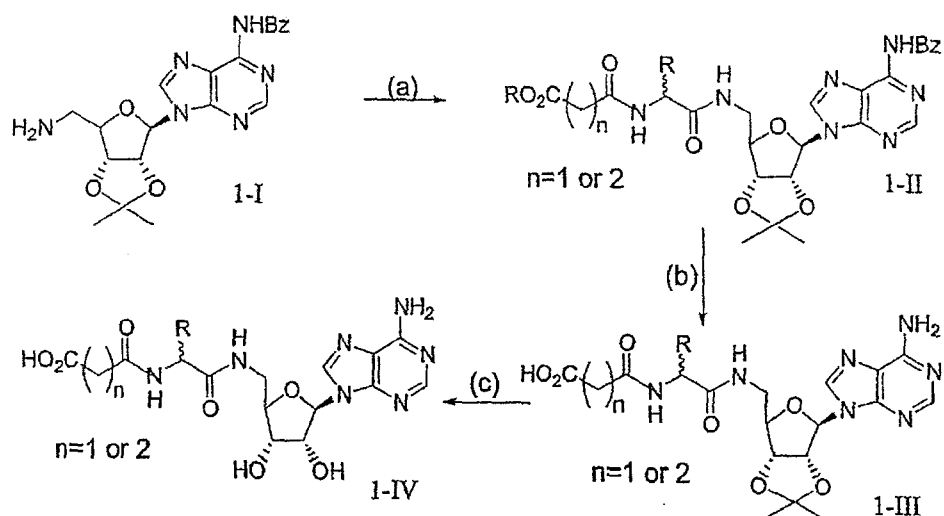
所有的数据都表达为残余活性，它是酶在存在规定浓度的抑制剂或化合物的情况下的活性。100% 活性是在没有任何抑制剂或化合物的情况下的酶的最大活性。

在所有的实验中，根据 Zhang 等人(J-H Zhang, T.D.Y Chung, K.R.Oldenburg (1999) Journal of Biomolecular Screening 4: 67-73)，使用阳性与阴性对照的标准偏差和平均值计算出 Z'值。

$$Z' = 1 - (3 \times \text{标准偏差}_{\text{阴性}} + 3 \times \text{标准偏差}_{\text{阳性}}) / (\text{平均值}_{\text{阳性}} - \text{平均值}_{\text{阴性}})$$

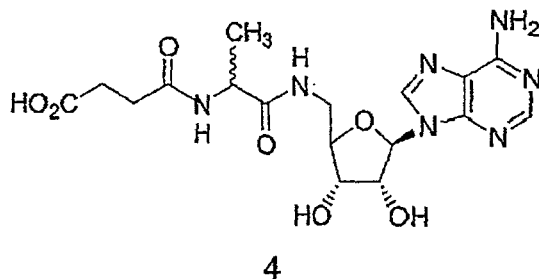
只使用 Z'值 > 0.5 的数据。

实施例 1:



(1-a) 通用方法 1, (1-b) 通用方法 2, (1-c) 通用方法 3。

一些典型实施例化合物的分析

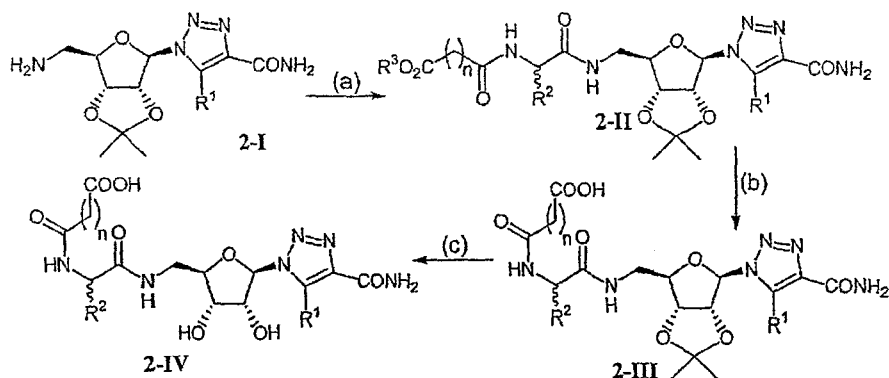


异构体 A: 质子(400 MHz: DMSO) 2.38 (dt, J 5.0, 6H, CH_2CH_2), 2.65 (d, J 15.0 Hz, 1 H, CH_3), 3.85-3.95 (m, 2H, H2 或 H3 或 H4), 4.05 (dd, J 3.0, 8.0 Hz, 1H, H5a), 4.10 (dd, J 3.0, 8.0 Hz, 1H, H5b), 4.30 (m, 1H, CH), 4.65(dd, J 5.0, 5.0 Hz, 1H, H2 或 H3 或 H4), 5.87 (d, J 4.0 Hz, 1H, H1), 8.30 (s, 1H, ArH), 8.45 (s, 1 H, ArH)。

异构体 B: 质子(400 MHz: DMSO) 2.42 (dt, J 5.0, 6H, CH_2CH_2), 2.75 (d, J 15.0 Hz, 1H, CH_3), 3.85-3.95 (m, 2H, H2 或 H3 或 H4), 4.05 (dd, J 3.0, 8.0 Hz, 1H, H5a), 4.10 (dd, J 3.0, 8.0 Hz, 1H, H5b), 4.30 (m, 1H, CH), 4.65 (dd, J 5.0, 5.0 Hz, 1 H, H2 或 H3 或 H4), 5.92 (d, J

4.0 Hz, 1 H, H 1), 8.35 (s, 1 H, ArH), 8.50 (s, 1 H, ArH)。

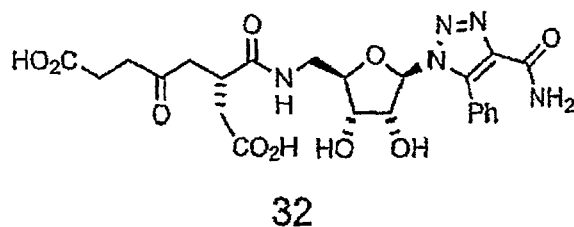
实施例 2:



R¹=苯基, R¹=丙基

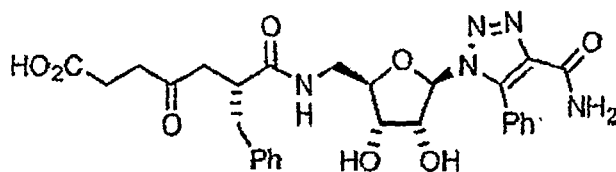
(2-a) 通用方法 1, (2-b) 通用方法 2, (2-c) 通用方法 3.

一些典型实施例化合物的分析



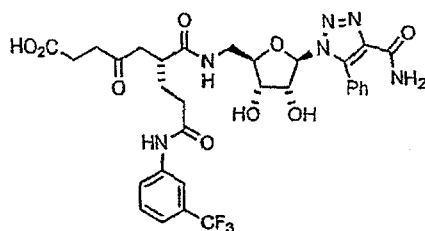
32

质子(400 MHz:D₂O) 2.36-2.55 (m, 5H, 烷基 H), 2.57-2.76 (m, 1 H, 烷基 H), 3.31-3.48 (m, 2H, H5), 3.98-4.07 (m, 1H, H4), 4.45-4.56 (m, 2H, H3, NCHCO), 4.69-4.75 (m, 2H, H2), 5.57 (d, J2.4 Hz, 1H, H1), 7.32-7.40 (m, 2H, PhH), 7.41-7.53 (m, 3H, PhH)。



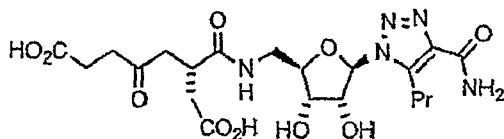
38

质子(400 MHz:D₂O) 2.26-2.40 (m, 4H, 烷基 H), 2.73 (dd, *J* 14.0, 8.0 Hz, 1 H, CH_aPh), 2.88 (dd, *J* 14.0, 6.2 Hz, 1 H, CH_bPh), 3.30 (dd, *J* 14.6, 4.6 Hz, 1 H, H5a), 3.42 (dd, *J* 14.6, 3.8 Hz, 1 H, H5b), 3.96-4.02 (m, 1 H, H4), 4.26 (t, *J* 5.8 Hz, 1 H, H3), 4.36 (t, *J* 7.4 Hz, 1 H, NCHCO), 5.52 (d, *J* 2.8 Hz, 1 H, H1), 7.02-7.20 (m, 5H, PhH), 7.35 (d, *J* 6.4 Hz, 2H, PhH), 7.42-7.54 (m, 3H, PhH)。



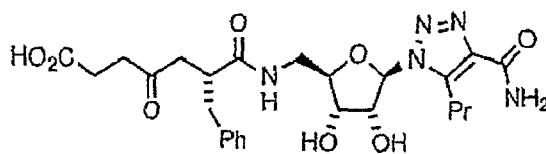
50

质子(400 MHz:D₂O) 1.76-1.87 (m, 1 H, 烷基 H), 1.96-2.08 (m, 1 H, 烷基 H), 2.30-2.41 (m, 6H, 烷基 H), 3.43 (d, *J* 4.4 Hz, 2H, H5), 4.06 (q, *J* 5.2 Hz, 1 H, H4), 4.26 (dd, *J* 9.0, 5.2 Hz, 1 H, H3), 4.40 (t, *J* 5.6 Hz, 1 H, NCHCO), 4.69- 4.74 (m, 1H, H2), 5.54 (d, *J* 3.2 Hz, 1H, H1), 7.2.8-7.48 (m, 8H, PhH), 7.65 (s, 1H, PhH)。



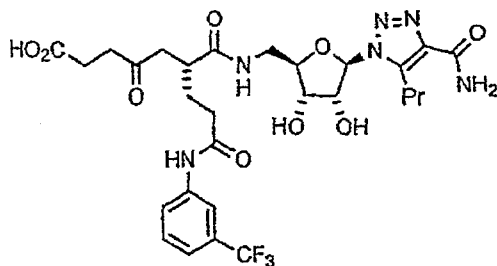
33

质子(400 MHz: D₂O) 0.77 (t, *J* 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.42-1.56 (m, 2H, CH₂CH₃), 2.37-2.53 (m, 5H, 烷基 H), 2.58 (dd, *J* 15.4, 5.4 Hz, 1 H, 烷基 H), 2.89 (t, *J* 7.6 Hz, 2H, ArCH₂), 3.30-3.46 (m, 2H, H5), 4.07-4.15 (m, 1 H, H4), 4.42-4.53 (m, 2H, H3, NCHCO), 4.70-4.75 (m, 2H, H2), 5.87 (d, *J* 2.8 Hz, 1 H, H1)。



37

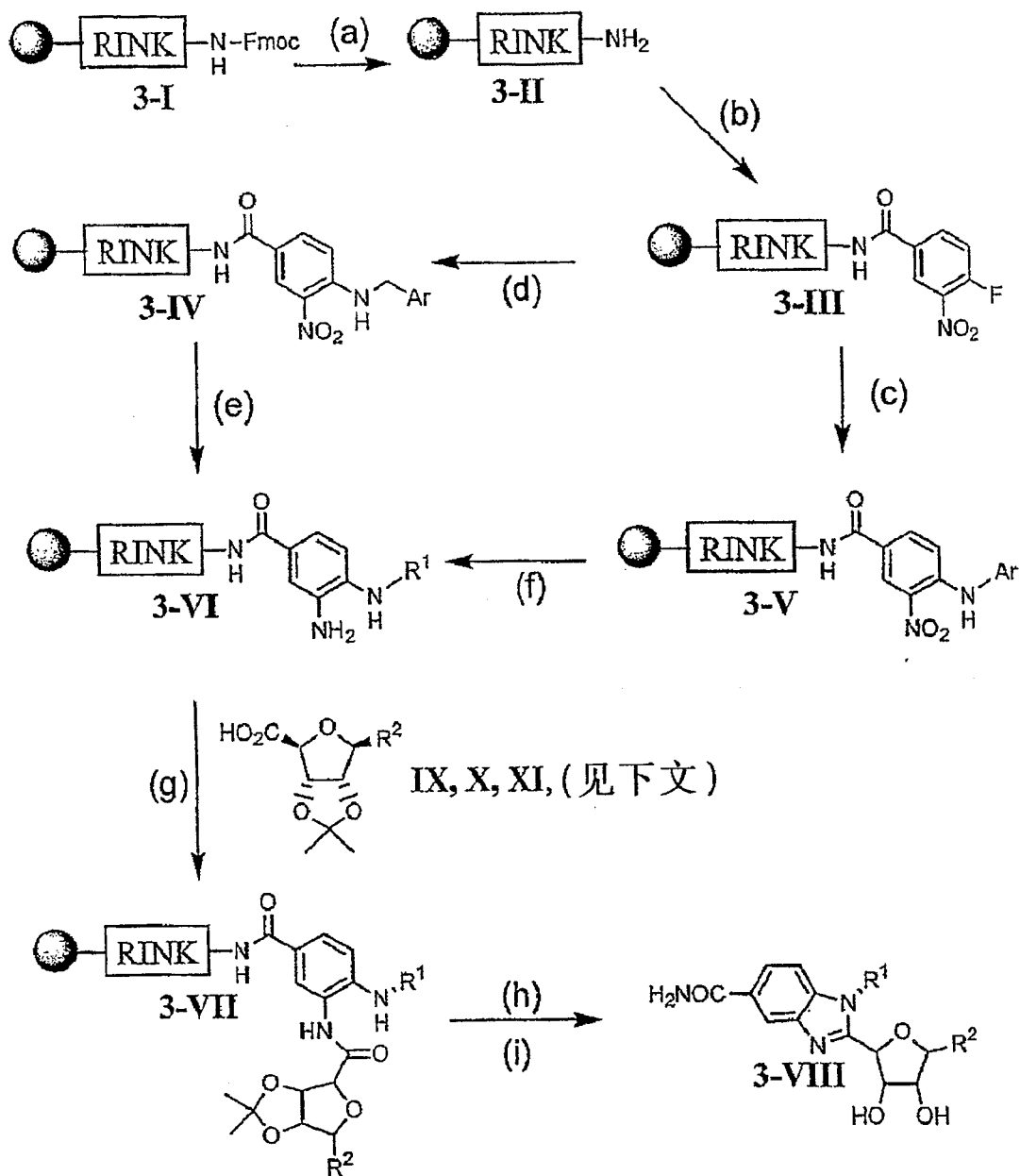
质子(400 MHz :D₂O) 0.78 (t, *J* 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.38-1.46 (m, 2H, CH₂CH₃), 2.34 (bs, 4H, 烷基 H), 2.70 (t, *J* 10.2 Hz, 1 H, ArCH_a), 2.74-2.96 (m, 3H, ArCH_b, CH₂Ph), 3.25-3.45 (m, 2H, H5), 4.02-4.12 (m, 1H, H4), 4.18-4.25 (m, 2H, H3), 4.29-4.38 (m, 1H, NCHCO), 5.83 (bs, 1H, H1), 6.99-7.20 (m, 5H, PhH)。



51

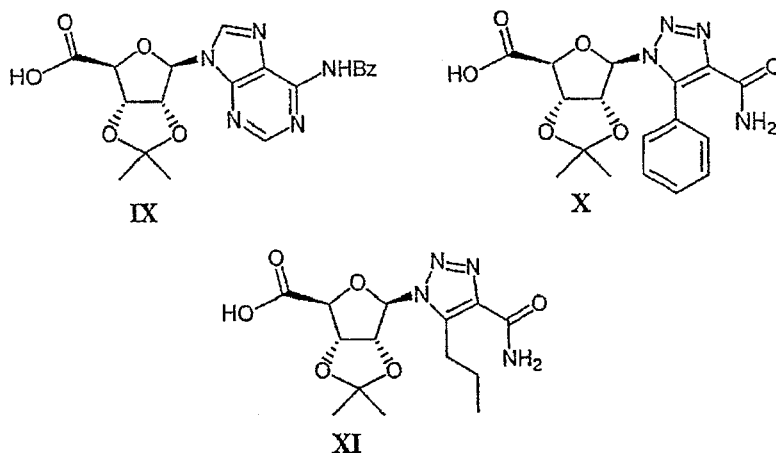
质子(400 MHz: D₂O) 0.73 (t, *J* 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.36-1.50 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.73-1.85 (m, 1 H, 烷基 H), 1.88-2.03 (m, 1 H, 烷基 H), 2.28-2.45 (m, 6H, 烷基 H), 2.84 (q, *J* 7.5 Hz, 2H, ArCH₂), 3.42 (d, *J* 4.4 Hz, 2H, H5), 4.10- 4.20 (m, 2H, H3, H4), 4.38 (t, *J* 5.4 Hz, 1 H, NCHCO), 5.84 (d, *J* 2.8 Hz, 1 H, H1), 7.34-7.52 (m, 3H, ArH), 7.65 (s, 1H, ArH)。

实施例 3:

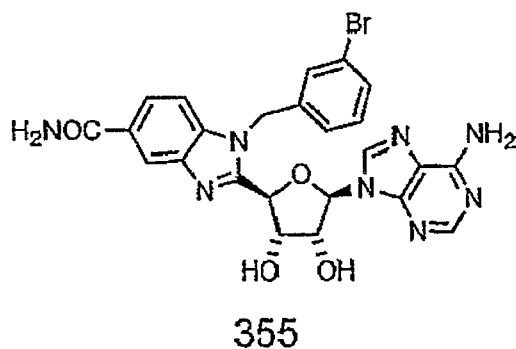


(3-a) 通用方法 4, (3-b) 通用方法 5, (3-c) 通用方法 6 (使用试剂 ArNH₂ 和 DMSO), (3-d) 通用方法 6 (使用试剂 ArCH₂NH₂ 和 DMF 作溶剂), (3-e) 通用方法 7, (3-f) 通用方法 7, (3-g) 通用方法 8, (3-h) 通用方法 3b, 进行闭环、去保护和从树脂断裂, (3-i) 通用方法 9, 仅含有腺嘌呤的化合物需要。

单元 IX, X 和 XI

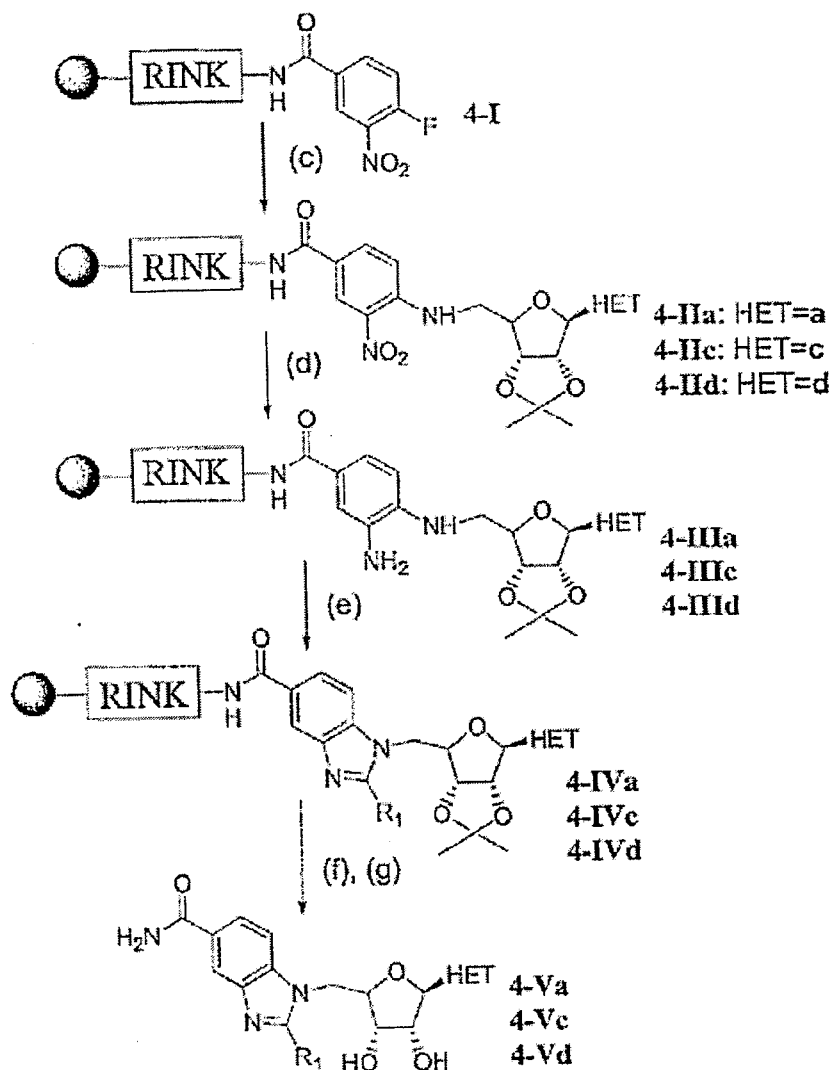


典型实施例化合物的分析



质子(400 MHz: d_6 DMSO) 4.92 (q, J 4.4 Hz, 1 H, H2 或 H3), 4.98 (q, J 5.1 Hz, 1 H, H2 或 H3), 5.33 (d, J 4.0 Hz, 1 H, H4), 5.54 (d, J 16.8 Hz, 1 H, CH_aPh), 5.62 (d, J 17.2 Hz, 1 H, CH_bPh), 5.77 (d, J 5.3 Hz, 1 H, OH), 5.80 (d, J 5.4 Hz, 1H, OH), 6.10 (d, J 5.3 Hz, 1H, H1), 6.96 (d, J 7.9 Hz, 1H, PhH), 7.09 (t, J 7.8 Hz, 1 H, PhH), 7.24 (bs, 2H, NH_2), 7.27 (bs, 1 H, PhH), 7.29(s, 1 H, CONH_a), 7.36 (d, J 8.9 Hz, 1 H, PhH), 7.47 (d, J 8.3 Hz, 1 H, ArH), 7.78 (dd, J 8.5, 1.6 Hz, 1 H, ArH), 7.98 (bs, 2H, ArH, CONH_b), 8.31 (d, J 1.2 Hz, 1 H, ArH), 8.37 (s, 1 H, ArH)。

实施例 4:



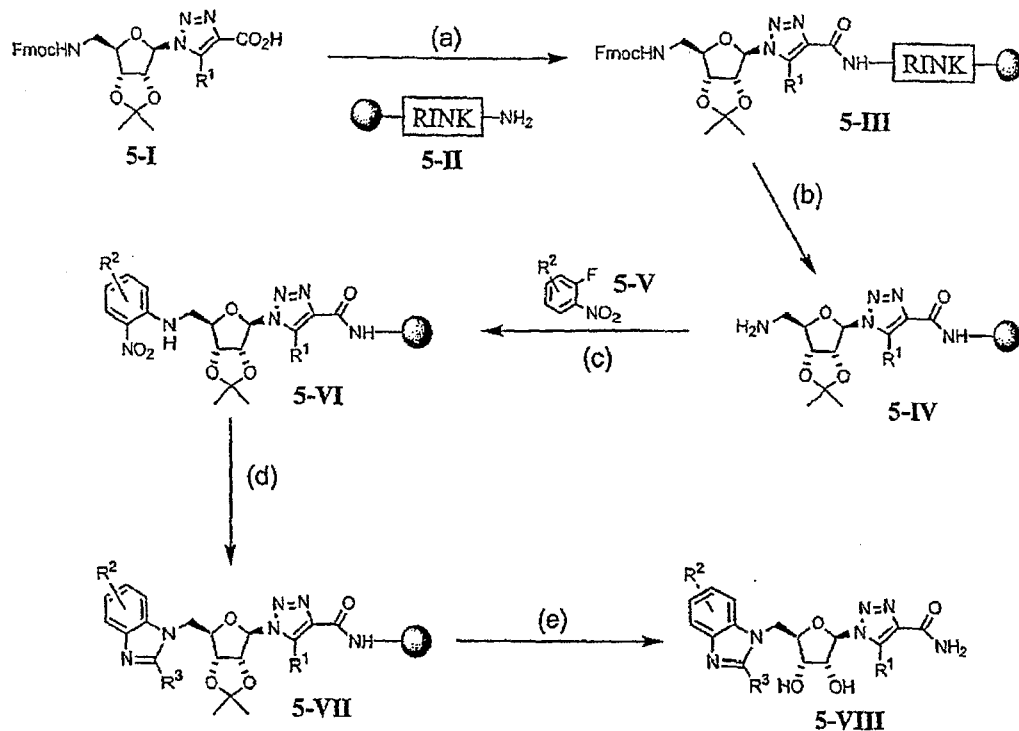
(4-c) 使用糖胺通用方法 6, (4-d) 通用方法 7, (4-e) 通用方法 10, (4-f) 通用方法 3b, (4-g) 通用方法 9, 仅含有腺嘌呤的化合物需要。

在步骤 4-e 中使用的示例性醛。

苯甲醛, 3-溴苯甲醛, 间甲苯甲醛, 2-甲氧基苯甲醛, 对甲苯甲醛, 4-二甲基氨基苯甲醛, 4-氰基苯甲醛, 1,2,3,6-四氢苯甲醛, 吲哚-3-羧醛, 2-萘甲醛, 3-甲基硫代苯-2-羧醛, 环己烷羧醛, 吡咯-2-羧醛, 苯基乙醛, 4-(2-吡啶基) 苯甲醛, α, α, α -三氟-邻-甲苯甲醛, 2,5-二甲基苯甲醛, 3,5-

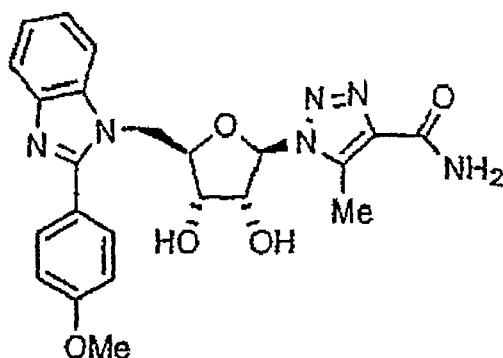
二氟苯甲醛, 2-氟苯甲醛, 4-氟-3-(三氟甲基) 苯甲醛。

实施例 5:



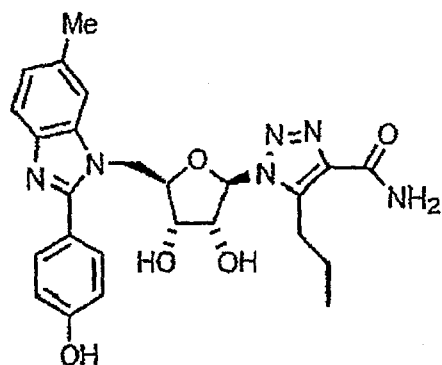
(5-a) 通用方法 1, (5-b) 通用方法 4, (5-c) 通用方法 6, (5d) 通用方法 7, (5-e) 通用方法 3b

一些典型实施例化合物的分析

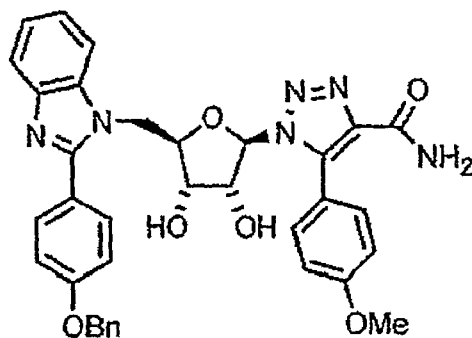


质子(400 MHz: d_6 DMSO) 2.41 (s, 3H, CH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 4.34-4.53 (m, 4H, H2, H3, H4, H5a), 4.75 (d, J 13.2 Hz, 1H, H5b), 5.80 (s, 1H, H1), 6.97 (d, J 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.39-7.47 (m, 2H,

ArH), 7.51 (bs, 1 H, NH_a), 7.57-7.67 (m, 3H, ArH), 7.69-7.75 (m, 1 H, ArH), 7.79 (bs, 1 H, NH_b).



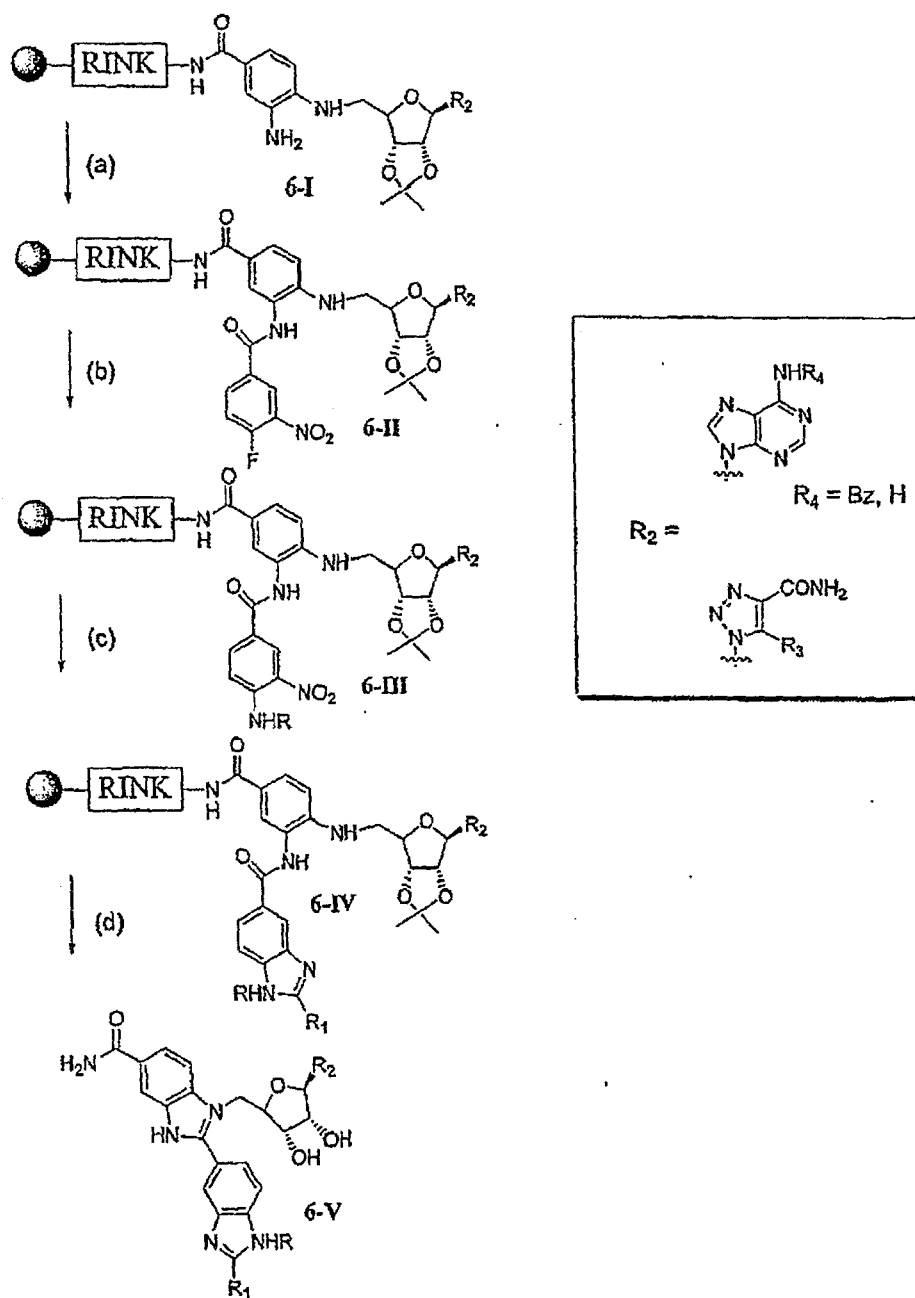
质子(400 MHz:d₆ DMSO) 0.77 (t, *J* 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.40 (q, *J* 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 2.37 (s, 3H, ArCH₃), 2.84-2.98 (m, 2H, ArCH₂), 4.38-4.52 (m, 4H, H₂, H₃, H₄, H_{5a}), 4.70 (bd, *J* 14.4 Hz, 1H, H_{5b}), 5.80 (s, 1H, H₁), 6.85 (d, *J* 8.0 Hz, 2H, ArH), 7.27 (bs, 2H, NH_a, ArH), 7.48-7.60 (m, 4H, ArH), 7.78 (bs, 1H, NH_b).



质子(400 MHz:d₆ DMSO) 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.35-4.46 (m, 3H, H₂, H₃, H₄), 4.57 (bdd, *J* 14.8, 6.4 Hz, 1H, H_{5a}), 4.84 (bd, *J* 14.8 Hz, 1H, H_{5b}), 5.05 (d, *J* 11.6 Hz, 1H, OCH_a), 5.11 (d, *J* 11.6 Hz, 1H, OCH_b), 5.34 (s, 1H, H₁), 6.96-7.04 (m, 4H, ArH), 7.20 (d, *J* 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.30-7.46 (m, 7H, ArH), 7.54 (bs, 1H, NH_a),

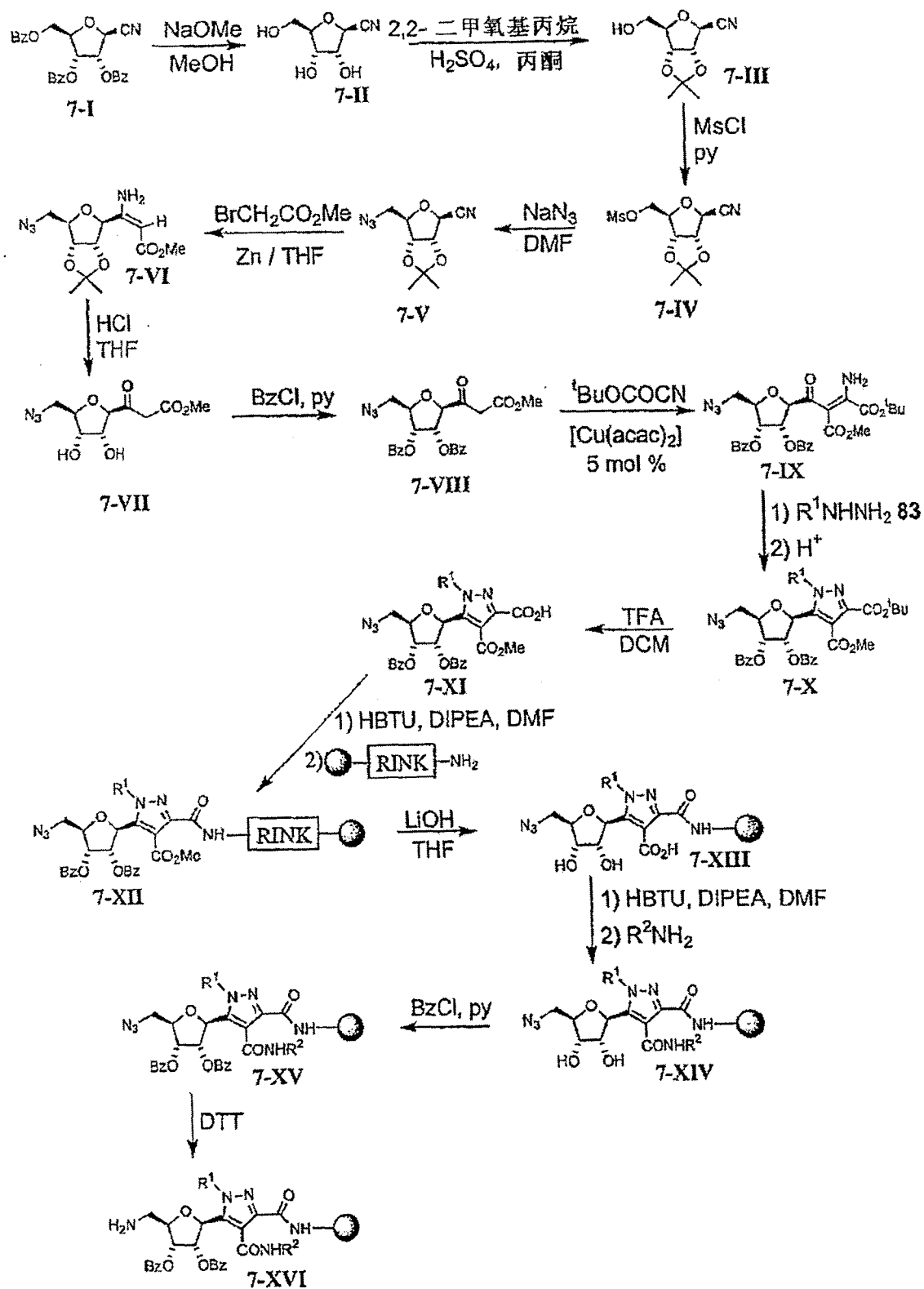
7.60 (d, J 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.63-7.68 (m, 1 H, ArH), 7.71-7.78 (m, 1 H, ArH), 7.90 (bs, 1 H, NH_b)_o.

实施例 6:

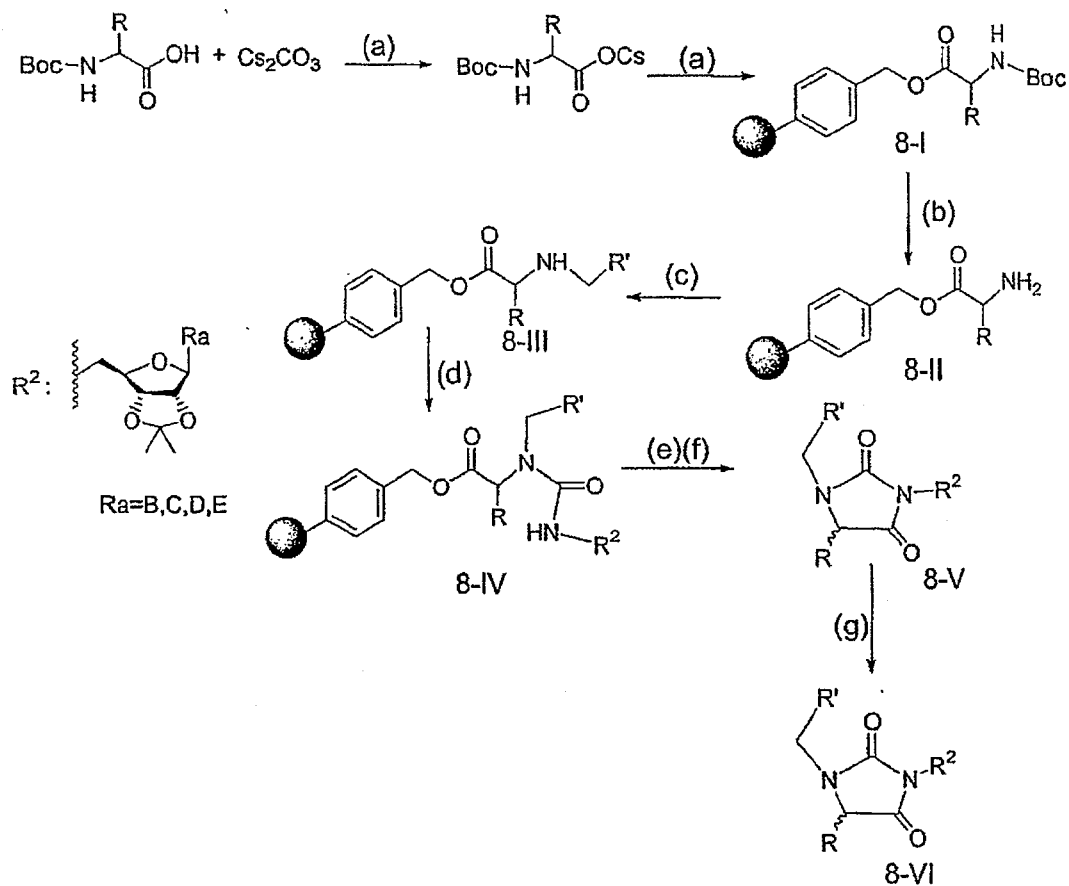


条件: (a) 通用方法 5; (b) 通用方法 6; (c) 通用方法 7, 通用方法 10; (d) 通用方法 9 仅用于含有腺苷的化合物, 通用方法 3b。

实施例 7:

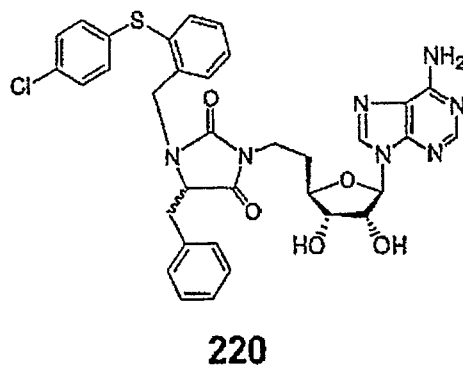


实施例 8:



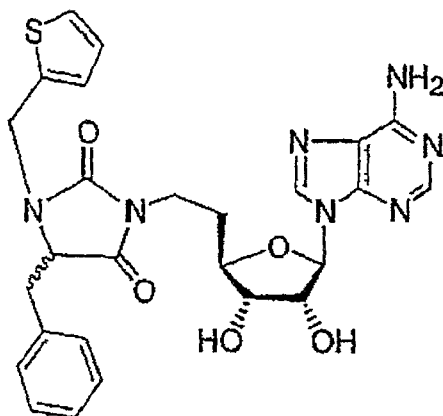
(8-a) 通用方法 11, (8-b) 通用方法 3b, (8-c) 通用方法 12, (8-d) 通用方法 13, (8-e) 通用方法 14, (8-f) 通用方法 3a, (8-g) 通用方法 9 仅用于含有腺苷的化合物。

一些典型实施例化合物的分析



异构体 1: 质子 NMR(400MHz, d_6 -DMSO): δ : 8.46 (s, 1 H, H-6); 8.26 (d, 1 H, H-8); 7.93 (s, 2H, NH_2); 7.37-7.31 (m, 6h); 7.15-7.08 (m, 5H); 6.92 (d, 1H, $J=6$ Hz); 5.86 (d, 1 H, $J=5.6$ Hz, H-1); 4.70-4.64 (m, 2H, 含有 H-2 和 $H_{\beta 1ald}$); 4.39 (d, 1H, $J=16$ Hz, $H_{\beta 2ald}$); 4.20 (t, 1 H, $J=4.8$ Hz, H_α); 4.04-3.96 (m, 2H, 含有 H-3, H-5A); 3.59 (d, 1 H, $J=6.8$ Hz, H-4); 2.97 (m, 2H, 含有 $H_{\beta 1}$, $H_{\beta 2}$)。

异构体 2: 质子 NMR(400MHz, d_6 -DMSO); δ :8.42 (s, 1H, H-6); 8.22 (d, 1H, H-8); 7.75 (s, 2H, NH_2); 7.38-7.30 (m, 6h); 7.17-7.11 (m, 5H); 6.98-6.96 (m, 1H, $J=6$ Hz); 5.82 (d, 1 H, $J=5.6$ Hz, H-1); 4.72-4.64 (m, 2H, 含有 H-2 和 $H_{\beta 1ald}$); 4.40 (d, 1H, $J=16.4$ Hz, $H_{\beta 2ald}$); 4.21 (t, 1H, $J=4.4$ Hz, H_α); 4.08 (t, 1H, $J=4.4$ Hz, H-3); 3.97 (q, 1H, $J=6.4$, 10.4Hz, H-5A); 3.65 (dd, 1H, $J=6.4$, 14.4Hz, H-4); 3.54 (dd, 1 H, $J=7.6$, 14.4, H-5A); 2.98 (d, 2H, $J=4.8$ Hz 含有 $H_{\beta 1}$, $H_{\beta 2}$)。

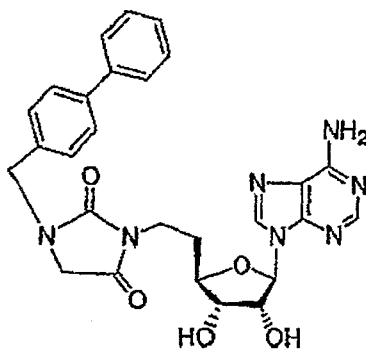


221

异构体 1: 质子 NMR(400MHz, d_6 -DMSO) ; δ :8.48 (s, 1H, H-6); 8.27 (s, 1H, H-8); 7.45 (d, 1 H, $J=4.4$ Hz); 7.40 (d, 1 H, $J=4.8$ Hz); 7.24-7.09 (m, 4H); 7.05-7.02 (m, 1 H); 6.97-6.91 (m, 2H); 5.84 (d, 1 H, $J=6.4$ Hz, H-1); 4.86 (d, 1H, $J=16$ Hz, $H_{\beta 1ald}$); 4.66-4.63(m, 1H, H-2); 4.45 (d, 1H, $J=16$ Hz, $H_{\beta 2ald}$); 4.21 (t, 1H, $J=4.4$ Hz, H_α); 4.03 (t,

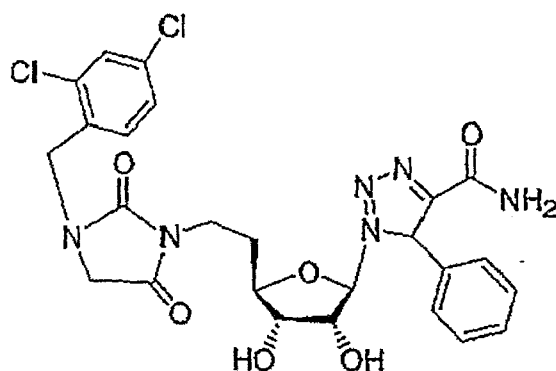
1H, $J=3.6\text{Hz}$, H-3); 3.98-3.92 (m, 1H, H-5A); 3.19 (q, 1H, $J=5.2$, 9.2Hz $H_{\beta 1}$); 3.05-3.01 (m, 1H, $H_{\beta 2}$)。

异构体 2: 质子 NMR (400MHz, d_6 -DMSO): δ : 8.47 (s, 1H, H-6); 8.26 (s, 1H, H-8); 7.44 (d, 1H, $J=4\text{Hz}$); 7.41 (d, 1H, $J=4.8\text{Hz}$); 7.24-7.09 (m, 4H); 7.05-7.02 (m, 1H); 6.97-6.91 (m, 2H); 5.82 (d, 1H, $J=6.4\text{Hz}$, H-1); 4.88 (d, 1H, $J=16\text{Hz}$, $H_{\beta 1\text{ald}}$); 4.66-4.63 (m, 1H, H-2); 4.45 (d, 1H, $J=16\text{Hz}$, $H_{\beta 2\text{ald}}$); 4.22 (t, 1H, $J=4.4\text{Hz}$, H_a); 4.06 (t, 1H, $J=4\text{Hz}$, H-3); 3.98-3.92 (m, 1H, H-5A); 3.22 (q, 1H, $J=5.2$, 9.2Hz $H_{\beta 1}$); 3.05-3.01 (m, 1H, $H_{\beta 2}$)。

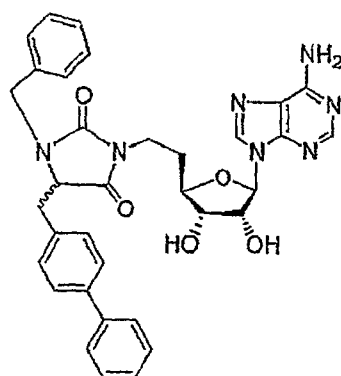


202

质子 NMR (400MHz, d_6 -DMSO): δ : 8.37 (s, 1H, H-6); 8.12 (s, 1H, H-8); 7.63 (t, 4H, $J=8.4\text{Hz}$); 7.46 (t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$); 7.36-7.27 (m, 5H); 5.87 (d, 1H, $J=5.6\text{Hz}$, H-1); 5.53 (d, 1H, $J=6.4\text{Hz}$); 5.35 (d, 1H, $J=4.8$), 4.78 (q, 1H, $J=5.2$, 10.4Hz); 4.51 (s, 2H), 4.17-4.08 (m, 2H); 3.92 (s, 2H); 3.82-3.77 (m, 1H); 3.70-3.64 (m, 1H)。



质子 NMR(400MHz, d_6 -DMSO): δ : 7.78 (s, 1 H); 7.42 (s, 1 H); 7.08 (d, 1 H, $J=4$ Hz); 6.88 (d, 1 H, $J=3.6$ Hz); 5.77 (d, 1 H, $J=2.8$ Hz); 4.62-4.60 (m, 1 H); 4.54 (s, 2H); 4.39 (t, 1 H, $J=5.2$ Hz); 4.16 (q, 1 H, $J=6, 11.6$ Hz); 3.85 (d, 2H, $J=5.2$ Hz); 3.62-3.57 (m, 1 H); 3.53-3.48 (m, 1 H); 3.02-2.90 (m, 3H); 1.54-1.48 (m, 2H); 0.86-0.83 (m, 3H)。



737

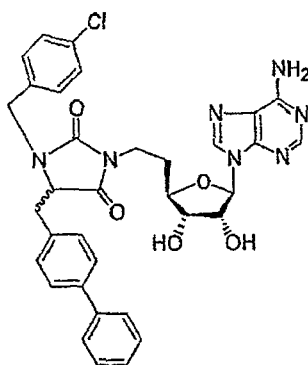
异构体 1:

质子 NMR(400MHz, d_6 -DMSO): δ : 8.40 (s, 1H); 8.18 (s, 1H); 7.62 (s, 2H); 7.56 (d, 2H, $J=7.6$ Hz); 7.44 (t, 2H, $J=3.6$ Hz); 7.37 (t, 3H, $J=8.4$ Hz); 7.27-7.25 (m, 3H); 7.20-7.18 (m, 2H); 7.08 (d, 2H, $J=8$ Hz); 5.87 (d, 1H, $J=5.6$ Hz); 4.76 (d, 1H, $J=15.6$ Hz); 4.67 (t, 1H, $J=5.6$ Hz); 4.30 (d, 1H, $J=15.6$ Hz); 4.23 (t, 1H, $J=4.4$ Hz); 4.04-4.00 (m, 2H); 3.70-3.59

(m, 2H); 3.18-3.04 (m, 2H)。

异构体 2:

质子 NMR (400MHz, d_6 -DMSO): δ : 8.39 (s, 1 H); 8.20 (s, 1 H); 7.81 (s, 2H); 7.61 (d, 2H, $J=7.2\text{Hz}$); 7.52 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$); 7.45 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$); 7.35-7.26 (m, 5H); 7.21 (dd, 4H, $J=6.8, 15.6$); 5.83 (d, 1 H, $J=6\text{Hz}$); 4.78 (d, 1 H, $J=15.6\text{Hz}$); 4.69 (t, 1 H, $J=5.2\text{Hz}$); 4.30 (d, 1 H, $J=15.6\text{Hz}$); 4.25 (t, 1 H, $J=4.4\text{Hz}$); 4.11 (t, 1 H, $J=4.4\text{Hz}$); 4.02-3.98 (m, 2H); 3.21-3.06 (m, 2H); 3.18- 3.04 (m, 2H)。



750

异构体 1

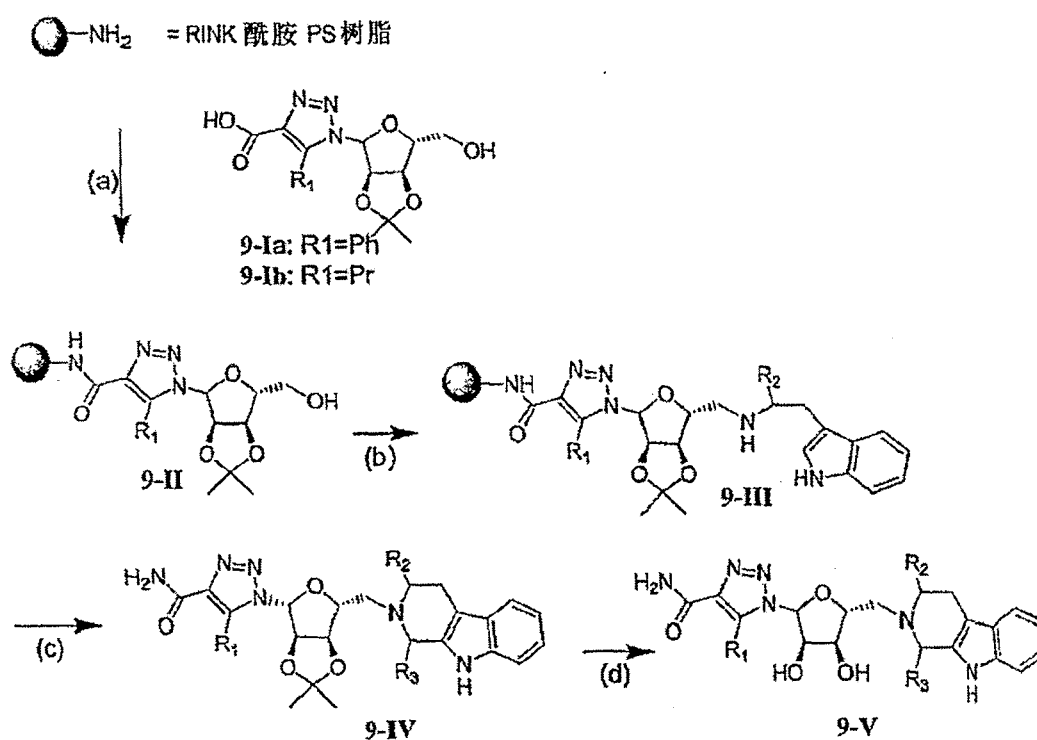
质子 NMR(400MHz, d_6 -DMSO): δ : 8.46 (s, 1 H); 8.25 (s, 1 H); 7.63 (d, 4H, $J=7.2\text{Hz}$); 7.52 (t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$); 7.44-7.36 (m, 5H); 7.28 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$); 7.16 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$); 5.95 (d, 1H, $J=5.6\text{Hz}$); 4.79-4.73 (m, 2H); 4.40-4.33 (m, 2H); 4.13-4.07 (m, 2H); 3.78-3.70 (m, 2H); 3.26-3.11 (m, 2H)。

异构体 2

质子 NMR(400MHz, d_6 -DMSO): δ : 8.26 (s, 1 H); 8.07 (s, 1 H); 7.55 (d, 2H, $J=7.4\text{Hz}$); 7.45 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$); 7.39 (t, 5H, $J=7.6\text{Hz}$);

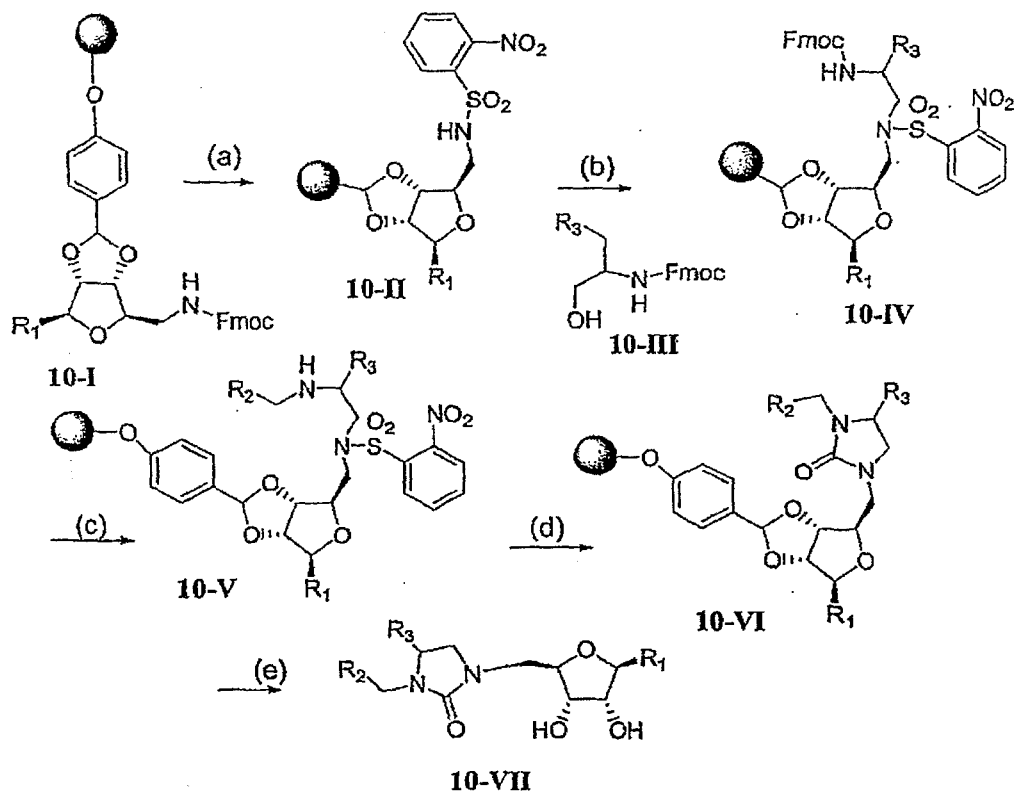
7.30 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$); 7.17 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$); 7.11 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$);
 5.77 (d, 1H, $J=5.6\text{Hz}$); 5.50 (s, 1H); 5.26 (s, 1H); 4.67-4.63 (m, 2H);
 4.25-4.22 (m, 2H); 4.06 (t, 1H, $J=8\text{Hz}$); 3.95 (q, 1H, $J=6.8, 10.4\text{Hz}$);
 3.67-3.48 (m, 2H); 3.18-2.99 (m, 2H)。

实施例 9:



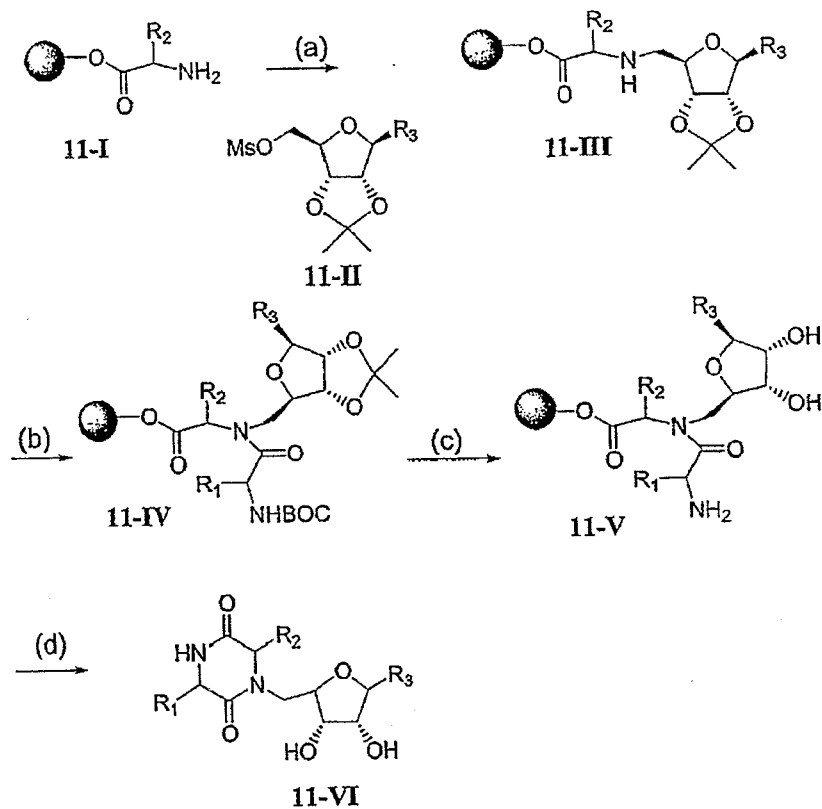
条件: (a) 通用方法 1; (b) (i) MsCl , DCM , (ii) 色胺衍生物, DMF
 (c) R_3CHO , 25% TFA/DCM , 室温; (d) 通用方法 3b。

实施例 10:



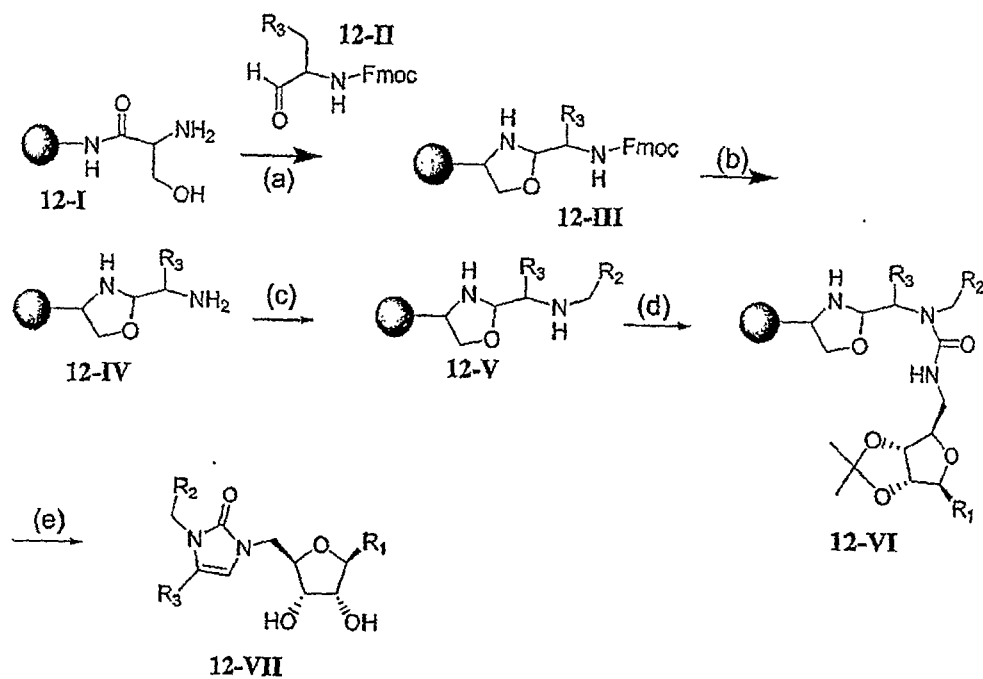
条件: (a) (i) 通用方法 4, (ii) 邻硝基苯磺酰氯, DCM, DIPEA, 3 小时, 室温; (b) PPH_3 , 氨基醇, DEAD, 24 小时; (c) (i) 通用方法 4, (ii) 通用方法 12; (d) (i) Na^+PhS^- , DMF, 12 小时, 室温 (ii) 通用方法 13, 其中胺是分子内的, (e) 通用方法 3b。

实施例 11:



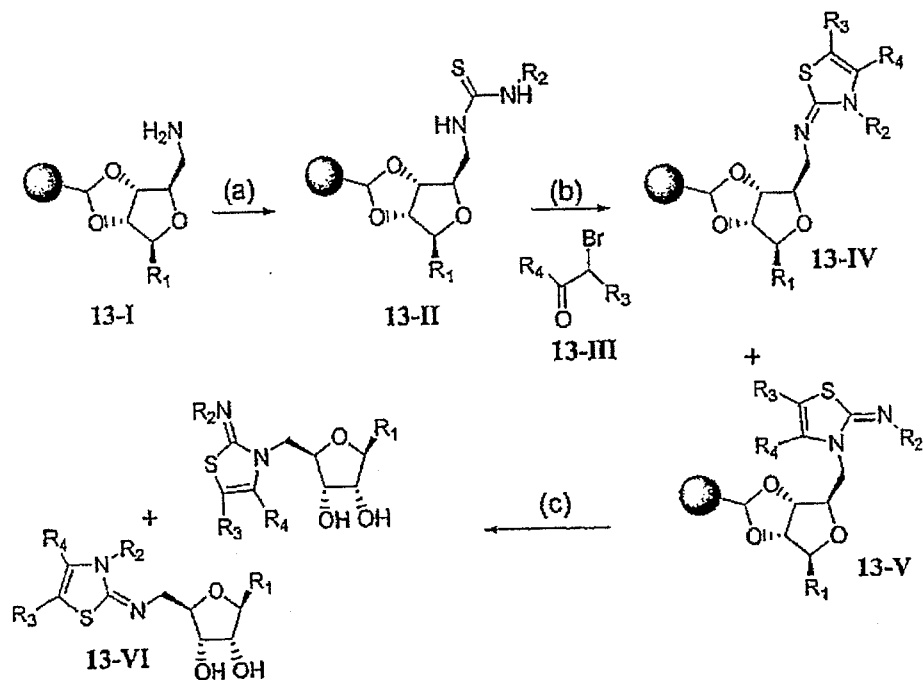
条件: (a) DMF, DIPEA ; (b) 通用方法 1; (c) 通用方法 3b; (d) 在甲苯中回流。

实施例 12:



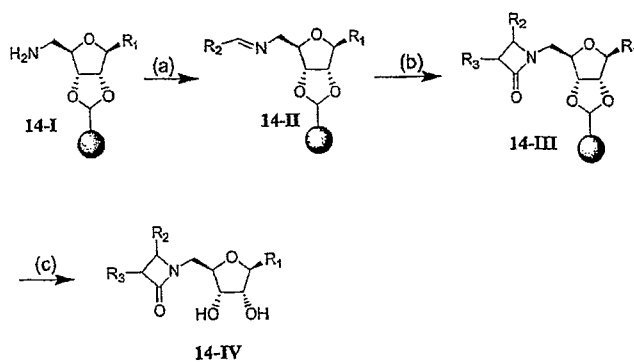
条件: (a) 醛, TMOF/THF; (b) 通用方法 4; (c) 通用方法 12; (d) (i) Na^+PhS^- , DMF, (ii) 通用方法 13, 其中仲胺是分子内的; (e) 通用方法 3b

实施例 13:



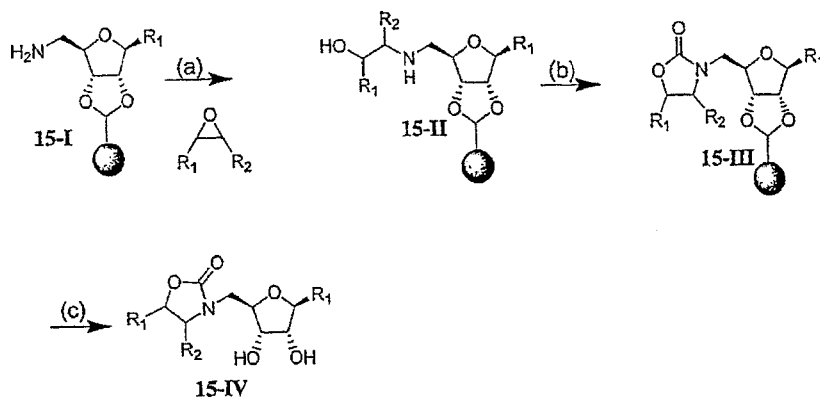
条件: (a) R_2 -异硫氰酸盐, DCM; (b) 溴酮, DMF; (c) 通用方法 3b

实施例 14:



条件: (a) R_2 CHO, TMOF, THF; (b) R_3 -CO-Cl, NEt_3 ; (c) 通用方法 3b。

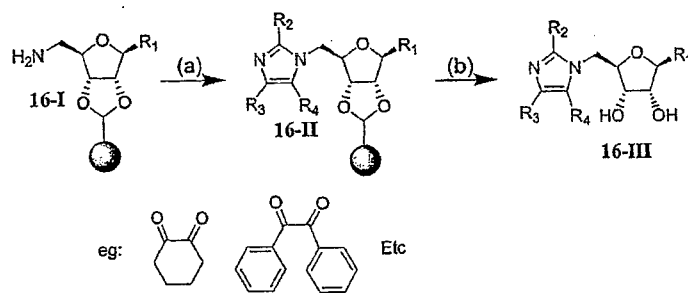
实施例 15:



条件: (a) 环氧化物, DIEA, DMF; (b) CDI, DCM; (c) 通用方法

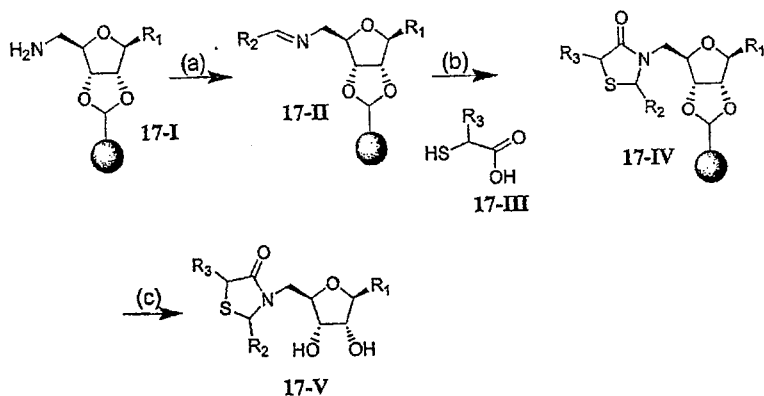
3b。

实施例 16:



条件: (a) R_3 -CO-CO- R_4 , NH_4OAc , R_2 -CHO; (b) 通用方法 3b

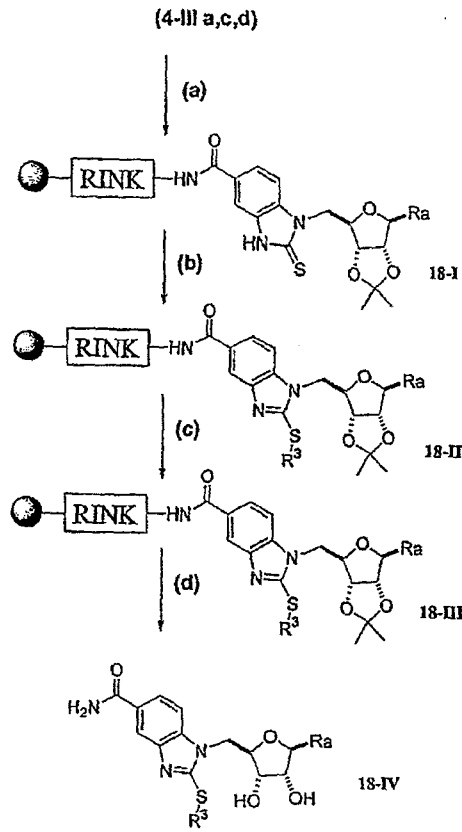
实施例 17:



条件: (a)R₂CHO, TMOF, THF; (b) 巯基乙酸; (c) 通用方法 3b。

实施例 18:

实施例 4 的中间体



(18-a) 通用方法 15,(18-b) 通用方法 16,(18-c) 通用方法 9,肼/DMF
条件仅用于含有腺苷的化合物, (18- d) 通用方法 3b

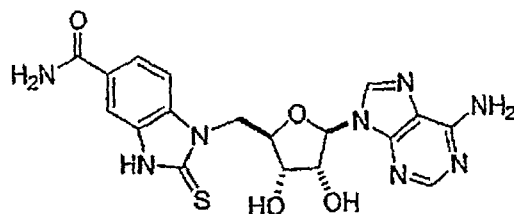
示例性的产率和粗产物纯度

Ra=腺苷

化合物	粗化合物纯度 (%, 通过 ELSD)	产率 (%)
86	96	33
87	92	33
88	84	31
89	98	31

90	97	27
91	96	46
92	92	35
93	87	28
94	86	34
95	98	40
96	85	33
97	95	35
98	94	45
99	97	39
100	98	39
101	96	40
102	98	47
103	63	23
104	90	38
105	96	31
106	95	49
107	98	46
108	41	18
109	89	38
110	89	41
111	81	18
112	20	12
113	15	8
114	35	12
115	95	22
116	84	42
117	97	39
118	88	34
119	77	25
120	92	44

一些典型实施例化合物的分析

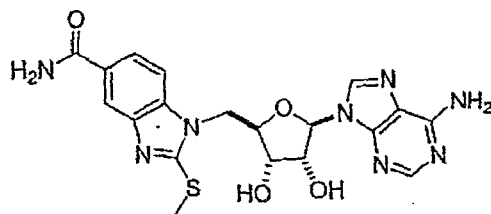


18-1

质子(400MHz, d^6 -DMSO): 8.29 (s, 1H, H-8), 8.11(s, 1H, H-2) , 8.00(d, 1H, $J=1.5$ Hz, Ar-H), 7.87 (宽 s, 1H, NH) , 7.61(dd, 1H, $J=1.5$, 8.6Hz, Ar-H), 7.41(d, 1H, $J=8.6$ Hz, ArH), 7.30(宽 s, 2H, NH), 7.21(宽

s, 1H, NH), 5.86(d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$, H'-1), 5.61(d, 1H, $J=6.0\text{Hz}$, OH), 5.45(d, 1H, $J=5.4\text{Hz}$, OH), 4.72(qua, 1H, $J=5.2\text{Hz}$, H'-2 或 H'-3), 4.54(dd, $J=15.2$, 4.7Hz, H'-5), 4.47(dd, 1H, $J=15.2$, 7.4Hz, H'-5), 4.31(qua, 1H, $J=4.7\text{Hz}$, H'-3 或 H'-2), 4.29 (dt, 1 H, $J=4.7$, 7.4 Hz)。

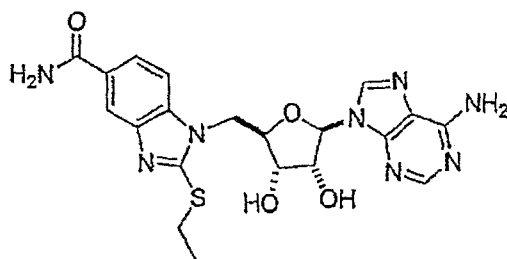
碳(100MHz, d^6 -DMSO): 168.7, 156.6, 154.8, 153.2, 149.8, 142.9, 140.4, 139.3, 128.4, 121.9, 119.8, 117.6, 109.8, 88.5, 82.7, 73.5, 71.8, 46.9。



115

质子(400MHz, d^6 -DMSO): 8.38 (s, 1H, H-8), 8.15 (s, 1H, H-2), 7.95 (宽 s, 1 H, NH), 7.64 (d, 1 H, $J=1.5\text{ Hz}$, Ar-H), 7.54(dd, 1 H, $J=1.5$, 8.3 Hz, Ar-H), 7.31 (d, 1H, $J=8.5\text{ Hz}$, Ar-H), 7.30 (宽 s, 1 H, NH), 7.25 (宽 s, 1 H, NH), 5.85 (d, 1H, $J=6.3\text{ Hz}$, H'-1), 5.54 (d, 1H, $J=6.2\text{ Hz}$, OH), 5.38 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$, OH), 4.82(qua, 1H, $J=5.8\text{ Hz}$, H'-3 或 H'-2), 4.70 (dd, 1H, $J=4.6$, 13.8 Hz, H'-5), 4.49-4.38 (m, 2H, H'-5 + H'-4), 4.35 (m, 1H, H'), 2.10 (s, 3H, CH_3)。

碳(100MHz, d^6 -DMSO): 170.2, 167.9, 156.6, 153.2, 150.0, 140.4, 135.9, 131.1, 129.6, 122.3, 119.8, 110.0, 109.7, 87.8, 82.4, 73.2, 71.9, 46.9, 31.5。



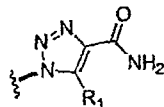
116

质子(400MHz, d^6 -DMSO): 8.30 (s, 1H, H-8), 8.11 (s, 1H, H-1), 8.08 (d, 1H, $J=1.5$ Hz, Ar-H), 7.59 (宽 s, 1H, NH), 7.63 (dd, 1H, $J=1.5, 8.3$ Hz, Ar-H), 7.43 (d, 1H, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 7.31 (宽 s, 2H, NH_2), 7.22 (宽 s, 1H, NH), 5.87 (d, 1H, $J=5.0$ Hz, H'-1), 5.63 (d, 1H, $J=5.8$ Hz, OH), 5.46 (d, 1H, $J=5.4$ Hz, OH), 4.75 (qua, 1H, $J=5.0$ Hz, H'-2 或 H'-3), 4.54 (dd, 1H, $J=4.7, 15.3$ Hz, H'-5), 4.48 (dd, 1H, $J=7.6, 15.3$ Hz, H'-5), 4.34 (qua, 1H, $J=4.7$ Hz, H'-2 或 H'-3), 4.25 (dt, 1H, $J=4.7, 7.4$ Hz, H'-4), 3.24 (qua, 2H, $J=7.3$ Hz, CH_2), 1.32 (t, 3H, $J=7.3$ Hz, CH_3)。

碳(100MHz, d^6 -DMSO): 168.7, 156.6, 153.8, 153.2, 149.8, 143.0, 140.4, 139.1, 128.4, 121.9, 119.8, 117.6, 109.9, 88.5, 82.7, 73.4, 71.8, 46.9, 27.2, 15.6。

产率和粗产物的纯度

Ra =

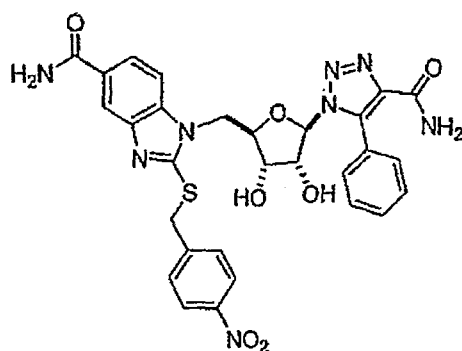


化合物 #	R ¹	粗化合物的纯度 (%, 通过 ELSD)	产率 (%)
121	Ph	96.9	38
122	Ph	94.8	5
123	Ph	96.7	31
124	Ph	97.8	34
125	Ph	50.6	38
126	Ph	97.3	21
127	Ph	98.3	41
128	Ph	97.7	26

129	Ph	97.7	14
130	Ph	96.7	28
131	Ph	91.1	23
132	Ph	97.9	39
133	Ph	96.9	36
134	Ph	89.0	31
135	Ph	97.5	33
136	Ph	96.4	22
137	Ph	97.0	30
138	Ph	96.7	28
139	Ph	84.6	23
140	Ph	83.3	24
141	Ph	97.1	28
142	Ph	97.0	27
143	Ph	95.3	35
144	Ph	72.8	25
145	Ph	88.6	30
146	Ph	85.7	8
147	Ph	66.3	23
148	Ph	68.1	25
149	Ph	26.1	15
150	Ph	97.7	7
151	Ph	99.1	5
152	Ph	97.8	6
153	Ph	48.4	17
154	Ph	95.6	26
155	Ph	96.0	31
156	Ph	74.50	2
157	Ph	7.9	3
158	Ph	53.6	17
159	Pr	96.4	12
160	Pr	98.2	37
161	Pr	96.8	20
162	Pr	96.9	36
163	Pr	97.4	19
164	Pr	96.4	36
165	Pr	96.7	27
166	Pr	97.2	24
167	Pr	96.8	17
168	Pr	95.0	33
169	Pr	82.1	15
170	Pr	95.8	34
171	Pr	97.0	37
172	Pr	97.4	23
173	Pr	96.8	33
174	Pr	96.9	37
175	Pr	96.9	41
176	Pr	96.9	28
177	Pr	89.9	7
178	Pr	98.2	35

179	Pr	97.3	37
180	Pr	96.4	36
181	Pr	93.7	28
182	Pr	80.7	26
183	Pr	96.6	36
184	Pr	97.7	36
185	Pr	60.2	21
186	Pr	86.9	33
187	Pr	39.7	15
188	Pr	97.2	2
189	Pr	99.5	60
190	Pr	98.4	4
191	Pr	60.0	5
192	Pr	96.0	34
193	Pr	96.7	36
194	Pr	95.4	12
195	Pr	17.0	2
196	Pr	80.5	11

典型实施例化合物的分析



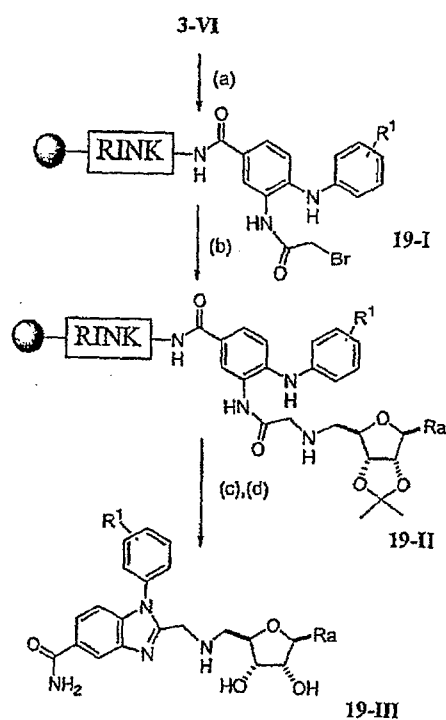
138

质子(400MHz, d^6 -DMSO): 8.13 (d, 1H, $J=1.3$ Hz, Ar-H), 8.09 (d, 1H, $J=8.7$ Hz, Ar-H), 7.93 (宽 s, 1H, NH), 7.86 (宽 s, 1H, NH), 7.70 (dd, 1H, $J=1.3, 8.4$ Hz, Ar-H), 7.64 (d, 1H, $J=8.7$ Hz, Ar-H), 7.50-7.30 (m, 5H, Ar-H), 7.28 (d, 1H, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.25 (宽 s, 1H, NH), 5.75 (d, 1H, $J=5.48$ Hz, OH), 5.53 (d, 1H, $J=6.4$ Hz, OH), 5.37 (d, 1H, $J=1.7$ Hz, H'-1), 4.75-4.60 (m, 3H, CH + CH₂), 4.54-4.40 (m, 2H, CH), 4.30-4.23 (m, 2H, CH)。

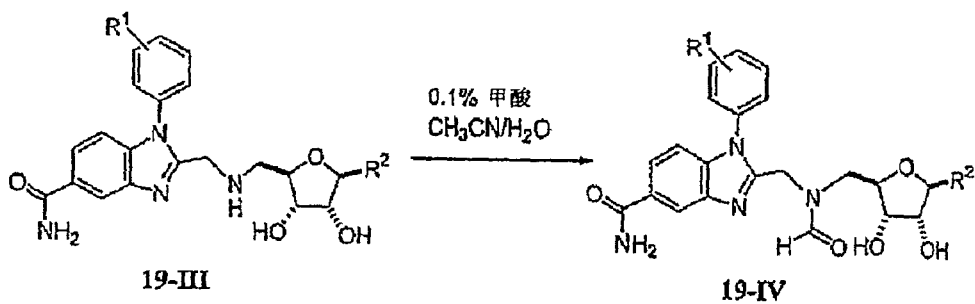
碳(100MHz, d^6 -DMSO): 167, 6, 161.1, 152.2, 146.2 145.3, 141.8,

138.9, 138.2, 138.1, 129.9, 129.7, 129.4, 127.8, 127.7, 125.0, 123.2, 121.3, 116.9, 108.8, 89.7, 82.3, 74., 71.8, 46.3, 34.7.

实施例 19:



(19-a) 通用方法 17, (19-b) 通用方法 18, (19-c) 通用方法 9, 只对含有腺苷的化合物, (19-d) 通用方法 3b。

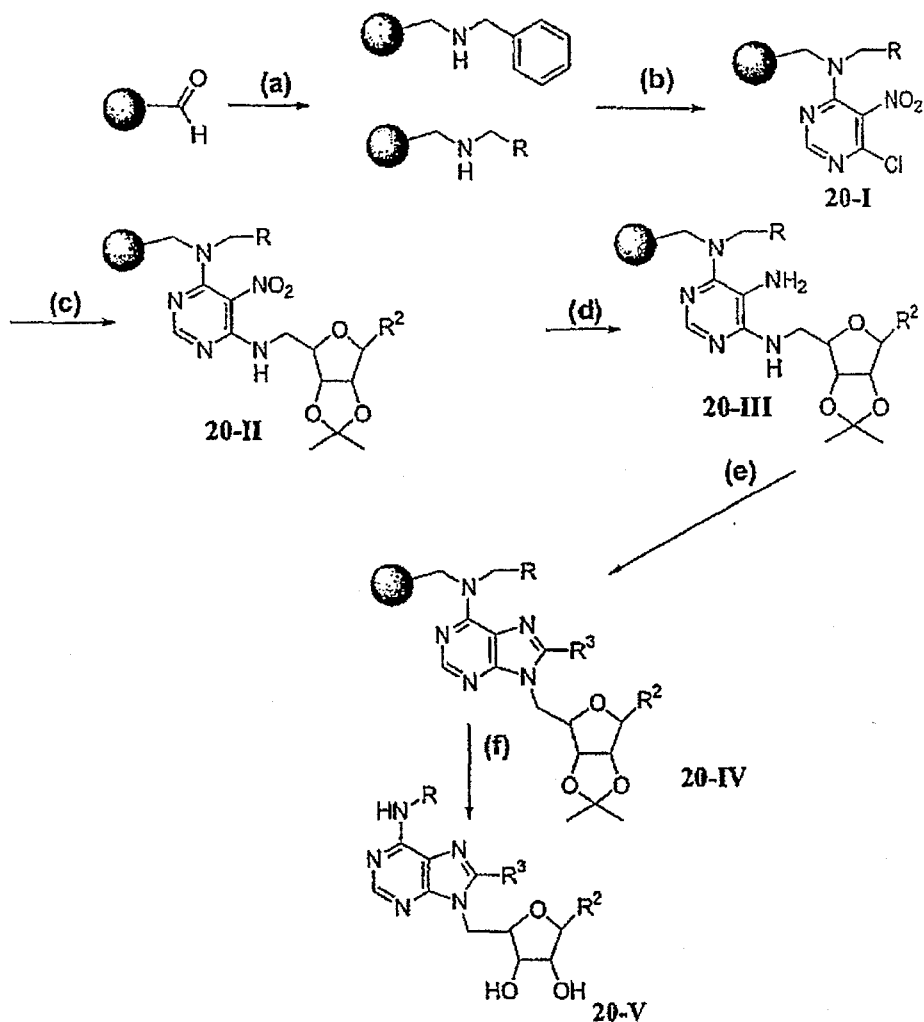


化 合 物	保留时间, 测得的质量, 产率 2 组分, 19-III 和 19-IV
312	Rt=4.24 分钟(M+H) ⁺ =516(26%), Rt=4.75 分钟(M+H) ⁺ =544(72%)
313	Rt=4.80 分钟(M+H) ⁺ =550(3%), Rt=5.28 分钟(M+H) ⁺ =578(72%)
314	Rt=4.52 分钟(M+H) ⁺ =546(23%), Rt=4.96 分钟(M+H) ⁺ =574(74%)
315	Rt=4.70 分钟(M+H) ⁺ =530(11%), Rt=5.17 分钟(M+H) ⁺ =558(88%)
316	Rt=4.69 分钟(M+H) ⁺ =(2%), Rt=5.23 分钟(M+H) ⁺ =(19%)
317	Rt=5.82 分钟(M+H) ⁺ =572(22%), Rt=6.26 分钟(M+H) ⁺ =544(78%)
318	Rt=4.81 分钟(M+H) ⁺ =596(73%), Rt=5.40 分钟(M+H) ⁺ =624(27%)
319	Rt=4.68 分钟(M+H) ⁺ =530(2%), Rt=5.15 分钟(M+H) ⁺ =558(98%)
320	Rt=5.92 分钟(M+H) ⁺ =608(25%), Rt=6.37 分钟(M+H) ⁺ =636(75%)
321	Rt=5.97 分钟(M+H) ⁺ =622(52%), Rt=6.48 分钟(M+H) ⁺ =650(48%)
322	Rt=5.74 分钟(M+H) ⁺ =592(43%), Rt=6.27 分钟(M+H) ⁺ =620(57%)
323	Rt=5.15 分钟(M+H) ⁺ =569(14%), Rt=5.98 分钟(M+H) ⁺ =597(86%)

324	Rt=5.63 分钟(M+H) ⁺ =603(46%), Rt=6.62 分钟(M+H) ⁺ =631(52%)
325	Rt=5.34 分钟(M+H) ⁺ =599(23%), Rt=6.20 分钟(M+H) ⁺ =627(77%)
326	Rt=5.51 分钟(M+H) ⁺ =583(38%), Rt=6.38 分钟(M+H) ⁺ =611(62%)
327	Rt=5.58 分钟(M+H) ⁺ =603(90%), Rt=6.46 分钟(M+H) ⁺ =631(8%)
328	Rt=6.54 分钟(M+H) ⁺ =625(55%), Rt=7.41 分钟(M+H) ⁺ =653(45%)
329	Rt=5.77 分钟(M+H) ⁺ =647(31%), Rt=6.66 分钟(M+H) ⁺ =677(55%)
330	Rt=5.59 分钟(M+H) ⁺ =612(28%), Rt=6.20 分钟(M+H) ⁺ =640(61%)
331	Rt=5.51 分钟(M+H) ⁺ =583(22%), Rt=6.31 分钟(M+H) ⁺ =611(78%)
332	Rt=6.57 分钟(M+H) ⁺ =661(42%), Rt=7.50 分钟(M+H) ⁺ =689(58%)
333	Rt=6.75 分钟(M+H) ⁺ =675(38%), Rt=7.62 分钟(M+H) ⁺ =703(60%)
334	Rt=6.56 分钟(M+H) ⁺ =645(55%), Rt=7.38 分钟(M+H) ⁺ =673(44%)
335	Rt=5.03 分钟(M+H) ⁺ =535(17%), Rt=5.77 分钟(M+H) ⁺ =563(82%)
335	Rt=5.58 分钟(M+H) ⁺ =569(11%), Rt=6.35 分钟 M+H) ⁺ =597(87%)

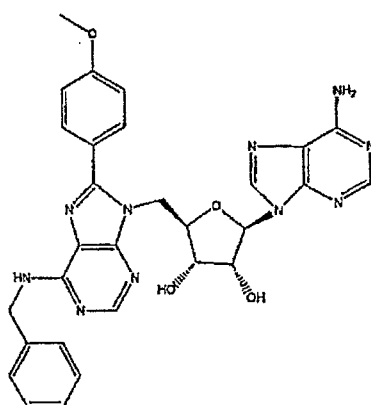
336	Rt=5.26 分钟(M+H) ⁺ =565(15%), Rt=6.0 分钟(M+H) ⁺ =593(84%)
337	Rt=5.33 分钟(M+H) ⁺ =549(12%), Rt=6.04 分钟(M+H) ⁺ =577(88%)
338	Rt=5.41 分钟(M+H) ⁺ =569(79%), Rt=6.27 分钟 M+H) ⁺ =597(5%
339	Rt=6.44 分钟(M+H) ⁺ =591(36%), Rt=7.29 分钟(M+H) ⁺ =619(64%)
340	Rt=5.67(M+H) ⁺ =615(18%), Rt=6.46 分钟(M+H) ⁺ =643(79%)
341	Rt=6.51 分钟(M+H) ⁺ =591(8%)
342	Rt=5.37 分钟(M+H) ⁺ =549(25%), Rt=6.20 分钟(M+H) ⁺ =577(75%)
343	Rt=6.54 分钟(M+H) ⁺ =627(19%), Rt=7.40 分钟(M+H) ⁺ =655(81%)
344	Rt=6.64 分钟(M+H) ⁺ =641(30%), Rt=7.52 分钟(M+H) ⁺ =669(69%)
345	Rt=6.41 分钟(M+H) ⁺ =611(58%), Rt=7.26 分钟(M+H) ⁺ =639(42%)

实施例 20:

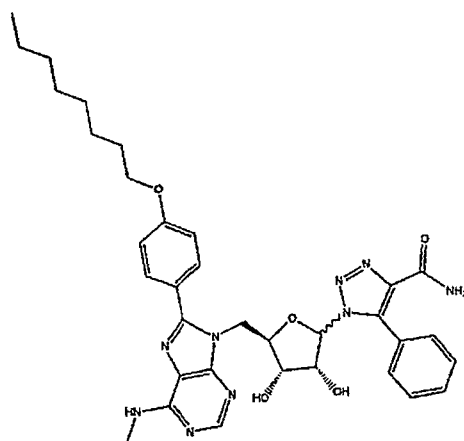


(20-a) 通用方法 12, (20-b) 通用方法 19, (20-c) 通用方法 6, (20-d) 通用方法 20, (20-e) 通用方法 21, (20-f) 通用方法 9, 仅用于含有腺苷的化合物, 然后对所有化合物是通用方法 3b。

一些典型实施例化合物的分析:

**718**

质子 NMR(400MHz, d_6 -DMSO): δ : 8.37 (s, 1 H); 8.24 (s, 1 H); 7.57 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$); 7.35 (d, 2H, $J=7.2\text{Hz}$); 7.30 (t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$); 7.21 (t, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 6.77 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 5.81 (d, 1 H, $J=4.4\text{Hz}$); 4.71-4.63 (m, 3H), 4.64 (t, 1 H, $J=4.8\text{Hz}$); 4.46-4.38 (m, 2H); 4.33-4.30 (m, 1 H), 3.76 (s, 3H)。

**726**

β 异构体:

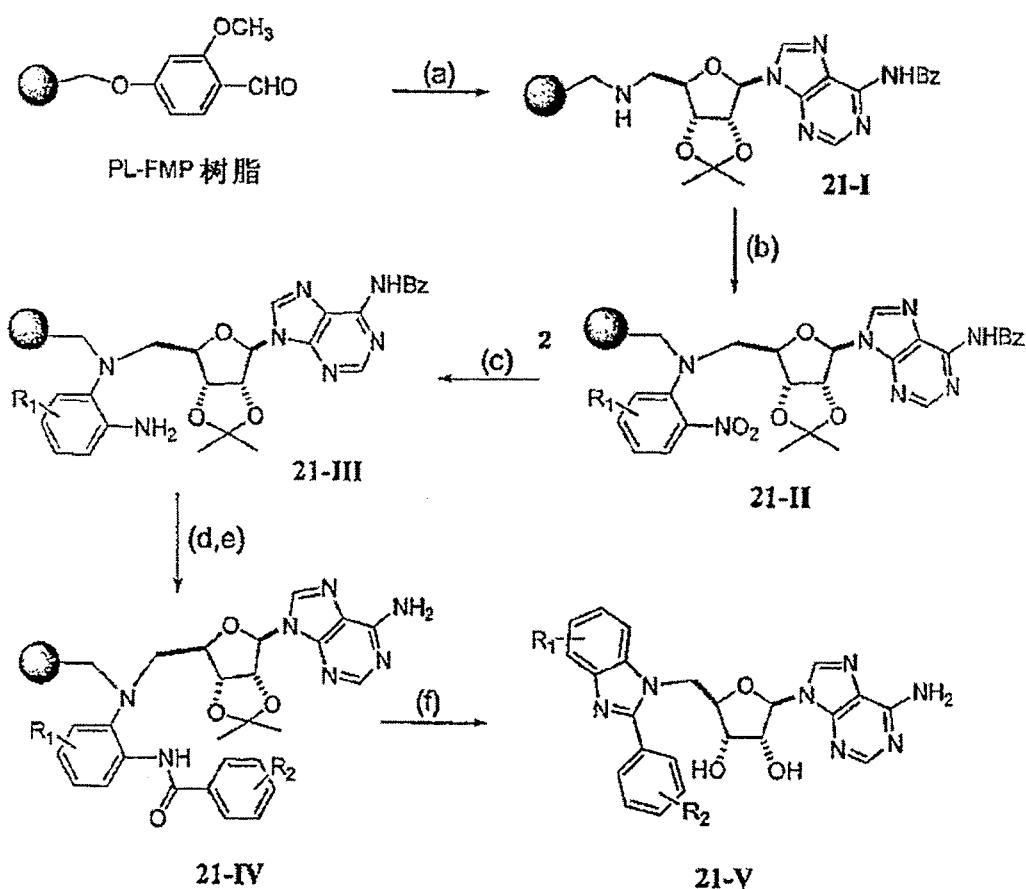
质子 NMR(400MHz, d_6 -DMSO): δ : 8.27 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.55-7.41 (m, 6H); 7.28 (dd, 2H, $J=1.2, 7.6\text{Hz}$); 6.84 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$); 5.31 (d, 1 H, $J=2\text{Hz}$); 4.66 (d, 1 H, $J=11.2\text{Hz}$); 4.51 (s, 1 H); 4.41-4.32

(m, 3H); 3.97-3.88 (m, 3H); 2.98 (s, 3H); 1.73-1.66 (m, 2H); 1.39-1.26 (m, 12H); 0.87-0.84 (m, 3H)。

α 异构体:

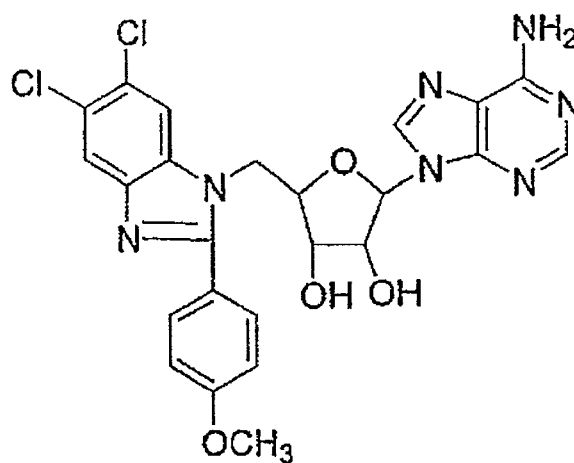
质子 NMR(400MHz, d_6 -DMSO): δ : 8.25 (s, 1 H), 7.82 (d, 3H, $J=8.4\text{Hz}$); 7.51- 7.46 (m, 6H); 7.11 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$); 5.43 (d, 1 H, $J=4.4\text{Hz}$); 4.91 (s, 1 H); 4.37 (s, 1 H); 4.23 (q, 1 H, $J=5.6, 8.8\text{Hz}$); 4.06 (t, 2H, $J=6.4\text{Hz}$); 3.79 (s, 3H); 1.77- 1.70 (m, 2H); 1.44-1.26 (m, 12H); 0.87-0.84 (m, 3H)。

实施例 21:



(21-a) 通用方法 12, (21-b) 通用方法 6, (21-c) 通用方法 7, (21-d) 通用方法 1 或 22, (21-e) 通用方法 9, (21-f) 通用方法 3-b, 然后通用方法 3a。

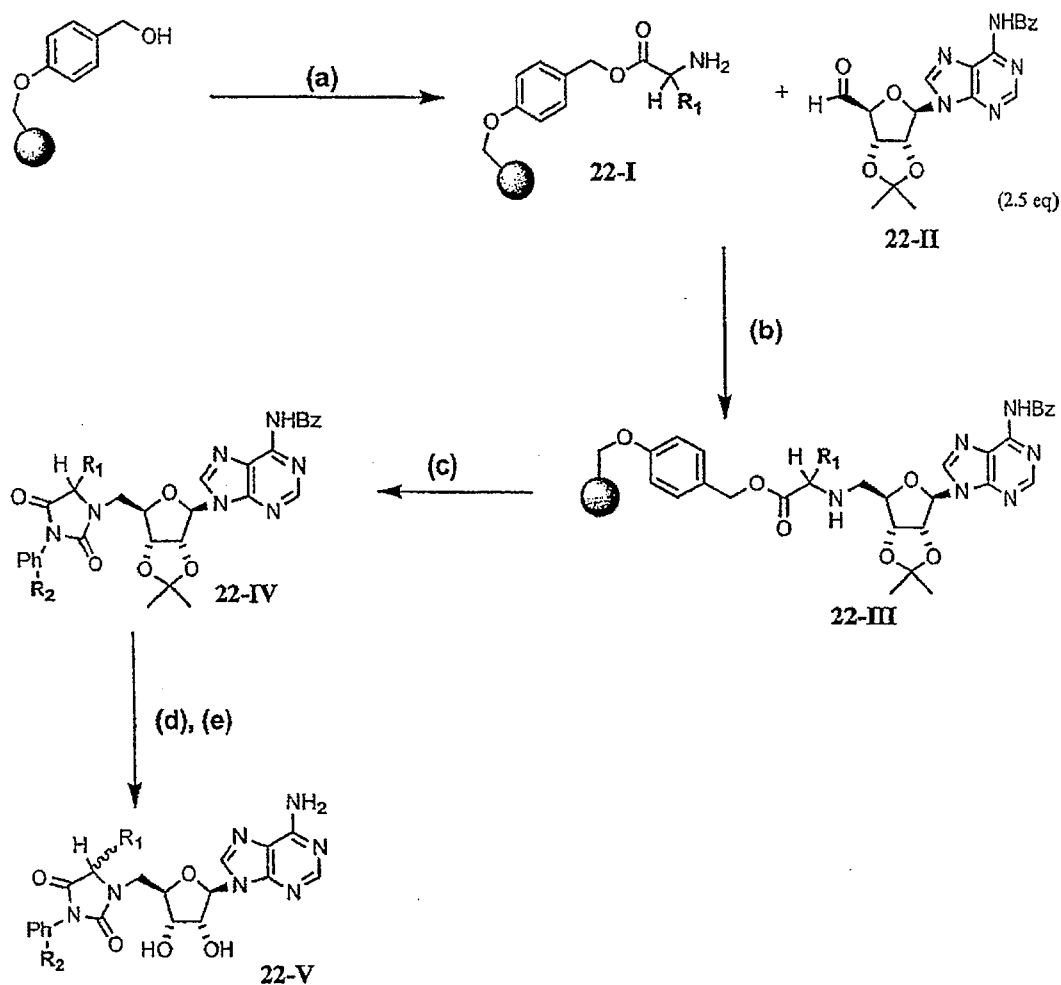
一些典型实施例化合物的分析:



920

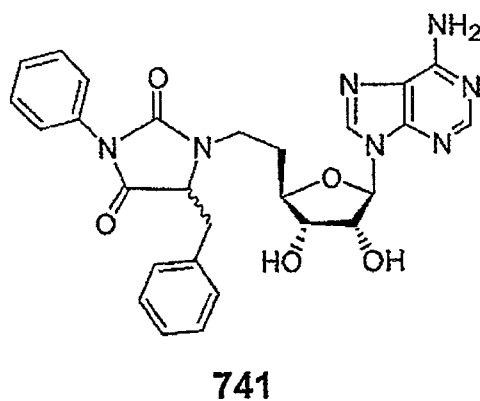
质子(400MHz, d_6 -DMSO): 8.36 (s, 1H, H-8), 8.25 (s, 1H, H-2), 7.88 (s, 2H, ArCH), 7.62 (d, 2H, $J=8.8$ Hz, ArCH), 6.84 (d, 2H, $J=8.8$ Hz, ArCH), 5.85 (d, 1H, $J=3.6$ Hz, H'-1), 4.73 (dd, 1H, $J=3.5, 15.8$ Hz, CH), 4.57-4.64 (m, 2H, CH₂), 4.36 (t, 1H, $J=5.6$ Hz, CH), 4.22 (m, 1H, H'-4), 3.80 (s, 3H, OCH₃).

实施例 22:



(22-a) 通用方法 1, 通用方法 4 (22-b) 通用方法 12, (22-c) 通用方法 23, (22-d) 通用方法 9, (22-e) 通用方法 3-a。

一些典型实施例化合物的分析:

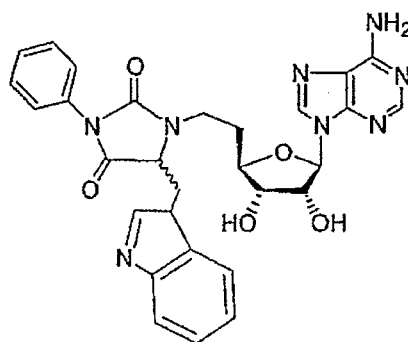


异构体 1:

质子 NMR(400MHz, d_6 -DMSO): δ : 8.48 (s, 1H); 8.17 (s, 1H); 7.39-7.22 (m, 6H); 7.11 (d, 2H, $J=7.6$ Hz); 6.86 (d, 2H, $J=6.8$ Hz); 5.93 (d, 1H, $J=4.8$ Hz); 4.67 (t, 1H, $J=4.8$ Hz); 4.59 (t, 1H, $J=3.6$ Hz); 4.34 (t, 1H, $J=5.2$ Hz); 4.22 (q, 1H, $J=4.8, 10$ Hz); 4.00 (dd, 1H, $J=6.8, 15.2$ Hz); 3.76 (dd, 1H, $J=7.6, 14.8$ Hz); 3.26 (dd, 1H, $J=4.4, 14$ Hz); 3.05 (dd, 1H, $J=3.6, 14.4$ Hz)。

异构体 2:

质子 NMR(400MHz, d_6 -DMSO): δ : 8.59 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 7.38-7.23 (m, 5H); 7.11-7.06 (m, 3H); 6.88 (d, 2H, $J=6.8$ Hz); 5.97 (d, 1H, $J=6$ Hz); 4.84 (t, 1H, $J=4.8$ Hz); 4.50 (t, 1H, $J=3.6$ Hz); 4.25-4.22 (m, 2H); 4.14 (dd, 1H, $J=3.6, 14.8$ Hz); 3.23 (dd, 1H, $J=5.2, 14.4$ Hz); 3.00 (dd, 1H, $J=2.8, 14$ Hz)。



935

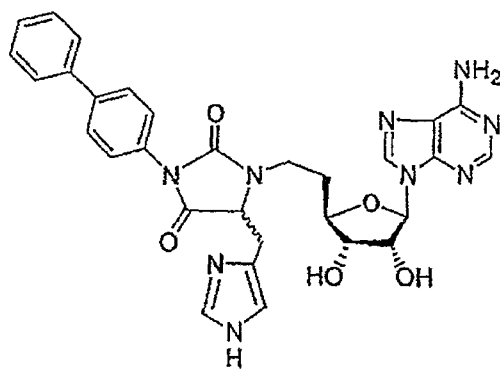
异构体 1:

质子 NMR(400MHz, d_6 -DMSO): δ : 10.94 (s, 1H); 8.59 (s, 1H); 8.26 (s, 1H); 7.48 (d, 1H, $J=8$ Hz); 7.32-7.26 (m, 4H); 7.10 (s, 1H); 7.06 (t, 1H, $J=7.6$ Hz); 6.93 (t, 1H, $J=7.6$ Hz); 6.69-6.67 (m, 2H); 5.95 (d, 1H, $J=5.2$ Hz); 4.66 (t, 1H, $J=5.6$ Hz); 4.54 (t, 1H, $J=3.2$ Hz); 4.33 (t, 1H, $J=4.8$ Hz); 4.25 (q, 1H, $J=5.2, 10.8$ Hz); 4.00 (dd, 1H,

$J=6.4, 15.2\text{Hz}$); 3.76 (dd, 1H, $J=4, 14.8\text{Hz}$); 3.37-3.25 (m, 2H)。

异构体 2:

质子 NMR(400MHz, d_6 -DMSO): δ : 10.95 (s, 1 H); 8.68 (s, 1 H); 7.43 (d, 1 H, $J=8\text{Hz}$); 7.32 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$); 7.27-7.25 (m, 2H); 7.09 (s, 1 H); 7.06 (t, 1 H, $J=8\text{Hz}$); 6.92 (t, 1 H, $J=8\text{Hz}$); 6.70 (dd, 2H, $J=3.6, 7.6\text{Hz}$); 5.99 (d, 1 H, $J=5.6\text{Hz}$); 4.81 (t, 1 H, $J=5.2\text{Hz}$); 4.47 (t, 1 H, $J=3.2\text{Hz}$); 4.29-4.22 (m, 2H); 4.12 (dd, 1H, $J=4.4, 14.8\text{Hz}$); 3.68 (dd, 1H, $J=8.4, 14.8\text{Hz}$); 3.36 (dd, 1H, $J=5.2, 15.2\text{Hz}$); 3.24 (dd, 1 H, $J=2.4, 15.2\text{Hz}$)。



948

异构体 1:

质子 NMR(400MHz, d_6 -DMSO): δ : 8.96 (s, 1 H); 8.49 (s, 1 H); 8.03 (s, 1 H); 7.73 (d, 2H, $J=10.8\text{Hz}$); 7.67 (d, 2H, $J=7.2\text{Hz}$); 7.49 (t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$); 7.40- 7.35 (m, 2H); 7.34 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$); 5.95 (d, 1 H, $J=5.6\text{Hz}$); 4.70 (t, 1 H, $J=5.2\text{Hz}$); 4.65 (t, 1 H, $J=4.4\text{Hz}$); 4.31 (t, 1 H, $J=4.8\text{Hz}$); 4.27-4.23 (m, 1 H); 3.95 (dd, 1H, $J=7.6, 15.2\text{Hz}$); 3.77 (dd, 1H, $J=4, 14.8\text{Hz}$); 3.26-3.24 (m, 2H)。

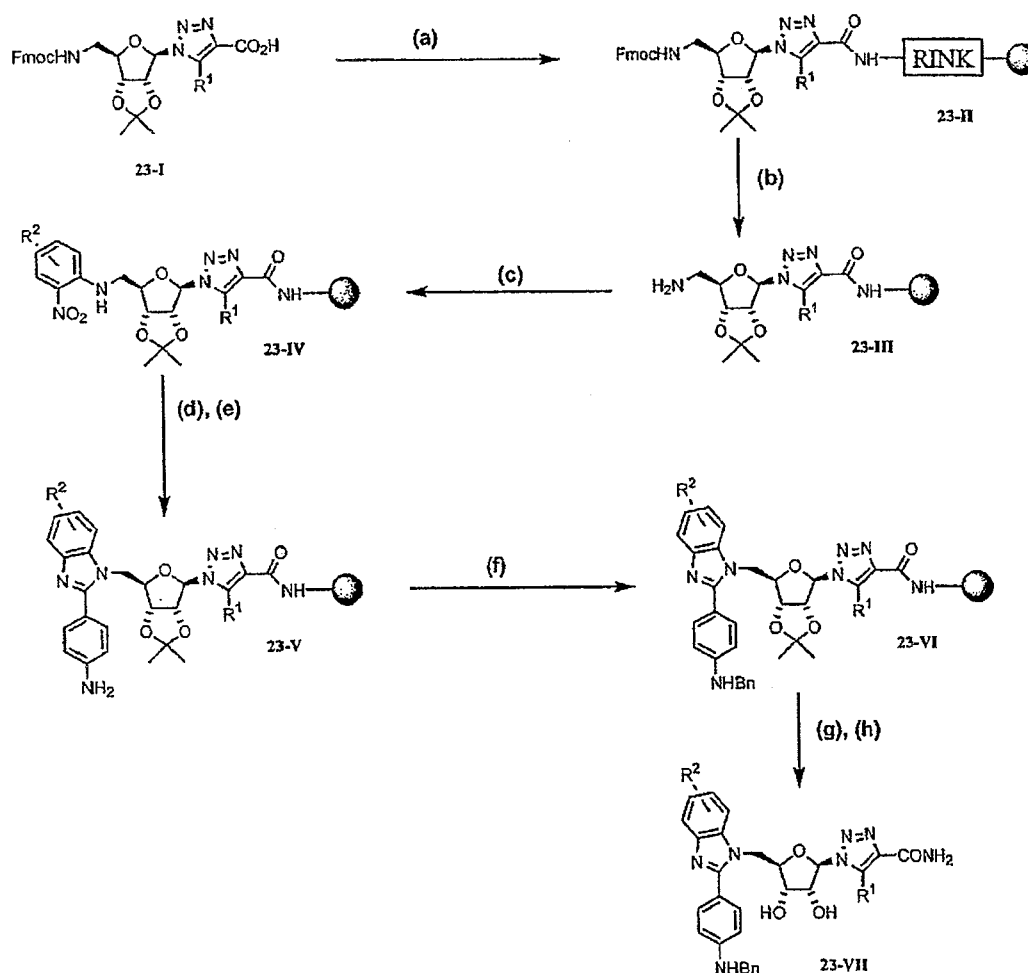
异构体 2:

质子 NMR (400MHz, d_6 -DMSO): δ : 8.97 (s, 1 H); 8.51 (s, 1 H); 7.82 (s, 1 H); 7.73 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$); 7.67 (d, 2H, $J=7.2\text{Hz}$); 7.49 (t,

2H, $J=7.2\text{Hz}$); 7.40-7.35 (m, 2H); 7.25 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$); 5.95 (d, 1H, $J=5.6\text{Hz}$); 4.79 (t, 1H, $J=4.8\text{Hz}$); 4.62 (t, 1H, $J=5.6\text{Hz}$); 4.27-4.22 (m, 2H); 4.16 (dd, 1H, $J=4, 14.8\text{Hz}$); 3.33-3.21 (m, 2H)。

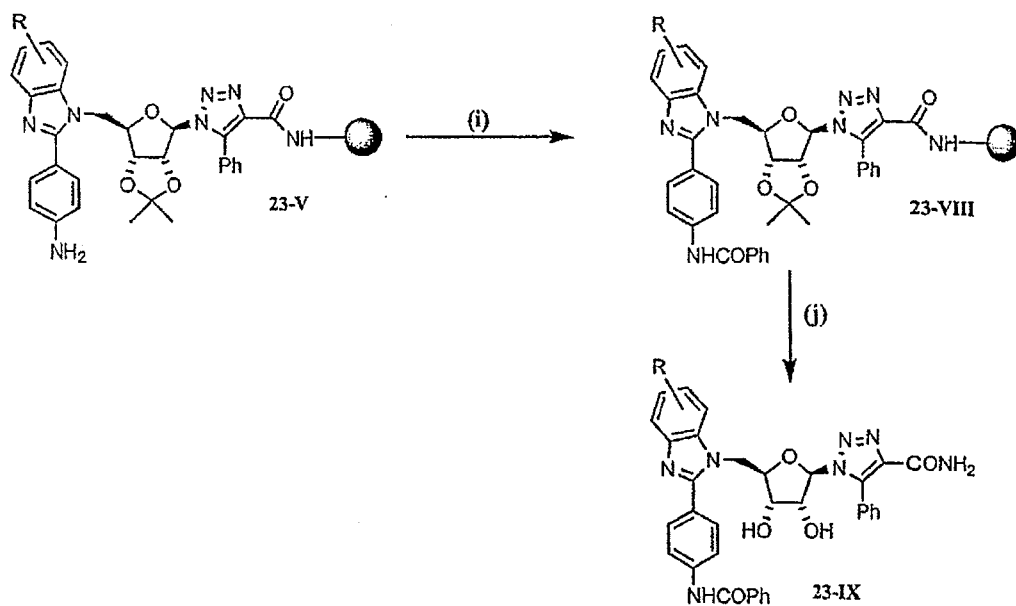
实施例 23:

部分 A



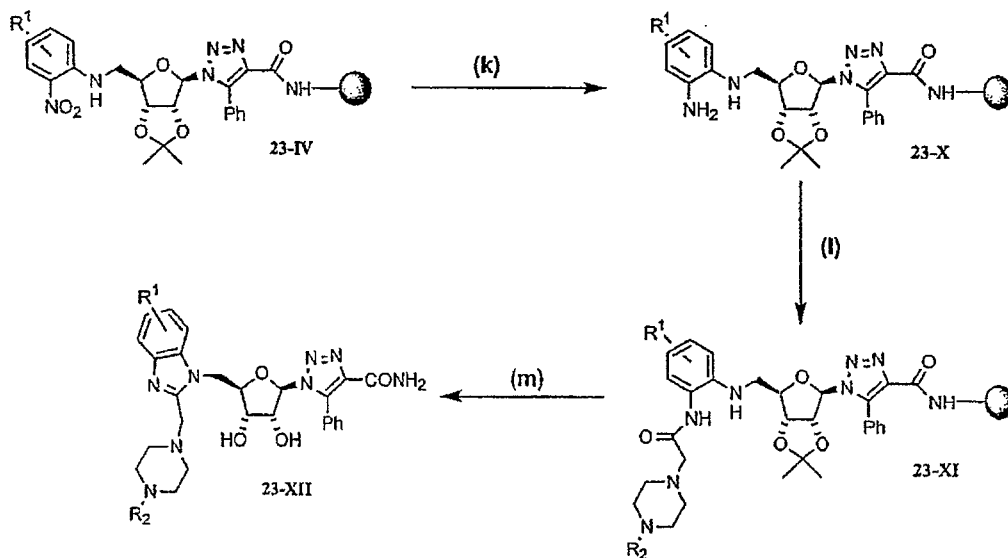
(23-a) 通用方法 1, (23-b) 通用方法 4, (23-c) 通用方法 6,
 (23-d) 通用方法 10, (23-e) 通用方法 4 或通用方法 20,
 (23-f) 通用方法 12, (23-g) 通用方法 9, (23-h) 通用方法 3a。

部分 B



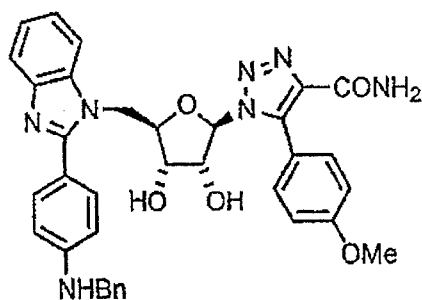
(23-i) 通用方法 22, (23j) 通用方法 3-a

部分-C

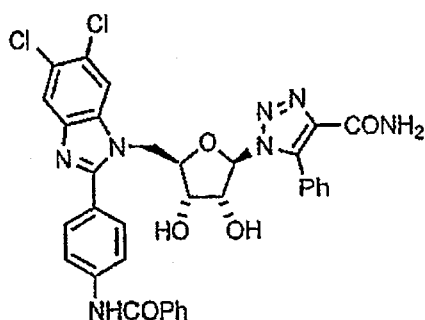


(23-k) 通用方法 7, (23-l) 通用方法 17, 随后在室温用 1.43 摩尔(约 10 当量) 的哌嗪于无水 DMF 中的溶液处理树脂过夜。然后排干树脂, 用(2×DMF 和 3×DCM)洗涤, 再真空干燥, 通用方法 12; (23-m) 通用方法 3-a。

典型实施例化合物的分析

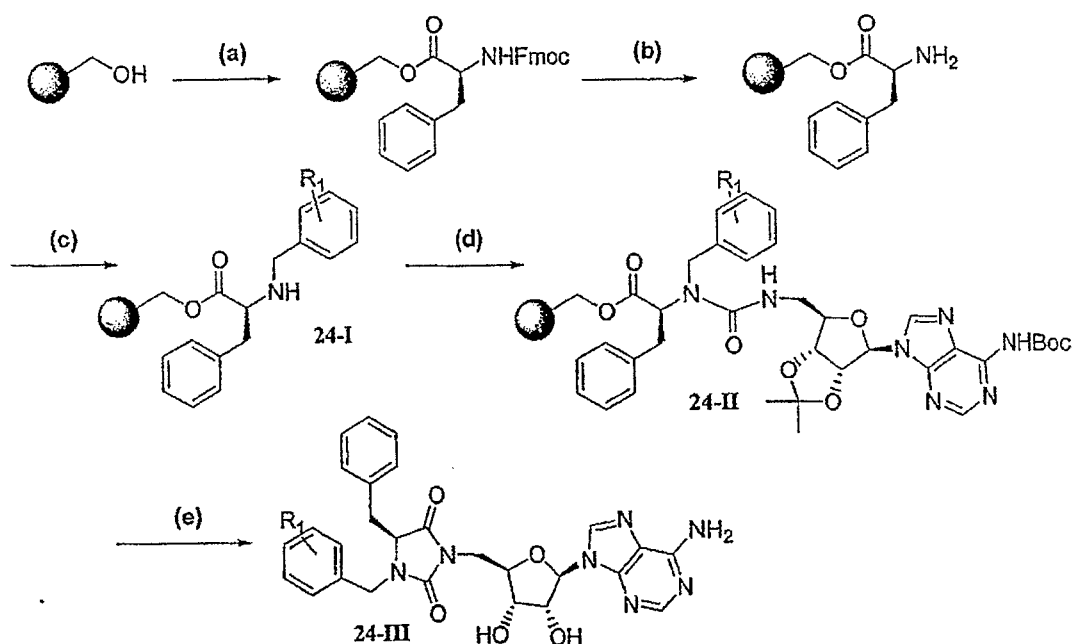
**968**

质子(400 MHz: d_6 DMSO) 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.30 (bs, 2H, H2, H3), 4.43 (bd, J 6.0 Hz, 3H, H4, NCH_2Ph), 4.65 (dd, J 15.6, 6.2 Hz, 1H, H5a), 4.91 (d, J 14.8 Hz, 1H, H5b), 5.35 (s, 1H, H1), 6.64 (d, J 8.8 Hz, 2H, ArH), 6.98 (d, J 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.19 (d, J 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.22-7.36 (m, 5H, ArH, NH_a), 7.42-7.56 (m, 5H, ArH), 7.71 (t, J 7.6 Hz, 2H, ArH), 7.82 (bs, 1H, NH_b).



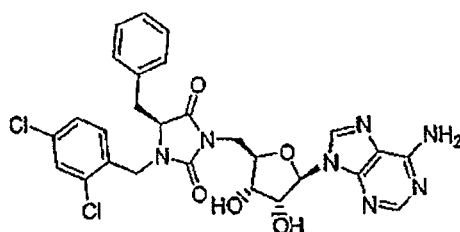
质子(400 MHz: d_6 DMSO) 4.24-4.31 (m, 1H, H4), 4.38 (dd, J 7.4, 5.0 Hz, 1H, H3), 4.47 (dd, J 4.4, 1.6 Hz, 1H, H2), 4.50 (dd, J 15.6, 7.6 Hz, 1H, H5a), 4.76 (dd, J 15.6, 2.8 Hz, 1H, H5b), 5.33 (d, J 1.2 Hz, 1H, H1), 7.29 (dd, J 7.8, 1.4 Hz, 2H, ArH), 7.40-7.62 (m, 8H, ArH, ArCONH_a), 7.68 (d, J 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.83 (s, 1H, ArCONH_b), 7.88 (d, J 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.91-7.99 (m, 3H, ArH), 10.46 (s, 1H, ArNHCOPh).

实施例 24:



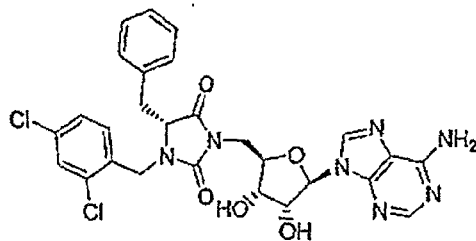
(24-a) 通用方法 1, (24-b) 通用方法 4, (24-c) 通用方法 12, (24-d) 通用方法 13, (24-e) 通用方法 3-b。

一些典型实施例化合物的分析:



954

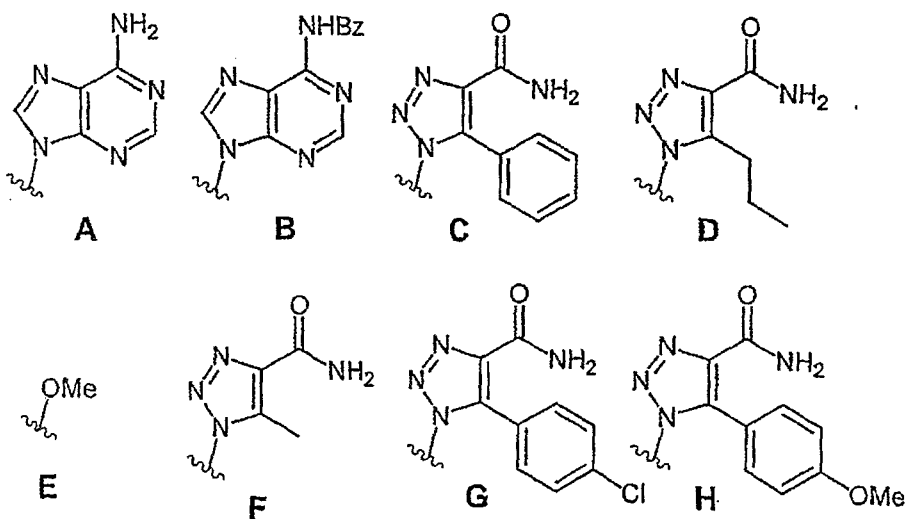
质子(d_6 -DMSO, 400MHz): 8.51 (s, 1H, H-2/8), 8.31 (s, 1H, H-2/8), 7.60- 7.05 (m, 8H, ArCH), 5.86 (d, 1H, $J=5.6$, Hz, H'-1), 4.67 (t, 1H, $J=5.5$ Hz, H'- 2/3), 4.64 (d, 1H, $J_{AB}=16.1$ Hz, HA-), 4.39 (d, 1H, $J_{AB}=16.1$ Hz, HB-), 4.34 (t, 1H, $J=5.1$ Hz, H-2/3), 4.09 (t, 1H, $J=4.2$ Hz,), 3.99 (m, 1H, H'-4), 3.67 (dd, 1H, $J=5.8$ Hz, 14.0Hz, HA), 3.58 (dd, 1H, $J=7.6$, 14.0Hz, HB), 3.14 (dd, 1H, $J=5.1$, 14.4Hz, H'-5A), 3.02 (dd, 1H, $J=4.6$, 14.4Hz, H'-5B)。

**960**

质子(d_6 -DMSO, 400MHz): 8.48 (s, 1 H, H-2/8), 8.29 (s, 1 H, H-2/8), 7.57- 7.00 (m, 8H, ArCH), 5.88 (d, 1 H, $J=5.8$ Hz, H'-1), 4.68 (t, $J=5.2$ Hz, H'-), 4.60 (d, 1H, $J_{AB}=16.1$ Hz, H-), 4.38 (d, 1H, $J_{AB}=16.1$ Hz, H), 4.34 (t, 1H, $J=5.1$ Hz, H-), 4.07 (t, 1H, $J=4.6$ Hz, H), 4.01 (m, 1H, H'-4), 3.64 (d, 2H, AB 系统, H-), 3.12 (dd, 1H, $J=5.2, 14.6$ Hz, HA-), 3.01 (dd, 1H, $J=4.4, 14.6$ Hz, HB-).

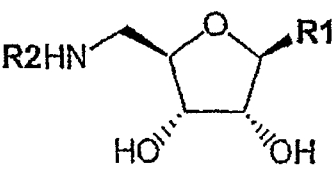
本发明的示例化合物:

下面列出的子结构 A-H 是随后的化合物库中的 R1 区域的取代基。



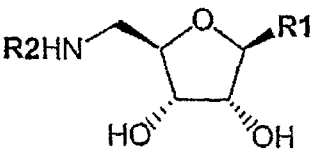
随后可以在实施例末尾的文本中找到在下列库中提到的其它取代基。

实施例 25:

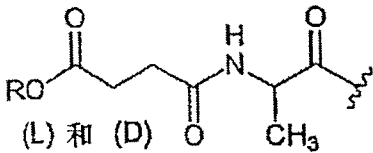


化合物	R1	R2	异构体	R(在臂上)
1	A	IIa-1	L 和 D	H
2	A	IIb-1	L 和 D	H
3	A	IIc-1	L 和 D	H
4	A	IId-1	L 和 D	H
5	A	IIe-1	L	H
6	A	IIe-1	D	H
7	A	IIf-1	L 和 D	H
8	A	IIg-1	L 和 D	H
9	A	IIh-1	L 和 D	H
10	A	IIi-1	L 和 D	H
11	A	IIj-1	L 和 D	H
12	A	IIk-1	L 和 D	H
13	A	III-1	L 和 D	H
14	A	IIo-1	L	H
15	A	IIo-1	D	H
16	B	II a-1	L 和 D	甲基
17	B	IIb-1	L 和 D	甲基
18	B	IIc-1	L 和 D	甲基
19	B	IId-1	L 和 D	甲基
20	B	IIe-1	L 和 D	H
21	B	IIf-1	L 和 D	H
22	B	IIh-1	L 和 D	甲基
23	B	IIi-1	L 和 D	乙基
24	B	IIj-1	L 和 D	乙基
25	B	IIk-1	L 和 D	甲基
26	B	IIr-1	L 和 D	甲基
27	B	III-1	L 和 D	甲基
28	B	IIo-1	L 和 D	甲基
29	B	IIp-1	L 和 D	甲基
30	B	IIq-1	L 和 D	甲基

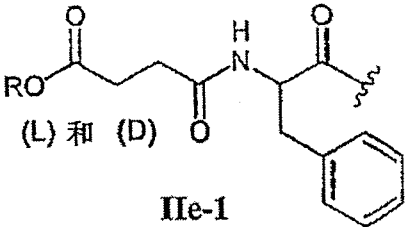
实施例 26:



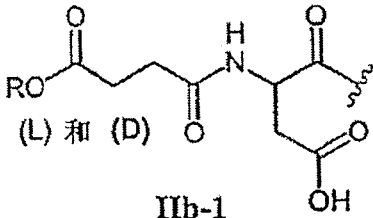
化合物	R1	R2	异构体	R(在臂上)
31	C	IIa-1	L 和 D	H
32	C	IIb-1	L 和 D	H
33	D	IIb-1	L 和 D	H
34	C	IIc-1	L 和 D	H
35	C	IId-1	L 和 D	H
36	D	IId-1	L 和 D	H
37	D	IIe-1	L 和 D	H
38	C	IIe-1	L 和 D	H
39	D	IIf-1	L 和 D	H
40	C	IIf-1	L 和 D	H
41	D	IIg-1	L 和 D	H
42	C	IIh-1	L 和 D	H
43	D	IIh-1	L 和 D	H
44	C	IIi-1	L	H
45	D	IIi-1	L	H
46	C	IIj-1	L	H
47	D	IIj-1	L	H
48	C	IIk-1	L 和 D	H
49	D	IIk-1	L 和 D	H
50	C	IIr-1	L	H
51	D	IIr-1	L	H
52	C	III-1	L	H
53	D	III-1	L	H
54	C	IIIn-1	L	H
55	D	IIIn-1	L	H
56	C	IIo-1	L	H
57	D	IIo-1	L	H
58	C	IIp-1	L	H
59	D	IIp-1	L	H
60	C	IIq-1	L	H
61	D	IIq-1	L	H
62	C	IIb-1	L	H
63	D	IIb-1	L	H
64	C	IIe-1	L	H
65	D	IIe-1	L	H



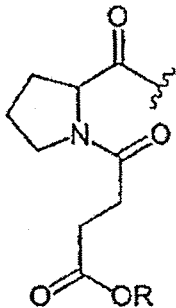
IIa-1



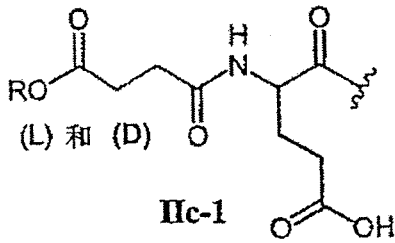
IIe-1



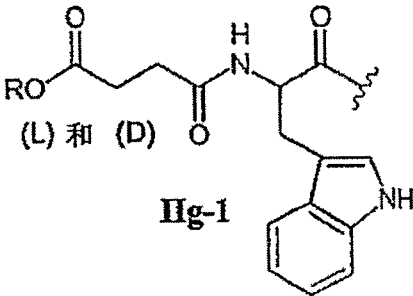
IIb-1



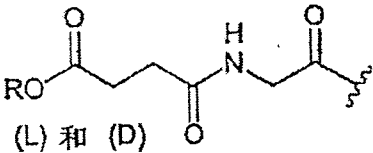
IIIf-1



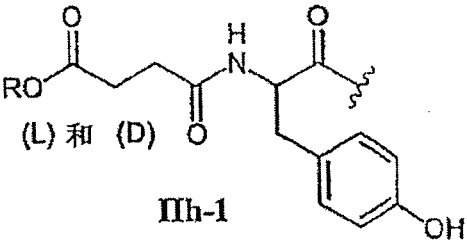
IIc-1



IIg-1

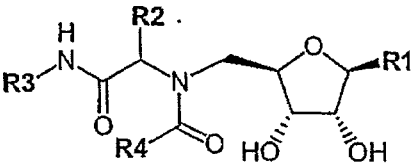


IIId-1



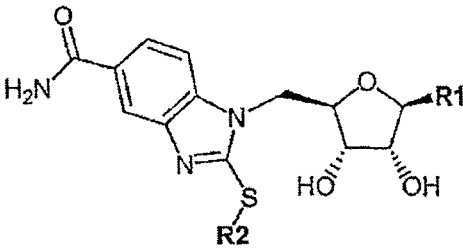
IIh-1

实施例 27:



化合物	R1	R2	R3	R4
66	A	$\alpha 4$	v2	$\Sigma 1$
67	A	$\beta 7$	v2	$\Sigma 1$
68	A	$\beta 6$	v2	$\Sigma 1$
69	A	$\chi 5$	v2	$\Sigma 1$
70	A	$\kappa 4$	v2	$\Sigma 1$
71	A	$\alpha 4$	v2	$\alpha 4$
72	A	$\beta 7$	v2	$\alpha 4$
73	A	$\beta 6$	v2	$\alpha 4$
74	A	$\chi 5$	v2	$\alpha 4$
75	A	$\kappa 4$	v2	$\alpha 4$
76	A	$\alpha 4$	$\alpha 1$	$\Sigma 1$
77	A	$\beta 7$	$\alpha 1$	$\Sigma 1$
78	A	$\beta 6$	$\alpha 1$	$\Sigma 1$
79	A	$\chi 5$	$\alpha 1$	$\Sigma 1$
80	A	$\kappa 4$	$\alpha 1$	$\Sigma 1$
81	A	$\alpha 4$	$\alpha 1$	$\alpha 1$
82	A	$\beta 7$	$\alpha 1$	$\alpha 1$
83	A	$\beta 6$	$\alpha 1$	$\alpha 1$
84	A	$\chi 5$	$\alpha 1$	$\alpha 1$
85	A	$\kappa 4$	$\alpha 1$	$\alpha 1$

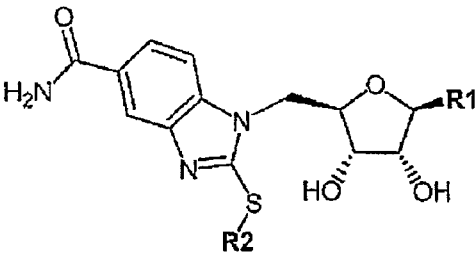
实施例 28:



化合物	R1	R2
86	A	$\beta 1$
87	A	$\gamma 1$
88	A	$\beta 2$
89	A	$\delta 2$
90	A	$\epsilon 1$
91	A	$\kappa 1$

92	A	$\pi 1$
93	A	$\omega 1$
94	A	$\varepsilon 2$
95	A	$\sigma 1$
96	A	$\beta 3$
97	A	$\gamma 2$
98	A	$\gamma 3$
99	A	$\delta 2$
100	A	$\varepsilon 3$
101	A	$\kappa 2$
102	A	$\pi 2$
103	A	$\varepsilon 4$
104	A	$\beta 4$
105	A	$\gamma 4$
106	A	$\beta 5$
107	A	$\phi 1$
108	A	$\pi 3$
109	A	$\phi 2$
110	A	$\nu 1$
111	A	$\nu 2$
112	A	$\nu 3$
113	A	$\nu 4$
114	A	$\lambda 1$
115	A	$\nu 5$
116	A	$\nu 6$
117	A	$\varepsilon 5$
118	A	$\varepsilon 6$
119	A	$\nu 7$
120	A	$\chi 1$

实施例 29:

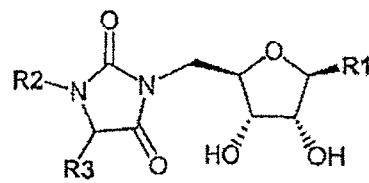


化合物	R1	R2
121	C	$\alpha 1$

122	C	β_1
123	C	γ_1
124	C	β_2
125	C	δ_1
126	C	ε_1
127	C	κ_1
128	C	π_1
129	C	ω_1
130	C	ε_2
131	C	σ_1
132	C	β_3
133	C	γ_2
134	C	γ_3
135	C	δ_2
137	C	ε_3
137	C	κ_2
138	C	π_2
139	C	ε_4
140	C	β_4
141	C	γ_4
142	C	β_5
143	C	ϕ_1
144	C	π_3
145	C	ϕ_2
146	C	v_1
147	C	v_2
148	C	v_3
149	C	v_4
150	C	λ_1
151	C	v_5
152	C	v_6
153	C	ρ_1
154	C	ε_5
155	C	ε_6
156	C	ρ_2
157	C	v_7
158	C	χ_1
159	D	α_1
160	D	β_1

161	D	γ_1
162	D	β_2
163	D	δ_1
164	D	ε_1
165	D	κ_1
166	D	π_1
167	D	ω_1
168	D	ε_2
169	D	σ_1
170	D	β_3
171	D	γ_2
172	D	γ_3
173	D	δ_2
174	D	ε_3
175	D	κ_2
176	D	π_2
177	D	ε_4
178	D	β_4
179	D	γ_4
180	D	β_5
181	D	ϕ_1
182	D	π_3
183	D	ϕ_2
184	D	v_1
185	D	v_2
186	D	v_3
187	D	v_4
188	D	λ_1
189	D	v_5
190	D	v_6
191	D	ρ_1
192	D	ε_5
193	D	ε_6
194	D	ρ_2
195	D	v_7
196	D	χ_1

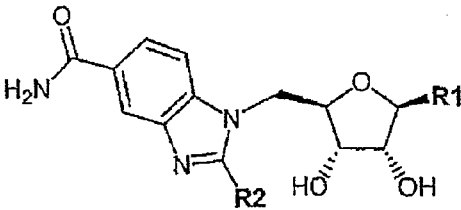
实施例 30:



化合物	R1	R2	R3
197	A	$\pi 4$	$\psi 1$
198	A	$\beta 1$	$\psi 1$
199	A	$\xi 1$	$\psi 1$
200	A	$\epsilon 5$	$\psi 1$
201	A	$\epsilon 2$	$\psi 1$
202	A	$\sigma 1$	$\psi 1$
203	A	$\alpha 2$	$\psi 1$
204	A	$\mu 1$	$\psi 1$
205	A	$\tau 1$	$\psi 1$
206	A	$\tau 2$	$\psi 1$
207	A	$\mu 2$	$\psi 1$
208	A	$\epsilon 7$	$\psi 1$
209	A	$\mu 3$	$\psi 1$
210	A	$\gamma 2$	$\psi 1$
211	A	$\gamma 5$	$\psi 1$
212	A	$\pi 4$	$\alpha 1$
213	A	$\beta 1$	$\alpha 1$
214	A	$\xi 1$	$\alpha 1$
215	A	$\epsilon 5$	$\alpha 1$
216	A	$\epsilon 2$	$\alpha 1$
217	A	$\sigma 1$	$\alpha 1$
218	A	$\alpha 2$	$\alpha 1$
219	A	$\mu 1$	$\alpha 1$
220	A	$\tau 1$	$\alpha 1$
221	A	$\tau 2$	$\alpha 1$
222	A	$\epsilon 7$	$\alpha 1$
223	A	$\mu 3$	$\alpha 1$
224	A	$\gamma 2$	$\alpha 1$
225	A	$\gamma 5$	$\alpha 1$
226	C	$\pi 4$	$\psi 1$
227	C	$\beta 1$	$\psi 1$
228	C	$\xi 1$	$\psi 1$
229	C	$\epsilon 5$	$\psi 1$

230	C	$\mu 1$	$\psi 1$
231	C	$\tau 1$	$\psi 1$
232	C	$\tau 2$	$\psi 1$
233	C	$\mu 2$	$\psi 1$
234	C	$\varepsilon 7$	$\psi 1$
235	C	$\mu 3$	$\psi 1$
236	C	$\gamma 2$	$\psi 1$
237	C	$\gamma 5$	$\psi 1$
238	C	$\xi 1$	$\alpha 1$
239	C	$\varepsilon 5$	$\alpha 1$
240	C	$\varepsilon 2$	$\alpha 1$
241	C	$\sigma 1$	$\alpha 1$
242	C	$\alpha 2$	$\alpha 1$
243	C	$\mu 1$	$\alpha 1$
244	C	$\tau 1$	$\alpha 1$
245	C	$\tau 2$	$\alpha 1$
246	C	$\mu 2$	$\alpha 1$
247	C	$\varepsilon 7$	$\alpha 1$
248	C	$\mu 3$	$\alpha 1$
249	C	$\gamma 2$	$\alpha 1$
250	C	$\gamma 5$	$\alpha 1$
251	D	$\pi 4$	$\alpha 1$
252	D	$\beta 1$	$\alpha 1$
253	D	$\varepsilon 2$	$\psi 1$
254	D	$\sigma 1$	$\psi 1$

实施例 31:

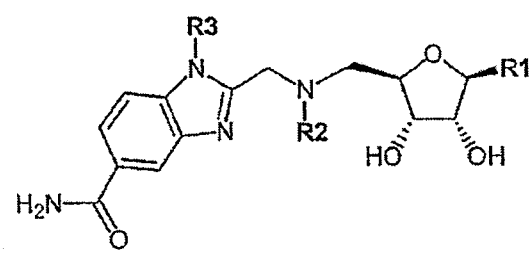


化合物	R1	R2
255	A	$\sigma 2$
256	A	$\xi 3$
257	A	$\beta 6$
258	A	$\theta 1$
259	A	$\varepsilon 8$
260	A	$\chi 2$

261	A	χ^3
262	A	χ^4
263	A	ν^8
264	A	β^8
265	A	π^5
266	A	μ^4
267	A	μ^5
268	A	τ^3
269	A	α^3
270	A	τ^4
271	A	σ^3
272	A	β^9
273	A	μ^6
274	C	ξ^2
275	C	β^6
276	C	ϕ^1
277	C	θ^1
278	C	χ^2
279	C	χ^3
280	C	χ^4
281	C	ν^8
282	C	β^8
283	C	π^5
284	C	μ^4
285	C	μ^5
286	C	τ^3
287	C	α^3
288	C	τ^4
289	C	σ^3
290	C	β^9
291	C	μ^6
292	D	σ^2
293	D	ξ^2
294	D	β^6
295	D	ϕ^1
296	D	θ^1
297	D	ε^8
298	D	χ^2
299	D	χ^3
300	D	χ^4
301	D	ν^8

302	D	$\beta 8$
303	D	$\pi 5$
304	D	$\mu 4$
305	D	$\mu 5$
306	D	$\tau 3$
307	D	$\alpha 3$
308	D	$\tau 4$
309	D	$\sigma 3$
310	D	$\beta 9$
311	D	$\mu 6$

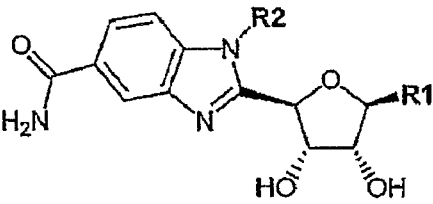
实施例 32:



化合物	R1	R2	R3
312	A	$\Sigma 2$	$\alpha 4$
313	A	$\Sigma 2$	$\beta 6$
314	A	$\Sigma 2$	$\chi 5$
315	A	$\Sigma 2$	$\epsilon 9$
316	A	$\Sigma 2$	$\beta 7$
317	A	$\Sigma 2$	$\epsilon 10$
318	A	$\psi 1$	$\theta 2$
319	A	$\Sigma 2$	$\epsilon 11$
320	A	$\Sigma 2$	$\chi 6$
321	A	$\psi 1$	$\chi 4$
322	A	$\Sigma 2$	$\sigma 3$
323	C	$\Sigma 2$	$\alpha 4$
324	C	$\Sigma 2$	$\beta 6$
325	C	$\Sigma 2$	$\chi 5$
326	C	$\Sigma 2$	$\epsilon 9$
327	C	$\psi 1$	$\beta 7$
328	C	$\psi 1$	$\epsilon 10$
329	C	$\Sigma 2$	$\theta 2$
330	C	$\Sigma 2$	$\xi 3$

331	C	$\Sigma 2$	$\epsilon 11$
332	C	$\Sigma 2$	$\chi 6$
333	C	$\Sigma 2$	$\chi 4$
334	C	$\psi 1$	$\sigma 3$
335	D	$\Sigma 2$	$\alpha 4$
336	D	$\Sigma 2$	$\beta 6$
337	D	$\Sigma 2$	$\chi 5$
338	D	$\Sigma 2$	$\epsilon 9$
339	D	$\psi 1$	$\beta 7$
340	D	$\Sigma 2$	$\epsilon 10$
341	D	$\Sigma 2$	$\theta 2$
342	D	$\Sigma 2$	$\epsilon 11$
343	D	$\Sigma 2$	$\chi 6$
344	D	$\Sigma 2$	$\chi 4$
345	D	$\psi 1$	$\sigma 3$

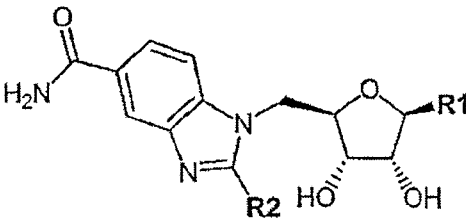
实施例 33:



化合物	R1	R2
346	A	$\chi 5$
347	D	$\chi 5$
348	A	$\epsilon 9$
349	D	$\epsilon 9$
350	A	$\chi 6$
351	D	$\chi 7$
352	A	$\alpha 1$
353	C	$\alpha 1$
354	D	$\alpha 1$
355	A	$\theta 3$
356	C	$\theta 3$
357	D	$\theta 3$
358	A	$\gamma 3$
359	C	$\gamma 3$
360	D	$\gamma 3$
361	A	$\theta 4$

362	C	$\theta 4$
363	D	$\theta 4$
364	A	$\gamma 1$
365	C	$\gamma 1$
366	D	$\gamma 1$
367	A	$\varepsilon 3$
368	C	$\varepsilon 3$
369	D	$\varepsilon 3$
370	A	$\chi 1$
371	C	$\chi 1$
372	D	$\chi 1$
373	A	$\varepsilon 5$
374	C	$\varepsilon 5$
375	D	$\varepsilon 5$
376	A	$\kappa 1$
377	C	$\kappa 1$
378	D	$\kappa 1$
379	A	$\theta 1$
380	C	$\theta 1$
381	D	$\theta 1$
382	A	$\kappa 2$
383	C	$\kappa 2$
384	D	$\kappa 2$
385	A	$\alpha 5$
386	C	$\alpha 5$
387	D	$\alpha 5$
388	A	$\beta 10$
389	C	$\beta 10$
390	D	$\beta 10$
391	A	$\gamma 6$
392	C	$\gamma 6$
393	D	$\gamma 6$
394	A	$v 2$
395	C	$v 2$
396	D	$v 2$

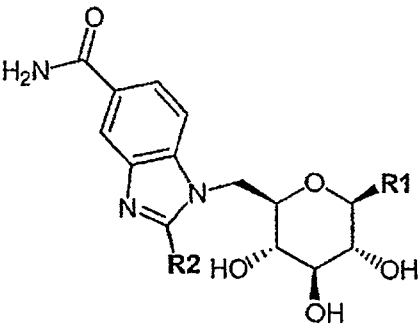
实施例 34:



化合物	R1	R2
397	A	θ1
398	C	θ1
399	D	θ1
400	A	α4
401	A	ε11
402	A	χ8
403	A	ε9
404	A	ξ3
405	A	ω2
406	A	α6
407	A	μ7
408	A	φ3
409	A	τ4
410	A	α7
411	A	μ8
412	A	α1
413	A	ε10
414	A	κ3
415	A	ε12
416	A	γ7
417	A	γ8
418	A	γ9
419	C	α4
420	C	ε11
421	C	χ8
422	C	ε9
423	C	ξ3
424	C	ω2
425	C	α6
426	C	μ7
427	C	φ3

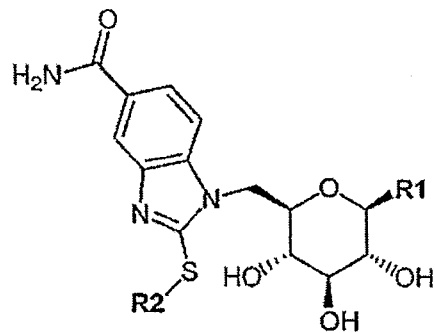
428	C	$\tau 4$
429	C	$\alpha 7$
430	C	$\mu 6$
431	C	$\alpha 1$
432	C	$\epsilon 10$
433	C	$\kappa 3$
434	C	$\epsilon 12$
435	C	$\gamma 7$
436	C	$\gamma 8$
437	C	$\gamma 9$
438	D	$\alpha 4$
439	D	$\epsilon 11$
440	D	$\chi 8$
441	D	$\epsilon 9$
442	D	$\xi 3$
443	D	$\omega 2$
444	D	$\alpha 6$
445	D	$\mu 7$
446	D	$\phi 3$
447	D	$\tau 4$
448	D	$\alpha 7$
449	D	$\mu 8$
450	D	$\alpha 1$
451	D	$\epsilon 10$
451	D	$\kappa 3$
453	D	$\epsilon 12$
454	D	$\gamma 7$
455	D	$\gamma 8$
456	D	$\gamma 9$

实施例 35:



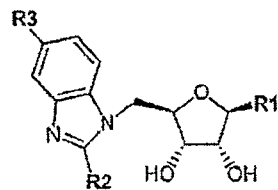
化合物	R1	R2
457	D	$\theta 1$
458	D	$\beta 8$
459	D	$\chi 3$
460	D	$\mu 6$
461	D	$\mu 9$

实施例 36:



化合物	R1	R2
462	D	$\epsilon 2$
463	D	$\sigma 1$
464	D	$\delta 2$
465	D	$\beta 4$
466	D	$\phi 1$

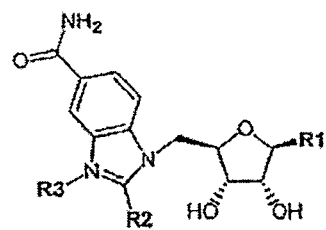
实施例 37:



化合物 No.	R1	R2	R3
467	E	$\chi 3$	$\Sigma 3$
468	E	$\mu 6$	$\Sigma 3$
469	E	$\chi 2$	$\Sigma 3$
470	E	$\chi 3$	$\psi 1$
471	E	$\mu 6$	$\psi 1$
472	E	$\sigma 3$	$\psi 1$
473	E	$\chi 4$	$\psi 1$

474	E	χ_2	ψ_1
475	C	χ_3	ψ_1
476	C	μ_6	ψ_1
477	C	σ_3	ψ_1
478	C	χ_4	ψ_1
479	C	χ_2	ψ_1
480	A	χ_3	ψ_1
481	A	μ_6	ψ_1
482	A	σ_3	ψ_1
483	A	χ_4	ψ_1
484	A	χ_2	ψ_1

实施例 38:



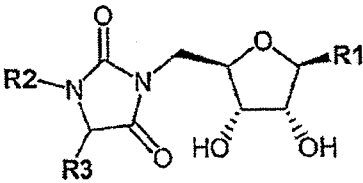
化合物 No	R1	R2	R3
485	A	χ_5	ψ_1
486	A	χ_9	ψ_1
487	A	χ_7	ψ_1
488	A	χ_{10}	ψ_1
489	A	χ_{11}	ψ_1
490	A	χ_{12}	ψ_1
491	A	χ_{13}	ψ_1
492	A	χ_{14}	ψ_1
493	A	χ_{15}	ψ_1
494	A	χ_{16}	ψ_1
495	A	χ_{17}	ψ_1
496	A	χ_{18}	ψ_1
497	A	χ_{19}	ψ_1
498	A	χ_{23}	ψ_1
499	A	σ_4	ψ_1
500	A	χ_{20}	ψ_1
501	A	ξ_4	ψ_1
502	A	β_{11}	ψ_1
503	A	χ_{21}	ψ_1
504	A	χ_{22}	ψ_1

505	C	χ_5	ψ_1
506	C	χ_9	ψ_1
507	C	χ_7	ψ_1
508	C	χ_{10}	ψ_1
509	C	χ_{11}	ψ_1
510	C	χ_{12}	ψ_1
511	C	χ_{13}	ψ_1
512	C	χ_{14}	ψ_1
513	C	χ_{15}	ψ_1
514	C	χ_{16}	ψ_1
515	C	χ_{17}	ψ_1
516	C	χ_{18}	ψ_1
517	C	χ_{19}	ψ_1
518	C	χ_{23}	ψ_1
519	C	σ_4	ψ_1
520	C	χ_{20}	ψ_1
521	C	ξ_4	ψ_1
522	C	β_{11}	ψ_1
523	C	χ_{21}	ψ_1
524	C	χ_{22}	ψ_1
525	D	χ_5	ψ_1
526	D	χ_9	ψ_1
527	D	χ_7	ψ_1
528	D	χ_{10}	ψ_1
529	D	χ_{11}	ψ_1
530	D	χ_{12}	ψ_1
531	D	χ_{13}	ψ_1
532	D	χ_{14}	ψ_1
533	D	χ_{15}	ψ_1
534	D	χ_{16}	ψ_1
535	D	χ_{17}	ψ_1
536	D	χ_{18}	ψ_1
537	D	χ_{19}	ψ_1
538	D	χ_{23}	ψ_1
539	D	σ_4	ψ_1
540	D	χ_{20}	ψ_1
541	D	ξ_4	ψ_1
542	D	β_{11}	ψ_1
543	D	χ_{21}	ψ_1
544	D	χ_{22}	ψ_1
545	A	χ_5	χ_1

546	A	χ_9	χ_{9-1}
547	A	χ_7	χ_{7-1}
548	A	χ_{10}	χ_{10-1}
549	A	χ_{11}	χ_{11-1}
550	A	χ_{12}	χ_{12-1}
551	A	χ_{13}	χ_{13-1}
552	A	χ_{14}	χ_{14-1}
553	A	χ_{15}	χ_{15-1}
554	A	χ_{16}	χ_{16-1}
555	A	χ_{17}	χ_{17-1}
556	A	χ_{18}	χ_{18-1}
557	A	χ_{19}	χ_{19-1}
558	A	χ_{23}	χ_{23-1}
559	A	σ_4	σ_{4-1}
560	A	χ_{20}	χ_{20-1}
561	A	ξ_4	ξ_{4-1}
562	A	β_{11}	β_4
563	A	χ_{22}	χ_{22-1}
564	C	χ_5	χ_1
565	C	χ_9	χ_{9-1}
566	C	χ_7	χ_{7-1}
567	C	χ_{10}	χ_{10-1}
568	C	χ_{11}	χ_{11-1}
569	C	χ_{12}	χ_{12-1}
570	C	χ_{13}	χ_{13-1}
571	C	χ_{14}	χ_{14-1}
572	C	χ_{15}	χ_{15-1}
573	C	χ_{16}	χ_{16-1}
574	C	χ_{17}	χ_{17-1}
575	C	χ_{18}	χ_{18-1}
576	C	χ_{19}	χ_{19-1}
577	C	χ_{23}	χ_{23-1}
578	C	σ_4	σ_{4-1}
579	C	χ_{20}	χ_{20-1}
580	C	ξ_4	ξ_{4-1}
581	C	β_{11}	β_4
582	C	χ_{22}	χ_{22-1}
583	D	χ_5	χ_1
584	D	χ_9	χ_{9-1}
585	D	χ_7	χ_{7-1}
586	D	χ_{10}	χ_{10-1}

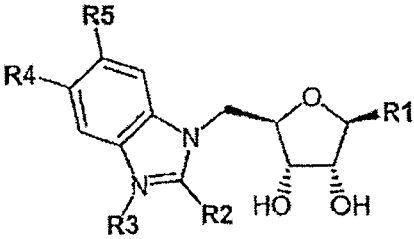
587	D	χ_{11}	χ_{11-1}
588	D	χ_{12}	χ_{12-1}
589	D	χ_{13}	χ_{13-1}
590	D	χ_{14}	χ_{14-1}
591	D	χ_{15}	χ_{15-1}
592	D	χ_{16}	χ_{16-1}
593	D	χ_{17}	χ_{17-1}
594	D	χ_{18}	χ_{18-1}
595	D	χ_{19}	χ_{19-1}
596	D	χ_{23}	χ_{23-1}
597	D	σ_4	σ_{4-1}
598	D	ξ_4	ξ_{4-1}
599	D	β_{11}	β_4
600	D	χ_{22}	χ_{22-1}

实施例 39:



化合物 No	R1	R2	R3
601	A	ξ_1	α_1
602	A	ϵ_5	α_1
603	A	ϵ_2	α_1
604	A	τ_1	α_1
605	A	τ_2	α_1
606	A	μ_3	α_1
607	E	τ_2	α_1
608	E	μ_2	α_1
609	E	μ_3	α_1
610	E	γ_5	α_1

实施例 40:

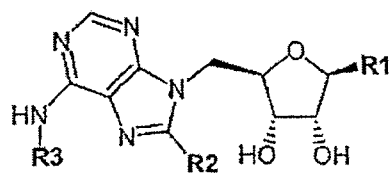


化合物 No	R1	R2	R3	R4	R5
611	C	χ^4		ψ^1	ψ^1
612	F	χ^5		ψ^1	ψ^1
613	D	χ^5		ψ^1	ψ^1
614	C	χ^5		ψ^1	ψ^1
615	G	χ^5		ψ^1	ψ^1
616	H	χ^5		ψ^1	ψ^1
617	F	χ^5		κ^5	ψ^1
618	D	χ^5		κ^5	ψ^1
619	C	χ^5		κ^5	ψ^1
620	G	χ^5		κ^5	ψ^1
621	H	χ^5		κ^5	ψ^1
622	F	χ^5		ψ^1	ν^5
623	D	χ^5		ψ^1	ν^5
624	C	χ^5		ψ^1	ν^5
625	G	χ^5		ψ^1	ν^5
626	H	χ^5		ψ^1	ν^5
627	F	χ^5		β^{12}	β^{12}
628	D	χ^5		β^{12}	β^{12}
629	C	χ^5		β^{12}	β^{12}
630	G	χ^5		β^{12}	β^{12}
631	H	χ^5		β^{12}	β^{12}
632	F	χ^{18}		ψ^1	ψ^1
633	D	χ^{18}		ψ^1	ψ^1
634	C	χ^{18}		ψ^1	ψ^1
635	G	χ^{18}		ψ^1	ψ^1
636	H	χ^{18}		ψ^1	ψ^1
637	F	χ^{18}		κ^5	ψ^1
638	D	χ^{18}		κ^5	ψ^1
639	C	χ^{18}		κ^5	ψ^1
640	G	χ^{18}		κ^5	ψ^1
641	H	χ^{18}		κ^5	ψ^1
642	F	χ^{18}		ψ^1	ν^5

643	D	χ_{18}		ψ_1	v_5
644	C	χ_{18}		ψ_1	v_5
645	G	χ_{18}		ψ_1	v_5
646	H	χ_{18}		ψ_1	v_5
647	F	χ_{18}		β_{12}	β_{12}
648	D	χ_{18}		β_{12}	β_{12}
649	C	χ_{18}		β_{12}	β_{12}
650	G	χ_{18}		β_{12}	β_{12}
651	H	χ_{18}		β_{12}	β_{12}
652	F	χ_4		ψ_1	ψ_1
653	D	χ_4		ψ_1	ψ_1
654	G	χ_4		ψ_1	ψ_1
655	H	χ_4		ψ_1	ψ_1
656	F	χ_4		κ_5	ψ_1
657	D	χ_4		κ_5	ψ_1
658	C	χ_4		κ_5	ψ_1
659	G	χ_4		κ_5	ψ_1
660	H	χ_4		κ_5	ψ_1
661	F	χ_4		ψ_1	v_5
662	D	χ_4		ψ_1	v_5
663	C	χ_4		ψ_1	v_5
664	G	χ_4		ψ_1	v_5
665	H	χ_4		ψ_1	v_5
666	F	χ_4		β_{12}	β_{12}
667	D	χ_4		β_{12}	β_{12}
668	C	χ_4		β_{12}	β_{12}
669	G	χ_4		β_{12}	β_{12}
670	H	χ_4		β_{12}	β_{12}
671	F	χ_5	χ^1	ψ_1	ψ_1
672	D	χ_5	χ^1	ψ_1	ψ_1
673	C	χ_5	χ^1	ψ_1	ψ_1
674	G	χ_5	χ^1	ψ_1	ψ_1
675	H	χ_5	χ^1	ψ_1	ψ_1
676	F	χ_5	χ^1	κ_5	ψ_1
677	D	χ_5	χ^1	κ_5	ψ_1
678	C	χ_5	χ^1	κ_5	ψ_1
679	G	χ_5	χ^1	κ_5	ψ_1
680	H	χ_5	χ^1	κ_5	ψ_1
681	F	χ_5	χ^1	ψ_1	v_5
682	D	χ_5	χ^1	ψ_1	v_5
683	C	χ_5	χ^1	ψ_1	v_5
684	G	χ_5	χ^1	ψ_1	v_5

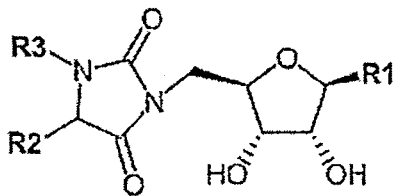
685	H	χ^5	χ^1	ψ^1	v^5
686	D	χ^5	χ^1	β^{12}	β^{12}
687	C	χ^5	χ^1	β^{12}	β^{12}
688	G	χ^5	χ^1	β^{12}	β^{12}
689	H	χ^5	χ^1	β^{12}	β^{12}
690	F	χ^{18}	χ^{18-1}	ψ^1	ψ^1
691	C	χ^{18}	χ^{18-1}	ψ^1	ψ^1
692	G	χ^{18}	χ^{18-1}	ψ^1	ψ^1
693	H	χ^{18}	χ^{18-1}	ψ^1	ψ^1
694	H	χ^{18}	χ^{18-1}	κ^5	ψ^1
695	F	χ^{18}	χ^{18-1}	ψ^1	v^5
696	C	χ^{18}	χ^{18-1}	ψ^1	v^5
697	D	χ^{18}	χ^{18-1}	ψ^1	v^5
698	G	χ^{18}	χ^{18-1}	ψ^1	v^5
699	H	χ^{18}	χ^{18-1}	ψ^1	v^5
700	F	χ^{18}	χ^{18-1}	β^{12}	β^{12}
701	D	χ^{18}	χ^{18-1}	β^{12}	β^{12}
702	C	χ^{18}	χ^{18-1}	β^{12}	β^{12}
703	G	χ^{18}	χ^{18-1}	β^{12}	β^{12}
704	H	χ^{18}	χ^{18-1}	β^{12}	β^{12}
705	F	χ^4	χ^{24}	ψ^1	ψ^1
706	C	χ^4	χ^{24}	ψ^1	ψ^1
707	G	χ^4	χ^{24}	ψ^1	ψ^1
708	H	χ^4	χ^{24}	ψ^1	ψ^1
709	F	χ^4	χ^{24}	κ^5	ψ^1
710	D	χ^4	χ^{24}	κ^5	ψ^1
711	C	χ^4	χ^{24}	κ^5	ψ^1
712	H	χ^4	χ^{24}	κ^5	ψ^1
713	D	χ^4	χ^{24}	ψ^1	v^5
714	F	χ^4	χ^{24}	β^{12}	β^{12}

实施例 41：



化合物 No.	R1	R2	R3
715	A	χ^5	$\alpha 1$
716	C	χ^5	$\alpha 1$
717	A	χ^3	$\alpha 1$
718	C	χ^3	$\alpha 1$
719	A	σ^3	$\alpha 1$
720	C	σ^3	$\alpha 1$
721	A	χ^5	v^5
722	C	χ^5	v^5
723	C	χ^5	v^5
724	A	χ^3	v^5
725	C	χ^3	v^5
726	C	χ^3	v^5
727	A	σ^3	v^5
728	C	σ^3	v^5
729	C	σ^3	v^5

实施例 42:



化合物 No	R1	R2	R3
730	A	$\beta 2$	$\alpha 1$
731	A	$\epsilon 5$	$\alpha 1$
732	A	$\beta 3$	$\alpha 1$
733	A	χ^{19}	$\alpha 1$
734	A	χ^1	$\alpha 1$
735	A	γ^{10}	$\alpha 1$
736	A	ξ^5	$\alpha 1$
737	A	σ^1	$\alpha 1$
738	A	χ^{4-1}	$\alpha 1$

739	A	$\mu 10$	$\alpha 1$
740	A	$\phi 2$	$\alpha 1$
741	A	$\alpha 4$	$\alpha 1$
742	A	$\alpha 8$	$\alpha 1$
743	A	$\beta 2$	$\beta 2$
744	A	$\varepsilon 5$	$\beta 2$
745	A	$\beta 3$	$\beta 2$
746	A	$\chi 19$	$\beta 2$
747	A	$\chi 1$	$\beta 2$
748	A	$\gamma 10$	$\beta 2$
749	A	$\xi 5$	$\beta 2$
750	A	$\sigma 1$	$\beta 2$
751	A	$\chi 4-1$	$\beta 2$
752	A	$\mu 10$	$\beta 2$
753	A	$\phi 2$	$\beta 2$
754	A	$\alpha 4$	$\beta 2$
755	A	$\alpha 8$	$\beta 2$
756	A	$\beta 2$	$\varepsilon 5$
757	A	$\varepsilon 5$	$\varepsilon 5$
758	A	$\beta 3$	$\varepsilon 5$
759	A	$\chi 19$	$\varepsilon 5$
760	A	$\chi 1$	$\varepsilon 5$
761	A	$\gamma 10$	$\varepsilon 5$
762	A	$\xi 5$	$\varepsilon 5$
763	A	$\sigma 1$	$\varepsilon 5$
764	A	$\chi 4-1$	$\varepsilon 5$
765	A	$\mu 10$	$\varepsilon 5$
766	A	$\phi 2$	$\varepsilon 5$
767	A	$\alpha 4$	$\varepsilon 5$
768	A	$\alpha 8$	$\varepsilon 5$
769	A	$\beta 2$	$\xi 1$
770	A	$\varepsilon 5$	$\xi 1$
771	A	$\beta 3$	$\xi 1$
772	A	$\chi 1$	$\xi 1$
773	A	$\gamma 10$	$\xi 1$
774	A	$\sigma 1$	$\xi 1$
775	A	$\chi 4-1$	$\xi 1$
776	A	$\mu 10$	$\xi 1$
777	A	$\phi 2$	$\xi 1$
778	A	$\alpha 4$	$\xi 1$
779	A	$\alpha 8$	$\xi 1$

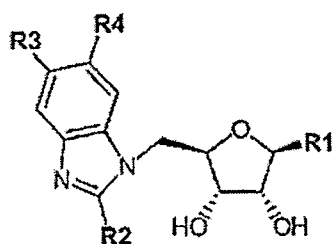
780	A	β_2	ψ_1
781	A	β_2	ξ_5
782	A	ε_5	ψ_1
783	A	ε_5	ξ_5
784	A	β_3	ψ_1
785	A	β_3	ξ_5
786	A	χ_1	ψ_1
787	A	χ_1	ξ_5
788	A	γ_{10}	ψ_1
789	A	γ_{10}	ξ_5
790	A	ξ_5	ψ_1
791	A	ξ_5	ξ_5
792	A	σ_1	ψ_1
793	A	σ_1	ξ_5
794	A	χ_{4-1}	ψ_1
795	A	μ_{10}	ψ_1
796	A	μ_{10}	ξ_5
797	A	ϕ_2	ψ_1
798	A	ϕ_2	ξ_5
799	A	α_8	ξ_5
800	A	α_8	ξ_5
801	A	β_2	ω_1
802	A	ε_5	ω_1
803	A	β_3	ω_1
804	A	χ_{19}	ω_1
805	A	χ_1	ω_1
806	A	χ_{19}	ψ_1
807	A	χ_{19}	ξ_5
808	A	ϕ_2	ω_1
809	A	μ_{10}	γ_1
810	A	ϕ_2	γ_1
811	A	α_4	γ_1
812	A	α_8	γ_1
813	A	β_2	κ_2
814	A	ε_5	κ_2
815	A	β_3	κ_2
816	A	χ_{19}	κ_2
817	A	χ_1	κ_2
818	A	γ_{10}	κ_2
819	A	χ_5	κ_2
820	A	σ_1	κ_2

821	A	χ_{4-1}	κ_2
822	A	μ_{10}	κ_2
823	A	ϕ_2	κ_2
824	A	α_4	κ_2
825	A	α_8	κ_2
826	A	β_2	τ_2
827	A	ε_5	τ_2
828	A	β_3	τ_2
829	A	χ_{19}	τ_2
830	A	χ_1	τ_2
831	A	γ_{10}	τ_2
832	A	χ_5	τ_2
833	A	σ_1	τ_2
834	A	χ_{4-1}	τ_2
835	A	μ_{10}	τ_2
836	A	ϕ_2	τ_2
837	A	α_4	τ_2
838	A	α_8	τ_2
839	A	β_2	τ_2
840	A	ε_5	μ_2
841	A	β_3	μ_2
842	A	χ_{19}	μ_2
843	A	χ_1	μ_2
844	A	γ_{10}	μ_2
845	A	χ_5	μ_2
846	A	μ_2	μ_2
847	A	χ_{4-1}	μ_2
848	A	μ_{10}	μ_2
849	A	ϕ_2	μ_2
850	A	α_4	μ_2
851	A	α_8	μ_2
852	A	β_2	χ_1
853	A	ε_5	χ_1
854	A	β_3	χ_1
855	A	χ_{19}	χ_1
856	A	χ_1	χ_1
857	A	γ_{10}	χ_1
858	A	χ_5	χ_1
859	A	σ_1	χ_1
860	A	ξ_{4-1}	χ_1
861	A	ϕ_2	χ_1

862	A	$\alpha 4$	$\chi 1$
863	A	$\alpha 8$	$\chi 1$
864	A	$\beta 2$	$\Sigma 4$
865	A	$\varepsilon 5$	$\Sigma 4$
866	A	$\beta 3$	$\Sigma 4$
867	A	$\chi 19$	$\Sigma 4$
868	A	$\chi 1$	$\Sigma 4$
869	A	$\gamma 10$	$\Sigma 4$
870	A	$\chi 5$	$\Sigma 4$
871	A	$\sigma 1$	$\Sigma 4$
872	A	$\chi 4-1$	$\Sigma 4$
873	A	$\mu 10$	$\Sigma 4$
874	A	$\phi 2$	$\Sigma 4$
875	A	$\alpha 4$	$\Sigma 4$
876	A	$\alpha 8$	$\Sigma 4$
877	A	$\alpha 1$	$\nu 1$
878	A	$\alpha 1$	$\nu 2$
879	A	$\alpha 1$	$\nu 9$
880	A	$\nu 4$	$\alpha 1$
881	A	$\nu 4$	$\gamma 2$
882	A	$\nu 4$	$\tau 2$
883	A	$\nu 4$	$\tau 1$
884	A	$\chi 1$	$\nu 4$
885	A	$\mu 7-1$	$\alpha 1$
886	A	$\mu 7-1$	$\gamma 2$
887	A	$\mu 7-1$	$\tau 2$
888	A	$\mu 7-1$	$\tau 1$
889	A	$\mu 7-1$	$\chi 1$
890	A	$\gamma 10$	$\varepsilon 1$
891	A	$\chi 5$	$\omega 1$
892	A	$\sigma 1$	$\omega 1$
893	A	$\chi 4-1$	$\omega 1$
894	A	$\mu 10$	$\omega 1$
895	A	$\alpha 4$	$\omega 1$
896	A	$\alpha 8$	$\omega 1$
897	A	$\beta 2$	$\gamma 1$
898	A	$\varepsilon 5$	$\gamma 1$
899	A	$\beta 3$	$\gamma 1$
900	A	$\chi 19$	$\gamma 1$
901	A	$\chi 1$	$\gamma 1$
902	A	$\gamma 10$	$\gamma 1$

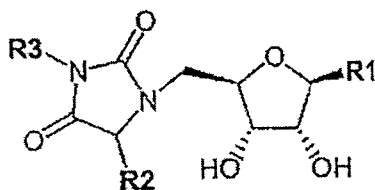
903	A	$\xi 5$	$\gamma 1$
904	A	$\sigma 1$	$\gamma 1$
905	A	$\chi 4-1$	$\gamma 1$
906	A	$\mu 11$	$\chi 1$
907	A	$\mu 11$	$\tau 2$
908	A	$v 4$	$\mu 3$
909	A	$\alpha 1$	$\sigma 1$
910	A	$\sigma 1$	$\beta 2$
911	A	$\sigma 1$	$\epsilon 5$

实施例 43:



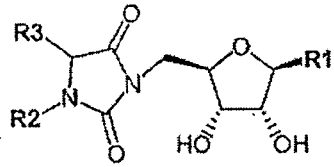
化合物 No	R1	R2	R3	R4
912	A	$\chi 4$	$\psi 1$	$\psi 1$
913	A	$\chi 5$	$\psi 1$	$\psi 1$
914	A	$\chi 18$	$\psi 1$	$\psi 1$
915	A	$\chi 5$	$\psi 1$	$v 5$
916	A	$\chi 18$	$\psi 1$	$v 5$
917	A	$\chi 5$	$\kappa 5$	$\psi 1$
918	A	$\chi 4$	$\kappa 5$	$\psi 1$
919	A	$\chi 18$	$\kappa 5$	$\psi 1$
920	A	$\chi 5$	$\beta 12$	$\beta 12$
921	A	$\chi 4$	$\beta 12$	$\beta 12$
922	A	$\chi 18$	$\beta 12$	$\beta 12$

实施例 44



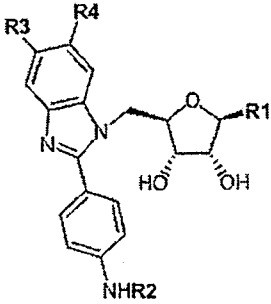
化合物 No	R1	R2	R3
923	A	$\alpha 1$	$\alpha 4$
924	A	$\alpha 1$	$\beta 6$
925	A	$\alpha 1$	$\epsilon 9$
926	A	$\alpha 1$	$\kappa 6$
927	A	$\alpha 1$	$\sigma 3$
928	A	$\alpha 1$	$\chi 8$
929	A	$\psi 1$	$\alpha 4$
930	A	$\psi 1$	$\beta 6$
931	A	$\psi 1$	$\epsilon 9$
932	A	$\psi 1$	$\kappa 6$
933	A	$\psi 1$	$\sigma 3$
934	A	$\psi 1$	$\chi 8$
935	A	$\mu 7-1$	$\alpha 4$
936	A	$\mu 7-1$	$\beta 6$
937	A	$\mu 7-1$	$\epsilon 9$
938	A	$\mu 7-1$	$\kappa 6$
939	A	$\mu 7-1$	$\sigma 3$
940	A	$\mu 7-1$	$\chi 8$
941	A	$\mu 13$	$\alpha 4$
942	A	$\mu 13$	$\beta 6$
943	A	$\mu 13$	$\epsilon 9$
944	A	$\mu 13$	$\kappa 6$
945	A	$\mu 13$	$\sigma 3$
946	A	$\mu 13$	$\chi 8$
947	A	$\alpha 1$	$\alpha 4$
948	A	$\alpha 1$	$\beta 6$
949	A	$\mu 7-1$	$\alpha 4$
950	A	$\mu 7-1$	$\beta 6$
951	A	$\mu 7-1$	$\sigma 3$
952	A	$\mu 13$	$\sigma 3$
953	A	$\mu 13$	$\chi 8$

实施例 45



化合物 No	R1	R2	R3
954	A	β 4	α 1
955	A	β 2	α 1
956	A	ϵ 3	α 1
957	A	γ 2	α 1
958	A	γ 1	α 1
959	A	β 3	α 1
960	A	β 4	α 1
961	A	β 2	α 1
962	A	ϵ 3	α 1
963	A	γ 2	α 1
964	A	γ 1	α 1
965	A	β 3	α 1

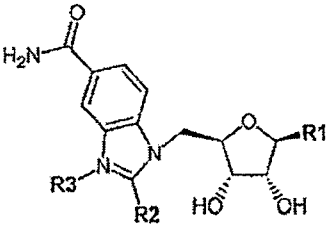
实施例 46



化合物 No	R1	R2	R3	R4
966	C	α 1	ψ 1	ψ 1
967	G	α 1	ψ 1	ψ 1
968	H	α 1	ψ 1	ψ 1
969	C	α 1	κ 5	ψ 1
970	G	α 1	κ 5	ψ 1
971	H	α 1	κ 5	ψ 1
972	C	α 1	ψ 1	ν 5
973	G	α 1	ψ 1	ν 5
974	H	α 1	ψ 1	ν 5

975	C	$\alpha 1$	$\beta 12$	$\beta 12$
976	G	$\alpha 1$	$\beta 12$	$\beta 12$
977	h	$\alpha 1$	$\beta 12$	$\beta 12$

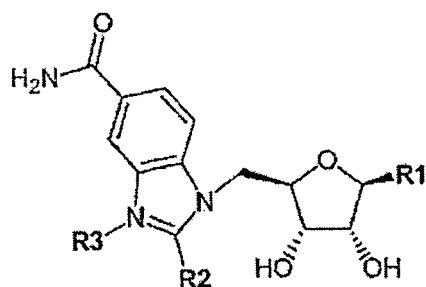
实施例 47



化合物 No.	R1	R2	R3
978	A	$\sigma 2$	$\sigma 2-1$
979	A	$\xi 2$	$\xi 2-1$
980	A	$\beta 6$	$\beta 2$
981	A	$\theta 1$	$\theta 3$
982	A	$\varepsilon 8$	$\varepsilon 1$
983	A	$\beta 8$	$\beta 3$
984	A	$\pi 5$	$\pi 1$
985	A	$\tau 3$	$\tau 1$
986	A	$\alpha 3$	$\alpha 3-1$
987	A	$\tau 4$	$\tau 2$
988	A	$\sigma 3$	$\sigma 1$
989	C	$\chi 2$	$\chi 2-1$
990	C	$\chi 3$	$\xi 3-1$
991	C	$\chi 4$	$\chi 4-1$
992	C	$\nu 8$	$\nu 1$
993	C	$\mu 5$	$\mu 5-1$
994	C	$\tau 3$	$\tau 1$
995	C	$\tau 4$	$\tau 2$
996	C	$\mu 6$	$\mu 6-1$
997	D	$\sigma 2$	$\sigma 2-1$
998	D	$\xi 2$	$\xi 2-1$
999	D	$\beta 6$	$\beta 2$
1000	D	$\phi 1$	$\phi 1-1$
1001	D	$\chi 4$	$\chi 4-1 (\chi 24)$
1002	D	$\nu 8$	$\nu 1$
1003	D	$\tau 4$	$\tau 2$

1004	D	$\sigma 3$	$\sigma 1$
1005	D	$\beta 9$	$\beta 9-1$
1006	D	$\mu 6$	$\mu 6-1$
1007	A	$\chi 2$	$\chi 2-1$

实施例 48



化合物 No.	R1	R2	R3
1008	A	$\alpha 4$	$\alpha 1$
1009	A	$\epsilon 11$	$\epsilon 3$
1010	A	$\chi 8$	$\chi 8-1$
1011	A	$\epsilon 9$	$\epsilon 5$
1012	A	$\epsilon 2$	$\epsilon 1$
1013	A	$\alpha 6$	$\alpha 6-1$
1014	A	$\phi 3$	$\phi 2$
1015	A	$\tau 4$	$\tau 5$
1016	A	$\alpha 7$	$\alpha 7-1$
1017	A	$\alpha 1$	$\alpha 5$
1018	A	$\epsilon 10$	$\epsilon 2$
1019	A	$\kappa 3$	$\kappa 7$
1020	A	$\epsilon 12$	$\epsilon 7$
1021	A	$\gamma 7$	$\gamma 4$
1022	A	$\gamma 8$	$\gamma 8-1$
1023	A	$\gamma 9$	$\gamma 5$
1024	C	$\alpha 4$	$\alpha 1$
1025	C	$\theta 1$	$\theta 3$
1026	C	$\epsilon 11$	$\epsilon 3$
1027	C	$\chi 8$	$\chi 8-1$
1028	C	$\epsilon 9$	$\epsilon 5$
1029	C	$\epsilon 3$	$\epsilon 1$
1030	C	$\alpha 6$	$\alpha 6-1$

1031	C	$\phi 3$	$\phi 2$
1032	C	$\tau 4$	$\tau 5$
1033	C	$\alpha 7$	$\alpha 7-1$
1034	C	$\alpha 1$	$\alpha 5$
1035	C	$\varepsilon 10$	$\varepsilon 2$
1036	C	$\kappa 3$	$\kappa 7$
1037	C	$\varepsilon 12$	$\varepsilon 7$
1038	C	$\gamma 7$	$\gamma 4$
1039	C	$\gamma 8$	$\gamma 8-1$
1040	C	$\gamma 9$	$\gamma 5$
1041	D	$\alpha 4$	$\alpha 1$
1042	D	$\theta 1$	$\theta 3$
1043	D	$\varepsilon 11$	$\varepsilon 3$
1044	D	$\chi 8$	$\chi 8-1$
1045	D	$\varepsilon 9$	$\varepsilon 5$
1046	D	$\varepsilon 2$	$\varepsilon 1$
1047	D	$\alpha 6$	$\alpha 6-1$
1048	D	$\phi 3$	$\phi 2$
1049	D	$\alpha 7$	$\alpha 7-1$
1050	D	$\varepsilon 10$	$\varepsilon 2$
1051	D	$\kappa 3$	$\kappa 7$
1052	D	$\varepsilon 12$	$\varepsilon 7$
1053	D	$\gamma 7$	$\gamma 4$
1054	D	$\gamma 8$	$\gamma 8-1$
1055	D	$\gamma 9$	$\gamma 5$

实施例 49:

选择的活性数据，除了！是在 2.5 微摩尔测试外，其它均在 25 微摩尔测试。

化合物 NO	EGF-R	c-Kit	VEGF	ABL	MET	PDGFalpha	CDK2	Tie2	PKC	P38
100	69	52	58	109	88	106	70	42	80	
146	94	53	101	115	78	127	270	71	142	
212	23	12	10	41	46	38	25	1	26	
223	22	109	11	24	31	17	40	0	10	
246	15	6	8	30	27	28	26	-1	13	
279	66	17	31	6	72	85	20	12	80	
345	58	40	54	74	87	82	67	41	65	
456	96	92	96	107	103	113	28	91	104	
466	84	55	72	110	102	104	114	88	87	
486		24	45					96		100
488		34	136					82		100
508		12	17					16		100
528		12	44					26		101
604	27	13	18	49	46	46	30	3	50	100
605	20	18	14	55	54	56	26	5	27	100
658		20	55					5		99
659		17	63					8		94
668		16						1		
669		11	34					1		97
670		9	23					1		
718		7	8					1		
725		6						10		
912	88	38	44	96	88	96	119	72	96	70

空白=未测定。

下面列出了显示出活性的化合物实例的编号：

在 25 微摩尔的 EGF-R 抑制剂：470, 471, 472, 478, 480, 604, 605, 611, 100, 198, 205, 207, 209, 212, 213, 214, 215, 216, 218, 211, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 227, 233, 235, 238, 240, 241, 246, 248, 254, 273, 279, 291, 334, 345, 350, 386, 391, 392, 393;

在 25 微摩尔的 c-Kit 抑制剂：470, 471, 472, 473, 474, 480, 482, 483, 484, 604, 605, 611, 912, 486, 488, 501, 504, 508, 528, 606, 607, 608, 609, 610, 654, 657, 658, 659, 660, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 99, 100, 103, 104, 108, 109, 110, 122, 125, 127, 130, 131, 132, 133, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 143, 144, 145, 146, 148, 154, 155, 163, 168, 169, 170, 173, 174, 175, 177, 178, 180, 181, 183, 184, 186, 192, 193, 198, 204, 205, 207, 209,

212, 213, 214, 217, 218, 211, 220, 221, 222, 225, 227, 233, 235, 238, 240, 241, 246, 248, 254, : 228, 242, 244, 245, 247, 250, 252, 253, 260, 261, 262, 271, 264, 273, 279, 282, 286, 289, 291, 299, 309, 321, 322, 332, 333, 334, 345, 346, 362, 370, 377, 378, 379, 386, 398, 403, 404, 408, 427, 458, 459, 460, 462, 463, 464, 465, 466;

在 25 微摩尔的 VEGF-R2 抑制剂: 472, 478, 480, 482, 483, 484, 604, 605, 611, 912, 486, 505, 508, 528, 604, 605, 606, 608, 658, 659, 660, 667, 668, 669, 670, 100, 198, 205, 207, 209, 211, 212, 214, 215, 216, 218, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 227, 233, 235, 238, 244, 246, 252, 254, 256, 271, 273, 279, 291, 345, 370, 371, 379, 403, 466;

在 25 微摩尔的 ABL 抑制剂: 470, 478, 480, 604, 605, 611, 107, 127, 135, 152, 156, 157, 158, 159, 191, 207, 212, 214, 215, 220, 221, 223, 224, 225, 233, 246, 273, 279, 291, 299, 330, 334, 345, 397;

在 25 微摩尔的 MET 抑制剂: 470, 480, 604, 605, 207, 212, 214, 217, 220, 221, 223, 224, 225, 233, 238, 246, 279, 291;

在 25 微摩尔的 PDGF-R α 抑制剂: 470, 604, 605, 207, 212, 214, 215, 220, 221, 223, 224, 225, 233, 246, 202, 271, 321, 334, 370;

在 25 微摩尔的 CDK2 抑制剂: 470, 472, 478, 604, 605, 611, 32,

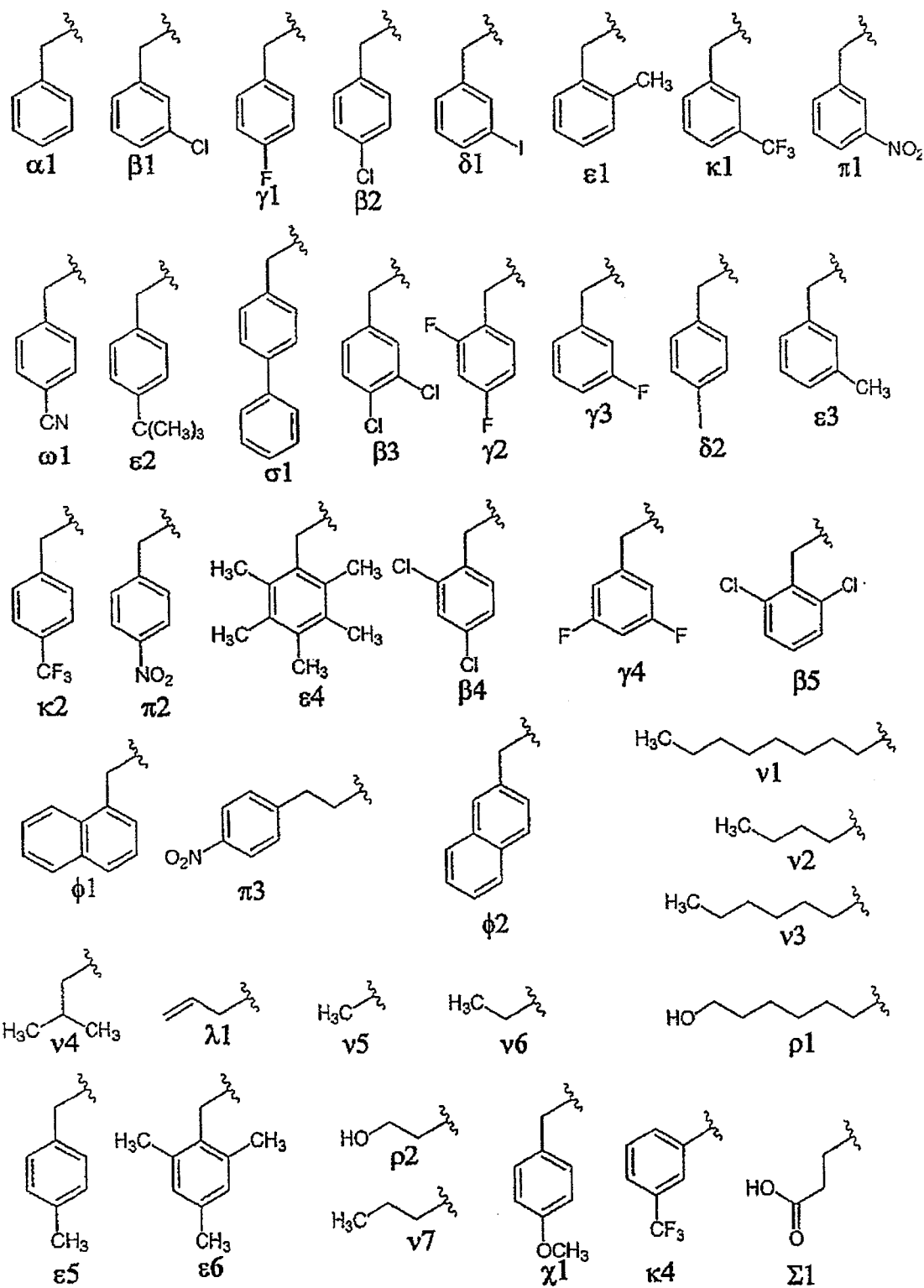
100, 205, 207, 209, 212, 213, 214, 215, 216, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 233, 246, 273, 279, 291, 334, 345, 456;

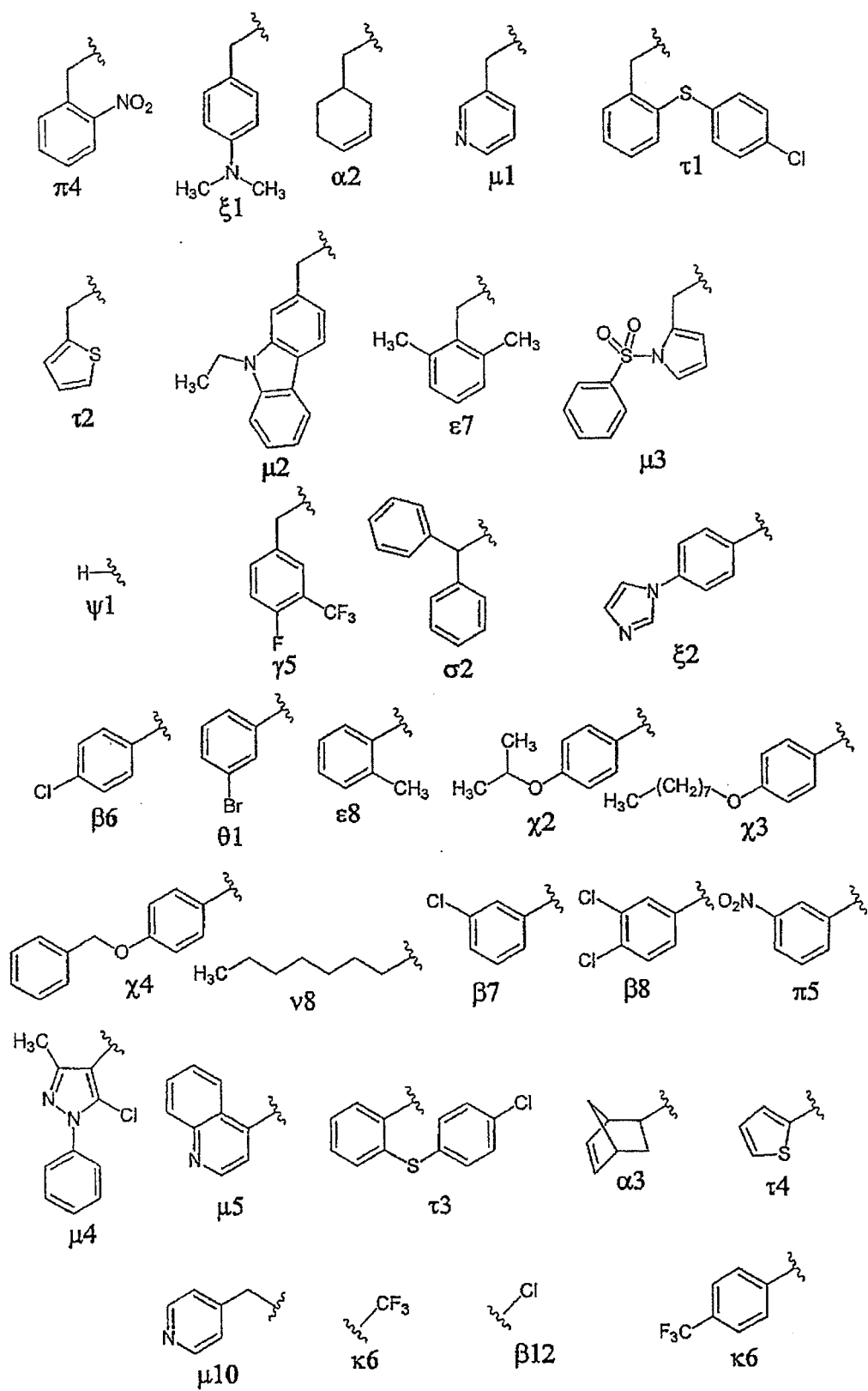
在 25 微摩尔的 Tie2 抑制剂: 470, 471, 472, 474, 478, 480, 604, 605, 611, 912, 508, 528, 534, 535, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 654, 657, 658, 659, 660, 667, 668, 669, 670, 71, 91, 92, 99, 100, 101, 103, 104, 106, 107, 108, 109, 113, 114, 127, 131, 135, 136, 138, 139, 143, 144, 145, 146, 151, 152, 153, 154, 155, 160, 168, 177, 178, 183, 192, 198, 205, 207, 209, 211, 212, 217, 214, 215, 216, 218, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 227, 231, 233, 235, 238, 240, 241, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 271, 273, 279, 291, 333, 334, 345, 376, 379, 446, 457, 459;

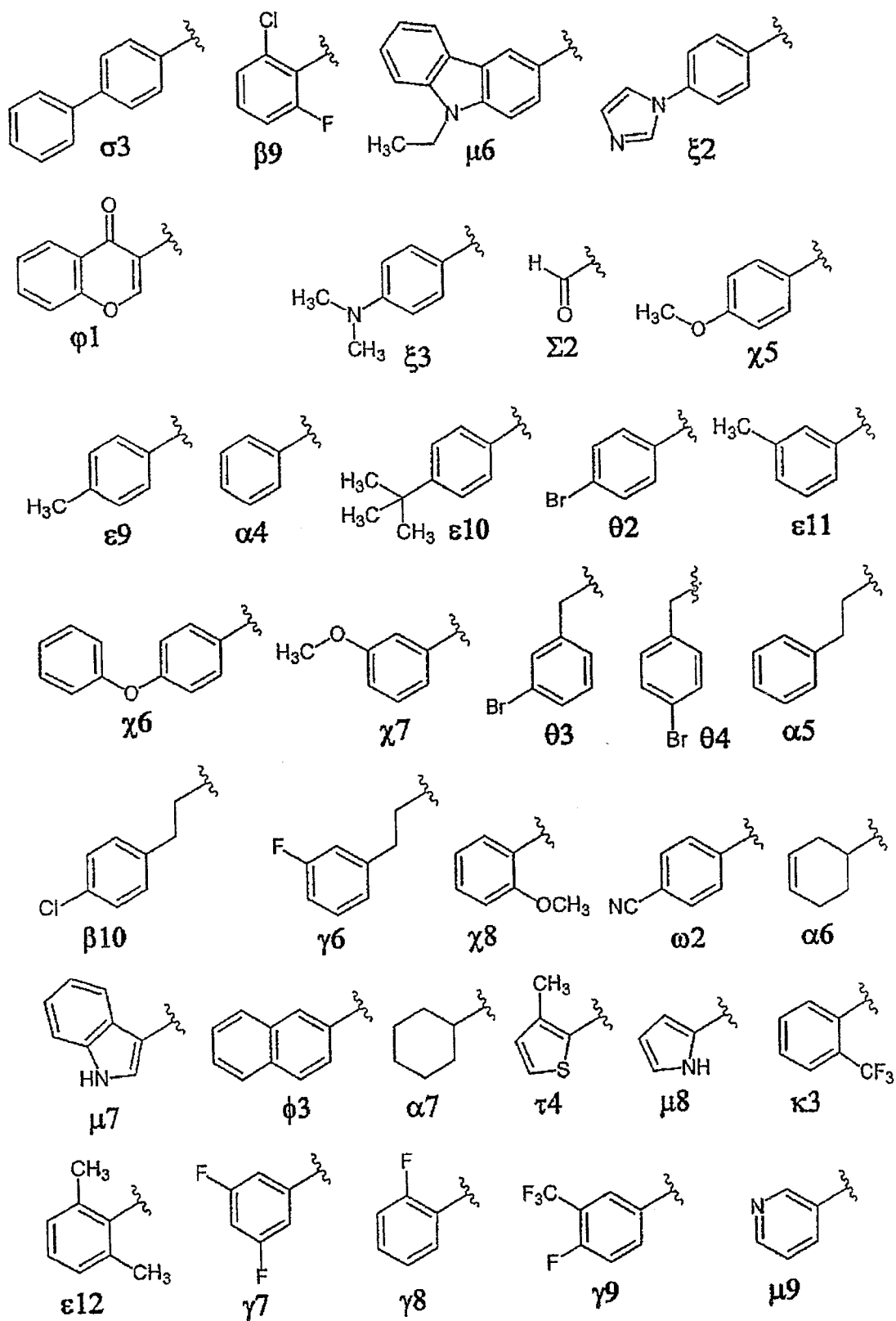
在 25 微摩尔的 PK-C 抑制剂: 470, 471, 472, 474, 478, 480, 604, 605, 611, 2, 205, 207, 209, 212, 213, 214, 215, 216, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 233, 246, 299, 321, 333, 334, 345, 379;

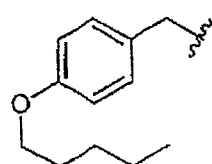
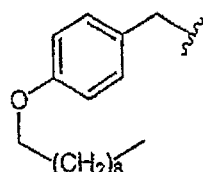
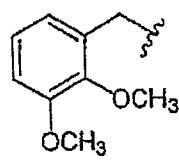
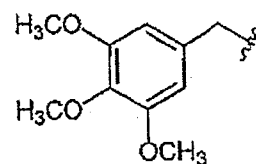
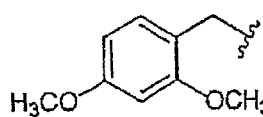
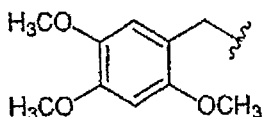
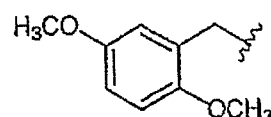
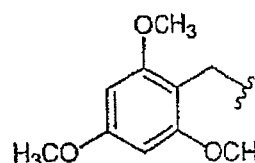
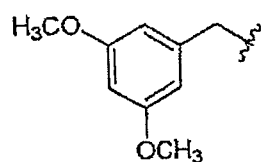
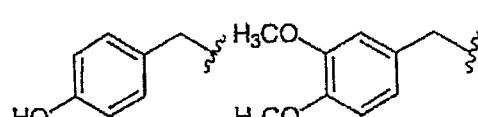
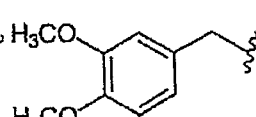
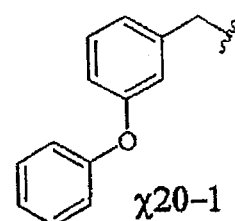
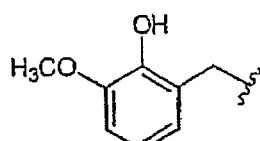
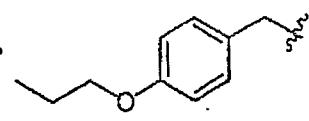
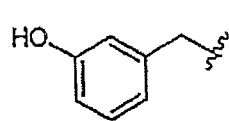
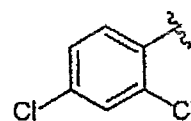
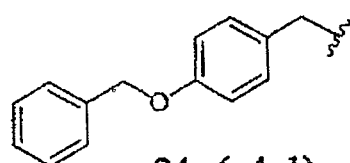
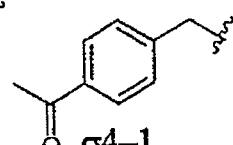
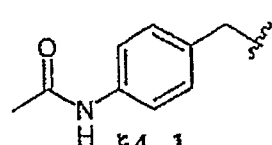
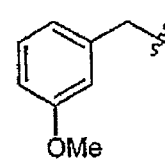
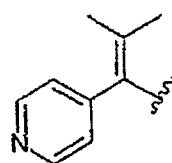
在 25 微摩尔的 FGF-R1 抑制剂: 604, 605, 611, 100, 104, 198, 205, 207, 211, 212, 214, 215, 216, 217, 218, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 227, 233, 238, 246, 248, 254, 273, 279, 291, 345;

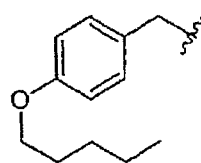
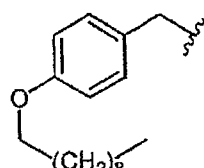
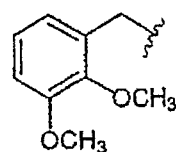
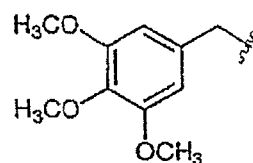
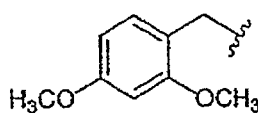
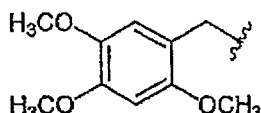
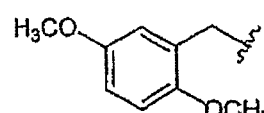
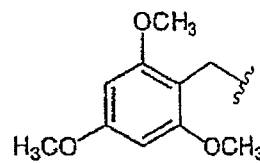
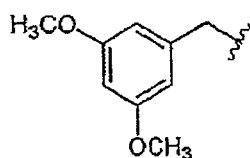
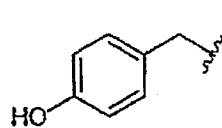
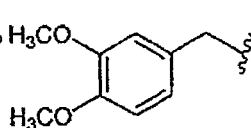
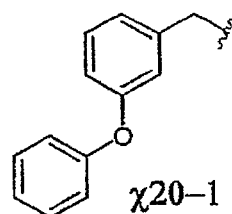
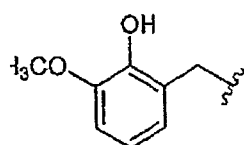
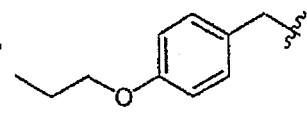
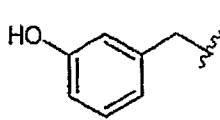
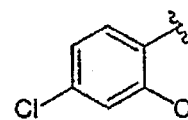
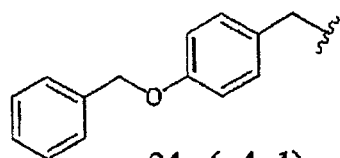
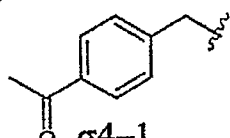
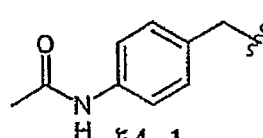
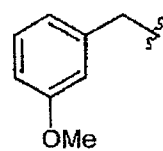
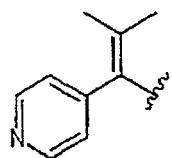
取代基列表:

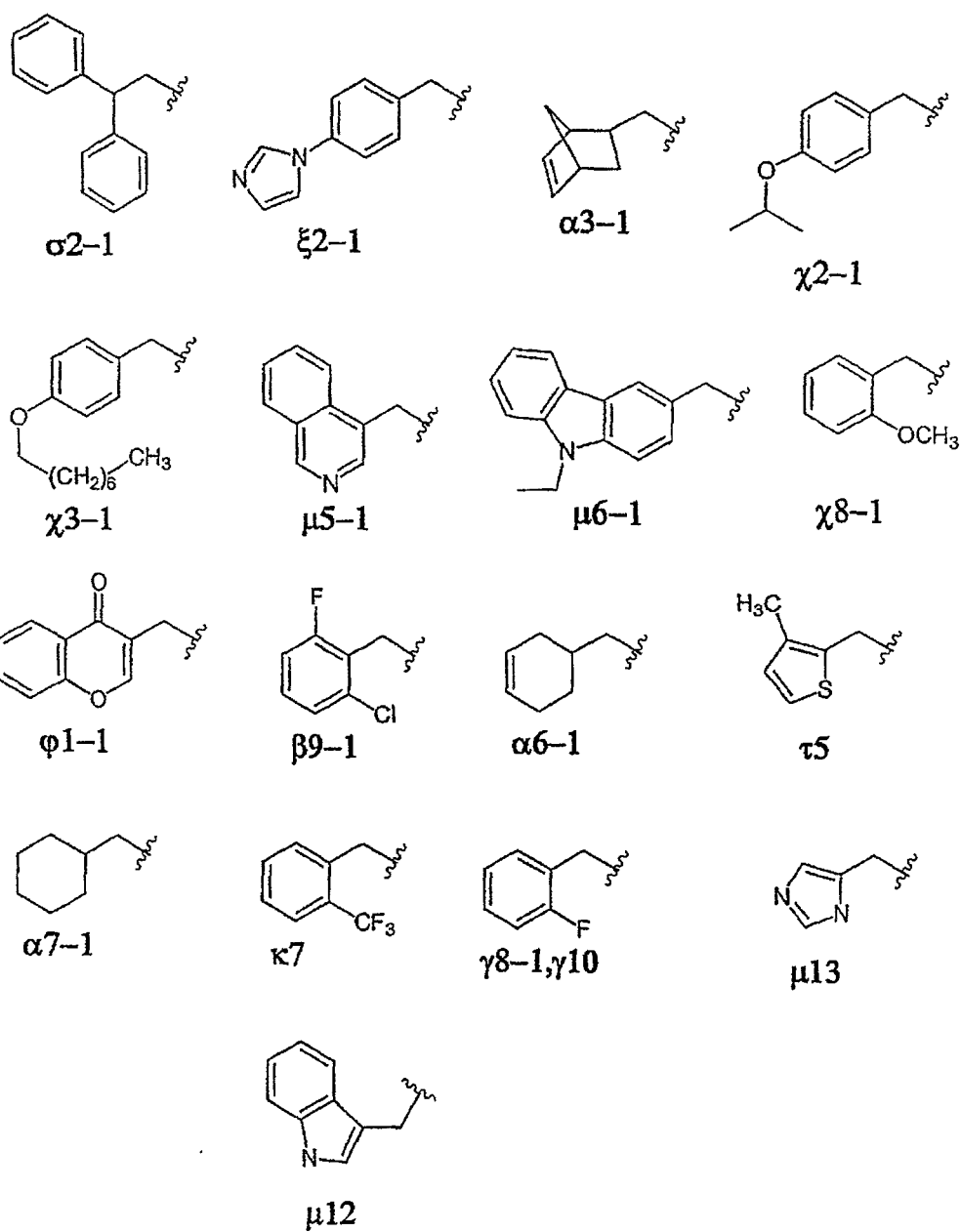






 $\chi 9-1$  $\chi 10-1$  $\chi 11-1$  $\chi 12-1$  $\chi 13-1$  $\chi 14-1$  $\chi 15-1$  $\chi 16-1$  $\chi 17-1$  $\chi 18-1$  $\chi 19-1$  $\chi 20-1$  $\chi 21-1$  $\chi 22-1$  $\chi 23-1$  $\beta 11$  $\chi 24 (\chi 4-1)$  $\sigma 4-1$  $\xi 4-1$  $\chi 7-1$  $\mu 11$

 $\chi 9-1$  $\chi 10-1$  $\chi 11-1$  $\chi 12-1$  $\chi 13-1$  $\chi 14-1$  $\chi 15-1$  $\chi 16-1$  $\chi 17-1$  $\chi 18-1$  $\chi 19-1$  $\chi 20-1$  $\chi 21-1$  $\chi 22-1$  $\chi 23-1$  $\beta 11$  $\chi 24$ ($\chi 4-1$) $\sigma 4-1$  $\xi 4-1$  $\chi 7-1$  $\mu 11$



在说明书和权利要求书中，除非上下文需要，否则术语“包含”应当理解为包括所述的整数或整数组，但是不排斥任何其它的整数或整数组。

应当理解，可以对所述的任何实施方案进行各种其它的改变和改进而不背离本发明的精神和范围。