



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106496209 B

(45)授权公告日 2020.06.30

(21)申请号 201610956094.9

C07D 403/10(2006.01)

(22)申请日 2009.12.18

C07D 403/12(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

C07D 405/04(2006.01)

申请公布号 CN 106496209 A

C07D 413/12(2006.01)

(43)申请公布日 2017.03.15

C07D 417/14(2006.01)

(30)优先权数据

C07D 401/10(2006.01)

61/139,420 2008.12.19 US

C07D 403/14(2006.01)

61/139,424 2008.12.19 US

C07D 405/14(2006.01)

61/139,426 2008.12.19 US

C07D 413/14(2006.01)

61/139,429 2008.12.19 US

C07D 241/28(2006.01)

61/181,794 2009.05.28 US

C07D 405/12(2006.01)

61/219,100 2009.06.22 US

C07D 417/04(2006.01)

C07D 417/12(2006.01)

C07D 471/04(2006.01)

(62)分案原申请数据

C07D 401/14(2006.01)

200980155778.7 2009.12.18

C07D 409/14(2006.01)

(73)专利权人 沃泰克斯药物股份有限公司

C07D 403/04(2006.01)

地址 美国马萨诸塞

C07D 409/04(2006.01)

(72)发明人 J-D·凯瑞尔 S·迪朗特 D·凯

A61P 35/00(2006.01)

R·克内格特 S·麦克考米克

A61P 35/02(2006.01)

M·莫蒂默尔 M·奥当耐尔

J·平德 A·拉瑟福德 (续)

(56)对比文件

CN 1551869 A, 2004.12.01,

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

WO 2006120573 A2, 2006.11.16,

利商标事务所 11038

WO 2009007390 A2, 2009.01.15,

代理人 王贵杰

WO 2007015632 A1, 2007.02.08,

(51)Int.Cl.

审查员 贾丹

C07D 413/04(2006.01)

C07D 401/04(2006.01)

权利要求书31页 说明书276页

(54)发明名称

用作ATR激酶抑制剂的化合物

(57)摘要

本发明涉及用作ATR蛋白激酶抑制剂的吡嗪化合物。本发明还涉及包含本发明化合物的药理学上可接受的组合物；使用本发明化合物治疗各种疾病、障碍和病症的方法；本发明化合物的制备方法；本发明化合物的制备中间体；和在体外应用中所述化合物的方法，所述体外应用为例

如激酶在生物学和病理学现象中的研究；这种激酶介导的胞内信号转导途径的研究；和新激酶抑制剂的对比评价。本发明的化合物具有式I，其中

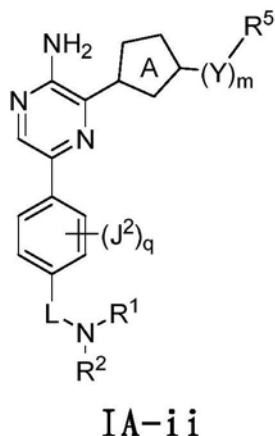


[接上页]

(72)发明人 A·N·维拉尼 S·杨

P·M·瑞普尔

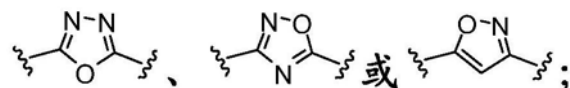
1. 式IA-ii的化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中:

Y是NH;

环A是



$R^5$ 是具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环芳基或杂芳基环, 其中 $R^5$ 任选地与包含0-2个选自N、O和S的杂原子的5-6元芳族环稠合; 且 $R^5$ 各自任选地被1-5个 $J^5$ 基团取代;

L是 $-C(O)-$ 或 $-SO_2-$ ;

$R^1$ 是H或 $C_1-C_6$ 烷基;

$R^2$ 是 $-(C_2-C_6\text{烷基})-Z$ 或包含0-2个氮原子的4-8元环, 其中所述环通过碳原子键合且任选地被1次出现的 $J^2$ 取代;

或 $R^1$ 和 $R^2$ 与它们所连接的原子一起形成包含1-2个氮原子的4-8元杂环, 其中所述杂环任选地被1次出现的 $J^{Z1}$ 取代;

$J^{Z1}$ 是 $-(X)_t-CN$ 、 $C_1-C_6$ 烷基或 $-(X)_r-Z$ ;

X是 $C_1-C_4$ 烷基;

t、r和m各自独立地是0或1;

Z是 $-NR^3R^4$ ;

$R^3$ 是H或 $C_1-C_2$ 烷基;

$R^4$ 是H或 $C_1-C_6$ 烷基;

或 $R^3$ 和 $R^4$ 与它们所连接的原子一起形成包含1-2个氮原子的4-8元杂环, 其中所述环任选地被1次出现的 $J^2$ 取代;

$J^2$ 和 $J^5$ 各自独立地是 $NH_2$ 、 $NH$  ( $C_1-C_4$ 脂族基团)、 $N$  ( $C_1-C_4$ 脂族基团)<sub>2</sub>、卤素、 $C_1-C_4$ 脂族基团、 $OH$ 、 $O$  ( $C_1-C_4$ 脂族基团)、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $CO_2H$ 、 $CO$  ( $C_1-C_4$ 脂族基团)、 $CO_2$  ( $C_1-C_4$ 脂族基团)、 $O$  (卤代 $C_1-C_4$ 脂族基团) 或卤代 $C_1-C_4$ 脂族基团;

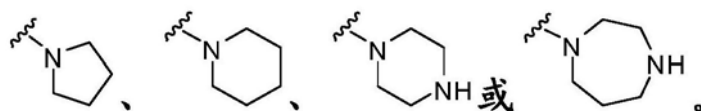
$J^2$ 是卤素或任选地被1-3个氟或CN取代的 $C_1-C_2$ 烷基; 且

q是0、1或2。

2. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 $R^1$ 和 $R^2$ 与它们所连接的原子一起形

成选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚烷基和1,4-二氮杂环庚烷基的杂环基。

3. 权利要求2的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述杂环基是



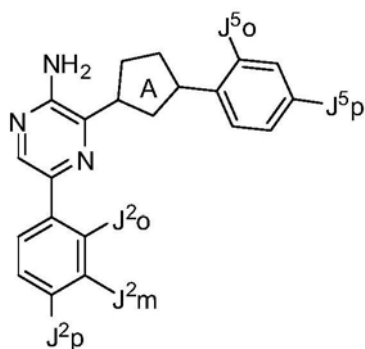
4. 权利要求2的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $J^{Z1}$ 是 $(X)_r-Z$ 。

5. 权利要求2的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $J^{Z1}$ 是 $C_1-C_4$ 烷基。

6. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^3$ 和 $R^4$ 与它们所连接的原子一起形成选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚烷基和1,4-二氮杂环庚烷基的环。

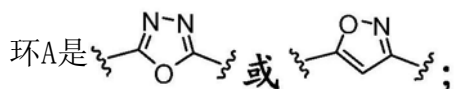
7. 权利要求6的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述环是吡咯烷基或哌啶基。

8. 式IA-iii的化合物:

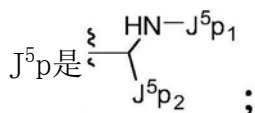


**IA-iii:**

或其药学上可接受的盐,其中:



$J^{5o}$ 是H、F、Cl、 $C_1-C_4$ 脂族基团、O ( $C_1-C_3$ 脂族基团) 或OH;



$J^{5p1}$ 是H、 $C_1-C_4$ 脂族基团、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基或四氢吡喃基,其中 $J^{5p1}$ 任选地被1-2次出现的OH或卤素取代;

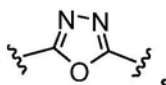
$J^{5p2}$ 是H、甲基、乙基、 $CH_2F$ 、 $CF_3$ 或 $CH_2OH$ ;

$J^{2o}$ 是H、CN或 $SO_2CH_3$ ;

$J^{2m}$ 是H、F、Cl或甲基;

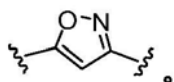
$J^{2p}$ 是 $-SO_2$  ( $C_1-C_6$ 烷基)、 $-SO_2$  ( $C_3-C_6$ 环烷基)、 $-SO_2$  (4-6元杂环基)、 $-SO_2$  ( $C_1-C_4$ 烷基) N ( $C_1-C_4$ 烷基)<sub>2</sub>或 $-SO_2$  ( $C_1-C_4$ 烷基) - (4-6元杂环基),其中所述杂环基包含1个选自氧、氮和硫的杂原子;且其中所述 $J^{2p}$ 任选地被1-3次出现的卤素、OH或O ( $C_1-C_4$ 烷基) 取代。

9. 权利要求8的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A是

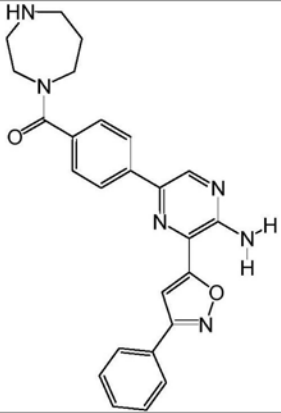
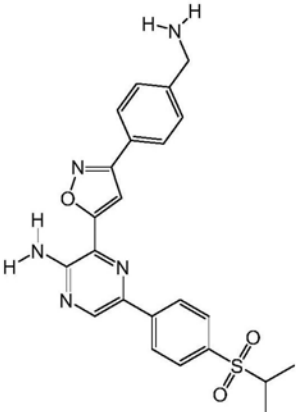
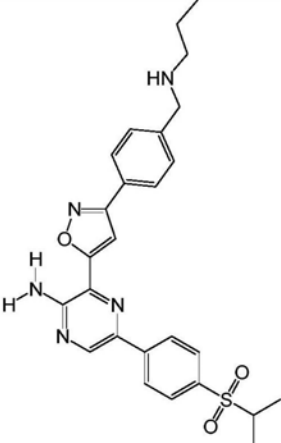


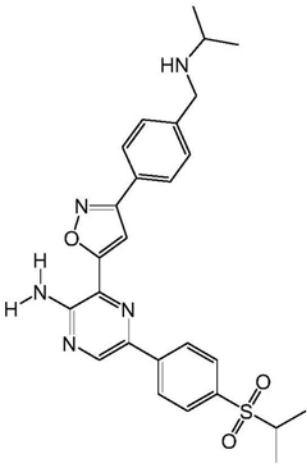
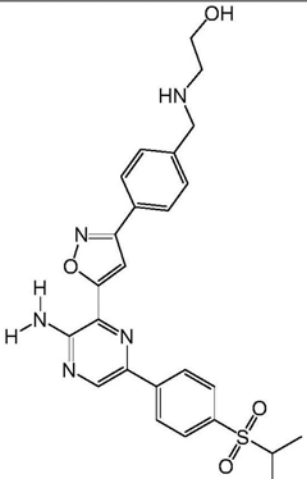
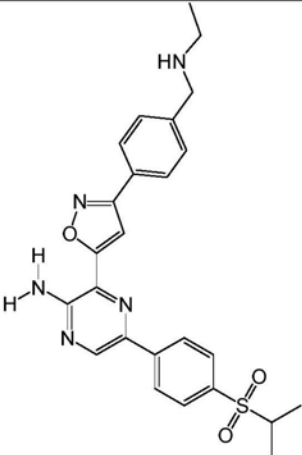
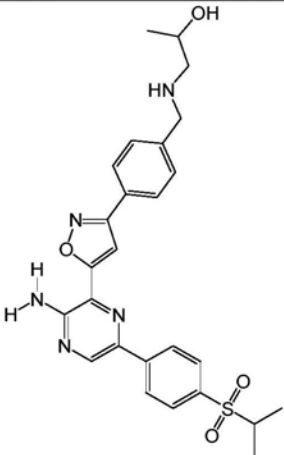
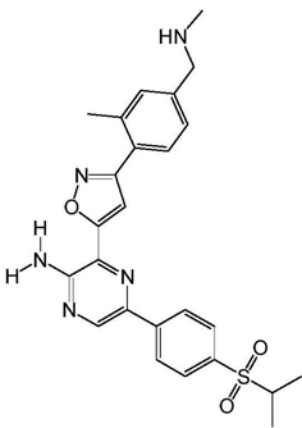
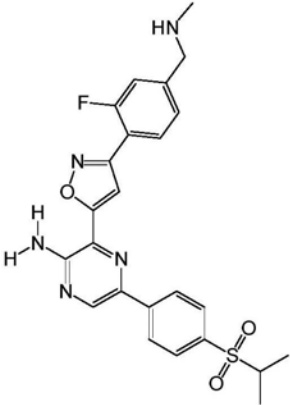
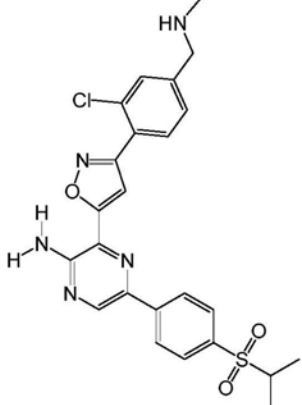
10. 权利要求8的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A是

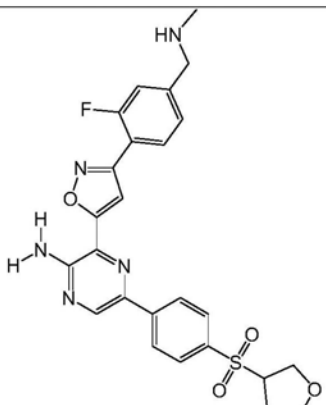




11. 化合物,选自:

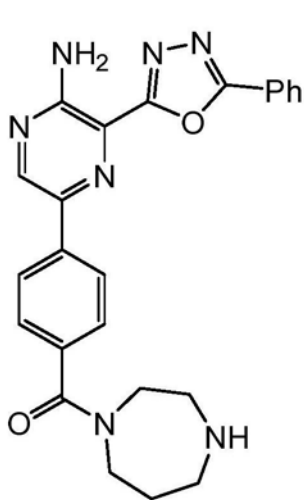
		
		IIA-3
		
	IIA-5	IIA-6

		
	<b>IIA-8</b>	<b>IIA-9</b>
		
<b>IIA-10</b>	<b>IIA-11</b>	<b>IIA-12</b>
		
	<b>IIA-14</b>	<b>IIA-15; 和</b>

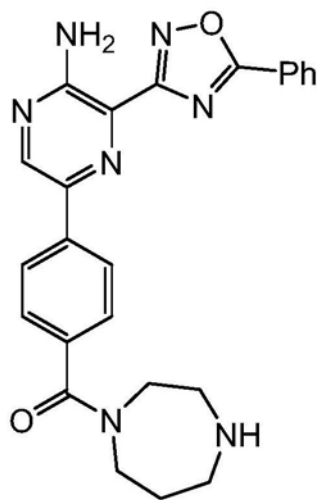
		
IIA-16		

和其药学上可接受的盐。

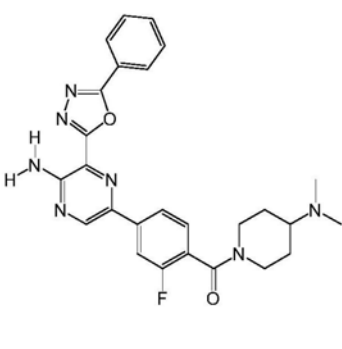
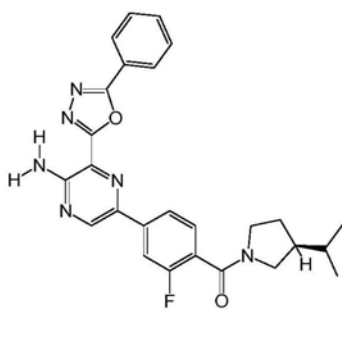
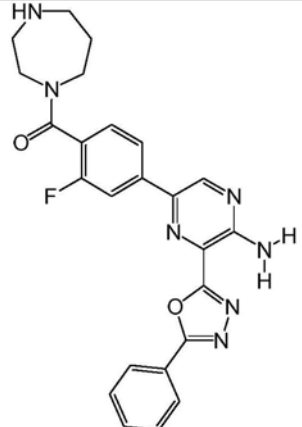
12. 化合物, 选自:

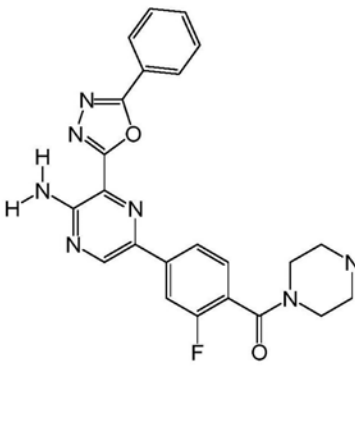
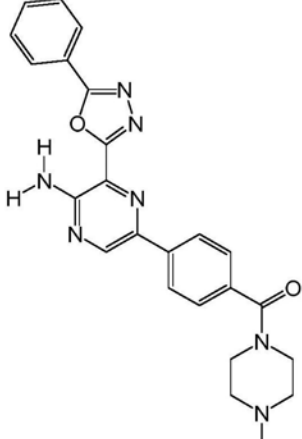
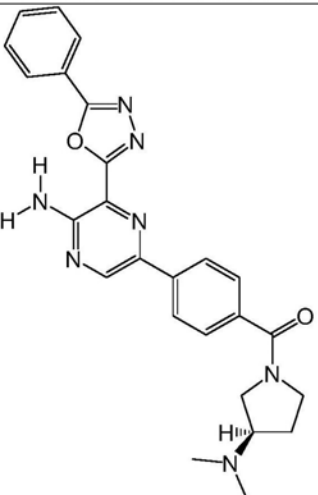
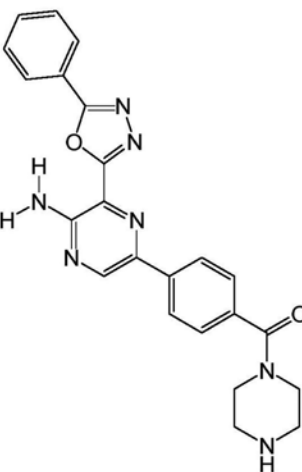
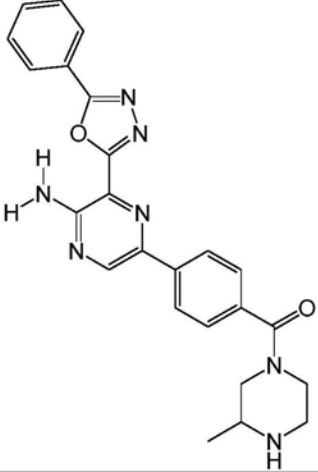
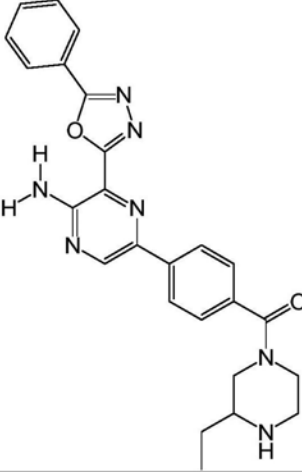


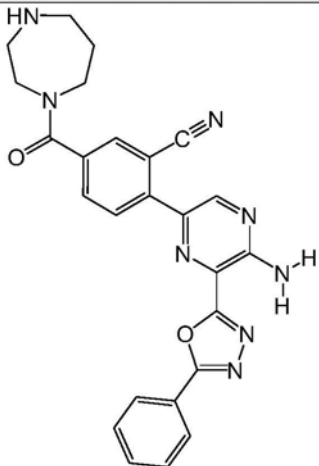
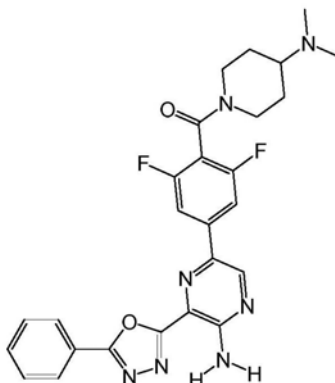
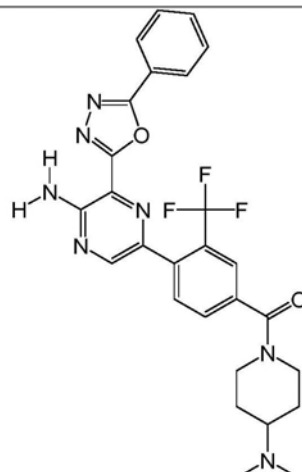
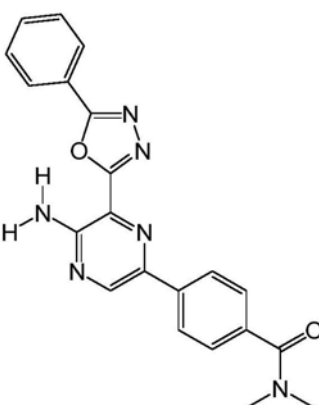
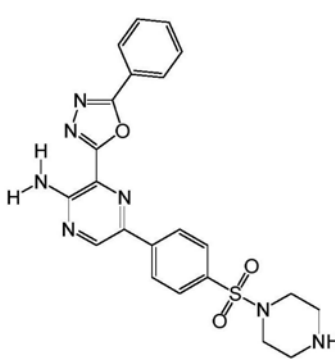
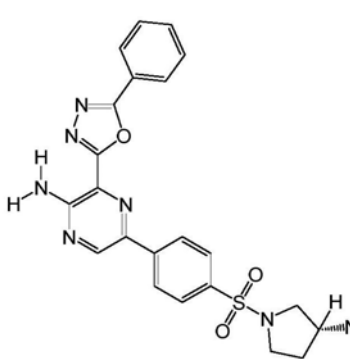
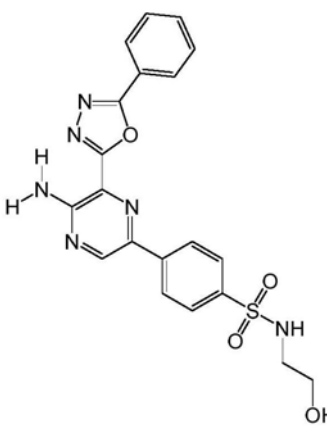
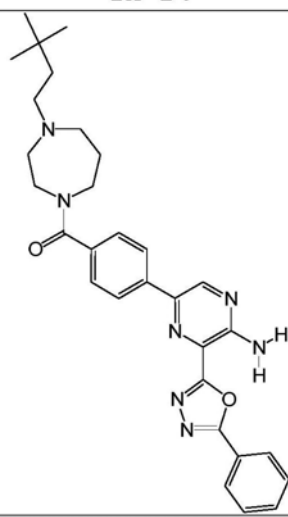
IA-1

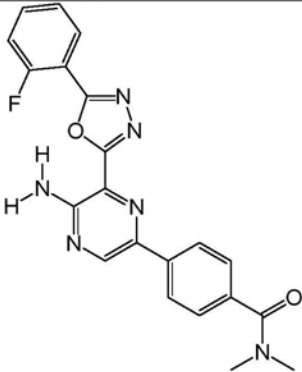
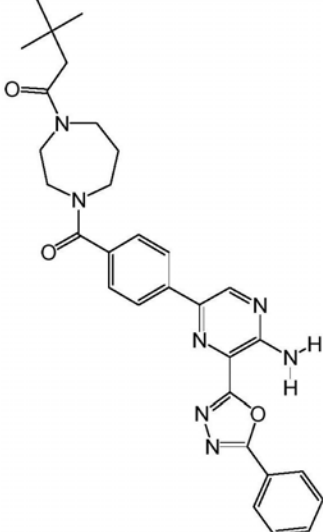
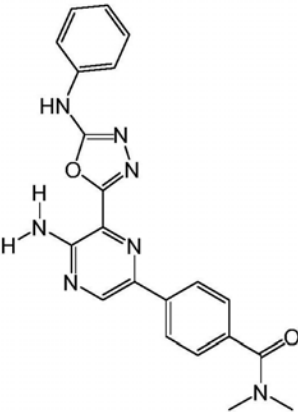
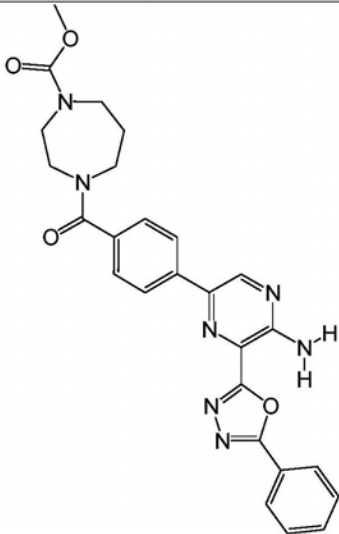
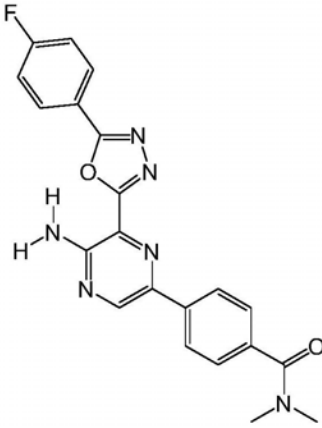


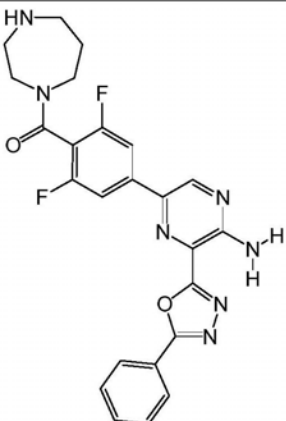
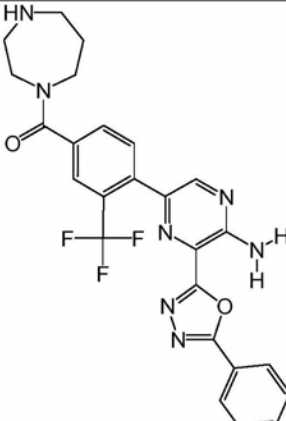
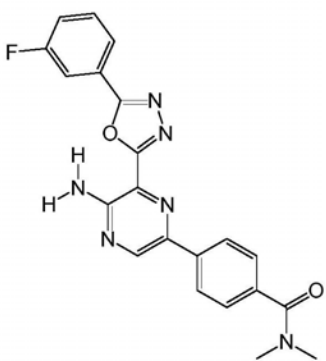
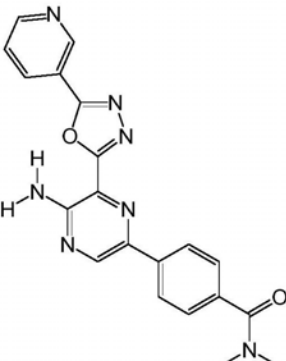
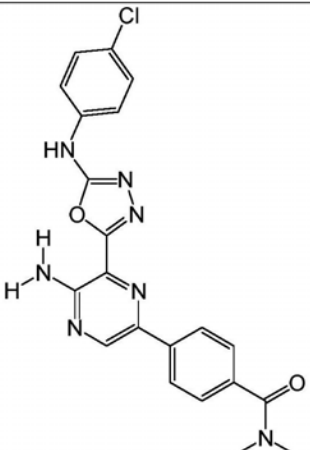
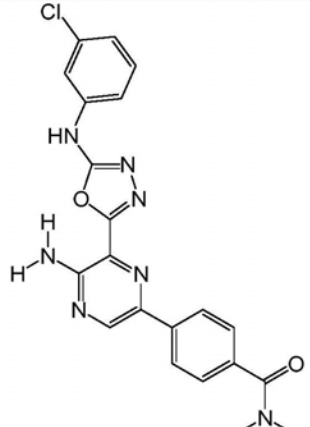
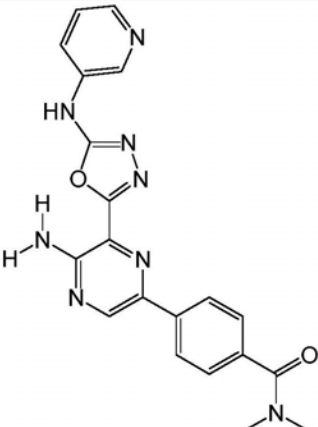
IA-2

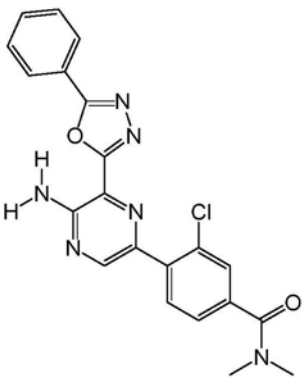
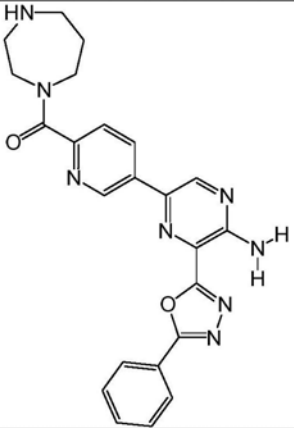
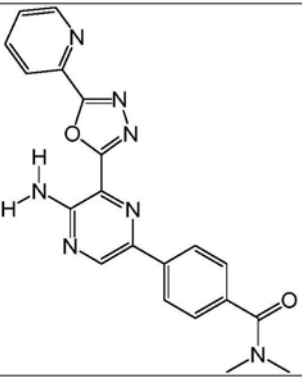
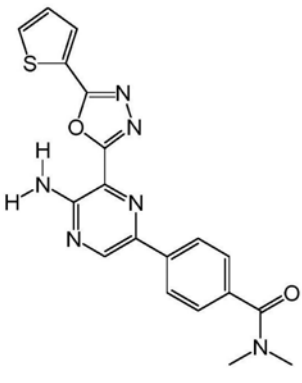
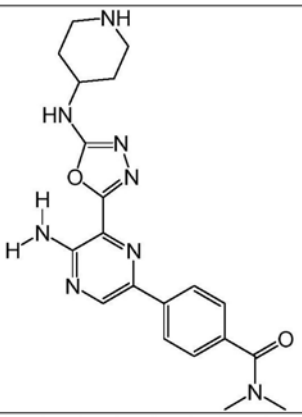
		
IA-4	IA-5	IA-6

		
IA-7		IA-9
		
IA-10		IA-12
		
	IA-17	IA-18

		
IA-20	IA-21	
		
IA-22	IA-23	IA-24
		
IA-25	IA-26	IA-27

		
		IA-30
		
IA-31	IA-32	
		
IA-34		IA-36

		
	IA-38	IA-39
		
IA-40	IA-41	IA-42
		
IA-43	IA-44	

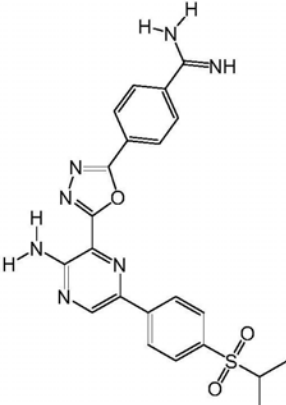
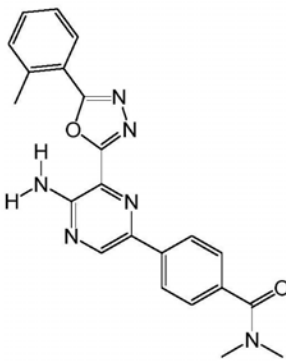
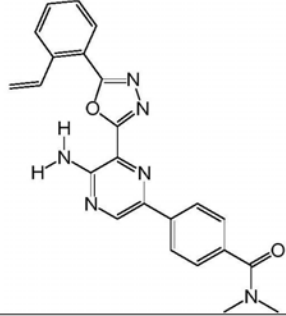
		
IA-46	IA-47	
		
		IA-51
		
IA-52		IA-54 和

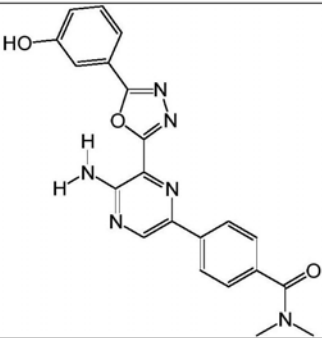
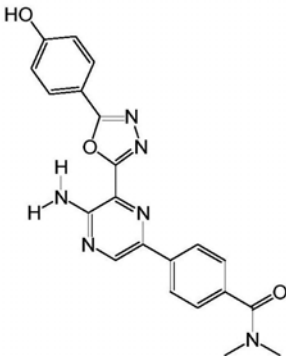
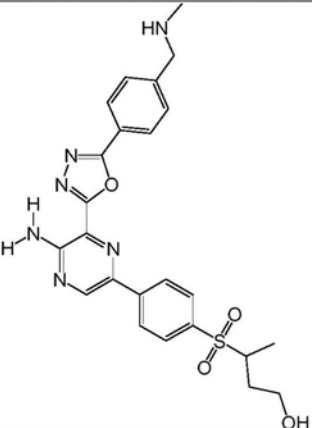
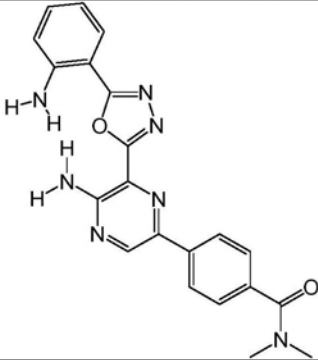


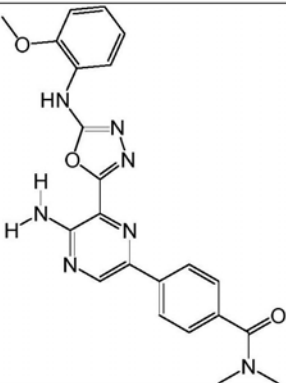
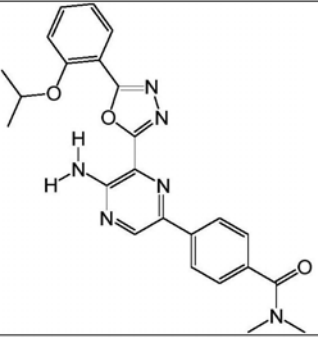
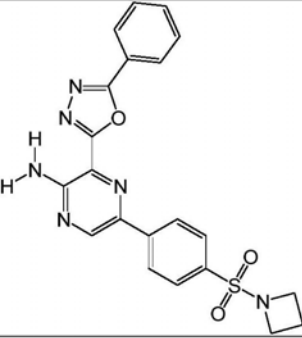
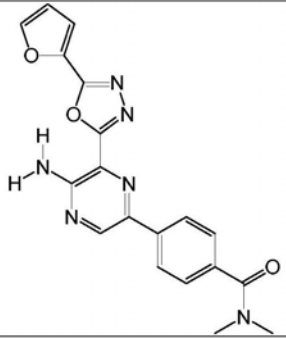
		
IA-67		

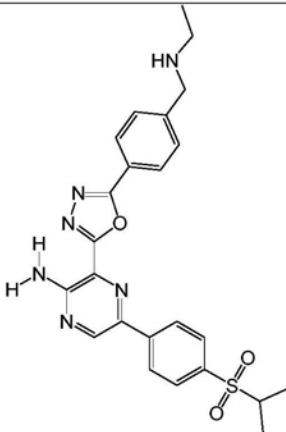
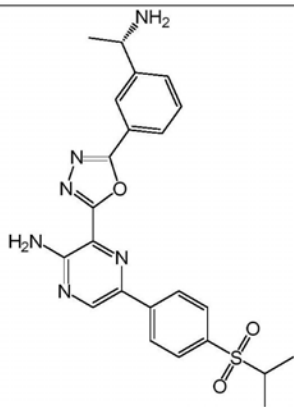
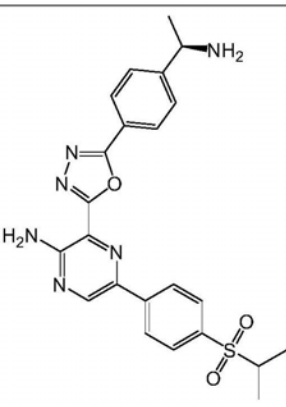
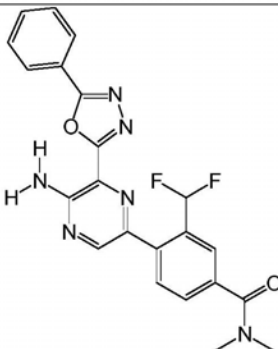
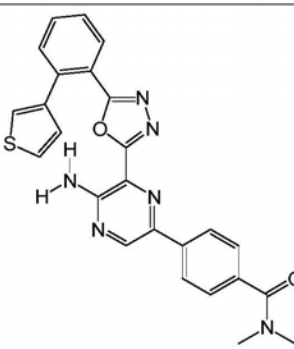
和其药学上可接受的盐。

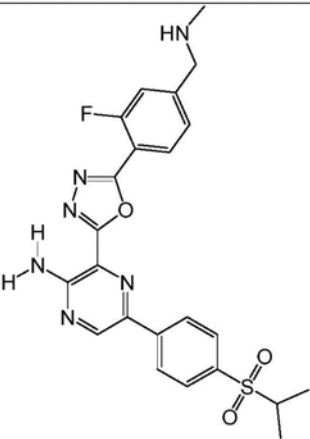
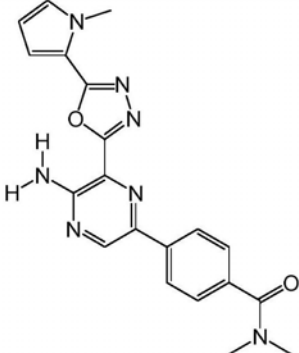
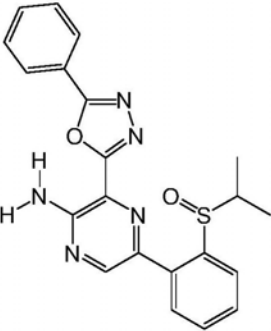
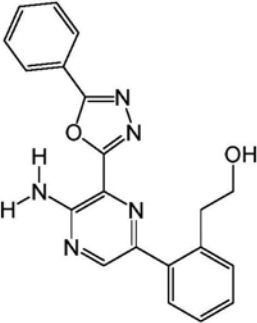
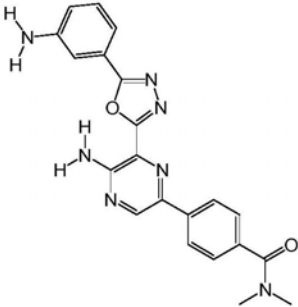
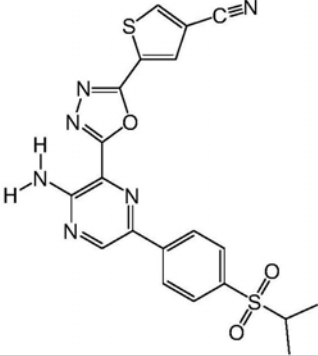
13. 化合物,选自:

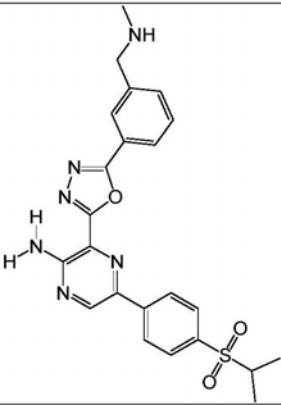
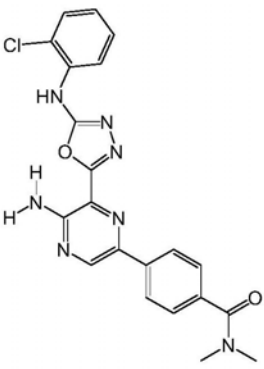
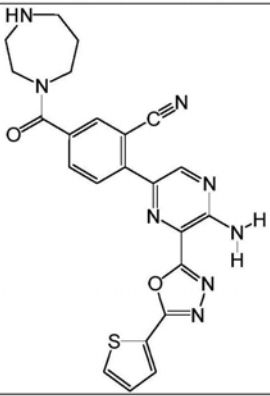
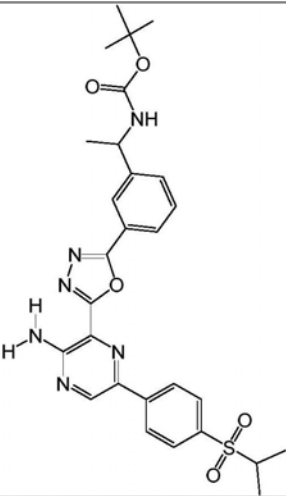
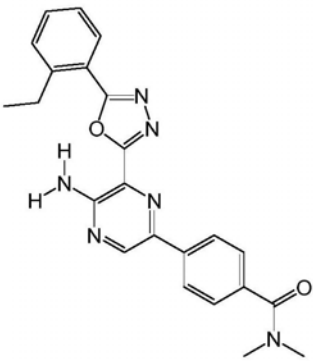
		
	IA-70	IA-71
		
		IA-77

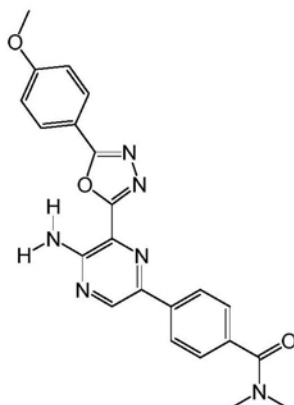
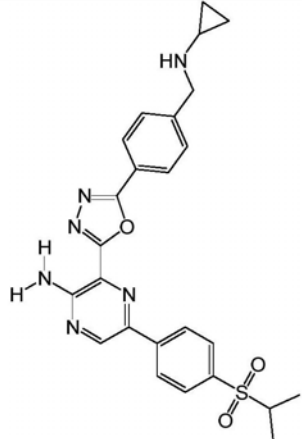
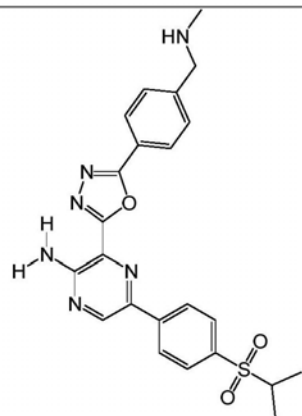
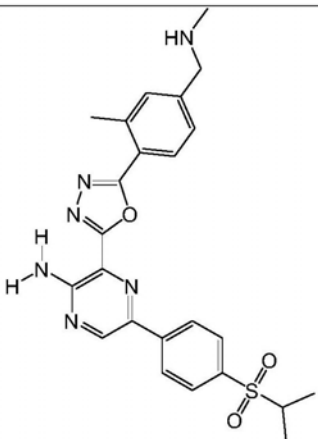
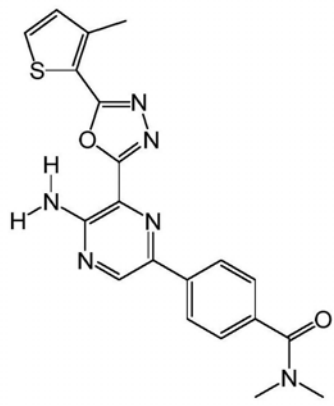
		
	IA-85	
		
IA-87	IA-88	
		
IA-99		

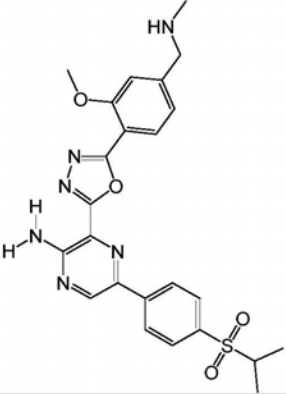
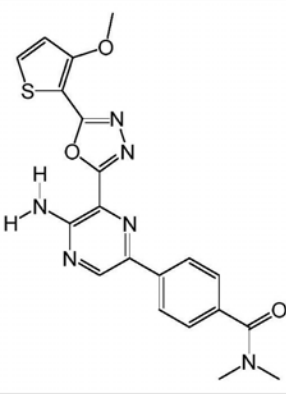
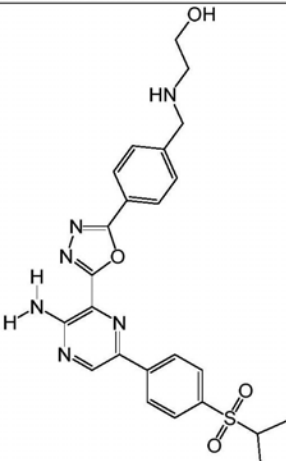
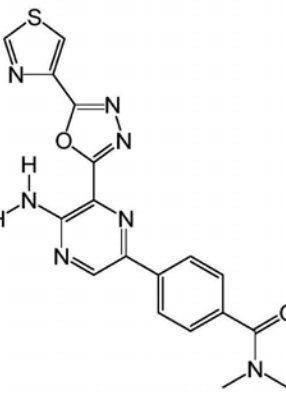
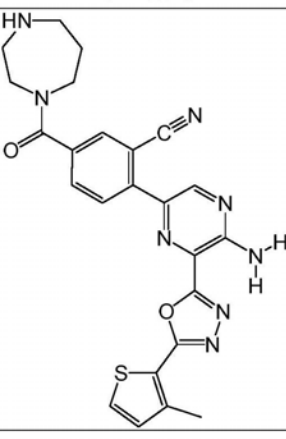
		
	IA-103	
		
IA-108		
		
	IA-112	
		
	IA-115	

		
		IA-122
		
IA-123	IA-124	
		
IA-126	IA-127	

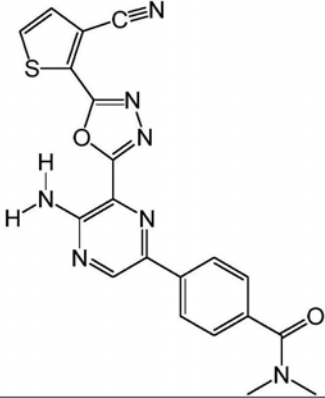
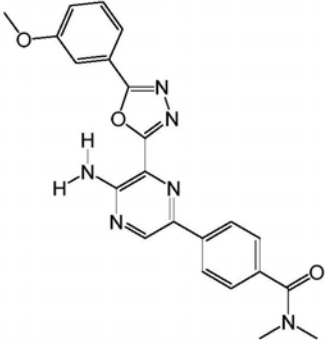
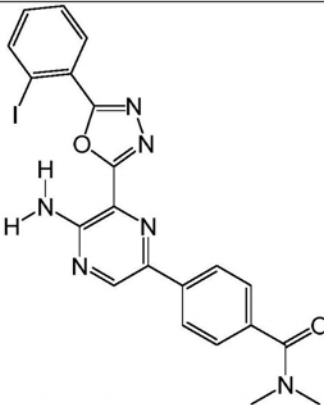
		
	IA-130	
		
IA-135	IA-136	IA-137
—		
	IA-142	IA-143

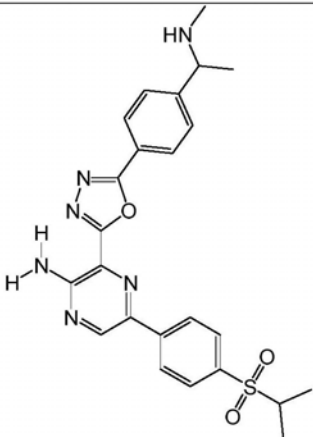
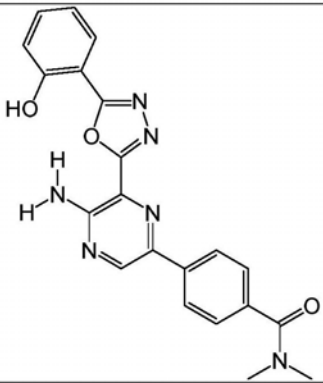
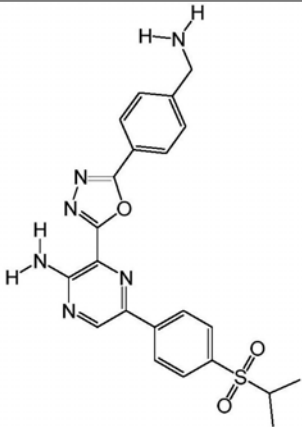
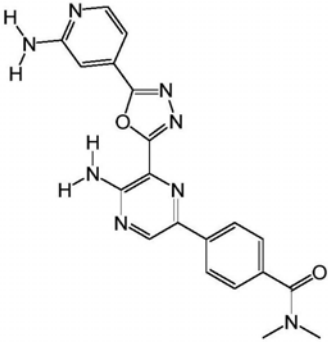
		
		IA-146
		
	IA-151	IA-152
		
	IA-154	IA-155

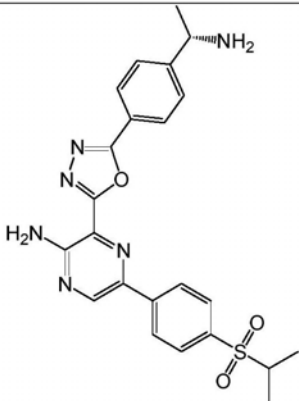
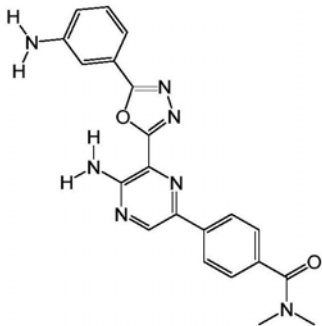
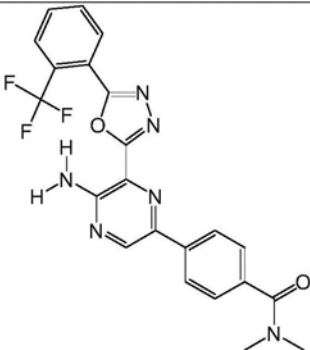
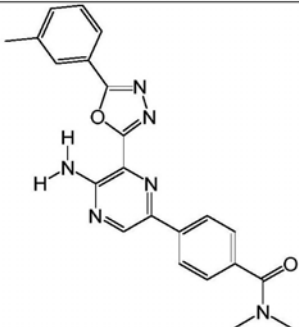
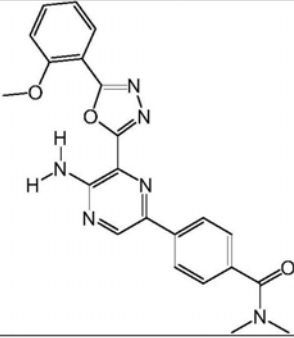
		
	IA-157	IA-158
		
IA-159		
		
	IA-166	IA-167

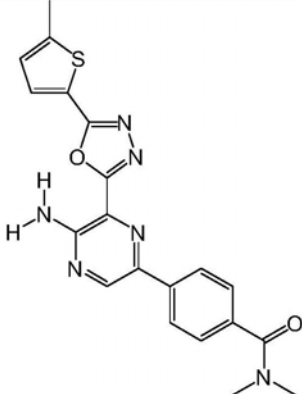
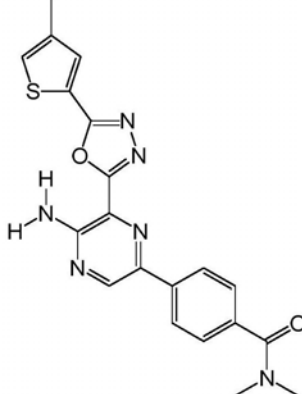
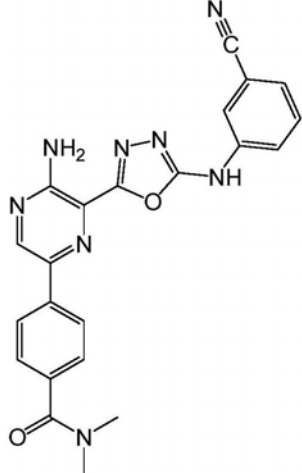
		
IA-171	IA-172	
		
	IA-178	
		
IA-180	IA-181	

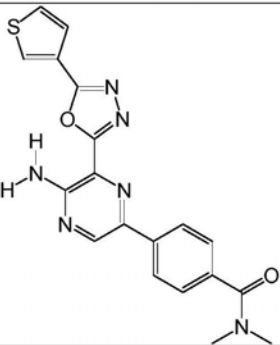
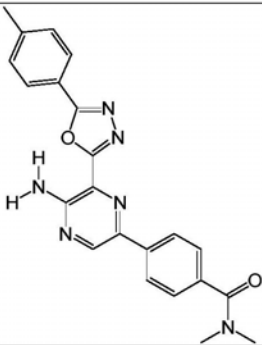
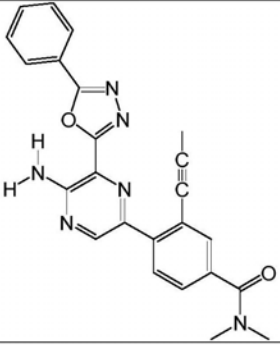
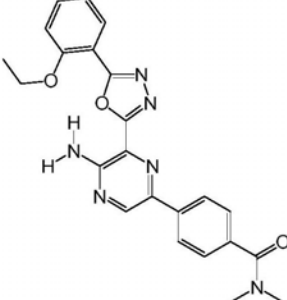
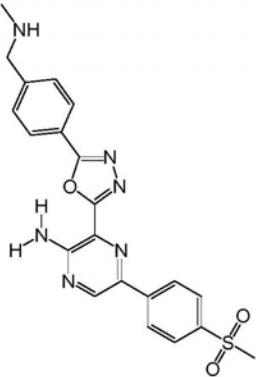
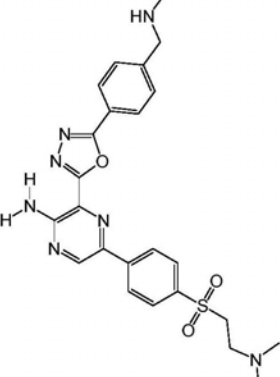


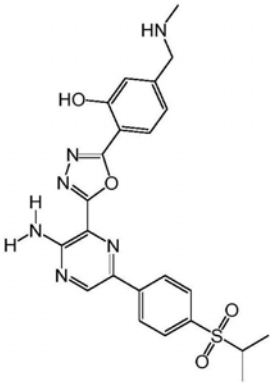
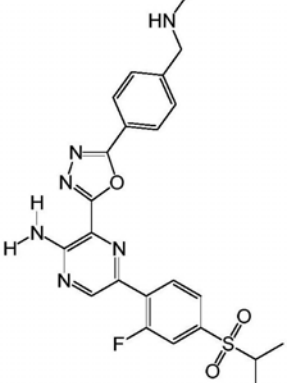
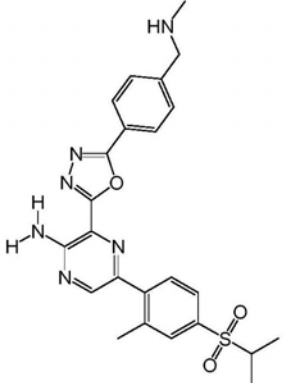
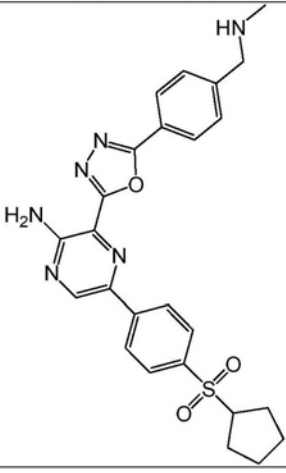
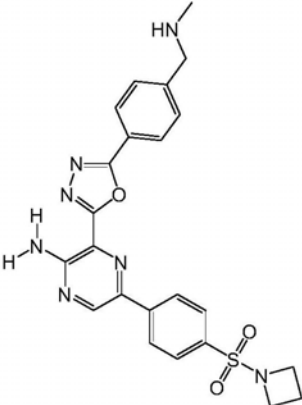
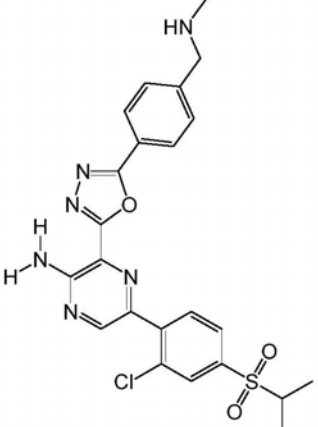
		
IA-189		
		
IA-195		
		
	IA-205	

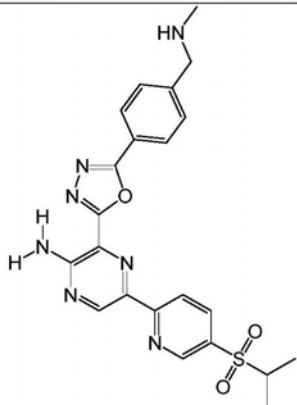
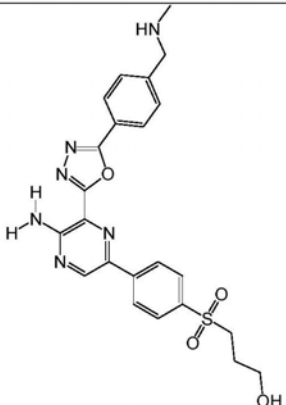
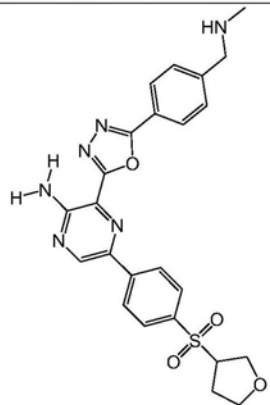
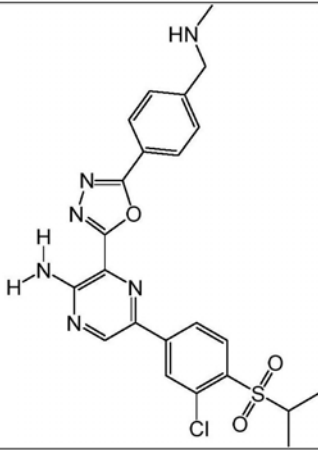
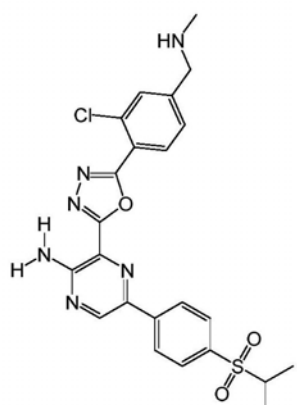
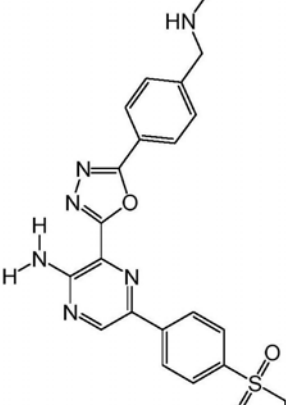
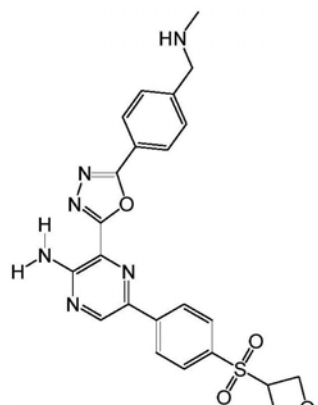
		
		IA-212
		
		IA-215
		—
IA-222	IA-223	

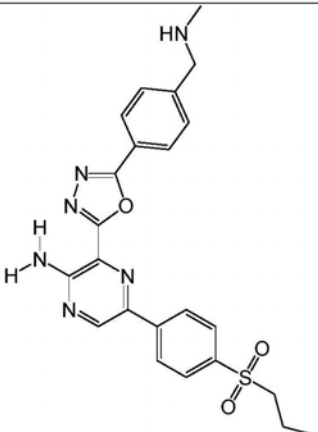
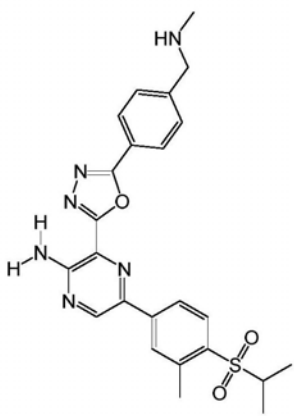
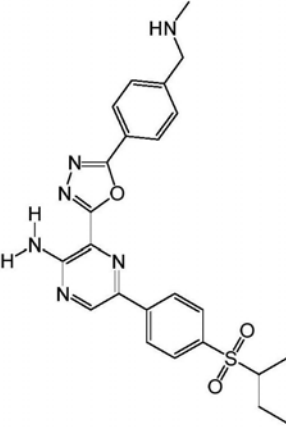
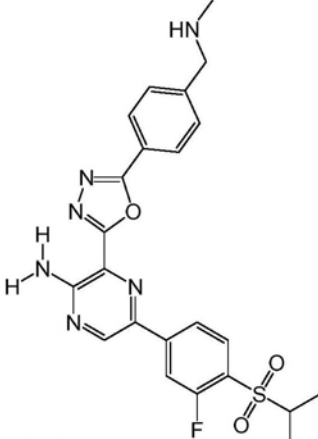
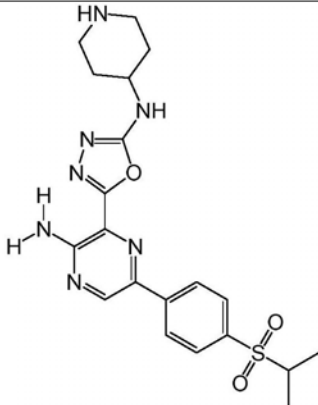
		
<b>IA-228</b>		
		
<b>IA-231</b>		<b>IA-233</b>
		
<b>IA-237</b>		
		
		<b>IA-242</b>

		
		IA-245
		
IA-246		
		
		IA-254

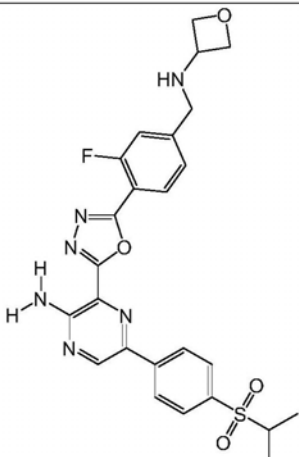
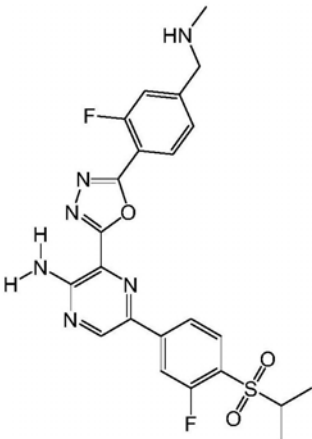
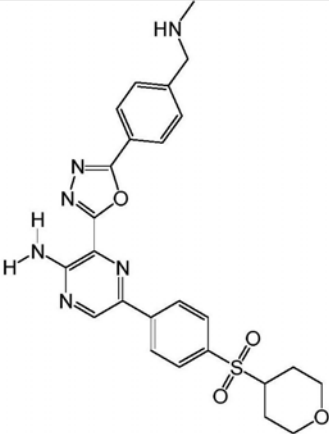
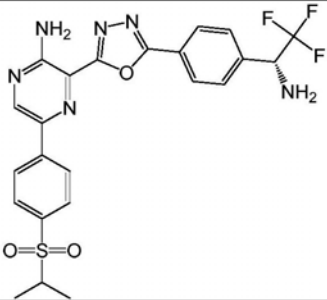
		
	IA-262	IA-263
		
	IA-268	
		
	IA-277	
		
IA-288	IA-289	

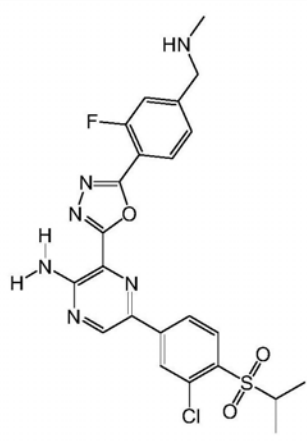
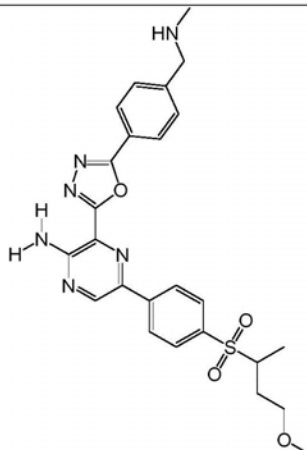
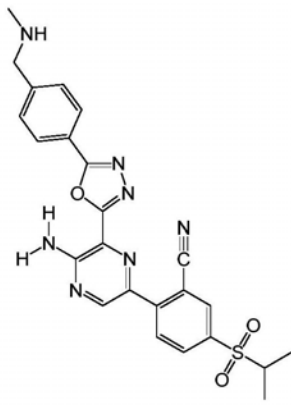
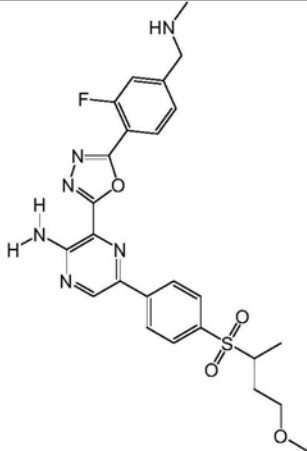
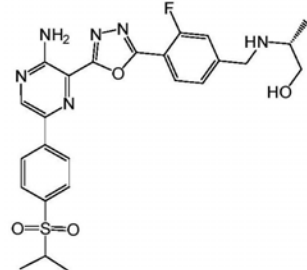
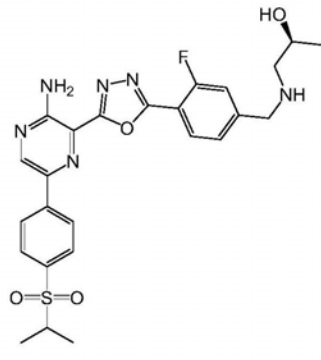
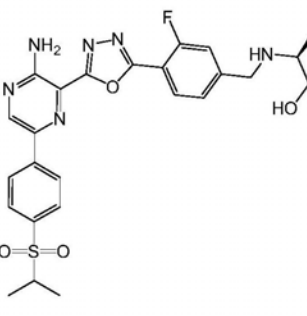
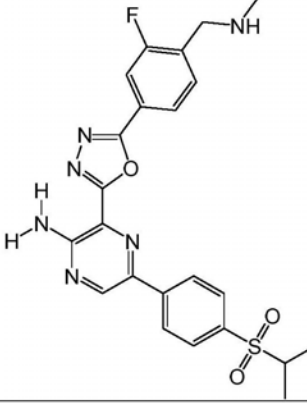
		
IA-291	IA-292	IA-293
		
IA-294		
		
IA-297		IA-299

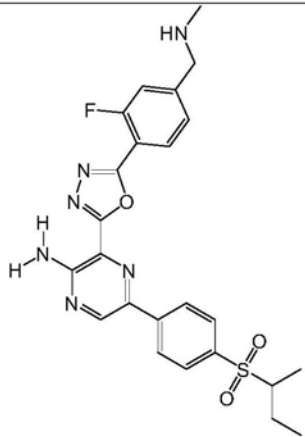
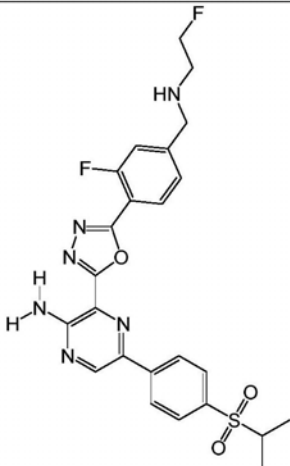
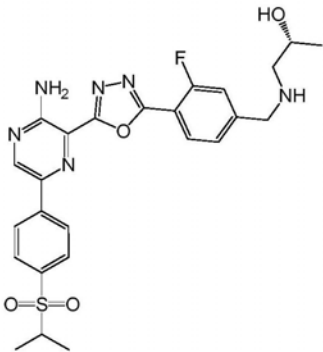
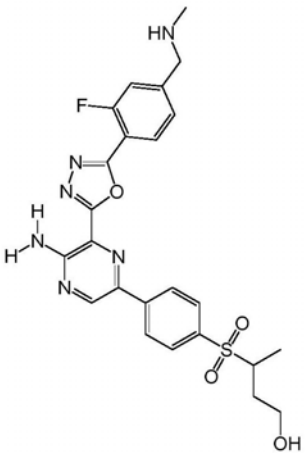
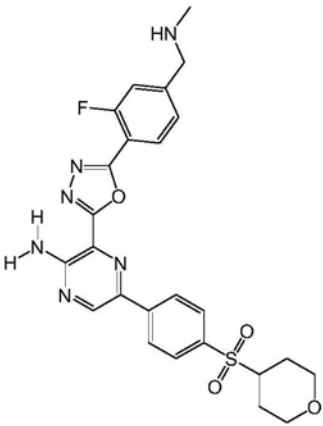
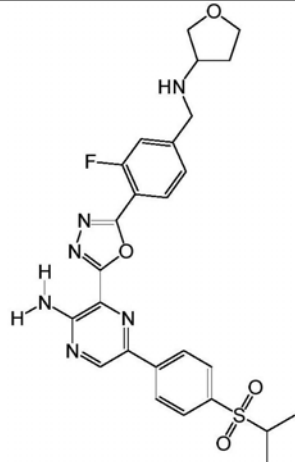
		
IA-300	IA-301	IA-302
		
		IA-305
		
IA-306	IA-307	IA-308

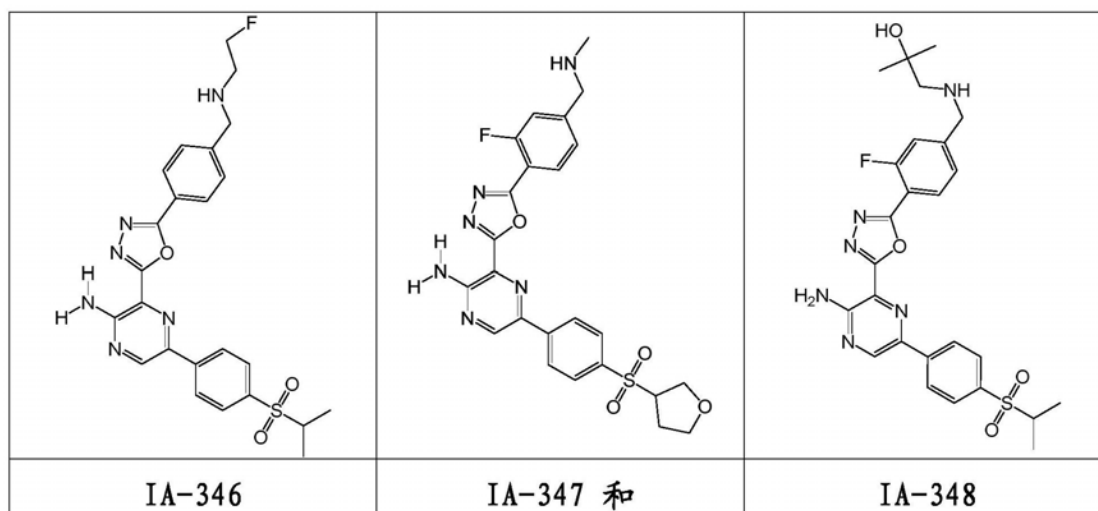
		
	IA-310	
		
IA-312	IA-313	IA-314
		
		IA-318



		
IA-319		IA-321
		
	IA-323	
		
IA-325		

		
IA-329	IA-330	
		
IA-331	IA-332	IA-333
		
IA-334	IA-335	IA-336

		
	IA-338	
		
IA-340	IA-341	IA-342
		
	IA-344	IA-345



和其药学上可接受的盐。

14. 药物组合物, 所述组合物包含权利要求1-13任一项的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

15. 权利要求1-13任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在癌症的治疗中使癌症对DNA损伤剂敏感的药物中的用途。

16. 权利要求15的用途, 其中所述药物与DNA-损伤剂联用, 其中所述DNA-损伤剂适合于所述癌症的治疗。

17. 权利要求16的用途, 其中所述DNA-损伤剂是DNA-损伤化疗剂或放射。

18. 权利要求16的用途, 其中所述DNA-损伤剂是电离辐射、模拟放射性新制癌菌素、铂类药物、Topo I抑制剂、Topo II抑制剂、抗代谢药、烷化剂、烷基磺酸盐、抗代谢药或DNA-损伤抗生素。

19. 权利要求18的用途, 其中所述DNA-损伤剂是顺铂、奥沙利铂、卡铂、奈达铂、洛铂、四硝酸三铂、吡铂、沙铂、ProLindac、Aroplatin、喜树碱、托泊替康、伊立替康/SN38、卢比替康、贝洛替康、依托泊苷、柔红霉素、多柔比星、阿柔比星、表柔比星、伊达比星、氨柔比星、吡柔比星、戊柔比星、佐柔比星、替尼泊苷、氨基蝶呤、甲氨喋呤、培美曲塞、雷替曲塞、喷司他丁、克拉屈滨、氟达拉滨、氟达拉滨、硫鸟嘌呤、硫嘌呤、氟尿嘧啶、卡培他滨、替加氟、卡莫氟、氟尿苷、阿糖胞苷、吉西他滨、阿扎胞苷、羟基脲、氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、曲磷胺、苯丁酸氮芥、美法仑、泼尼莫司汀、苯达莫司汀、乌拉莫司汀、雌莫司汀、卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、福莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀、链佐星、白消安、甘露舒凡、曲奥舒凡、卡波醌、ThioTEPA、三亚胺醌、曲他胺、丙卡巴肼、达卡巴嗪、替莫唑胺、六甲蜜胺、二溴甘露醇、放线菌素、博来菌素、丝裂霉素或普卡霉素。

20. 权利要求18的用途, 其中

所述铂类药物是顺铂、奥沙利铂、卡铂、奈达铂或沙铂;

所述TopoI抑制剂是喜树碱、托泊替康、伊立替康/SN38或卢比替康;

所述Topo II抑制剂是依托泊苷;

所述抗代谢药是甲氨喋呤、培美曲塞、硫鸟嘌呤、氟达拉滨、克拉屈滨、阿糖胞苷、吉西他滨、6-硫嘌呤、羟基脲或5-氟尿嘧啶;

所述烷化剂是氮芥、亚硝基脲、三氮烯、烷基磺酸盐、丙卡巴肼或氮丙啶类; 且

所述DNA-损伤抗生素是蒽环类、蒽二酮类或链霉菌科。

21. 权利要求15的用途,其中所述癌症是:

口腔癌症;心脏癌症;肺癌症;胃肠癌症;泌尿生殖道癌症;肝癌症;骨癌症;神经系统癌症;妇科癌症;皮肤癌症;甲状腺癌症;或肾上腺癌症。

22. 权利要求21的用途,其中:

所述口腔癌症是口腔癌、唇癌、舌癌、嘴癌或咽癌;

所述心脏癌症是心脏肉瘤、粘液瘤、横纹肌瘤、心脏纤维瘤、心脏脂肪瘤或畸胎瘤;

所述肺癌症是支气管原癌、肺泡癌、支气管腺癌、肺肉瘤、肺淋巴瘤、软骨错构瘤或间皮瘤;

所述胃肠癌症是食道癌、胃癌、胰腺癌、小肠癌、大肠癌、结肠癌、结肠直肠癌或直肠癌;

所述泌尿生殖道癌症是肾癌、膀胱癌、尿道癌、前列腺癌或睾丸癌;

所述肝癌症是肝细胞瘤、胆管上皮癌、肝胚细胞瘤、肝血管肉瘤、肝细胞性腺瘤、肝血管瘤或胆道癌;

所述骨癌症是成骨性肉瘤、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤因肉瘤、骨恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤、脊索瘤、软骨骨瘤、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨粘液纤维瘤、骨样骨瘤或巨细胞瘤;

所述神经系统癌症是颅骨癌、脑膜癌、脑癌、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤或神经系统肉瘤;

所述妇科癌症是子宫癌、宫颈癌、卵巢癌、外阴癌、阴道癌、输卵管癌或乳腺癌;

所述皮肤癌症是恶性黑素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、角化棘皮瘤、发育异常痣、皮肤脂肪瘤、皮肤血管瘤、皮肤纤维瘤或瘢痕疙瘩;

所述甲状腺癌症是乳头状甲状腺癌、滤泡性甲状腺癌、甲状腺髓样癌、多发性内分泌瘤病2A型、多发性内分泌瘤病2B型、家族性甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤或副神经节瘤;和

所述肾上腺癌症是神经母细胞瘤。

23. 权利要求15的用途,其中所述癌症是肺癌、头颈癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌或脑癌。

24. 权利要求15的用途,其中确定所述癌症在ATM信号级联放大中具有缺陷。

25. 权利要求24的用途,其中所述缺陷是ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1和H2AX中的一种或多种的变化的表达或活性。

26. 权利要求15的用途,其中确定所述癌症具有DNA损伤癌基因的变化的表达或活性。

27. 权利要求26的用途,其中确定所述癌症具有K-Ras、N-Ras、H-Ras、Raf、Myc、Mos、E2F、Cdc25A、CDC4、CDK2、细胞周期蛋白E、细胞周期蛋白A和Rb中的一种或多种的变化的表达或活性。

## 用作ATR激酶抑制剂的化合物

[0001] 本申请是申请日为2009年12月18日、申请号为200980155778.7、发明名称为“用作ATR激酶抑制剂的化合物”的专利申请的分案申请。

[0002] 发明背景

[0003] ATR (“ATM和Rad3相关”) 激酶是牵连对DNA损伤的细胞应答的蛋白激酶。ATR激酶与ATM (“运动失调性毛细血管扩张症突变”) 激酶和许多其他蛋白质一起起作用以调节对DNA损伤的细胞应答, 通常称作DNA损伤应答 (“DDR”)。DDR刺激DNA修复, 促进存活和通过活化细胞周期关卡使细胞周期进展停止, 从而提供修复时间。没有DDR, 则细胞对DNA损伤敏感得多并且易死于内源性细胞过程例如DNA复制或常用于癌症疗法的外源性DNA损伤剂诱导的DNA损害。

[0004] 健康细胞可以依赖于用于DNA修复的不同蛋白质包括DDR激酶 ATR的宿主。在一些情况中, 这些蛋白质可以通过活化功能性多余DNA 修复过程彼此补偿。相反, 许多癌细胞在一些其DNA修复过程例如ATM 信号传导中隐藏缺陷, 且由此展示对其剩余的包括ATR的在内的完整 DNA修复蛋白的极大依赖性。

[0005] 此外, 许多癌细胞表达活化的癌基因或缺乏关键肿瘤抑制基因, 且这可以使得这些癌细胞倾向于DNA复制的失调期, 由此导致DNA损伤。ATR牵连DDR的关键成分作为对受损DNA复制的应答。作为结果, 这些癌细胞比健康细胞更依赖于用于存活的ATR活性。因此, ATR抑制剂可以在单独使用或与DNA损伤剂联用时用于癌症治疗, 因为它们切断了DNA复制机制, 而该复制机制对细胞癌细胞中的细胞存活而言比健康正常细胞中的细胞存活更重要。实际上, 已经证实ATR抑制作为单一活性剂在癌细胞中有效且作为放疗和具遗传毒性的化疗的有效增敏剂。

[0006] 可以使用文献中已知的各种方法表达和分离ATR肽 (参见, 例如 **Ünsal-Kaçmaz** 等人, PNAS99:10, pp6673-6678, 2002年5月14日; 另外参见Kumagai等人, Cell 124, pp943-955, 2006年3月10日; Unsal-Kacmaz等人, Molecular and Cellular Biology, 2004年2月, p1292-1300; 和Hall-Jackson等人, Oncogene 1999, 18, 6707-6713)。

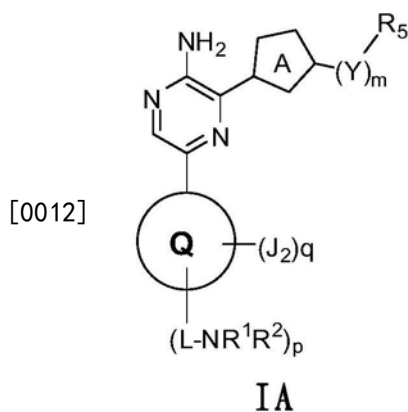
[0007] 由于所有这些原因, 所以对研发有效和选择性治疗癌症的ATR抑制剂存在需求, 其作为单一活性剂或作为联合疗法与放疗或具遗传毒性的化疗联用。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明涉及用作ATR蛋白激酶抑制剂的吡嗪化合物。本发明还涉及包含本发明化合物的药学上可接受的组合物; 使用本发明化合物治疗各种疾病、障碍和病症的方法; 本发明化合物的制备方法; 本发明化合物的制备中间体; 和在体外应用中使用所述化合物的方法, 所述体外应用为例如激酶在生物学和病理学现象中的研究; 这种激酶介导的胞内信号转导途径的研究; 和新激酶抑制剂的对比评价。这些化合物作为单一活性剂具有令人意外的治疗癌症的能力。这些化合物还显示与其他癌症药物例如顺铂在联合疗法中的令人意外的协同作用。

[0010] 发明详述

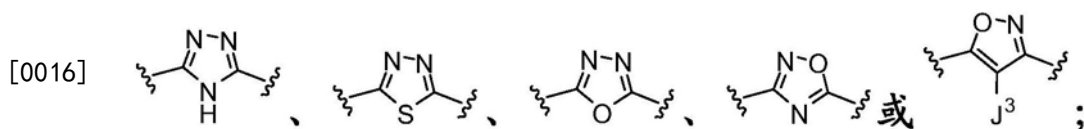
[0011] 本发明的一个方面提供式IA的化合物:



[0013] 或其药学上可接受的盐；其中

[0014] Y是C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>脂族链，其中所述脂族链的至多三个亚甲基单元任选地被O、NR<sup>0</sup>、S、C(O)或S(O)<sub>2</sub>替代；

[0015] 环A是5元杂芳基环，其选自



[0017] J<sup>3</sup>是H或C<sub>1-4</sub>烷基，其中所述烷基的1个亚甲基单元可以任选地被O、NH、N(C<sub>1-4</sub>烷基)或S替代且任选地被1-3个卤素取代；

[0018] Q是包含0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环芳族环；或包含0-6个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环芳族环；

[0019] R<sup>5</sup>是H；包含0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元单环完全饱和的、部分不饱和的或芳族的环；包含0-6个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环完全饱和的、部分不饱和的或芳族的环；R<sup>5</sup>任选地被1-5个J<sup>5</sup>基团取代；

[0020] L是C<sub>1-4</sub>烷基链，其中所述烷基链的至多2个亚甲基单元任选地被O、NR<sup>6</sup>、S、-C(O)-、-SO-或-SO<sub>2</sub>-替代；

[0021] R<sup>0</sup>是H或C<sub>1-6</sub>烷基，其中烷基链的1个亚甲基单元可以任选地被O、NH、N(C<sub>1-4</sub>烷基)或S替代；

[0022] R<sup>1</sup>是H或C<sub>1-6</sub>烷基；

[0023] R<sup>2</sup>是H、C<sub>1-6</sub>烷基、-(C<sub>2-6</sub>烷基)-Z或包含0-2个氮原子的4-8元环；其中所述环通过碳原子键合且任选地被1次出现的J<sup>2</sup>取代；

[0024] 或R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>与它们所连接的原子一起形成包含1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的4-8元杂环；其中所述杂环任选地被1次出现的J<sup>21</sup>取代；

[0025] J<sup>21</sup>是卤素、CN、C<sub>1-8</sub>脂族基团、-(X)<sub>t</sub>-CN或-(X)<sub>r</sub>-Z；其中所述C<sub>1-8</sub>脂族基团的至多2个亚甲基单元可以任选地被O、NR、S、P(O)、C(O)、S(O)或S(O)<sub>2</sub>替代；其中所述C<sub>1-8</sub>脂族基团任选地被卤素、CN或NO<sub>2</sub>取代；

[0026] X是C<sub>1-4</sub>烷基；

[0027] t、r和m各自独立地是0或1；

[0028] Z是-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>；

[0029] R<sup>3</sup>是H或C<sub>1-2</sub>烷基；

[0030]  $R^4$ 是H或 $C_1-C_6$ 烷基;

[0031] 或 $R^3$ 和 $R^4$ 与它们所连接的原子一起形成包含1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的4-8元杂环;其中所述环任选地被1次出现的 $J^2$ 取代;

[0032]  $R^6$ 是H或 $C_1-C_6$ 烷基;

[0033]  $J^2$ 独立地是 $NH_2$ 、 $NH$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团)、 $N$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团) $_2$ 、卤素、 $C_{1-4}$ 脂族基团、 $OH$ 、 $O$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团)、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $CO_2H$ 、 $CO$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团)、 $CO_2$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团)、 $O$  (卤代 $C_{1-4}$ 脂族基团)或卤代 $C_{1-4}$ 脂族基团;

[0034]  $J^5$ 是卤素、氧代、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $X^1-R$ 或 $-(X^1)_p-Q^4$ ;

[0035]  $X^1$ 是 $C_{1-10}$ 脂族基团;其中所述 $C_{1-10}$ 脂族基团的1-3个亚甲基单元任选地被 $-NR'$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $C(=NR')$ 、 $C(O)$ 、 $S(O)_2$ 或 $S(O)$ 替代;其中 $X^1$ 任选且独立地被1-4次出现的 $NH_2$ 、 $NH$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团)、 $N$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团) $_2$ 、卤素、 $C_{1-4}$ 脂族基团、 $OH$ 、 $O$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团)、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团)、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团)、 $C(O)N$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团) $_2$ 、 $SO$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团)、 $SO_2$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团)、 $SO_2NH$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团)、 $SO_2NH$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团)、 $NHC(O)$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团)、 $N$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团) $C(O)$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团)取代,其中所述 $C_{1-4}$ 脂族基团任选地被1-3次出现的卤素取代;

[0036]  $Q^4$ 是具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或不饱和单环或具有0-6个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元饱和或不饱和双环; $Q^4$ 各自任选地被1-5个 $J^{Q^4}$ 取代;

[0037]  $J^{Q^4}$ 是卤素、 $CN$ 或 $C_{1-4}$ 烷基,其中至多2个亚甲基单元任选地被 $O$ 、 $NR^*$ 、 $S$ 、 $C(O)$ 、 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ 替代;

[0038]  $R$ 是H或 $C_{1-4}$ 烷基,其中所述 $C_{1-4}$ 烷基任选地被1-4个卤素取代;

[0039]  $J^2$ 是卤素; $CN$ ;具有0-3个选自氧、氮或硫的杂原子的5-6元芳族或非芳族单环;或 $C_{1-10}$ 脂族基团,其中至多2个亚甲基单元任选地被 $O$ 、 $NR^*$ 、 $C(O)$ 、 $S$ 、 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ 替代;其中所述 $C_{1-10}$ 脂族基团任选地被1-3个卤素或 $CN$ 取代;且所述单环任选地被1-3次出现的卤素、 $CN$ 取代; $C_{3-6}$ 环烷基;包含0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元杂环基;或 $C_{1-4}$ 烷基,其中烷基链的至多1个亚甲基单元任选地被 $O$ 、 $NR^*$ 或 $S$ 替代;且其中所述 $C_{1-4}$ 烷基任选地被1-3个卤素取代;

[0040]  $q$ 是0、1或2;

[0041]  $p$ 是0或1;

[0042]  $R'$ 、 $R^*$ 和 $R^*$ 各自独立地是H、 $C_{1-4}$ 烷基或是不存在;其中所述 $C_{1-4}$ 烷基任选地被1-4个卤素取代。

[0043] 在一些实施方案中,

[0044]  $Y$ 是 $C_1-C_6$ 脂族链,其中烷基链的1个亚甲基单元任选地被 $C(O)$ 或 $-NR^0-$ 替代;且

[0045]  $R^5$ 是包含0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元单环完全饱和的、部分不

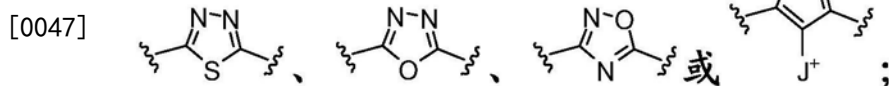
饱和的或芳族的环;或包含0-6个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环完全饱和的、部分不

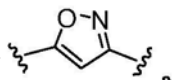
饱和的或芳族的环; $R^5$ 任选地被1-5个 $J^5$ 基团取代,条件是当环A是时,

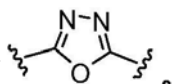
$p$ 是1;且 $R^5$ 是芳族的。

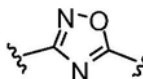


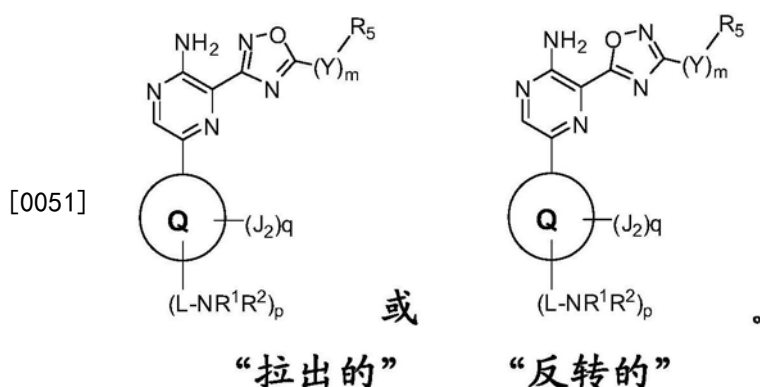
[0046] 在一些实施方案中,环A是5元杂芳基环,其选自

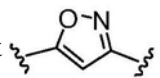


[0048] 在一些实施方案中,环A是  。

[0049] 在其他实施方案中,环A是  。

[0050] 应理解环A结构可以以两种不同方式与吡嗪环键合:拉出的和反转(倒转)的。例如,当环A是  时;应理解吡嗪环如下所示:



[0052] 类似地,当环A是  时,它也可以以两种方式与吡嗪环键合--如拉出的和反转的。在一些实施方案中,环A结构以拉出的方式键合。

[0053] 在其他实施方案中, $J^3$ 是H。

[0054] 在其他实施方案中,Y是 $C_{1-2}$ 烷基链,其中所述烷基链的1个亚甲基单元任选地被 $NR^0$ -替代。

[0055] 在一些实施方案中, $J^5$ 是 $C_{1-6}$ 脂族基团,其中至多2个亚甲基单元任选地被O或 $NR'$ 替代,其中 $R'$ 和 $R''$ 各自独立地是H或烷基;或 $R'$ 和 $R''$ 一起形成3-6元杂环; $NH_2$ 、 $NH$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团)、 $N$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团) $_2$ 、卤素、 $C_{1-4}$ 脂族基团、 $OH$ 、 $O$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团)、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $CO_2H$ 、 $CO$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团)、 $CO_2$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团)、 $O$  (卤代 $C_{1-4}$ 脂族基团) 或卤代 $C_{1-4}$ 脂族基团;

[0056] 在其他实施方案中, $J^2$ 是卤素、任选地被1-3个氟取代的 $C_{1-2}$ 烷基、 $CN$ 或 $C_{1-4}$ 烷基,其中至多2个亚甲基单元任选地被 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $C(O)$  或 $NR'$ 替代。

[0057] 在另一个实施方案中,

[0058] Y是 $NH$ ;

[0059]  $R^5$ 是具有0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环芳基或杂芳基环, $R^5$ 任选地与包含0-2个选自N,O或S的杂原子的5-6元芳族环稠合; $R^5$ 各自任选地被1-5个 $J^5$ 基团取代;

[0060] L是 $-C(O)-$ 或 $-SO_2-$ ;

[0061]  $R^1$ 是H或 $C_{1-6}$ 烷基;

[0062]  $R^2$ 是包含0-2个氮原子的 $-(C_2-C_6\text{烷基})-Z$ 或4-8元环;其中所述环通过碳原子键合且任选地被1次出现的 $J^Z$ 取代;

[0063] 或 $R^1$ 和 $R^2$ 与它们所连接的原子一起形成包含1-2个氮原子的4-8元杂环;其中所述杂环任选地被1次出现的 $J^{Z1}$ 取代;

[0064]  $J^{Z1}$ -是 $-(X)_t-CN$ 、 $C_1-C_6$ 烷基或 $-(X)_r-Z$ ;

[0065]  $R^3$ 是H或 $C_1-C_2$ 烷基;

[0066]  $R^4$ 是H或 $C_1-C_6$ 烷基;

[0067] 或 $R^3$ 和 $R^4$ 与它们所连接的原子一起形成包含1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的4-8元杂环;其中所述环任选地被1次出现的 $J^Z$ 取代;

[0068]  $J^5$ 是卤素、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $O$  (卤代 $C_{1-4}$ 脂族基团)、卤代 $C_{1-4}$ 脂族基团或 $C_{1-6}$ 脂族基团,其中至多2个亚甲基单元任选地被 $C(O)$ 、 $O$ 或 $NR'$ 替代;且

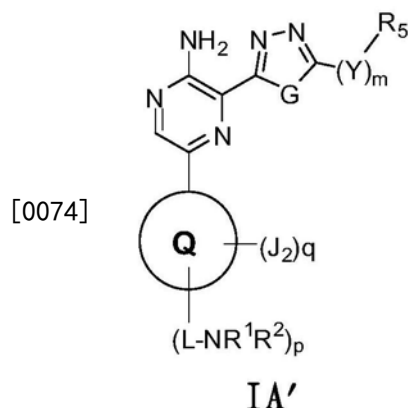
[0069]  $J^2$ 是卤素、任选地被1-3个氟取代的 $C_1-C_2$ 烷基或 $CN$ 。

[0070] 根据另一个实施方案, $L$ 是 $-C(O)-$ , $m$ 是0, $R^1$ 和 $R^2$ 与它们所连接的原子一起形成包含1-2个氮原子的4-8元杂环。在一些实施方案中,所述杂环基是吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚烷基或1,4-二氮杂环庚烷基。

[0071] 根据另一个实施方案, $m$ 是0, $q$ 是0, $-L-NR^1R^2$ 是 $C(O)$ 吡咯烷基、 $C(O)$ 哌啶基、 $C(O)$ 哌嗪基、 $C(O)$ 氮杂环庚烷基、 $C(O)$ 1,4-二氮杂环庚烷基、 $C(O)NH$ -哌啶基、 $C(O)NHCH_2CH_2$ -吡咯烷基、 $C(O)NHCH_2CH_2$ -哌啶基、 $CON(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,其中所述吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚烷基或1,4-二氮杂环庚烷基任选地被 $C_{1-4}$ 烷基或 $N(C_{1-4}\text{烷基})_2$ 取代。

[0072] 根据另一个实施方案, $J^2$ 是卤素; $CN$ ;苯基;噁唑基;或 $C_{1-6}$ 脂族基团,其中至多2个亚甲基单元任选地被 $O$ 、 $NR''$ 、 $C(O)$ 、 $S$ 、 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ 替代;所述 $C_{1-6}$ 脂族基团任选地被1-3个氟或 $CN$ 取代。

[0073] 另一个实施方案提供了式IA'的化合物:



[0075] 或其药学上可接受的盐;其中

[0076]  $Y$ 是 $C_1-C_4$ 烷基链,其中所述烷基链的1个亚甲基单元任选地被 $-NR^0-$ 替代;

[0077]  $G$ 是 $O$ 或 $S$ ;

[0078]  $Q$ 是包含0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环芳族环;或包含0-6个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环芳族环;

[0079]  $R^5$ 是包含0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元单环完全饱和的、部分不饱和的或芳族的环;或包含0-6个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环完全饱和

的、部分不饱和的或芳族的环; $R^5$ 任选地被1-5个 $J^5$ 基团取代;

[0080] L是 $C_{1-4}$ 烷基链,其中所述烷基链的至多2个亚甲基单元任选地被 O、 $NR^6$ 、S、-C(O)-、-SO-或-SO<sub>2</sub>-替代;

[0081]  $R^0$ 是H或 $C_{1-6}$ 烷基;

[0082]  $R^1$ 是H或 $C_{1-6}$ 烷基;

[0083]  $R^2$ 是H、 $C_{1-6}$ 烷基、-( $C_{2-6}$ 烷基)-Z或包含0-2个氮原子的4-8元环;其中所述环通过碳原子键合且任选地被1次出现的 $J^Z$ 取代;

[0084] 或 $R^1$ 和 $R^2$ 与它们所连接的原子一起形成包含1-2个选自氮、硫或氧的杂原子的4-8元杂环;其中所述杂环任选地被1次出现的 $J^{Z1}$ 取代;

[0085]  $J^{Z1}$ 是-(X)<sub>t</sub>-CN、 $C_{1-6}$ 烷基或-(X)<sub>r</sub>-Z;

[0086] X是 $C_{1-4}$ 烷基;

[0087] t、r和m各自独立地是0或1;

[0088] Z是- $NR^3R^4$ ;

[0089]  $R^3$ 是H或 $C_{1-2}$ 烷基;

[0090]  $R^4$ 是H或 $C_{1-6}$ 烷基;

[0091] 或 $R^3$ 和 $R^4$ 与它们所连接的原子一起形成包含1-2个氮原子的4-8元杂环;其中所述环任选地被1次出现的 $J^Z$ 取代;

[0092]  $R^6$ 是H或 $C_{1-6}$ 烷基;

[0093]  $J^Z$ 独立地是NH<sub>2</sub>、NH( $C_{1-4}$ 脂族基团)、N( $C_{1-4}$ 脂族基团)<sub>2</sub>、卤素、 $C_{1-4}$ 脂族基团、OH、O( $C_{1-4}$ 脂族基团)、NO<sub>2</sub>、CN、CO<sub>2</sub>H、CO( $C_{1-4}$ 脂族基团)、CO<sub>2</sub>( $C_{1-4}$ 脂族基团)、O(卤代 $C_{1-4}$ 脂族基团)或卤代 $C_{1-4}$ 脂族基团;

[0094]  $J^5$ 是卤素、氧代、CN、NO<sub>2</sub>、 $X^1$ -R或-( $X^1$ )<sub>p</sub>- $Q^4$ ;

[0095]  $X^1$ 是 $C_{1-10}$ 脂族基团;其中所述 $C_{1-10}$ 脂族基团的1-3个亚甲基单元任选地被-NR'-、-O-、-S-、C(O)、S(O)<sub>2</sub>或S(O)替代;其中 $X^1$ 任选且独立地被1-4次出现的NH<sub>2</sub>、NH( $C_{1-4}$ 脂族基团)、N( $C_{1-4}$ 脂族基团)<sub>2</sub>、卤素、 $C_{1-4}$ 脂族基团、OH、O( $C_{1-4}$ 脂族基团)、NO<sub>2</sub>、CN、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>( $C_{1-4}$ 脂族基团)、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH( $C_{1-4}$ 脂族基团)、C(O)N( $C_{1-4}$ 脂族基团)<sub>2</sub>、SO( $C_{1-4}$ 脂族基团)、SO<sub>2</sub>( $C_{1-4}$ 脂族基团)、SO<sub>2</sub>NH( $C_{1-4}$ 脂族基团)、SO<sub>2</sub>NH( $C_{1-4}$ 脂族基团)、NHC(O)( $C_{1-4}$ 脂族基团)、N( $C_{1-4}$ 脂族基团)C(O)( $C_{1-4}$ 脂族基团)取代,其中所述 $C_{1-4}$ 脂族基团任选地被1-3次出现的卤素取代;

[0096]  $Q^4$ 是具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或不饱和单环或具有0-6个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元饱和或不饱和双环; $Q^4$ 各自任选地被1-5个 $J^{Q4}$ 取代;

[0097]  $J^{Q4}$ 是卤素、CN或 $C_{1-4}$ 烷基,其中至多2个亚甲基单元任选地被O、NR\*、S、C(O)、S(O)或S(O)<sub>2</sub>替代;

[0098] R是H或 $C_{1-4}$ 烷基,其中所述 $C_{1-4}$ 烷基是任选地被1-4个卤素取代;

[0099]  $J^2$ 是卤素;CN;具有0-3个选自氧、氮或硫的杂原子的5-6元芳族或非芳族单环;或 $C_{1-10}$ 脂族基团,其中至多2个亚甲基单元任选地被O、NR''、C(O)、S、S(O)或S(O)<sub>2</sub>替代;其中所述 $C_{1-10}$ 脂族基团任选地被1-3个卤素或CN取代;且所述单环任选地被1-3个卤素取代;CN; $C_{3-6}$ 环烷基;包含0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元杂环基;或 $C_{1-4}$ 烷基,其中烷基链的至多1个亚甲基单元任选地被O、NR''或S替代;

[0100] R'、R''和R\*各自独立地是H、C<sub>1-4</sub>烷基或是不存在；其中所述C<sub>1-4</sub>烷基任选地被1-4个卤素取代。

[0101] q是0、1或2；

[0102] p是0或1。

[0103] 在一些实施方案中，J<sup>5</sup>是卤素、NO<sub>2</sub>、CN、O（卤代C<sub>1-4</sub>脂族基团）、卤代C<sub>1-4</sub>脂族基团或C<sub>1-6</sub>脂族基团，其中至多2个亚甲基单元任选地被C(O)、O或NR'替代。在其他实施方案中，J<sup>5</sup>是卤素、CN、苯基、噁唑基或C<sub>1-6</sub>脂族基团，其中至多2个亚甲基单元任选地被O、NR'、C(O)、S、S(O)或S(O)<sub>2</sub>替代；所述C<sub>1-6</sub>脂族基团任选地被1-3个氟或CN取代。

[0104] 在其他实施方案中，J<sup>2</sup>是卤素；CN；苯基；噁唑基；或C<sub>1-6</sub>脂族基团，其中至多2个亚甲基单元任选地被O、NR''、C(O)、S、S(O)或S(O)<sub>2</sub>替代；所述C<sub>1-6</sub>脂族基团任选地被1-3个氟或CN取代。

[0105] 在一些实施方案中，Y是C<sub>1-2</sub>烷基链，其中所述烷基链的1个亚甲基单元任选地被NR<sup>0</sup>替代。

[0106] 在一些实施方案中，p是0，Q是苯基、吡啶基、吡啶基、萘基或苯并噻吩基或喹啉基。在一些实施方案中，Q是苯基、吡啶基、吡啶基或喹啉基。在一些实施方案中，Q是苯基或吡啶基。在一些实施方案中，Q是苯基。在其他实施方案中，Q是吡啶基。

[0107] J<sup>2</sup>是-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或哌嗪基。

[0108] 权利要求19的化合物，其中Q在邻位、对位或邻位和对位两个位置上被取代。

[0109] 权利要求19的化合物，其中Q在对位上被J<sup>2</sup>取代，其中J<sup>2</sup>是C<sub>1-6</sub>脂族基团，其中与环Q键合的亚甲基被-SO<sub>2</sub>-替代。

[0110] 权利要求19的化合物，其中的至少1个以上亚甲基单元C<sub>1-6</sub>脂族基团任选地被选自O、NR''和S的杂原子替代。

[0111] 权利要求19的化合物，其中Q在对位上被-SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>烷基)、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>烷基)N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、C(O)N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、C(O)(1,4-二氮杂环庚烷基)、CO(氮杂环庚烷基)、C(O)(哌嗪基)或C(O)(哌啶基)取代。

[0112] 权利要求21的化合物，其中C<sub>1-6</sub>脂族基团的至少1个以上亚甲基单元任选地被选自O、NR''和S的杂原子替代。

[0113] 在一些实施方案中，Q任选地在邻位被1个取代，其中J<sup>2</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基、NH<sub>2</sub>、NHC(O)CH<sub>3</sub>、O(C<sub>1-4</sub>烷基)、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CN、CN、CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、OH、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、-CH=CHF、NHC(O)CH<sub>3</sub>、COCH<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、SCH<sub>3</sub>、SOCH<sub>3</sub>、SOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C≡CH、噁唑基或苯基。在一些实施方案中，J<sup>2</sup>在邻位被CH<sub>2</sub>OH、CHF<sub>2</sub>、S(O)CH<sub>3</sub>或S(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>取代。

[0114] 在其他实施方案中，Q任选地在邻位被J<sup>2</sup>取代，其中J<sup>2</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基、-C≡C-(C<sub>1-4</sub>烷基)、CH=CH<sub>2</sub>、CH=CHF、O(C<sub>1-4</sub>烷基)、NH(C<sub>1-4</sub>烷基)、N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、-(C<sub>1-4</sub>烷基)OH、-(C<sub>1-4</sub>烷基)O(C<sub>1-4</sub>烷基)、-(C<sub>1-4</sub>烷基)NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1-4</sub>烷基)NH(C<sub>1-4</sub>烷基)、-(C<sub>1-4</sub>烷基)N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、-(C<sub>1-4</sub>烷基)CN、CO(C<sub>1-4</sub>烷基)、CON(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、C(O)O(C<sub>1-4</sub>烷基)、S(C<sub>1-4</sub>烷基)、-S-(C<sub>1-4</sub>烷基)NH<sub>2</sub>、S(O)(C<sub>1-4</sub>烷基)NH<sub>2</sub>、S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>烷基)OH、S(O)(C<sub>1-4</sub>烷基)NHC(O)O(叔丁基)、NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>烷基)、卤素或CN。

[0115] 在一些实施方案中，J<sup>2</sup>是CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、SCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C≡CCH<sub>3</sub>、卤素、CN、CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CN、S(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、C(O)OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、S(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBOC、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、

NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH=CHF、CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、CH=CH<sub>2</sub>、SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>或-CH=CH。

[0116] 在其他实施方案中,Q任选地在对位被J<sup>2</sup>取代,其中J<sup>2</sup>是-SO<sub>2</sub> (C<sub>1-4</sub>烷基)、-SO<sub>2</sub> (C<sub>3-6</sub>环烷基)、-SO<sub>2</sub> (3-6元杂环基)、-SO<sub>2</sub> (C<sub>1-4</sub>烷基) N (C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C (O) (C<sub>1-4</sub>烷基)、-(C<sub>1-4</sub>烷基) N (C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>或-NHC (O) (C<sub>1-4</sub>烷基)。

[0117] 在一些实施方案中,所述3-6元杂环基是四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基。

[0118] 在其他实施方案中,Q任选地在间位被J<sup>2</sup>取代,其中J<sup>2</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、卤素、卤代C<sub>1-4</sub>烷基、卤代C<sub>1-4</sub>烷氧基、CN、SO<sub>2</sub> (C<sub>1-4</sub>烷基)、NHSO<sub>2</sub> (C<sub>1-4</sub>烷基)、C (O) (C<sub>1-4</sub>烷基)、C (O) NH<sub>2</sub>、NHC (O) (C<sub>1-4</sub>烷基)、-(C<sub>1-4</sub>烷基)-OH、-(C<sub>1-4</sub>烷基)-O (C<sub>1-4</sub>烷基)、-(C<sub>1-4</sub>烷基)-NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1-4</sub>烷基)-N (C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>或-(C<sub>1-4</sub>烷基) NH (C<sub>1-4</sub>烷基)。

[0119] 在一些实施方案中,Q是萘基或苯并噻吩基。

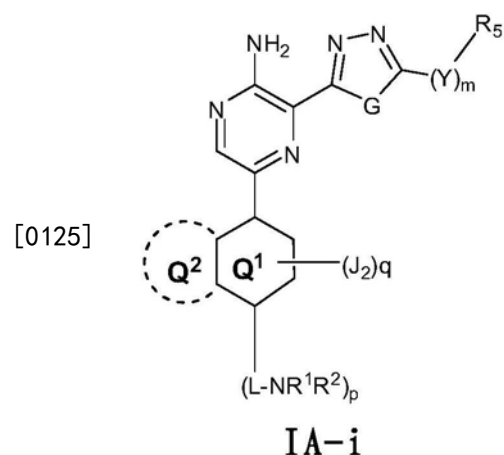
[0120] 在另一个实施方案中,Q是吡啶基。在一些实施方案中,Q在邻位被一个J<sup>2</sup>取代,其中J<sup>2</sup>是CN。

[0121] 在一些实施方案中,Q任选地被一个或两个J<sup>2</sup>取代,其中J<sup>2</sup>是C<sub>1-6</sub>脂族基团,其中至多2个亚甲基单元任选地被O或NR<sup>0</sup>替代。

[0122] 在一些实施方案中,J<sup>2</sup>是-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或哌嗪基。

[0123] 在另一个实施方案中,p是1。在一些实施方案中,Q是苯基、吡啶基或萘基。在一些实施方案中,所述吡啶基是3-吡啶基或4-吡啶基。在其他实施方案中,Q是苯基。

[0124] 在一些实施方案中,Q包括Q<sup>1</sup>且任选地Q<sup>1</sup>如式IA-i所示,其中 Q<sup>1</sup>是6元环且-LNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>如下所示取代在对位上:



[0126] 在一些实施方案中,J<sup>5</sup>是卤素、NO<sub>2</sub>、CN、O (卤代C<sub>1-4</sub>脂族基团)、卤代C<sub>1-4</sub>脂族基团或C<sub>1-6</sub>脂族基团,其中至多2个亚甲基单元任选地被 C (O)、O或NR<sup>0</sup>替代。

[0127] 在一些实施方案中,Q<sup>1</sup>是苯基或吡啶基。在其他实施方案中,Q<sup>1</sup>-Q<sup>2</sup>是萘基。

[0128] 在一些实施方案中,Y是C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基链,其中所述烷基链的1个亚甲基单元任选地被NR<sup>0</sup>替代。

[0129] 在其他实施方案中,L是-C (O)-或-SO<sub>2</sub>-。

[0130] 在其他实施方案中,R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>与它们所连接的原子一起形成包含1-2个选自氮、硫或氧的杂原子的4-8元杂环。在一些实施方案中,所述杂环选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、1,4-二氮杂环庚烷基或1,4-氧杂氮杂环庚烷基。在其他实施方案中,R<sup>1</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

在一些实施方案中,所述杂环任选地被卤素、CN、C<sub>1-6</sub>脂族基团、卤代 C<sub>1-6</sub>脂族基团、-C(O)O(C<sub>1-6</sub>脂族基团)、C(O)H、C(O)(C<sub>1-6</sub>脂族基团)、P(O)(OC<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-6</sub>脂族基团)或N(C<sub>1-6</sub>脂族基团)<sub>2</sub>取代。

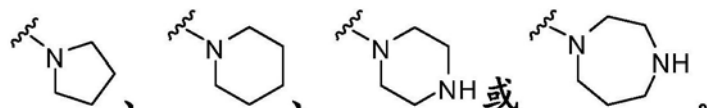
[0131] 在一些实施方案中,R<sup>2</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。在其他实施方案中,R<sup>2</sup>是-(C<sub>2-6</sub>烷基)-Z。

[0132] 根据另一个实施方案,m是0。

[0133] 根据另一个实施方案,q是0。

[0134] 在一些实施方案中,L是-C(O)-。

[0135] 在一些实施方案中,R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>与它们所连接的原子一起形成包含1-2个氮原子的4-8元杂环。在一些实施方案中,所述杂环选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚烷基或1,4-二氮杂环庚烷基。在其他实施方案中,所述杂环选自



[0136] 在一些实施方案中,t是1。在其他实施方案中,t是0。

[0137] 在其他实施方案中,R<sup>1</sup>是H或C<sub>1-6</sub>烷基;R<sup>2</sup>是-(C<sub>2-6</sub>烷基)-Z。在一些实施方案中,R<sup>1</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。在一些实施方案中,Z是-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>,其中R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>均为C<sub>1-2</sub>烷基。在其他实施方案中,R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>与它们所连接的原子一起形成选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚烷基或1,4-二氮杂环庚烷基的环。在一些实施方案中,所述环是吡咯烷基或哌啶基。

[0138] 在一些实施方案中,所述环任选地被1个J<sup>Z1</sup>取代。在一些实施方案中,J<sup>Z1</sup>是(X)<sub>r</sub>-Z。在其他实施方案中,J<sup>Z1</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基或N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>。

[0139] 在一个实施方案中,p是0、q是0,-L-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>是C(O)吡咯烷基、C(O)哌啶基、C(O)哌嗪基、C(O)氮杂环庚烷基、C(O)1,4-二氮杂环庚烷基、C(O)NH-哌啶基、C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-吡咯烷基、C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-哌啶基、CON(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,其中所述吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚烷基或1,4-二氮杂环庚烷基是任选地被C<sub>1-4</sub>烷基或N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>取代。在一个实施方案中,-L-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>是C(O)1,4-二氮杂环庚烷基。

[0140] 根据另一个方面,m是0。在一些实施方案中,R<sup>5</sup>是噻吩基、噻唑基、呋喃基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡啶酮基、吡啶基、四氢吡啶基、四氢异喹啉基、1,4-二氮杂环庚烷基、氮杂双环[2.2.1]庚烷基或苯基。在其他实施方案中,R<sup>5</sup>是苯基、哌啶基或噻吩基。在一些实施方案中,Q任选地在对位被-SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>烷基)、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>烷基)N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、C(O)N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、C(O)(1,4-二氮杂环庚烷基)、C(O)(哌嗪基)或C(O)(哌啶基)取代。

[0141] 根据另一个方面,R<sup>5</sup>是苯基。在一些实施方案中,R<sup>5</sup>任选地被1-2个J<sup>5</sup>基团取代,其中J<sup>5</sup>选自卤素、CN、NO<sub>2</sub>、X<sup>1</sup>-R或-(X<sup>1</sup>)<sub>p</sub>-Q<sup>4</sup>;p是0-1;X<sup>1</sup>是C<sub>1-10</sub>脂族基团,其中所述C<sub>1-6</sub>脂族基团的1-3个亚甲基单元任选地被-NR'-、-O-、-S-、C(=NH)-、C(O)、S(O)<sub>2</sub>或S(O)替代;R是H;Q<sup>4</sup>是包含0-2个选自O或N的杂原子的3-6元单环,其中X<sup>1</sup>任选地被1-3次出现的卤素或CN取代。

[0142] 在其他实施方案中,J<sup>5</sup>是C<sub>1-10</sub>脂族链,其中X<sup>1</sup>的1-2个亚甲基单元被-O-或-NR'-替代。

[0143] 根据另一个方面,R<sup>5</sup>是任选地被NH<sub>2</sub>或-(C<sub>1-4</sub>烷基)NH<sub>2</sub>取代的哌啶基。根据另一个方面,R<sup>5</sup>是任选地被CN、C<sub>1-6</sub>烷基、-(C<sub>1-4</sub>烷基)NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1-4</sub>烷基)NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-(C<sub>1-4</sub>烷基)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、O(C<sub>1-6</sub>烷基)、吡咯烷基取代的噻吩基,其中所述烷基任选地被1-3个卤素取代。

[0144] 在一些实施方案中,  $Q^4$  是任选地被取代的3-6元环烷基环。在其他实施方案中,  $Q^4$  是任选地被取代的3-6元杂环, 所述3-6元杂环选自吡咯烷基、氮杂环丁烷基或噻吩基。

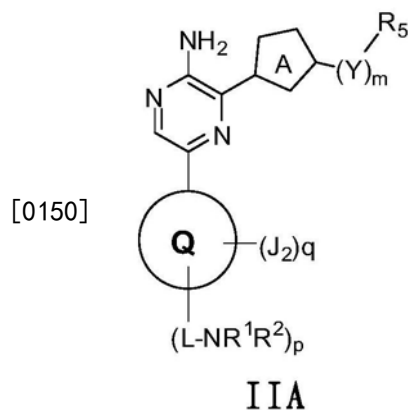
[0145] 在一些实施方案中,  $J^5$  是卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-CH=CH_2$ 、 $OH$ 、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $NH_2$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2OH$ 、 $CH(CH_3)NHCH_3$ 、 $C(CH_3)_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2NHCH_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)NH_2$ 、 $CH(CH_3)NHC(O)O(CH_3)_3$ 、 $CH_2NHC(CH_3)_2$ 、 $CH_2NHCH_2CHF_2$ 、 $CH_2NHCH_2CH(CH_3)OH$ 、 $CH_2NHCH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $CH_2NHCH_2CH(OH)-$ 环丙基、 $CH_2NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $CH_2NHCH(CH_2CH_3)_3$ 、 $CH_2NHCH_3$ 、 $CH_2NHCH_2CH_3$ 、 $CH_2NHCH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2NH-$ 环丙基、 $CH_2NHCH_2CH_2OH$ 、 $CH_2NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ 、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、 $CF_3$ 、 $C(=NH)NH_2$ 、 $C(=NH)NH(CH_3)$ 、噻吩基、 $CH_2NH-$ 环丙基、 $CH_2NH(CH_2OH)_3$ 、 $OCH_2CH_2OH$ 、 $OCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $OCH_2CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$ 、 $CH_2NHC(O)O(CH_3)_3$ 或 $CH_2OC(O)CH_3$ 。

[0146] 根据另一个方面,  $m$  是1。

[0147] 在一些实施方案中,  $R^5$  是H。

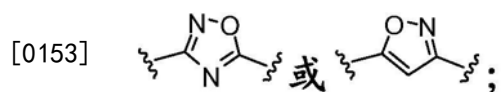
[0148] 在一些实施方案中,  $Y$  是 $-NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $C(O)NH$ 、 $C(O)NHCH_2$ 、 $C(O)-$ 、 $-NHCH(CH_3)-$ 或 $-N(CH_3)CH_2-$ ;  $R^5$  是苯基。在一些实施方案中,  $R^5$  任选地被卤素或 $C_{1-4}$ 烷基取代, 其中至多1个亚甲基单元任选地被O、 $NR'$ 或S替代。

[0149] 另一个实施方案提供了式I IA的化合物:



[0151] 或其药学上可接受的盐; 其中

[0152] 环A是5元杂芳基环, 其选自



[0154]  $Y$  是 $C_{1-4}$ 烷基链, 其中所述烷基链的1个亚甲基单元任选地被 $-NR^0-$ 替代;

[0155]  $Q$  是包含0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环芳族环; 或包含0-6个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环芳族环;

[0156]  $R^5$  是具有0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环芳基或杂芳基环,  $R^5$  任选地与包含0-2个选自N、O或S的杂原子的5-6元芳族环耦合;  $R^5$  各自任选地被1-5个 $J^5$ 基团取代;

[0157]  $L$  是 $-C(O)-$ 或 $-SO_2-$ ;

[0158]  $R^1$  是H或 $C_{1-6}$ 烷基;

[0159]  $R^0$  是H或 $C_{1-6}$ 烷基;

[0160]  $R^2$  是 $C_{1-6}$ 烷基、 $-(C_{2-6}烷基)-Z$ 或包含0-2个氮原子的4-8元环; 其中所述环通过碳

原子键合且任选地被1次出现的 $J^Z$ 取代；

[0161] 或 $R^1$ 和 $R^2$ 与它们所连接的原子一起形成包含1-2个选自氮、硫或氧的杂原子的4-8元杂环；其中所述杂环任选地被1次出现的 $J^{Z1}$ 取代；

[0162]  $J^{Z1}$ 是 $(X)_t-CN$ 、 $C_1-C_6$ 烷基或 $-(X)_r-Z$ ；

[0163] X是 $C_1-C_4$ 烷基；

[0164] t、r和m各自独立地是0或1；

[0165] Z是 $-NR^3R^4$ ；

[0166]  $R^3$ 是H或 $C_1-C_2$ 烷基；

[0167]  $R^4$ 是H或 $C_1-C_6$ 烷基；

[0168] 或 $R^3$ 和 $R^4$ 与它们所连接的原子一起形成包含1-2个氮原子的4-8元杂环；其中所述环任选地被1次出现的 $J^Z$ 取代；

[0169]  $J^Z$ 是 $NH_2$ 、 $NH$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团)、 $N$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团) $_2$ 、卤素、 $C_{1-4}$ 脂族基团、 $OH$ 、 $O$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团)、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $CO_2H$ 、 $CO$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团)、 $CO_2$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团)、 $O$  (卤代 $C_{1-4}$ 脂族基团) 或卤代 $C_{1-4}$ 脂族基团；

[0170]  $J^5$ 是卤素、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $O$  (卤代 $C_{1-4}$ 脂族基团)、卤代 $C_{1-4}$ 脂族基团或  $C_{1-6}$ 脂族基团，其中至多2个亚甲基单元任选地被 $C(O)$ 、 $O$ 或 $NR'$ 替代；

[0171]  $J^2$ 是卤素； $CN$ ；苯基；噁唑基；或 $C_{1-6}$ 脂族基团，其中至多2个亚甲基单元任选地被 $O$ 、 $NR''$ 、 $C(O)$ 、 $S$ 、 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ 替代；所述 $C_{1-6}$ 脂族基团任选地被1-3个氟或 $CN$ 取代；

[0172]  $R'$ 和 $R''$ 各自独立地是H或 $C_1-C_4$ 烷基；

[0173] q是0、1或2；

[0174] p是0或1。

[0175] 在一些实施方案中，Q是苯基或吡啶基。

[0176] 在其他实施方案中，Y是 $C_1-C_2$ 烷基链，其中所述烷基链的1个亚甲基单元任选地被 $NR^0$ 替代。

[0177] 另一个实施方案提供了来自表IIA-2的化合物：

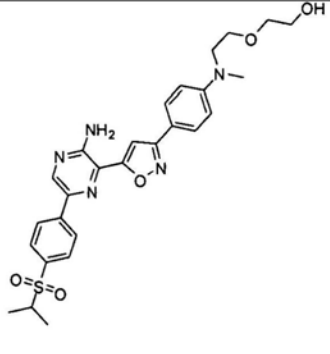
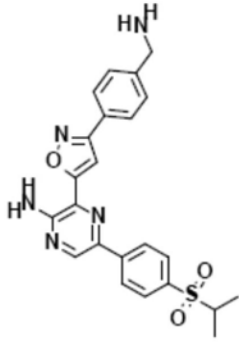
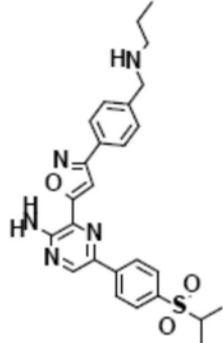
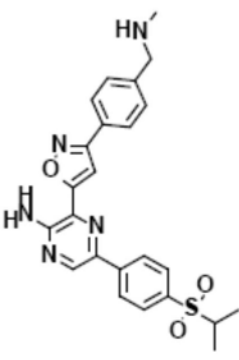
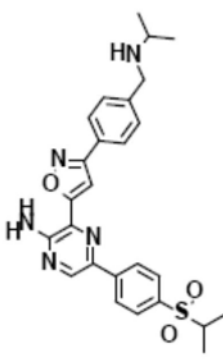
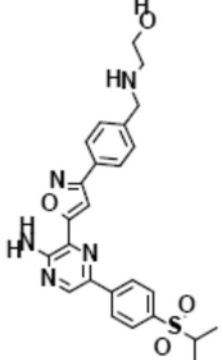
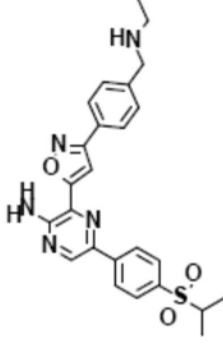
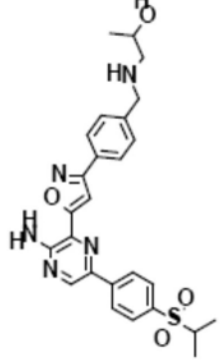
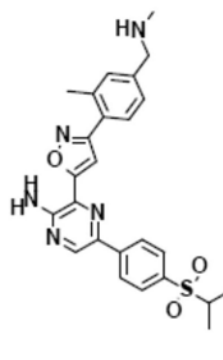
[0178] 表IIA-2

[0179]

IIA-1	IIA-2	IIA-3



[0180]

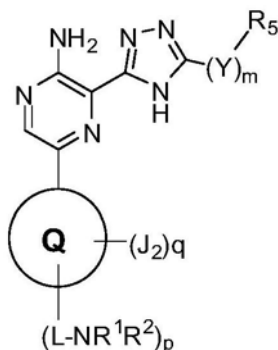
		
IIA-4	IIA-5	IIA-6
		
IIA-7	IIA-8	IIA-9
		
IIA-10	IIA-11	IIA-12

[0181]

IIA-13	IIA-14	IIA-15
IIA-16		

[0182] 另一个实施方案提供了式IIIA的化合物:

[0183]



IIIA

[0184] 或其药学上可接受的盐;其中

[0185] Y是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基链,其中所述烷基链的1个亚甲基单元任选地被 -NR<sup>0</sup>-替代;

[0186] Q是苯基或吡啶基;

[0187] R<sup>5</sup>是具有0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环芳基或杂芳基环,R<sup>5</sup>任选地与包含0-2个选自N、O或S的杂原子的5-6元芳族环稠合;R<sup>5</sup>各自任选地被1-5个J<sup>5</sup>基团取代;[0188] L是-C(O)-或-SO<sub>2</sub>-;[0189] R<sup>1</sup>是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;[0190] R<sup>0</sup>是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;[0191] R<sup>2</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基)-Z或包含0-2个氮原子的4-8元环;其中所述环通过碳

原子键合且任选地被1次出现的 $J^Z$ 取代；

[0192] 或 $R^1$ 和 $R^2$ 与它们所连接的原子一起形成包含1-2个选自氮、硫或氧的杂原子的4-8元杂环；其中所述杂环任选地被1次出现的 $J^{Z1}$ 取代；

[0193]  $J^{Z1}$ 是 $-(X)_t-CN$ 、 $C_1-C_6$ 烷基或 $-(X)_r-Z$ ；

[0194]  $X$ 是 $C_1-C_4$ 烷基；

[0195]  $t$ 、 $r$ 和 $m$ 各自独立地是0或1；

[0196]  $Z$ 是 $-NR^3R^4$ ；

[0197]  $R^3$ 是H或 $C_1-C_2$ 烷基；

[0198]  $R^4$ 是H或 $C_1-C_6$ 烷基；

[0199] 或 $R^3$ 和 $R^4$ 与它们所连接的原子一起形成包含1-2个氮原子的4-8元杂环；其中所述环任选地被1次出现的 $J^Z$ 取代；

[0200]  $J^Z$ 是 $NH_2$ 、 $NH$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团)、 $N$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团) $_2$ 、卤素、 $C_{1-4}$ 脂族基团、 $OH$ 、 $O$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团)、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $CO_2H$ 、 $CO$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团)、 $CO_2$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团)、 $O$  (卤代 $C_{1-4}$ 脂族基团) 或卤代 $C_{1-4}$ 脂族基团；

[0201]  $J^5$ 是卤素、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $O$  (卤代 $C_{1-4}$ 脂族基团)、卤代 $C_{1-4}$ 脂族基团或  $C_{1-6}$ 脂族基团，其中至多2个亚甲基单元任选地被 $C(O)$ 、 $O$ 或 $NR'$ 替代；

[0202]  $J^2$ 是卤素； $CN$ ；苯基；噁唑基；或 $C_{1-6}$ 脂族基团，其中至多2个亚甲基单元任选地被 $O$ 、 $NR''$ 、 $C(O)$ 、 $S$ 、 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ 替代；所述 $C_{1-6}$ 脂族基团任选地被1-3个氟或 $CN$ 取代；

[0203]  $R'$ 和 $R''$ 各自独立地是H或 $C_1-C_4$ 烷基；

[0204]  $q$ 是0、1或2；

[0205]  $p$ 是0或1。

[0206] 在一些实施方案中， $Y$ 是 $C_1-C_2$ 烷基链，其中所述烷基链的1个亚甲基单元任选地被 $NR^0$ 替代。

[0207] 在其他实施方案中， $p$ 是0， $Q$ 是吡啶基。在一些实施方案中， $m$ 是0。

[0208] 在其他实施方案中， $R^5$ 是苯基或噻吩基。在一些实施方案中， $R^5$ 是任选地被1次出现的 $NH_2$ 、 $C_1-C_4$ 烷基或 $CH_2NH_2$ 取代的苯基。

[0209] 另一个实施方案提供了选自表IIIIA的化合物：

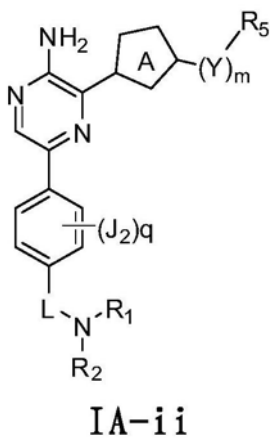
[0210] 表IIIIA

[0211]

IIIA-1	IIIA-2	IIIA-3
IIIA-4	IIIA-5	IIIA-6
	IA-3	

[0212] 另一个方面提供了式IA-ii的化合物:

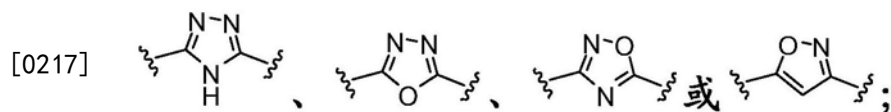
[0213]



[0214] 或其药学上可接受的盐;其中

[0215] Y是NH;

[0216] 环A是5元杂芳基环,其选自



[0218]  $R^5$ 是具有0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环芳基或杂芳基环, $R^5$ 任选地与包含0-2个选自N、O或S的杂原子的5-6元芳族环稠合; $R^5$ 各自任选地被1-5个 $J^5$ 基团取代;

[0219] L是-C(O)-或-SO<sub>2</sub>-;

[0220]  $R^1$ 是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0221]  $R^2$ 是-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基)-Z或包含0-2个氮原子的4-8元环;其中所述环通过碳原子键合且任选地被1次出现的 $J^2$ 取代;

[0222] 或 $R^1$ 和 $R^2$ 与它们所连接的原子一起形成包含1-2个氮原子的4-8元杂环;其中所述杂环任选地被1次出现的 $J^{21}$ 取代;

[0223]  $J^{21}$ 是-(X)<sub>t</sub>-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或-(X)<sub>r</sub>-Z;

[0224] X是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

[0225] t、r和m各自独立地是0或1;

[0226] Z是-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;

[0227]  $R^3$ 是H或C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基;

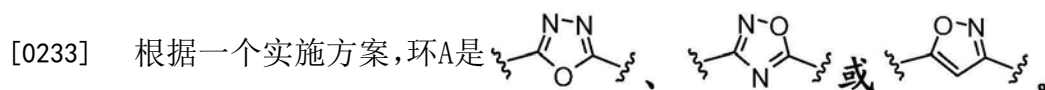
[0228]  $R^4$ 是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0229] 或 $R^3$ 和 $R^4$ 与它们所连接的原子一起形成包含1-2个氮原子的4-8元杂环;其中所述环任选地被1次出现的 $J^2$ 取代;

[0230]  $J^2$ 、 $J^1$ 和 $J^5$ 各自独立地是NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>脂族基团)、N(C<sub>1-4</sub>脂族基团)<sub>2</sub>、卤素、C<sub>1-4</sub>脂族基团、OH、O(C<sub>1-4</sub>脂族基团)、NO<sub>2</sub>、CN、CO<sub>2</sub>H、CO(C<sub>1-4</sub>脂族基团)、CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>脂族基团)、O(卤代C<sub>1-4</sub>脂族基团)或卤代C<sub>1-4</sub>脂族基团;

[0231]  $J^2$ 是卤素、任选地被1-3个氟取代的C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基或CN;

[0232] q是0、1或2。

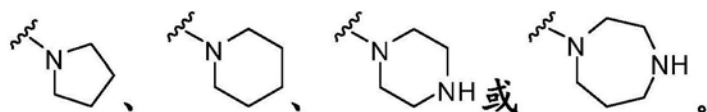


[0234] 根据另一个实施方案,m是0。

[0235] 根据另一个实施方案,q是0。

[0236] 在一些实施方案中,L是-C(O)-。

[0237] 在一些实施方案中, $R^1$ 和 $R^2$ 与它们所连接的原子一起形成包含1-2个氮原子的4-8元杂环。在一些实施方案中,所述杂环选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚烷基或1,4-二氮杂环庚烷基。在其他实施方案中,所述杂环选自



[0238] 在一些实施方案中,  $t$  是 1。在其他实施方案中,  $t$  是 0。

[0239] 在其他实施方案中,  $R^1$  是 H 或  $C_1$ - $C_6$  烷基;  $R^2$  是  $-(C_2-C_6 \text{ 烷基})-Z$ 。在一些实施方案中,  $R^1$  是  $C_1$ - $C_6$  烷基。在一些实施方案中,  $Z$  是  $-NR^3R^4$ , 其中  $R^3$  和  $R^4$  均为  $C_1$ - $C_2$  烷基。在其他实施方案中,  $R^3$  和  $R^4$  与它们所连接的原子一起形成选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚烷基或 1,4-二氮杂环庚烷基的环。在一些实施方案中, 所述环是吡咯烷基或哌啶基。

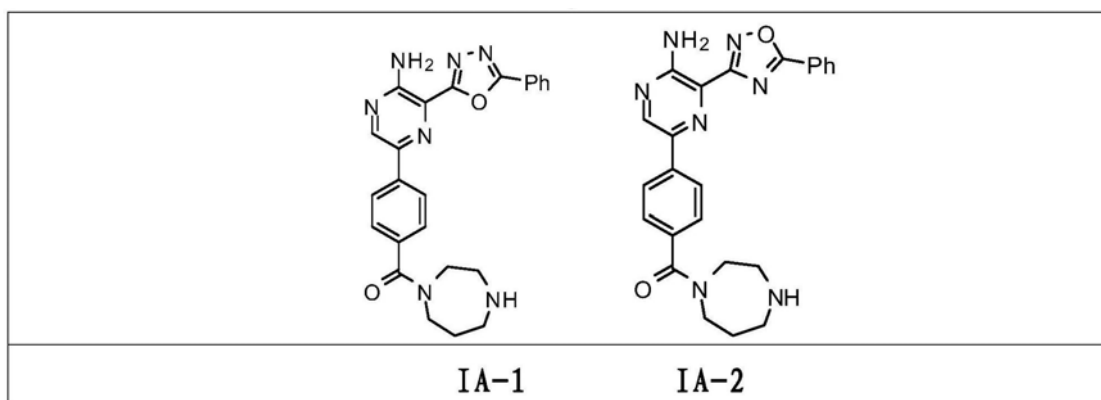
[0240] 在一些实施方案中, 所述环任选地被 1 个  $J^{Z1}$  取代。在一些实施方案中,  $J^{Z1}$  是  $(X)_r-Z$ 。在其他实施方案中,  $J^{Z1}$  是  $C_{1-4}$  烷基或  $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 。

[0241] 在一个实施方案中,  $p$  是 0、 $q$  是 0,  $-L-NR^1R^2$  是  $C(=O)$  吡咯烷基、 $C(=O)$  哌啶基、 $C(=O)$  哌嗪基、 $C(=O)$  氮杂环庚烷基、 $C(=O)$  1,4-二氮杂环庚烷基、 $C(=O)$  NH-哌啶基、 $C(=O)$  NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-吡咯烷基、 $C(=O)$  NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-哌啶基、CON(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 其中所述吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚烷基或 1,4-二氮杂环庚烷基任选地被  $C_{1-4}$  烷基或  $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$  取代。在一个实施方案中,  $-L-NR^1R^2$  是  $C(=O)$  1,4-二氮杂环庚烷基。

[0242] 另一个实施方案提供了选自表 IA 的化合物:

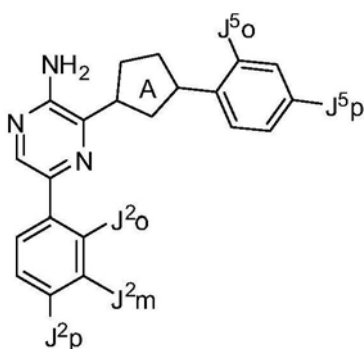
[0243] 表 IA

[0244]



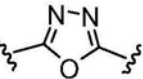
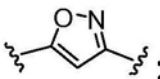
[0245] 另一个实施方案提供了式 IA-iii 的化合物:

[0246]

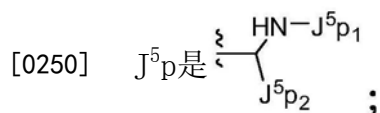


IA-iii:

[0247] 或其药学上可接受的盐, 其中;

[0248] 环 A 是  或 ;

[0249]  $J^5_o$  是 H、F、 $Cl$ 、 $C_{1-4}$  脂族基团、 $O(C_{1-3} \text{ 脂族基团})$  或 OH;



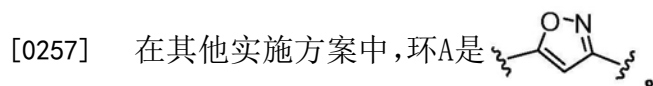
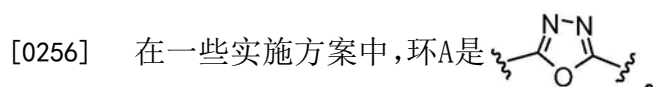
[0251]  $J^5p1$  是 H、 $C_{1-4}$  脂族基团、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基；其中  $J^5p2$  任选地被 1-2 次出现的 OH 或卤素取代；

[0252]  $J^5p2$  是 H、甲基、乙基、 $CH_2F$ 、 $CF_3$  或  $CH_2OH$ ；

[0253]  $J^2o$  是 H、CN 或  $SO_2CH_3$ ；

[0254]  $J^2m$  是 H、F、Cl 或甲基；

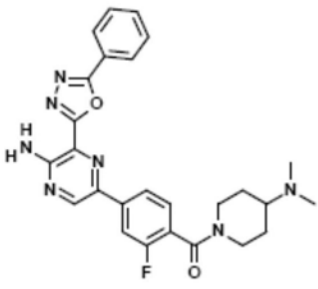
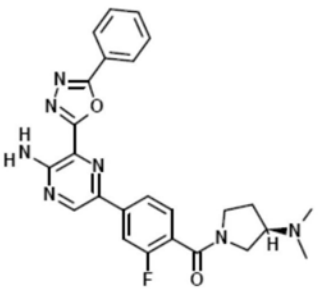
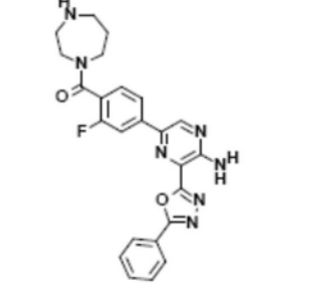
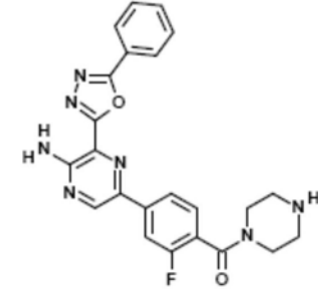
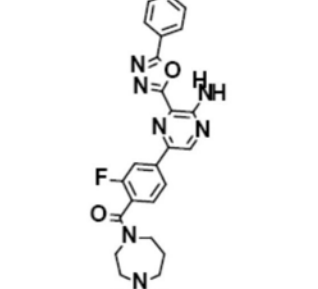
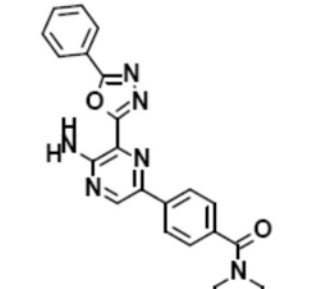
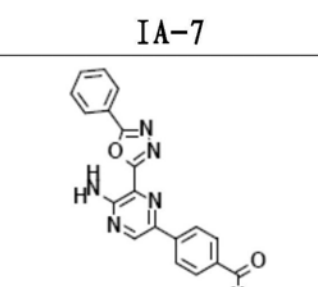
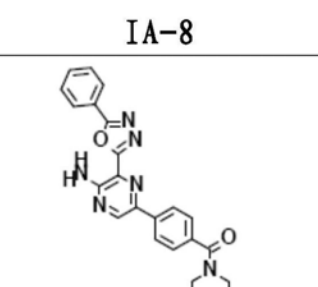
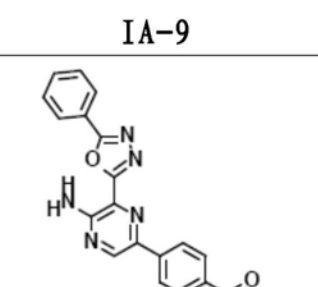
[0255]  $J^2p$  是  $-SO_2$  ( $C_{1-6}$  烷基)、 $-SO_2$  ( $C_{3-6}$  环烷基)、 $-SO_2$  (4-6 元杂环基)、 $-SO_2$  ( $C_{1-4}$  烷基)  $N$  ( $C_{1-4}$  烷基)<sub>2</sub> 或  $-SO_2$  ( $C_{1-4}$  烷基) - (4-6 元杂环基)，其中所述杂环基包含 1 个选自 O、N 和 S 的杂原子；且其中所述  $J^2p$  任选地被 1-3 次出现的卤素、OH 或 O ( $C_{1-4}$  烷基) 取代。



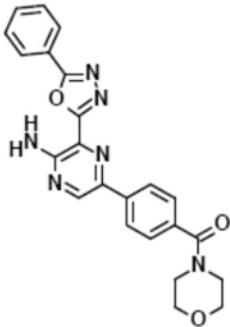
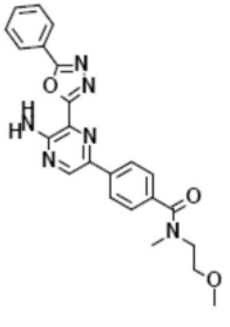
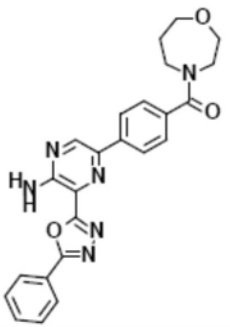
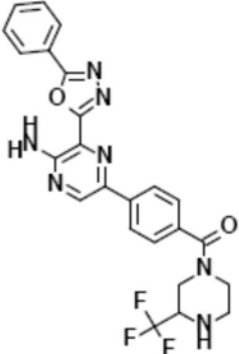
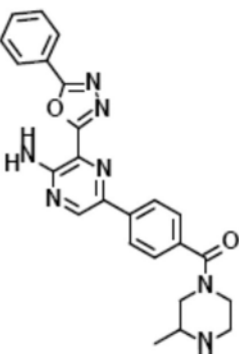
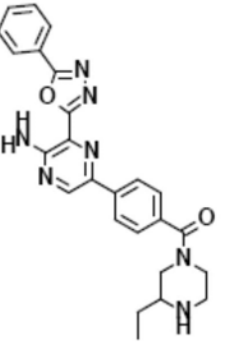
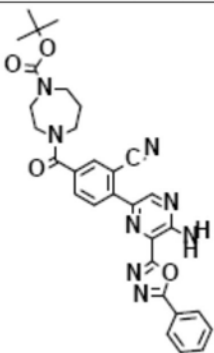
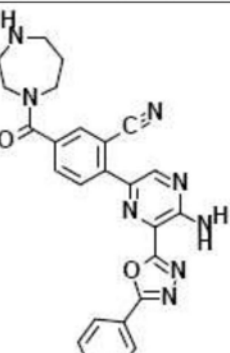
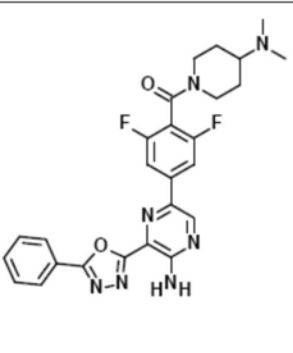
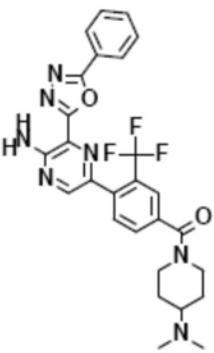
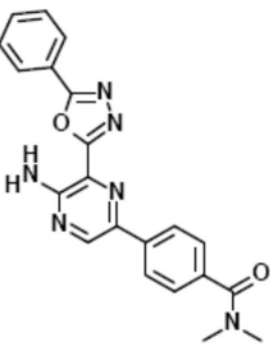
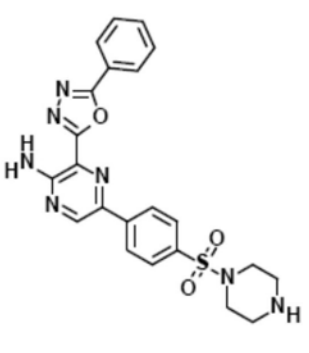
[0258] 另一个实施方案提供了下表之一的化合物：

[0259] 表 IA-2

[0260]

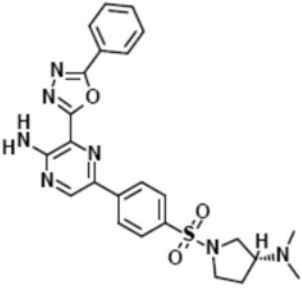
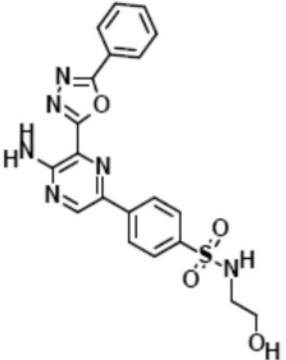
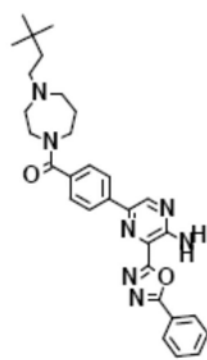
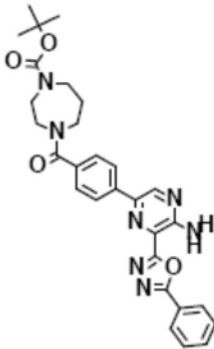
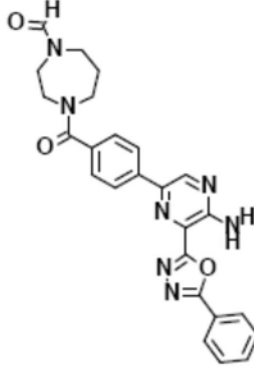
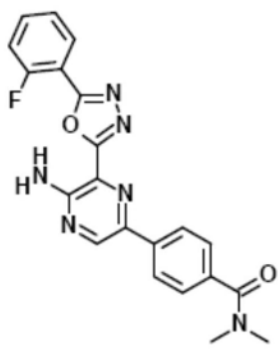
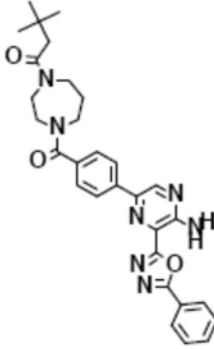
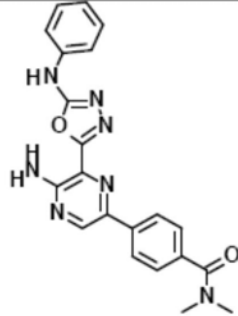
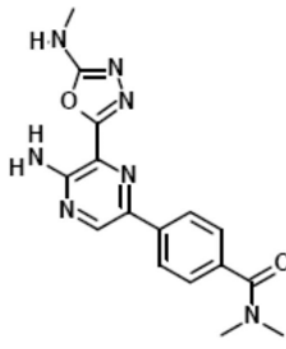
		
IA-4	IA-5	IA-6
		
IA-7	IA-8	IA-9
		
IA-10	IA-11	IA-12



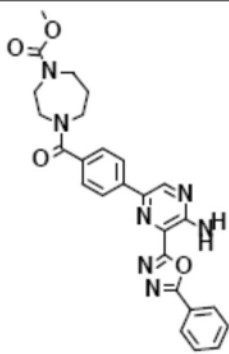
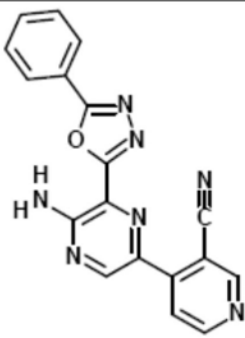
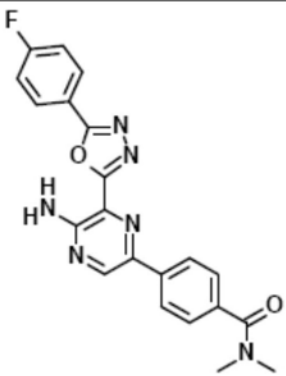
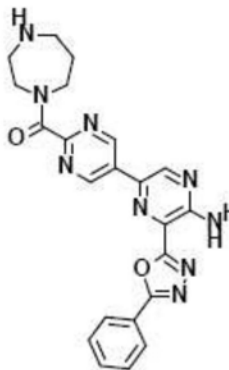
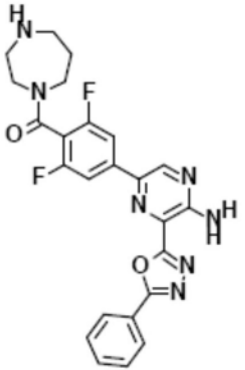
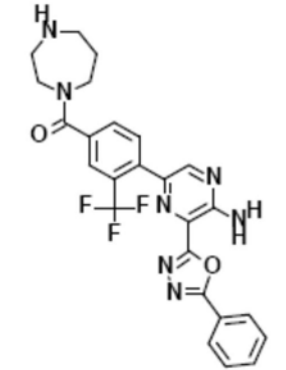
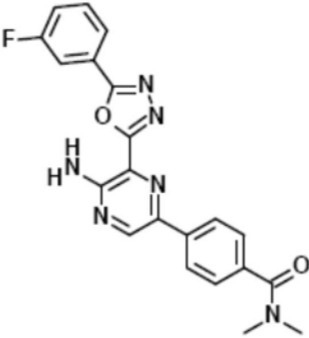
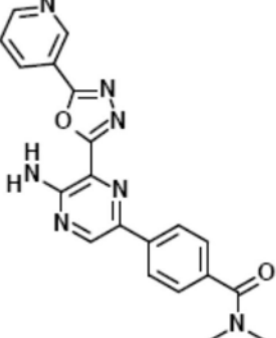
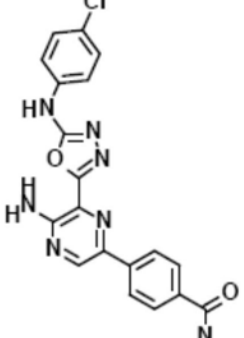
		
IA-13	IA-14	IA-15
		
IA-16	IA-17	IA-18
		
IA-19	IA-20	IA-21
		

[0261]

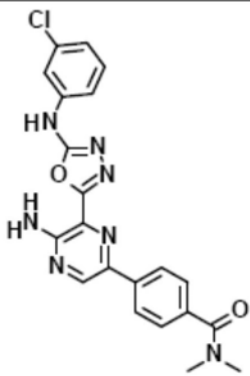
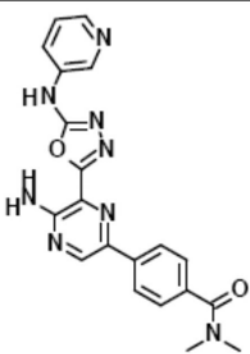
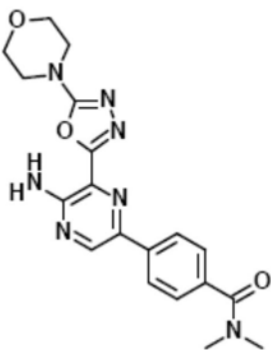
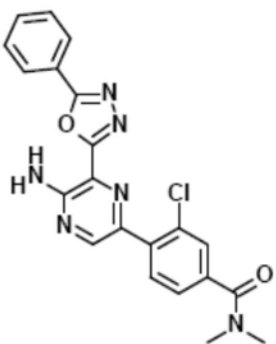
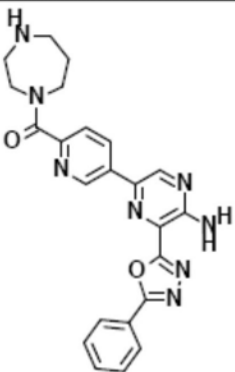
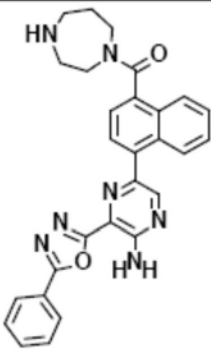
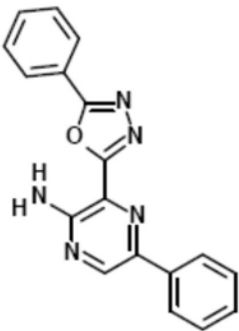
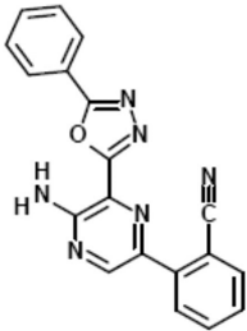
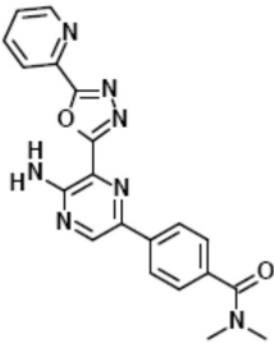
[0262]

IA-22	IA-23	IA-24
		
IA-25	IA-26	IA-27
		
IA-28	IA-29	IA-30
		
IA-31	IA-32	IA-33

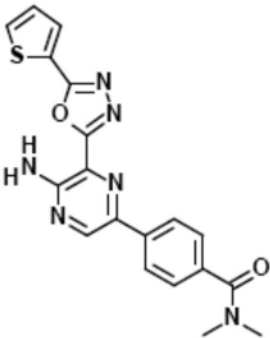
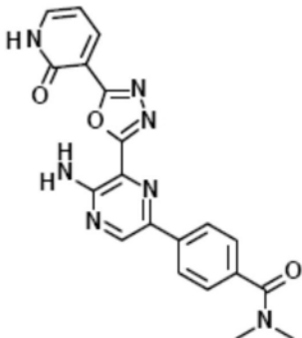
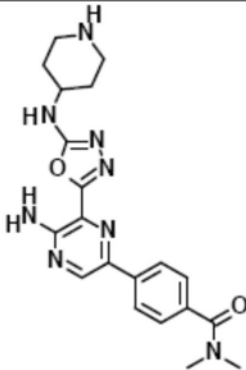
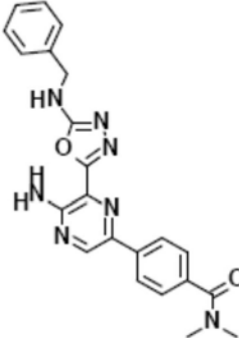
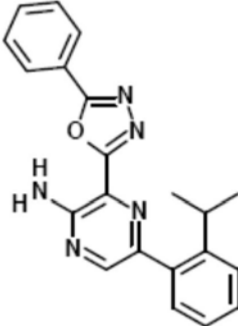
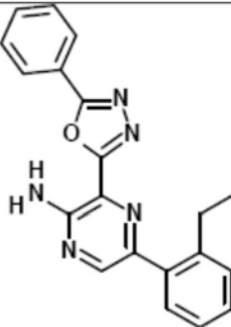
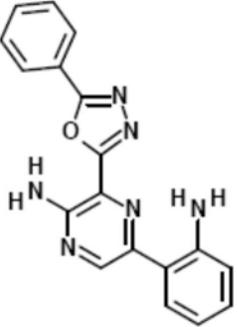
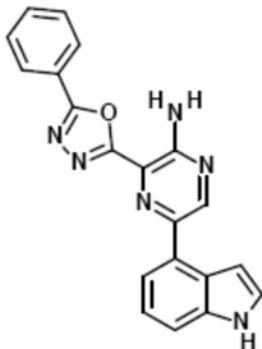
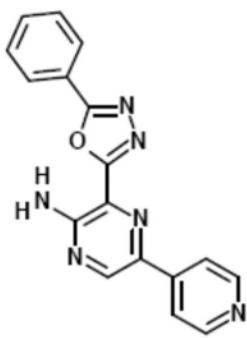
[0263]

		
IA-34	IA-35	IA-36
		
IA-37	IA-38	IA-39
		
IA-40	IA-41	IA-42

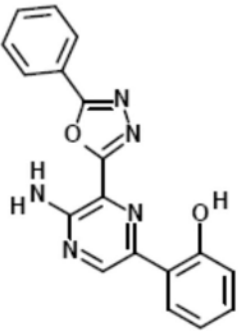
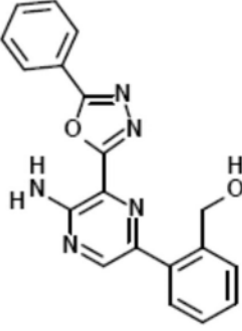
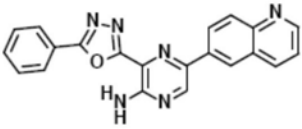
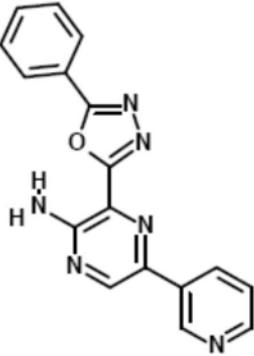
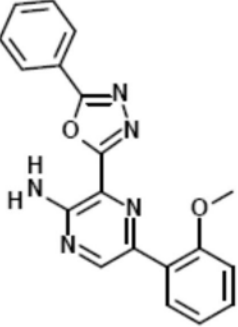
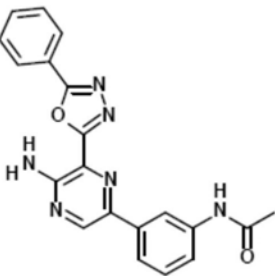
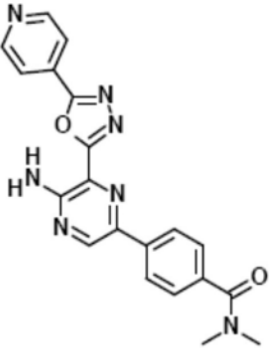
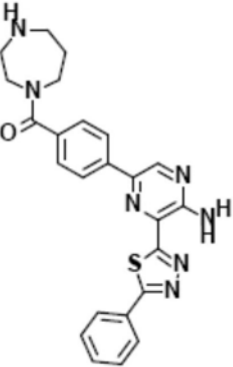
[0264]

		
IA-43	IA-44	IA-45
		
IA-46	IA-47	IA-48
		
IA-49	IA-50	IA-51

[0265]

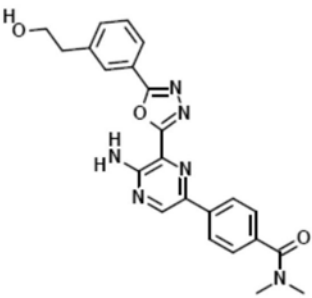
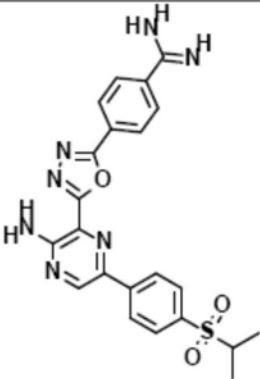
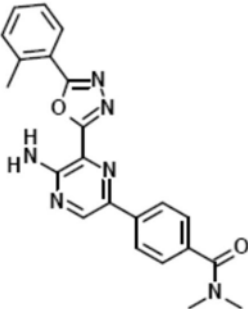
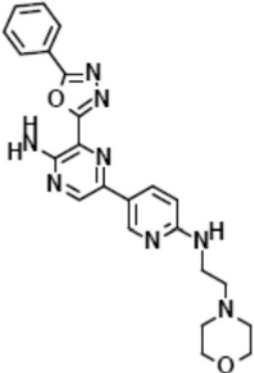
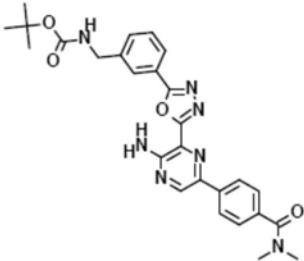
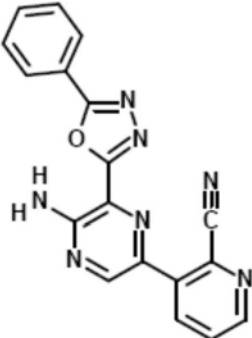
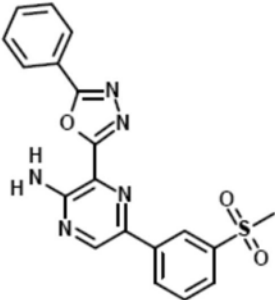
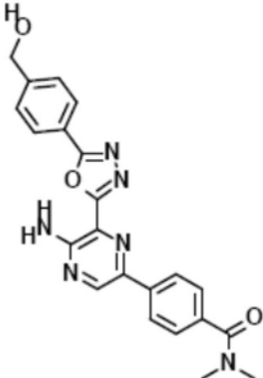
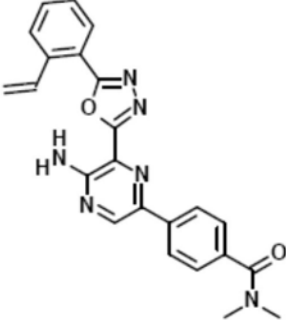
		
IA-52	IA-53	IA-54
		
IA-55	IA-56	IA-57
		
IA-58	IA-59	IA-60

[0266]

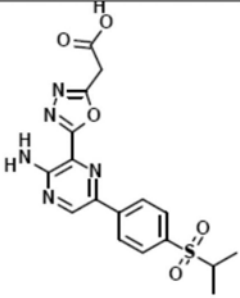
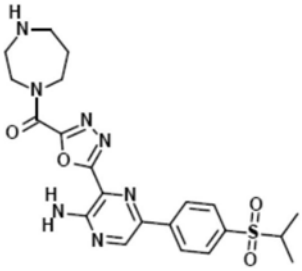
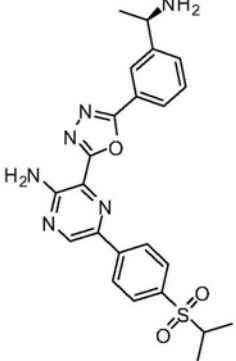
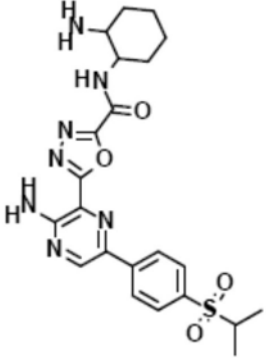
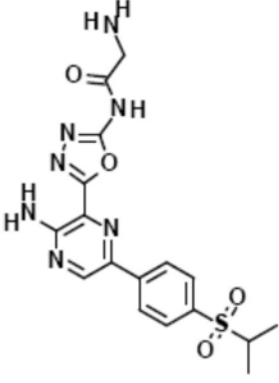
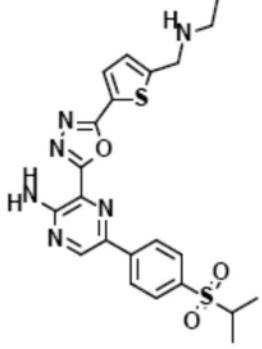
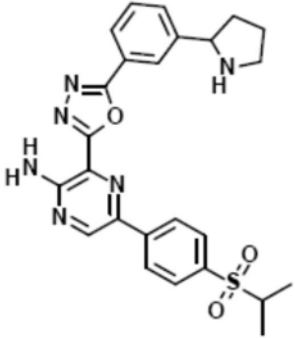
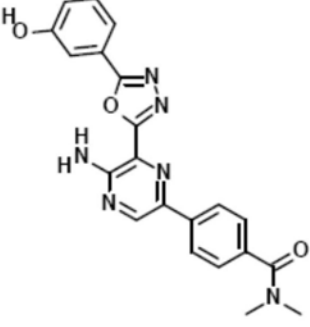
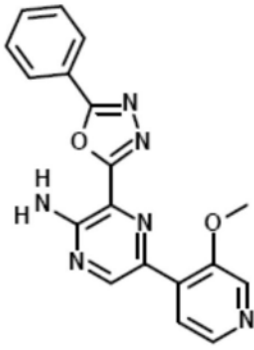
		
IA-61	IA-62	IA-63
		
IA-64	IA-65	IA-66
		
IA-67	IA-68	

[0267] 表IA-3

[0268]

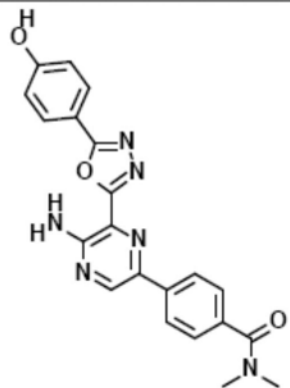
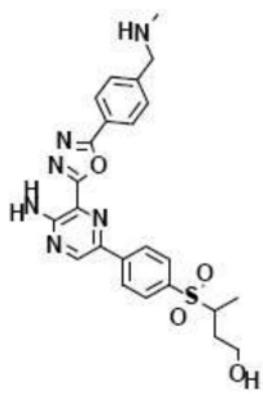
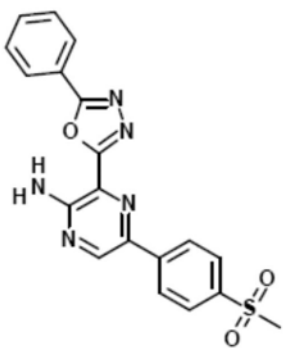
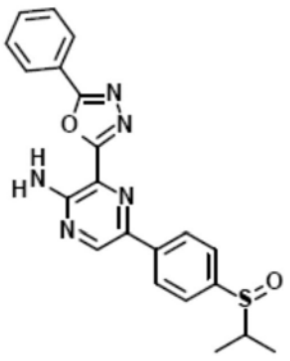
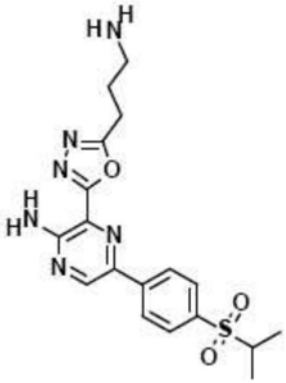
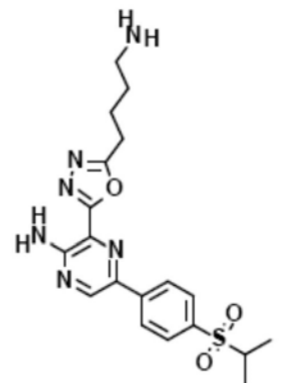
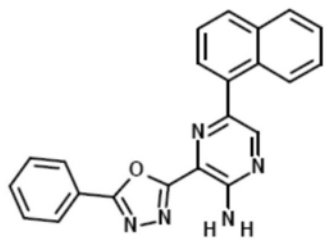
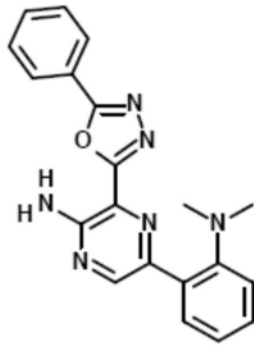
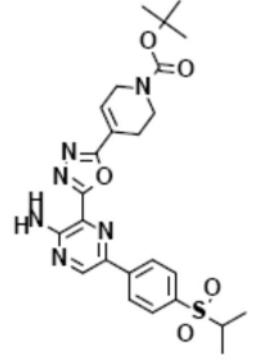
		
IA-69	IA-70	IA-71
		
IA-72	IA-73	IA-74
		
IA-75	IA-76	IA-77

[0269]

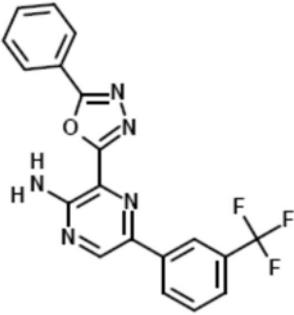
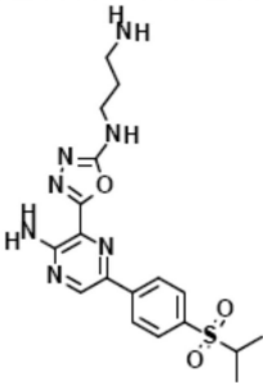
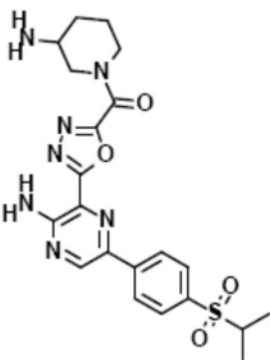
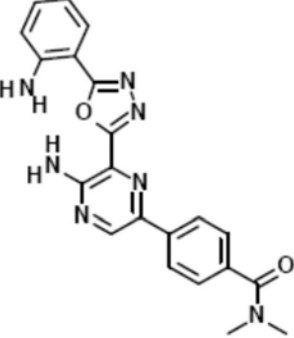
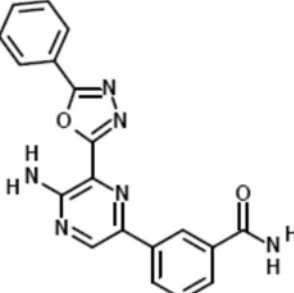
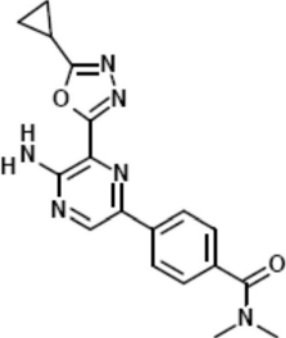
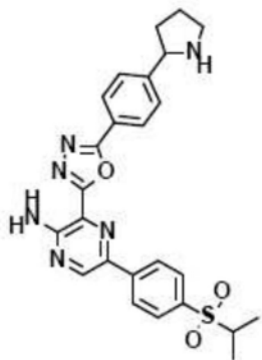
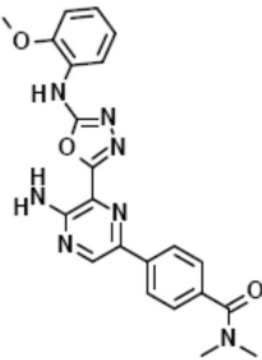
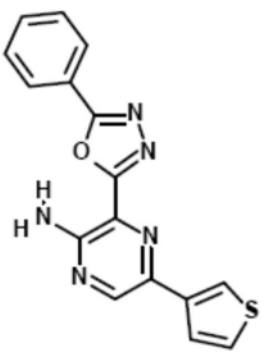
		
IA-78	IA-79	IA-80
		
IA-81	IA-82	IA-83
		
IA-84	IA-85	IA-86



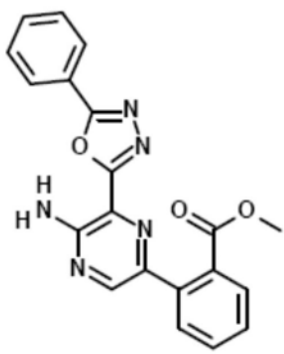
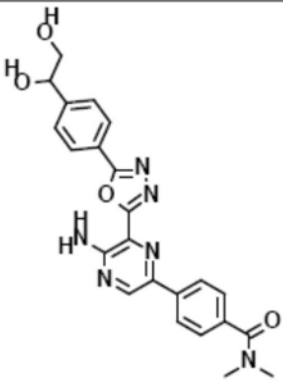
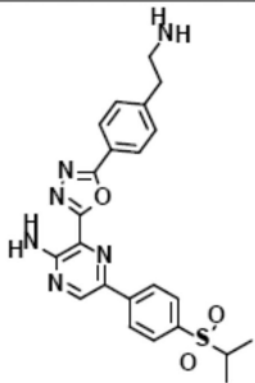
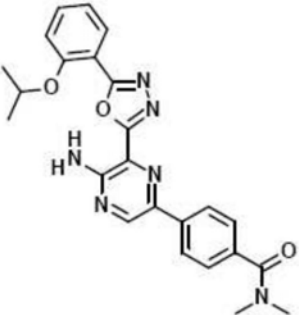
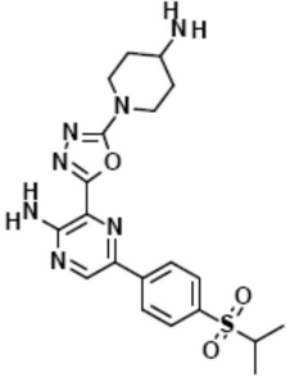
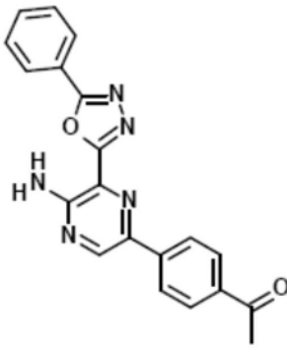
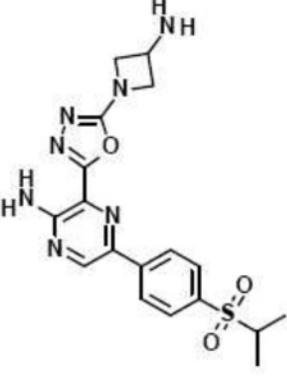
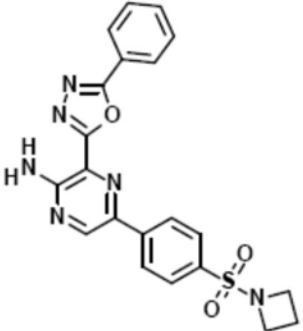
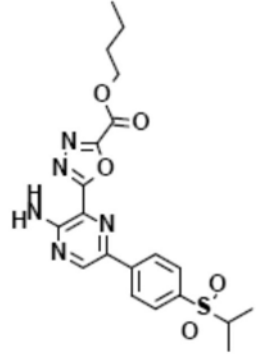
[0270]

		
IA-87	IA-88	IA-89
		
IA-90	IA-91	IA-92
		
IA-93	IA-94	IA-95

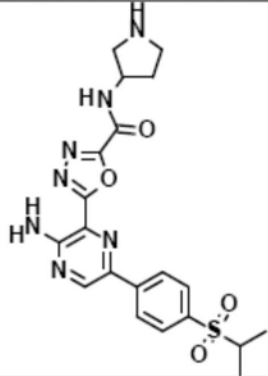
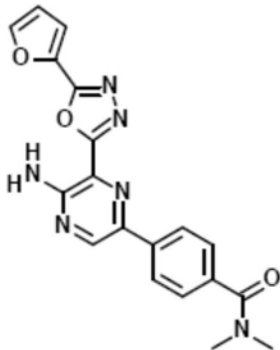
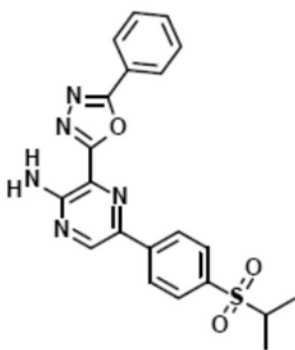
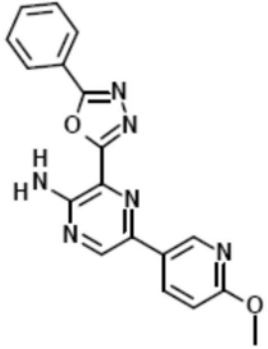
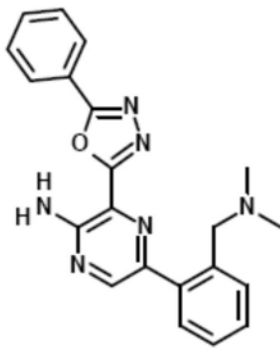
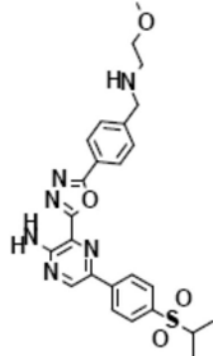
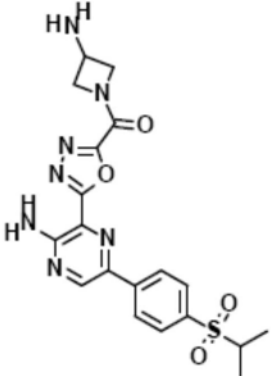
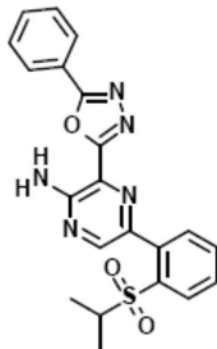
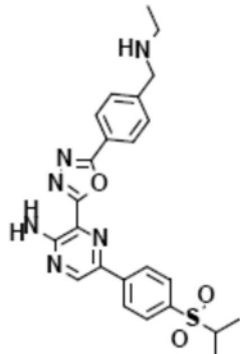
[0271]

		
IA-96	IA-97	IA-98
		
IA-99	IA-100	IA-101
		
IA-102	IA-103	IA-104

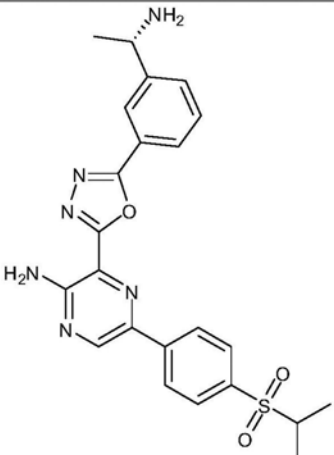
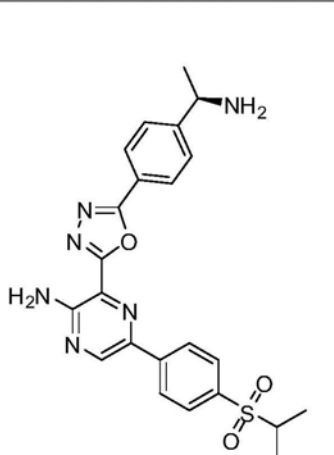
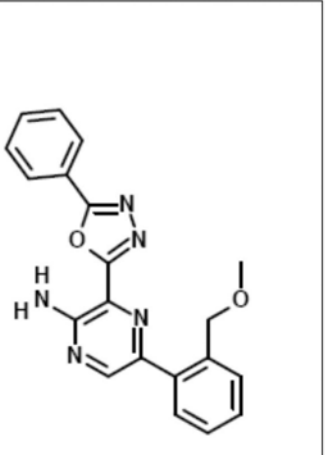
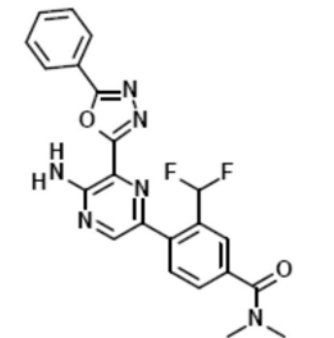
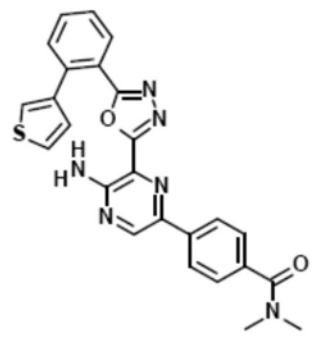
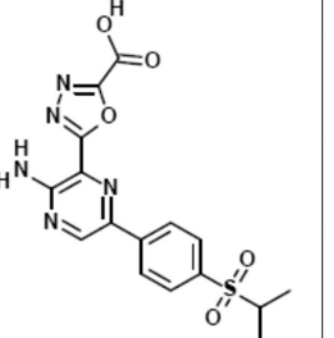
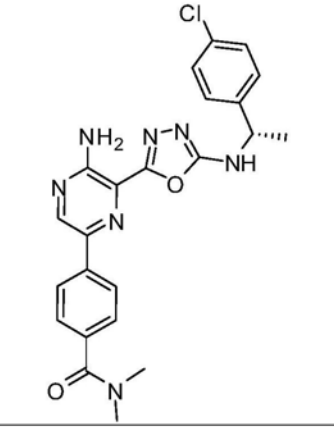
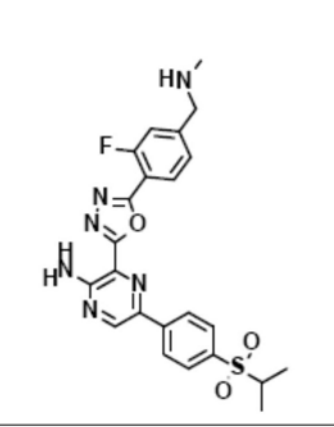
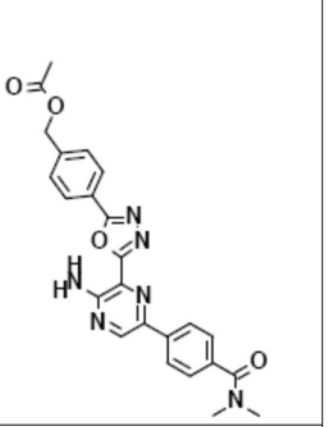
[0272]

		
IA-105	IA-106	IA-107
		
IA-108	IA-109	IA-110
		
IA-111	IA-112	IA-113

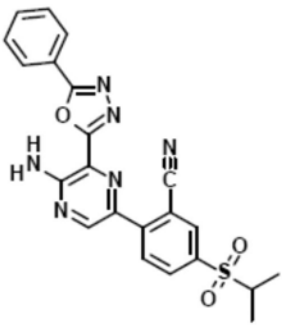
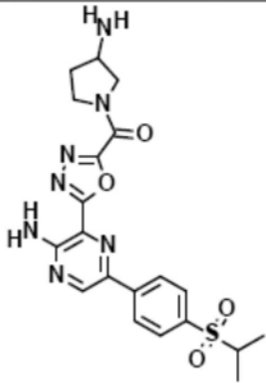
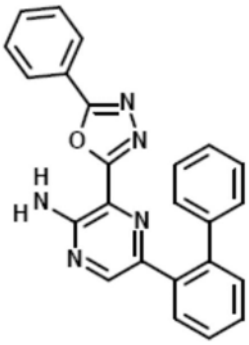
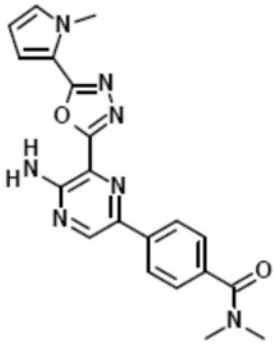
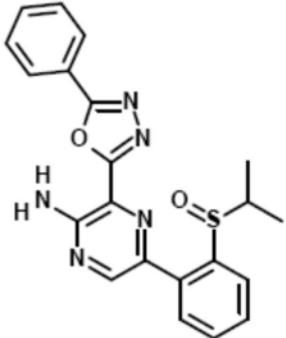
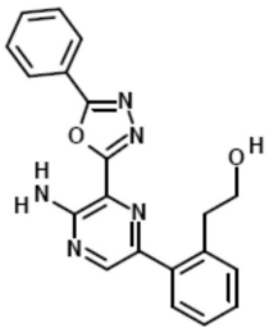
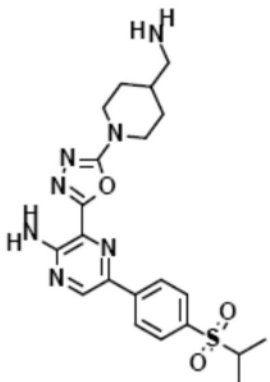
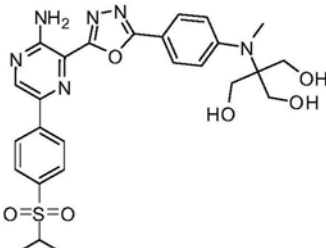
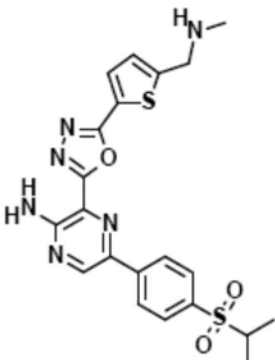
[0273]

		
IA-114	IA-115	IA-116
		
IA-117	IA-118	IA-119
		
IA-120	IA-121	IA-122

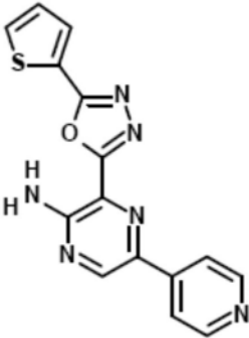
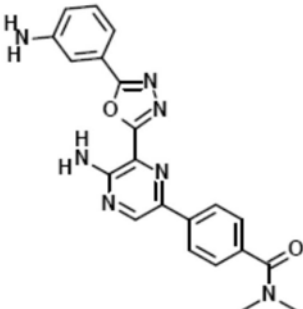
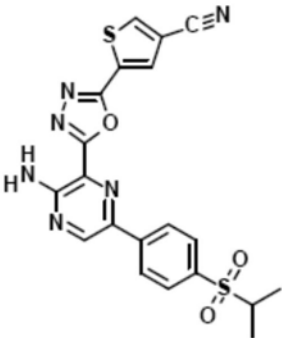
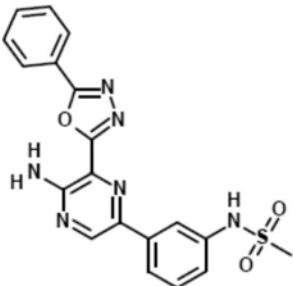
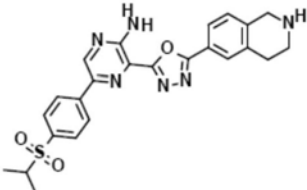
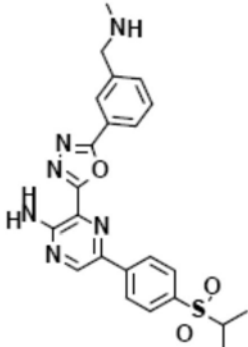
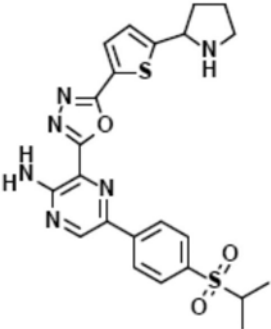
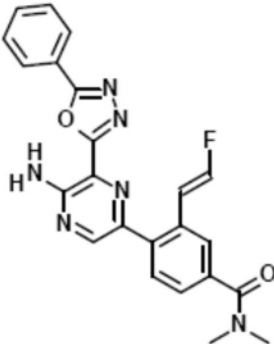
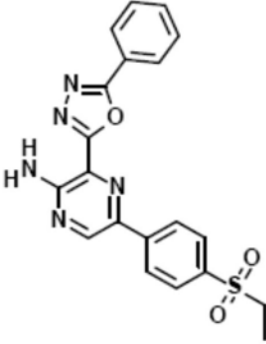
[0274]

		
IA-123	IA-124	IA-125
		
IA-126	IA-127	IA-128
		
IA-129	IA-130	IA-131

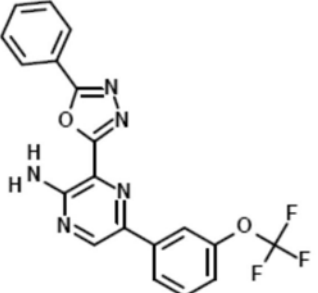
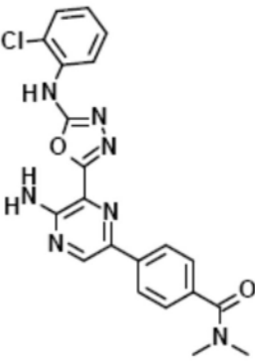
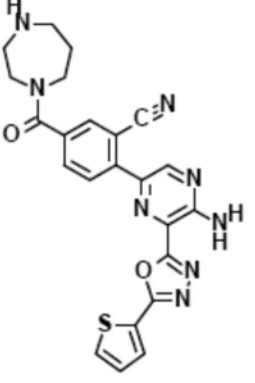
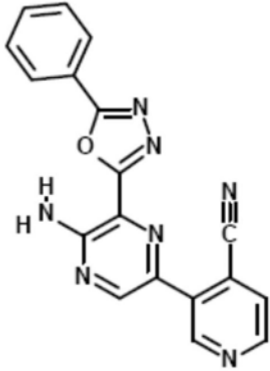
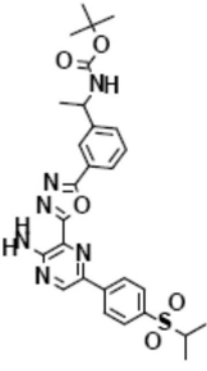
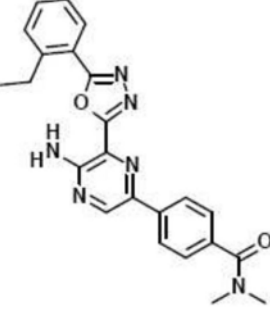
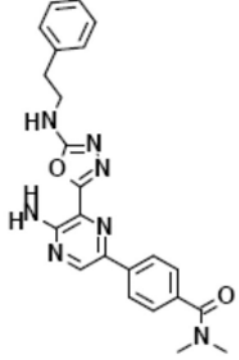
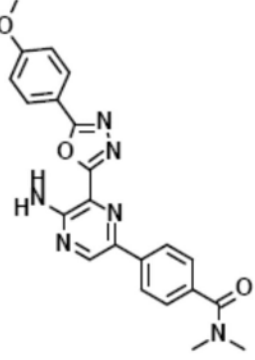
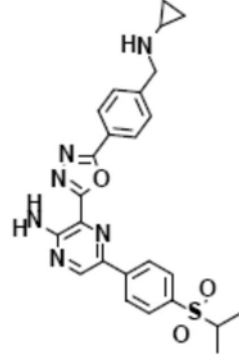
[0275]

		
IA-132	IA-133	IA-134
		
IA-135	IA-136	IA-137
		
IA-138	IA-139	IA-140

[0276]

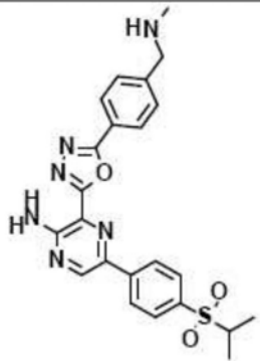
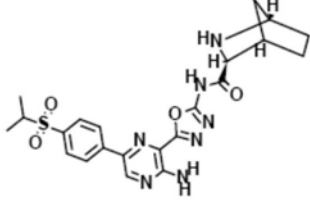
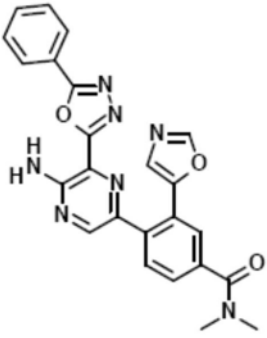
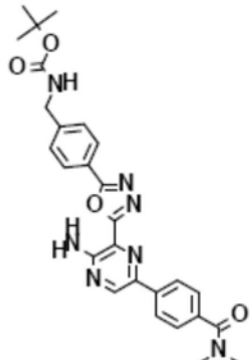
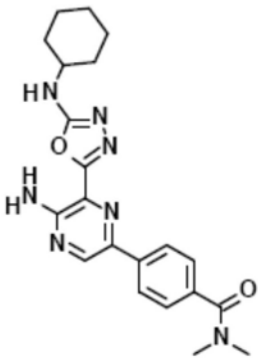
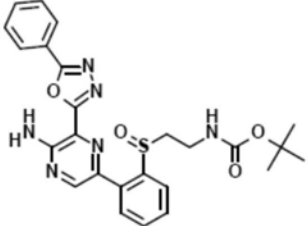
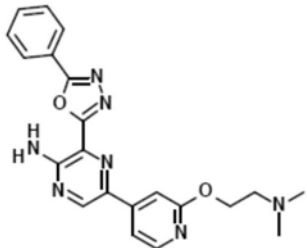
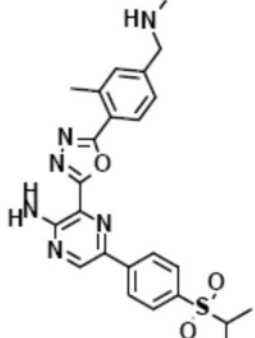
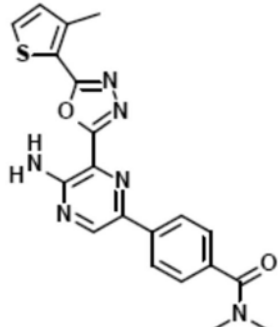
		
IA-141	IA-142	IA-143
		
IA-144	IA-145	IA-146
		
IA-147	IA-148	IA-149

[0277]

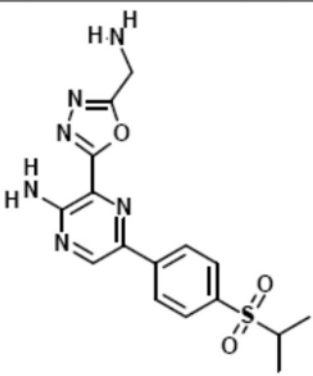
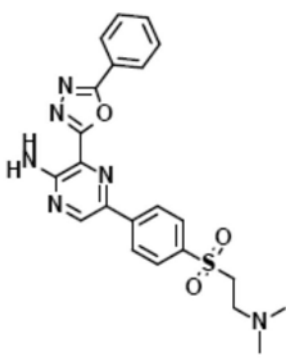
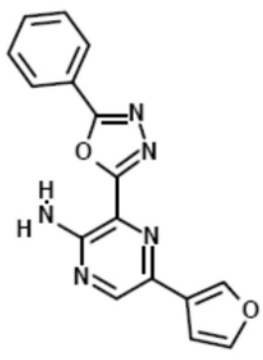
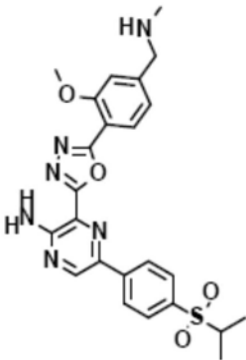
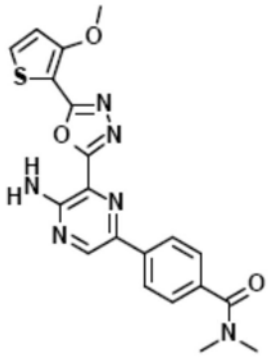
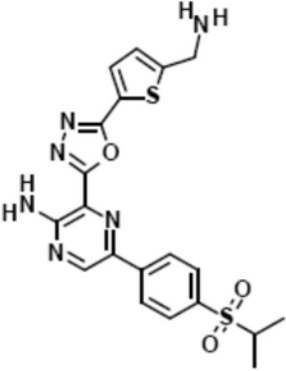
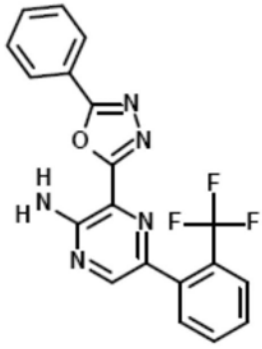
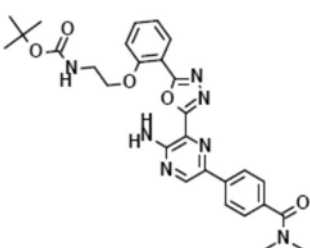
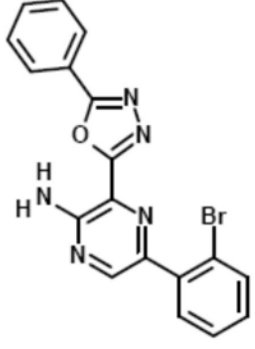
		
IA-150	IA-151	IA-152
		
IA-153	IA-154	IA-155
		
IA-156	IA-157	IA-158



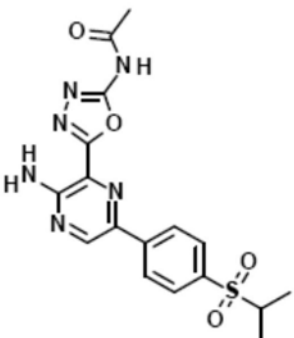
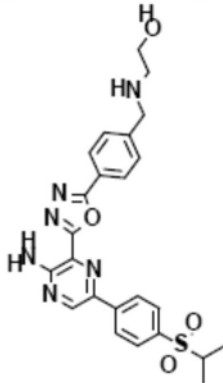
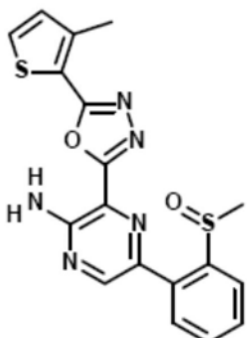
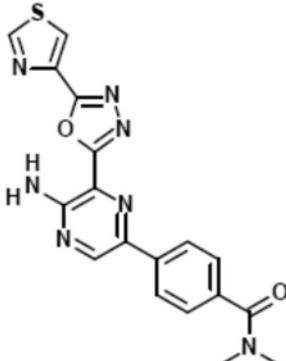
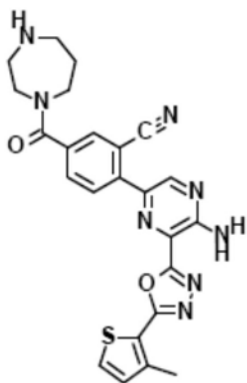
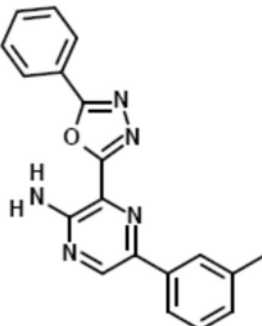
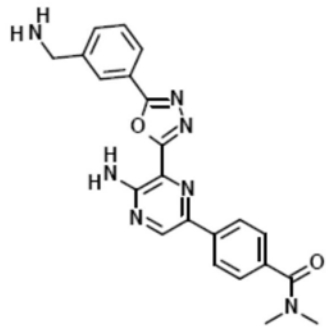
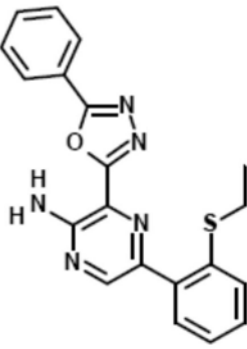
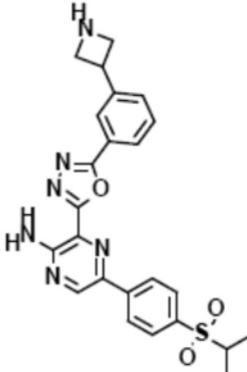
[0278]

		
IA-159	IA-160	IA-161
		
IA-162	IA-163	IA-164
		
IA-165	IA-166	IA-167

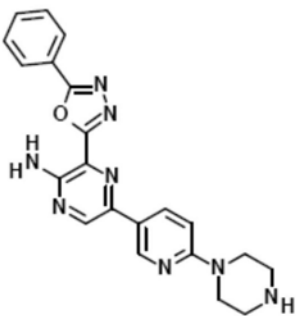
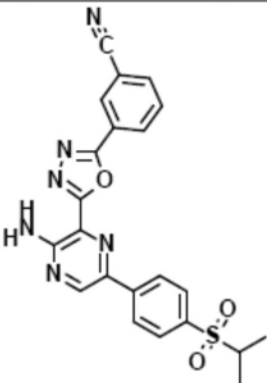
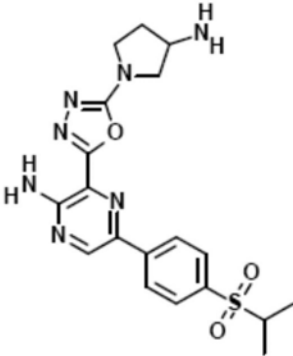
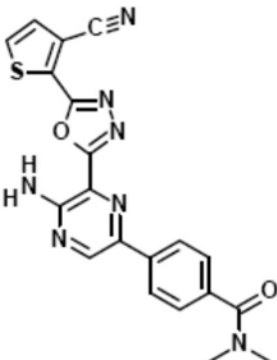
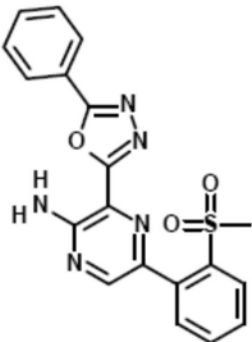
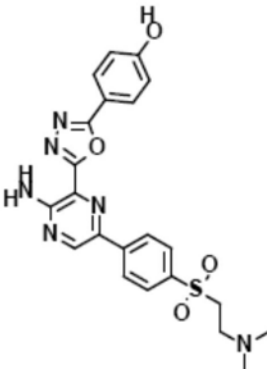
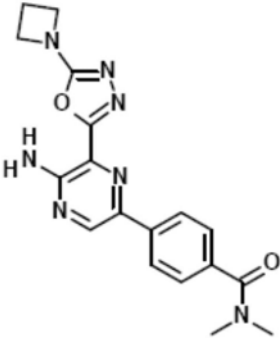
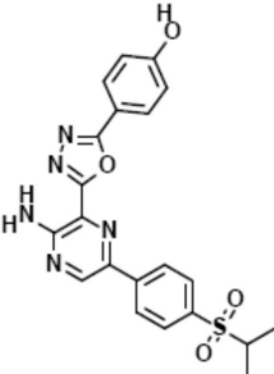
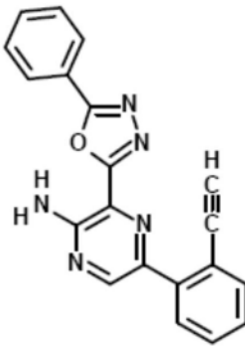
[0279]

		
IA-168	IA-169	IA-170
		
IA-171	IA-172	IA-173
		
IA-174	IA-175	IA-176

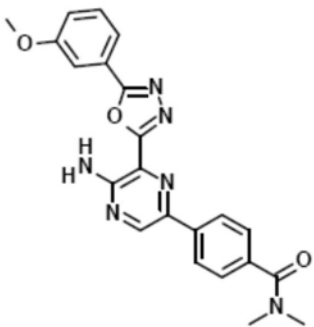
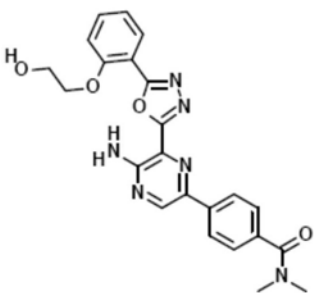
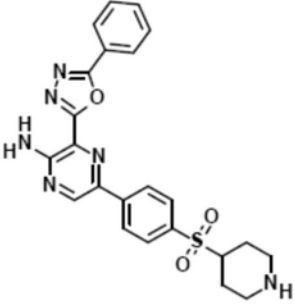
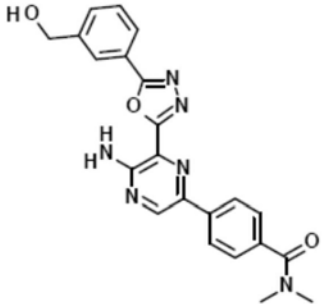
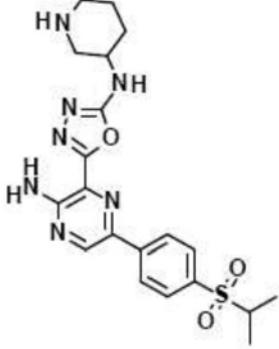
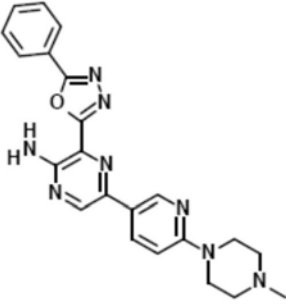
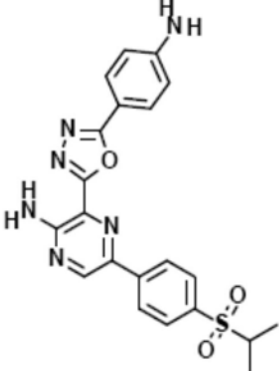
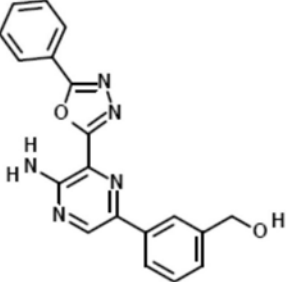
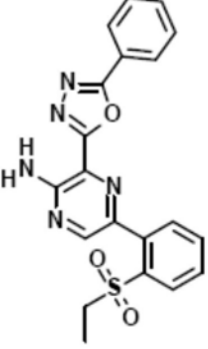
[0280]

		
IA-177	IA-178	IA-179
		
IA-180	IA-181	IA-182
		
IA-183	IA-184	IA-185

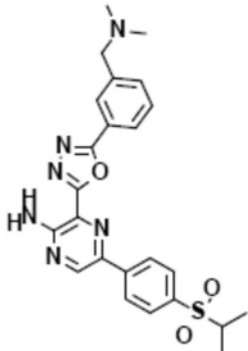
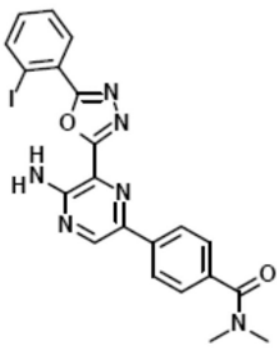
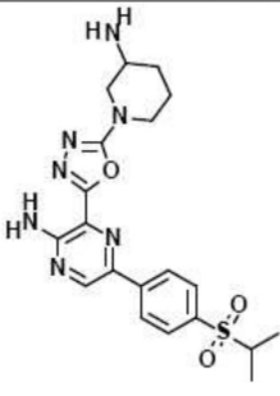
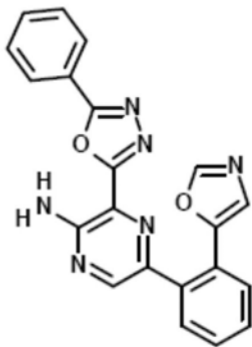
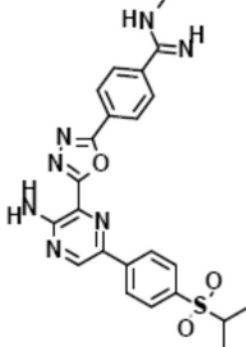
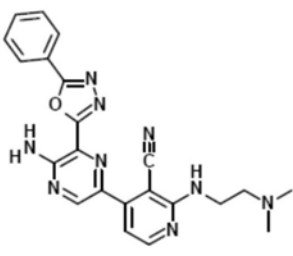
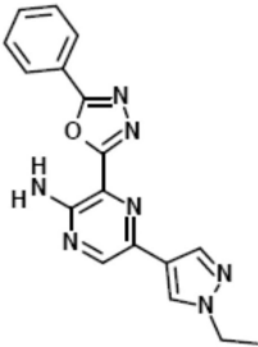
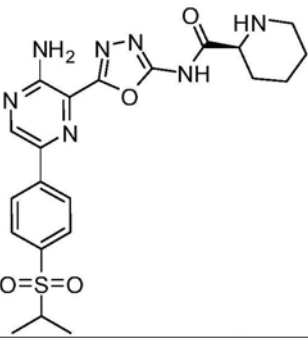
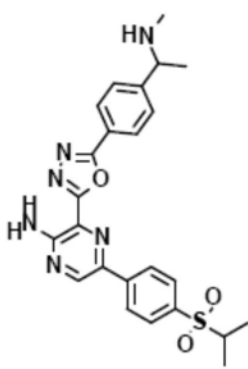
[0281]

		
IA-186	IA-187	IA-188
		
IA-189	IA-190	IA-191
		
IA-192	IA-193	IA-194

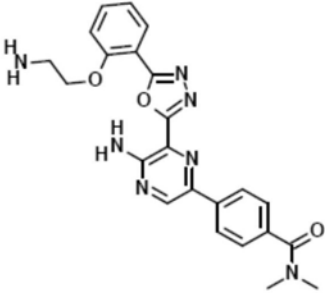
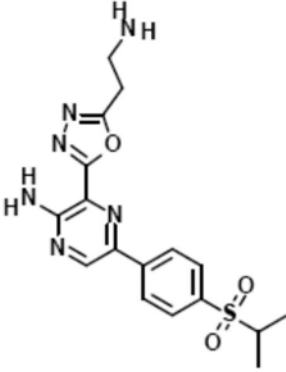
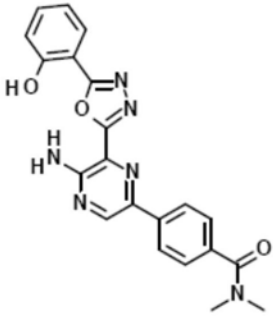
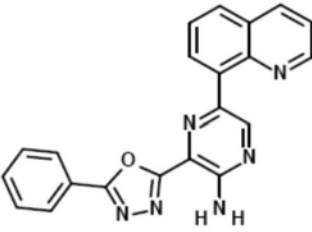
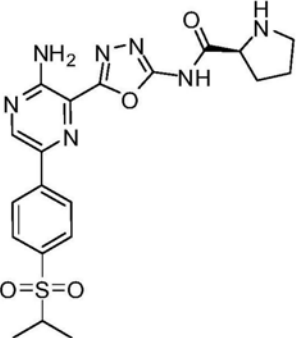
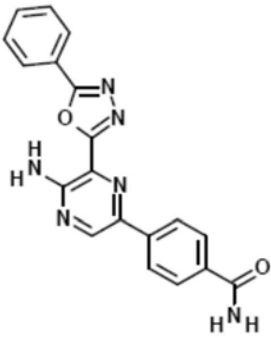
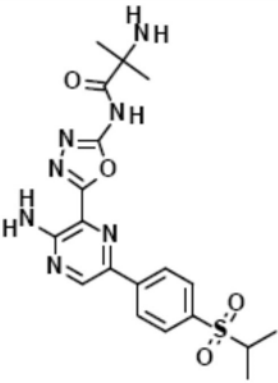
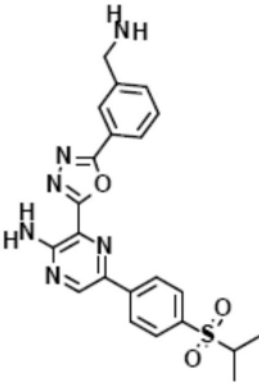
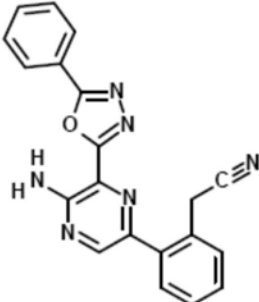
[0282]

		
IA-195	IA-196	IA-197
		
IA-198	IA-199	IA-200
		
IA-201	IA-202	IA-203

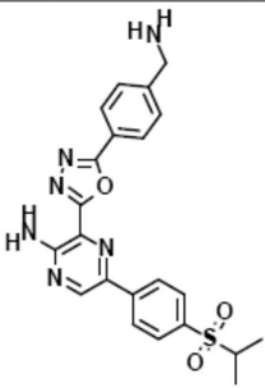
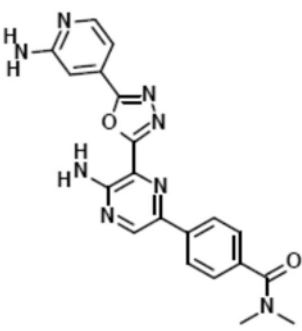
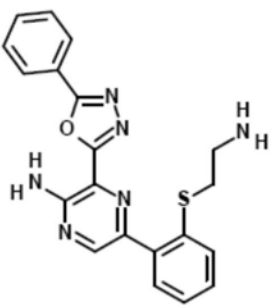
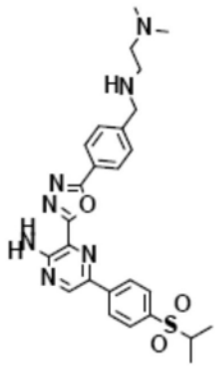
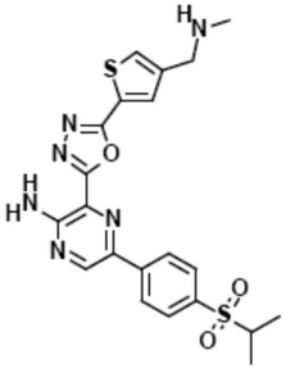
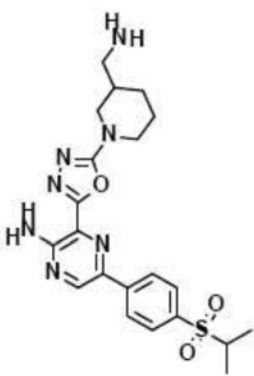
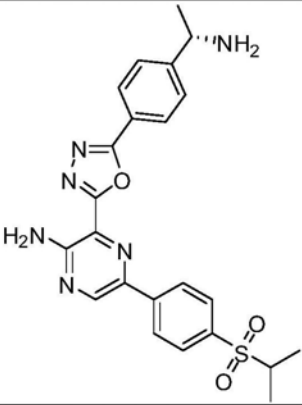
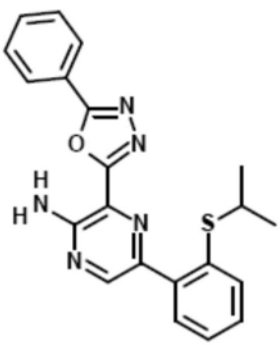
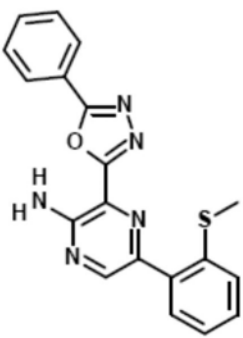
[0283]

		
IA-204	IA-205	IA-206
		
IA-207	IA-208	IA-209
		
IA-210	IA-211	IA-212

[0284]

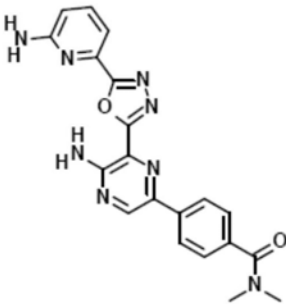
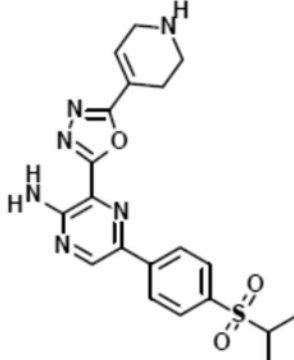
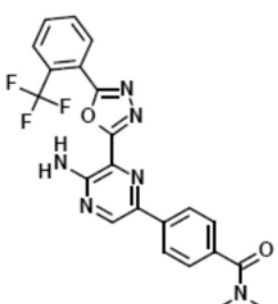
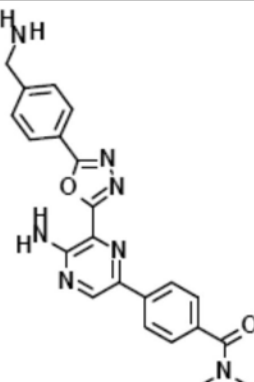
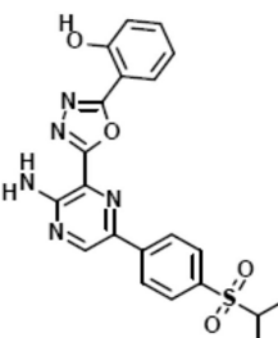
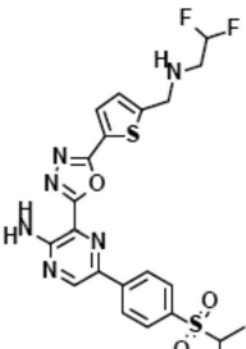
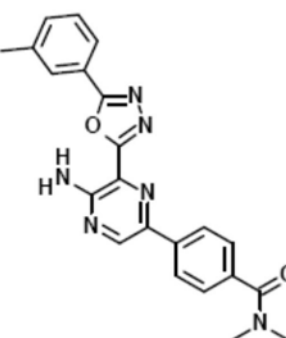
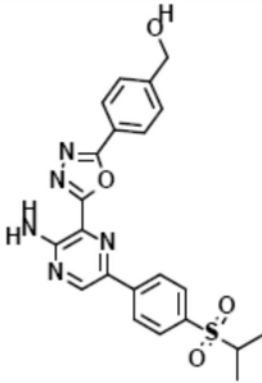
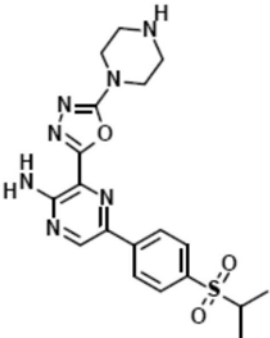
		
IA-213	IA-214	IA-215
		
IA-216	IA-217	IA-218
		
IA-219	IA-220	IA-221

[0285]

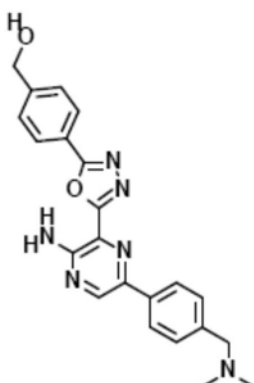
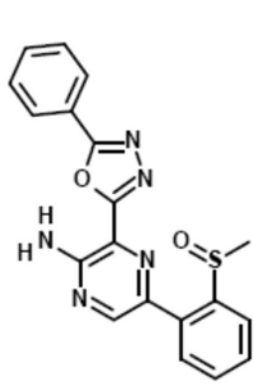
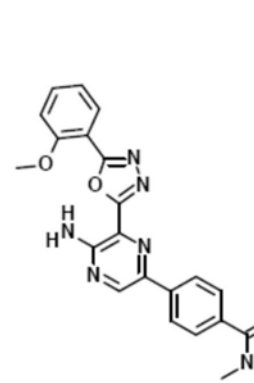
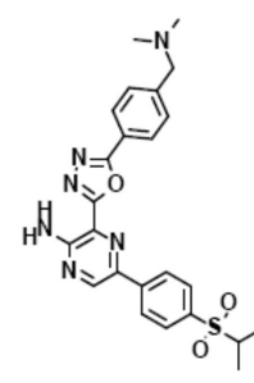
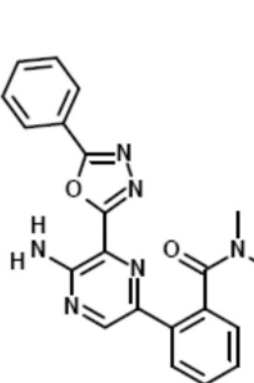
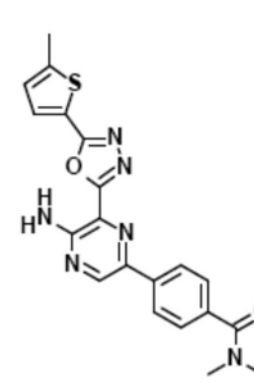
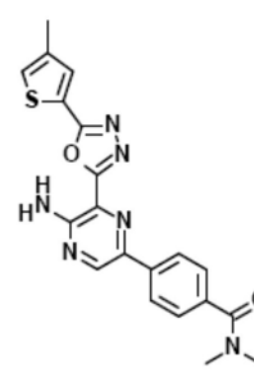
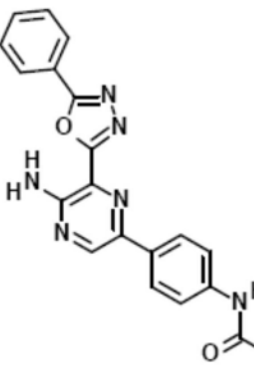
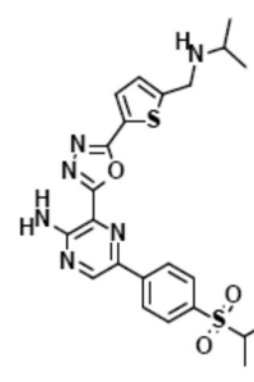
		
IA-222	IA-223	IA-224
		
IA-225	IA-226	IA-227
		
IA-228	IA-229	IA-230



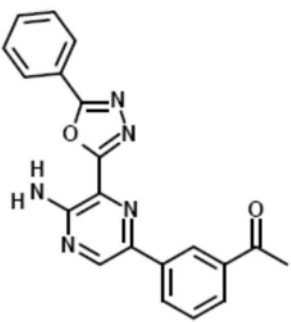
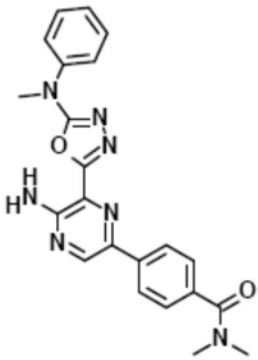
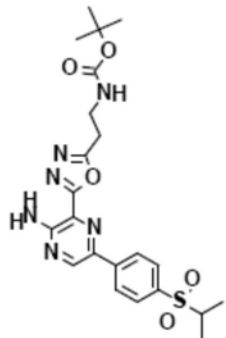
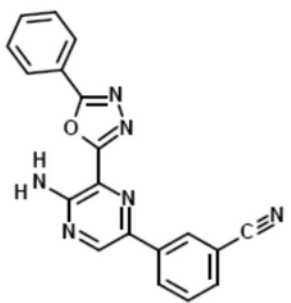
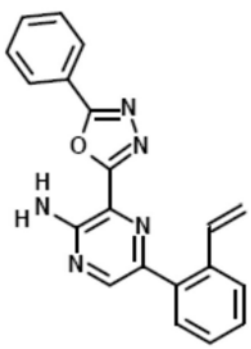
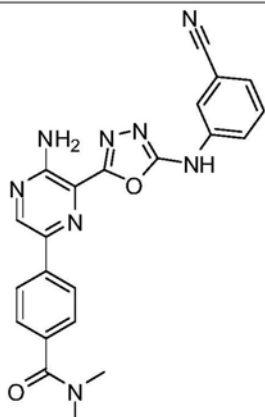
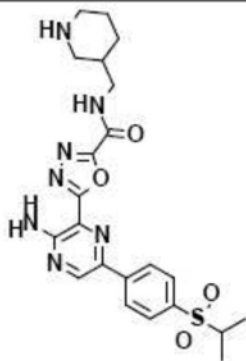
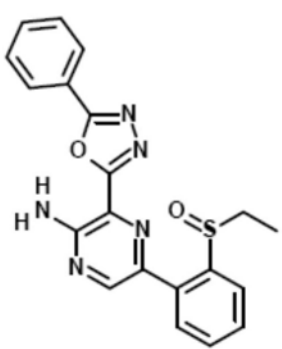
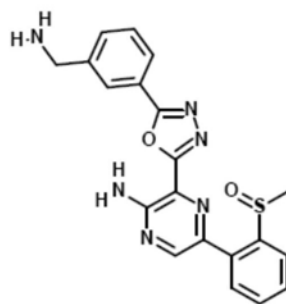
[0286]

		
IA-231	IA-232	IA-233
		
IA-234	IA-235	IA-236
		
IA-237	IA-238	IA-239

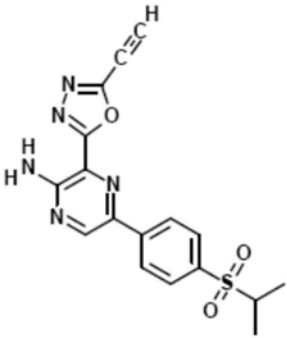
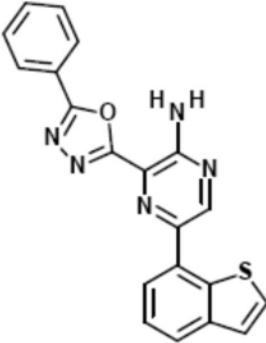
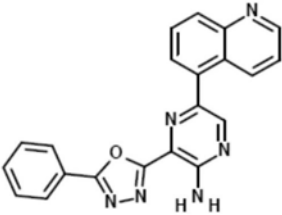
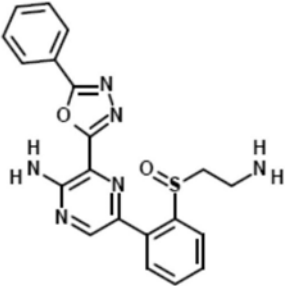
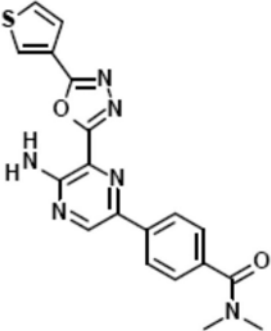
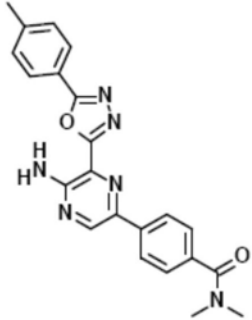
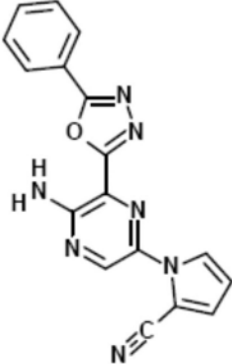
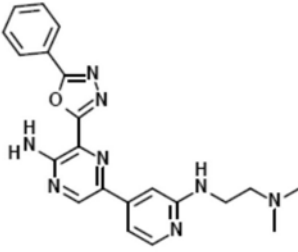
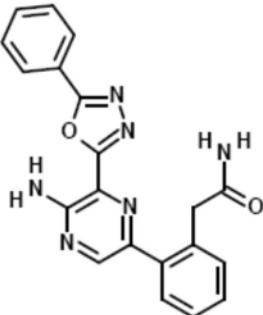
[0287]

		
IA-240	IA-241	IA-242
		
IA-243	IA-244	IA-245
		
IA-246	IA-247	IA-248

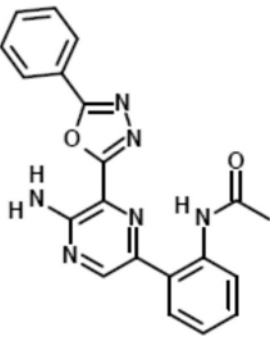
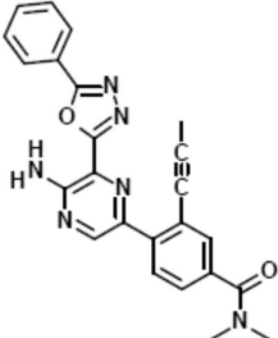
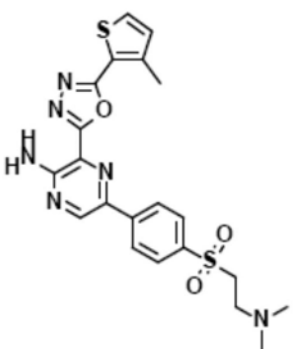
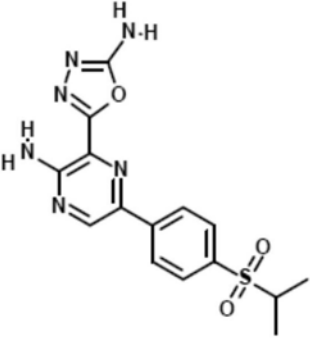
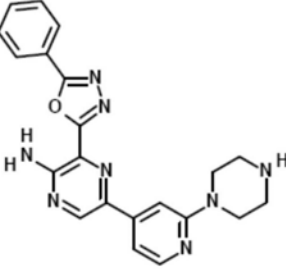
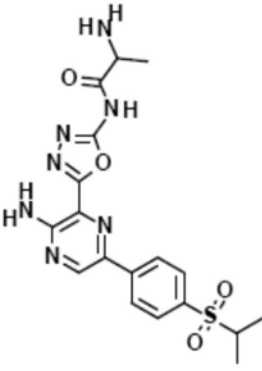
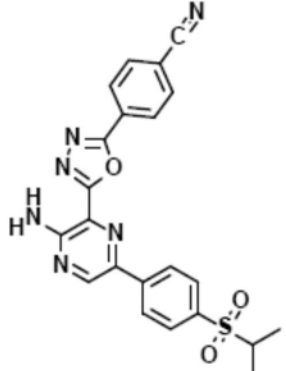
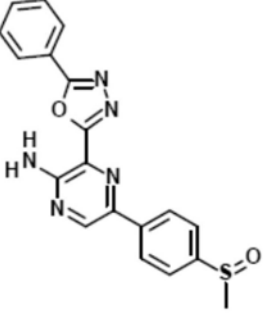
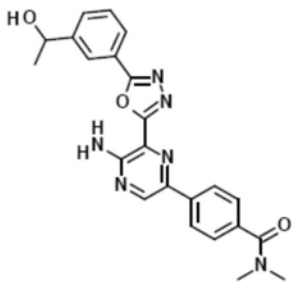
[0288]

		
IA-249	IA-250	IA-251
		
IA-252	IA-253	IA-254
		
IA-255	IA-256	IA-257

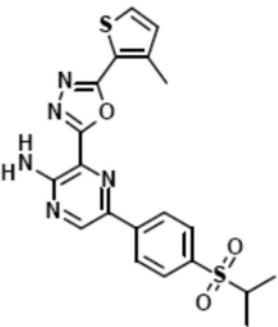
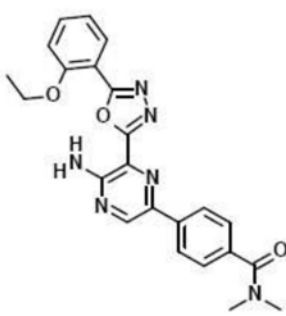
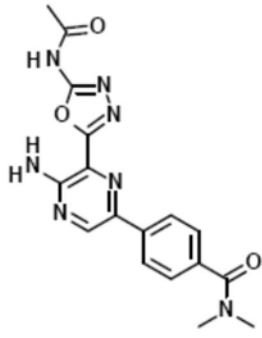
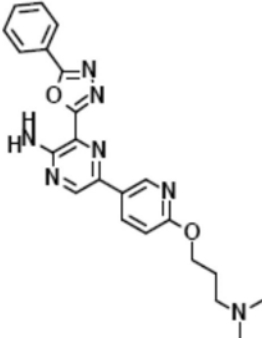
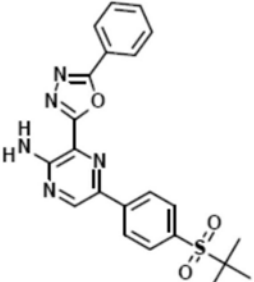
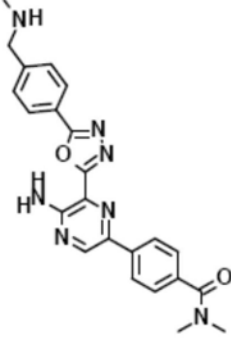
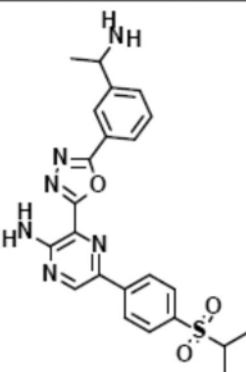
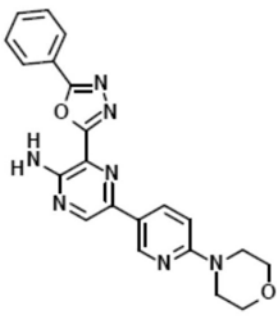
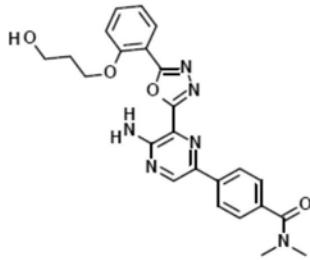
[0289]

		
IA-258	IA-259	IA-260
		
IA-261	IA-262	IA-263
		
IA-264	IA-265	IA-266

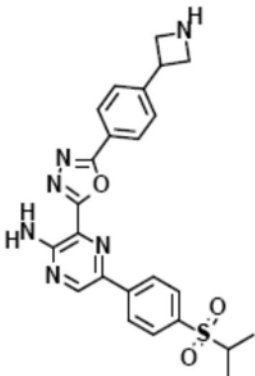
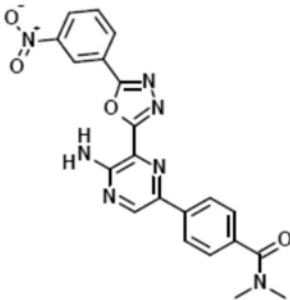
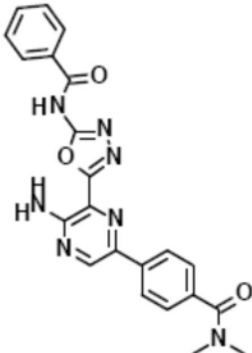
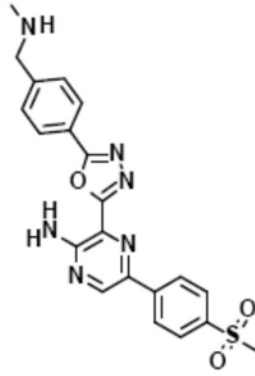
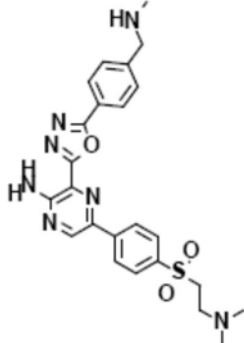
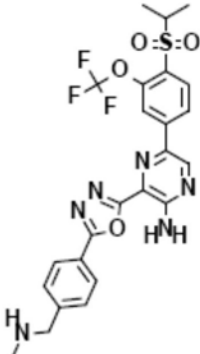
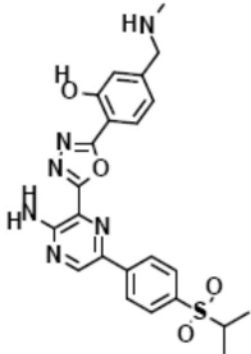
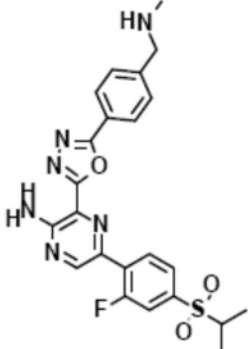
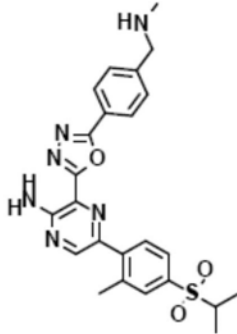
[0290]

		
IA-267	IA-268	IA-269
		
IA-270	IA-271	IA-272
		
IA-273	IA-274	IA-275

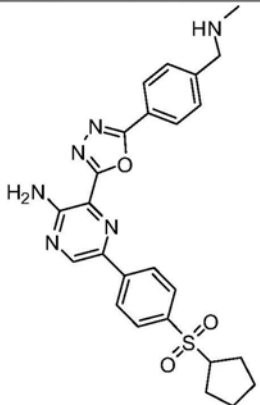
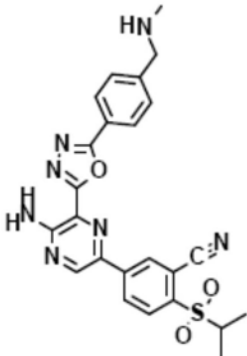
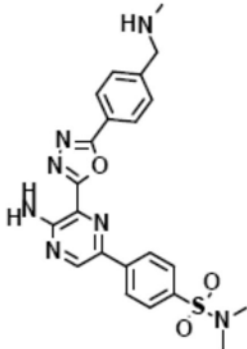
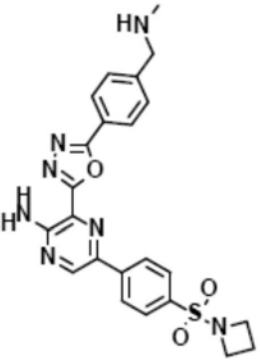
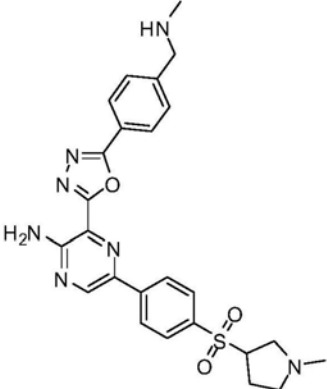
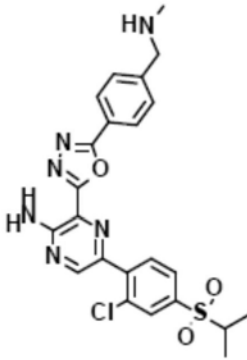
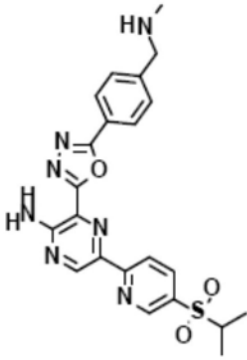
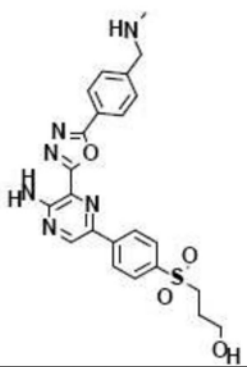
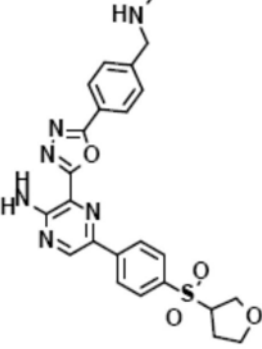
[0291]

		
IA-276	IA-277	IA-278
		
IA-279	IA-280	IA-281
		
IA-282	IA-283	IA-284

[0292]

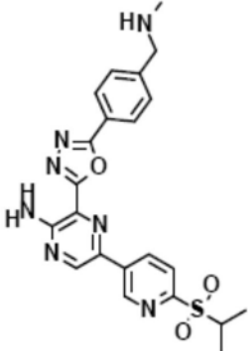
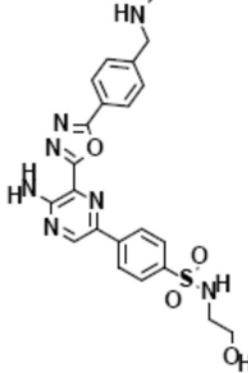
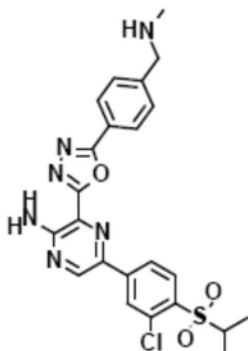
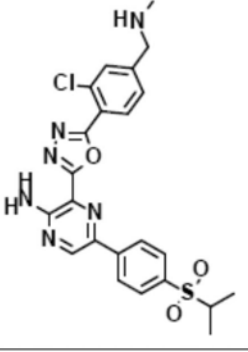
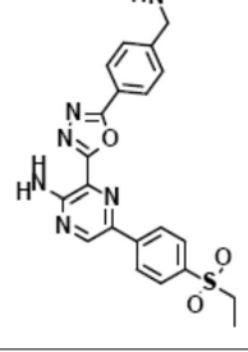
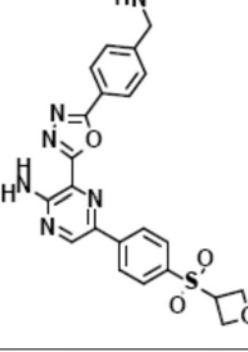
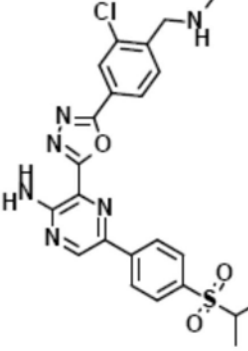
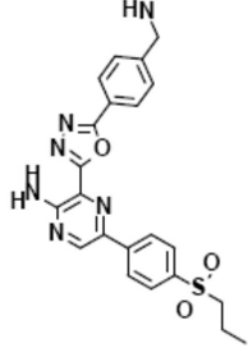
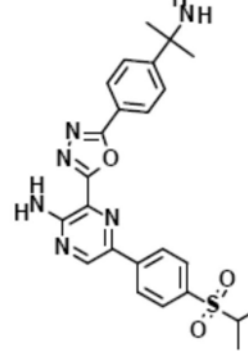
		
IA-285	IA-286	IA-287
		
IA-288	IA-289	IA-290
		
IA-291	IA-292	IA-293

[0293]

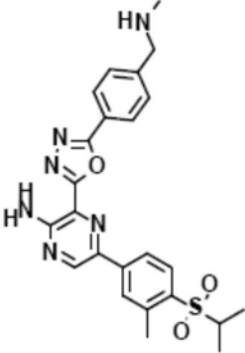
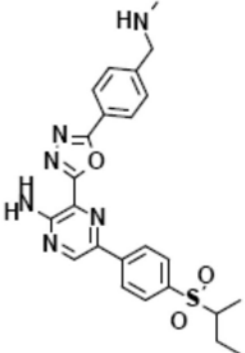
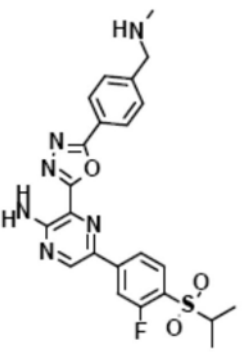
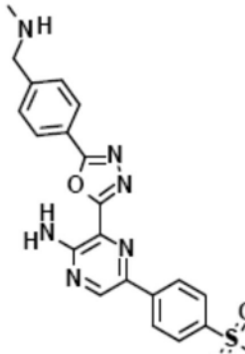
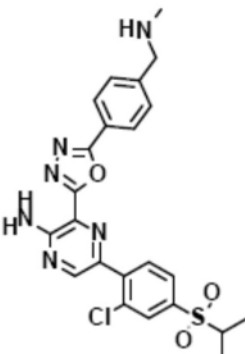
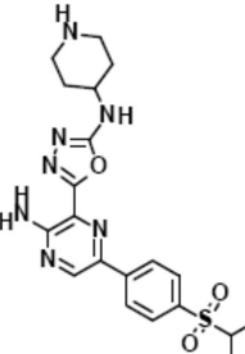
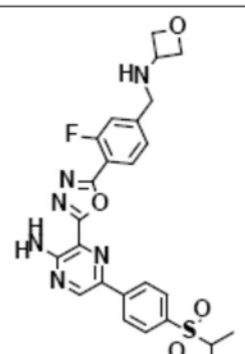
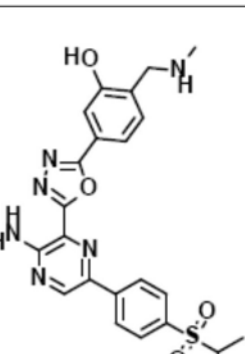
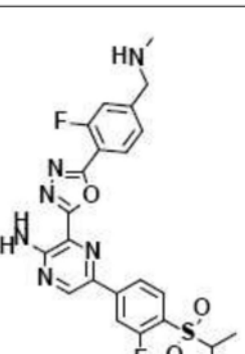
		
IA-294	IA-295	IA-296
		
IA-297	IA-298	IA-299
		
IA-300	IA-301	IA-302



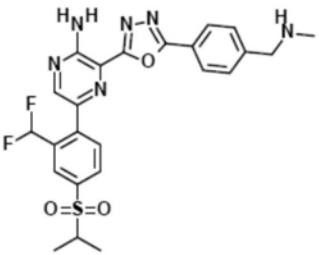
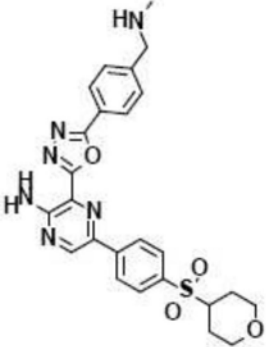
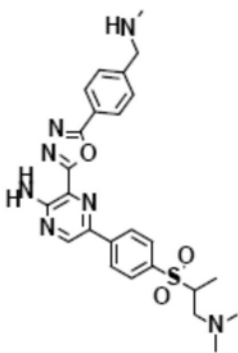
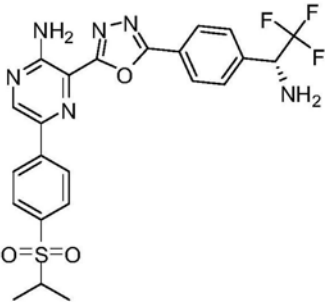
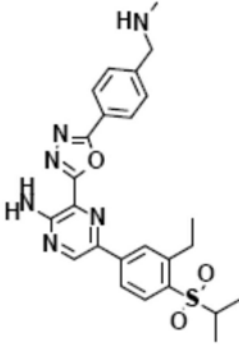
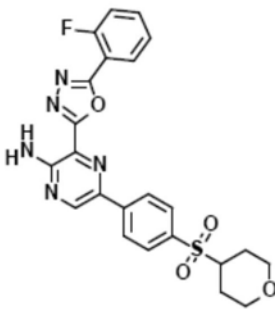
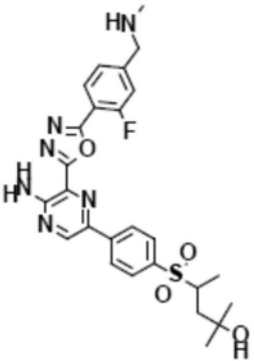
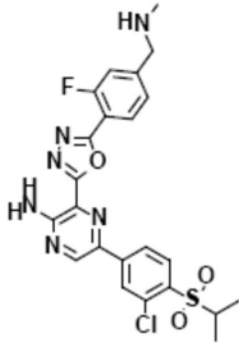
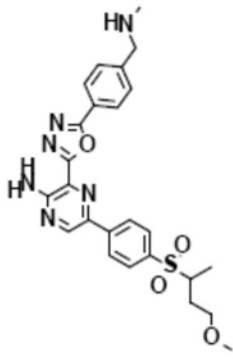
[0294]

		
IA-303	IA-304	IA-305
		
IA-306	IA-307	IA-308
		
IA-309	IA-310	IA-311

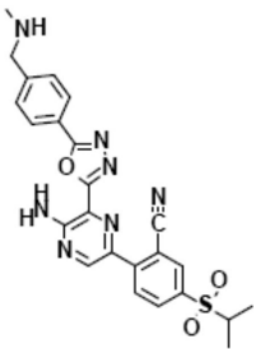
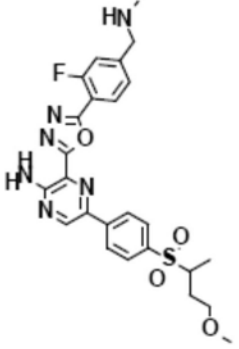
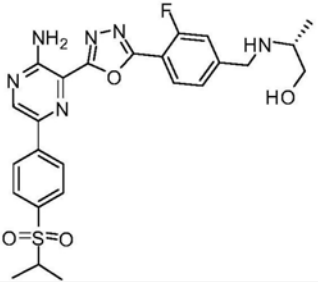
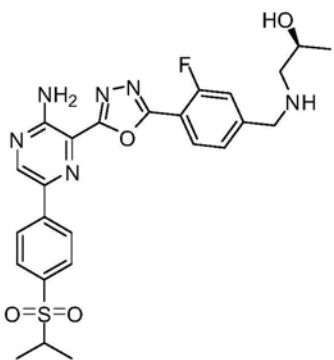
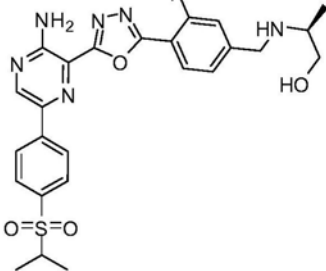
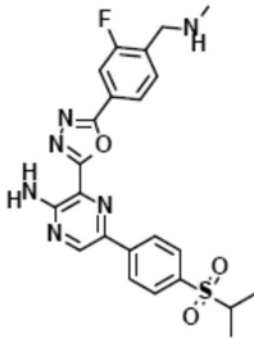
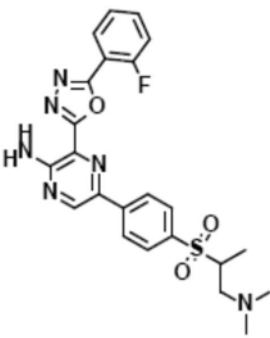
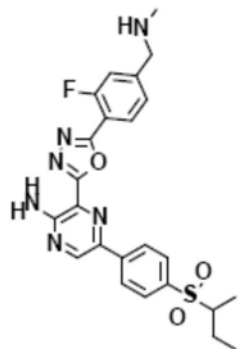
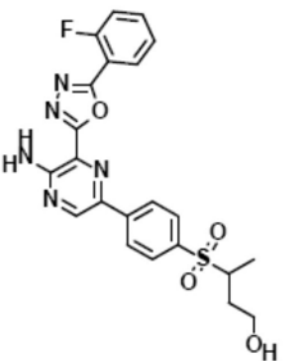
[0295]

		
IA-312	IA-313	IA-314
		
IA-315	IA-316	IA-318
		
IA-319	IA-320	IA-321

[0296]

		
IA-322	IA-323	IA-324
		
IA-325	IA-326	IA-327
		
IA-328	IA-329	IA-330

[0297]

		
IA-331	IA-332	IA-333
		
IA-334	IA-335	IA-336
		
IA-337	IA-338	IA-339

[0298]

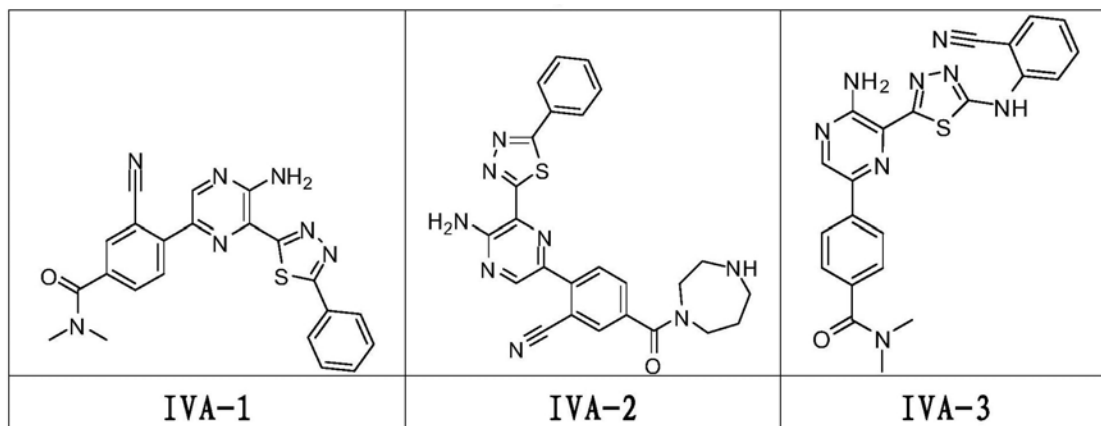
IA-340	IA-341	IA-342
IA-343	IA-344	IA-345
IA-346	IA-347	IA-348

[0299]

IA-349		

[0300] 表IVA

[0301]



[0302] 表IA-4 (部分1)

[0303]

化合物#	名称
P1	3-(5-(4-((2-氟乙基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(四氢呋喃-3-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P2	3-(5-(4-((2-氟丙基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(四氢呋喃-3-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P3	3-(5-(4-((1-氟丙-2-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(四氢呋喃-3-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P4	3-(5-(2-氟-4-((2-氟乙基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(四氢呋喃-3-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺

[0304]

化合物#	名称
P5	3-(5-(2-氟-4-((2-氟丙基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(四氢呋喃-3-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P6	3-(5-(2-氟-4-((1-氟丙-2-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(四氢呋喃-3-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P7	3-(5-(2-氟-4-(((R)-四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(四氢呋喃-3-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P8	3-(5-(2-氟-4-(((S)-四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(四氢呋喃-3-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P9	3-(5-(4-(((S)-四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(四氢呋喃-3-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P10	3-(5-(4-(((R)-四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(四氢呋喃-3-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P11	5-(3-氟-4-(四氢呋喃-3-基磺酰基)苯基)-3-(5-(4-(((R)-四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺
P12	5-(3-氟-4-(四氢呋喃-3-基磺酰基)苯基)-3-(5-(2-氟-4-(((R)-四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺
P13	(R)-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基磺酰基)苯基)-3-(5-(4-((四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺
P14	(S)-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基磺酰基)苯基)-3-(5-(4-((四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺
P15	3-(5-(4-((乙基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P16	(R)-3-(5-(2-氟-4-((四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺

[0305]

化合物#	名称
P17	(S)-3-(5-(2-氟-4-((四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P18	3-(5-(4-((乙基氨基)甲基)-2-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P19	3-(5-(2-氟-4-((2-氟乙基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P20	3-(5-(2-氟-4-((2-氟丙基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P21	3-(5-(2-氟-4-((1-氟丙-2-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P22	3-(5-(4-((2-氟乙基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P23	3-(5-(4-((2-氟丙基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P24	3-(5-(4-((1-氟丙-2-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P25	5-(4-(仲丁基磺酰基)苯基)-3-(5-(4-((2-氟乙基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺
P26	5-(4-(仲丁基磺酰基)苯基)-3-(5-(4-((2-氟丙基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺
P27	5-(4-(仲丁基磺酰基)苯基)-3-(5-(4-((1-氟丙-2-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺
P28	5-(4-(仲丁基磺酰基)苯基)-3-(5-(2-氟-4-((2-氟乙基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺
P29	5-(4-(仲丁基磺酰基)苯基)-3-(5-(2-氟-4-((2-氟丙基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺



[0306]

化合物#	名称
P30	5-(4-(仲丁基磺酰基)苯基)-3-(5-(2-氟-4-((1-氟丙-2-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺
P31	5-(4-(仲丁基磺酰基)苯基)-3-(5-(2-氟-4-(((R)-四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺
P32	5-(4-(仲丁基磺酰基)苯基)-3-(5-(2-氟-4-(((S)-四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺
P33	5-(4-(仲丁基磺酰基)苯基)-3-(5-(2-氟-4-(((R)-2-氟丙基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺
P34	5-(4-(仲丁基磺酰基)苯基)-3-(5-(4-(((R)-四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺
P35	5-(4-(仲丁基磺酰基)苯基)-3-(5-(4-(((S)-四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺
P36	5-(4-(仲丁基磺酰基)苯基)-3-(5-(4-(((R)-2-氟丙基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺
P37	(R)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(5-(4-((四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺
P38	(S)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(5-(4-((四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺
P39	(R)-3-(5-(4-((2-氟丙基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P40	(R)-3-(5-(2-氟-4-((四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P41	(S)-3-(5-(2-氟-4-((四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P42	(R)-3-(5-(2-氟-4-((2-氟丙基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P43	3-(5-(2-氟-4-((2-氟乙基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺

[0307]

化合物#	名称
P44	3-(5-(2-氟-4-((2-氟丙基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P45	3-(5-(2-氟-4-((1-氟丙-2-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P46	5-(3-氯-4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(5-(4-((2-氟乙基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺
P47	3-(5-(4-((2-氟丙基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P48	3-(5-(4-((1-氟丙-2-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P49	5-(4-(4-氟丁-2-基磺酰基)苯基)-3-(5-(4-((2-氟乙基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺
P50	5-(4-(4-氟丁-2-基磺酰基)苯基)-3-(5-(4-((2-氟丙基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺
P51	5-(4-(4-氟丁-2-基磺酰基)苯基)-3-(5-(4-((1-氟丙-2-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺
P52	3-(5-(2-氟-4-((2-氟乙基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(4-氟丁-2-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P53	3-(5-(2-氟-4-((2-氟丙基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(4-氟丁-2-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P54	3-(5-(2-氟-4-((1-氟丙-2-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(4-氟丁-2-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P55	3-(5-(2-氟-4-(((R)-四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(4-氟丁-2-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P56	3-(5-(2-氟-4-(((S)-四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(4-氟丁-2-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P57	3-(5-(2-氟-4-((甲基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(4-氟丁-2-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺

[0308]

化合物#	名称
P58	5-(4-(4-氟丁-2-基磺酰基)苯基)-3-(5-(4-((( <i>R</i> )-四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺
P59	5-(4-(4-氟丁-2-基磺酰基)苯基)-3-(5-(4-((( <i>S</i> )-四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺
P60	5-(4-(4-氟丁-2-基磺酰基)苯基)-3-(5-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺
P61	3-(4-(5-氨基-6-(5-(4-((( <i>R</i> )-四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)苯基磺酰基)丁-1-醇
P62	3-(4-(5-氨基-6-(5-(4-((( <i>S</i> )-四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)苯基磺酰基)丁-1-醇
P63	3-(4-(5-氨基-6-(5-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-2-氟苯基磺酰基)丁-1-醇
P64	3-(4-(5-氨基-6-(5-(2-氟-4-((( <i>R</i> )-四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)苯基磺酰基)丁-1-醇
P65	3-(4-(5-氨基-6-(5-(2-氟-4-((( <i>S</i> )-四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)苯基磺酰基)丁-1-醇
P66	3-(4-(5-氨基-6-(5-(2-氟-4-((甲基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-2-氟苯基磺酰基)丁-1-醇
P67	3-(4-(5-氨基-6-(5-(2-氟-4-((2-氟乙基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)苯基磺酰基)丁-1-醇
P68	3-(4-(5-氨基-6-(5-(2-氟-4-((2-氟丙基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)苯基磺酰基)丁-1-醇
P69	3-(4-(5-氨基-6-(5-(2-氟-4-((1-氟丙-2-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)苯基磺酰基)丁-1-醇
P70	3-(4-(5-氨基-6-(5-(4-((2-氟乙基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)苯基磺酰基)丁-1-醇

[0309]

化合物#	名称
P71	3-(4-(5-氨基-6-(5-(4-((2-氟丙基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)苯基磺酰基)丁-1-醇
P72	3-(4-(5-氨基-6-(5-(4-((1-氟丙-2-基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)苯基磺酰基)丁-1-醇
P73	3-(3-(4-((2-氟乙基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(四氢呋喃-3-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P74	3-(3-(4-((2-氟丙基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(四氢呋喃-3-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P75	3-(3-(4-((1-氟丙-2-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(四氢呋喃-3-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P76	3-(3-(2-氟-4-((2-氟乙基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(四氢呋喃-3-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P77	3-(3-(2-氟-4-((2-氟丙基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(四氢呋喃-3-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P78	3-(3-(2-氟-4-((1-氟丙-2-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(四氢呋喃-3-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P79	3-(3-(2-氟-4-(((S)-四氢呋喃-2-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(四氢呋喃-3-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P80	3-(3-(2-氟-4-(((S)-四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(四氢呋喃-3-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P81	3-(3-(4-((乙基氨基)甲基)-2-氟苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(四氢呋喃-3-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P82	3-(3-(4-(((S)-四氢呋喃-2-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(四氢呋喃-3-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P83	3-(3-(4-(((S)-四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(四氢呋喃-3-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P84	3-(3-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(四氢呋喃-3-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺

[0310]

化合物#	名称
P85	(S)-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-((四氢呋喃-2-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-胺
P86	(S)-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-((四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-胺
P87	3-(3-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P88	(S)-3-(3-(2-氟-4-((四氢呋喃-2-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P89	(S)-3-(3-(2-氟-4-((四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P90	3-(3-(2-氟-4-((甲基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P91	3-(3-(2-氟-4-((氟甲基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P92	3-(3-(2-氟-4-((2-氟丙基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P93	3-(3-(2-氟-4-((1-氟丙-2-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P94	3-(3-(4-((氟甲基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P95	3-(3-(4-((2-氟丙基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P96	3-(3-(4-((1-氟丙-2-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P97	5-(4-(仲丁基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-((氟甲基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-胺
P98	5-(4-(仲丁基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-((2-氟丙基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-胺

[0311]

化合物#	名称
P99	5-(4-(仲丁基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-((1-氟丙-2-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-胺
P100	5-(4-(仲丁基磺酰基)苯基)-3-(3-(2-氟-4-((氟甲基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-胺
P101	5-(4-(仲丁基磺酰基)苯基)-3-(3-(2-氟-4-((2-氟丙基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-胺
P102	5-(4-(仲丁基磺酰基)苯基)-3-(3-(2-氟-4-((1-氟丙-2-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-胺
P103	5-(4-(仲丁基磺酰基)苯基)-3-(3-(2-氟-4-((( <i>R</i> )-四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-胺
P104	5-(4-(仲丁基磺酰基)苯基)-3-(3-(2-氟-4-((( <i>S</i> )-四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-胺
P105	5-(4-(仲丁基磺酰基)苯基)-3-(3-(2-氟-4-((甲基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-胺
P106	5-(4-(仲丁基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-((( <i>R</i> )-四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-胺
P107	5-(4-(仲丁基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-((( <i>S</i> )-四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-胺
P108	5-(4-(仲丁基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-胺
P109	( <i>R</i> )-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-((四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-胺
P110	( <i>S</i> )-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-((四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-胺
P111	5-(3-氟-4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-胺
P112	( <i>R</i> )-3-(3-(2-氟-4-((四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺

[0312]

化合物#	名称
P113	(S)-3-(3-(2-氟-4-((四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P114	3-(3-(2-氟-4-((甲基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P115	3-(3-(2-氟-4-((2-氟乙基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P116	3-(3-(2-氟-4-((1-氟丙-2-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P117	3-(3-(2-氟-4-((2-氟丙基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P118	3-(3-(4-((2-氟乙基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P119	3-(3-(4-((1-氟丙-2-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P120	3-(3-(4-((2-氟丙基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P121	5-(4-(4-氟丁-2-基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-((2-氟乙基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-胺
P122	5-(4-(4-氟丁-2-基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-((1-氟丙-2-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-胺
P123	5-(4-(4-氟丁-2-基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-((2-氟丙基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-胺
P124	3-(3-(2-氟-4-((2-氟乙基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(4-氟丁-2-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P125	3-(3-(2-氟-4-((1-氟丙-2-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(4-氟丁-2-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P126	3-(3-(2-氟-4-((2-氟丙基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(4-氟丁-2-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺

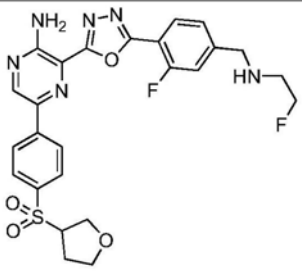
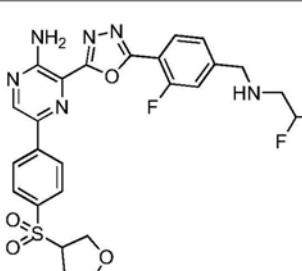
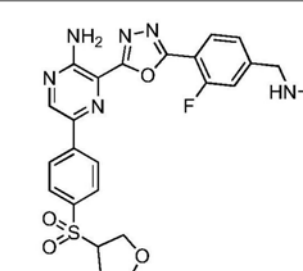
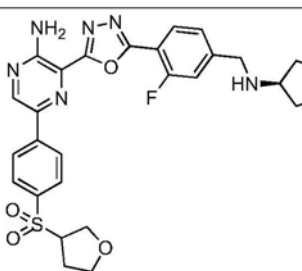
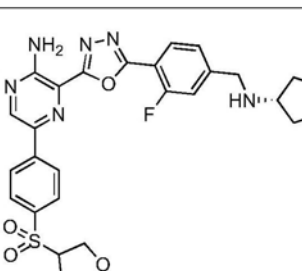
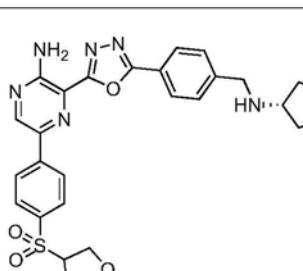
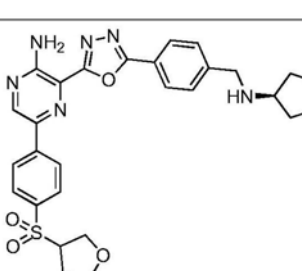
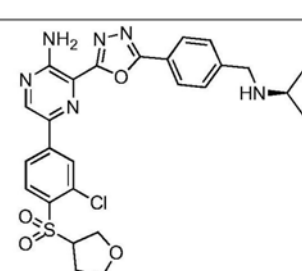
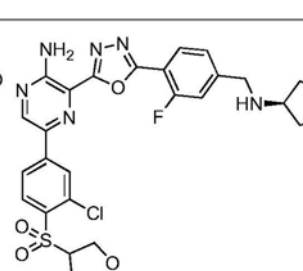
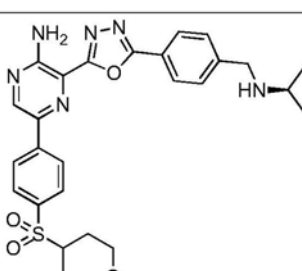
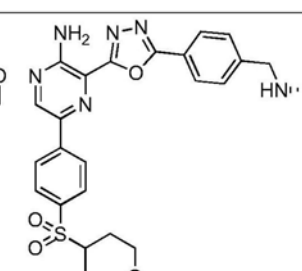
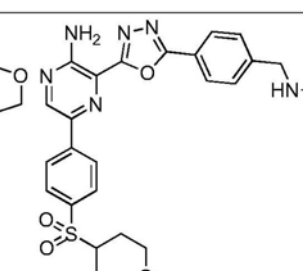
[0313]

化合物#	名称
P127	3-(3-(2-氟-4-(((R)-四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(4-氟丁-2-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P128	3-(3-(2-氟-4-(((S)-四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(4-氟丁-2-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P129	3-(3-(2-氟-4-((甲基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(4-氟丁-2-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P130	5-(4-(4-氟丁-2-基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-(((R)-四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-胺
P131	5-(4-(4-氟丁-2-基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-(((S)-四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-胺
P132	5-(4-(4-氟丁-2-基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-胺
P133	3-(4-(5-氨基-6-(3-(4-(((R)-四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)苯基磺酰基)丁-1-醇
P134	3-(4-(5-氨基-6-(3-(4-(((S)-四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)苯基磺酰基)丁-1-醇
P135	3-(4-(5-氨基-6-(3-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)苯基磺酰基)丁-1-醇
P136	3-(4-(5-氨基-6-(3-(2-氟-4-(((R)-四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)苯基磺酰基)丁-1-醇
P137	3-(4-(5-氨基-6-(3-(2-氟-4-(((S)-四氢呋喃-3-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)苯基磺酰基)丁-1-醇
P138	3-(4-(5-氨基-6-(3-(2-氟-4-((甲基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)苯基磺酰基)丁-1-醇
P139	3-(4-(5-氨基-6-(3-(2-氟-4-((2-氟乙基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)苯基磺酰基)丁-1-醇
P140	3-(4-(5-氨基-6-(3-(2-氟-4-((1-氟丙-2-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)苯基磺酰基)丁-1-醇



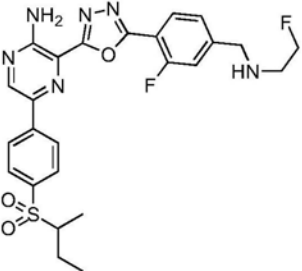
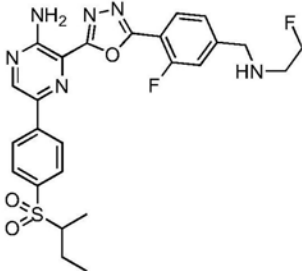
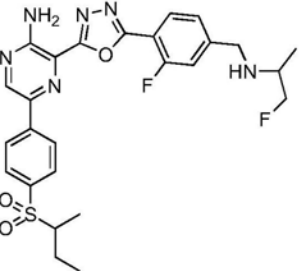
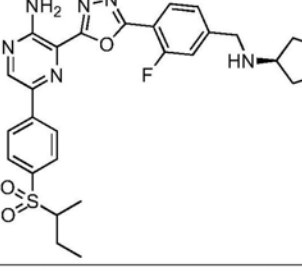
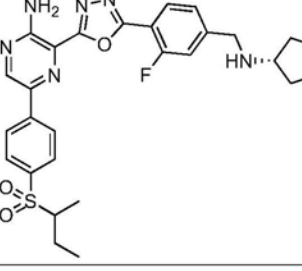
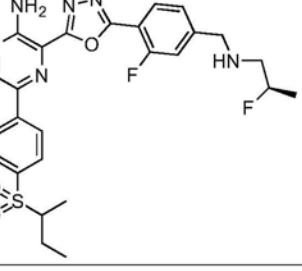
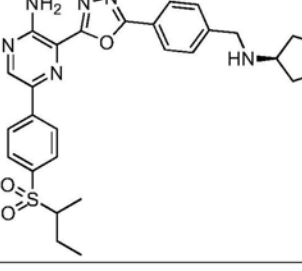
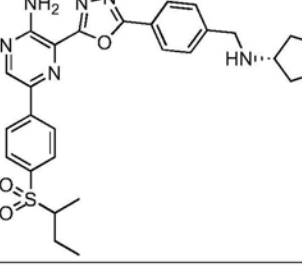
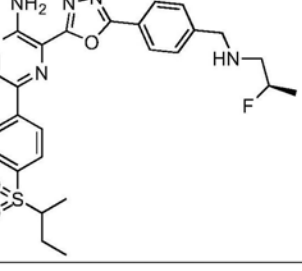
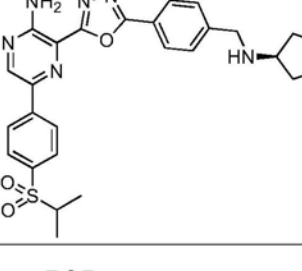
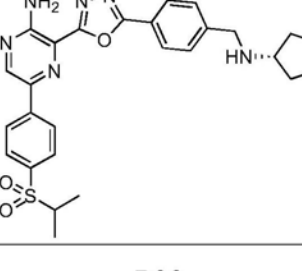
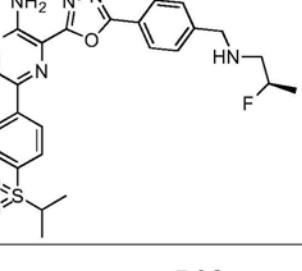
化合物#	名称
P141	3-(4-(5-氨基-6-(3-(2-氟-4-((2-氟丙基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)苯基磺酰基)丁-1-醇
P142	3-(4-(5-氨基-6-(3-(4-((2-氟乙基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)苯基磺酰基)丁-1-醇
P143	3-(4-(5-氨基-6-(3-(4-((1-氟丙-2-基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)苯基磺酰基)丁-1-醇
P144	3-(4-(5-氨基-6-(3-(4-((2-氟丙基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)苯基磺酰基)丁-1-醇
P145	3-(3-(4-(1-氨基-2,2-二氟乙基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(仲丁基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P146	3-(5-(4-(1-氨基-2,2-二氟乙基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P147	3-(3-(4-(1-氨基-2,2-二氟乙基)-2-氟苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(四氢呋喃-3-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P148	3-(3-(4-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(仲丁基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P149	3-(5-(4-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
P150	3-(3-(4-(1-氨基-2-氟乙基)-2-氟苯基)异噁唑-5-基)-5-(4-(四氢呋喃-3-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺

[0315] 表IA-4 (部分2)

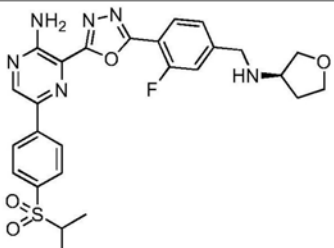
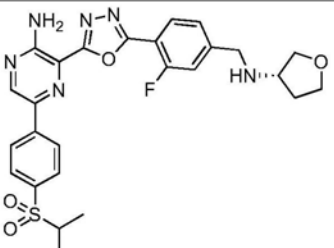
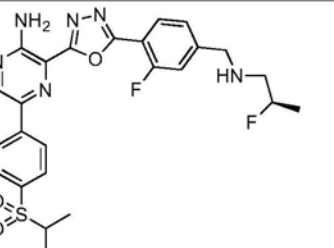
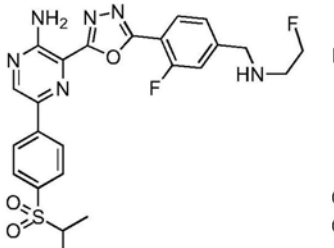
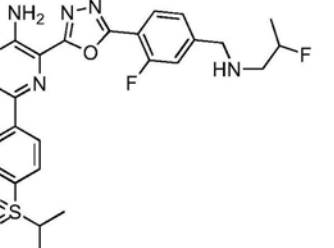
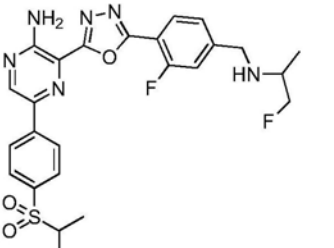
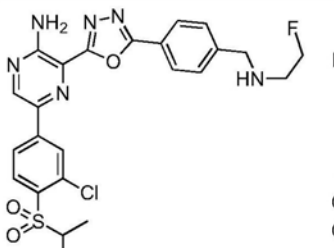
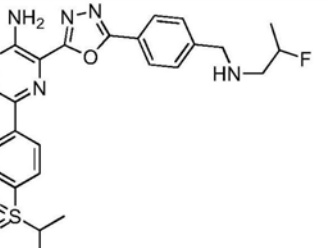
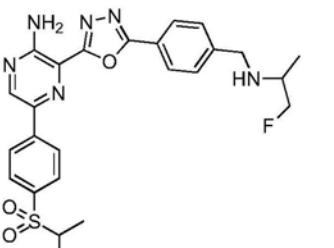
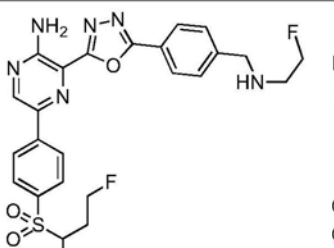
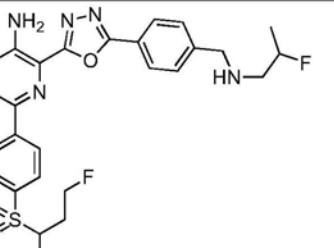
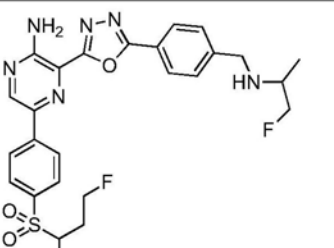
		
P4	P5	P6
		
P7	P8	P9
		
P10	P11	P12
		
P13	P14	P15

[0317]

[0318]

		
P28	P29	P30
		
P31	P32	P33
		
P34	P35	P36
		
P37	P38	P39

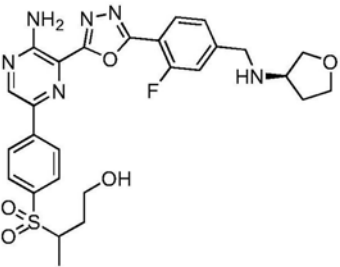
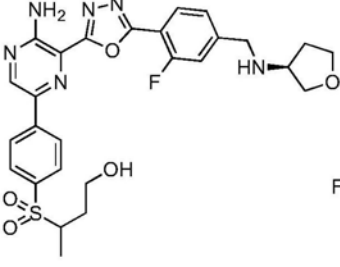
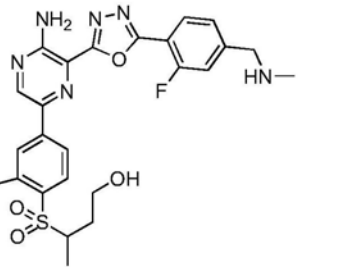
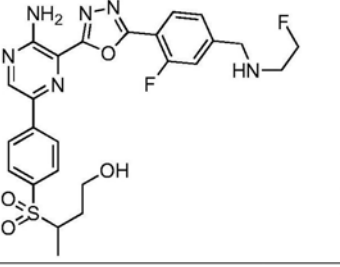
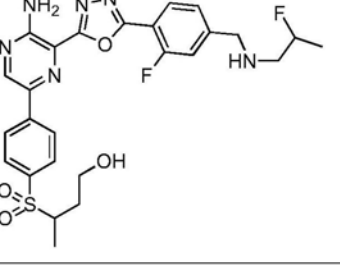
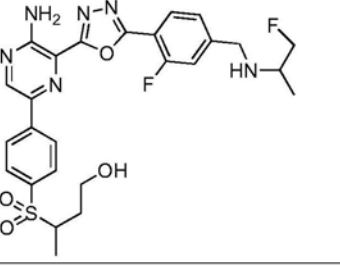
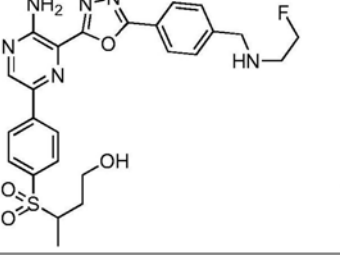
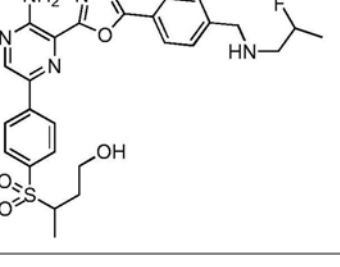
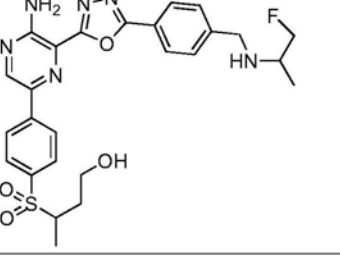
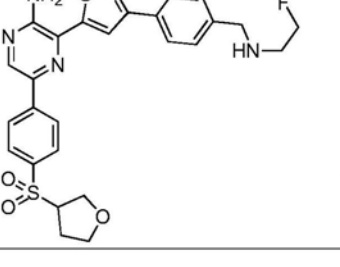
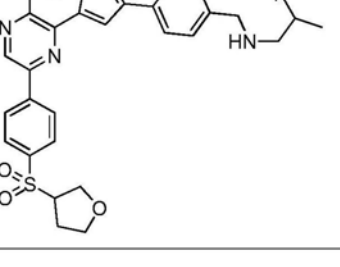
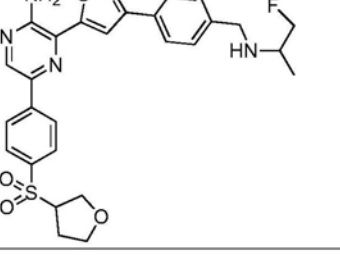
[0319]

		
<b>P40</b>	<b>P41</b>	<b>P42</b>
		
<b>P43</b>	<b>P44</b>	<b>P45</b>
		
<b>P46</b>	<b>P47</b>	<b>P48</b>
		
<b>P49</b>	<b>P50</b>	<b>P51</b>

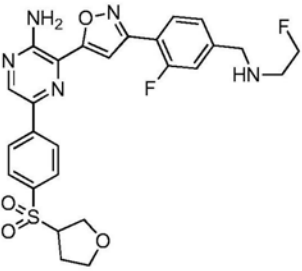
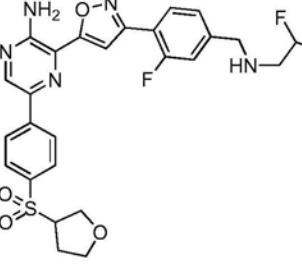
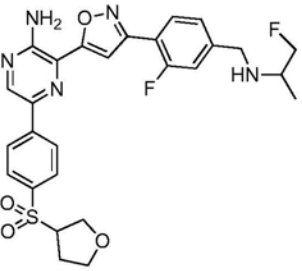
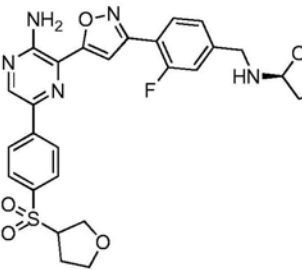
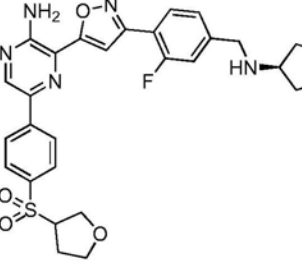
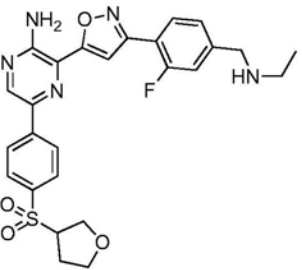
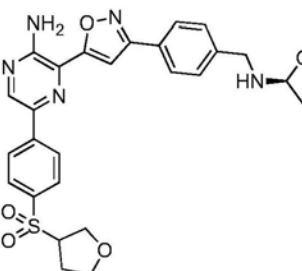
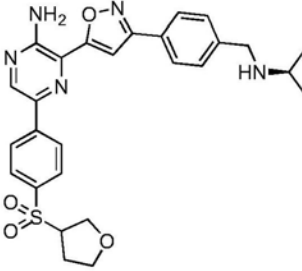
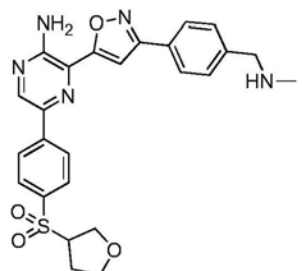
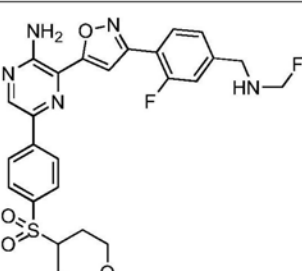
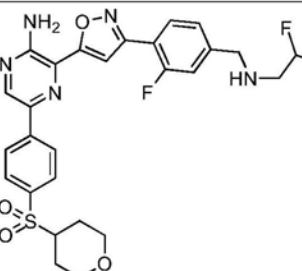
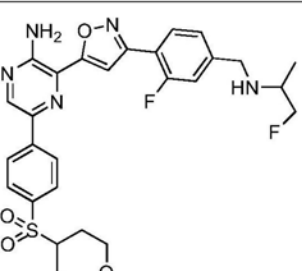
[0320]

P52	P53	P54
P55	P56	P57
P58	P59	P60
P61	P62	P63

[0321]

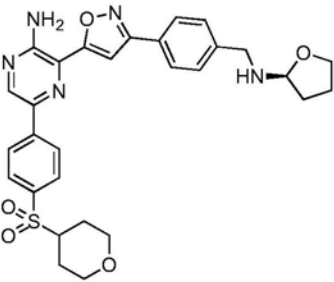
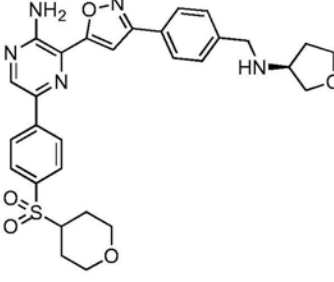
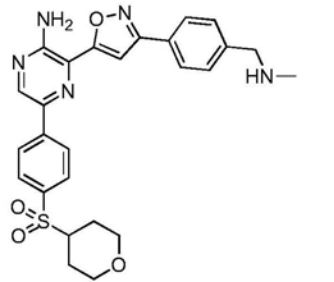
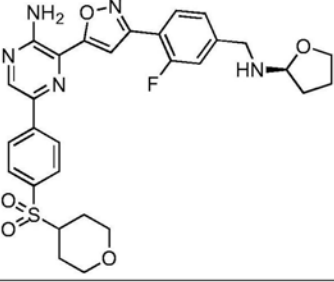
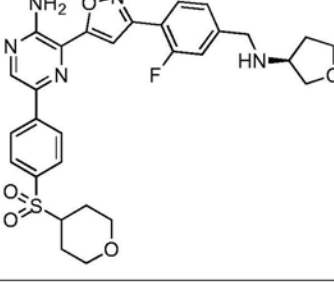
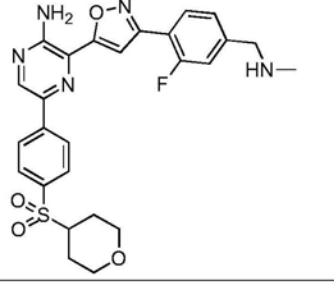
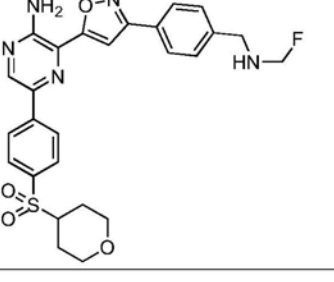
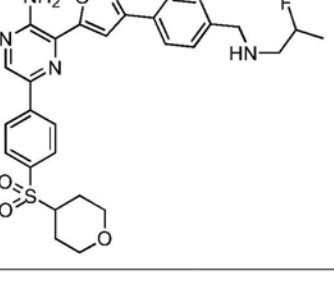
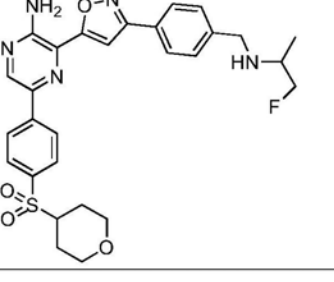
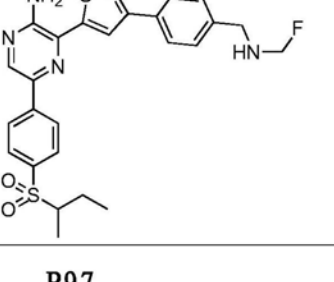
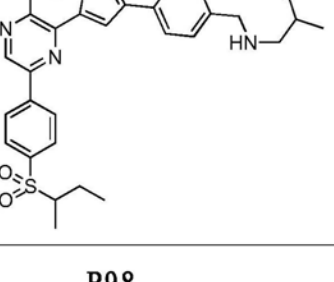
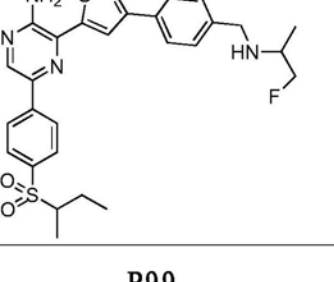
		
P64	P65	P66
		
P67	P68	P69
		
P70	P71	P72
		
P73	P74	P75

[0322]

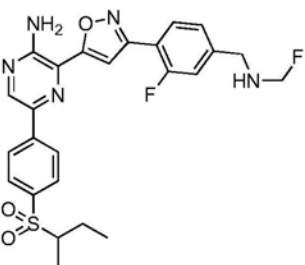
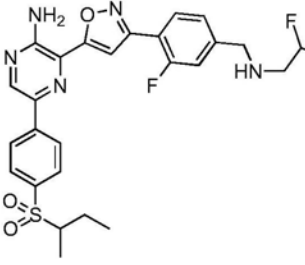
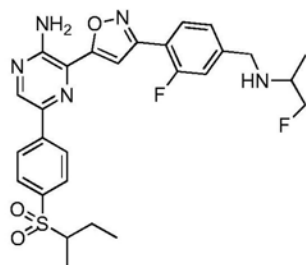
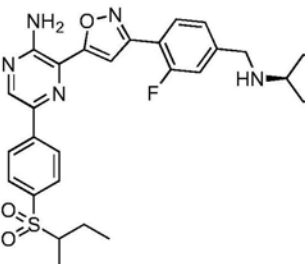
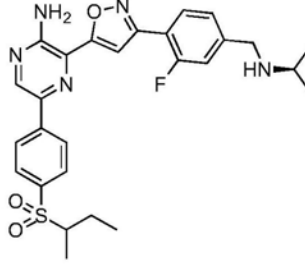
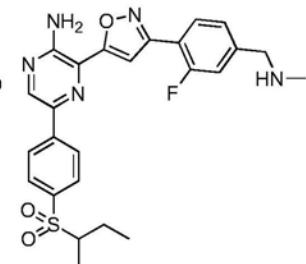
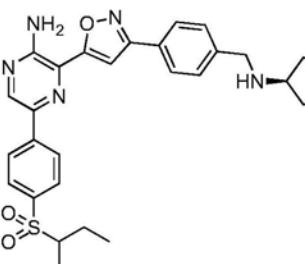
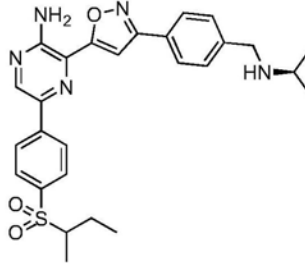
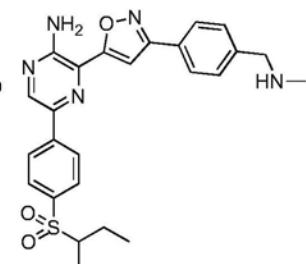
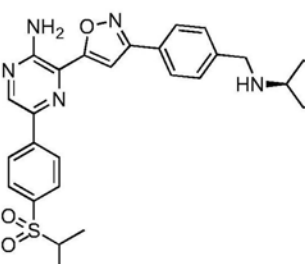
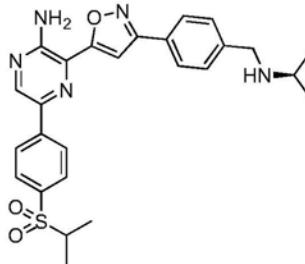
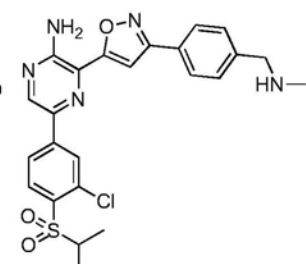
		
<b>P76</b>	<b>P77</b>	<b>P78</b>
		
<b>P79</b>	<b>P80</b>	<b>P81</b>
		
<b>P82</b>	<b>P83</b>	<b>P84</b>
		
<b>P85</b>	<b>P86</b>	<b>P87</b>

[0323]

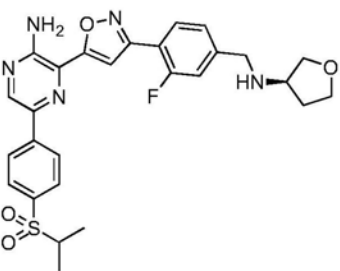
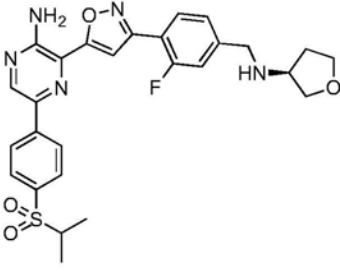
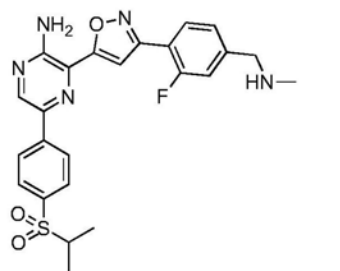
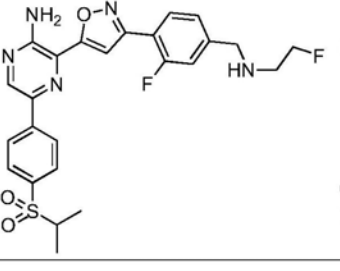
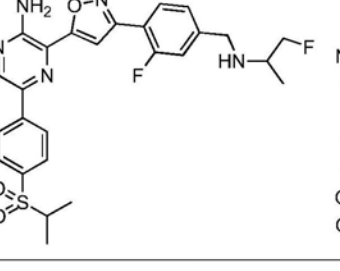
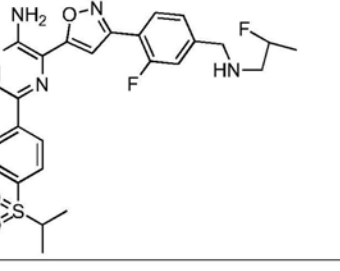
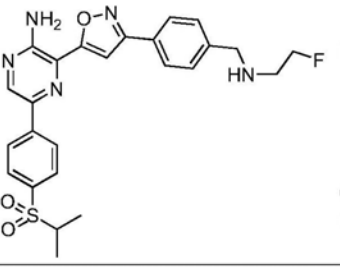
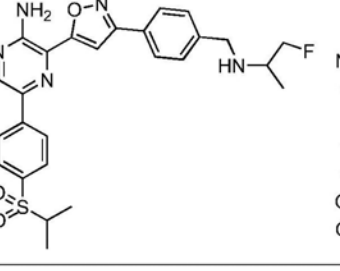
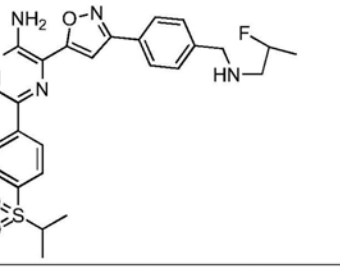
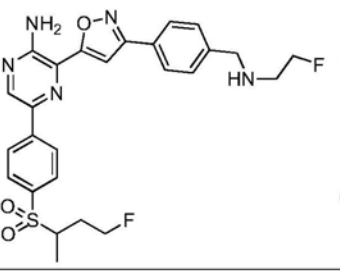
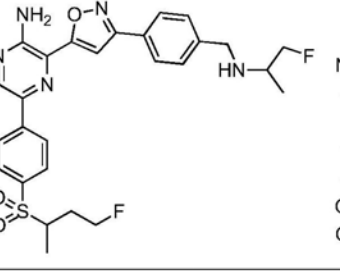
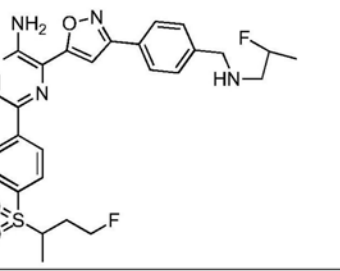


		
P88	P89	P90
		
P91	P92	P93
		
P94	P95	P96
		
P97	P98	P99

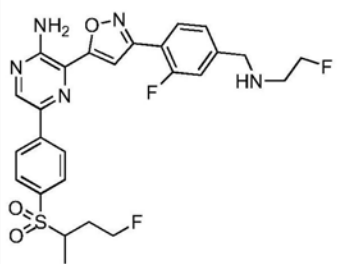
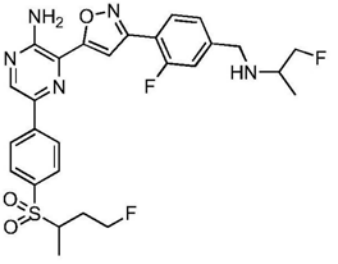
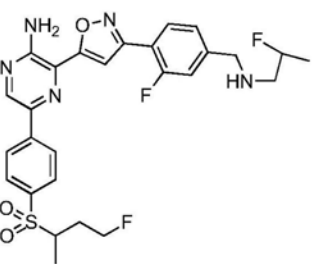
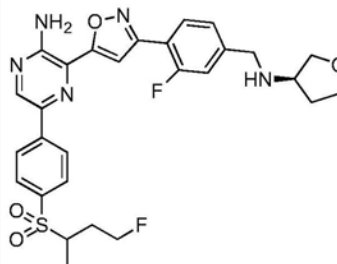
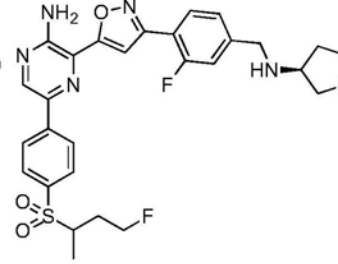
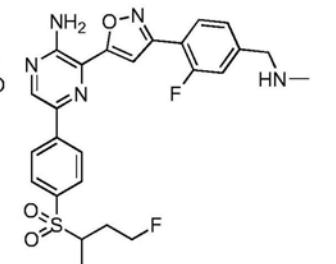
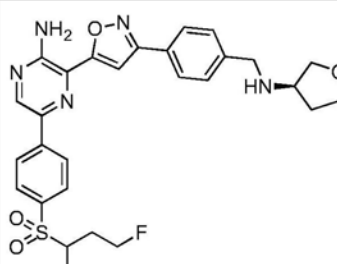
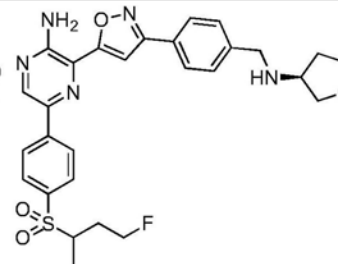
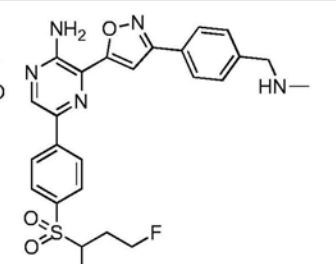
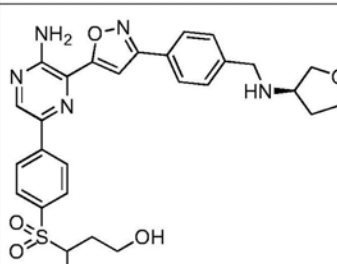
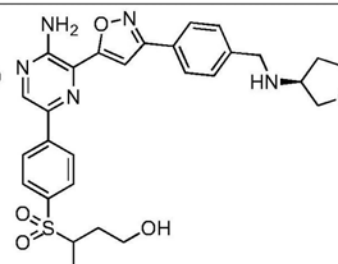
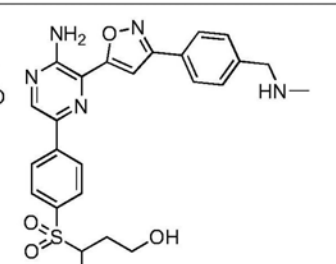
[0324]

		
P100	P101	P102
		
P103	P104	P105
		
P106	P107	P108
		
P109	P110	P111

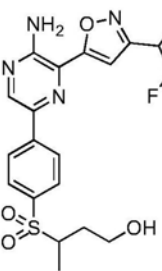
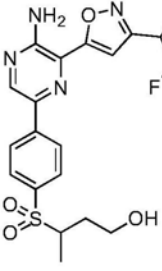
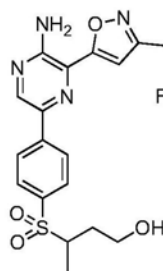
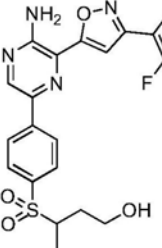
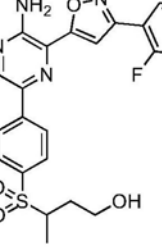
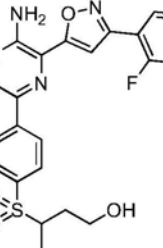
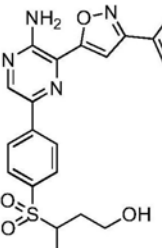
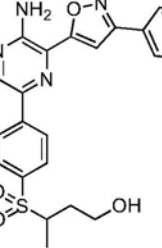
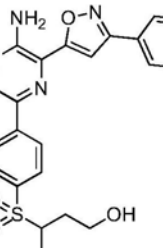
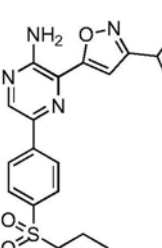
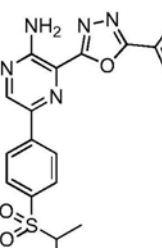
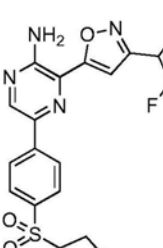
[0325]

		
P112	P113	P114
		
P115	P116	P117
		
P118	P119	P120
		
P121	P122	P123

[0326]

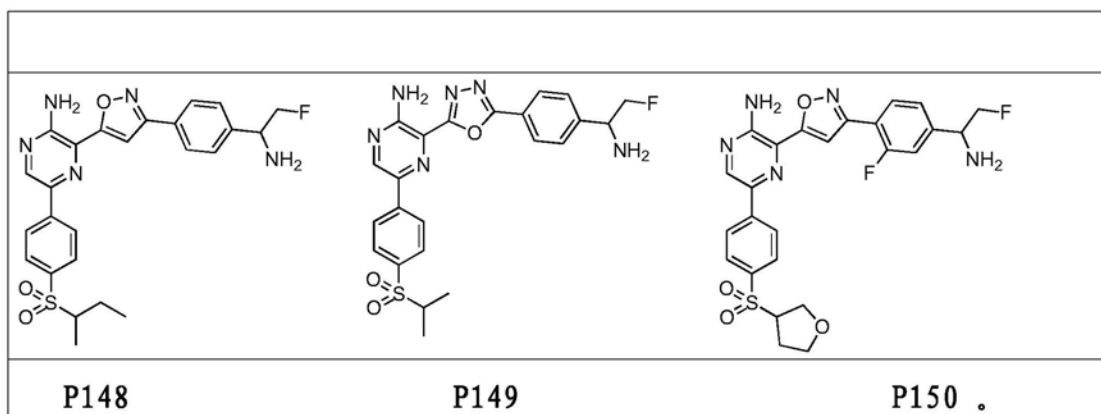
		
P124	P125	P126
		
P127	P128	P129
		
P130	P131	P132
		
P133	P134	P135

[0327]

		
<b>P136</b>	<b>P137</b>	<b>P138</b>
		
<b>P139</b>	<b>P140</b>	<b>P141</b>
		
<b>P142</b>	<b>P143</b>	<b>P144</b>
		
<b>P145</b>	<b>P146</b>	<b>P147</b>

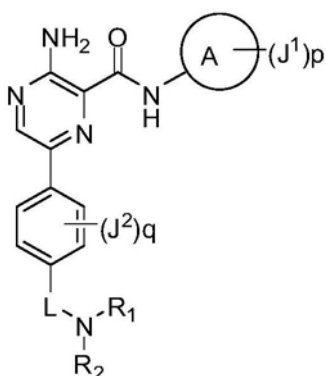
[0328]

[0329]



[0330] 另一个方面提供了式II的化合物，

[0331]



## II

[0332] 或其药学上可接受的盐；其中

[0333] 环A是包含0-2个选自N、O或S的杂原子的5-6元单环芳族环；环A任选地与包含0-2个选自N、O或S的杂原子的5-6元芳族环稠合；

[0334] L是-C(O)-；

[0335] R<sup>1</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；[0336] R<sup>2</sup>是-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基)-Z或包含0-2个氮原子的4-8元杂环；其中所述环通过碳原子键合且任选地被1次出现的J<sup>2</sup>取代；[0337] 或R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>与它们所连接的原子一起形成包含1-2个氮原子的4-8元杂环；其中所述杂环任选地被1次出现的J<sup>21</sup>取代；[0338] J<sup>21</sup>是-(X)<sub>t</sub>-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或-(X)<sub>t</sub>-Z；[0339] X是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

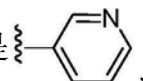
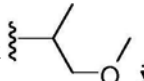
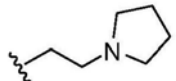
[0340] t、p和r各自独立地是0或1；

[0341] Z是-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>；[0342] R<sup>3</sup>是H或C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基；[0343] R<sup>4</sup>是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；[0344] 或R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>与它们所连接的原子一起形成包含1-2个氮原子的4-8元杂环；其中所述环任选地被1次出现的J<sup>2</sup>取代；[0345] J<sup>2</sup>和J<sup>1</sup>各自独立地是NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>脂族基团)、N(C<sub>1-4</sub>脂族基团)<sub>2</sub>、卤素、C<sub>1-4</sub>脂族基团、OH、O(C<sub>1-4</sub>脂族基团)、NO<sub>2</sub>、CN、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>脂族基团)、O(卤代C<sub>1-4</sub>脂族基团)或卤代C<sub>1-4</sub>

脂族基团；

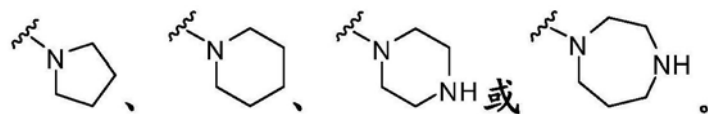
[0346]  $J^2$ 是卤素、任选地被1-3个氟取代的 $C_1$ - $C_2$ 烷基或CN；

[0347]  $q$ 是0、1或2。

[0348] 在一些实施方案中,当环A是、 $R^1$ 是H时; $R^2$ 不是或.

[0349] 在一些实施方案中,环A是不与另一个环稠合的6-元环。在其他实施方案中,环A是苯基、吡啶基或嘧啶基。在其他实施方案中,环A是苯基。

[0350] 在一些实施方案中, $R^1$ 和 $R^2$ 与它们所连接的原子一起形成包含1-2个氮原子的4-8元杂环。在一些实施方案中,所述杂环选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚烷基或1,4-二氮杂环庚烷基。在其他实施方案中,所述杂环选自



[0351] 在其他实施方案中, $R^1$ 和 $R^2$ 形成的环任选地被 $CH_2$ 吡咯烷基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $N(C_{1-4}烷基)_2$ 或 $CH_2CH_2CN$ 取代。

[0352] 在一些实施方案中, $t$ 是1。在其他实施方案中, $t$ 是0。

[0353] 在其他实施方案中, $R^1$ 是H或 $C_1$ - $C_6$ 烷基; $R^2$ 是 $-(C_2-C_6烷基)-Z$ 。

[0354] 在一些实施方案中, $Z$ 是 $-NR^3R^4$ ,其中 $R^3$ 和 $R^4$ 均为 $C_1$ - $C_2$ 烷基。在其他实施方案中, $R^3$ 和 $R^4$ 与它们所连接的原子一起形成选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚烷基或1,4-二氮杂环庚烷基的环。在一些实施方案中,所述环是吡咯烷基或哌啶基。

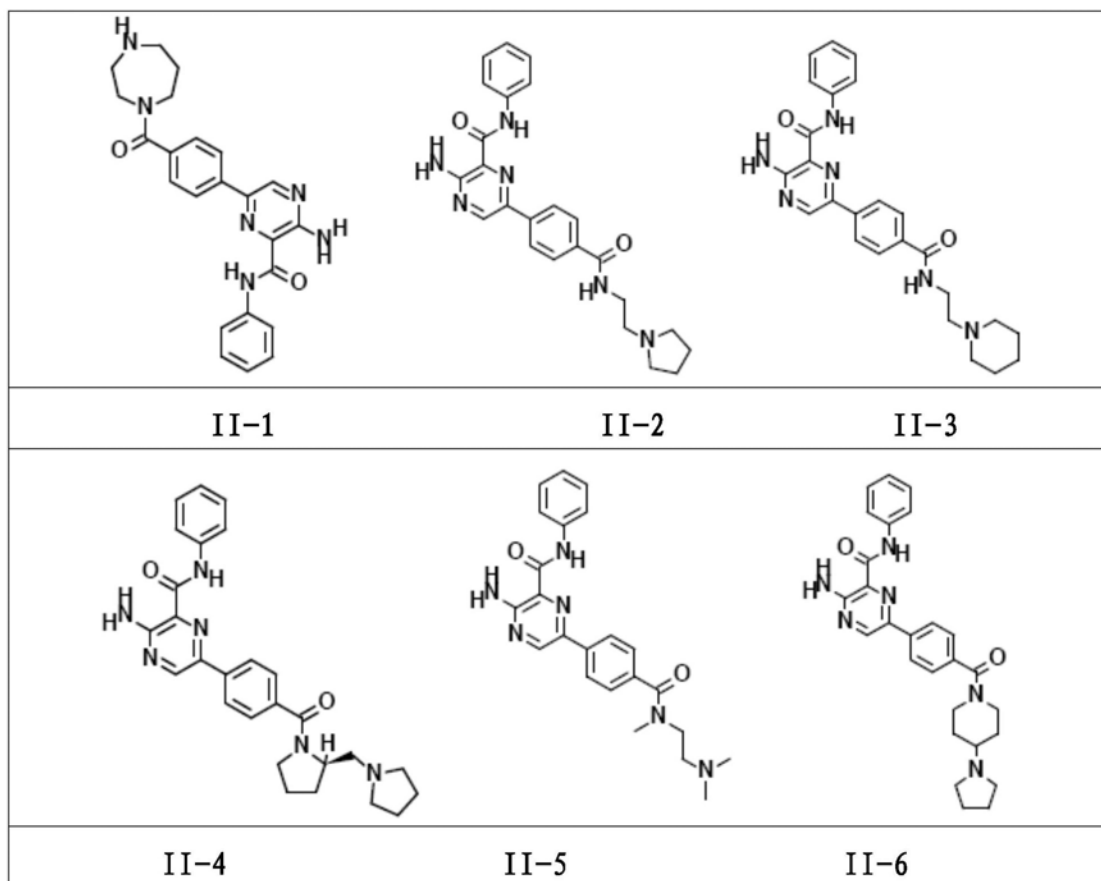
[0355] 在一些实施方案中,所述环任选地被1个 $J^2$ 取代。在一些实施方案中, $J^2$ 是 $C_{1-4}$ 烷基或 $N(C_{1-4}烷基)_2$ 。

[0356] 在一个实施方案中, $p$ 是0、 $q$ 是0,  $-L-NR^1R^2$ 是C(O)吡咯烷基、C(O)哌啶基、C(O)哌嗪基、C(O)氮杂环庚烷基、C(O)1,4-二氮杂环庚烷基、 $CON(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,其中所述吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚烷基或1,4-二氮杂环庚烷基任选地被 $CH_2$ 吡咯烷基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $N(C_{1-4}烷基)_2$ 或 $CH_2CH_2CN$ 取代。

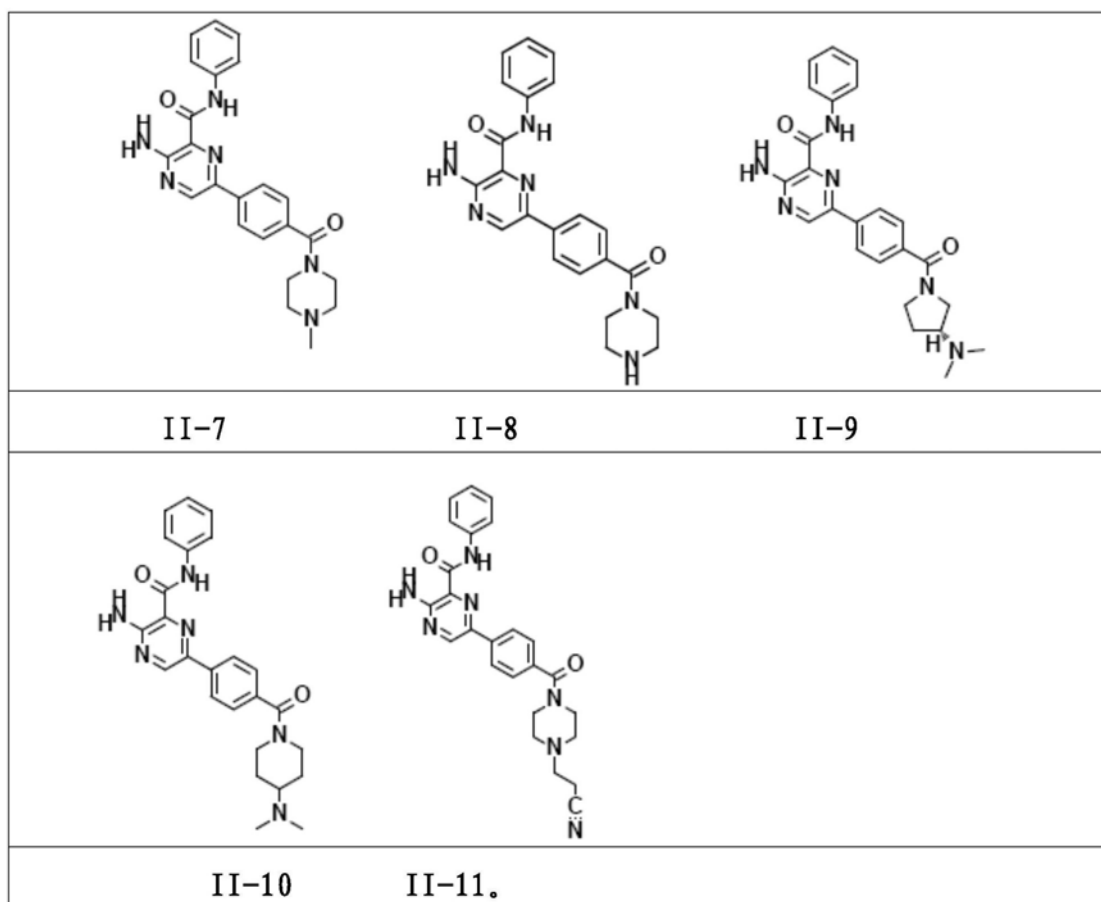
[0357] 另一个实施方案提供了选自表II的化合物。

[0358] 表II

[0359]

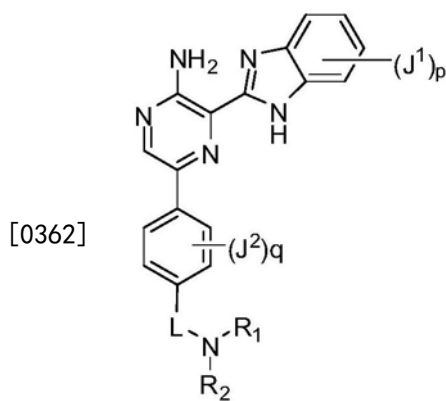


[0360]



[0361] 另一个方面提供了式III的化合物:





## III

[0363] 或其药学上可接受的盐；其中

[0364] L是-C(O)-或-SO<sub>2</sub>-；

[0365] R<sup>1</sup>是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

[0366] R<sup>2</sup>是-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基)-Z或包含0-2个氮原子的4-8元杂环；其中所述环通过碳原子键合且任选地被1次出现的J<sup>2</sup>取代；

[0367] 或R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>与它们所连接的原子一起形成包含1-2个氮原子的4-8元杂环；其中所述杂环任选地被1次出现的J<sup>21</sup>取代；

[0368] J<sup>21</sup>是-(X)<sub>t</sub>-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或-(X)<sub>t</sub>-Z；

[0369] X是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

[0370] t、p和r各自独立地是0或1；

[0371] Z是-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>；

[0372] R<sup>3</sup>是H或C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基；

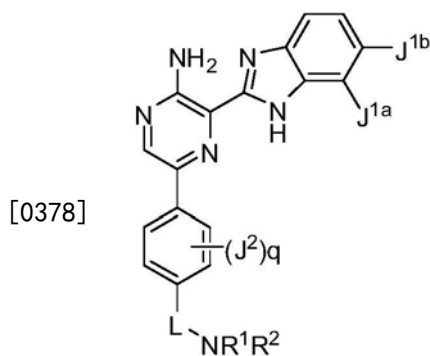
[0373] R<sup>4</sup>是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

[0374] 或R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>与它们所连接的原子一起形成包含1-2个氮原子的4-8元杂环；其中所述环任选地被1次出现的J<sup>2</sup>取代；

[0375] J<sup>2</sup>和J<sup>1</sup>各自独立地是NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>脂族基团)、N(C<sub>1-4</sub>脂族基团)<sub>2</sub>、卤素、C<sub>1-4</sub>脂族基团、OH、O(C<sub>1-4</sub>脂族基团)、NO<sub>2</sub>、CN、CO<sub>2</sub>H、CO(C<sub>1-4</sub>脂族基团)、CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>脂族基团)、O(卤代C<sub>1-4</sub>脂族基团)或卤代C<sub>1-4</sub>脂族基团；

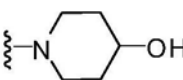
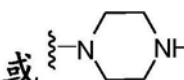
[0376] J<sup>2</sup>是卤素、任选地被1-3个氟取代的C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基或CN；

[0377] q是0、1或2。

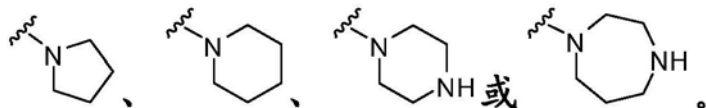


## III-i

[0379] 在一些实施方案中,  $J^1$  是如式 III-i 所示的  $J^{1a}$  或  $J^{1b}$ 。

[0380] 在一些实施方案中, 当 L 是  $-C(O)-$ 、 $q$  是 0、 $J^{1a}$  是 H、 $J^{1b}$  是 H 或 F 时; 当  $R^1$  是 H 时;  $R^2$  不是  $-(C_{1-4} \text{烷基})-N(CH_3)_2$ ; 或  $R^1$  和  $R^2$  一起不是  或 。

[0381] 在一些实施方案中,  $R^1$  和  $R^2$  与它们所连接的原子一起形成包含 1-2 个氮原子的 4-8 元杂环。在一些实施方案中, 所述杂环选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚烷基或 1,4-二氮杂环庚烷基。在其他实施方案中, 所述杂环选自



[0382] 在一些实施方案中,  $t$  是 1。在其他实施方案中,  $t$  是 0。

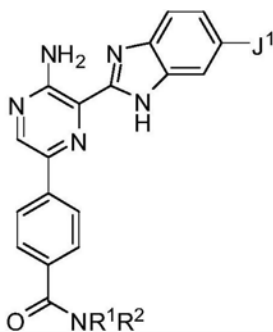
[0383] 在其他实施方案中,  $R^1$  是 H 或  $C_1-C_6$  烷基;  $R^2$  是  $-(C_2-C_6 \text{烷基})-Z$ 。在一些实施方案中,  $Z$  是  $-NR^3R^4$ , 其中  $R^3$  和  $R^4$  均为  $C_1-C_2$  烷基。在其他实施方案中,  $R^3$  和  $R^4$  与它们所连接的原子一起形成选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚烷基或 1,4-二氮杂环庚烷基的环。在一些实施方案中, 所述环是吡咯烷基或哌啶基。

[0384] 在一些实施方案中, 所述环任选地被 1 个  $J^2$  取代。在一些实施方案中,  $J^2$  是  $C_{1-4}$  烷基或  $N(C_{1-4} \text{烷基})_2$ 。

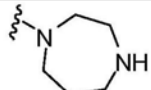
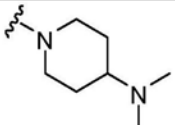
[0385] 在一个实施方案中,  $p$  是 0、 $q$  是 0,  $-L-NR^1R^2$  是  $C(O)$  吡咯烷基、 $C(O)$  哌啶基、 $C(O)$  哌嗪基、 $C(O)$  氮杂环庚烷基、 $C(O)$  1,4-二氮杂环庚烷基、 $C(O)NH$ -哌啶基、 $C(O)NHCH_2CH_2$ -吡咯烷基、 $C(O)NHCH_2CH_2$ -哌啶基、 $CON(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ , 其中所述吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚烷基或 1,4-二氮杂环庚烷基任选地被  $C_{1-4}$  烷基或  $N(C_{1-4} \text{烷基})_2$  取代。

[0386] 另一个实施方案提供了选自表 III 的化合物:

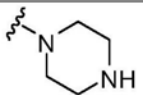
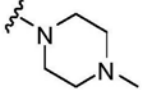
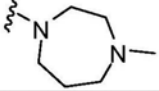
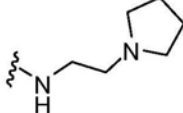
[0387] 表 III



[0388]

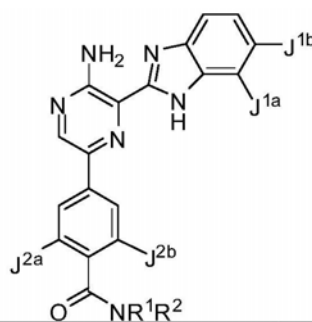
化合物 No.	$NR^1R^2$	$J^1$
III-1		$CH_3$
III-2		$CH_3$

[0389]

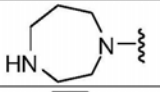
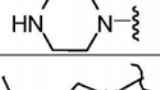
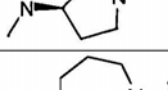
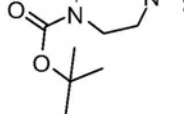
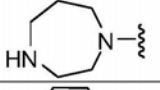
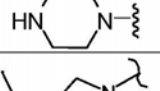

III-3		CH <sub>3</sub>
III-4		CH <sub>3</sub>
III-5		CH <sub>3</sub>
III-6		H

[0390] 另一个方面提供了选自表III-2的化合物:

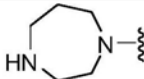
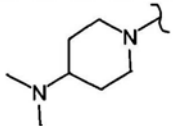
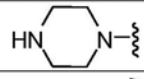
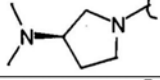
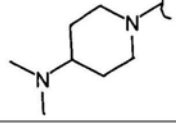
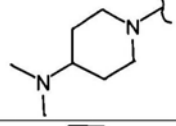
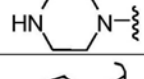
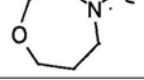
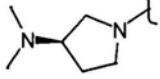
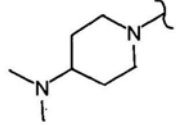
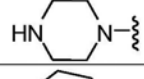
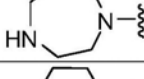
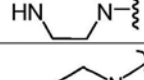
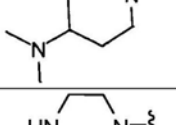
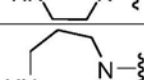
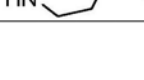
[0391] 表III-2



[0392]

化合物 No.	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	J <sup>1b</sup>	J <sup>1a</sup>	J <sup>2a</sup>	J <sup>2b</sup>
III-7		H	CH <sub>3</sub>	H	H
III-8		H	H	H	H
III-9		H	CH <sub>3</sub>	H	H
III-10		H	F	H	H
III-11		OCH <sub>3</sub>	H	H	H
III-12		H	H	F	H
III-13		H	CH <sub>3</sub>	H	F

[0393]

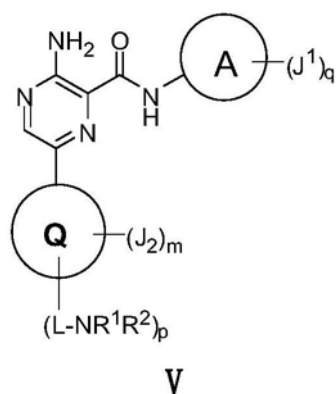
化合物 No.	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	J <sup>1b</sup>	J <sup>1a</sup>	J <sup>2a</sup>	J <sup>2b</sup>
III-14		H	F	H	H
III-15		H	H	H	H
III-16		H	CH <sub>3</sub>	H	H
III-17		OCH <sub>3</sub>	H	H	H
III-18		H	F	H	H
III-19		H	H	F	H
III-20		H	CH <sub>3</sub>	H	F
III-21		H	F	H	H
III-22		H	F	H	H
III-23		H	CH <sub>3</sub>	H	H
III-24		OCH <sub>3</sub>	H	H	H
III-25		H	CH <sub>3</sub>	H	F
III-26		H	F	H	H
III-27		H	CH <sub>3</sub>	H	F
III-28		CF <sub>3</sub>	H	H	H
III-29		CF <sub>3</sub>	H	H	H

[0394]

化合物 No.	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	J <sup>1b</sup>	J <sup>1a</sup>	J <sup>2a</sup>	J <sup>2b</sup>
III-30		H	H	H	H
III-31		OCH <sub>3</sub>	H	H	H
III-32		H	H	H	H
III-33		H	H	F	H
III-34		CF <sub>3</sub>	H	H	H
III-35		H	H	F	H

[0395] 另一个方面提供了式V的化合物:

[0396]



[0397] 或其药学上可接受的盐:

[0398] 其中

[0399] 环A是具有1-4个选自氧、氮和硫的杂原子的8-9元双环杂芳基环;

[0400] Q是包含0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环芳族环;

[0401] L是C<sub>1-4</sub>烷基链,其中所述烷基链的至多2个亚甲基单元任选地被 O、NR<sup>6</sup>、S、-C(O)-、-SO-或-SO<sub>2</sub>-替代;[0402] R<sup>1</sup>是H或C<sub>1-6</sub>烷基;[0403] R<sup>2</sup>是H、C<sub>1-6</sub>烷基、-(C<sub>2-6</sub>烷基)-Z或包含0-2个氮原子的3-8元环;其中所述环通过碳原子键合且任选地被1次出现的J<sup>2</sup>取代;[0404] 或R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>与它们所连接的原子一起形成包含1-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-8元单环或8-9元双环杂环;其中所述杂环任选地被1次出现的J<sup>21</sup>取代;[0405] J<sup>21</sup>是-(X)<sub>t</sub>-CN、C<sub>1-6</sub>烷基或-(X)<sub>r</sub>-Z<sup>1</sup>;[0406] X是C<sub>1-4</sub>烷基;[0407] Z是-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;

[0408]  $R^3$ 是H或 $C_1$ - $C_2$ 烷基;

[0409]  $R^4$ 是H或 $C_1$ - $C_6$ 烷基;

[0410] 或 $R^3$ 和 $R^4$ 与它们所连接的原子一起形成包含1-2个氮原子的4-8 元杂环;其中所述环任选地被1次出现的 $J^Z$ 取代;

[0411]  $Z^1$ 是 $-NR^5R^6$ ;

[0412]  $R^5$ 是H或 $C_1$ - $C_2$ 烷基;

[0413]  $R^6$ 是H或 $C_1$ - $C_6$ 烷基;

[0414] 或 $R^5$ 和 $R^6$ 与它们所连接的原子一起形成包含1-2个氮原子的4-8 元杂环;其中所述环任选地被1次出现的 $J^{Z1}$ 取代;

[0415]  $J^1$ 是卤素、CN或 $C_{1-6}$ 脂族基团,其中至多2个亚甲基单元任选地被O、 $NR''$ 、C(O)、S、S(O)或S(O)<sub>2</sub>替代;所述 $C_{1-6}$ 脂族基团任选地被1-3个氟或CN取代;

[0416]  $J^2$ 是卤素、CN;或 $C_{1-6}$ 脂族基团,其中至多2个亚甲基单元任选地被O、 $NR''$ 、C(O)、S、S(O)或S(O)<sub>2</sub>替代;所述 $C_{1-6}$ 脂族基团任选地被1-3个氟或CN取代;

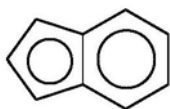
[0417]  $J^Z$ 和 $J^{Z1}$ 各自独立地是 $NH_2$ 、 $NH$ ( $C_{1-4}$ 脂族基团)、 $N$ ( $C_{1-4}$ 脂族基团)<sub>2</sub>、卤素、 $C_{1-4}$ 脂族基团、OH、O( $C_{1-4}$ 脂族基团)、 $NO_2$ 、CN、 $CO_2H$ 、CO( $C_{1-4}$ 脂族基团)、 $CO_2$ ( $C_{1-4}$ 脂族基团)、O(卤代 $C_{1-4}$ 脂族基团)或卤代 $C_{1-4}$ 脂族基团;

[0418] q和m各自独立地是0、1或2;

[0419] t、p和r各自独立地是0或1。

[0420] 根据一个实施方案,环A是9-元环。在一些实施方案中,环A是 5-6双环系。5-6双环系是如下所示与6元环稠合的5-元环。

[0421]



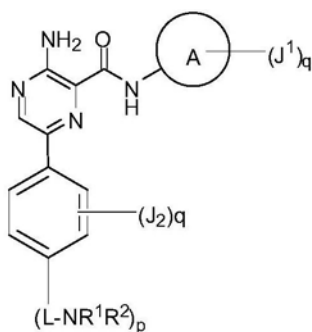
[0422] 5-6双环系的实例包括、但不限于苯并咪唑基、苯并噁唑基、吡唑基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、吡咯并吡嗪基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并三唑基和氮杂吡啶基。

[0423] 在一些实施方案中,环A具有1-2个杂原子。在一些实施方案中,环A是苯并咪唑基、苯并噁唑基、吡唑基、苯并噻唑基、吡啶基、苯并三唑基或氮杂吡啶基。

[0424] 根据另一个实施方案,环Q是苯基或吡啶基。在一些实施方案中, Q是苯基。

[0425] 在一些实施方案中,p是1,环Q在对位上被如式V-a中所示的  $L-NR^1R^2$ 取代:

[0426]



V-a

[0427] 在一些实施方案中,L是C(O)或S(O)<sub>2</sub>。在其他实施方案中, $R^1$ 和 $R^2$ 均为 $C_{1-4}$ 烷基。在

其他实施方案中,  $R^1$ 和 $R^2$ 与它们所连接的原子一起形成包含1-2个氮原子的4-7元杂环。在一些实施方案中, 所述杂环选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚烷基和1,4-二氮杂环庚烷基。在一些实施方案中, 所述杂环基是1,4-二氮杂环庚烷基。

[0428] 在其他实施方案中, 环Q是吡啶基。

[0429] 在一些实施方案中,  $p$ 是0。在其他实施方案中,  $q$ 是1,  $J^2$ 是CN。

[0430] 另一个实施方案提供了选自表V的化合物:

[0431] 表V

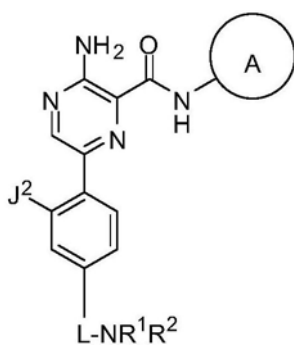
[0432]

<b>V-1</b>	<b>V-2</b>	<b>V-3</b>	<b>V-4</b>
<b>V-5</b>	<b>V-6</b>	<b>V-7</b>	<b>V-8</b>
<b>V-9</b>	<b>V-10</b>	<b>V-11</b>	<b>V-12</b>
<b>V-13</b>	<b>V-14</b>	<b>V-15</b>	<b>V-16</b>
<b>V-17</b>			

[0433] 表V-2



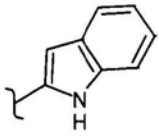
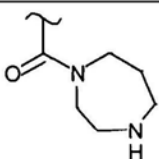
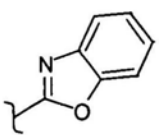
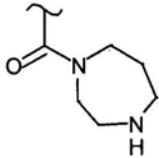
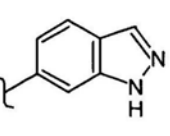
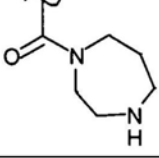
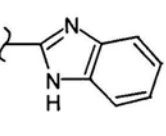
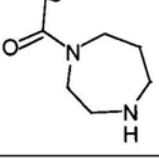
[0434]



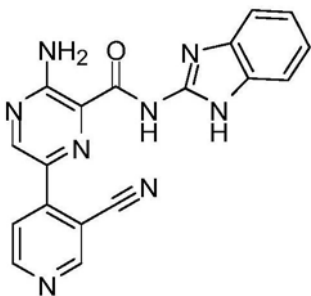
[0435]

化合物 No.	环 A	J <sup>2</sup>	LNR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>
V-18		H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
V-19		H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
V-20		H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
V-21		H	CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
V-22		H	
V-23		H	
V-24		H	
V-25		H	

[0436]

化合物 No.	环 A	J <sup>2</sup>	LN R <sup>1</sup> R <sup>2</sup>
V-26		H	
V-27		H	
V-28		H	
V-29		CN	

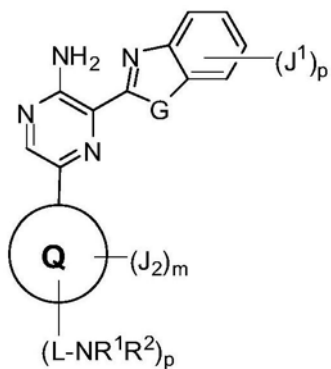
[0437]



[0438] 或V-30。

[0439] 另一个实施方案提供了式VI的化合物：

[0440]



VI

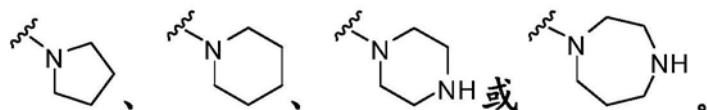
[0441] 或其药学上可接受的盐；其中

[0442] Q是包含0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环芳族环；或包含0-6个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环芳族环；

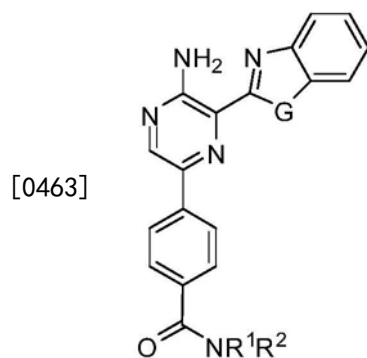
[0443] L是-C(O)-或-SO<sub>2</sub>-；

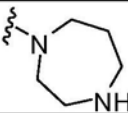
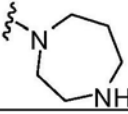
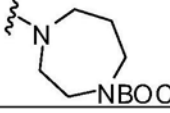
[0444] G是S或O；

- [0445]  $R^1$ 是H或 $C_1$ - $C_6$ 烷基；
- [0446]  $R^2$ 是 $-(C_2-C_6\text{烷基})-Z$ 或包含0-2个氮原子的4-8元杂环；其中所述环通过碳原子键合且任选地被1次出现的 $J^2$ 取代；
- [0447] 或 $R^1$ 和 $R^2$ 与它们所连接的原子一起形成包含1-2个氮原子的4-8元杂环；其中所述杂环任选地被1次出现的 $J^{21}$ 取代；
- [0448]  $J^{21}$ 是 $-(X)_t-CN$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $-(X)_t-Z$ ；
- [0449]  $X$ 是 $C_1$ - $C_4$ 烷基；
- [0450]  $t$ 、 $p$ 和 $r$ 各自独立地是0或1；
- [0451]  $Z$ 是 $-NR^3R^4$ ；
- [0452]  $R^3$ 是H或 $C_1$ - $C_2$ 烷基；
- [0453]  $R^4$ 是H或 $C_1$ - $C_6$ 烷基；
- [0454] 或 $R^3$ 和 $R^4$ 与它们所连接的原子一起形成包含1-2个氮原子的4-8元杂环；其中所述环任选地被1次出现的 $J^2$ 取代；
- [0455]  $J^2$ 和 $J^1$ 各自独立地是 $NH_2$ 、 $NH$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团)、 $N$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团) $_2$ 、卤素、 $C_{1-4}$ 脂族基团、 $OH$ 、 $O$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团)、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $CO_2H$ 、 $CO$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团)、 $CO_2$  ( $C_{1-4}$ 脂族基团)、 $O$  (卤代 $C_{1-4}$ 脂族基团) 或卤代 $C_{1-4}$ 脂族基团；
- [0456]  $J^2$ 是卤素、任选地被1-3个氟取代的 $C_1$ - $C_2$ 烷基或 $CN$ ；
- [0457]  $q$ 是0、1或2；
- [0458]  $p$ 是0或1。
- [0459] 根据本发明的一个方面， $p$ 是1。在一些实施方案中， $Q$ 是苯基。在其他实施方案中， $L$ 是 $-C(O)-$ 。在一些实施方案中， $R^1$ 和 $R^2$ 与它们所连接的原子一起形成包含1-2个氮原子的4-8元杂环。在一些实施方案中， $R^1$ 和 $R^2$ 形成的杂环选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚烷基或1,4-二氮杂环庚烷基。在其他实施方案中，所述杂环基是

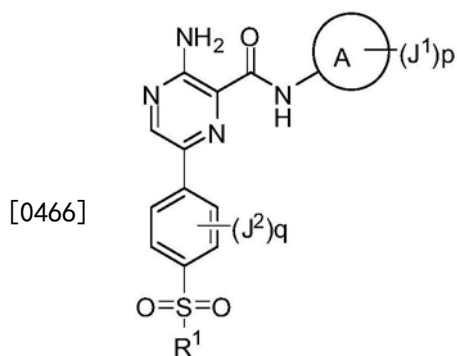


- [0460] 根据本发明的另一个方面， $p$ 是0， $q$ 是0， $-L-NR^1R^2$ 是 $C(O)1,4$ -二氮杂环庚烷基。
- [0461] 另一个实施方案提供了选自表VI的化合物：
- [0462] 表VI



化合物 No.	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	G
VI-1		S
VI-2		0
VI-3		S

[0465] 另一个实施方案提供了式VII的化合物，



## VII

[0467] 或其药学上可接受的盐；其中

[0468] 环A是具有0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环芳基或杂芳基环，其中所述环任选地被J<sup>1</sup>取代；

[0469] R<sup>1</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

[0470] J<sup>1</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基链，其中1-2个亚甲基单元任选地被O、NR\*、S或 C(0) 替代；J<sup>1</sup>任选地被1-3次出现的卤素取代；

[0471] R\*是H或C<sub>1-4</sub>烷基；

[0472] J<sup>2</sup>是卤素、任选地被1-3个氟取代的C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基或CN；

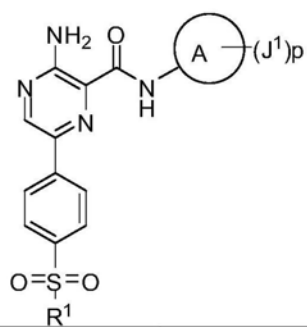
[0473] p和q各自独立地是0、1或2。

[0474] 根据本发明的另一个方面，环A是5-6元杂芳基具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子。在一些实施方案，环A是吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡咯基、吡唑基、三唑基、噻吩基、噻唑基、噻二唑基、呋喃基、噁唑基或噁二唑基。在其他实施方案中，环A是吡啶基、吡唑基、噻二唑基或噻唑基，其中环A任选地被卤素或C<sub>1-4</sub>烷基取代。在一些实施方案中，环A是苯基。在一些实施方案中，所述苯基被1次出现的J<sup>1</sup>取代。

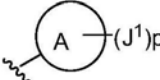
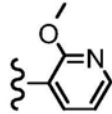
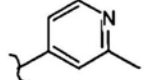
[0475] 在一些实施方案中，J<sup>1</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基链，其中1个亚甲基单元被N 或O替代。在其他实施方案中，J<sup>1</sup>是O (C<sub>1-4</sub>烷基) 或- (C<sub>1-4</sub>烷基) NH (C<sub>1-4</sub>烷基)。在其他实施方案中，J<sup>1</sup>是- (C<sub>1-4</sub>烷基) NH (C<sub>1-4</sub>烷基)。

[0476] 另一个实施方案提供了选自如下的化合物：

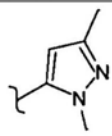
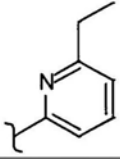
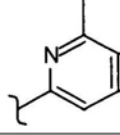
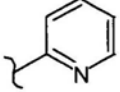
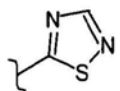
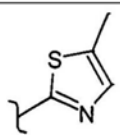
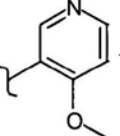
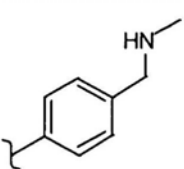
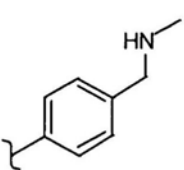
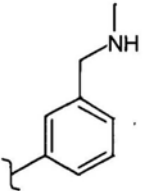
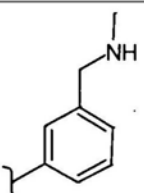
[0477] 表VII



[0478]

化合物No.	R1	
VII-1	CH <sub>3</sub>	
VII-2	CH <sub>3</sub>	

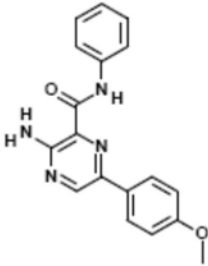
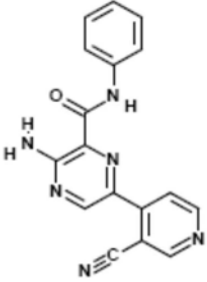
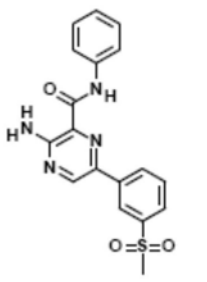
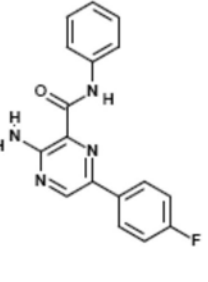
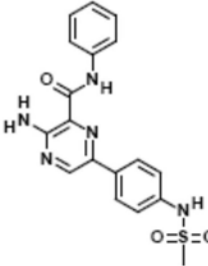
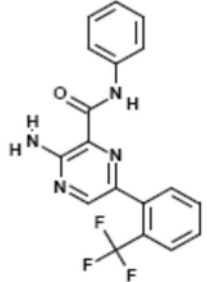
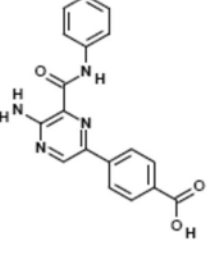
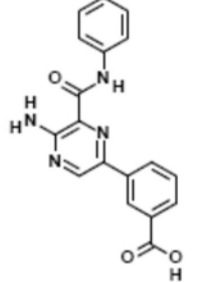
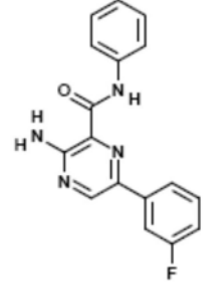
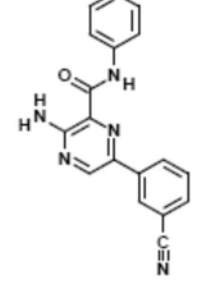
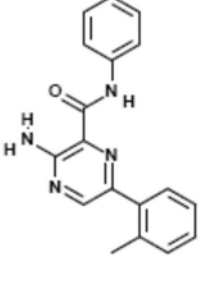
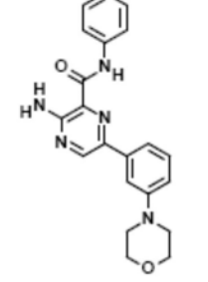
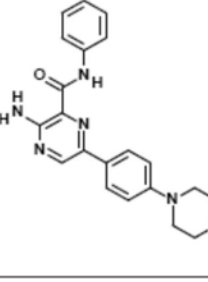
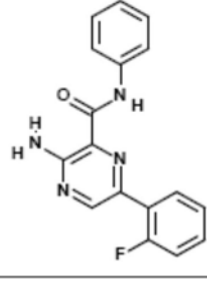
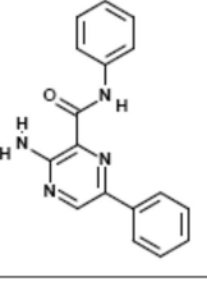
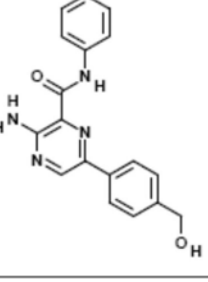
[0479]

VII-3	CH <sub>3</sub>	
VII-4	CH <sub>3</sub>	
VII-5	CH <sub>3</sub>	
VII-6	CH <sub>3</sub>	
VII-7	CH <sub>3</sub>	
VII-8	CH <sub>3</sub>	
VII-9	CH <sub>3</sub>	
VII-10	CH <sub>3</sub>	
VII-11	CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
VII-12	CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
VII-13	CH <sub>3</sub>	

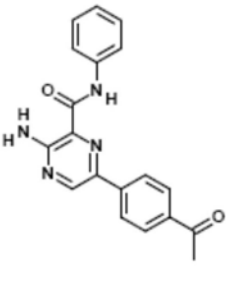
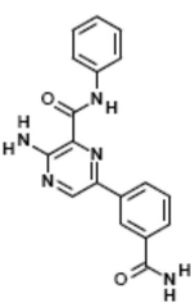
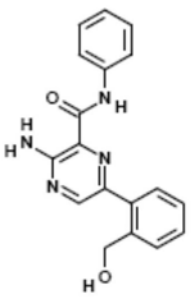
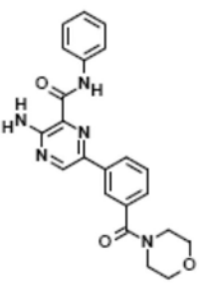
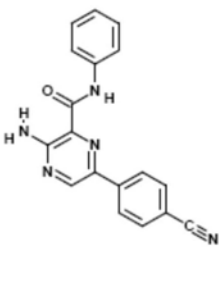
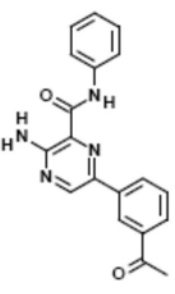
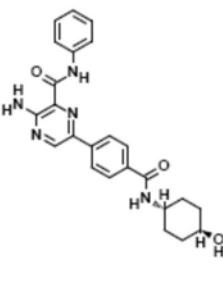
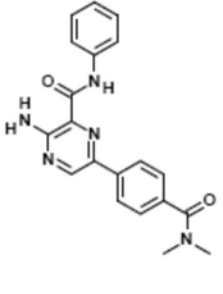
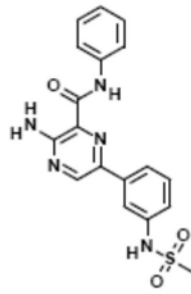
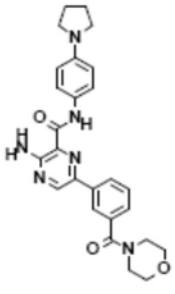
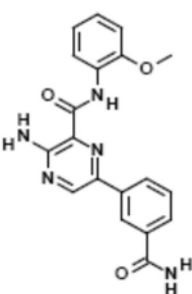
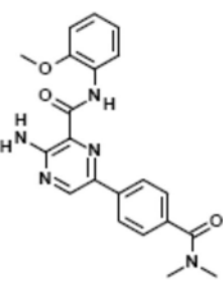
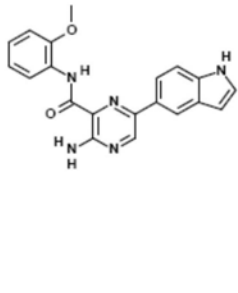
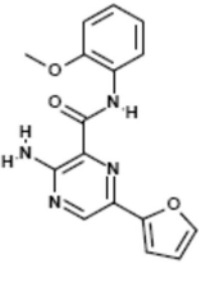
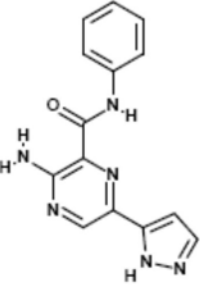
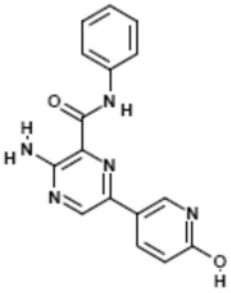
[0480] 另一个实施方案提供了选自表1的化合物。

[0481] 表I

[0482]

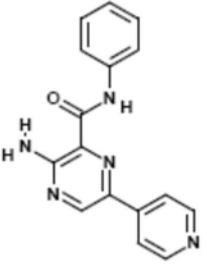
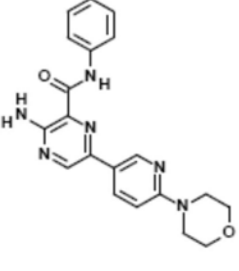
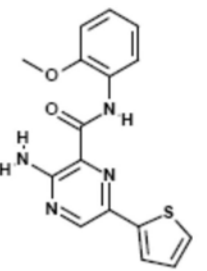
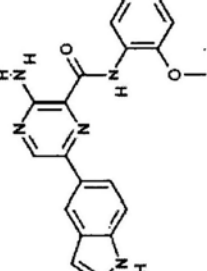
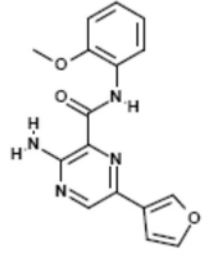
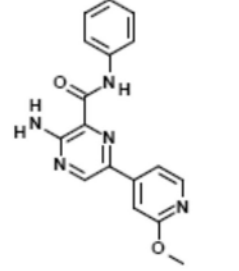
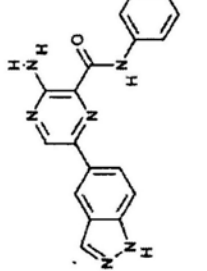
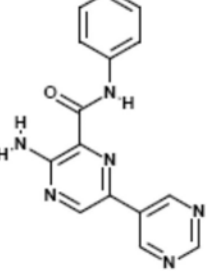
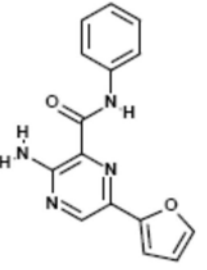
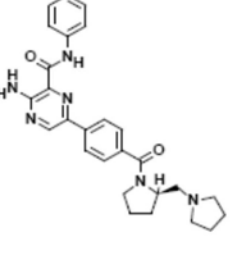
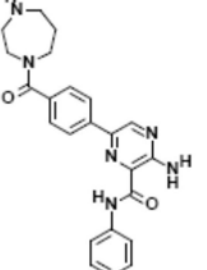
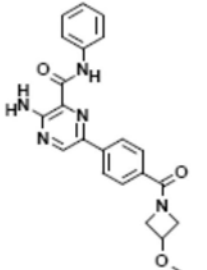
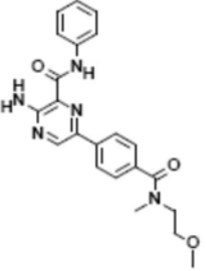
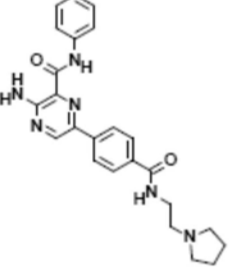
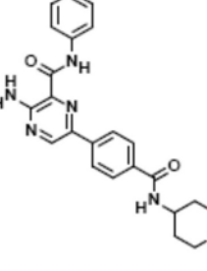
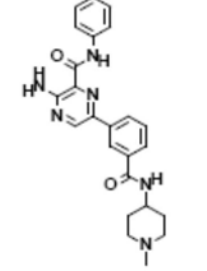
			
I-1	I-2	I-3	I-4
			
I-5	I-6	I-7	I-8
			
I-9	I-10	I-11	I-12
			
I-13	I-14	I-15	I-16

[0483]

			
I-17	I-18	I-19	I-20
			
I-21	I-22	I-23	I-24
			
I-25	I-26	I-27	I-28
			
I-29	I-30	I-31	I-32



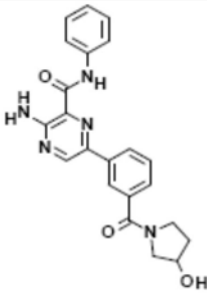
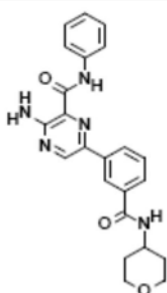
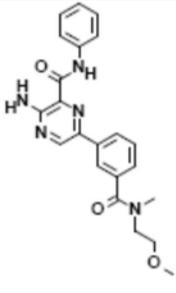
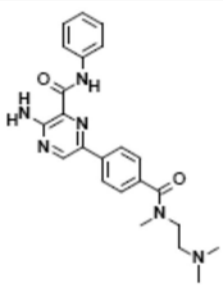
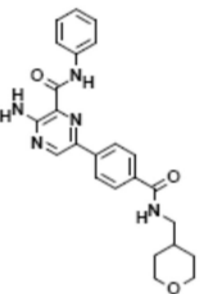
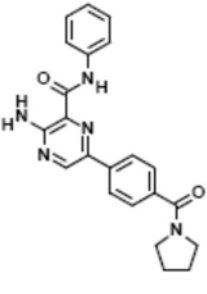
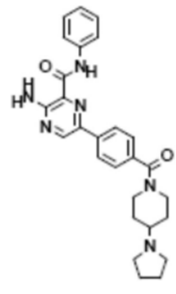
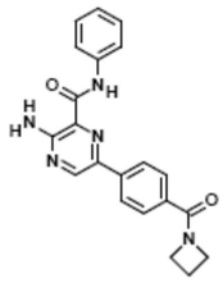
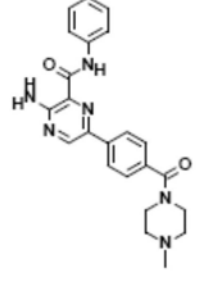
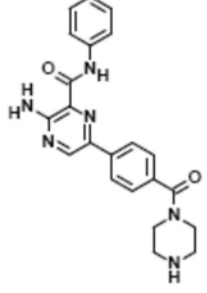
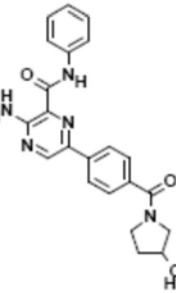
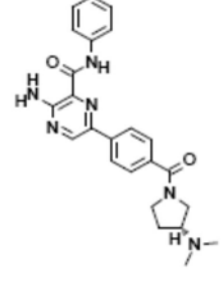
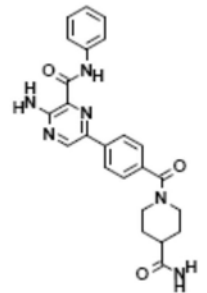
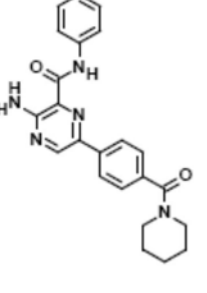
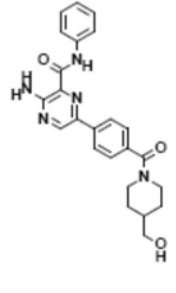
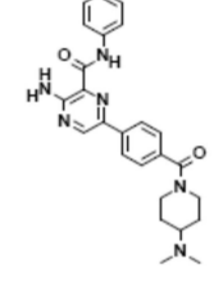
[0484]

			
I-33	I-34	I-35	I-36
			
I-37	I-38	I-39	I-40
			
I-41	I-42	I-43	I-44
			
I-45	I-46	I-47	I-48

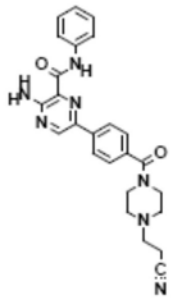
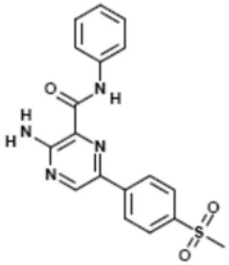
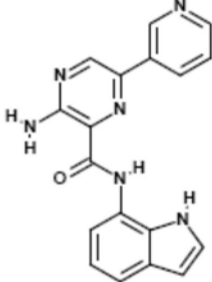
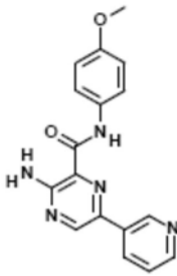
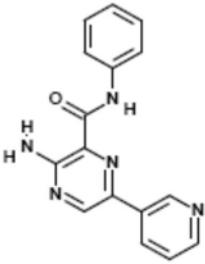
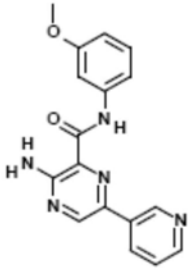
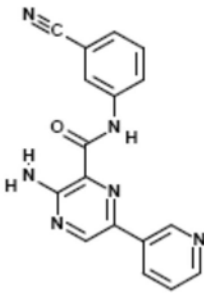
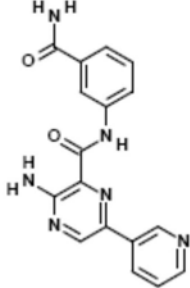
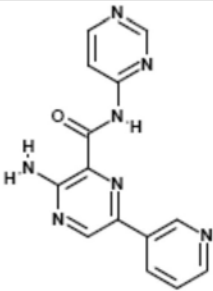
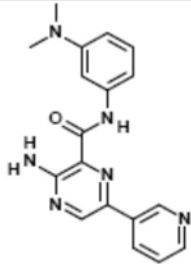
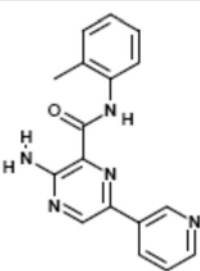
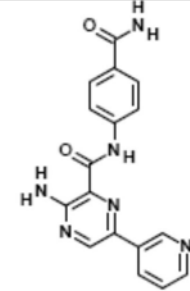
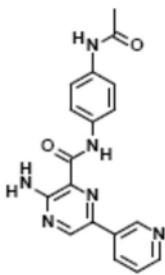
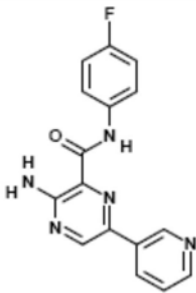
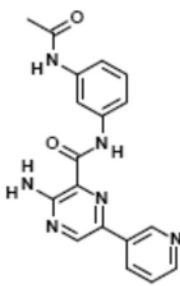
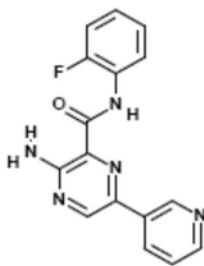
[0485]

I-49	I-50	I-51	I-52
I-53	I-54	I-55	I-56
I-57	I-58	I-59	I-60
I-61	I-62	I-63	I-64

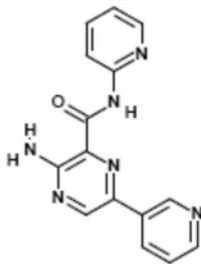
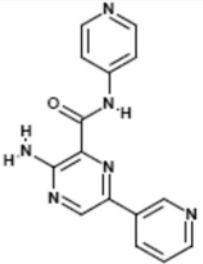
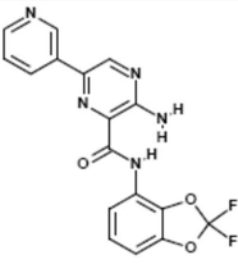
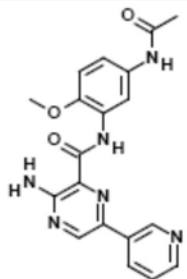
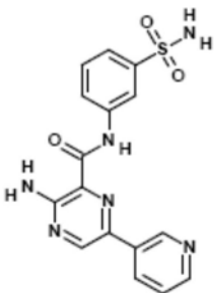
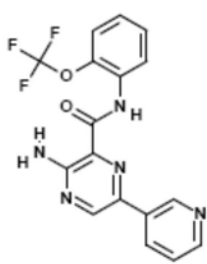
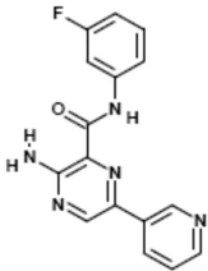
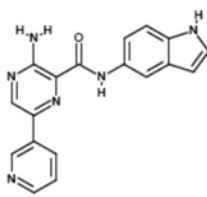
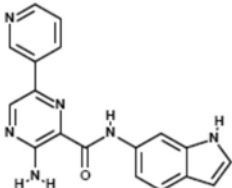
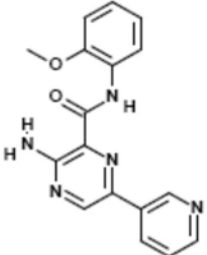
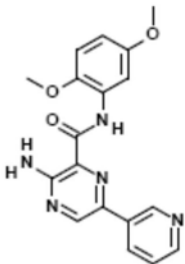
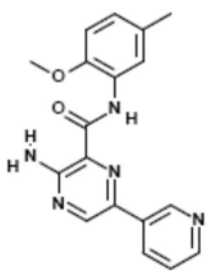
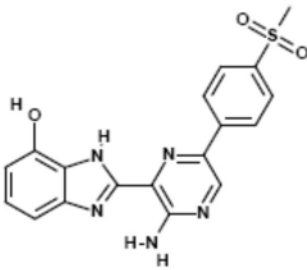
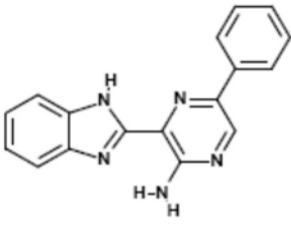
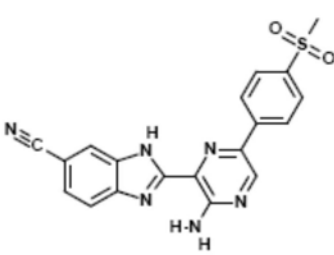
[0486]

			
I-65	I-66	I-67	I-68
			
I-69	I-70	I-71	I-72
			
I-73	I-74	I-75	I-76
			
I-77	I-78	I-79	I-90

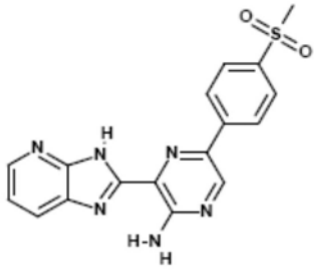
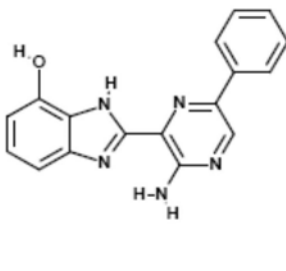
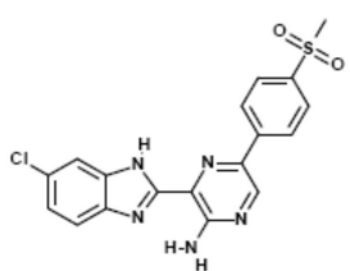
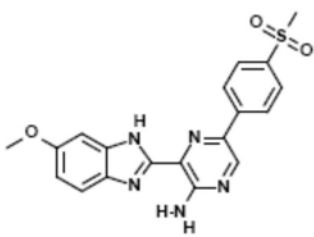
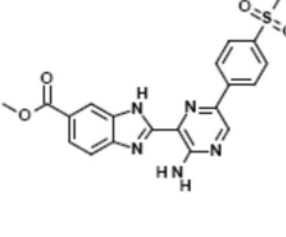
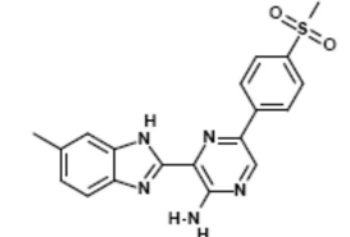
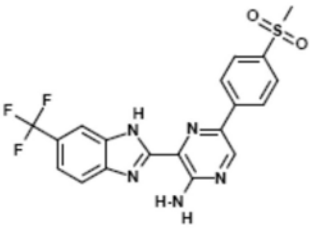
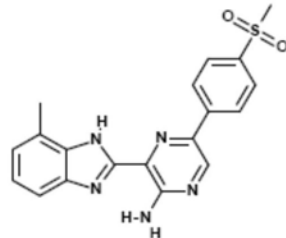
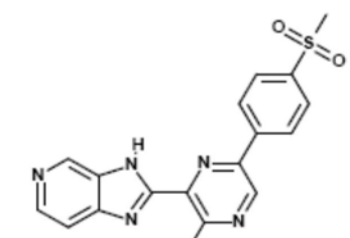
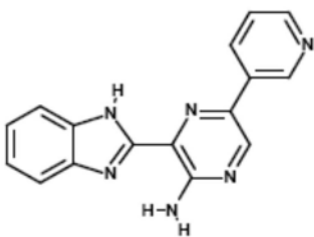
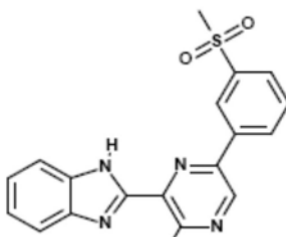
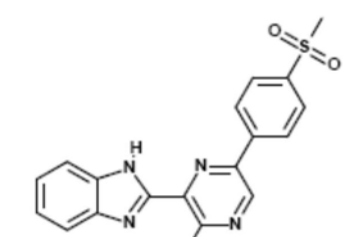
[0487]

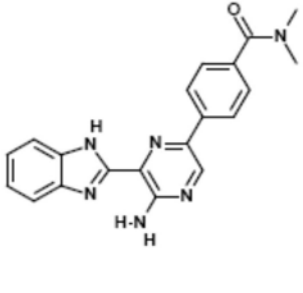
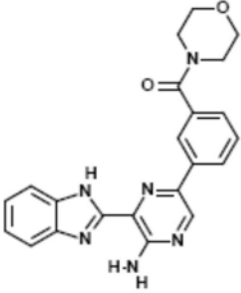
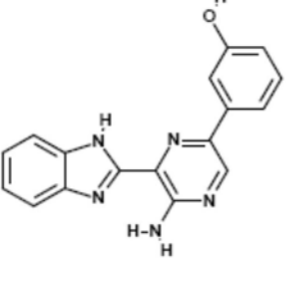
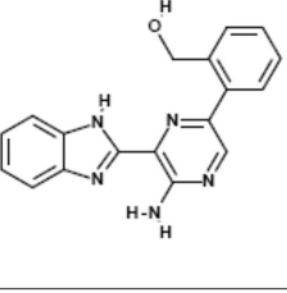
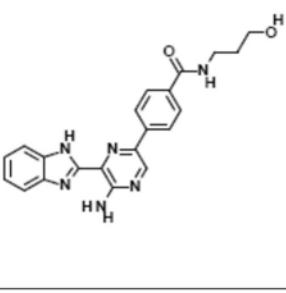
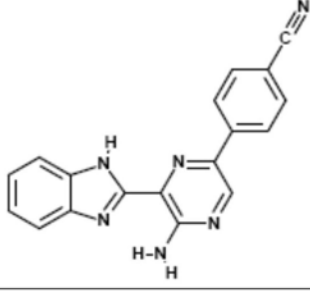
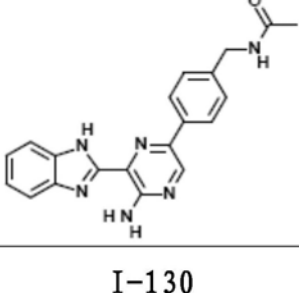
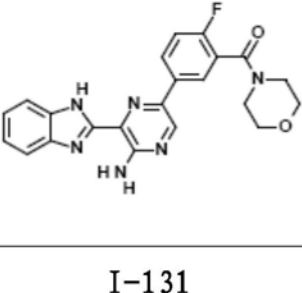
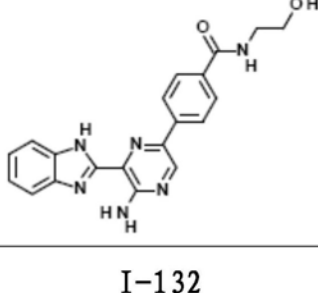
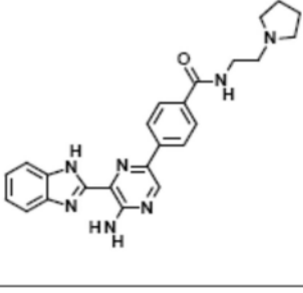
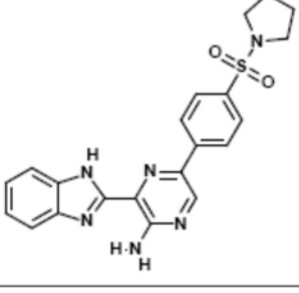
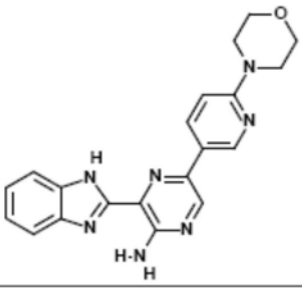
			
I-81	I-82	I-83	I-84
			
I-85	I-86	I-87	I-88
			
I-89	I-90	I-91	I-92
			
I-93	I-94	I-95	I-96

[0488]

			
I-97	I-98	I-99	I-100
			
I-101	I-102	I-103	I-104
			
I-105	I-106	I-107	I-108
			
I-109	I-110	I-111	

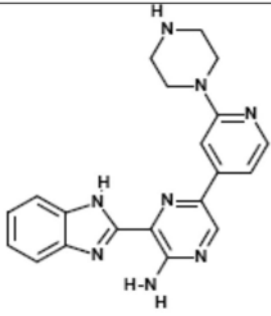
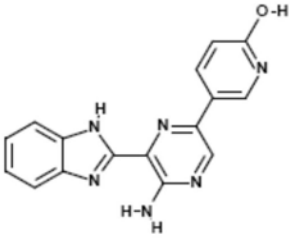
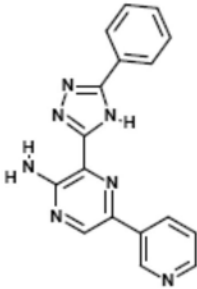
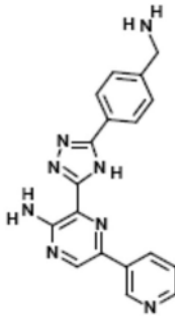
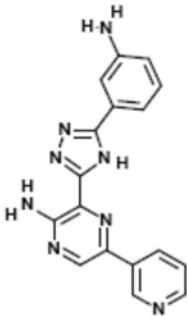
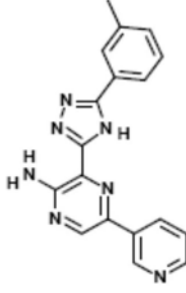
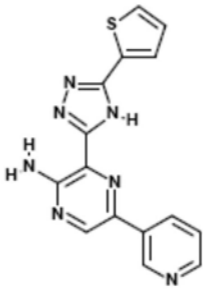
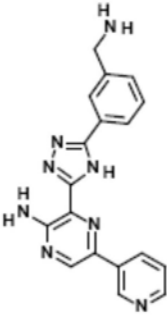
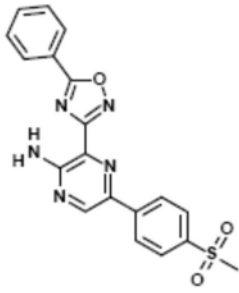
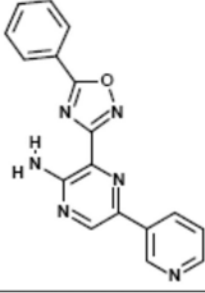
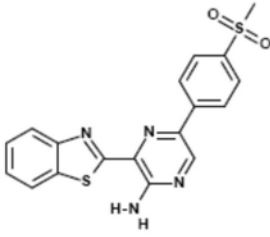
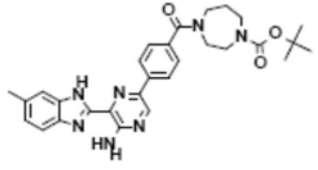
[0489]

		
I-112	I-113	I-114
		
I-115	I-116	I-117
		
I-118	I-119	I-120
		
I-121	I-122	I-123

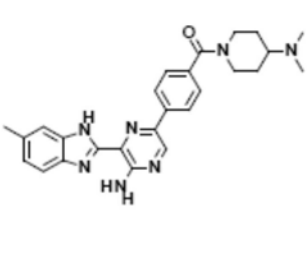
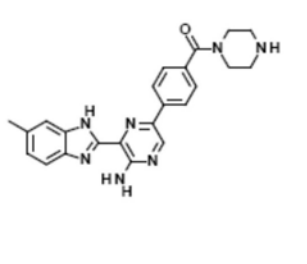
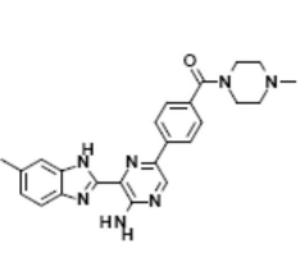
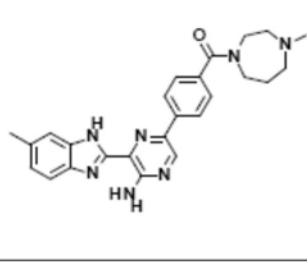
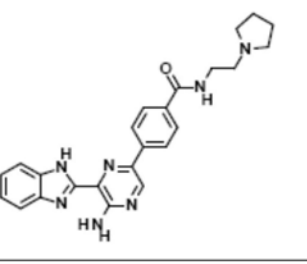
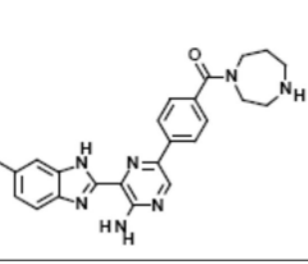
		
I-124	I-125	I-126
		
I-127	I-128	I-129
		
I-130	I-131	I-132
		
I-133	I-134	I-135

[0490]

[0491]

		
I-136	I-137	I-138
		
I-139	I-140	I-141
		
I-142	I-143	I-144
		
I-145	I-146	I-147



[0492]			
	I-148	I-149	I-150
			
	I-151	I-152	I-153 .

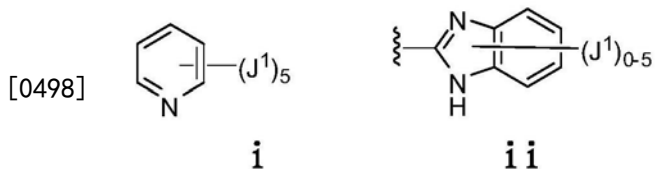
[0493] 在一些实施方案中,变量如包括上述表中化合物在内公开的化合物中所示。

[0494] 本发明的化合物包括上面一般性描述的那些,且它们由此处公开的类、子类、和种进一步举例说明。除非另有说明,否则应用此处所用的下列定义。就本发明的目的而言,化学元素是根据元素周期表, CAS版, Handbook of Chemistry and Physics, 第75版鉴定的。此外,有机化学的一般原则在“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 和“March’s Advanced Organic Chemistry”, 第五版, Smith, M.B. 和 March, J. 编, John Wiley & Sons, New York: 2001 中描述, 它们的全部内容均引入此处作为参考。

[0495] 如本文所述的原子的具体数量范围包括其中的任意整数。例如, 具有1-4个原子的基团可以具有1、2、3或4个原子。

[0496] 如本文所述, 则本发明化合物可以任选地被一个或多个取代基取代, 例如如本文一般示例的或以本发明具体类型、亚类和种类为典型。将要被理解的是术语“任选地被取代的”与术语“取代或未取代的”可以互换使用。一般而言, 本文所用的术语“取代的”, 无论是在本文所用的术语“任选地”之前还是之后, 都意指指定结构上的氢基被具体取代基替代。除非另有指示, 否则任选地被取代的基团可以在该基团各自可取代位置上带有取代基, 并且当任意指定结构上的一个以上位置被一个以上选自具体基团的取代基取代时, 该取代基在每一位置上可以相同或不同。本发明关注的取代基组合优选是这样的组合, 其导致形成稳定或化学上切实可行的化合物。

[0497] 除非另有指示, 否则从环中心拉出的键所连接的取代基意指该取代基可以键合在所述环的任意位置上。例如, 在如下的实例i中,  $J^1$  可以键合在吡啶基环上的任意位置上。就双环而言, 通过两环拉出的键显示该取代基可以从双环的任意位置上键合。例如, 在如下实例ii 中,  $J^1$  可以与5-元环 (例如在氮原子上) 和6-元环键合。



[0499] 本文所用术语“稳定的”是指当经历用于它们的产生、检测,且优选用于它们的回收、纯化的条件,和用于此处所公开的一种或多种目的时,基本上不会改变的化合物。在一些实施方案中,稳定的化合物或化学可用的化合物是在没有水分或其他化学反应性条件存在的条件下,当在40℃或更低的温度下保持至少一周时,基本上不会改变的化合物。

[0500] 本文所用术语“脂族的”或“脂族基团”是指直链(即,无支链的)、支链或环状取代或未取代的烃链,它是完全饱和的或包含一个或多个不饱和单元,它具有与分子剩余部分相连的单一一点。

[0501] 除非另有说明,否则脂族基团包含1-20个脂族碳原子。脂族基团包含1-10个脂族碳原子。在其他实施方案中,脂族基团包含1-8个脂族碳原子。在其他实施方案中,脂族基团包含1-6个脂族碳原子,在其他实施方案中,脂族基团包含1-4个脂族碳原子。脂族基团可以是直链或支链的、取代或未取代的烷基、烯基或炔基。具体实例包括、但不限于甲基、乙基、异丙基、正丙基、仲丁基、乙烯基、正丁烯基、乙炔基和叔丁基。

[0502] 术语“脂环族基团”(或“碳环”或“碳环基”)是指单环的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>烃或双环的C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>烃,它是完全饱和的或包含一个或多个不饱和单元,但它不是芳族的,它具有与分子剩余部分相连的单一一点,其中所述双环系统中的任一独立的环具有3-7个成员。脂环族基团的实例包括,但不限于环烷基和环烯基。具体实例包括环己基、环丙烯基和环丁基。

[0503] 本文所用的术语“杂环”、“杂环基”或“杂环的”意指非芳族单环、双环或三环环系,其中一个或多个环成员是独立地选择的杂原子。在一些实施方案中,“杂环”、“杂环基”或“杂环的”基团具有3-14个环成员,其中一个或多个环成员是独立地选自氧、硫、氮或磷的原子,且该系统中的环各自包含3-7个环成员。

[0504] 杂环的实例包括、但不限于3-1H-苯并咪唑-2-酮、3-(1-烷基)-苯并咪唑-2-酮、2-四氢呋喃基、3-四氢呋喃基、2-四氢噻吩基、3-四氢噻吩基、2-吗啉代、3-吗啉代、4-吗啉代、2-硫吗啉代、3-硫吗啉代、4-硫吗啉代、1-吡咯烷基、2-吡咯烷基、3-吡咯烷基、1-四氢哌嗪基、2-四氢哌嗪基、3-四氢哌嗪基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、1-吡唑烷基、3-吡唑烷基、4-吡唑烷基、5-吡唑烷基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、2-噻唑烷基、3-噻唑烷基、4-噻唑烷基、1-咪唑烷基、2-咪唑烷基、4-咪唑烷基、5-咪唑烷基、二氢吲哚基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并硫戊环、苯并二噻烷和1,3-二氢-咪唑-2-酮。

[0505] 环状基团(例如脂环族基团和杂环)可以是线性稠合、桥连或螺环的。

[0506] 术语“杂原子”意指一个或多个氧、硫、氮、磷或硅(包括氮、硫、磷或硅的任意氧化形式;任意碱性氮的季铵化形式;杂环的可取代氮,例如N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基上)、NH(如在吡咯烷基上)或NR<sup>+</sup>(如在N-取代的吡咯烷基上))。

[0507] 本文所用的术语“不饱和”意指具有一个或多个不饱和单元的部分。正如本领域技术人员已知的,不饱和基团可以是部分不饱和的或完全不饱和的。部分不饱和基团的实例包括、但不限于丁烯、环己烯和四氢吡啶。完全不饱和基团可以是芳族的、反式-芳族的或非芳族的。完全不饱和基团的实例包括、但不限于苯基、环辛四烯、吡啶基、噻吩基和1-甲基吡

啉-2(1H)-酮。

[0508] 本文所用的术语“烷氧基”或“烷硫基”意指如上述所定义的通过氧(“烷氧基”)或硫(“烷硫基”)原子连接的烷基。

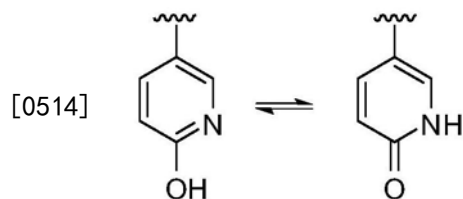
[0509] 术语“卤代烷基”、“卤代烯基”、“卤代脂族基团”和“卤代烷氧基”意指烷基、烯基或烷氧基,就此而言可以被一个或多个卤原子取代。该术语包括全卤代烷基,例如 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 。

[0510] 术语“卤素”、“卤代”和“hal”意指F、Cl、Br或I。

[0511] 术语“芳基”单独使用或作为如“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”这样较大部分的组成部分意指单环、双环和三环环系,其具有总计5-14个环成员,其中环系中的至少一个环是芳族的且其中该系统中的环各自包含3-7个环成员。术语“芳基”可以与术语“芳基环”互换使用。

[0512] 术语“杂芳基”单独使用或作为如“杂芳烷基”或“杂芳基烷氧基”这样较大部分的组成部分意指单环、双环和三环环系,其具有总计5-14个环成员,其中环系中的至少一个环是芳族的,该系统中的至少一个环包含一个或多个杂原子且其中该系统中的环各自包含3-7个环成员。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳基环”或术语“杂芳族基团”互换使用。杂芳基环的实例包括、但不限于2-呋喃基、3-呋喃基、N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、苯并咪唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、N-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、哒嗪基(例如3-哒嗪基)、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、四唑基(例如5-四唑基)、三唑基(例如2-三唑基和5-三唑基)、2-噻吩基、3-噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基(例如2-吲哚基)、吡唑基(例如2-吡唑基)、异噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、嘌呤基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、喹啉基(例如2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基)和异喹啉基(例如1-异喹啉基、3-异喹啉基或4-异喹啉基)。

[0513] 应理解术语“杂芳基”包括一些类型的杂芳基环,它们以两种不同形式之间的平衡形式存在。更具体地说,例如,氢化吡啶和吡啶酮这样的种类(同样是羟基嘧啶和嘧啶酮)意指包括在“杂芳基”定义范围内。



[0515] 本文所用的术语“保护基团”和“保护基”是可互换使用的且意指用于暂时封闭一个或多个具有多个反应位点的化合物上的期望的官能团的试剂。在一些实施方案中,保护基具有一个或多个或优选全部如下特征:a)以良好收率被选择性加入到官能团上,得到被保护的底物;b)在一个或多个其他反应位点上稳定发生反应;和c)以良好收率被不攻击再生、脱保护官能团的试剂选择性除去。正如本领域技术人员可以理解的,在一些情况中,这些试剂不攻击化合物上的其他反应基团。在其他情况中,这些试剂还可以与化合物上的其他反应基团反应。保护基的实例详细描述在Greene, T.W., Wuts, P.G的“Protective Group in Organic Synthesis”,第3版, John Wiley & Sons, New York:1999(和该书的其他版本)

中,将该文献的全部内容引入本文参考。本文所用的术语“氮保护基”意指用于暂时封闭多官能化合物上的一个或多个期望的氮反应位点的试剂。优选的氮保护基还具有上述保护基为典型的特征且一些典型的氮保护基也详细描述在Greene, T.W., Wuts, P.G的“Protective Group in Organic Synthesis”,第3版,John Wiley&Sons,New York:1999(和该书的其他版本)中,将该文献的全部内容引入本文参考Greene, T.W., Wuts, P.G的“Protective Group in Organic Synthesis”,第3版,John Wiley & Sons, New York:1999的第7章中,将该文献的全部内容引入本文参考。

[0516] 在一些实施方案中,烷基或脂族链的亚甲基单元任选地被另外的原子或基团替代。这种原子或基团的实例包括、但不限于氮、氧、硫、 $-C(O)-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-C(=NR)-$ 、 $-C(=NOR)-$ 、 $-SO-$ 和 $-SO_2-$ 。这些原子或基团可以合并成较大的基团。这种较大基团的实例包括、但不限于 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NRC(O)O-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-OC(O)NR-$ 和 $-NRSO_2NR-$ ,其中R例如是H或 $C_{1-6}$ 脂族基团。应理解这些基团可以通过单键、双键或三键键合成脂族链的亚甲基单元。通过双键与脂族链键合的任选替代的实例(就此而言的氮原子)可以是 $-CH_2CH=N-CH_3$ 。在一些情况中,尤其是在末端上,任选替代可以通过三键与脂族基团键合。这种情况的一个实例可以是 $CH_2CH_2CH_2C\equiv N$ 。应理解在这种情况下,末端氮未与另一个原子键合。

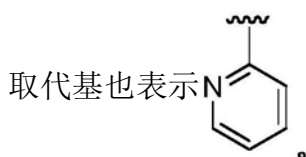
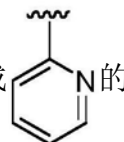
[0517] 还应理解,术语“亚甲基单元”还可以指支链或取代的亚烷基单元。例如,在异丙基 $[-CH(CH_3)_2]$ 部分上,替代第一个所述“亚甲基单元”的氮原子(例如NR)可以产生二甲基胺 $[-N(CH_3)_2]$ 。例如,在这种情况下,本领域技术人员可以理解氮原子不具有任何其他与之键合的原子,来自“NR”的“R”在这种情况下不存在。

[0518] 除非另有指示,否则任选替代可以形成化学上稳定的化合物。任选替代可以出现在链内和/或链的任一端上;即连接点上和/或也可以在末端上。两种任选替代也可以在链内彼此相邻,条件是它产生化学上稳定的化合物。例如, $C_3$ 脂族基团可以任选地被2个氮原子替代以形成 $-C-N\equiv N$ 。任选替代还可以完全替代链内的全部碳原子。例如, $C_3$ 脂族基团可以任选地被 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 和 $-NR-$ 替代以形成 $-NRC(O)NR-$ (脲)。

[0519] 除非另有指示,否则如果替代出现在末端,则替代原子与末端上的氢原子键合。例如,如果 $-CH_2CH_2CH_3$ 的亚甲基单元任选地被 $-O-$ 替代,则得到的化合物可以是 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2CH_2OH$ 。应理解如果末端原子不含任意的自由价电子,则在末端上无需氢原子(例如 $-CH_2CH_2CH=O$ 或 $-CH_2CH_2C\equiv N$ )。

[0520] 除非另有指示,否则本文所述的结构还意指包括该结构的所有的异构体(例如对映异构体、非对映异构体、几何异构体、构象异构体和旋转异构体)形式。例如,不对称中心各自的R和S构型、(Z)和(E)双键异构体和(Z)和(E)构象异构体包括在本发明中。正如本领域

技术人员可以理解的,取代基可以围绕任意可旋转的键自由旋转。例如,绘制成



[0521] 因此,本发明化合物的单一立体化学异构体和对映异构体、非对映异构体、几何异构体、构象异构体和旋转异构体混合物属于本发明的范围。

[0522] 除非另有指示,否则本发明化合物的所有互变体形式属于本发明的范围。

[0523] 另外,除非另有指示,否则本文所述的结构还意指包括仅在富含一个或多个同位素原子的存在下不同的化合物。例如,除了氢被氘或氚替代或碳被富含 $^{13}\text{C}$ -或 $^{14}\text{C}$ 的碳替代之外,具有本发明结构的化合物属于本发明的范围。这种化合物是有用的,例如作为生物测定中的分析工具或探针。

[0524] 药学上可接受的盐

[0525] 本发明的化合物可以以用于治疗的游离形式存在,或如果适合,作为药学上可接受的盐形式存在。

[0526] “药学上可接受的盐”意指在对接受者给药时能够直接或间接提供本发明化合物或其抑制活性代谢物或残留物的本发明化合物的任意无毒性盐。本文所用的术语“其抑制活性代谢物或残留物”意指其代谢物或残留物也是ATR蛋白激酶抑制剂。

[0527] 药学上可接受的盐是本领域众所周知的。例如,S.M.Berge等人描述在J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中描述了药学上可接受的盐,将该文献引入本文参考。本发明化合物的药学上可接受的盐包括那些衍生自适合的无机酸和有机酸和碱的盐。这些盐可以在化合物的最终分离和纯化过程中在原位制备。可以通过下列步骤制备酸加成的盐:1)使基于游离形式的纯化化合物与适合的有机酸或无机酸反应;和2)分离由此形成的盐。

[0528] 药学上可接受的无毒性酸加成盐的实例是与无机酸或与有机酸形成的氨基的盐,所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸,所述有机酸例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸,或通过使用本领域中使用的其他方法例如离子交换形成的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、羟乙酸盐、葡萄糖酸盐、羟乙酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐 (palmoate)、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对-甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。

[0529] 可以通过下列步骤制备碱加成的盐:1)使酸形式的纯化化合物与适合的有机碱或无机碱反应;和2)分离由此形成的盐。衍生自适合碱的盐包括碱金属(例如钠、锂和钾)、碱土金属(例如镁和钙)、铵和 $\text{N}^+(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。本发明还关注本文公开的化合物的含任意碱性氮的基团的季铵化。可以通过这种季铵化得到水或油溶性或可分散产物。

[0530] 如果适合,其他药学上可接受的盐包括使用抗衡离子例如卤化物、氢氧化物、乙基甲酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐形成的无毒性铵、季铵和铵阳离子。其他酸和碱(同时自身是药学上可接受的)可以用于制备用作得到本发明化合物及其药学上可接受的酸或碱加成的盐的中间体的盐。

[0531] 缩写

[0532] 使用如下缩写：

[0533] DMSO 二甲亚砜

[0534] ATP 腺苷三磷酸

[0535]  $^1\text{H NMR}$  质子核磁共振

[0536] HPLC 高效液相色谱法

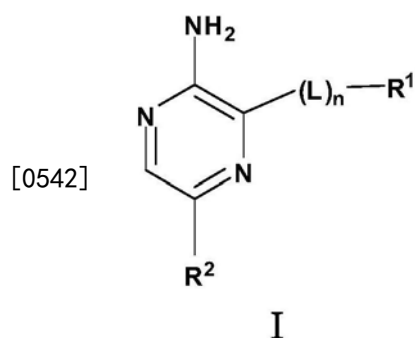
[0537] LCMS 液相色谱法-质谱法

[0538] TLC 薄层色谱法

[0539]  $R_t$  保留时间

[0540] 化合物应用

[0541] 本发明的一个方面提供了用于抑制ATR激酶的化合物。这些化合物具有式I：



[0543] 或其药学上可接受的盐；

[0544] 其中

[0545]  $R^1$ 是5-6元单环芳基或杂芳基环具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子，其中所述单环芳基或杂芳基环任选地与另一个环稠合成具有0-6个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环芳基或杂芳基环； $R^1$ 各自任选地被1-5个 $J^1$ 基团取代；

[0546]  $R^2$ 是具有0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环芳基或杂芳基环，其中所述单环芳基或杂芳基环任选地与另一个环稠合成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环芳基或杂芳基环； $R^2$ 各自任选地被1-5个 $J^2$ 基团取代；

[0547] L是-C(O)NH-或-C(O)N(C<sub>1-6</sub>烷基)-；

[0548] n是0或1；

[0549]  $J^1$ 和 $J^2$ 各自独立地是卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-R或-(V<sup>2</sup>)<sub>m</sub>-Q；

[0550] V<sup>1</sup>是C<sub>1-10</sub>脂族链，其中0-3个亚甲基单元任选且独立地被O、NR<sup>''</sup>、S、C(O)、S(O)或S(O)<sub>2</sub>替代；V<sup>1</sup>任选地被1-6次出现的 $J^{V1}$ 取代；

[0551] V<sup>2</sup>是C<sub>1-10</sub>脂族链，其中0-3个亚甲基单元任选且独立地被O、NR<sup>''</sup>、S、C(O)、S(O)或S(O)<sub>2</sub>替代；V<sup>2</sup>任选地被1-6次出现的 $J^{V2}$ 取代；

[0552] m是0或1；

[0553] Q是具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或不饱和单环或具有0-6个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的9-10元饱和或不饱和双环；Q各自任选地被0-5个 $J^Q$ 取代；

[0554]  $J^{V1}$ 或 $J^{V2}$ 各自独立地是卤素、CN、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>脂族基团、NH(C<sub>1-4</sub>脂族基团)、N(C<sub>1-4</sub>脂族基团)<sub>2</sub>、OH、O(C<sub>1-4</sub>脂族基团)、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>脂族基团)、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1-4</sub>脂族基团)、C(O)N(C<sub>1-4</sub>脂族基团)<sub>2</sub>、NHC(O)(C<sub>1-4</sub>脂族基团)、N(C<sub>1-4</sub>脂族基团)CO(C<sub>1-4</sub>脂族基团)、SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>脂族基团)、

族基团)、NHSO<sub>2</sub> (C<sub>1-4</sub>脂族基团) 或N (C<sub>1-4</sub>脂族基团) SO<sub>2</sub> (C<sub>1-4</sub>脂族基团), 其中所述C<sub>1-4</sub>脂族基团任选地被卤素取代;

[0555] R是H或C<sub>1-6</sub>脂族基团, 其中所述C<sub>1-6</sub>脂族基团任选地被1-4次出现的NH<sub>2</sub>、NH (C<sub>1-4</sub>脂族基团)、N (C<sub>1-4</sub>脂族基团)<sub>2</sub>、卤素、C<sub>1-4</sub>脂族基团、OH、O (C<sub>1-4</sub>脂族基团)、NO<sub>2</sub>、CN、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub> (C<sub>1-4</sub>脂族基团)、CO (C<sub>1-4</sub>脂族基团)、O (卤代C<sub>1-4</sub>脂族基团) 或卤代C<sub>1-4</sub>脂族基团取代;

[0556] J<sup>Q</sup>各自独立地是卤素、氧代、CN、NO<sub>2</sub>、X-R或-(X)<sub>p</sub>-Q<sup>4</sup>;

[0557] p是0或1;

[0558] X是C<sub>1-10</sub>脂族基团; 其中所述C<sub>1-6</sub>脂族基团的1-3个亚甲基单元任选地被-NR、-O-、-S-、C(O)、S(O)<sub>2</sub>或S(O) 替代; 其中X任选且独立地被1-4次出现的NH<sub>2</sub>、NH (C<sub>1-4</sub>脂族基团)、N (C<sub>1-4</sub>脂族基团)<sub>2</sub>、卤素、C<sub>1-4</sub>脂族基团、OH、O (C<sub>1-4</sub>脂族基团)、NO<sub>2</sub>、CN、CO (C<sub>1-4</sub>脂族基团)、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub> (C<sub>1-4</sub>脂族基团)、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH (C<sub>1-4</sub>脂族基团)、C(O)N (C<sub>1-4</sub>脂族基团)<sub>2</sub>、SO (C<sub>1-4</sub>脂族基团)、SO<sub>2</sub> (C<sub>1-4</sub>脂族基团)、SO<sub>2</sub>NH (C<sub>1-4</sub>脂族基团)、SO<sub>2</sub>N (C<sub>1-4</sub>脂族基团)<sub>2</sub>、NHC(O) (C<sub>1-4</sub>脂族基团)、N (C<sub>1-4</sub>脂族基团)C(O) (C<sub>1-4</sub>脂族基团) 取代, 其中所述C<sub>1-4</sub>脂族基团任选地被1-3次出现的卤素取代;

[0559] Q<sup>4</sup>是具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或不饱和单环或具有0-6个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元饱和或不饱和双环; Q<sup>4</sup>各自任选地被1-5个J<sup>Q4</sup>取代;

[0560] J<sup>Q4</sup>是卤素、CN或C<sub>1-4</sub>烷基, 其中至多2个亚甲基单元任选地被O、NR\*、S、C(O)、S(O) 或S(O)<sub>2</sub>替代;

[0561] R是H或C<sub>1-4</sub>烷基, 其中所述C<sub>1-4</sub>烷基是任选地被1-4个卤素取代;

[0562] R'、R''和R\*各自独立地是H、C<sub>1-4</sub>烷基或是不存在; 其中所述C<sub>1-4</sub>烷基是任选地被1-4个卤素取代。

[0563] 在一个实施方案中, R<sup>1</sup>是具有0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环芳基或杂芳基环, 其中所述单环芳基或杂芳基环任选地与另一个环稠合成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环芳基或杂芳基环; R<sup>1</sup>各自任选地被1-5个J<sup>1</sup>基团取代;

[0564] R<sup>2</sup>是具有0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环芳基或杂芳基环, 其中所述单环芳基或杂芳基环任选地与另一个环稠合成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环芳基或杂芳基环; R<sup>2</sup>各自任选地被1-5个J<sup>2</sup>基团取代;

[0565] J<sup>V1</sup>或J<sup>V2</sup>各自独立地是NH<sub>2</sub>、NH (C<sub>1-4</sub>脂族基团)、N (C<sub>1-4</sub>脂族基团)<sub>2</sub>、卤素、C<sub>1-4</sub>脂族基团、OH、O (C<sub>1-4</sub>脂族基团)、NO<sub>2</sub>、CN、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub> (C<sub>1-4</sub>脂族基团)、CO (C<sub>1-4</sub>脂族基团)、O (卤代C<sub>1-4</sub>脂族基团) 或卤代C<sub>1-4</sub>脂族基团;

[0566] J<sup>Q</sup>各自独立地是卤素、NO<sub>2</sub>、CN或C<sub>1-6</sub>脂族基团, 其中至多1个亚甲基单元任选地被NR'、O、S、CO、CO<sub>2</sub>、CONR'、SO、SO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NR'、OCO、NR'CO、NR'COO、NR'SO、NR'SO<sub>2</sub>、NR'SO<sub>2</sub>NR'、OCONR'或NR'CONR' 替代; 其中所述C<sub>1-6</sub>脂族基团任选地被1-4个取代基取代, 所述取代基选自NH<sub>2</sub>、NH (C<sub>1-4</sub>脂族基团)、N (C<sub>1-4</sub>脂族基团)<sub>2</sub>、卤素、C<sub>1-4</sub>脂族基团、OH、O (C<sub>1-4</sub>脂族基团)、NO<sub>2</sub>、CN、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub> (C<sub>1-4</sub>脂族基团)、CO (C<sub>1-4</sub>脂族基团)、O (卤代C<sub>1-4</sub>脂族基团) 或卤代C<sub>1-4</sub>脂族基团。

[0567] 在一些实施方案中, R<sup>2</sup>任选地被一个或两个次出现的J<sup>2</sup>取代。在其他实施方案中,

[0568] 在一些实施方案中, R<sup>2</sup>是5-6元单环芳族环。在一些实施方案中, R<sup>2</sup>是6-元芳族环。

在其他实施方案中,  $R^2$  是苯基或吡啶基。在其他实施方案中,  $R^2$  是苯基。

[0569]  $R^2$  任选地被 1-5 个  $J^2$  基团取代。在一些实施方案中, 被 1-3 个  $J^2$  基团取代, 在其他实施方案中, 被 1-2 个  $J^2$  基团取代。在另一个实施方案中,  $R^2$  被 0 或 1 次出现的  $J^2$  取代。在一些实施方案中,  $J^2$  是  $-(V^2)_m-Q$  或  $V^1-R$ ; 其中

[0570]  $V^1$  和  $V^2$  各自独立地是  $C_{1-6}$  脂族链, 其中 0-3 个亚甲基单元任选地被 0、 $NR'$ 、 $S$ 、 $C(O)$ 、 $S(O)$  或  $S(O)_2$  替代; 其中远离连接点的第一个或第二个亚甲基被  $C(O)$ 、 $S(O)$  或  $S(O)_2$ 、 $S$  或  $O$  替代;

[0571]  $m$  是 1;

[0572]  $R$  是  $H$ ; 且

[0573]  $Q$  是包含 0-2 个选自氧、氮或硫的杂原子的 5-7 元单环; 其中所述  $Q$  任选地被 1-3 次出现的卤素、 $C_{1-3}$  烷基、 $CN$ 、 $OH$ 、 $O$  ( $C_{1-3}$  烷基)、 $NH_2$ 、 $NH$  ( $C_{1-3}$  烷基)、 $N$  ( $C_{1-3}$  烷基) $_2$  或  $CO$  ( $C_{1-3}$  烷基) 取代。

[0574] 在一些实施方案中,  $Q$  是 5-6 元单环。

[0575] 根据另一个实施方案,  $n$  是 0。

[0576] 在一些实施方案中,  $n$  是 0,  $R^1$  是具有 1-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5-6 元单环芳族环或具有 1-6 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 9-10 元双环芳族环; 其中  $R^1$  各自任选地被 1-5 个  $J^1$  基团取代。

[0577] 在一些实施方案中,  $R^1$  是苯并噻唑、噁二唑、苯并噁唑、三唑、噻二唑或异噁唑。在其他实施方案中,  $R^1$  是苯并咪唑、苯并噻唑 (benzothiazole)、噁二唑、异噁唑或三唑。在一些实施方案中,  $R^1$  是苯并咪唑。在其他实施方案中,  $R^1$  是异噁唑。

[0578]  $R^1$  任选地被 1-5 个  $J^1$  基团取代。在一些实施方案中, 被 1-3 个  $J^1$  基团取代, 在其他实施方案中, 被 1-2 个  $J^1$  基团取代。在一些实施方案中,  $J^1$  是卤素、 $CN$ 、 $NO_2$  或  $-V^1-R$ 。在其他实施方案中,  $J^1$  是卤素、 $CN$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $OR$ 、 $SR$ 、 $NR''R$ 、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)NR''R$ 、 $S(O)_2R$  或  $S(O)R$ 。在其他实施方案中,  $J^1$  是任选地被  $NH_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基、噻吩或  $CH_2NH_2$  取代的苯基。

[0579] 在一些实施方案中,  $R^2$  是 5-6 元单环芳族环。在一些实施方案中,  $R^2$  是 6-元芳族环。在其他实施方案中,  $R^2$  是苯基或吡啶基。在其他实施方案中,  $R^2$  是苯基。

[0580] 在另一个实施方案中,  $J^2$  是  $-V^1-R$  或  $-(V^2)_m-Q$ ; 其中  $V^1$  和  $V^2$  是  $O$ 、 $NR''$ 、 $-CO-$  或  $-SO_2-$ ;  $Q$  是包含 1-2 个选自  $N$  或  $O$  的杂原子的 5-6 元杂环;  $J^{V1}$  和  $J^{V2}$  是卤素。在另一个实施方案中,  $J^2$  是  $SO_2CH_3$ 、吗啉基、 $CH_2OH$ 、 $C(O)-($ 吗啉基 $)$ 、 $C(O)NH$  ( $C_{1-4}$  烷基) $OH$ 、哌嗪基、 $CN$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、卤素、 $C(O)NH$  ( $C_{1-4}$  烷基) 吡咯烷基或  $SO_2$  (吡咯烷基)。

[0581] 在一些实施方案中,  $R^2$  是苯基或吡啶基。

[0582] 在一些实施方案中,  $J^2$  是  $SO_2$  ( $C_{1-4}$  烷基)。

[0583] 在一个实施方案中,

[0584]  $n$  是 0;

[0585]  $R^1$  是苯并咪唑、苯并噻唑、苯并噁唑、噁二唑、异噁唑、噻二唑或三唑;

[0586]  $J^1$  是卤素、 $CN$ 、 $NO_2$  或  $-V^1-R$ ;

[0587]  $R^2$  是苯基或吡啶基;

[0588]  $J^2$  是  $-(V^2)_m-Q$  或  $-V^1-R$ ;

[0589]  $m$  是 1;



[0590]  $V^1$ 和 $V^2$ 是 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR-$ 或 $-CO-$ ;

[0591] Q是包含1-2个选自氮或氧的杂原子的5-6元杂环;且

[0592] R是H或 $C_{1-6}$ 烷基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被1-4个卤素取代。

[0593] 根据另一个实施方案,n是1。

[0594] 在一些实施方案中, $R^1$ 是苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、胡椒基、吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基(即苯并噻吩基)、苯并噁唑基、吡咯并嘧啶基、吡咯并吡啶基、氮杂吡唑基(azaindazolyl)或氮杂吡啶基(azaindolyl)。在其他实施方案中, $R^1$ 是苯基、吡啶基、嘧啶基、胡椒基或吡啶。在其他实施方案中, $R^1$ 是苯基。

[0595]  $R^1$ 任选地被1-5个 $J^1$ 基团取代。在一些实施方案中,被1-3个 $J^1$ 基团取代,在其他实施方案中,被1-2个 $J^1$ 基团取代。在一些实施方案中, $J^1$ 是 $C_{1-6}$ 烷基、CN、卤素、OR、 $NR''$ R、SR、COR、 $CO_2R$ 、 $CONR''$ R、SOR、 $SO_2R$ 、 $S(O)_2NR''$ R、OCOR、 $NRC(O)R$ 、 $NRCOOR$ 、 $NRSOR$ 、 $NRSO_2R$ 、 $NRSO_2NR''$ R、 $OCONR''$ R或 $NRCONR''$ R;包含0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的4-6元完全饱和单环。在其他实施方案中, $J^1$ 是 $C_{1-6}$ 烷基、CN、卤素、OR、 $NR''$ R、 $CONR''$ R、 $S(O)_2NR''$ R、 $NC(O)R$ 或吡咯烷基。

[0596] 在一些实施方案中, $R^2$ 是苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、四氢吡喃或吡啶。 $R^2$ 任选地被1-5个 $J^2$ 基团取代。在一些实施方案中,被1-3个 $J^2$ 基团取代,在其他实施方案中,被1-2个 $J^2$ 基团取代。在一些实施方案中, $J^2$ 是卤素、CN、 $NR''$ R、 $C_{1-6}$ 烷基、OR、 $SO_2R$ 、 $NHSO_2R$ 、 $COOR$ 、 $CONR''$ R、吗啉基、 $-V^1-R$ 或 $-(V^2)_m-Q$ ,其中

[0597]  $V^1$ 和 $V^2$ 是CO、 $-CONR''-$ 、 $-CONR''-(C_{1-4}烷基)-$ 、 $-CONR''-(C_{1-4}烷基)-OCH_2-$ 、 $-CONR''-(C_{1-4}烷基)-N(CH_3)-$ ;

[0598] R是H或 $C_{1-4}$ 烷基;且

[0599] Q是1,4-二氮杂环庚烷基、任选地被OMe取代的氮杂环丁烷基、任选地被 $C_{1-4}$ 烷基、4- $CH_2OH$ 、 $CONH_2$ 、吡咯烷基、OH或 $CH_2$ -吡咯烷基取代的哌啶基;任选地被 $CH_2CH_2CN$ 、 $CH_3$ 、 $COCH_3$ 取代的哌嗪基、任选地被二甲基氨基、四氢吡喃取代的吡咯烷基、任选地被OH取代的 $C_{3-10}$ 环烷基。

[0600] 在其他实施方案中, $J^2$ 是 $SO_2CH_3$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、CN、OH、 $OCH_3$ 、F、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、CO(1,4-二氮杂环庚烷基)、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $CON(CH_3)_2$ 、CO(氮杂环丁烷基)、 $CON(CH_3)(C_{1-4}烷基)OCH_3$ 、 $CONH(C_{1-4}烷基)$ 哌嗪基、 $CONH(C_{1-4}烷基)$ 哌啶基、 $CONH$ -四氢吡喃、 $CON$ (甲基哌啶基)、CO(哌啶基)、 $CONH$ -环丙基、CO(吗啉基)、 $CON(CH_3)-(C_{1-4}烷基)-N(CH_3)_2$ 、CO(哌嗪基)、 $CONH-(C_{1-4}烷基)-吡咯烷基$ 、 $CONH-(C_{1-4}烷基)-哌啶基$ 、 $CONH-(C_{1-4}烷基)-四氢吡喃基$ 、吗啉基、CO(吡咯烷基)、CO(哌啶基)、CO(吡咯烷基)、 $CH_2$ -吡咯烷基或 $CONH$ (环己基),其中所述 $J^2$ 任选地被 $C_{1-4}$ 烷基、 $CONH_2$ 、吡咯烷基、OH、 $O(C_{1-4}烷基)$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}烷基)$ 、 $N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-(C_{1-4}烷基)-CN$ 、 $-(C_{1-4}烷基)-OH$ 、 $-(C_{1-4}烷基)-N(C_{1-4}烷基)_2$ 或CO( $C_{1-4}$ 烷基)取代。

[0601] 在一些实施方案中,

[0602] n是1;

[0603]  $R^1$ 是苯基;

[0604]  $R^2$ 是苯基、吡啶基、咪唑基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、四氢吡喃或吡啶;

[0605]  $J^2$ 是卤素、CN、 $NR''$ R、 $C_{1-6}$ 烷基、OR、 $SO_2R$ 、 $NHSO_2R$ 、 $COOR$ 、 $CONR''$ R、吗啉基、 $-V^1-R$ 或 $-(V^2)_m-Q$ ,其中

[0606] m是1;

[0607]  $V^1$ 和 $V^2$ 是 $\text{CO}$ 、 $-\text{CONR}-$ 、 $-\text{CONR}- (\text{C}_{1-4}\text{烷基})-$ 、 $-\text{CONR}- (\text{C}_{1-4}\text{烷基})-\text{OCH}_2-$ 或 $-\text{CONR}- (\text{C}_{1-4}\text{烷基})-\text{N}(\text{CH}_3)-$ ;

[0608] R是H或 $\text{C}_{1-4}$ 烷基;且

[0609] Q是1,4-二氮杂环庚烷基、任选地被OMe取代的氮杂环丁烷基、任选地被 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、4- $\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、吡咯烷基、OH或 $\text{CH}_2$ -吡咯烷基取代的哌啶基;任选地被 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{COCH}_3$ 取代的哌嗪基、任选地被二甲基氨基、四氢吡喃取代的吡咯烷基、任选地被OH取代的 $\text{C}_{3-10}$ 环烷基;且

[0610]  $J^1$ 是 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、CN、卤素、OR、 $\text{NR}''\text{R}$ 、SR、COR、 $\text{CO}_2\text{R}$ 、 $\text{CONR}''\text{R}$ 、SOR、 $\text{SO}_2\text{R}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}''\text{R}$ 、OCOR、 $\text{NRC}(\text{O})\text{R}$ 、 $\text{NRCOOR}$ 、 $\text{NRSOR}$ 、 $\text{NRSO}_2\text{R}$ 、 $\text{NRSO}_2\text{NR}''\text{R}$ 、 $\text{OCONR}''\text{R}$ 或 $\text{NRCONR}''\text{R}$ ;包含0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的4-6元完全饱和单环。

[0611] 在其他实施方案中,

[0612] n是0;

[0613]  $\text{R}^1$ 是苯并咪唑、苯并噻唑、噁二唑、异噁唑或三唑;

[0614]  $J^1$ 是卤素、CN、 $\text{NO}_2$ 或 $-\text{V}^1-\text{R}$ ;

[0615]  $\text{R}^2$ 是苯基或吡啶基;

[0616]  $J^2$ 是 $-(\text{V}^2)_m-\text{Q}$ 或 $-\text{V}^1-\text{R}$ ;

[0617] m是1;

[0618]  $\text{V}^1$ 和 $\text{V}^2$ 是 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}''-$ 或 $-\text{CO}-$ ;

[0619] Q是包含1-2个选自氮或氧的杂原子的5-6元杂环;且

[0620] R是H或 $\text{C}_{1-6}$ 烷基,其中所述 $\text{C}_{1-6}$ 烷基任选地被1-4个卤素取代。

[0621] 在其他实施方案中,所述化合物选自表1(上文)。

[0622] 本发明的一个方面提供为ATR激酶抑制剂的化合物,且由此它们用于治疗或减轻其中ATR牵连所述疾病、病症或障碍的疾病、病症或障碍的严重性。

[0623] 本发明的另一个方面提供用于治疗特征在于过度或异常细胞增殖的疾病、障碍和病症的化合物。这种疾病包括增殖或过度增殖性疾病。增殖和过度增殖性疾病的实例包括,但不限于癌症和骨髓增殖性疾病。

[0624] 在一些实施方案中,所述化合物选自式I、II、III、IV、IA、IIA、IIIA、IVA、IA-i、IA-ii、IA-iii、V、VI和VII的化合物。

[0625] 术语“癌症”包括、但不限于如下癌症:口腔、唇、舌、嘴、咽;心脏:肉瘤(血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤)、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤;肺:支气管原癌(鳞状细胞或表皮样瘤、分化不良型小细胞癌、分化不良型大细胞癌、腺癌)、肺泡(细支气管)癌、支气管腺癌、肉瘤、淋巴瘤、软骨错构瘤、间皮瘤;胃肠:食道(鳞状细胞癌、喉、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺(导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、胰腺瘤)、小肠或小肠(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠或大肠(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤)、结肠、结肠-直肠、结肠直肠;直肠、泌尿生殖道:肾(腺癌、维尔姆斯瘤[肾母细胞瘤]、淋巴瘤)、膀胱和尿道(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睾丸(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎瘤、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样瘤、脂肪瘤);肝:肝细胞瘤(肝细胞癌)、胆管上皮癌、肝胚细胞瘤、血管肉瘤、肝细

胞性腺瘤、血管瘤、胆道；骨：成骨性肉瘤（骨肉瘤）、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤因肉瘤、恶性淋巴瘤（网状细胞肉瘤）、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤、脊索瘤、软骨骨瘤（osteochondroma）（骨软骨外生骨疣）、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨粘液纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤；神经系统：颅骨（骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、变形性骨炎）、脑膜（脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病）、脑（星形细胞瘤、髓母细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞[松果体瘤]、多形胶质母细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤）、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤）；妇科：子宫（子宫内膜癌）、宫颈（宫颈癌、肿瘤前宫颈发育不良）、卵巢（卵巢癌[浆液囊腺癌、粘液囊腺癌、无类别癌]、颗粒- 卵泡膜细胞瘤、塞尔托利细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤）、外阴（鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑素瘤）、阴道（透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄形肉瘤（胚胎型横纹肌肉瘤）、输卵管（癌）、乳腺；皮肤：恶性黑素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、角化棘皮瘤、发育异常痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕疙瘩、银屑病、甲状腺：乳头状甲状腺癌、滤泡性甲状腺癌；甲状腺髓样癌、多发性内分泌瘤病2A型、多发性内分泌瘤病2B型、家族性甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤；和肾上腺：神经母细胞瘤。

[0626] 因此，本文提供的术语“癌细胞”包括受任一上述确定的疾病侵害的细胞。在一些实施方案中，癌症选自结肠直肠癌、甲状腺癌或乳腺癌。

[0627] 术语“骨髓增殖性疾病”包括例如真性红细胞增多症、血小板增多症、伴有骨髓纤维变性的髓样化生、高嗜酸粒细胞综合征、青少年粒单核细胞白血病、系统性肥大细胞病和定向造血干细胞疾病特别是急性髓性白血病（AML）、慢性髓性白血病（CML）、急性早幼粒细胞白血病（APL）和急性淋巴细胞白血病（ALL）这样的疾病。

[0628] 药学上可接受的衍生物或前体药物

[0629] 除本发明的化合物外，本发明化合物的药学上可接受的衍生物或前体药物也可以用于治疗或预防本文确定的疾病的组合物。

[0630] 本发明的化合物还可以作为药学上可接受的衍生物存在。

[0631] “药学上可接受的衍生物”是在对需要的患者给药时能够直接或间接提供本文另外所述的化合物或其代谢物或残留物的加合物或衍生物。药学上可接受的衍生物的实例包括、但不限于酯类和这种酯的盐。

[0632] “药学上可接受的衍生物或前体药物”意指在对接受者给药时能够直接或间接提供本发明化合物或其抑制性代谢物或残留物的本发明化合物的任意药学上可接受的酯、酯的盐其他衍生物或其盐。特别有利的衍生物或前体药物是在对患者给予这种化合物（例如通过口服给予化合物以便于更易于吸收入血）或相对于母体种类促进母体化合物递送至生物学隔室（例如脑或淋巴系统）时增加本发明化合物生物利用度的那些衍生物或前体药物。

[0633] 本发明化合物的药学上可接受的前体药物包括、但不限于酯类、氨基酸酯类、磷酸酯类、金属盐和磺酸酯类。

[0634] 药物组合物

[0635] 本发明还提供了用作ATR激酶抑制剂的化合物和组合物。

[0636] 本发明的一个方面提供药学上可接受的组合物，其包含如本文所述的任意化合物和任选包含药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。

[0637] 本文所用的药学上可接受的载体、佐剂或赋形物包括任何和所有的溶剂、稀释剂

或其他液体载体、助分散剂或助悬剂、表面活性剂、等渗剂、增稠或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等,其适合所需的特定剂型。Remington's Pharmaceutical Sciences,第16版, E.W.Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) 描述了在配制药学上可接受的组合物中使用的各种载体和已知的制备技术。除了例如由于产生任何不希望的生物学效应或以有害的方式干扰该药上可接受的组合物的任何其他组分而与本发明化合物不相容的任何常规的载体介质以外,其使用也涵盖在本发明的范围内。

[0638] 可以用作药上可接受的载体的物质的一些例子包括但不限于,离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白质例如人血清白蛋白、缓冲物质例如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸或山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质,例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段共聚物、羊毛脂、糖,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;西黄蓍胶粉;麦芽;明胶;滑石粉;赋形剂,例如可可脂和栓剂用蜡;油,例如花生油、棉籽油;红花油;芝麻油;橄榄油;玉米油和豆油;二醇类,例如丙二醇或聚乙二醇;酯类例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原的水;等渗盐水;林格液;乙醇,和磷酸盐缓冲溶液,以及其他无毒性的相容性润滑剂,例如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁,此外根据配制者的判断,该组合物中也可以存在着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂。

#### [0639] 联合疗法

[0640] 本发明的另一个方面涉及治疗癌症的方法,该方法包含对有此需要的受试者给予本发明的化合物或其药上可接受的盐和另外的治疗剂。在一些实施方案中,所述方法包含依次或共同给予所述化合物或其药上可接受的盐和另外的治疗剂。

[0641] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂是抗癌药。在其他实施方案中,所述另外的治疗剂是DNA-损伤剂。在其他实施方案中,所述另外的治疗剂选自放疗、化疗或其他典型地与放疗或化疗联用的活性剂,例如放射增敏剂和化疗增敏剂。

[0642] 正如本领域技术人员可以理解的,放射增敏剂是可以与放疗联用的活性剂。放射增敏剂以不同方式起作用,包括、但不限于使癌细胞对放疗敏感,与放疗一起起协同作用,得到改善的协同效果,与放疗一起叠加起效或预防周围健康细胞受到放疗损伤。同样,化疗增敏剂是可以与化疗联用的活性剂。类似地,化疗增敏剂以不同方式起作用,包括、但不限于使癌细胞对化疗更敏感,化疗一起起协同作用,得到改善的协同效果,与化疗一起叠加起效或预防周围健康细胞受到化疗损伤。

[0643] 可以与本发明化合物联用的DNA-损伤剂的实例包括、但不限于:铂类药物(platinating agent),例如顺铂、奈达铂、沙铂和其他衍生物;Topo I抑制剂,例如托泊替康、伊立替康/SN38、卢比替康和其他衍生物;抗代谢药、例如叶酸族(甲氨喋呤、培美曲塞和类似物);嘌呤拮抗剂和嘧啶拮抗剂(硫鸟嘌呤、氟达拉滨、克拉屈滨、阿糖胞苷、吉西他滨、6-巯嘌呤、5-氟尿嘧啶(5FU)和类似物);烷化剂,例如氮芥(环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥、氮芥、异环磷酰胺和类似物);亚硝基脲(例如卡莫司汀);三氮烯(达卡巴嗪、替莫唑胺);烷基磺酸盐(例如白消安);丙卡巴肼和氮丙啶类;抗生素,例如羟基脲、蒽环类(多柔比星、柔红霉素、表柔比星和其他衍生物);蒽二酮类(米托蒽醌和类似物);链霉菌科(博来菌素、丝

裂霉素C、放线菌素) ; 和紫外光。

[0644] 可以与本发明的本发明活性剂联用的其他疗法或抗癌药包括手术、放疗(但在几个实例中,为 $\gamma$ 射线、中子束放疗、电子束放疗、质子疗法、近距离放射疗法和全身放射性同位素等)、内分泌疗法、生物反应调节剂(干扰素类、白细胞介素类和肿瘤坏死因子(TNF)等)、过高热和冷冻疗法、减弱任意不良反应的活性剂(例如止吐药)和其他经批准的化疗药,包括、但不限于本文举出的DNA损伤剂、纺锤体毒剂(长春碱、长春新碱、长春瑞滨、紫杉醇)、鬼臼毒素(依托泊苷、伊立替康、托泊替康)、亚硝基脲(卡莫司汀、洛莫司汀)、无机离子(顺铂、卡铂)、酶(门冬酰胺酶)和激素(他莫昔芬、亮丙瑞林、氟他胺和甲地孕酮)、Gleevec<sup>TM</sup>、阿霉素、地塞米松和环磷酰胺。

[0645] 本发明的化合物还可以用于与任意如下治疗剂组合治疗癌症:阿巴瑞克(Plenaxis depot®);阿地白介素(Prokine®);阿地白介素(Proleukin®);阿仑单抗(Campath®);阿利维A酸(Panretin®);别嘌醇(Zyloprim®);六甲蜜胺(Hexalen®);氮磷汀(Ethyol®);阿那曲唑(Arimidex®);三氧化二砷(Trisenox®);门冬酰胺酶(Elspar®);阿扎胞苷(Vidaza®);贝伐单抗(Avastin®);贝沙罗汀胶囊(Targretin®);贝沙罗汀凝胶(Targretin®);博来菌素(Blenoxane®);硼替佐米(Velcade®);静脉用白消安(Busulfex®);口腔用白消安(Myleran®);卡普嗪酮(Methosarb®);卡培他滨(Xeloda®);卡铂(Paraplatin®);卡莫司汀(BCNU®、BiCNU®);卡莫司汀(Gliadel®);使用聚苯丙生20植入物的卡莫司汀(Gliadel Wafer®);塞来昔布(Celebrex®);西妥昔单抗(Erbix®);苯丁酸氮芥(Leukeran®);顺铂(Platinol®);克拉屈滨(Leustatin®、2-CdA®);氯法拉滨(Clolar®);环磷酰胺(Cytosan®、Neosar®);环磷酰胺(Cytosan Injection®);环磷酰胺(Cytosan Tablet®);阿糖胞苷(Cytosar-U®);阿糖胞苷脂质体(DepoCyt®);达卡巴嗪(DTIC-Dome®);放线菌素D(dactinomycin)、放线菌素D(Cosmegen®);达依泊汀 $\alpha$ (Aranesp®);柔红霉素脂质体(DanuoXome®);柔红霉素、柔红霉素(Daunorubicin®);柔红霉素、柔红霉素(Cerubidine®);地尼白介素2(Ontak®);右雷佐生(Zinecard®);多西他赛(Taxotere®);多柔比星(Adriamycin PFS®);多柔比星(Adriamycin®、Rubex®);多柔比星(Adriamycin PFS Injection®);多柔比星脂质体(Doxil®);丙酸甲雄烷酮(dromostanolone®);丙酸甲雄烷酮(masterone injection®);Elliott's B溶液(Elliott's B Solution®);表柔比星(Ellence®);阿法依伯汀(epogen®);厄洛替尼(Tarceva®);雌莫司汀(Emcyt®);磷酸依托泊苷(Etopophos®);依托

泊昔、VP-16(Vepesid®);依西美坦(Aromasin®);非格司亭(Neupogen®);氟尿昔(动脉内)(FUDR®);氟达拉滨(Fludara®);氟尿嘧啶、5-FU(Adrucil®);氟维司群(Faslodex®);吉非替尼(Iressa®);吉西他滨(Gemzar®);吉妥珠单抗奥佐米星(Mylotarg®);醋酸戈舍瑞林(Zoladex Implant®);醋酸戈舍瑞林(Zoladex®);醋酸组氨瑞林(Histrelin implant®);羟基脲(Hydrea®);替伊莫单抗(Zevalin®);伊达比星(Idamycin®);异环磷酰胺(Ifex®);甲磺酸伊马替尼(Gleevec®); $\alpha$ 干扰素-2a(Roferon A®);干扰素 $\alpha$ -2b(Intron A®);伊立替康(Camptosar®);来那度胺(Revlimid®);来曲唑(Femara®);亚叶酸钙(Wellcovorin®、Leucovorin®);醋酸亮丙瑞林(Eligard®);左旋咪唑(Ergamisol®);洛莫司汀、CCNU(CeeBU®);meclorethamine、氮芥(Mustargen®);醋酸甲地孕酮(Megace®);美法仑、L-PAM(Alkeran®);巯嘌呤、6-MP(Purinethol®);美司钠(Mesnex®);美司钠(Mesnexitabs®);甲氨喋呤(甲氨喋呤®);甲氧沙林(Uvadex®);丝裂霉素C(Mutamycin®);米托坦(Lysodren®);米托蒽醌(Novantrone®);苯丙酸诺龙(Durabolin-50®);奈拉滨(Arranon®);若莫单抗(Verluma®);奥普瑞白介素(Neumega®);奥沙利铂(Eloxatin®);紫杉醇(Paxene®);紫杉醇(Taxol®);紫杉醇蛋白质相结合颗粒(Abraxane®);帕利夫明(Kepivance®);氨羟二磷酸二钠(Aredia®);培加酶(Adagen(Pegademase Bovine)®);培门冬酶(Oncaspar®);培非司亭(Neulasta®);培美曲塞二钠(Alimta®);喷司他丁(Nipent®);哌泊溴烷(Vercyte®);普卡霉素、普卡霉素(Mithracin®);卟吩姆钠(Photofrin®);丙卡巴肼(Matulane®);米帕林(Atabrine®);拉布立酶(Elitek®);利妥昔单抗(Rituxan®);沙格司亭(Leukine®);沙格司亭(Prokine®);索拉非尼(Nexavar®);链佐星(Zanosar®);马来酸舒尼替尼(Sutent®);滑石粉(Sclerosol®);他莫昔芬(Nolvadex®);替莫唑胺(Temodar®);替尼泊昔、VM-26(Vumon®);睾内酯(Teslac®);硫鸟嘌呤、6-TG(硫鸟嘌呤®);塞替派(Thioplex®);托泊替康(Hycamtin®);托瑞米芬(Fareston®);托西莫单抗(Bexxar®);托西莫单抗 / I-131 托西莫单抗(Bexxar®);曲妥珠单抗

(Herceptin®); 维a酸、ATRA(Vesanoid®); 尿嘧啶甘露莫司汀(Uracil Mustard Capsules®); 戊柔比星(Valstar®); 长春碱(Velban®); 长春新碱(Oncovin®); 长春瑞滨(Navelbine®); 唑来膦酸盐(Zometa®)和伏林司他(Zolinza®)。

[0646] 就癌症疗法的最新资料的综述讨论而言,参见 <http://www.nci.nih.gov/>,FDA核准的肿瘤药物的名单参见 <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>和The Merck Manual,第17版1999,将这些文献的全部内容引入本文参考。

[0647] 组合物对受试者的给药

[0648] 可以将ATR激酶抑制剂或其药学上可接受的盐配制成用于对动物或人给药的药物组合物。这些包含有效治疗或预防本文所述疾病或病症的用量的ATR抑制剂和药学上可接受的载体的药物组合物是本发明的另一个实施方案。

[0649] 治疗所需的化合物的确切用量根据受试者与受试者的不同而改变,这取决于受试者的种类、年龄和一般情况、感染严重性、特定的活性剂、其给药方式等。优选将本发明的化合物配制成易于给以和剂量均匀的单位剂型。本文所用的表述“单位剂型”意指适合于所治疗患者的活性剂的物理分散单元。然而,将要被理解的是,本发明化合物和组合物的总每日剂量由主治医师在合理医学判定范围内决定。用于任何特定患者或生物体的特定有效剂量水平取决于各种因素,包括所治疗的障碍和该障碍的严重性;所用具体化合物的活性;所用的具体组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和膳食;给药时间、给药途径和所用具体化合物的排泄速率;治疗期限;与所用具体化合物联用或同时使用的药物等医学领域众所周知的因素。本文所用的术语“患者”意指动物,优选哺乳动物且最优选人。

[0650] 在一些实施方案中,这些组合物任选还包含一种或多种另外的治疗剂。例如,化疗剂或其他抗增殖药可以与本发明的化合物联用以治疗增殖性疾病和癌症。可以与这些组合物联用的已知活性剂的实例在上述“联合疗法”部分中举出且还贯穿于本说明书中。一些实施方案提供同时、单独或依次的联用制剂的用途。

[0651] 给药方式和剂型

[0652] 本发明的药学上可接受的组合物可以通过口服、直肠、胃肠外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉剂、软膏或滴剂)、经颊以及作为口腔或鼻喷雾剂等方式对人和其他动物给药,这取决于所要治疗的感染的严重性。在一些实施方案中,本发明的化合物可以以每日约0.01mg/kg-约50mg/kg且优选约1mg/kg-约25mg/kg受试者体重/天的剂量水平经口服或胃肠外给药,每日一次或多次,以获得期望的治疗效果。

[0653] 用于口服给药的液体剂型包括但不限于,药学上可接受的乳剂、微乳、溶液、混悬液、糖浆和酏剂。除了活性化合物以外,该液体剂型可以包含本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是,棉籽油、花生油、玉米油、胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇脂肪酸酯及其混合物。除了惰性稀释剂,该口服组合物也可以包含佐剂,例如湿润剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂。

[0654] 可以根据已知的技术,使用适合的分散或湿润剂和助悬剂配制可注射制剂,例如无菌注射用水或油性混悬液。无菌注射制剂也可以是在无毒性的胃肠外可接受的稀释剂或

溶剂中的无菌注射溶液、混悬液或乳剂,例如在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的载体或溶剂是水、林格液,U.S.P.和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的不挥发性油一般也用作溶剂或助悬介质。为此目的,可以使用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸例如油酸可以用于注射制剂中。

[0655] 注射制剂可以通过例如细菌截留性过滤器过滤或通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂来灭菌,其中所述无菌固体组合物可以在临用前溶解或分散于无菌水或其他无菌可注射介质中。

[0656] 为了延长本发明化合物的效果,经常需要缓慢地吸收皮下或肌肉注射的化合物。这可以通过使用水溶性差的晶体或无定形物质的液体混悬液来实现。那么,化合物的吸收速率将取决于其溶出速度,溶出速度又可能取决于晶体大小和晶型。可替代地,延迟胃肠外给药的化合物形式的吸收可以通过将该化合物溶解或混悬于油性载体中来实现。制备可注射的储库型剂型,包括在生物可降解的聚合物例如聚乳酸-聚乙醇酸交酯中形成化合物的微囊基质。根据化合物与聚合物的比例和所使用的具体聚合物的性质,可以控制化合物的释放速率。其他生物可降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。储库型注射剂也可以通过将化合物包埋在与机体组织相容的脂质体或微乳中来制备。

[0657] 直肠或阴道给药用组合物优选是栓剂,其可以通过将本发明的化合物与适当的非刺激性赋形剂或载体例如可可脂、聚乙二醇或栓剂用蜡混合来制备,其中所述赋形剂或载体在环境温度下是固体,但在体温下是液体,因此在直肠或阴道腔中融化并释放出活性化合物。

[0658] 口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这些固体剂型中,活性化合物与至少一种惰性的、药学上可接受的赋形剂或载体混合,所述赋形剂或载体例如为柠檬酸钠或磷酸二钙、和/或a)填充剂或增充剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸,b)粘合剂,例如,羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,c)保湿剂,例如甘油,d)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠,e)溶解阻滞剂,例如石蜡,f)吸收促进剂,例如季铵类化合物,g)湿润剂,例如十六醇和单硬脂酸甘油酯,h)吸收剂,例如高岭土和膨润土,和i)润滑剂,例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠,及它们的混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,该剂型也可以包含缓冲剂。

[0659] 相似类型的固体组合物也可以在软和硬的填充性明胶胶囊中用作填充剂,胶囊使用例如乳糖或奶糖,以及高分子聚乙二醇等赋形剂。可以用包衣和壳例如肠溶衣和药物配制领域公知的其他包衣材料来制备片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂等固体剂型。它们任选可以包含遮光剂,也可以是这样一种组合物:它们只在或优选在肠道的某一部分(任选地以延迟方式)释放一种或多种活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。相似类型的固体组合物也可以在软和硬的填充性明胶胶囊中用作填充剂,胶囊所用赋形剂例如为乳糖或奶糖,以及高分子量聚乙二醇等。

[0660] 活性化合物也可以存在于具有一种或多种上述赋形剂的微囊中。可以用包衣和壳例如药物配制领域公知的肠溶衣和其他包衣材料来制备片剂、糖衣片、胶囊、丸剂和颗粒等固体剂型。在这些固体剂型中,活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂,例如蔗糖、乳糖或淀粉混合。这些剂型也可以例如如一般实践,包含惰性稀释剂以外的其他物质,例如压片润



滑剂和其他压片助剂,例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况中,该剂型也可以包含缓冲剂。它们任选可以包含遮光剂,也可以是这样一种组合物:它们只在或优选在肠道的某一部分任选地以延迟方式释放一种或多种活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。

[0661] 本发明化合物的局部或经皮给药的剂型包括软膏、糊剂、乳剂、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。活性组分在无菌条件下与药学上可接受的载体和任何需要的防腐剂或可能需要的缓冲剂混合。眼用制剂、滴耳剂和滴眼剂也涵盖在本发明的范围内。此外,本发明涵盖透皮贴剂的使用,它的附加优点在于向机体可控地递送化合物。这类剂型可以通过将化合物溶解或分散于适当的介质中来制备。也可以使用吸收增强剂来增加化合物通过皮肤的流量。可以通过提供速率控制膜或通过将化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0662] 可以通过口服、胃肠外、吸入喷雾、局部、直肠、鼻部、口含、阴道或通过植入贮库给予本发明的组合物。本文所用的术语“胃肠外”包括、但不限于皮下、静脉内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、损害内和颅内注射或输注技术。优选通过口服、腹膜内或静脉内给予组合物。

[0663] 本发明的无菌可注射形式可以是水或油性混悬液。可以根据已知的技术,使用适当的分散或湿润剂和助悬剂配制这些混悬液。无菌注射制剂也可以是在无毒性的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或混悬液,例如在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的媒介物或溶剂是水、林格液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的固定油一般也用作溶剂或助悬介质。为此目的,可以使用任何温和的固定油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸例如油酸及其甘油酯衍生物用于制备注射剂,如天然药学上可接受的油,例如橄榄油或蓖麻油,尤其是其聚氧乙基化形式。这些油溶液或混悬液还可以包含长链醇稀释剂或分散剂,例如羧甲基纤维素或常用于配制药学上可接受的剂型包括乳剂和混悬剂的类似分散剂。其他常用表面活性剂例如Tweens、Spans和其他常用于制备药学上可接受固体、液体或其他剂型的乳化剂或生物利用度促进剂也可以用于制剂目的。

[0664] 可以以任意口服可接受的剂型通过口服给予本发明的药物组合物,包括、但不限于胶囊、片剂、水混悬液或溶液。就口服应用的片剂而言,常用载体包括、但不限于乳糖和玉米淀粉。还典型地添加润滑剂例如硬脂酸镁。就以胶囊形式口服给药而言,有用的稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。当口服应用需要水混悬液时,将活性成分与乳化剂和助悬剂合并。如果需要,则还可以加入一些甜味剂、矫味剂或着色剂。

[0665] 或者,可以以用于直肠给药的栓剂形式给予本发明的药物组合物。可以通过混合活性剂与适合的无刺激性赋形剂制备这些药物组合物。所述的适合的无刺激性赋形剂在室温是固体,而在直肠温度下是液体且由此在直肠中熔化以释放药物。这种物质包括、但不限于可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0666] 还可以通过局部给予本发明的药物组合物,尤其是在治疗靶标包括通过局部施用于易于进入的区域或器官时,包括眼病、皮肤病或下肠道疾病。易于制备用于这些区域或器官各自的适合的局部用制剂。

[0667] 用于下肠道的具备施用可以以直肠栓剂(参见上文)或适合的灌肠剂进行。还可以使用局部透皮贴剂。

[0668] 就局部施用而言,可以将药物组合物配制成适合的软膏剂,其包含混悬于或溶于一种或多种载体的活性成分。用于本发明化合物局部给药的载体包括、但不限于矿物油、液体石蜡、白凡士林、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。或者,可以将药物组合物配制成适合的洗剂或霜剂,其包含混悬于或溶于一种或多种药学上可接受的载体的活性成分。适合的载体包括、但不限于矿物油、硬脂山梨坦、聚山梨醇酯60、十六烷基酯蜡、棕榈油、2-辛基十二烷醇、苧醇和水。

[0669] 就眼部应用而言,可以将药物组合物配制成在等渗pH调节的盐水中的微粉化混悬液,或优选配制成在等渗pH调节的无菌盐水中的溶液,其包含或不含防腐剂,例如 benzylalkonium chloride。或者,就眼部应用而言,可以将药物组合物配制成软膏剂,例如凡士林软膏。

[0670] 还可以通过鼻部喷雾或吸入给予本发明的药物组合物。根据药物制剂领域众所周知的技术制备这种组合物并且可以将它们制备成在盐水中的溶液,其中使用苧醇或其他适合的防腐剂、提高生物利用度的吸收促进剂、氟碳类和/或其他常用增溶剂或分散剂。

[0671] 可以与载体物质合并产生单一剂型的蛋白激酶抑制剂的量将根据所治疗宿主、特定给药方式的不同而改变。优选应将组合物配制成可以接受这些组合物的患者给予0.01-100mg/kg体重/天的抑制的剂量。

[0672] 还应理解用于任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于各种因素,包括所用的具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、膳食、给药时间、排泄速率、药物组合和治疗医师的判断以及所治疗具体疾病的严重性。抑制剂的量还取决于组合物中的具体化合物。

[0673] 与另一种活性剂一起给药

[0674] 根据所治疗或预防的特定蛋白激酶-介导的病症的不同,可以将通常给予治疗或预防该病症的另外的药物与本发明的化合物一起给予。

[0675] 可以将那些另外的活性剂与包含蛋白激酶抑制剂的化合物或组合物分别给予、作为多剂量方案的组成部分给予。或者,那些活性剂可以是单一剂型的组成部分,与蛋白激酶抑制剂一起混合入单一组合物。

[0676] 本发明的另一个方面涉及治疗癌症的方法,所述方法包括对此需要的受试者依次或共同给予本发明的化合物或其药学上可接受的盐和抗癌药。在一些实施方案中,所述抗癌药选自铂类药物,例如顺铂、奥沙利铂、卡铂、奈达铂或沙铂和其他衍生物;TopoI抑制剂,例如喜树碱、托泊替康、伊立替康/SN38、卢比替康和其他衍生物;抗代谢药,例如叶酸族(甲氨喋呤、培美曲塞和类似物);嘌呤族(硫鸟嘌呤、氟达拉滨、克拉屈滨、6-巯嘌呤和类似物);嘧啶族(阿糖胞苷、吉西他滨、5-氟尿嘧啶和类似物);烷化剂,例如氮芥(环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥、氮芥、异环磷酰胺和类似物);亚硝基脲(例如卡莫司汀);三氮烯(达卡巴嗪、替莫唑胺);烷基磺酸盐(例如白消安);丙卡巴肼和氮丙啶类;抗生素,例如羟基脲;蒽环类(多柔比星、柔红霉素、表柔比星和其他衍生物);蒽二酮类(米托蒽醌和类似物);链霉菌属(博来菌素、丝裂霉素C、放线菌素)和紫外光。

[0677] 生物样品

[0678] 作为ATR激酶抑制剂,本发明的化合物和组合物在生物样品中也是有用的。本发明的一个方面涉及抑制生物样品中的ATR激酶活性,该方法包含使所述生物样品接触式I的化

合物或包含所述化合物的组合物。本文所用的术语“生物样品”意指体外或离体样品包括、但不限于细胞或其提取物；从哺乳动物中获得的活组织检查材料或其提取物；和血液、唾液、尿、粪便、精液、泪液或其他体液或者其提取物。术语“本文所述的化合物”包括式I、I、III、IV、IA、IIA、IIIA、IVA、IA-i、IA-ii、IA-iii、V、VI和VII的化合物。

[0679] 抑制生物样品中ATR激酶活性用于本领域技术人员公知的各种目的。这种目的实例包括、但不限于输血、器官移植和生物样本贮存。

[0680] 蛋白激酶研究

[0681] 本发明的另一个方面涉及蛋白激酶在生物学和病理学现象中的研究；由这种蛋白激酶介导的胞内信号转导途径的研究；和新蛋白激酶抑制剂的对比评价。这种应用的实例包括、但不限于生物测定例如酶测定和基于细胞的测定。

[0682] 可以在体外、体内或细胞系中测定化合物作为蛋白激酶抑制剂的活性。体外测定包括测定激酶活性或活化激酶ATPase活性抑制的测定。可替代选择的体外测定对抑制剂结合蛋白激酶的能力进行定量且可以通过在结合前放射性标记抑制剂、分离该抑制剂/激酶复合物和测定所结合的放射性标记的量或通过进行竞争性实验来测定，其中将新抑制剂与结合已知放射性配体的激酶一起温育。用于测定本发明中使用的用作ATR抑制剂的化合物的详细条件在如下实施例中举出。

[0683] 本发明的另一个方面提供了调节酶活性的方法，通过使本文所述的化合物接触ATR激酶来进行。

[0684] 治疗方法

[0685] 本发明在一个方面中提供了用于治疗或减轻疾病、病症或障碍严重性的方法，其中ATR激酶牵连疾病状态。本发明在另一个方面中提供了用于治疗或减轻ATR激酶疾病、病症或障碍严重性的方法，其中抑制酶活性牵连治疗该疾病。本发明在另一个方面中提供了使用通过结合ATR激酶抑制酶活性的化合物治疗或减轻疾病、病症或障碍严重性的方法。另一个方面提供了用于治疗或减轻激酶疾病、病症或障碍严重性的方法，通过用ATR激酶抑制剂抑制ATR激酶的酶活性来进行。

[0686] 本发明的一个方面涉及抑制患者中的ATR激酶活性的方法，该方法包含对所述患者给予本文所述的化合物或包含所述化合物的组合物。在一些实施方案中，所述方法用于治疗或预防选自增殖性和过度增殖性疾病例如癌症的病症。

[0687] 本发明的另一个方面提供了治疗、预防或减轻增殖或过度增殖性疾病严重性的方法，所述方法包括对此需要的受试者给予有效量的化合物或包含化合物的药学上可接受的组合物。在一些实施方案中，所述受试者是患者。本文所用的术语“患者”意指动物，优选人。

[0688] 在一些实施方案中，所述方法用于治疗或预防癌症。在一些实施方案中，所述方法用于治疗或预防具有实体瘤的癌症类型。在另一个实施方案中，所述癌症选自如下癌症：口腔：口腔、唇、舌、嘴、咽；心脏：肉瘤（血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤）、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤；肺：支气管原癌（鳞状细胞或表皮样瘤、分化不良型小细胞癌、分化不良型大细胞癌、腺癌）、肺泡（细支气管）癌、支气管腺癌、肉瘤、淋巴瘤、软骨错构瘤、间皮瘤；胃肠：食道（鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤）、胃（癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤）、胰腺（导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、胰腺瘤）、小肠或

小肠(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠或大肠(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤)、结肠、结肠-直肠、结肠直肠;直肠、泌尿生殖道:肾(腺癌、维尔姆斯瘤[肾母细胞瘤]、淋巴瘤)、膀胱和尿道(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睾丸(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎瘤、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样瘤、脂肪瘤);肝:肝细胞瘤(肝细胞癌)、胆管上皮癌、肝胚细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞性腺瘤、血管瘤、胆道;骨:成骨性肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤因肉瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤、脊索瘤、软骨骨瘤(骨软骨外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨粘液纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤;神经系统:颅骨(骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、变形性骨炎)、脑膜(脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病)、脑(星形细胞瘤、髓母细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞[松果体瘤]、多形胶质母细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤);妇科:子宫(子宫内膜癌)、宫颈(宫颈癌、肿瘤前宫颈发育不良)、卵巢(卵巢癌[浆液囊腺癌、粘液囊腺癌、无类别癌]、颗粒-卵泡膜细胞瘤、塞尔托利细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、外阴(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑素瘤)、阴道(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄形肉瘤(胚胎型横纹肌肉瘤)、输卵管(癌)、乳腺;皮肤:恶性黑素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、角化棘皮瘤、发育异常痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕疙瘩、银屑病、甲状腺:乳头状甲状腺癌、滤泡性甲状腺癌;甲状腺髓样癌、多发性内分泌瘤病2A型、多发性内分泌瘤病 2B型、家族性甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤;和肾上腺:神经母细胞瘤。

[0689] 在一些实施方案中,所述癌症选自本文所述的癌症。在一些实施方案中,所述癌症是肺癌、头颈癌、胰腺癌、胃癌或脑癌。

[0690] 在一些实施方案中,化合物或药学上可接受的组合物的“有效量”是有效治疗所述疾病的用量。根据本发明的方法,可以使用有效治疗或减轻所述疾病严重性的任意用量和任意给药途径给予所述化合物和组合物。

[0691] 一个方面提供了抑制患者中ATR的方法,所述方法包括给予本文所述的化合物。另一个实施方案提供了治疗癌症的方法,所述方法包括对患者给予本文所述的化合物,其中所述变量如本文所定义。

[0692] 一些实施方案包含对所述患者给予选自DNA-损伤剂的另外的治疗剂;其中所述另外的治疗剂适合于所治疗的疾病;且将所述另外的治疗剂与所述化合物一起作为单一剂型或与所述化合物分开作为多剂型的组成部分给予。

[0693] 在一些实施方案中,所述DNA-损伤剂选自电离辐射、模拟放射性新制癌菌素、铂类药物、Topo I抑制剂、Topo II抑制剂、抗代谢药、烷化剂、烷基磺酸盐、抗代谢药或抗生素。在其他实施方案中,所述DNA-损伤剂选自电离辐射、铂类药物、Topo I抑制剂、Topo II抑制剂或抗生素。

[0694] 铂类药物的实例包括顺铂、奥沙利铂、卡铂、奈达铂、沙铂和其他衍生物。其他铂类药物包括洛铂和三铂(Triplatin)。其他铂类药物包括四硝酸(tetranitrate)、吡铂、沙铂、ProLindac和Aroplatin。

[0695] Topo I抑制剂的实例包括喜树碱、托泊替康、伊立替康/SN38、卢比替康和其他衍生物。其他Topo I抑制剂包括贝洛替康(Belotecan)。

[0696] Topo II抑制剂的实例包括依托泊苷、柔红霉素、多柔比星、阿柔比星、表柔比星、伊达比星、氨柔比星、氟柔比星、戊柔比星、佐柔比星和替尼泊苷。

[0697] 抗代谢药的实例包括叶酸族成员、嘌呤族成员(嘌呤类似物)或嘧啶族成员(嘧啶拮抗剂)。叶酸族的实例包括甲氨喋呤、培美曲塞和类似物;嘌呤族的实例包括硫鸟嘌呤、氟达拉滨、克拉屈滨、6-巯嘌呤和类似物;嘧啶族的实例包括阿糖胞苷、吉西他滨、5-氟尿嘧啶(5FU)和类似物。

[0698] 抗代谢药的一些其他具体实例包括氨基蝶呤、甲氨喋呤、培美曲塞、雷替曲塞、喷司他丁、克拉屈滨、氟达拉滨、氟达拉滨、硫鸟嘌呤、巯嘌呤、氟尿嘧啶、卡培他滨、替加氟、卡莫氟、氟尿苷、阿糖胞苷、吉西他滨、阿扎胞苷和羟基脲。

[0699] 烷化剂的实例包括氮芥、三氮烯、烷基磺酸盐、丙卡巴肼和氮丙啶类。氮芥的实例包括环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥和类似物;亚硝基脲的实例包括卡莫司汀;三氮烯的实例包括达卡巴嗪和替莫唑胺;烷基磺酸盐的实例包括白消安。

[0700] 烷化剂的其他具体实例包括氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、曲磷胺、苯丁酸氮芥、美法仑、泼尼莫司汀、苯达莫司汀、乌拉莫司汀、雌莫司汀、卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、福莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀、链佐星、白消安、甘露舒凡、曲奥舒凡、卡波醌、ThioTEPA、三亚胺醌、曲他胺、丙卡巴肼、达卡巴嗪、替莫唑胺、六甲蜜胺、二溴甘露醇、放线菌素、博来菌素、丝裂霉素和普卡霉素。

[0701] 抗生素的实例包括丝裂霉素、羟基脲;蒽环类、蒽二酮类、链霉菌科。蒽环类的实例包括多柔比星、柔红霉素、表柔比星和其他衍生物;蒽二酮类的实例包括米托蒽醌和类似物;链霉菌科的实例包括博来菌素、丝裂霉素C和放线菌素。

[0702] 在一些实施方案中,所述铂类药物是顺铂或奥沙利铂;所述Topo I抑制剂是喜树碱;所述Topo II抑制剂是依托泊苷;和所述抗生素是丝裂霉素。在其他实施方案中,所述铂类药物选自顺铂、奥沙利铂、卡铂、奈达铂或沙铂;所述Topo I抑制剂选自喜树碱、托泊替康、伊立替康/SN38、卢比替康;所述Topo II抑制剂选自依托泊苷;所述抗代谢药选自叶酸族、嘌呤族或嘧啶族的成员;所述烷化剂选自氮芥、亚硝基脲、三氮烯、烷基磺酸盐、丙卡巴肼或氮丙啶类;且所述抗生素选自羟基脲、蒽环类、蒽二酮类或链霉菌科。

[0703] 另一个实施方案提供了促进癌细胞死亡的方法,所述方法包括对患者给予本文所述的化合物或包含该化合物的组合物。

[0704] 另一个实施方案提供了防止癌细胞中DNA损伤细胞修复的方法,所述方法包括对患者给予本文所述的化合物或包含该化合物的组合物。另一个实施方案提供了防止癌细胞中DNA损伤导致的细胞修复的方法,所述方法包括对患者给予式I的化合物或包含该化合物的组合物。

[0705] 另一个实施方案提供了使细胞对DNA损伤剂敏感的方法,所述方法包括对患者给予本文所述的化合物或包含该化合物的组合物。

[0706] 在一些实施方案中,该方法用于在ATM信号级联放大中具有缺陷的癌细胞上。在一些实施方案中,所述缺陷是ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1或H2AX中的一种或多种的改变的表达或活性。在另一个实施方案中,所述细胞是表达DNA损伤癌基因的癌细胞。在一些实施方案中,所述癌细胞具有K-Ras、N-Ras、H-Ras、Raf、Myc、Mos、E2F、Cdc25A、CDC4、CDK2、细胞周期蛋白E、细胞周期蛋白A和Rb中的一种或多种的改变的表达或

活性。

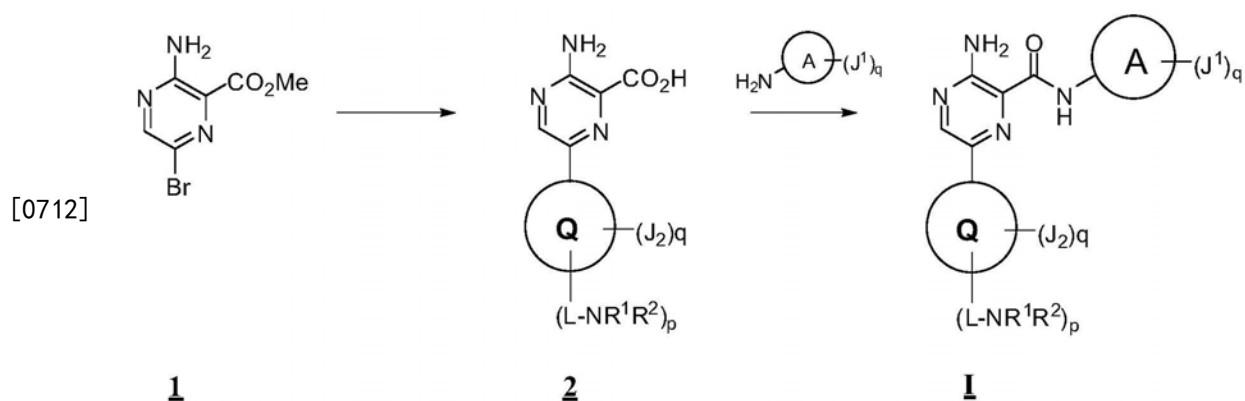
[0707] 另一个实施方案提供了本文所述的化合物作为放射增敏剂或化学增敏剂的用途。

[0708] 另一个实施方案提供了式I的化合物作为单一活性剂(单一疗法) 用于治疗癌症的用途。在一些实施方案中,式I的化合物用于治疗具有 DNA-损伤应答(DDR) 缺陷的癌症的患者。在其他实施方案中,所述缺陷是ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1或H2AX的突变或缺失。

[0709] 合成路线

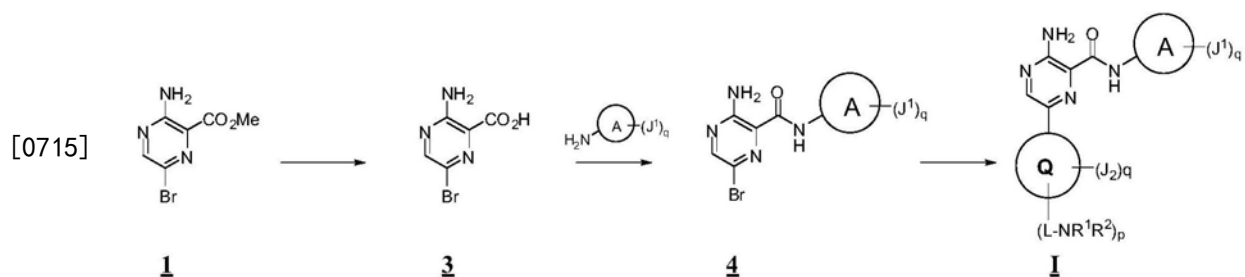
[0710] 可以根据本说明书、使用本领域技术人员一般公知的步骤制备本发明公开的化合物。可以通过公知方法分析那些化合物,包括、但不限于LCMS(液相色谱质谱法)和NMR(核磁共振)。下面是一组一般示例如何制备本发明化合物的一般合成路线。

[0711] 合成路线I-A1:化合物的制备,其中-L-R<sup>1</sup>是芳族酰胺



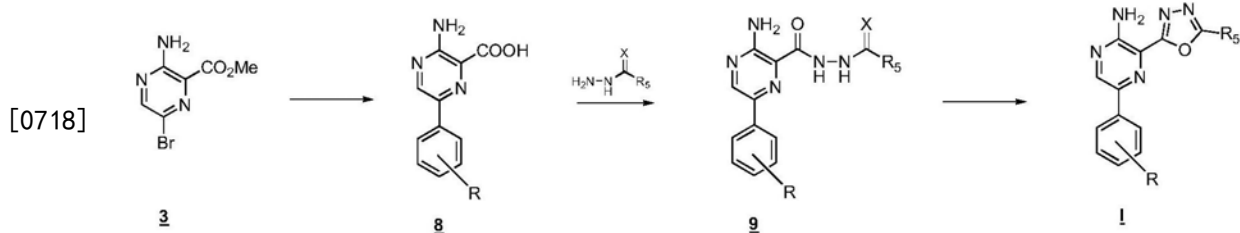
[0713] 可以根据与合成路线I-A1中所述类似的方法制备本说明书公开的环境酰胺类化合物,其中-L-R<sup>1</sup>是芳族酰胺:使商购的酯1与硼酸在 Suzuki条件下反应,得到中间体2。使羧酸基团与胺进行偶合反应,得到式I的环境酰胺化合物。

[0714] 合成路线I-A2:化合物的制备,其中-L-R<sup>1</sup>是芳族酰胺



[0716] 或者,可以根据与合成路线I-A2中所述类似的方法制备本说明书公开的化合物,其中-L-R<sup>1</sup>是芳族酰胺,所述与合成路线I-A2中所述类似的方法是合成路线I-A1中所述合成顺序的变化形式,其在于使用甲酯1为原料。将酯1转化成羧酸3,使其与胺进行偶合反应,得到酰胺4。使其与硼酸在Suzuki条件下反应,得到式I的化合物。

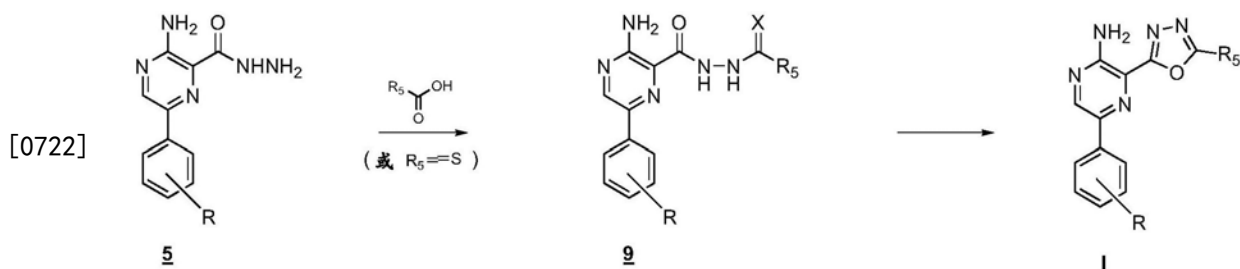
[0717] 合成路线I-B1:化合物的制备,其中环A是1,3,4-噁二唑



[0719] 其中R是 $-(L-NR^1R^2)_p$ 或 $-(J_2)_q$

[0720] 可以根据与合成路线I-B1中所述类似的方法制备本说明书公开的化合物,其中环A是1,3,4-噁二唑:使甲酯3与硼酸在Suzuki条件下反应,得到中间体8。然后使8中的羧酸与酰肼( $X=O$ )或硫代酰肼(thiohydrazide) ( $X=S$ )进行偶合反应,形成9。最终,使9中的酰基酰肼进行环化脱水,得到本说明书公开的化合物(合成路线I-B1中的式I)。还在单罐(one-pot)方法中使用用于两个目的(偶合和环化脱水)的试剂将中间体8转化成式I的化合物。

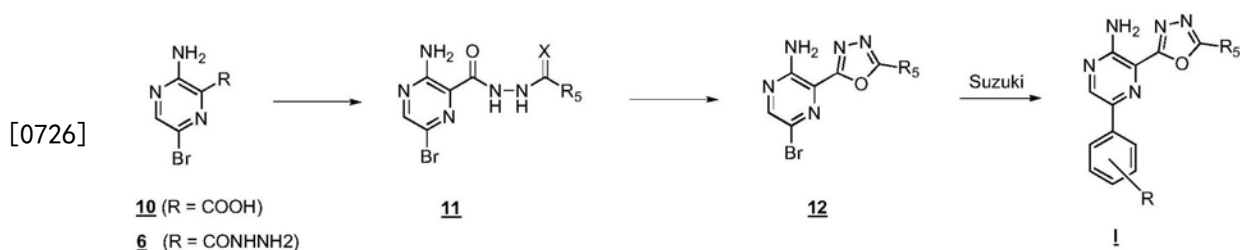
[0721] 合成路线I-B2:化合物的制备,其中环A是1,3,4-噁二唑



[0723] 其中R是 $-(L-NR^1R^2)_p$ 或 $-(J_2)_q$

[0724] 或者,可以根据与合成路线I-B2中所述类似的方法制备本说明书公开的化合物,其中环A是1,3,4-噁二唑,所述与合成路线I-B2中所述类似的方法是合成路线I-B1中所述合成顺序的变化形式。使酰肼5与羧酸官能团进行偶合反应,形成中间体9 ( $X=O$ )。正如合成路线I-B1 中所示,然后使酰基酰肼进行环化脱水,得到式I的化合物。当R5 是通过C-N键与噁二唑环键合的部分时,异硫氰酸酯可以用于生成中间体9 ( $X=S$ );然后硫代酰基酰肼进行环化脱水,得到式I的化合物。

[0725] 合成路线I-B3:化合物的制备,其中环A是1,3,4-噁二唑

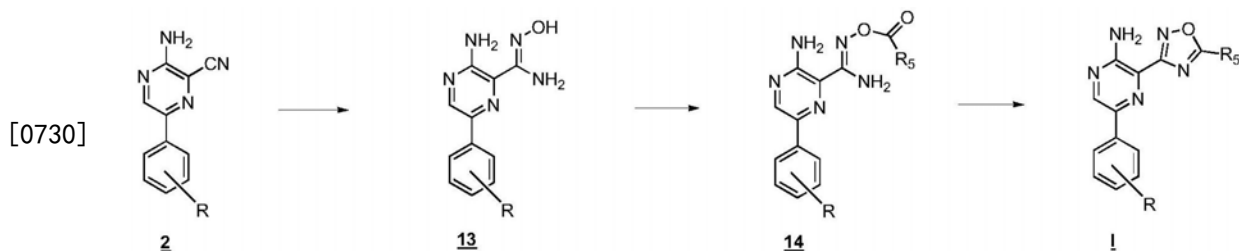


[0727] 其中R是 $-(L-NR^1R^2)_p$ 或 $-(J_2)_q$

[0728] 或者,可以根据与合成路线I-B3中所述类似的方法制备本说明书公开的化合物,其中环A是1,3,4-噁二唑:使10或6中的官能团(分别是酸和酰肼,均由甲酯3分别通过水解和肼解制备)与适合的配偶体偶合( $R_5CXNHNH_2$ ,此时以10为原料; $R_5COOH/R_5==S$ ,此时以6为原料),形成酰基酰肼中间体11。然后进行环化脱水得到化合物12,其中已经构成了1,3,4-噁二唑环。还在单罐方法中使用用于两个目的(偶合和环化脱水)的试剂将起点10或6转化成中间体12。然后使噁二唑12 中的溴处理基团(bromo handle)与在Suzuki条件下反应,

得到式I 的化合物。当I中的R基团包含羧酸部分时,可以使用本领域公知的条件将其进一步转化(例如转化成酰胺)。

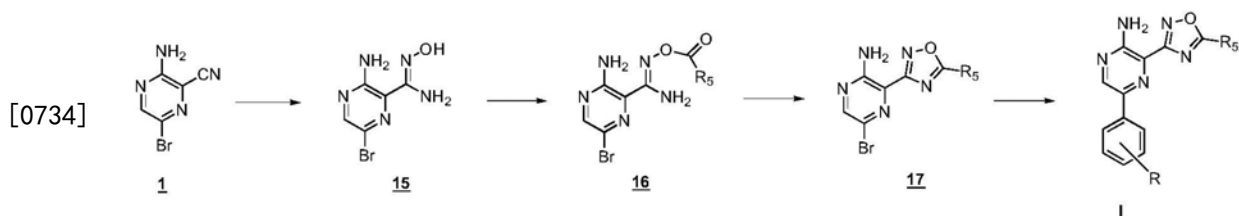
[0729] 合成路线I-C1:化合物的制备,其中环A是1,2,4-噁二唑



[0731] 其中R是 $-(L-NR^1R^2)_p$ 或 $-(J_2)_q$

[0732] 可以根据与合成路线I-C1中所述类似的方法制备本说明书公开的化合物,其中环A是1,2,4-噁二唑:使腈2与羟基胺反应,得到中间体13。使13中的羟基与酰氯反应,得到中间体14,使其进行环化脱水,得到式I的化合物。

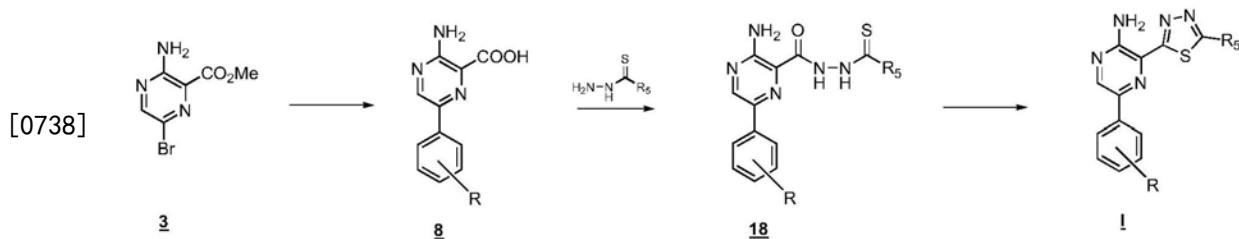
[0733] 合成路线I-C2:化合物的制备,其中环A是1,2,4-噁二唑



[0735] 其中R是 $-(L-NR^1R^2)_p$ 或 $-(J_2)_q$

[0736] 或者,可以根据与合成路线I-C2中所述类似的方法制备本说明书公开的化合物,其中环A是1,2,4-噁二唑:使商购腈1与羟基胺反应,得到中间体15。使15中的羟基与酰氯反应,得到中间体16,使其进行环化脱水,得到中间体17。然后使17中的溴处理基团用于与硼酸偶合配偶体在Suzuki条件下反应,得到式I的化合物。当I中的R基团包含羧酸部分时,可以使用本领域公知的条件将其进一步转化(例如转化成酰胺)。

[0737] 合成路线I-D1:化合物的制备,其中环A是1,3,4-噻二唑

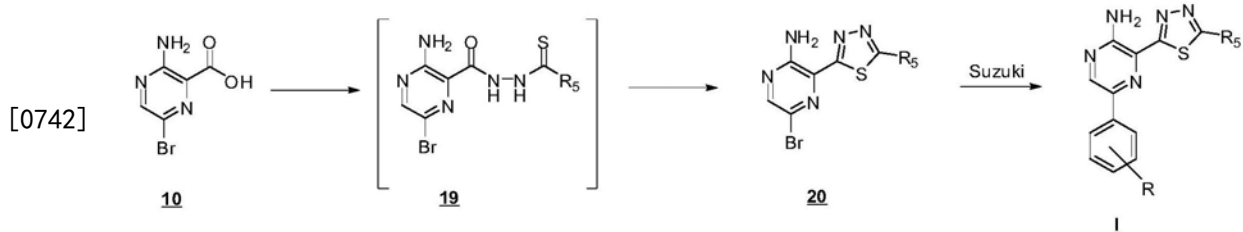


[0739] 其中R是 $-(L-NR^1R^2)_p$ 或 $-(J_2)_q$

[0740] 可以根据与合成路线I-D1中所述类似的方法制备本说明书公开的化合物,其中环A是1,3,4-噻二唑:使甲酯3与硼酸在Suzuki条件下反应,得到中间体8。然后使8中的羧酸与硫代酰肼进行偶合反应,形成18。最终,使18中的硫代酰基酰肼进行环化脱水,得到式I 的化合物。可以在单罐方法中使用用于两个目的(偶合和环化脱水)的试剂将中间体8转化成式I的化合物。

[0741] 合成路线I-D2:化合物的制备,其中环A是1,3,4-噻二唑

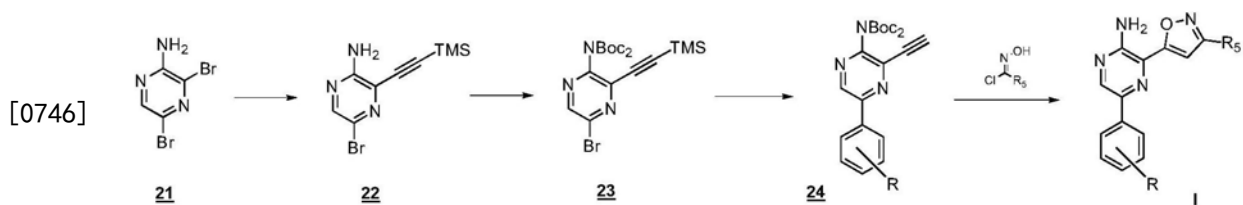




[0743] 其中R是 $-(L-NR^1R^2)_p$ 或 $-(J_2)_q$

[0744] 或者,可以根据与合成路线I-D2中所述类似的方法制备本说明书公开的化合物,其中环A是1,3,4-噻二唑:使10中的酸性官能团与适合的配偶体( $R_5CSNHNH_2$ )偶合,形成中间体19。然后进行环化脱水,得到化合物20,其中已经构成了1,3,4-噻二唑环。可以在单罐方法中使用用于两个目的(偶合和环化脱水)的试剂将起点10转化成20。然后使噻二唑20中的溴处理基团与硼酸在Suzuki条件下反应,得到式I的化合物。当I中的R基团包含羧酸部分时,可以使用本领域公知的条件将其进一步转化(例如转化成酰胺)。

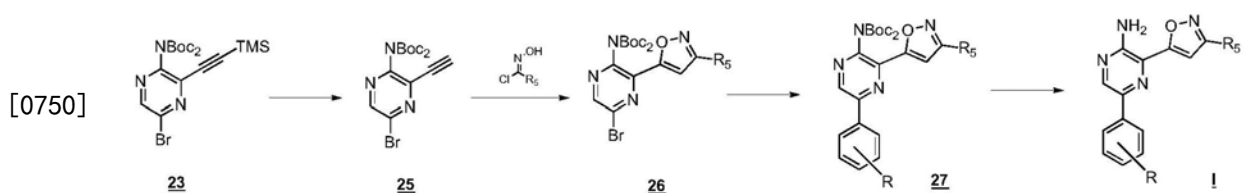
[0745] 合成路线I-E1:化合物的制备,其中环A是异噻唑



[0747] 其中R是 $-(L-NR^1R^2)_p$ 或 $-(J_2)_q$

[0748] 可以根据与合成路线I-E1中所述类似的方法制备本说明书公开的化合物,其中环A是异噻唑:使商购2-氨基-3,5-二溴吡嗪21与TMS-乙炔进行Sonogashira偶合,得到中间体22,将氨基完全保护为二Boc 种类23。与其余的溴处理基团进行Suzuki偶合,同时进行TMS脱保护,得到中间体24。最终使炔24在环缩合中与N-羟基芳酰氯反应,得到式I的化合物。

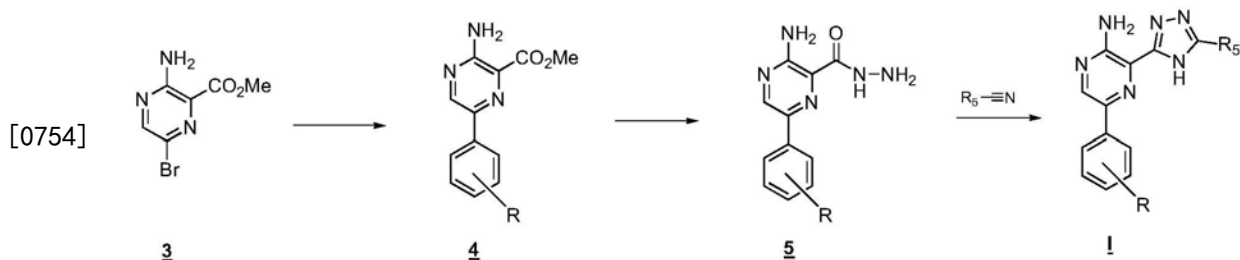
[0749] 合成路线I-E2:化合物的制备,其中环A是异噻唑



[0751] 其中R是 $-(L-NR^1R^2)_p$ 或 $-(J_2)_q$

[0752] 或者,可以根据与合成路线I-E2中所述类似的方法制备本说明书公开的化合物,其中环A是异噻唑:可以使合成路线I-E1中所述的 TMS-保护的中间体23脱保护,以得到炔化合物25。使炔25与N-羟基芳酰氯在环缩合中反应,得到中间体26,其中已经构成了异噻唑环。然后使异噻唑26中的溴处理基团与硼酸在Suzuki条件下反应,得到化合物27。最终使27中的N-保护基脱保护可以得到式I的化合物。当I中的R基团包含羧酸部分时,可以使用本领域公知的条件将其进一步转化(例如转化成酰胺)。

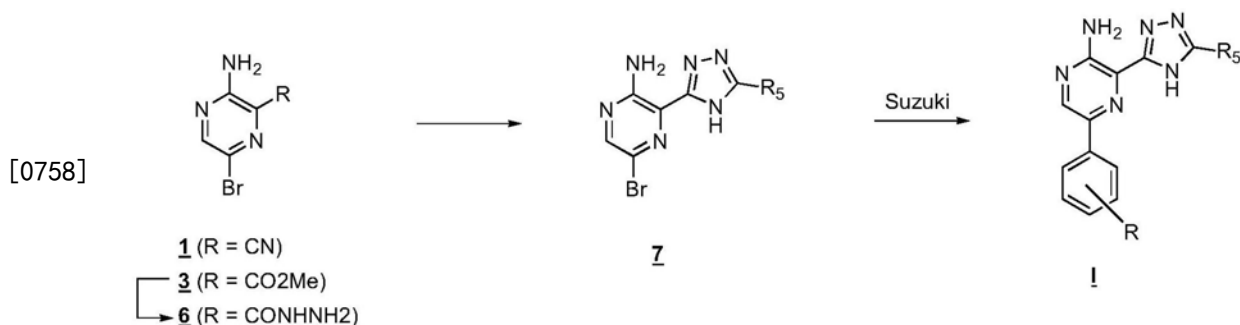
[0753] 合成路线I-F1:化合物的制备,其中环A是1,2,4-三唑



[0755] 其中R是 $-(\text{L}-\text{NR}^1\text{R}^2)_p$ 或 $-(\text{J}_2)_q$

[0756] 或者,可以根据与合成路线I-F1中所述类似的方法、以甲酯3为原料制备本说明书公开的化合物,其中环A是1,2,4-三唑。使酯3与硼酸在Suzuki条件下反应,得到中间体4。当R基团包含羧酸部分时,可以使用本领域公知的条件将其进一步转化(例如转化成酰胺)。然后通过肼反应将4中的甲酯基转化成酰肼,得到5。最终,使5中的酰肼基团与肼进行偶合反应,然后进行环化脱水,得到式I的化合物。

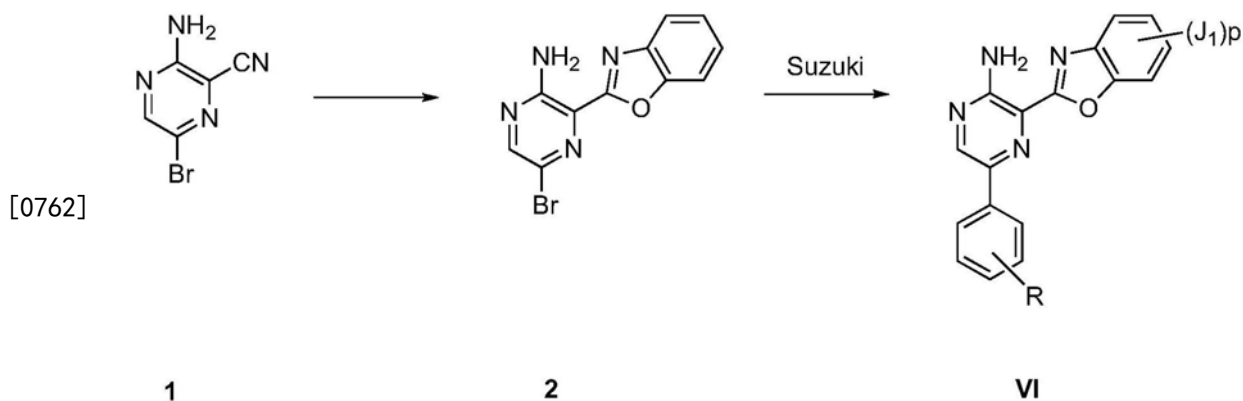
[0757] 合成路线I-F2:化合物的制备,其中环A是1,2,4-三唑



[0759] 其中R是 $-(\text{L}-\text{NR}^1\text{R}^2)_p$ 或 $-(\text{J}_2)_q$

[0760] 或者,可以根据与合成路线I-F2中所述类似的方法制备本说明书公开的化合物,其中环A是1,2,4-三唑:使1或3中的R官能团(分别是腈和甲酯)与适合的偶合配偶体( $\text{R}_5\text{CONHNH}_2$ ,此时以为1原料; $\text{R}_5\text{CN}$ ,条件是使用6)进行偶合(适合的3转化成酰肼6后)。然后进行环化脱水,得到中间体7,其中已经构成了1,2,4-三唑环。然后使三唑7中的溴处理基团与硼酸在Suzuki条件下反应,得到式I的化合物。当R基团包含羧酸部分时,可以使用本领域公知的条件将其进一步转化(例如转化成酰胺)。

[0761] 合成路线I-G1:化合物的制备,其中环A是苯并噁唑



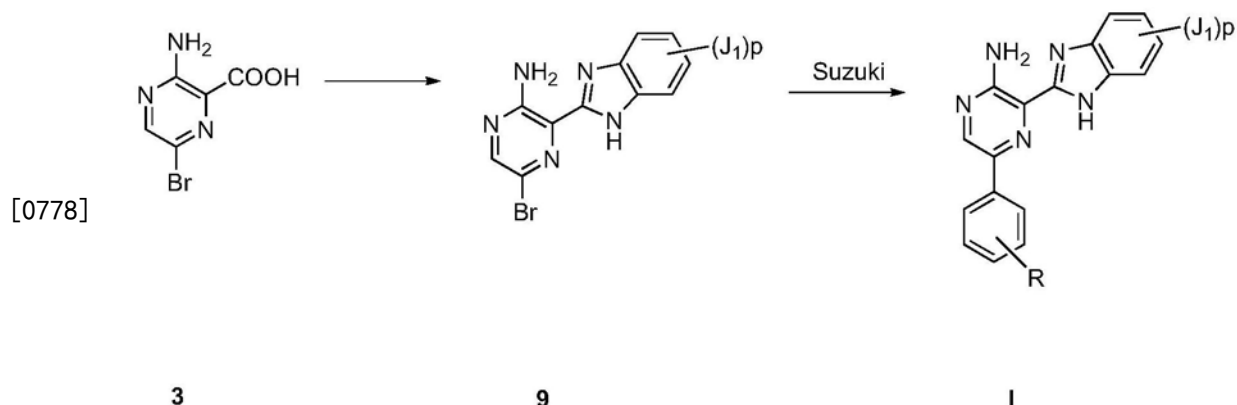
[0763] 其中R是 $-(\text{L}-\text{NR}^1\text{R}^2)_p$ 或 $-(\text{J}_2)_q$

[0764] 可以根据与合成路线I-G1中所述类似的方法制备式VI的苯并噁唑化合物:使商购



[0776] 可以根据与合成路线I-I1中所述类似的方法制备式I的苯并咪唑化合物：使甲酯3与硼酸在Suzuki条件下反应，得到中间体8。用苯 1,2-二胺环化中间体8得到式I的化合物。

[0777] 合成路线I-I2：化合物的制备，其中环A是咪唑



[0779] 其中R是 $-(L-NR^1R^2)_p$ 或 $-(J_2)_q$

[0780] 或者，可以根据与合成路线I-I2中所述类似的方法制备式I的苯并咪唑化合物：使3的酸性官能团与苯1,2-二胺反应，得到苯并咪唑中间体9。然后使中间体9与硼酸在Suzuki条件下反应，得到式I的化合物。

## 实施例

[0781] 应理解如下所示的具体条件仅是实施例且不应意指限制用于制备、分析或测试本发明化合物的条件的范围。而本发明还包括本领域技术人员已知用于制备、分析和测试本发明化合物的条件。

[0782] HPLC方法

[0783] 本文所用的术语“ $R_t$  (min)”意指与化合物相关的以分钟计的HPLC 保留时间。除非另有指示，否则为得到报道的保留时间所用的HPLC 方法如下：

[0784] 柱：ACE C8柱，4.6x 150mm

[0785] 梯度：0-100%乙腈+甲醇60:40 (20mM Tris磷酸盐)

[0786] 流速：1.5mL/分钟

[0787] 检测：225nm。

[0788] HNMR方法

[0789] 使用Bruker DPX 400仪器在400MHz记录 $^1H$ -NMR光谱。

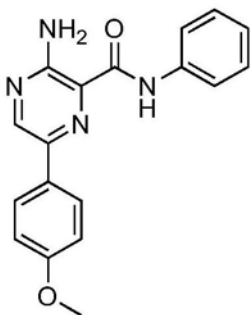
[0790] 质谱法

[0791] 用以带有电喷雾离子化的单MS模式操作的MicroMass Quattro Micro质谱仪分析质谱样品。使用色谱法将样品导入质谱仪。全部质谱分析的流动相由10mM pH 7乙酸铵和1:1乙腈-甲醇混合物组成，柱梯度条件是5%-100%乙腈-甲醇，3.5min内梯度时间和ACE C8 3.0x 75mm柱上的5min运行时间。流速是1.2ml/min。

[0792] 制备下列化合物并且分析如下。

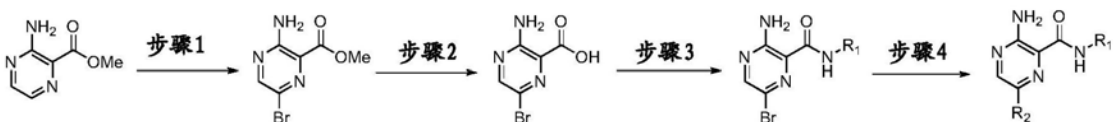
[0793] 实施例1：3-氨基-6-(4-甲氧基苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺 (化合物I-1)

[0794]



[0795] 合成路线A

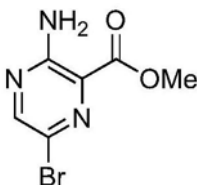
[0796]



[0797] 方法A

[0798] 步骤1: 3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酸甲酯

[0799]

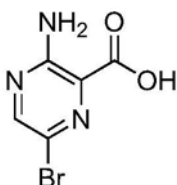


[0800] 将3-氨基吡嗪-2-甲酸甲酯 (8.35g, 54.53mmol) 和N-溴-琥珀酰亚胺 (9.705g, 54.53mmol) 的混合物在MeCN (100mL) 中在室温搅拌过夜。过滤得到沉淀, 用MeCN洗涤, 干燥, 得到期望的产物, 为黄色固体 (11.68g, 92%收率)

[0801]  $^1\text{H}$  NMR (400.0MHz, DMSO) 3.85 (s, 3H), 7.55 (br s, 2H) 和 8.42 (s, 1H) ppm; MS ( $\text{ES}^+$ ) 233

[0802] 步骤2: 3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酸

[0803]



[0804] 将3-氨基-6-溴-吡嗪-2-甲酸甲酯 (5.11g, 22.02mmol) 和氢氧化锂 (2.637g, 110.1mmol) 在MeOH (20mL) 和H<sub>2</sub>O (20mL) 中的混合物加热至90℃ 2小时。使该反应混合物冷却, 用HCl中和, 通过过滤收集得到的沉淀。将其不经进一步纯化用于下一步 (4.80g, 99%收率)。

[0805] 步骤3: 3-氨基-6-溴-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺

[0806]

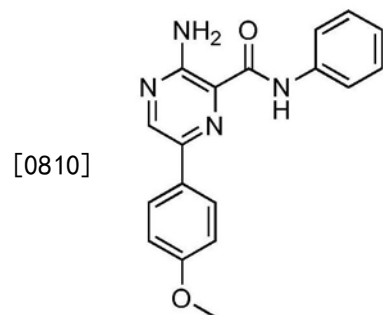


[0807] 将3-氨基-6-溴-吡嗪-2-甲酸 (3.5g, 16.05mmol), 1,1'-羰基二咪唑 (5.205g, 32.10mmol)、DIPEA (2.282g, 3.075mL, 17.66mmol) 和DMAP (98.04mg, 0.8025mmol) 的混合物

在DMSO (131.2mL) 中合并, 搅拌 30min。然后加入苯胺 (1.495g, 1.463mL, 16.05mmol), 将得到的溶液在RT搅拌18小时。然后加入水, 通过过滤收集产物, 得到棕色粉末 (3.5g, 74% 收率)。

[0808]  $^1\text{H}$  NMR (400.0MHz, DMSO)  $\delta$  7.04 (1H, m), 7.29 (2H, m), 7.72 (4H, m), 8.36 (1H, s), 10.22 (NH<sub>2</sub>) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 295。

[0809] 步骤4: 3-氨基-6-(4-甲氧基苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺 (化合物I-1)



[0811] 给Greenhouse试管内加入4-甲氧基苯基硼酸 (31.4mg, 0.207mmol), 用二氯钼、三苯基膦 (triphenylphosphane) (4.84mg, 0.0069mmol) 和3-氨基-6-溴-N-苯基-吡嗪-2-甲酰胺 (40.45mg, 0.138mmol) 在DMF (0.81mL) 中的溶液、然后使用Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2M溶液, 207uL, 0.414mmol) 处理。给该混合物充氮气, 加热至88°C 18小时。然后,

[0812] 过滤该反应体系, 以除去无机物, 通过反相制备型HPLC纯化得到的残余物 [Waters Sunfire C18, 10uM, 100A柱, 梯度10%-95%B (溶剂A: 0.05% TFA的水溶液, 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN), 16分钟内, 25mL/min]。冷冻干燥级分, 得到标题化合物, 为固体 (18.56mg, 38% 收率)。MS (ES<sup>+</sup>) 321

[0813] 使用方法A制备化合物I-1至I-41。

[0814] 化合物I-2 3-氨基-6-(3-氰基吡啶-4-基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺

[0815]  $^1\text{H}$  NMR (400.0MHz, DMSO)  $\delta$  7.17 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.81-7.83 (m, 2H), 8.30 (d, J=5.4Hz, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.91 (d, J=5.5Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.17 (s, 1H) 和10.16 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 317

[0816] 化合物I-3 3-氨基-N-苯基-6-(4-(2-(哌啶-1-基)乙基氨基甲酰基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺

[0817]  $^1\text{H}$  NMR (400.0MHz, DMSO)  $\delta$  3.35 (s, 3H), 7.17 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.78 (t, J=7.8Hz, 2H), 7.82 (d, J=7.7Hz, 2H), 7.92-7.94 (m, 1H), 8.60-8.66 (m, 2H), 9.05 (s, 1H) 和10.50 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 369

[0818] 化合物I-4 3-氨基-6-(4-氟苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺

[0819]  $^1\text{H}$  NMR (400.0MHz, DMSO)  $\delta$  7.16 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.32 (t, J=8.9Hz, 2H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.81-7.83 (m, 2H), 8.28-8.31 (m, 2H), 8.92 (s, 1H), 10.42 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 309

[0820] 化合物I-5 3-氨基-6-(4-(甲基磺酰氨基)苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺

[0821]  $^1\text{H}$  NMR (400.0MHz, DMSO)  $\delta$  7.16 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.83 (d, J=7.6Hz, 2H), 8.21 (d, J=8.7Hz, 2H), 8.90 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 10.37 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 384

- [0822] 化合物I-6 3-氨基-N-苯基-6-(2-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz,DMSO) d 7.11-7.16 (m,1H),7.36-7.40 (m, 2H),7.69-7.72 (m,3H),7.80-7.84 (m,4H),7.93 (d,J=7.8Hz,1H), 8.52 (s,1H),10.12 (s,1H) ppm;MS (ES<sup>+</sup>) 359
- [0823] 化合物I-7 4-(5-氨基-6-(苯基氨基甲酰基)吡嗪-2-基)苯甲酸
- [0824] <sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO) 7.17 (1H,t),7.41 (2H,t),7.83 (4H, d),8.03 (2H,d),8.37 (2H,d),9.01 (1H,s),10.45 (1H,s), 13.03 (1H,br s) ppm;MS (ES<sup>+</sup>) 335
- [0825] 化合物I-8 3-(5-氨基-6-(苯基氨基甲酰基)吡嗪-2-基)苯甲酸
- [0826] <sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO) 7.16 (1H,t),7.38-7.42 (3H,m), 7.64 (2H,br s),7.81 (2H,d),7.88 (1H,d),8.17 (1H,d),8.46 (1H, d),8.85 (1H,s),10.39 (1H,s) ppm;MS (ES<sup>+</sup>) 335
- [0827] 化合物I-9 3-氨基-6-(3-氟苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺
- [0828] <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz,DMSO) d 7.15-7.25 (m,2H),7.40 (dd,J=1.7, 15.9Hz,1H), 7.41 (s,1H),7.52 (td,J=8.0,4.7Hz,1H), 7.80-7.82 (m,4H),8.06 (d,J=8.0Hz,8.17-8.20 (m,1H),8.97 (s, 1H),10.46 (s,1H) ppm;MS (ES<sup>+</sup>) 309
- [0829] 化合物I-10 3-氨基-6-(3-氰基苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺
- [0830] MS (ES<sup>+</sup>) 316
- [0831] 化合物I-11 3-氨基-N-苯基-6-邻-甲基吡嗪-2-甲酰胺
- [0832] MS (ES<sup>+</sup>) 305
- [0833] 化合物I-12 3-氨基-6-(3-吗啉代苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺;
- [0834] MS (ES<sup>+</sup>) 376
- [0835] 化合物I-13 3-氨基-6-(4-吗啉代苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺
- [0836] MS (ES<sup>+</sup>) 376
- [0837] 化合物I-14 3-氨基-6-(2-氟苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺
- [0838] MS (ES<sup>+</sup>) 309
- [0839] 化合物I-15 3-氨基-N,6-二苯基吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES<sup>+</sup>) 291
- [0840] 化合物I-16 3-氨基-6-(4-(羟基甲基)苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES<sup>+</sup>) 321
- [0841] 化合物I-17 6-(4-乙酰基苯基)-3-氨基-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺
- [0842] MS (ES<sup>+</sup>) 333
- [0843] 化合物I-18 3-氨基-6-(3-氨基甲酰基苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES<sup>+</sup>) 334
- [0844] 化合物I-19 3-氨基-6-(2-(羟基甲基)苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES<sup>+</sup>) 321
- [0845] 化合物I-20 3-氨基-6-(3-(吗啉-4-羰基)苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES<sup>+</sup>) 404
- [0846] 化合物I-21 3-氨基-6-(4-氰基苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺
- [0847] MS (ES<sup>+</sup>) 316
- [0848] 化合物I-22 6-(3-乙酰基苯基)-3-氨基-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺
- [0849] MS (ES<sup>+</sup>) 333
- [0850] 化合物I-23 3-氨基-6-(4-(2-(4-羟基哌啶-1-基)乙酰基)苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES<sup>+</sup>) 432
- [0851] 化合物I-24 3-氨基-6-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES<sup>+</sup>) 362

[0852] 化合物I-25 3-氨基-6-(3-(甲基磺酰氨基)苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES<sup>+</sup>) 384

[0853] 化合物I-26 3-氨基-6-(3-(吗啉-4-羰基)苯基)-N-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES<sup>+</sup>) 473

[0854] 化合物I-27 3-氨基-6-(3-氨基甲酰基苯基)-N-(2-甲氧基苯基)吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES<sup>+</sup>) 364

[0855] 化合物I-28 3-氨基-6-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)-N-(2-甲氧基苯基)吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES<sup>+</sup>) 392

[0856] 化合物I-29 3-氨基-6-(1H-吡啶-5-基)-N-(2-甲氧基苯基)吡嗪-2-甲酰胺<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO)  $\delta$  4.03 (s, 3H), 6.55 (d,  $J=1.9$ Hz, 1H), 7.03-7.05 (m, 1H), 7.13-7.19 (m, 2H), 7.43 (t,  $J=2.7$ Hz, 1H), 7.55 (d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.87 (dd,  $J=1.6, 8.6$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.39 (dd,  $J=1.4, 7.9$ Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 10.85 (s, 1H) 和 11.27 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 360

[0857] 化合物I-30 3-氨基-6-(呋喃-2-基)-N-(2-甲氧基苯基)吡嗪-2-甲酰胺<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO)  $\delta$  3.98 (s, 3H), 6.56 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.00-7.03 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.86 (br s, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.72 (s, 1H) 和 10.51 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 311

[0858] 化合物I-31 3-氨基-N-苯基-6-(1H-吡啶-5-基)吡嗪-2-甲酰胺

[0859] <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO)  $\delta$  6.98 (d,  $J=10.5$ Hz, 1H), 7.18 (t,  $J=7.4$ Hz, 1H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.67 (s, 3H), 7.81 (d,  $J=7.7$ Hz, 2H), 8.83 (s, 1H), 10.54 (s, 1H) 和 13.80 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 281

[0860] 化合物I-32 3-氨基-6-(6-羟基吡啶-3-基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO)  $\delta$  6.45 (d,  $J=9.6$ Hz, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.78-7.80 (m, 2H), 8.31 (d,  $J=2.5$ Hz, 1H), 8.39 (dd,  $J=2.6, 9.6$ Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 10.42 (s, 1H) 和 12.00 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 308

[0861] 化合物I-33 3-氨基-N-苯基-6-(吡啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺

[0862] <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO)  $\delta$  7.18 (t,  $J=7.5$ Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J=1.8, 14.1$ Hz, 2H), 7.82 (dd,  $J=0.8, 8.4$ Hz, 2H), 7.90 (s, 2H), 8.25 (dd,  $J=1.6, 4.6$ Hz, 2H), 8.67 (dd,  $J=1.4, 4.8$ Hz, 2H), 9.07 (s, 1H) 和 10.48 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 292

[0863] 化合物I-34 3-氨基-6-(6-吗啉代吡啶-3-基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES<sup>+</sup>) 377

[0864] 化合物I-35 3-氨基-N-(2-甲氧基苯基)-6-(噻吩-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES<sup>+</sup>) 327

[0865] 化合物I-36 3-氨基-6-(1H-吡啶-5-基)-N-(2-甲氧基苯基)吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES<sup>+</sup>) 361

[0866] 化合物I-37 3-氨基-6-(呋喃-3-基)-N-(2-甲氧基苯基)吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES<sup>+</sup>) 311

[0867] 化合物I-38 3-氨基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES<sup>+</sup>) 322



[0868] 化合物I-39 3-氨基-6-(1H-吡唑-5-基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺

[0869] MS (ES<sup>+</sup>) 331

[0870] 化合物I-40 3-氨基-N-苯基-6-(嘧啶-5-基)吡嗪-2-甲酰胺

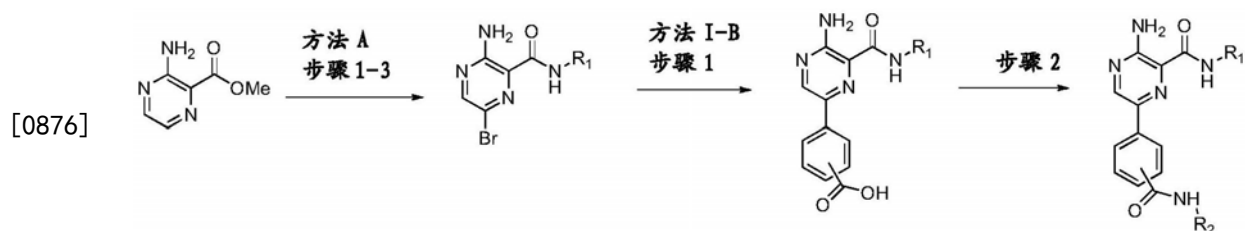
[0871] MS (ES<sup>+</sup>) 293

[0872] 化合物I-41 3-氨基-6-(呋喃-2-基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺

[0873] MS (ES<sup>+</sup>) 281

[0874] 实施例2: (R)-3-氨基-N-苯基-6-(4-(2-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷-1-羰基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物I-42)

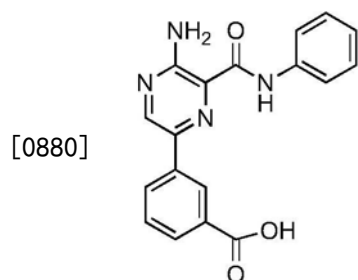
[0875] 合成路线B



[0877] 通过使用方法A步骤1-3、然后使用方法I-B步骤1-2制备化合物I-42。

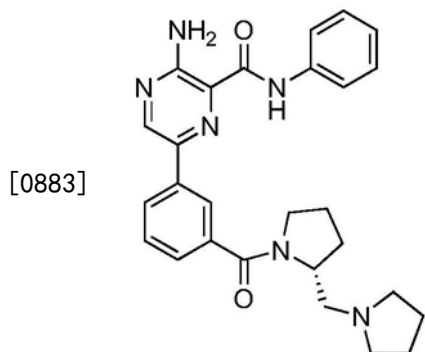
[0878] 方法I-B

[0879] 步骤1: 3-(5-氨基-6-(苯基氨基甲酰基)吡嗪-2-基)苯甲酸



[0881] 将3-氨基-6-溴-N-苯基-吡嗪-2-甲酰胺(2.5g, 8.529mmol)、3-二羟硼基苯甲酸(1.415g, 8.527mmol)和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.808g, 17.06mmol)的混合物混悬于MeCN(40mL)/水(40mL)。给该混合物脱气(5x N<sub>2</sub>真空循环),加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(985.6mg, 0.8529mmol)。再给该混合物脱气,加热至90℃。2小时后,冷却该混合物,浓缩至原始体积的一半。收集得到的黄色沉淀,用DCM和水洗涤(3.05g, 86%收率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ 7.16(1H, t), 7.38-7.42(3H, m), 7.64(2H, br s), 7.81(2H, d), 7.88(1H, d), 8.17(1H, d), 8.46(1H, d), 8.85(1H, s), 10.39(1H, s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 335

[0882] 步骤2: (R)-3-氨基-N-苯基-6-(4-(2-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷-1-羰基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺



[0884] 将1-[[ (2R)-吡咯烷-2-基] 甲基]吡咯烷 (69.23mg, 0.449mmol) 称入Greenhouse 试管, 用3-(5-氨基-6-(苯基氨基甲酰基) 吡嗪-2-基) 苯甲酸 (50mg, 0.150mmol)、CDI (48.51mg, 0.299mmol) 和DMAP (1.82mg, 0.015mmol) 在DMSO中的溶液处理 (1mL的储备溶液)。然后加入 DIPEA (78.2uL, 0.449mmol), 将该混合物在38℃搅拌6小时。过滤该反应混合物, 通过反相制备型HPLC纯化得到的残余物[Waters Sunfire C18, 10uM, 100A柱, 梯度 10%-95%B (溶剂A: 0.05% TFA的水溶液, 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN), 16分钟内, 25mL/min]。冷冻干燥级分, 得到标题化合物, 为固体 (51.87mg, 73% 收率)。 (ES<sup>+</sup>) 471

[0885] 使用方法A步骤1-3、然后使用方法I-B步骤1-2制备化合物I-42 至I-81。

[0886] 化合物I-43 6-(4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基) 苯基)-3-氨基 -N-苯基吡嗪-2-甲酰胺

[0887] <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) 1.44-1.47 (m, 1H), 1.53-1.58 (m, 1H), 2.57-2.61 (m, 1H), 2.62-2.69 (m, 2H), 2.74-2.80 (m, 1H), 3.15-3.20 (m, 2H), 3.40-3.46 (m, 2H), 6.91-6.96 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.51 (br s, 2H), 7.58-7.60 (m, 2H), 8.05-8.08 (m, 2H), 8.74 (s, 1H) 和10.20 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 417

[0888] 化合物I-44 3-氨基-6-(4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基) 苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺

[0889] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 3.22 (3H, s), 3.87 (1H, br dd), 4.18 (1H, br d), 4.23-4.29 (2H, br dd), 4.47-4.49 (1H, m), 7.17 (1H, t), 7.40 (2H, t), 7.75 (2H, d), 7.79 (2H, br s), 7.83 (2H, d), 8.29 (2H, d), 9.00 (1H, s), 10.44 (1H, s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 404

[0890] 化合物I-45 3-氨基-6-(4-((2-甲氧基乙基) (甲基) 氨基甲酰基) 苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺

[0891] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 3.00 (3H, br s), 3.45 (3H, br s), 3.61 (2H, br d), 7.17 (1H, t), 7.41 (2H, t), 7.49 (2H, d), 7.76 (2H, br s), 7.84 (2H, d), 8.29 (1H, d), 8.97 (1H, s), 10.44 (1H, s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 406

[0892] 化合物I-46 3-氨基-N-苯基-6-(4-(2-(吡咯烷-1-基) 乙基氨基甲酰基) 苯基) 吡嗪-2-甲酰胺

[0893] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 1.80 (4H, br s), 3.51 (2H, br s), 7.18 (1H, t), 7.41 (2H, t), 7.81-7.85 (4H, m), 7.95 (2H, d), 8.35 (2H, d), 8.65 (1H, br s), 9.02 (1H, s), 10.44 (1H, s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 431

[0894] 化合物I-47 3-氨基-N-苯基-6-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基甲酰基) 苯基) 吡嗪-2-甲酰胺

[0895] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 1.56-1.67 (2H, m), 1.75-1.80 (2H, m), 3.29-3.44 (2H, m), 3.88-3.92 (2H, m), 4.00-4.07 (1H, m), 7.15 (1H, t), 7.41 (2H, t), 7.79 (2H, br s), 7.82 (2H, d), 7.97 (2H, d), 8.33 (2H, d), 8.40 (1H, d), 9.01 (1H, s), 10.44 (1H, s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 418

[0896] 化合物I-48 3-氨基-6-(3-(1-甲基哌啶-4-基氨基甲酰基)苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺

[0897] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 1.55-1.64 (2H, m), 1.76-1.81 (2H, m), 1.93 (2H, t), 2.16 (3H, s), 2.75 (2H, br d), 3.72-3.76 (1H, m), 7.12 (1H, t), 7.36 (2H, t), 7.54 (1H, t), 7.72 (2H, br s), 7.78-7.83 (3H, m), 8.37 (2H, dd), 8.55 (1H, s), 8.98 (1H, s), 10.44 (1H, s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 431

[0898] 化合物I-49 3-氨基-N-苯基-6-(4-(2-(哌啶-1-基)乙基氨基甲酰基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺

[0899] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 1.30-1.40 (2H, m), 1.46-1.53 (4H, m), 2.33 (4H, m), 2.45 (2H, t), 3.37-3.44 (2H, m), 7.16 (1H, t), 7.41 (2H, t), 7.79 (2H, br s), 7.81 (2H, d), 7.95 (2H, d), 8.34 (2H, d), 8.48 (1H, t), 9.00 (1H, s), 10.45 (1H, s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 445

[0900] 化合物I-50 3-氨基-6-(3-(4-(羟基甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺

[0901] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 1.10-1.22 (3H, m), 1.65 (2H, br s), 1.79 (1H, br d), 2.77 (1H, br t), 3.05 (1H, br t), 3.27 (2H, d), 3.64 (1H, br d), 4.52 (1H, br s), 7.17 (1H, t), 7.38-7.42 (3H, m), 7.55 (1H, t), 7.73 (2H, brs), 7.80 (2H, d), 8.19 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.96 (1H, s), 10.45 (1H, s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 432

[0902] 化合物I-51 3-氨基-6-(4-(环丙基氨基甲酰基)苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺

[0903] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 0.59-0.67 (2H, m), 0.69-0.74 (2H, m), 2.84-2.91 (1H, m), 7.17 (1H, t), 7.21 (2H, t), 7.79 (2H, br s), 7.81 (2H, d), 7.95 (2H, d), 8.39 (2H, d), 8.53 (1H, d), 8.97 (1H, s), 10.46 (1H, s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 374

[0904] 化合物I-52 3-氨基-6-(3-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基甲酰基)苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺; MS (ES<sup>+</sup>) 419

[0905] 化合物I-53 3-氨基-N-苯基-6-(3-(哌嗪-1-羰基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺; MS (ES<sup>+</sup>) 403

[0906] 化合物I-54 3-氨基-N-苯基-6-(3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基氨基甲酰基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺; MS (ES<sup>+</sup>) 431

[0907] 化合物I-55 3-氨基-6-(3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺; MS (ES<sup>+</sup>) 431

[0908] 化合物I-56 3-氨基-N-苯基-6-(3-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-羰基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺; MS (ES<sup>+</sup>) 471

[0909] 化合物I-57 3-氨基-6-(3-(4-羟基环己基氨基甲酰基)苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺; MS (ES<sup>+</sup>) 432

[0910] 化合物I-58 3-氨基-6-(3-(4-(2-氰基乙基)哌嗪-1-羰基)苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺; MS (ES<sup>+</sup>) 456

[0911] 化合物I-59 3-氨基-6-(3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺;

MS (ES+) 417

[0912] 化合物I-60 3-氨基-6-(3-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基) 苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES+) 404

[0913] 化合物I-61 3-氨基-N-苯基-6-(3-(2-(哌啶-1-基) 乙基氨基甲酰基) 苯基) 吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES+) 445

[0914] 化合物I-62 3-氨基-6-(3-(4-氨基甲酰基哌啶-1-羰基) 苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES+) 445

[0915] 化合物I-63 3-氨基-N-苯基-6-(3-(吡咯烷-1-羰基) 苯基) 吡嗪 -2-甲酰胺;MS (ES+) 388

[0916] 化合物I-64 3-氨基-6-(4-(1-甲基哌啶-4-基氨基甲酰基) 苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES+) 431

[0917] 化合物I-65 3-氨基-6-(3-(3-羟基吡咯烷-1-羰基) 苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES+) 404

[0918] 化合物I-66 3-氨基-N-苯基-6-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基甲酰基) 苯基) 吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES+) 418

[0919] 化合物I-67 3-氨基-6-(3-((2-甲氧基乙基) (甲基) 氨基甲酰基) 苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES+) 406

[0920] 化合物I-68 3-氨基-6-(4-((2-(二甲基氨基) 乙基) (甲基) 氨基甲酰基) 苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES+) 419

[0921] 化合物I-69 3-氨基-N-苯基-6-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基) 甲基氨基甲酰基) 苯基) 吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES+) 432

[0922] 化合物I-70 3-氨基-N-苯基-6-(4-(吡咯烷-1-羰基) 苯基) 吡嗪 -2-甲酰胺;MS (ES+) 388

[0923] 化合物I-71 3-氨基-N-苯基-6-(4-(4-(吡咯烷-1-基) 哌啶-1-羰基) 苯基) 吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES+) 471

[0924] 化合物I-72 3-氨基-6-(4-(氮杂环丁烷-1-羰基) 苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES+) 374

[0925] 化合物I-73 3-氨基-6-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基) 苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES+) 417

[0926] 化合物I-74 3-氨基-N-苯基-6-(4-(哌嗪-1-羰基) 苯基) 吡嗪 -2-甲酰胺;MS (ES+) 403

[0927] 化合物I-75 3-氨基-6-(4-(3-羟基吡咯烷-1-羰基) 苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES+) 404

[0928] 化合物I-76 3-氨基-6-(4-(3-(二甲基氨基) 吡咯烷-1-羰基) 苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES+) 431

[0929] 化合物I-77 3-氨基-6-(4-(4-氨基甲酰基哌啶-1-羰基) 苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES+) 445

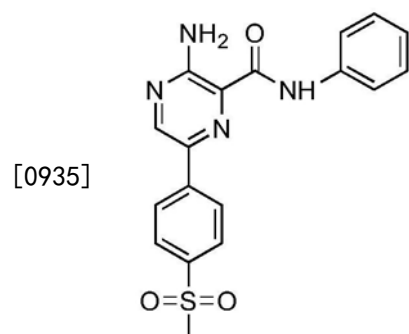
[0930] 化合物I-78 3-氨基-N-苯基-6-(4-(哌啶-1-羰基) 苯基) 吡嗪 -2-甲酰胺;MS (ES+) 402

[0931] 化合物I-79 3-氨基-6-(4-(4-(羟基甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES<sup>+</sup>) 432

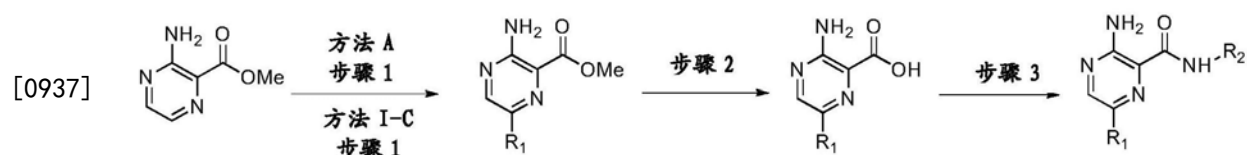
[0932] 化合物I-80 3-氨基-6-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES<sup>+</sup>) 445

[0933] 化合物I-81 3-氨基-6-(4-(4-(2-氰基乙基)哌嗪-1-羰基)苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES<sup>+</sup>) 456

[0934] 实施例3:3-氨基-6-(4-(甲基磺酰基)苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺(化合物I-82)



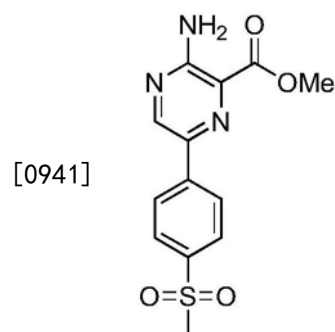
[0936] 合成路线C



[0938] 使用方法A步骤1、然后使用方法I-C步骤1-3制备化合物I-82

[0939] 方法I-C

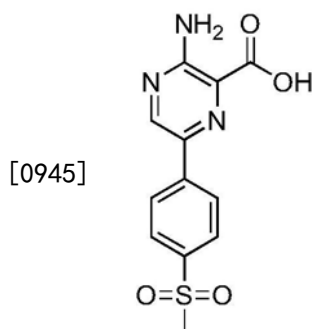
[0940] 步骤1:3-氨基-6-(4-(甲基磺酰基)苯基)吡嗪-2-甲酸甲酯



[0942] 将3-氨基-6-溴-吡嗪-2-甲酸甲酯(1.5g,6.465mmol)、(4-甲基磺酰基苯基)硼酸(1.552g,7.758mmol)、双(三苯基膦)钯(II)二氯化物(226.9mg,0.3233mmol)和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(9.700mL,2M,19.40mmol)在DME(18.75mL)中的混合物在微波中在110℃加热1小时。用EtOAc稀释得到的混合物,用水洗涤。用硫酸镁干燥有机相,过滤,真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物(50%EtOAc/己烷),得到标题化合物(600mg,53%收率)。

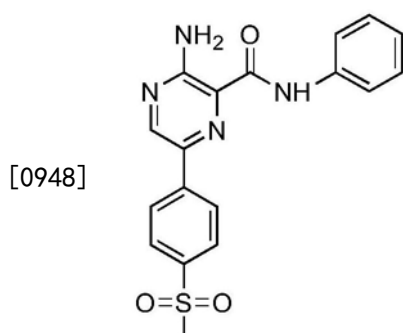
[0943] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) 3.25(3H,s),3.92(3H,s),7.61(2H,br s),8.00(2H,m),8.26(2H,m),9.03(H,s)ppm;MS(ES<sup>+</sup>) 308

[0944] 步骤2:3-氨基-6-(4-(甲基磺酰基)苯基)吡嗪-2-甲酸



[0946] 将3-氨基-6-(4-(甲基磺酰基)苯基)吡嗪-2-甲酸甲酯(3.50g, 11.39mmol)和LiOH(1.364g, 56.95mmol)的混合物溶于甲醇(14mL)和水(14mL), 将其在90℃加热2小时。冷却该反应混合物, 用1M HCl 中和。通过过滤收集得到的沉淀, 得到纯产物, 为黄色固体(3.32g, 99%收率)。MS (ES<sup>+</sup>) 293

[0947] 步骤3: 3-氨基-6-(4-(甲基磺酰基)苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺 (化合物I-82)



[0949] 将3-氨基-6-(4-甲基磺酰基苯基)吡嗪-2-甲酸(1.5g, 5.114mmol)、二乙氧基磷酰基甲腈(926.8mg, 849.5μL, 5.114mmol)、苯胺(476.2mg, 465.9μL, 5.114mmol)和三乙胺(1.035g, 1.426mL, 10.23mmol)的混合物在DME(18.75mL)中、在120℃搅拌18小时。然后加入水, 通过过滤收集得到的固体。将固体与丙酮一起研磨, 干燥, 得到期望的产物(1.335g, 71%收率)。<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 3.28 (s, 3H), 7.18 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.41 (t, J=7.8Hz, 2H), 7.82 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.89 (s, 2H), 8.01 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.51 (d, J=8.4Hz, 2H), 9.04 (s, 1H) and 10.47 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 369

[0950] 使用方法A步骤1、然后使用方法I-C步骤1-3制备全部化合物 I-82至I-108。

[0951] 化合物I-82 3-氨基-6-(4-(甲基磺酰基)苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺

[0952] <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 3.28 (s, 3H), 7.18 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.89 (s, 2H), 8.01 (dd, J=1.6, 7.0Hz, 2H), 8.51 (d, J=8.5Hz, 2H), 9.04 (s, 1H) 和 10.46 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 369.

[0953] 化合物I-83 3-氨基-N-(1H-吡啶-7-基)-6-(吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺

[0954] <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 6.50 (dd, J=2.0, 2.9Hz, 1H), 7.04 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.35 (t, J=2.8Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.79 (dd, J=5.2, 8.0Hz, 3H), 8.73 (dd, J=1.2, 5.2Hz, 1H), 9.03 (d, J=8.2Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.65 (d, J=1.9Hz, 1H), 10.67 (s, 1H) 和 11.00 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 331

[0955] 化合物I-84 3-氨基-N-(4-甲氧基苯基)-6-(吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺

[0956] <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 3.76 (s, 3H), 6.98 (dd, J=2.1, 6.9 Hz, 2H), 7.69 (dd, J=

=2.1, 6.9Hz, 2H), 7.84 (dd, J=5.2, 8.1Hz, 3H), 8.76 (dd, J=1.2, 5.2Hz, 1H), 9.01-9.06 (m, 2H), 9.62 (d, J=1.9Hz, 1H) 和 10.46 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 322

[0957] 化合物I-85 3-氨基-N-苯基-6-(吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺

[0958] <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 7.17 (t, 1H), 7.49 (t, 2H), 7.68 (t, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.87 (br s, 2H), 8.68 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.51 (s, 1H) 和 10.48 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 292

[0959] 化合物I-86 3-氨基-N-(3-甲氧基苯基)-6-(吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺

[0960] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 3.79 (3H, s), 6.74 (1H, dd), 7.30 (1H, t), 7.44 (1H, d), 7.50-7.52 (2H, m), 7.8 (2H, br s), 8.59-8.62 (2H, m), 9.00 (1H, s), 9.44 (1H, s) 和 10.42 (1H, s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 322

[0961] 化合物I-87 3-氨基-N-(3-氰基苯基)-6-(吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺; MS (ES<sup>+</sup>) 317

[0962] 化合物I-88 3-氨基-N-(3-氨基甲酰基苯基)-6-(吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺; MS (ES<sup>+</sup>) 335

[0963] 化合物I-89 3-氨基-6-(吡啶-3-基)-N-(嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺; MS (ES<sup>+</sup>) 294

[0964] 化合物I-90 3-氨基-N-(3-(二甲基氨基)苯基)-6-(吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺; MS (ES<sup>+</sup>) 335

[0965] 化合物I-91 3-氨基-6-(吡啶-3-基)-N-邻-甲苯基吡嗪-2-甲酰胺; MS (ES<sup>+</sup>) 306

[0966] 化合物I-92 3-氨基-N-(4-氨基甲酰基苯基)-6-(吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺; MS (ES<sup>+</sup>) 335

[0967] 化合物I-93 3-氨基-N-(4-乙酰氨基苯基)-6-(吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺; MS (ES<sup>+</sup>) 349

[0968] 化合物I-94 3-氨基-N-(4-氟苯基)-6-(吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺; MS (ES<sup>+</sup>) 310

[0969] 化合物I-95 3-氨基-N-(3-乙酰氨基苯基)-6-(吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺; MS (ES<sup>+</sup>) 349

[0970] 化合物I-96 3-氨基-N-(2-氟苯基)-6-(吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺; MS (ES<sup>+</sup>) 310

[0971] 化合物I-97 3-氨基-N-(吡啶-2-基)-6-(吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺; MS (ES<sup>+</sup>) 293

[0972] 化合物I-98 3-氨基-6-(吡啶-3-基)-N-(吡啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺; MS (ES<sup>+</sup>) 293

[0973] 化合物I-99 3-氨基-N-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-6-(吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺; MS (ES<sup>+</sup>) 372

[0974] 化合物I-100 3-氨基-N-(5-乙酰氨基-2-甲氧基苯基)-6-(吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺; MS (ES<sup>+</sup>) 379

[0975] 化合物I-101 3-氨基-6-(吡啶-3-基)-N-(3-氨磺酰基苯基)吡嗪-2-甲酰胺; MS (ES<sup>+</sup>) 371

[0976] 化合物I-102 3-氨基-6-(吡啶-3-基)-N-(2-(三氟甲氧基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺; MS (ES<sup>+</sup>) 376

[0977] 化合物I-103 3-氨基-N-(3-氟苯基)-6-(吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺; MS (ES<sup>+</sup>) 310

[0978] 化合物I-104 3-氨基-N-(1H-吡啶-5-基)-6-(吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺; MS (ES<sup>+</sup>) 331

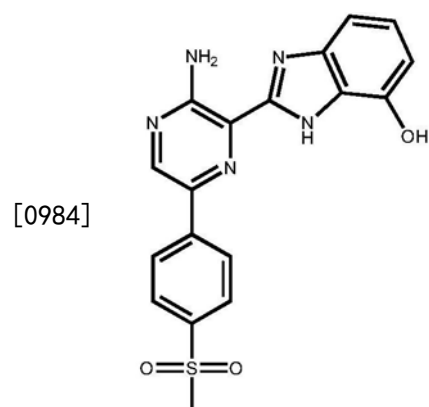
[0979] 化合物I-105 3-氨基-N-(1H-吡啶-6-基)-6-(吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES+)  
331

[0980] 化合物I-106 3-氨基-N-(2-甲氧基苯基)-6-(吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺;MS (ES+)  
322

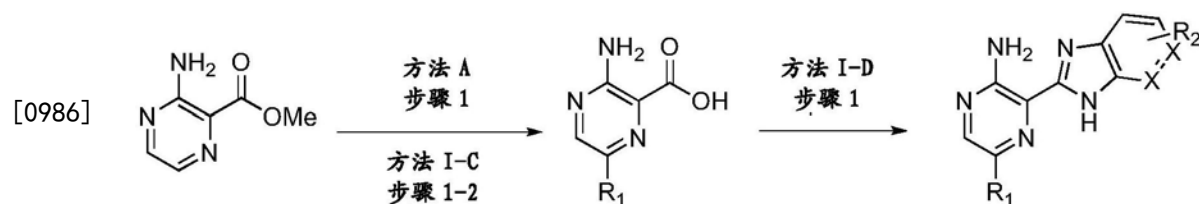
[0981] 化合物I-107 3-氨基-N-(2,5-二甲氧基苯基)-6-(吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺;  
MS (ES+) 352

[0982] 化合物I-108 3-氨基-N-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-6-(吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺;  
MS (ES+) 336

[0983] 实施例4:2-(3-氨基-6-(4-(甲基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-醇  
(化合物I-109)



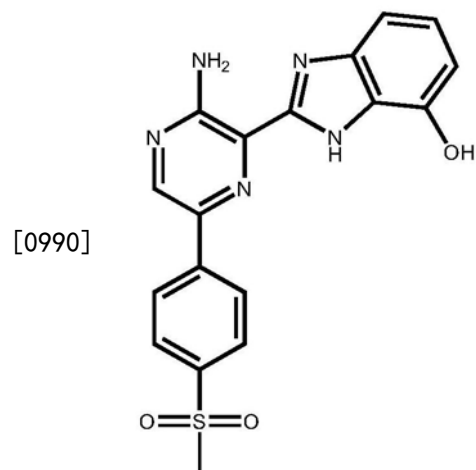
[0985] 合成路线D



[0987] 使用方法A步骤1、然后使用方法I-C步骤1-2、然后使用方法 I-D步骤1制备化合物  
I-109。

[0988] 方法I-D

[0989] 步骤1:2-(3-氨基-6-(4-(甲基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-醇





[0991] 将3-氨基-6-(4-甲基磺酰基苯基)吡嗪-2-甲酸(120mg, 0.4091mmol)、二乙氧基磷酰基甲腈(73.40mg, 0.4500mmol)、三乙胺(124.2mg, 171.1 $\mu$ L, 1.227mmol)和2,3-二氨基苯酚(50.79mg, 0.4091mmol)在DME(5mL)中的混合物在微波中在170℃加热1小时。用EtOAc稀释该混合物,用水和盐水洗涤,真空浓缩。然后将残余物溶于DCM,与乙醚一起研磨,得到期望的产物,为黄色固体(115mg, 74%收率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) 3.6(3H, s), 6.65(1H, d), 7.1-7.18(2H, m), 8.0-8.1(4H, m), 8.6(2H, d), 8.9(1H, s), 9.05(1H, br s), 9.9(1H, s), 12.9(1H, br s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 382

[0992] 使用方法A步骤1、然后使用方法I-C步骤1-2、然后使用方法 I-D步骤1制备化合物I-109至I-121。

[0993] 化合物I-110 3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-5-苯基吡嗪-2-胺

[0994] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.5(2H, br s), 7.35-7.7(3H, m), 7.5-7.67(3H, m), 7.87(1H, d), 8.02(1H, d), 8.62(1H, s), 10.45(1H, s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 288

[0995] 化合物I-111 2-(3-氨基-6-(4-(甲基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-腈

[0996] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) 3.3(3H, s), 7.7-7.85(2H, m), 8.05(2H, d), 8.43(1H, s), 8.55(2H, d), 9.05(1H, s), 13.55(1H, br s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 389

[0997] 化合物I-112 3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-5-(4-(甲基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺

[0998] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.05-3.1(3H, m), 7.4-7.5(2H, m), 7.95-8.05(2H, m), 8.3-8.42(3H, m), 8.8(1H, m) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 367

[0999] 化合物I-113 2-(3-氨基-6-苯基吡嗪-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-醇

[1000] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) 6.63(1H, d), 7.05-7.15(2H, m), 7.4-7.44(1H, m), 7.5-7.53(3H, m), 8.3(1H, d), 8.75(2H, s), 9.95(1H, s), 12.9(1H, s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 304

[1001] 化合物I-114 3-(6-氯-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-5-(4-(甲基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺

[1002] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) 3.35(3H, s), 7.25-7.35(1H, m), 7.58-7.62(1H, m), 7.75-7.85(1H, m), 7.95-8.0(2H, m), 8.45-8.52(2H, m), 8.65-8.8(1H, br s), 8.92-8.94(1H, m), 13.2-13.26(1H, m) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 400

[1003] 化合物I-115 3-(6-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-5-(4-(甲基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺

[1004] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) 3.3(3H, s), 3.85(3H, s), 6.9-6.93(1H, m), 7.1-7.3(1H, m), 7.6-7.7(1H, m), 8.05(2H, d), 8.6(2H, d), 8.95(1H, s), 13.1(1H, br s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 396

[1005] 化合物I-116 2-(3-氨基-6-(4-(甲基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯

[1006] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) 3.28-3.32(3H, m), 3.9-3.95(3H, m), 7.7-7.75(1H, m), 7.9-7.92(1H, m), 8.0-8.1(3H, m), 8.3(0.5H, s), 8.42(0.5H, s), 8.52-8.6(2H, m), 8.7(1H, br s), 9.0-9.03(1H, m), 13.4-13.48(1H, m) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 424

[1007] 化合物I-117 3-(6-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-5-(4-(甲基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) 2.5(3H, s), 3.35(3H, s), 7.05-7.1(1H, m), 7.4-7.7(1H,

m), 8.03 (2H, d), 8.57 (1H, d), 8.95 (1H, s), 12.95-13.05 (1H, m) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 380

[1008] 化合物I-118 5-(4-(甲基磺酰基)苯基)-3-(6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡嗪-2-胺; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 3.3 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.9-6.93 (1H, m), 7.1-7.3 (1H, m), 7.6-7.7 (1H, m), 8.05 (2H, d), 8.6 (2H, d), 8.95 (1H, s), 13.1 (1H, br s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 434

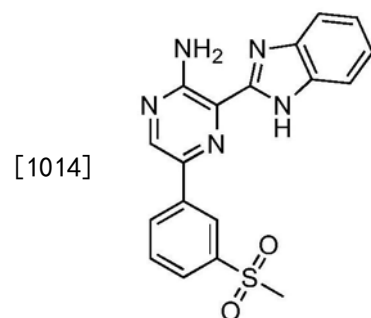
[1009] 化合物I-119 3-(7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-5-(4-(甲基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 2.6-2.7 (3H, m), 3.3 (3H, s), 7.1-7.25 (2H, m), 7.47 (1H, d), 8.0-8.1 (3H, m), 8.6 (1H, d), 8.95 (1H, s), 9.05 (1H, br s), 12.7 (0.2H, br s), 13.1 (1H, br s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 380

[1010] 化合物I-120 3-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5-(4-(甲基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 3.13 (3H, s), 7.4-7.45 (1H, m), 7.5-7.6 (1H, m), 7.8-7.85 (2H, m), 8.2-8.25 (1H, m), 8.35-8.4 (2H, m), 8.7-8.75 (1H, m), 8.9 (1H, s), 13.25-13.35 (1H, m) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 367

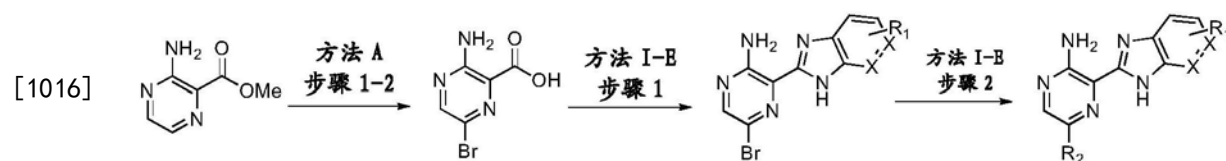
[1011] 化合物I-121 3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-5-(吡啶-3-基)吡嗪-2-胺

[1012] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.25-7.35 (3H, m), 7.35-7.4 (1H, m), 7.52 (1H, d), 7.78 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.55 (1H, s), 8.59-8.62 (1H, m), 9.17-9.19 (1H, m) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 289

[1013] 实施例5: 3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-5-(3-(甲基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺(化合物I-122)



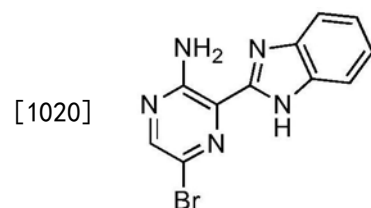
[1015] 合成路线E



[1017] 使用方法A步骤1-2、然后使用方法I-E步骤1-2制备化合物122。

[1018] 方法I-E

[1019] 步骤1: 3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-5-溴吡嗪-2-胺



[1021] 将3-氨基-6-溴-吡嗪-2-甲酸(10g, 45.87mmol)、苯-1,2-二胺(5.45g,

50.46mmol)、二乙氧基磷酰基甲腈(8.23g, 50.46mmol)和三乙胺(12.79mL, 91.74mmol)在DME(30mL)中的混合物在微波中在170℃加热40分钟。冷却该混合物,加入水。将得到的深色沉淀溶于EtOAc,与活性炭一起搅拌30分钟。通过C盐过滤后,真空浓缩滤液,得到产物,为黄色固体(8.04g, 60%收率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) 7.22–7.32(2H, m), 7.55(1H, d), 7.75(1H, d), 7.8(1h, br s), 8.8(1H, br s), 13.1(1H, s); MS (ES<sup>+</sup>) 291

[1022] 步骤2: 3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-5-(3-(甲基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺

[1023] 将3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-溴-吡嗪-2-胺(50mg, 0.1723mmol), 3-甲基磺酰基苯基硼酸(34.46mg, 0.1723mmol)、二氯钼、三苯基磷(6.047mg, 0.008615mmol)和碳酸钠(258.5μL, 2M, 0.5169mmol)在DME(625.0μL)中的混合物在微波中在110℃加热1小时,然后在150℃加热3小时。用EtOAc稀释该混合物,用水洗涤。分离有机层,干燥(MgSO<sub>4</sub>),真空浓缩。通过反相制备型HPLC纯化残余物[Waters Sunfire C18, 10μm, 100Å柱, 梯度10%–95%B(溶剂A: 0.05% TFA的水溶液, 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN), 16分钟内, 25mL/min]。冷冻干燥级分,得到标题化合物,为固体(37.7mg, 60%收率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.2(3H, s), 7.3–7.45(2H, m), 7.65(1H, d), 7.75(1H, t), 7.85(1H, d), 8.0(1H, d), 8.23(1H, d), 8.65(2H, s), 10.55(1H, s); MS (ES<sup>+</sup>) 366

[1024] 使用方法A步骤1-2、然后使用方法I-E步骤1-2制备化合物I-122至I-137。

[1025] 化合物I-123 3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-5-(4-(甲基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺

[1026] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) 3.4(3H, s), 5.75(2H, s), 7.2–7.38(2H, m), 7.65(1H, d), 7.8(1H, d), 8.05(1H, d), 8.55(1H, d), 8.95(2H, s), 13.3(1H, s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 366

[1027] 化合物I-124 4-(5-氨基-6-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1028] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) d 2.99(s, 3H), 3.02(s, 3H), 7.31(dd, J=3.0, 6.0Hz, 2H), 7.54(d, J=8.4Hz, 2H), 7.72(s, 2H), 8.35(d, J=8.4Hz, 2H)和8.86(s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 359

[1029] 化合物I-125 3-(5-氨基-6-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡嗪-2-基)苯基(吗啉代)甲酮; MS (ES<sup>+</sup>) 401

[1030] 化合物I-126 3-(5-氨基-6-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡嗪-2-基)苯酚; MS (ES<sup>+</sup>) 304

[1031] 化合物I-127 2-(5-氨基-6-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡嗪-2-基)苯基)甲醇

[1032] <sup>1</sup>H NMR(400.0MHz, DMSO) d 4.72(s, 2H), 7.27(q, J=3.0Hz, 2H), 7.38–7.47(m, 2H), 7.55–7.67(m, 5H)和8.37(s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 318

[1033] 化合物I-128 4-(5-氨基-6-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡嗪-2-基)-N-(3-羟基丙基)苯甲酰胺; MS (ES<sup>+</sup>) 389

[1034] 化合物I-129 4-(5-氨基-6-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡嗪-2-基)苄腈; MS (ES<sup>+</sup>) 313

[1035] 化合物I-130 N-(4-(5-氨基-6-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡嗪-2-基)苄基)乙酰胺; MS (ES<sup>+</sup>) 359

[1036] 化合物I-131 (5-(5-氨基-6-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡嗪-2-基)-2-氟苯基)(吗啉代)甲酮; MS (ES<sup>+</sup>) 419

[1037] 化合物I-132 4-(5-氨基-6-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡嗪-2-基)-N-(2-羟基乙

基) 苯甲酰胺;MS (ES+) 375

[1038] 化合物I-133 4-(5-氨基-6-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡嗪-2-基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯甲酰胺;MS (ES+) 428

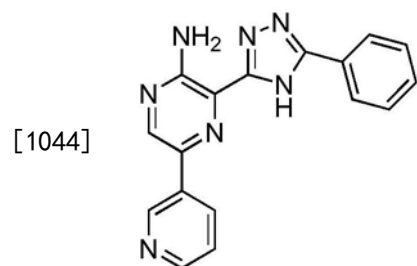
[1039] 化合物I-134 3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-5-(4-(吡咯烷-1-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺;MS (ES+) 421

[1040] 化合物I-135 3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-5-(6-吗啉代吡啶-3-基)吡嗪-2-胺;  
<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 3.57-3.59 (m, 4H), 3.75-3.77 (m, 4H), 7.07 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.71 (s, 2H), 8.53 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.77 (s, 1H) 和9.03 (d, J=2.0 Hz, 1H) ppm;MS (ES<sup>+</sup>) 374

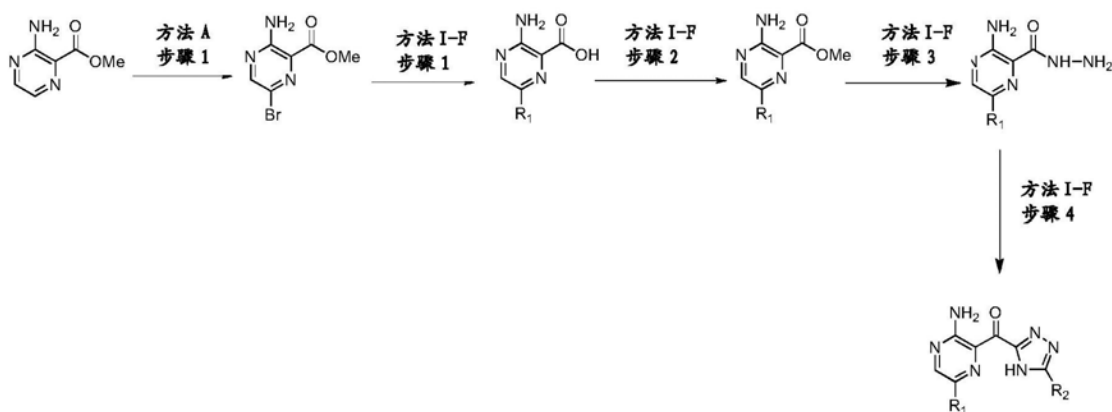
[1041] 化合物I-136 3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-5-(2-(哌嗪-1-基)吡啶-4-基)吡嗪-2-胺;MS (ES+) 373

[1042] 化合物I-137 5-(5-氨基-6-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡嗪-2-基)吡啶-2-醇;MS (ES+) 305

[1043] 实施例6:3-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5-(吡啶-3-基)吡嗪-2-胺(化合物I-138)



[1045] 合成路线F

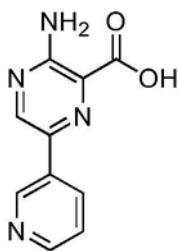


[1047] 使用方法A步骤1、然后使用方法I-F步骤1-4制备化合物138。

[1048] 方法I-F

[1049] 步骤1:3-氨基-6-(吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酸

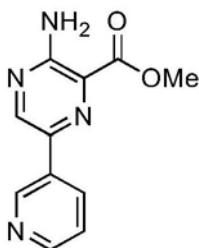
[1050]



[1051] 将3-氨基-6-溴-吡嗪-2-甲酸甲酯 (8g, 34.48mmol)、二乙基-(3-吡啶基)硼烷 (6.084g, 41.38mmol)、二氯钨、三苯基膦 (1.210g, 1.724mmol) 和碳酸钠 (51.70mL, 2M, 103.4mmol) 在DME (100mL) 中的混合物在80℃加热过夜。冷却该反应混合物, 加入EtOAc。收集得到的沉淀, 用水处理, 加热得到的混悬液, 热滤。然后冷却该溶液, 并用 AcOH酸化至约 pH 5。收集沉淀, 用MeOH洗涤, 干燥, 得到产物, 为黄色粉末 (6.22g, 83% 收率)。<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 7.49 (dd, J=4.8, 7.4Hz, 1H), 7.60 (s, 2H), 8.44 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.57 (d, J=3.7Hz, 1H), 8.97 (s, 1H) 和9.27 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 217

[1052] 步骤2: 3-氨基-6-(吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酸甲酯

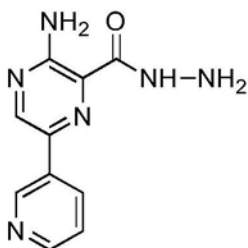
[1053]



[1054] 向在MeOH (50mL) 中的3-氨基-6-(3-吡啶基)吡嗪-2-甲酸 (2g, 9.251mmol) 中加入浓H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (907.3mg, 493.1μL, 9.251mmol), 将该混合物加热至回流2小时。真空除去溶剂, 用Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液中和该混合物。通过过滤收集得到的棕色固体, 干燥 (2.08g, 97% 收率)。MS (ES<sup>+</sup>) 231

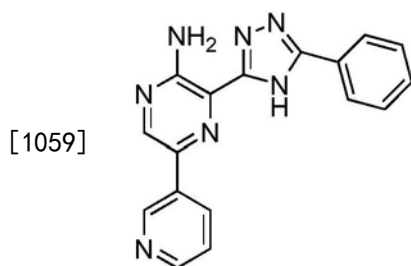
[1055] 步骤3: 3-氨基-6-(吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰肼

[1056]



[1057] 将3-氨基-6-(3-吡啶基)吡嗪-2-甲酸甲酯 (2g, 8.687mmol) 与少量MeOH (5mL) 的混合物在肼 (1.392g, 1.363mL, 43.43mmol) 中在80℃加热2小时。加入水, 通过过滤收集产物, 用甲醇洗涤, 干燥, 得到产物, 为棕色固体 (1.17g, 58% 收率)。<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 4.52 (br s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.71 (s, 2H), 8.54 (2H, m), 8.90 (1H, s), 9.39 (1H, s), 10.16 (1H, s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 231

[1058] 步骤4: 3-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5-(吡啶-3-基)吡嗪-2-胺 (化合物 138)



[1060] 将3-氨基-6-(3-吡啶基)吡嗪-2-甲酰肼(40mg, 0.173mmol)、盐酸苄肼(27.2mg, 0.173mmol)和乙醇钠(11.82mg, 0.173mmol)的混合物加入到5mL微波小瓶中的DMF(1mL)中。将该反应混合物在微波中在 200℃加热20min。真空浓缩该混合物,通过反相制备型HPLC纯化残余物[Waters Sunfire C18, 10μm, 100Å柱, 梯度10%-95%B(溶剂A: 0.05%TFA的水溶液, 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN), 16分钟内, 25mL/min]。冷冻干燥级分,得到标题化合物,为固体(12.5mg, 20%收率)。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.5(m, 3H), 7.66(m, 1H), 7.94(br s, 2H), 8.16(m, 2H), 8.66(s, 1H), 8.79(br s, 1H), 8.96(s, 1H), 9.52(s, 1H)和14.94(s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 316

[1061] 使用方法A步骤1、然后使用方法I-F步骤1-4制备化合物I-138至I-143。

[1062] 化合物I-139 3-(5-(4-(氨基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5-(吡啶-3-基)吡嗪-2-胺; MS (ES<sup>+</sup>) 345

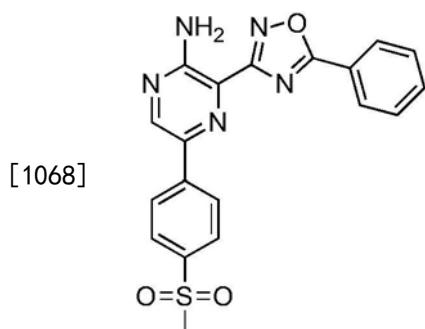
[1063] 化合物I-140 3-(5-(3-氨基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5-(吡啶-3-基)吡嗪-2-胺; <sup>1</sup>H NMR(400.0MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.98-7.03(m, 1H), 7.39(t, J=7.8Hz, 1H), 7.74(s, 2H), 7.82(dd, J=5.2, 8.1Hz, 1H), 8.06(s, 2H), 8.74(dd, J=1.3, 5.2Hz, 1H), 8.96(d, J=7.9Hz, 1H), 9.02(s, 1H), 9.60(s, 1H)和15.03(br s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 331

[1064] 化合物I-141 5-(吡啶-3-基)-3-(5-间-甲苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡嗪-2-胺; MS (ES<sup>+</sup>) 330

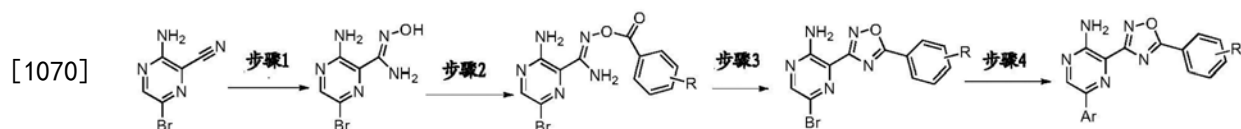
[1065] 化合物I-142 5-(吡啶-3-基)-3-(5-(噻吩-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡嗪-2-胺; <sup>1</sup>H NMR(400.0MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.22(dd, J=3.8, 4.8Hz, 1H), 7.68-7.73(m, 2H), 7.81(d, J=3.0Hz, 1H), 7.95(s, 2H), 8.69(dd, J=1.2, 4.9Hz, 1H), 8.84(d, J=6.1Hz, 1H), 8.99(s, 1H), 9.55(s, 1H)和14.96(s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 322

[1066] 化合物I-143 3-(5-(3-(氨基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5-(吡啶-3-基)吡嗪-2-胺; MS (ES<sup>+</sup>) 345

[1067] 实施例7: 5-(4-(甲基磺酰基)苯基)-3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡嗪-2-胺(化合物I-144)

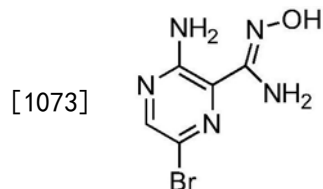


[1069] 合成路线G



[1071] 方法I-G

[1072] 步骤1: 3-氨基-6-溴-N'-羟基吡嗪-2-甲脒



[1074] 将3-氨基-6-溴-吡嗪-2-脒 (1g, 5.025mmol) 在MeOH (20mL) 中的溶液冷却至0℃, 用羟基胺盐酸盐 (349.2mg, 5.025mmol) 和三乙胺 (508.5mg, 700.4μL, 5.025mmol) 处理, 将该反应体系温至环境温度。2小时期限后, 观察到沉淀, 过滤出来。蒸发得到的滤液至干, 与MeOH 一起研磨, 又得到产物, 为淡黄色固体 (771mg, 78%收率)。

[1075] <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 5.88 (s, 2H), 7.64 (br s, 2H), 8.14 (s, 1H) 和10.38 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 233

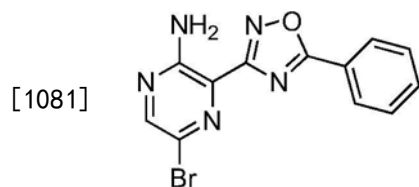
[1076] 步骤2: 3-氨基-N'-(苯甲酰基氧基)-6-溴吡嗪-2-甲脒



[1078] 将3-氨基-6-溴-N'-羟基吡嗪-2-甲脒 (770mg, 3.318mmol) 混悬于DCM (10mL), 加入三乙胺 (369.3mg, 508.7μL, 3.650mmol)、然后加入苯甲酰氯 (513.1mg, 423.7μL, 3.650mmol)。1小时后, 真空除去溶剂, 将残余物与MeOH一起研磨。过滤出得到的滤液, 得到产物, 为黄白色固体 (779mg, 70%收率)。

[1079] <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 7.18 (br s, 2H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.89 (br s, 2H), 8.28-8.30 (m, 2H) 和8.32 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 337

[1080] 步骤3: 5-溴-3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡嗪-2-胺

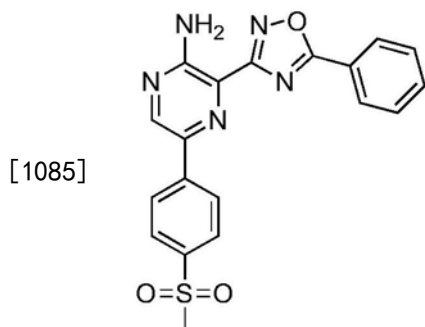


[1082] 将3-氨基-N'-(苯甲酰基氧基)-6-溴吡嗪-2-甲脒 (575mg, 1.711mmol) 和多磷酸 (2.300mL) 的混合物在70℃加热3.5小时。用水 (20mL) 稀释得到的溶液, 用NaHCO<sub>3</sub>猝灭, 通过过滤分离得到的产物 (475mg, 87%收率), 为淡黄色固体。

[1083] <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 7.48 (br s, 2H), 7.67-7.71 (m, 2H), 7.76-7.78 (m, 1H), 8.26-8.28 (m, 2H) 和8.43 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 319

[1084] 步骤4: 5-(4-(甲基磺酰基)苯基)-3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡嗪-2-胺

(化合物144)

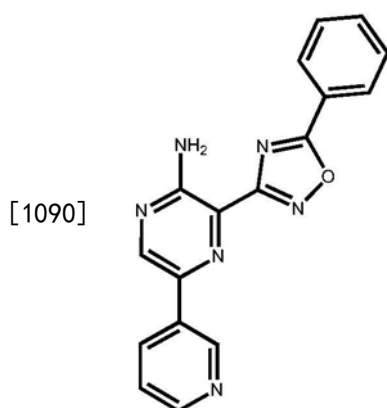


[1086] 用 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (471.4 $\mu\text{L}$ , 2M, 0.9429mmol) 处理5-溴-3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡嗪-2-胺 (100mg, 0.3143mmol)、(4-甲基磺酰基苯基) 硼酸 (94.29mg, 0.4714mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (11.03mg, 0.01572mmol) 在DMF (2mL) 中的混合物, 将该反应体系置于氮气气氛中, 在110℃在密封试管内加热16小时。过滤得到沉淀, 用水洗涤, 真空干燥 (83mg, 67%收率)。

[1087]  $^1\text{H}$  NMR (400.0MHz, DMSO)  $\delta$  3.27 (s, 3H), 7.58 (br s, 2H), 7.69–7.73 (m, 2H), 7.77–7.81 (m, 1H), 8.05 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 8.32 (dd,  $J=8.5, 18.0\text{Hz}$ , 4H) 和9.04 (s, 1H) ppm; MS ( $\text{ES}^+$ ) 394

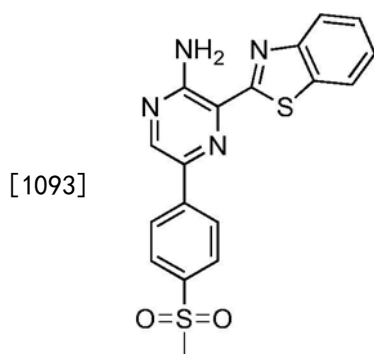
[1088] 还使用方法I-G制备化合物IIA-1。

[1089] 化合物IIA-1: 3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-(吡啶-3-基) 吡嗪-2-胺



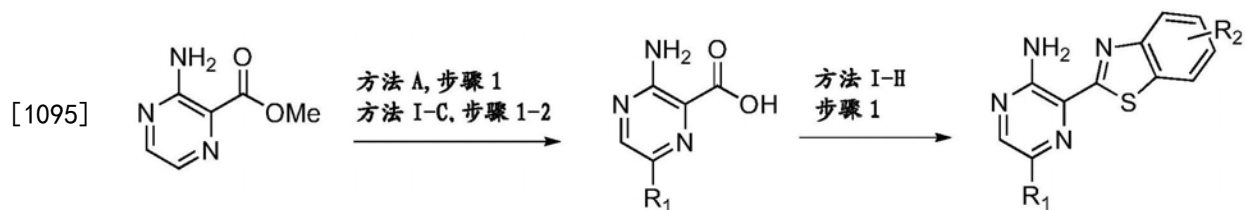
[1091]  $^1\text{H}$  NMR (400.0MHz, DMSO)  $\delta$  7.32 (br s, 2H), 7.38 (dd,  $J=4.3, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.52–7.56 (m, 2H), 7.59–7.64 (m, 1H), 8.12–8.14 (m, 2H), 8.24–8.27 (m, 1H), 8.44 (dd,  $J=1.6, 4.8\text{Hz}$ , 1H), 8.82 (s, 1H) 和9.11 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H) ppm; MS ( $\text{ES}^+$ ) 317

[1092] 实施例8: 3-(苯并[d]噻唑-2-基)-5-(4-(甲基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺 (化合物I-146)





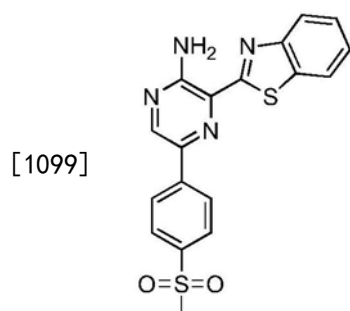
## [1094] 合成路线H



[1096] 使用方法A步骤1、然后使用方法I-C步骤1-2、然后使用方法 I-H步骤1制备化合物 I-146。

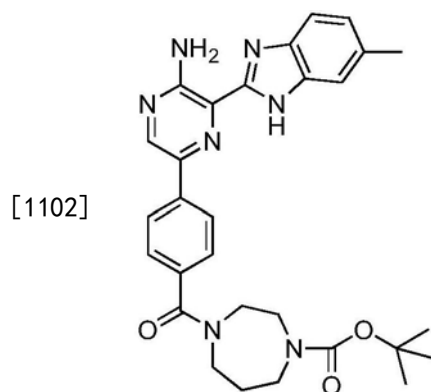
[1097] 方法I-H

[1098] 步骤1: 3-(苯并[d]噻唑-2-基)-5-(4-(甲基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺(化合物I-146)

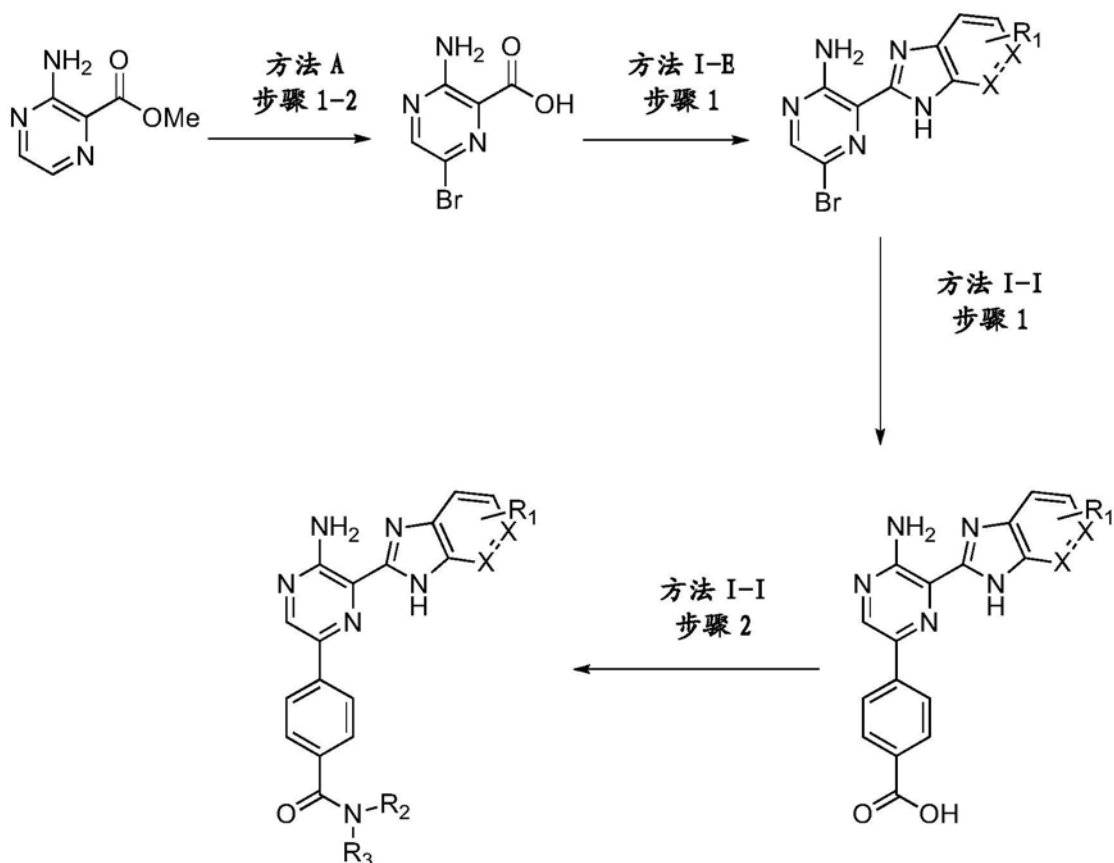


[1100] 将3-氨基-6-(4-甲基磺酰基苯基)吡嗪-2-甲酸(350mg, 1.193mmol)在亚硫酸氯(4.258g, 2.611mL, 35.79mmol)中在70℃加热 1小时。将该混合物浓缩至干,用乙醚洗涤几次。将得到的酰氯(150mg, 0.458mmol)溶于乙腈,用2-氨基苯硫酚(aminobenzothiol)(172mg, 1.374mmol)处理,在70℃加热2小时。用EtOAc稀释该混合物,用饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液、水和盐水洗涤。用硫酸镁干燥有机相,过滤,真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物(30-70%EtOAc/己烷),与 DCM/乙醚一起研磨后得到标题化合物,为黄色固体(102mg, 52%收率); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.3 (3H, s), 7.65-7.8 (2H, m), 8.2 (1H, d), 8.25-8.3 (3H, m), 8.45 (2H, d), 8.8 (1H, br s), 8.85 (1H, s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 383

[1101] 实施例9: 4-(4-(5-氨基-6-(6-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡嗪-2-基)苯基羰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(化合物I-147)



[1103] 合成路线I

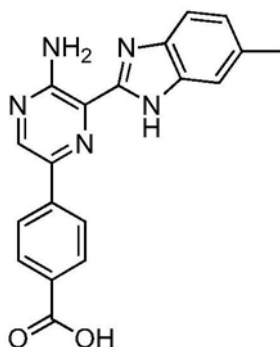


[1104]

[1105] 使用方法A步骤1-2、然后使用方法I-E步骤1、然后使用方法I 步骤1-2制备化合物I-147。

[1106] 方法I

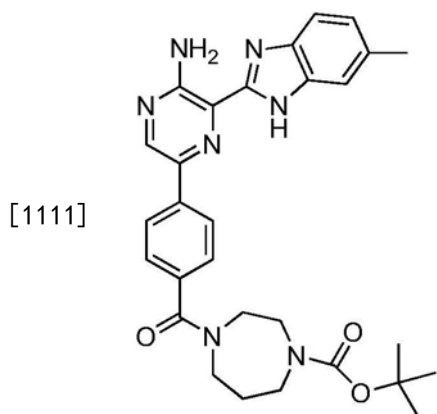
[1107] 步骤1: 4-(5-氨基-6-(6-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡嗪-2-基) 苯甲酸



[1108]

[1109] 将5-溴-3-(6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)吡嗪-2-胺(1.855g, 6.099mmol)、4-二羟硼基苯甲酸(1.012g, 6.099mmol)和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.293g, 12.20mmol)混悬于MeCN(30mL)/水(30mL)。给该混合物脱气(5x N<sub>2</sub>真空循环),加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(704.8mg, 0.6099mmol)。再给该混合物脱气,加热至90℃。未观察到产物征兆,由此将25mL等分部分在微波中在140℃加热1小时,导致产物形成。将该混合物冷却,用DCM(x 2)洗涤。将水层酸化至pH 4(1M HCl),收集得到的沉淀,用水洗涤,真空干燥过夜,得到产物,为亮黄色固体(1.30g, 62%收率);MS (ES<sup>+</sup>) 346

[1110] 步骤2: 4-(4-(5-氨基-6-(6-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡嗪-2-基)苯基羰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯



[1112] 向4-[5-氨基-6-(6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)吡嗪-2-基]苯甲酸 (108mg, 0.3127mmol) 在DMSO (1mL) 中的溶液中加入1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (187.9mg, 0.9381mmol)、二乙基氰基膦酸酯 (124.7mg, 114.3μL, 0.6879mmol) 和DIPEA (121.2mg, 163.3μL, 0.9381mmol)。将该反应混合物在80℃加热过夜,冷却,过滤,将得到的产物不经进一步纯化用于下一步 (122mg, 75% 收率)。<sup>1</sup>H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 1.43 (s, 9H), 1.59 (s, 1H), 1.79 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.39-3.73 (m, 8H), 5.80 (br s, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 8.32-8.37 (m, 3H) 和 8.85 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 528

[1113] 使用方法A步骤1-2、然后使用方法I-E步骤1、然后使用方法I 步骤1-2制备化合物 I-147至I-152。

[1114] 化合物148 (4-(5-氨基-6-(6-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡嗪-2-基)苯基) (4-(二甲基氨基)哌啶-1-基) 甲酮

[1115] <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 12.9 (2H, d), 9.78 (1H, s), 8.86 (1H, s), 8.37 (2H, d), 8.24 (1H, br s), 7.61 (1H, d), 7.54 (2H, d), 7.49 (1H, s), 7.13 (1H, d), 4.05-5.00 (4H, m), 3.79 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.14 (1H, m), 2.79 (3H, s), 2.77 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.02 (2H, m), 1.63 (2H, m) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 456

[1116] 化合物I-149 (4-(5-氨基-6-(6-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡嗪-2-基)苯基) (哌嗪-1-基) 甲酮; MS (ES<sup>+</sup>) 414

[1117] 化合物I-150 (4-(5-氨基-6-(6-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡嗪-2-基)苯基) (4-甲基哌嗪-1-基) 甲酮

[1118] <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 12.96 (1H, br s), 10.16 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.40 (2H, d), 7.61-7.57 (3H, m), 7.49 (1H, s), 7.12 (1H, d), 5.2-3.81 (2H, m), 3.49-3.11 (6H, m), 2.85 (3H, s), 2.47 (3H, s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 428

[1119] 化合物I-151 (4-(5-氨基-6-(6-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡嗪-2-基)苯基) (4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基) 甲酮

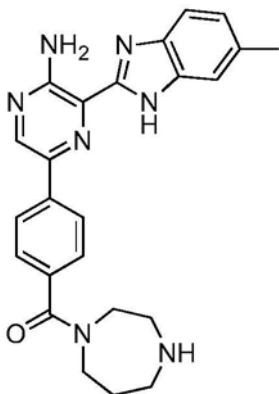
[1120] <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.56 (1H, s), 8.22 (2H, d), 7.55-7.46 (3H, m), 7.39 (1H, s), 7.05 (1H, d), 3.81-3.25 (10H, m), 2.90 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.21-2.07 (2H, m) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 442

[1121] 化合物I-152 4-(5-氨基-6-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡嗪-2-基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯甲酰胺; MS (ES<sup>+</sup>) 428

[1122] 实施例10: (4-(5-氨基-6-(6-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡嗪-2-基)苯基) (1,

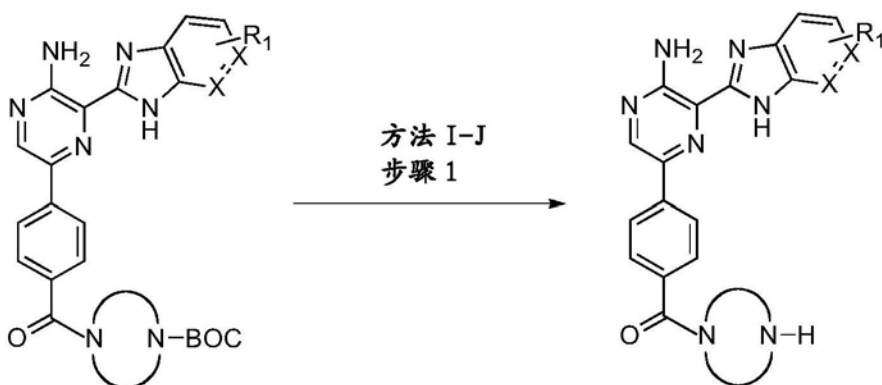
## 4-二氮杂环庚烷-1-基)甲酮(化合物I-153)

[1123]



[1124] 合成路线I-J

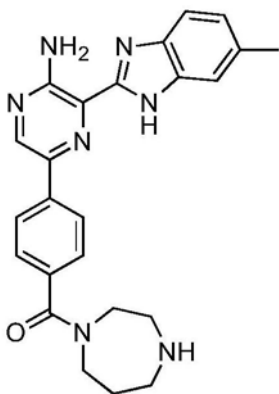
[1125]



[1126] 方法I-J

[1127] 步骤1: (4-(5-氨基-6-(6-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡嗪-2-基)苯基)(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲酮

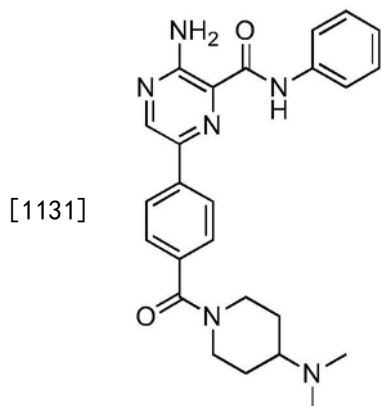
[1128]



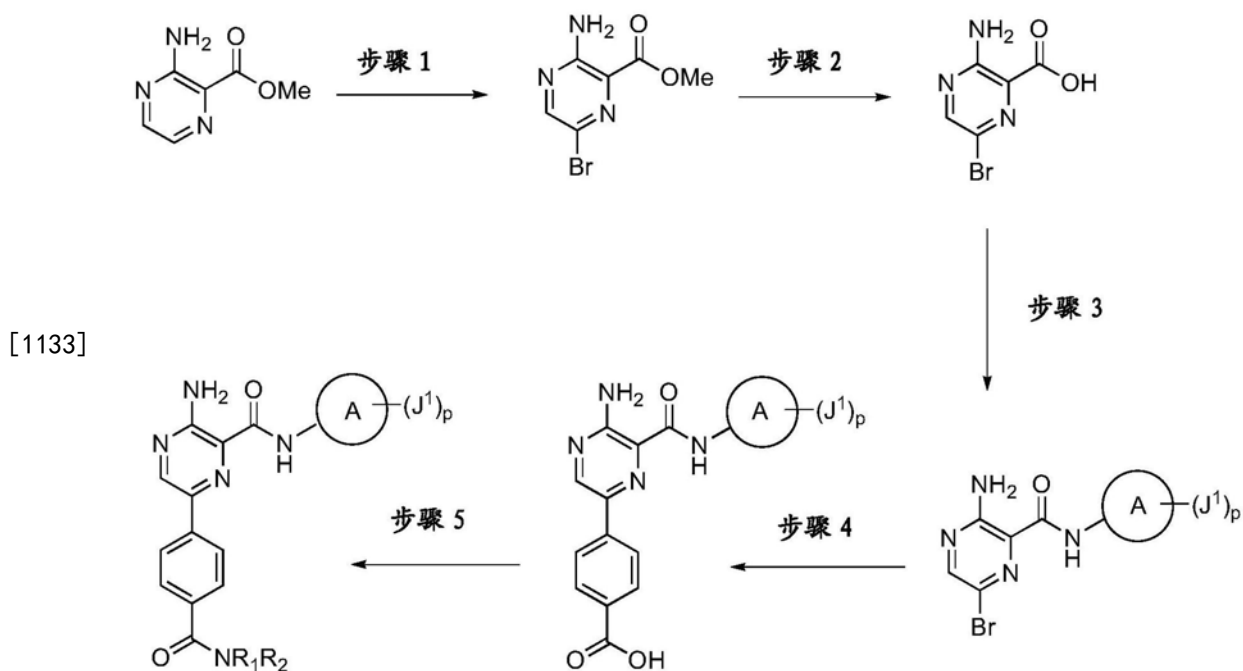
[1129] 将4-[4-[5-氨基-6-(6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)吡嗪-2-基]苯甲酰基]-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(117mg, 0.2218mmol)溶于 DCM(3mL), 将该混合物冷却至0℃。加入TFA(3mL, 38.94mmol), 将该反应混合物温至室温, 再搅拌2小时。蒸发溶剂, 将残余物溶于 MeCN 和水的混合物(5mL/5mL), 进行Genevac蒸发, 得到产物(119mg, 99%收率)。<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 2.18-2.04 (2H, m), 2.45 (3H, s), 3.33 (3H, m), 3.44 (2H, m), 3.63 (2H, m), 3.82 (1H, m), 3.96 (2H, m), 7.15 (1H, d), 7.45 (1H, s), 7.55 (2H, d), 7.58 (1H, s), 8.59 (2H, d), 8.59 (1H, s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 428

[1130] 实施例11: 3-氨基-6-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲

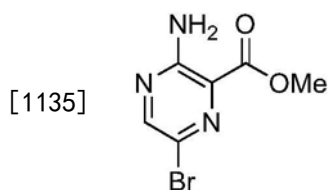
酰胺(化合物II-10)



[1132] 合成路线II-A

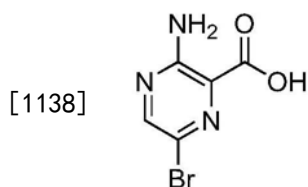


[1134] 方法II-A:步骤1:3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酸甲酯



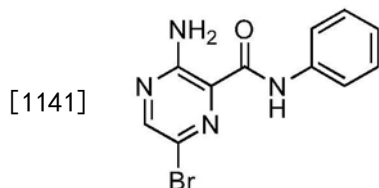
[1136] 将3-氨基吡嗪-2-甲酸甲酯(8.35g, 54.53mmol)和N-溴-琥珀酰亚胺(9.705g, 54.53mmol)的混合物在MeCN(100mL)中在室温搅拌过夜。过滤得到沉淀,用MeCN洗涤,干燥,得到期望的产物,为黄色固体(11.68g, 92%收率);<sup>1</sup>H NMR(400.0MHz, DMSO) 3.85(s, 3H), 7.55(br s, 2H)和8.42(s, 1H) ppm; MS(ES<sup>+</sup>) 233

[1137] 步骤2:3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酸



[1139] 将3-氨基-6-溴-吡嗪-2-甲酸甲酯(5.11g, 22.02mmol)和氢氧化锂(2.637g, 110.1mmol)在MeOH(20mL)和H<sub>2</sub>O(20mL)中的混合物加热至90℃2小时。将该反应混合物冷却,用HCl中和,通过过滤收集得到的沉淀。将其不经进一步纯化用于下一步(4.80g, 99%收率)。

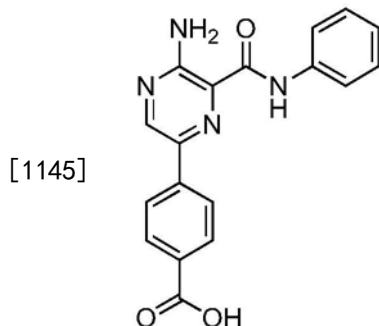
[1140] 步骤3:3-氨基-6-溴-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺



[1142] 将3-氨基-6-溴-吡嗪-2-甲酸(3.5g, 16.05mmol)、1,1'-羰基二咪唑(5.205g, 32.10mmol)、DIPEA(2.282g, 3.075mL, 17.66mmol)和 DMAP(98.04mg, 0.8025mmol)的混合物在DMSO(131mL)中合并,搅拌 30min。然后加入苯胺(1.495g, 1.463mL, 16.05mmol),将得到的溶液在RT搅拌18小时。然后加入水,通过过滤收集产物,得到棕色粉末(3.5g, 74%收率)。

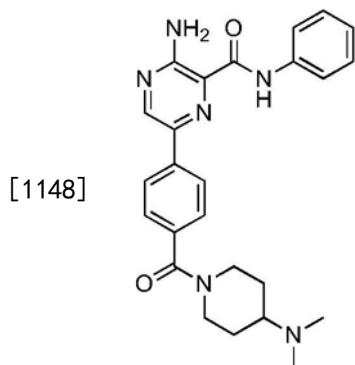
[1143] <sup>1</sup>H NMR(400.0MHz, DMSO) δ 7.04(1H, m), 7.29(2H, m), 7.72(4H, m), 8.36(1H, s), 10.22(NH<sub>2</sub>) ppm; MS(ES<sup>+</sup>) 295。

[1144] 步骤4:4-(5-氨基-6-(苯基氨基甲酰基)吡嗪-2-基)苯甲酸



[1146] 将3-氨基-6-溴-N-苯基-吡嗪-2-甲酰胺(3.62g, 12.35mmol)、4-二羟硼基苯甲酸(2.049g, 12.35mmol)和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.618g, 24.70mmol)的混合物混悬于MeCN(60mL)/水(60mL)。给该混合物脱气(5x N<sub>2</sub>真空循环),加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1.427g, 1.235mmol)。再给该混合物脱气,加热至90℃。4小时后,冷却该混合物,浓缩至原始体积的一半,用DCM 洗涤。将水相酸化至pH 4(2M HCl),收集得到的沉淀,用水洗涤,真空干燥过夜,得到产物,为亮黄色固体(3.05g, 69%收率)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO) δ 7.17(1H, t), 7.41(2H, t), 7.83(4H, d), 8.03(2H, d), 8.37(2H, d), 9.01(1H, s), 10.45(1H, s), 13.03(1H, brs) ppm; MS(ES<sup>+</sup>) 335

[1147] 步骤5:3-氨基-6-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺



[1149] 将N,N-二甲基哌啶-4-胺(57.54mg, 0.449mmol)称入Greenhouse 试管,用4-(5-氨基-6-(苯基氨基甲酰基)吡嗪-2-基)苯甲酸(50mg, 0.150mmol)、CDI(48.51mg, 0.299mmol)和DMAP(1.82mg, 0.015mmol)在DMSO中的溶液(1mL的储备溶液)处理。然后加入DIPEA(78.2uL, 0.449mmol),将该混合物在38℃搅拌6小时。过滤该反应混合物,通过反相制备型HPLC纯化得到的残余物[Waters Sunfire C18, 10uM, 100A柱,梯度10%-95%B(溶剂A: 0.05%TFA的水溶液,溶剂B:CH<sub>3</sub>CN), 16分钟内,25mL/min]。冷冻干燥级分,得到标题化合物,为固体(54.65, 80%收率)。(ES<sup>+</sup>) 445

[1150] 使用上述顺序制备全部下列化合物:

[1151] 化合物II-1:6-(4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基)苯基)-3-氨基-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺<sup>1</sup>H NMR(400.0MHz, DMSO) d 1.44-1.47(m, 1H), 1.53-1.58(m, 1H), 2.57-2.61(m, 1H), 2.62-2.69(m, 2H), 2.74-2.80(m, 1H), 3.15-3.20(m, 2H), 3.40-3.46(m, 2H), 6.91-6.96(m, 1H), 7.15-7.19(m, 2H), 7.23-7.28(m, 2H), 7.51(br s, 2H), 7.58-7.60(m, 2H), 8.05-8.08(m, 2H), 8.74(s, 1H)和 10.20(s, 1H) ppm; (ES<sup>+</sup>) 417

[1152] 化合物II-2:3-氨基-N-苯基-6-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙基氨基甲酰基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺;<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) d 1.80(4H, vbrs), 3.51(2H, brs), 7.18(1H, t), 7.41(2H, t), 7.81-7.85(4H, m), 7.95(2H, d), 8.35(2H, d), 8.65(1H, brs), 9.02(1H, s), 10.44(1H, s) ppm; (ES<sup>+</sup>) 431

[1153] 化合物II-3:3-氨基-N-苯基-6-(4-(2-(哌啶-1-基)乙基氨基甲酰基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) d 1.30-2.40(2H, m), 1.46-1.53(4H, m), 2.33(4H, m), 2.45(2H, t), 3.37-3.44(2H, m), 7.16(1H, t), 7.41(2H, t), 7.79(2H, brs), 7.81(2H, d), 7.95(2H, d), 8.34(2H, d), 8.48(1H, t), 9.00(1H, s), 10.45(1H, s) ppm; (ES<sup>+</sup>) 445

[1154] 化合物II-4:3-氨基-N-苯基-6-(4-(2-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷-1-羰基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺 (ES<sup>+</sup>) 471

[1155] 化合物II-5:3-氨基-6-(4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基甲酰基)苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺; (ES<sup>+</sup>) 419

[1156] 化合物II-6:3-氨基-N-苯基-6-(4-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-羰基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺 (ES<sup>+</sup>) 471

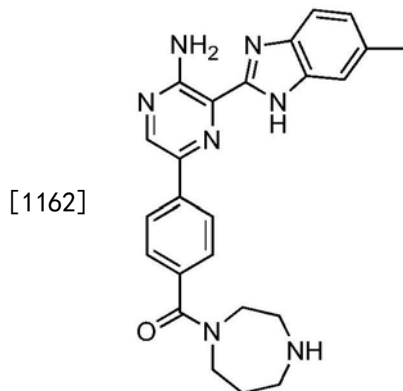
[1157] 化合物II-7:3-氨基-6-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺; (ES<sup>+</sup>) 417

[1158] 化合物II-8:3-氨基-N-苯基-6-(4-(哌嗪-1-羰基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺; (ES<sup>+</sup>) 403

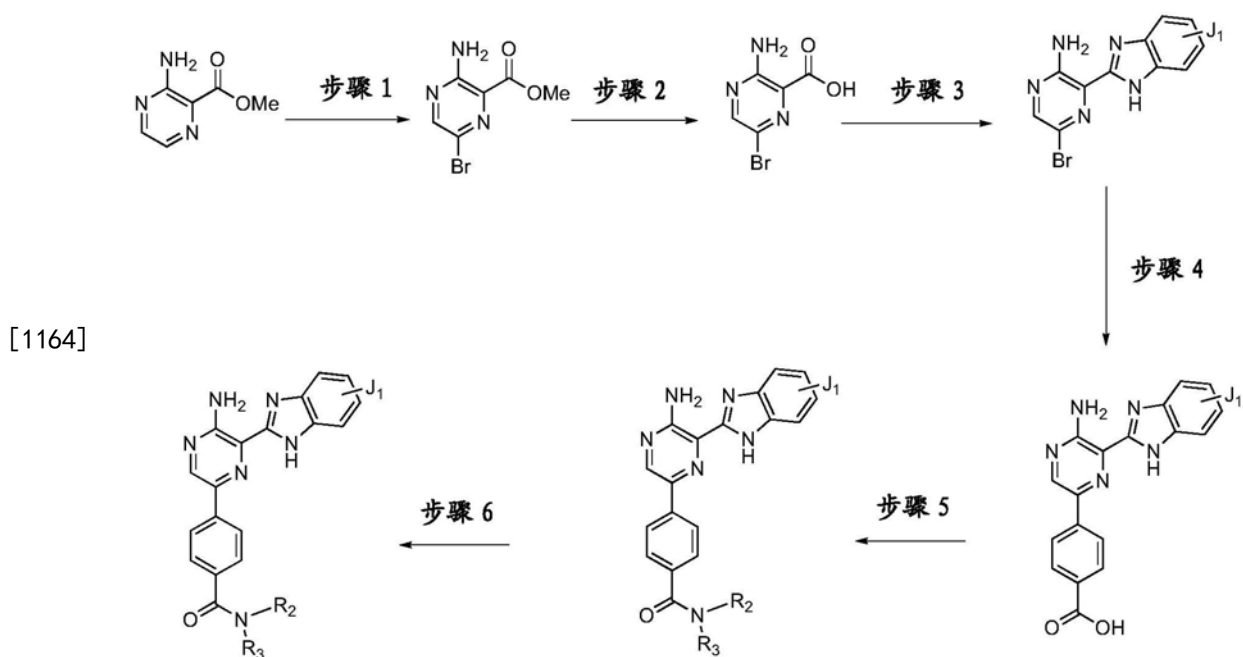
[1159] 化合物II-9:3-氨基-6-(4-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺; (ES+) 431

[1160] 化合物II-11:3-氨基-6-(4-(4-(2-氰基乙基)哌嗪-1-羰基)苯基)-N-苯基吡嗪-2-甲酰胺; (ES+) 456

[1161] 实施例12: (4-(5-氨基-6-(6-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡嗪-2-基)苯基) (1,4-二氮杂环庚烷-1-基) 甲酮(化合物III-1)

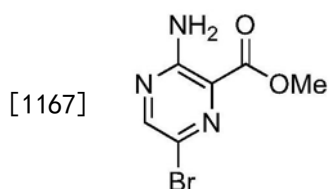


[1163] 合成路线III-A



[1165] 方法III-A

[1166] 步骤1:3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酸甲酯

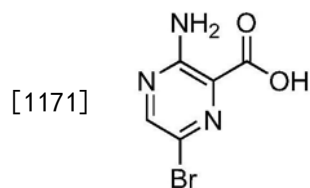


[1168] 将3-氨基吡嗪-2-甲酸甲酯 (8.35g, 54.53mmol) 和N-溴-琥珀酰亚胺 (9.705g, 54.53mmol) 的混合物在MeCN (100mL) 中在室温搅拌过夜。过滤得到沉淀, 用MeCN洗涤, 干燥, 得到期望的产物, 为黄色固体 (11.68g, 92%收率)



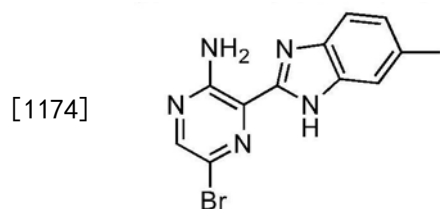
[1169]  $^1\text{H}$  NMR (400.0MHz, DMSO) 3.85 (s, 3H), 7.55 (br s, 2H) 和 8.42 (s, 1H) ppm; MS ( $\text{ES}^+$ ) 233

[1170] 步骤2: 3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酸



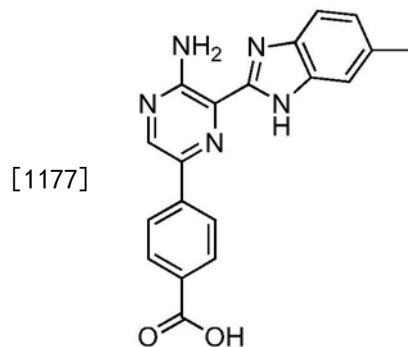
[1172] 将3-氨基-6-溴-吡嗪-2-甲酸甲酯 (5.11g, 22.02mmol) 和氢氧化锂 (2.637g, 110.1mmol) 在MeOH (20mL) 和H<sub>2</sub>O (20mL) 中的混合物加热至90℃ 2小时。将该反应混合物冷却, 用HCl中和, 通过过滤收集得到的沉淀。将其不经进一步纯化用于下一步 (4.80g, 99%收率)。

[1173] 步骤3: 5-溴-3-(6-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡嗪-2-胺



[1175] 将3-氨基-6-溴-吡嗪-2-甲酸 (5.52g, 25.32mmol)、4-甲基苯-1,2-二胺 (3.09g, 25.32mmol)、二乙氧基磷酰基甲腈 (4.54, 27.85mmol) 和三乙胺 (7.06mL, 50.64mmol) 在DME (30mL) 中的混合物在微波中在170℃加热60分钟。用乙酸乙酯稀释该混合物, 用水、然后用NaHCO<sub>3</sub>水溶液、然后用盐水洗涤。用MgSO<sub>4</sub>干燥后, 用活性炭给该混合物脱色, 通过硅胶过滤。浓缩后, 过滤该混合物, 得到金色结晶 (4.005g, 52%收率)。MS ( $\text{ES}^+$ ) 305

[1176] 步骤4: 4-(5-氨基-6-(6-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡嗪-2-基) 苯甲酸

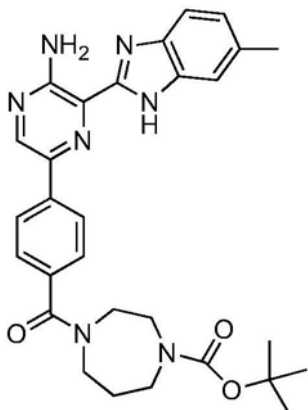


[1178] 将5-溴-3-(6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)吡嗪-2-胺 (1.855g, 6.099mmol)、4-二羟硼基苯甲酸 (1.012g, 6.099mmol) 和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.293g, 12.20mmol) 混悬于MeCN (30mL) / 水 (30mL)。给该混合物脱气 (5x N<sub>2</sub>真空循环), 加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (704.8mg, 0.6099mmol)。再给该混合物脱气, 加热至90℃。未观察到产物征兆, 由此将25mL等分部分在微波中在140℃加热1小时, 导致产物形成。将该混合物冷却, 用DCM (x 2) 洗涤。将水层酸化至pH 4 (1M HCl), 收集得到的沉淀, 用水洗涤, 真空干燥过夜, 得到产物, 为亮黄色固体 (1.30g, 62%收率)。MS ( $\text{ES}^+$ ) 346

[1179] 步骤5: 4-(4-(5-氨基-6-(6-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡嗪-2-基) 苯基羰

基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯

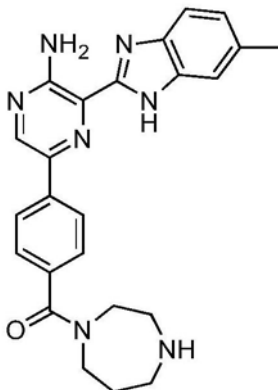
[1180]



[1181] 向4-[5-氨基-6-(6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)吡嗪-2-基]苯甲酸 (108mg, 0.3127mmol) 在DMSO (1mL) 中的溶液中加入1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (187.9mg, 0.9381mmol)、二乙基氰基膦酸酯 (124.7mg, 114.3μL, 0.6879mmol) 和DIPEA (121.2mg, 163.3μL, 0.9381mmol)。将该反应混合物在80℃加热过夜,冷却,过滤,将得到的产物不经进一步纯化用于下一步 (122mg, 75% 收率)。<sup>1</sup>H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 1.43 (s, 9H), 1.59 (s, 1H), 1.79 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.39-3.73 (m, 8H), 5.80 (br s, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 8.32-8.37 (m, 3H) 和 8.85 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 528

[1182] 步骤6: (4-(5-氨基-6-(6-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡嗪-2-基)苯基)(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲酮(化合物III-1)

[1183]



[1184] 将4-[4-[5-氨基-6-(6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)吡嗪-2-基]苯甲酰基]-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (117mg, 0.2218mmol) 溶于 DCM (3mL), 将该混合物冷却至0℃。加入TFA (3mL, 38.94mmol), 将该反应混合物温至室温,再搅拌2小时。蒸发溶剂,将残余物溶于 MeCN 和水的混合物 (5mL/5mL), 进行Genevac蒸发,得到产物 (119mg, 99% 收率)。<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 2.18-2.04 (2H, m), 2.45 (3H, s), 3.33 (3H, m), 3.44 (2H, m), 3.63 (2H, m), 3.82 (1H, m), 3.96 (2H, m), 7.15 (1H, d), 7.45 (1H, s), 7.55 (2H, d), 7.58 (1H, s), 8.59 (2H, d), 8.59 (1H, s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 428

[1185] 使用上述顺序的步骤1-5制备全部下列化合物:

[1186] 化合物III-2: (4-(5-氨基-6-(6-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡嗪-2-基)苯基)(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)甲酮

[1187] <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 12.9 (2H, d), 9.78 (1H, s), 8.86 (1H, s), 8.37 (2H, d),

8.24 (1H, br s), 7.61 (1H, d), 7.54 (2H, d), 7.49 (1H, s), 7.13 (1H, d), 4.05–5.00 (4H, m), 3.79 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.14 (1H, m), 2.79 (3H, s), 2.77 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.02 (2H, m), 1.63 (2H, m) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 456

[1188] 化合物III-3: (4-(5-氨基-6-(6-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡嗪-2-基)苯基)(哌嗪-1-基)甲酮; MS (ES<sup>+</sup>) 414

[1189] 化合物III-4: (4-(5-氨基-6-(6-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡嗪-2-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮

[1190] <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) d 12.96 (1H, br s), 10.16 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.40 (2H, d), 7.61–7.57 (3H, m), 7.49 (1H, s), 7.12 (1H, d), 5.2–3.81 (2H, m), 3.49–3.11 (6H, m), 2.85 (3H, s), 2.47 (3H, s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 428

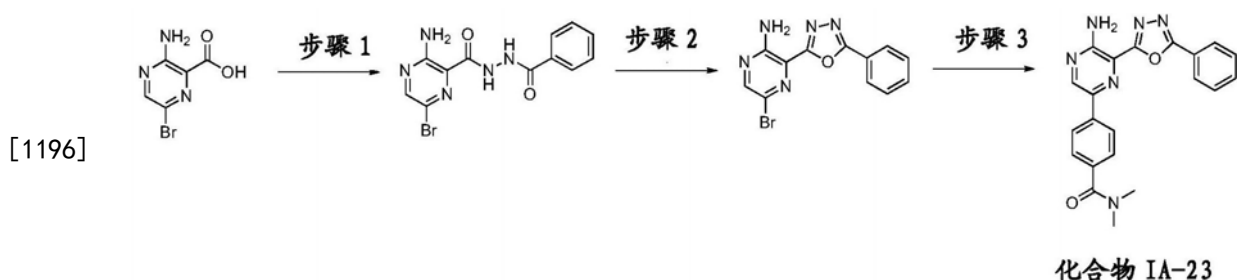
[1191] 化合物III-5: (4-(5-氨基-6-(6-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡嗪-2-基)苯基)(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲酮

[1192] <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, CD<sub>3</sub>OD) d 8.56 (1H, s), 8.22 (2H, d), 7.55–7.46 (3H, m), 7.39 (1H, s), 7.05 (1H, d), 3.81–3.25 (10H, m), 2.90 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.21–2.07 (2H, m) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 442

[1193] 化合物III-6: 4-(5-氨基-6-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡嗪-2-基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯甲酰胺; MS (ES<sup>+</sup>) 428

[1194] 实施例1A: 4-(5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(化合物IA-23)

[1195] 合成路线



[1197] 使用方法IV-A步骤1-3制备化合物IA-23

[1198] 方法IV-A:

[1199] 步骤1: 3-氨基-6-溴-N'-(苯基羰基)吡嗪-2-甲酰胺

[1200] 将TBTU (22.09g, 68.80mmol) 和三乙胺 (4.642g, 6.394mL, 45.87mmol) 加入到3-氨基-6-溴-吡嗪-2-甲酸 (10g, 45.87mmol) 和苯甲酰肼 (7.494g, 55.04mmol) 在DMF (100.0mL) 中的混悬液中, 将得到的溶液在环境温度搅拌48小时, 然后在剧烈搅拌下倾入水 (400mL)。将其搅拌30分钟, 过滤, 用水洗涤。将潮湿的固体溶于热EtOAc, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 真空浓缩, 真空干燥得到的固体, 得到期望的产物 (11.34g, 73% 收率)。<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) d 7.51 (2H, m), 7.61 (1H, m), 7.69 (2H, br s), 7.92 (2H, m), 8.44 (1H, s), 10.48 (1H, br s), 10.54 (1H, br s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 338.01

[1201] 步骤2: 5-溴-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺

[1202] 将多磷酸 (314g) 加热至100℃, 用3-氨基-N'-苯甲酰基-6-溴吡嗪-2-甲酰胺 (22.5g, 66.94mmol) 在20分钟期限内逐步处理。将该反应体系在110–120℃搅拌6小时, 然后

冷却,用冰/水处理,搅拌。过滤得到的固体,用水洗涤。将其溶于EtOAc,用水洗涤,调整至pH 11 (NaOH溶液),然后用盐水洗涤,干燥 (MgSO<sub>4</sub>),真空浓缩,得到期望的产物 (13.25g, 62%收率)。<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) d 7.69 (3H, m), 7.86 (2H, br s), 8.16 (2H, m), 8.50 (1H, s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 319.89

[1203] 步骤3: 4-(5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1204] 将在乙腈 (1.5mL) 和水的混合物 (1.5mL) 中的5-溴-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺 (150mg, 0.4715mmol), [4-(二甲基氨基甲酰基)苯基]硼酸 (91.00mg, 0.4715mmol)、碳酸钠 (99.95mg, 0.9430mmol) 和钯、三苯基膦 (54.48mg, 0.04715mmol) 在 110℃ 在微波中加热30分钟。用水和EtOAc稀释该反应体系,分离各层。干燥合并的有机层 (MgSO<sub>4</sub>),过滤,真空浓缩。通过柱色谱法纯化残余物 (ISCO Companion<sup>TM</sup>, 12g柱, 0-100% EtOAc/石油醚),得到期望的产物 (102.8mg, 56%收率)。<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) d 2.98 (6H, m), 7.55 (2H, m), 7.69-7.71 (3H, m), 7.83 (2H, br s), 8.17-8.20 (4H, m), 9.00 (1H, s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 387.13

[1205] 使用与上述对化合物IA-23所述类似的方法制备全部下列化合物。

[1206] 化合物IA-90 5-(4-异丙基亚磺酰基苯基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺 <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) d 0.95 (d, 3H), 1.25 (d, 3H), 2.98-3.02 (m, 1H), 7.6-8.0 (m, 6H), 8.25 (d, 2H), 8.35 (d, 2H) 和 9.05 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 406.2

[1207] 化合物IA-112 5-[4-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)苯基]-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺 <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 2.0-2.2 (m, 2H), 3.0-3.2 (m, 2H), 3.83-3.9 (m, 4H), 7.6-7.7 (m, 3H), 8.05 (d, 2H), 8.25-8.3 (m, 4H) 和 8.85 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 435.2

[1208] 化合物IA-134 3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(2-苯基苯基)吡嗪-2-胺 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) d 7.2-7.28 (2H, m), 7.3-7.35 (1H, m), 7.45-7.5 (1H, m), 7.55-7.6 (3H, m), 7.65-7.7 (3H, m), 7.75-7.8 (1H, m), 7.72 (1H, s) 和 8.1-8.15 (2H, m) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 392.3

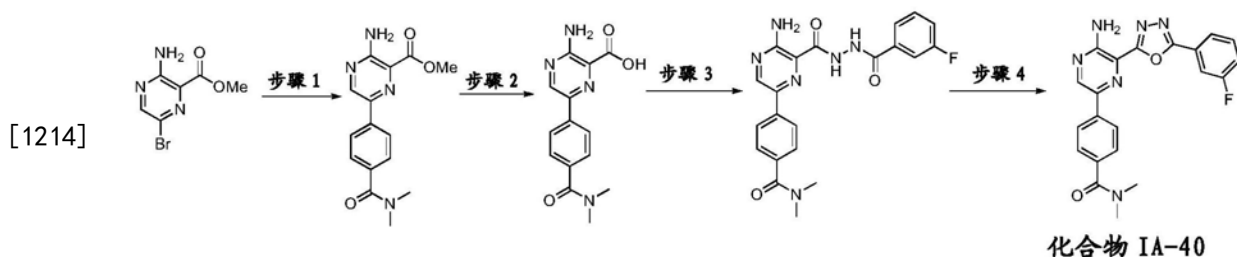
[1209] 化合物IA-184 5-(2-乙基硫烷基苯基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺 <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 1.25 (t, 3H), 3.95 (q, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.5-7.65 (m, 5H), 8.25 (d, 2H) 和 8.6 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 376.2

[1210] 化合物IA-207 5-(2-噁唑-5-基苯基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺 <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) d 7.6-7.8 (m, 9H), 8.1-8.13 (m, 2H), 8.15 (s, 1H) 和 8.18 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 383.1

[1211] 化合物IA-229 5-(2-异丙基硫烷基苯基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺 <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 1.35 (d, 6H), 3.4-3.5 (m, 1H), 7.0 (br s, 2H), 7.4-7.45 (m, 2H), 7.5-7.65 (m, 5H), 8.2-8.25 (m, 2H) 和 8.55 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 390.2

[1212] 实施例2A: 4-(5-氨基-6-(5-(3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺 (化合物IA-40)

[1213] 合成路线



[1215] 使用方法IV-B步骤1-4制备化合物IA-40

[1216] 方法IV-B:

[1217] 步骤1: 3-氨基-6-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡嗪-2-甲酸甲酯

[1218] 将在乙腈 (3mL) 和水 (3mL) 的混合物中的3-氨基-6-溴-吡嗪-2-甲酸甲酯 (625.1mg, 2.694mmol)、[4-(二甲基氨基甲酰基)苯基]硼酸 (520mg, 2.694mmol)、碳酸钠 (571.1mg, 5.388mmol) 和钯、三苯基膦 (311.3mg, 0.2694mmol) 在110℃在微波中加热30分钟。用EtOAc和水稀释该反应体系, 分离各层。再用EtOAc (2x) 萃取水层, 干燥合并的有机层 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 真空浓缩。通过柱色谱法纯化残余物 (ISCO Companion™, 40g柱, 0-100% EtOAc/石油醚), 得到期望的产物, 为黄色固体 (375mg, 46%收率)。<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.02 (3H, s), 3.15 (3H, s), 4.04 (3H, s), 7.54 (2H, m), 7.97 (2H, m), 8.71 (1H, s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 301.13

[1219] 步骤2: 3-氨基-6-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡嗪-2-甲酸

[1220] 向3-氨基-6-[4-(二甲基氨基甲酰基)苯基]吡嗪-2-甲酸甲酯 (390mg, 1.299mmol) 在MeOH (2.127mL) 中的溶液中加入NaOH (649.5 μL, 2M, 1.299mmol) 的H<sub>2</sub>O (2.127mL) 溶液。将得到的溶液加热至60℃ 2小时, 然后冷却, 用HCl中和。收集得到的沉淀, 用乙醚洗涤, 干燥 (340mg, 91%收率)。MS (ES<sup>+</sup>) 287.08

[1221] 步骤3: 4-(5-氨基-6-(2-(3-氟苯基羰基)肼羰基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1222] 将3-氟苯甲酰肼 (80.77mg, 0.5240mmol) 加入到3-氨基-6-[4-(二甲基氨基甲酰基)苯基]吡嗪-2-甲酸 (150mg, 0.5240mmol)、三乙胺 (53.02mg, 73.03μL, 0.5240mmol) 和 TBTU (252.4mg, 0.7860mmol) 在DMF (3.000mL) 中的溶液中, 将得到的溶液在RT搅拌2 小时。用EtOAc和水稀释该反应体系, 分离各层。再用EtOAc (2x) 萃取水层, 用水 (3x) 洗涤合并的有机层, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 得到期望的产物, 为黄色固体 (172mg, 78%收率)。MS (ES<sup>+</sup>) 423.13

[1223] 步骤4: 4-(5-氨基-6-(5-(3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1224] 用DIPEA (116.6mg, 157.1μL, 0.9021mmol)、然后使用二溴(三苯基)磷烷 (165.0mg, 0.3909mmol) 逐步处理在冰浴中冷却的4-[5-氨基-6-[(3-氟苯甲酰基)氨基]氨基甲酰基]吡嗪-2-基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺 (127mg, 0.3007mmol) 在无水乙腈 (2.540mL) 中的混悬液。然后将该反应混合物置于氮气气氛中, 搅拌10分钟。通过过滤收集得到的沉淀, 用乙醚洗涤, 干燥, 得到不纯的期望的产物。再通过反相制备型HPLC纯化该物质 [Waters Sunfire C18, 10mM, 100Å 柱, 梯度 10%-95%B (溶剂A: 0.05% TFA的水溶液; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN), 16分钟内, 25mL/min]。收集级分, 通过碳酸氢钠柱, 冷冻干燥, 得到标题化合物, 为黄色固体

(58.4mg, 48% 收率)。<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 2.98 (6H, m), 7.55–7.61 (3H, m), 7.73–7.85 (3H, m), 7.96 (1H, m), 8.02 (1H, m), 8.19 (2H, m), 9.01 (1H, s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 405.16

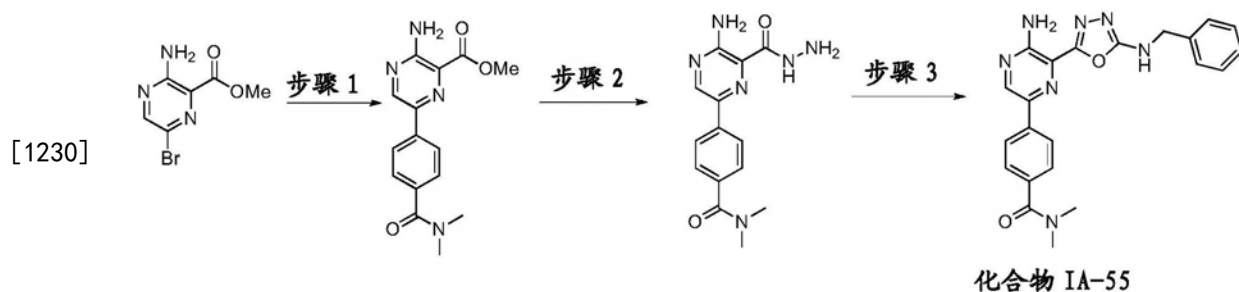
[1225] 使用与上述对化合物IA-40所述类似的方法制备全部下列化合物。

[1226] 化合物IA-195 4-[5-氨基-6-[5-(3-甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺 <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 2.98 (m, 6H), 3.90 (s, 3H), 7.28 (m, 1H), 7.55–7.57 (m, 2H), 7.60–7.65 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 8.17 (m, 2H) 和 9.00 (1H, s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 417.17

[1227] 化合物IA-233 4-[5-氨基-6-[5-[2-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺 <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 2.98 (m, 6H), 7.51 (m, 2H), 7.80 (br s, 1H), 7.93–8.01 (m, 2H), 8.09–8.14 (m, 3H), 8.19 (m, 1H) 和 9.03 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 455.12

[1228] 实施例3A: 4-(5-氨基-6-(5-(苄基氨基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺 (化合物IA-55)

[1229] 合成路线



[1231] 使用方法IV-C步骤1-3制备化合物IA-55

[1232] 方法IV-C:

[1233] 步骤1: 3-氨基-6-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡嗪-2-甲酸甲酯

[1234] 在110℃在乙腈 (28.85mL) 和水 (28.85mL) 的混合物中加热3-氨基-6-溴-吡嗪-2-甲酸甲酯 (6.012g, 25.91mmol)、[4-(二甲基氨基甲酰基)苯基]硼酸 (5g, 25.91mmol)、碳酸钠 (5.492g, 51.82mmol) 和 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2.994g, 2.591mmol)。将该反应混合物冷却。过滤出残留固体。用EtOAc和水稀释滤液, 分离各层。将水层酸化至pH 4 (通过添加1M HCl), 然后用二氯甲烷 (3x) 萃取, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 真空浓缩, 得到产物, 为黄色固体。真空浓缩乙酸乙酯萃取物, 与过滤的固体合并。预先吸附在二氧化硅上, 通过使用companion的硅胶柱色谱法纯化, 使用乙酸乙酯/石油醚 (0-100% EtOAc) 洗脱。用100% EtOAc 洗脱产物。合并产物级分, 真空浓缩, 得到黄色固体 (1.95g, 50% 收率)。<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 3.02 (3H, s), 3.15 (3H, s), 4.04 (3H, s), 7.54 (2H, m), 7.97 (2H, m), 8.71 (1H, s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 301.13

[1235] 步骤2: 4-(5-氨基-6-(肼羰基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1236] 向3-氨基-6-[4-(二甲基氨基甲酰基)苯基]吡嗪-2-甲酸甲酯 (1.7011g, 5.664mmol) 在EtOH (10.21mL) 中的溶液中加入肼 (726.1mg, 711.2μL, 22.66mmol)。将得到的溶液加热至回流30分钟, 然后冷却至RT。过滤出沉淀, 干燥 (1.47g, 87% 收率)。<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 2.96 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 4.58 (d, J=4.4Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.27–8.29 (m, 2H), 8.88 (s, 1H) 和 10.09 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 301.13

[1237] 步骤3: 4-(5-氨基-6-(5-(苄基氨基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1238] 将4-(5-氨基-6-(肼羰基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺 (75 mg, 0.2497 mmol)、异硫氰酸基甲基苯 (37.26 mg, 33.12  $\mu$ L, 0.2497 mmol) 和干THF (1.500 mL) 的混合物在RT搅拌4小时。蒸发该反应混合物至干, 用DCM、然后使用EDC (71.81 mg, 0.3746 mmol) 处理, 将得到的混合物在RT搅拌过夜。过滤该反应混合物, 真空干燥得到的绿色沉淀 (78 mg, 73% 收率)。<sup>1</sup>H NMR (400.0 MHz, DMSO)  $\delta$  2.96 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 4.50 (d, J=6.1 Hz, 2H), 7.29 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.35-7.42 (m, 4H), 7.51-7.53 (m, 2H), 7.65 (br s, 2H), 8.06 (dd, J=1.5, 6.9 Hz, 2H) 和 8.81 (d, J=12.4 Hz, 2H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 416.2

[1239] 使用与上述对化合物IA-55所述类似的方法制备全部下列化合物。

[1240] 化合物IA-103 4-[5-氨基-6-[5-(2-甲氧基苯胺基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺 <sup>1</sup>H NMR (400.0 MHz, DMSO)  $\delta$  3.03 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.07-7.10 (m, 1H), 7.15-7.17 (m, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.75 (br s, 2H), 8.12-8.19 (m, 3H), 8.94 (s, 1H) 和 10.17 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 432.16

[1241] 化合物IA-129 4-[5-氨基-6-[5-[(1S)-1-(4-氯苯基)乙基]氨基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺 <sup>1</sup>H NMR (400.0 MHz, DMSO)  $\delta$  1.50 (d, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 4.83 (d, 1H), 7.40-7.47 (m, 4H), 7.51-7.54 (m, 4H), 8.06 (d, 2H), 8.81 (s, 1H) 和 8.90 (br s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 464.16

[1242] 化合物IA-156 4-[5-氨基-6-[5-(苄乙基氨基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺 <sup>1</sup>H NMR (400.0 MHz, DMSO)  $\delta$  2.77 (s, 1H), 2.94 (t, 4H), 3.00 (s, 3H), 3.04 (s, 1H), 3.51-3.56 (m, 2H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 4H), 7.52 (d, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.05-8.07 (m, 2H), 8.32 (t, 1H) 和 8.81 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 430.2

[1243] 化合物IA-163 4-[5-氨基-6-[5-(环己基氨基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺 <sup>1</sup>H NMR (400.0 MHz, DMSO)  $\delta$  1.17-1.19 (m, 1H), 1.30-1.35 (m, 4H), 1.57-1.60 (m, 1H), 1.74-1.76 (m, 2H), 1.99 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.48 (br s, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.62 (br s, 2H), 8.06 (d, 2H), 8.20 (d, 1H) 和 8.81 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 408.22

[1244] 化合物IA-254 4-[5-氨基-6-[5-(3-氰基苯胺基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺 <sup>1</sup>H NMR (400.0 MHz, DMSO)  $\delta$  2.97 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 7.54 (t, 3H), 7.63 (t, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.91 (dd, 2H), 8.09-8.13 (m, 3H), 8.91 (s, 1H) 和 11.51 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 427.15

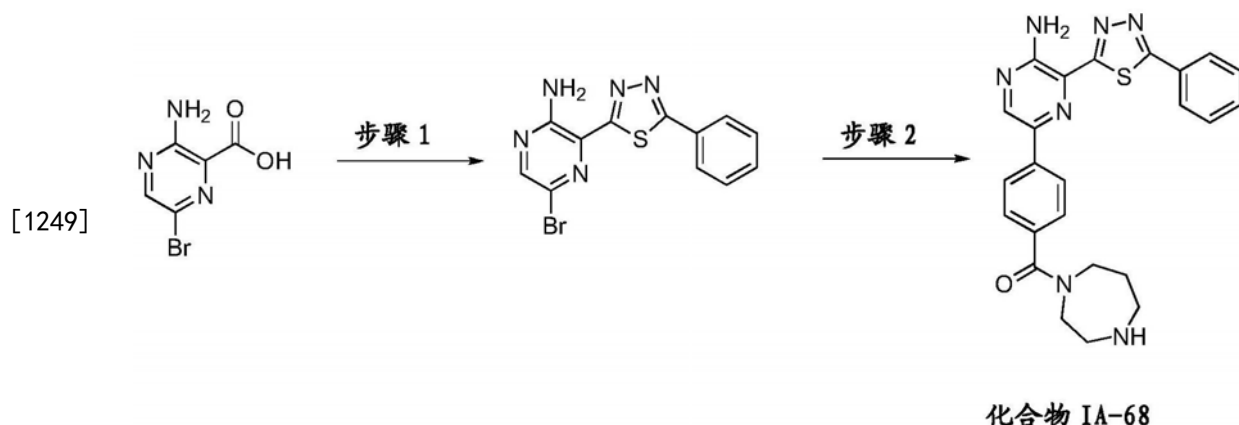
[1245] 化合物IA-278 4-[6-(5-乙酰氨基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-氨基-吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺 <sup>1</sup>H NMR (400.0 MHz, DMSO)  $\delta$  2.20 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 7.54 (d, 2H), 7.66 (br s, 2H), 8.08 (d, 2H), 8.92 (s, 1H) 和 11.92 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 368.13

[1246] 化合物IA-287 4-[5-氨基-6-(5-苯甲酰氨基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺 <sup>1</sup>H NMR (400.0 MHz, DMSO)  $\delta$  2.96 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.31 (s, 1H), 7.52-7.61 (m, 4H), 7.69 (t, 2H), 8.06-8.12 (m, 4H), 8.95 (s, 1H) 和 12.35 (br s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 430.14

[1247] 实施例4A: (4-(5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)苯基) (1,4-

二氮杂环庚烷-1-基) 甲酮 (化合物IA-68)

[1248] 合成路线



[1250] 使用方法IV-D步骤1-2制备化合物IA-68。

[1251] 方法IV-D:

[1252] 步骤1: 5-溴-3-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-胺

[1253] 将3-氨基-6-溴-吡啶-2-甲酸 (1.000 g, 4.588 mmol) 和苯硫代酰肼 (benzenecarbothiohydrazide) (759.1 mg, 4.588 mmol) 混悬于乙腈 (25.00 mL), 用冰浴冷却, 然后用二溴-三苯基-磷烷 (4.453 g, 10.55 mmol) 处理。将该反应混合物在冰浴中搅拌2小时, 然后在10℃缓慢加入DIPEA (1.778 g, 2.396 mL, 13.76 mmol)。将该反应体系在 0-10℃再搅拌1小时, 通过过滤分离得到的沉淀, 用乙腈少洗涤, 干燥 (659 mg, 43% 收率)。MS (ES<sup>+</sup>) 335.93

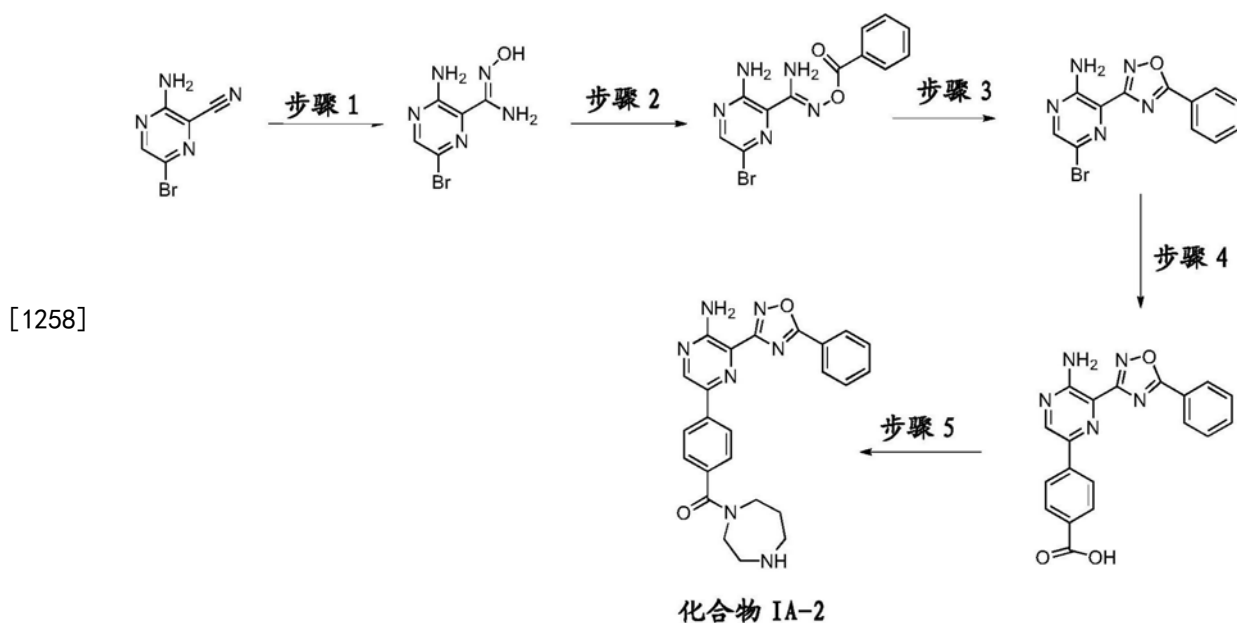
[1254] 步骤2: 4-(5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基) 苯基) (1,4-二氮杂环庚烷-1-基) 甲酮

[1255] 将5-溴-3-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-胺 (70 mg, 0.1257 mmol) 和 [4-(4-叔丁氧羰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基) 苯基] 硼酸 (43.77 mg, 0.1257 mmol) (60% 纯) 溶于二噁烷 (700.1 μL), 用 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (125.7 μL, 2M, 0.2514 mmol) 处理, 脱气/充氮气 (5x)。然后用钯、三苯基膦 (14.53 mg, 0.01257 mmol) 处理该反应体系, 再脱气, 在微波中在140℃加热30分钟。用EtOAc和盐水处理该反应体系, 分离有机层, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 真空浓缩。通过柱色谱法纯化产物, 用50% EtOAc/石油醚、然后使用10% MeOH/DCM洗脱, 得到期望的产物, 将其溶于DCM (2.000 mL), 用TFA (2.960 g, 2.000 mL, 25.96 mmol) 处理。在RT搅拌30分钟和浓缩后, 通过反相制备型HPLC纯化残余物 [Waters Sunfire C18, 10 mM, 100 Å 柱, 梯度10%-95% B (溶剂A: 0.05% TFA的水溶液; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN), 16分钟内, 25 mL/min]。收集级分, 通过碳酸氢钠柱, 冷冻干燥, 得到标题化合物 (42 mg, 74% 收率)。<sup>1</sup>H NMR (400.0 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.60 (1H, m), 1.77 (1H, m), 2.72-2.39 (4H, m), 3.40 (2H, m), 3.60-3.67 (2H, m), 7.52 (2H, d), 7.58-7.65 (3H, m), 7.99 (1H, m), 8.00 (2H, br s), 8.10-8.14 (3H, m), 8.95 (1H, s); MS (ES<sup>+</sup>) 458.07

[1256] 实施例5: 4-(5-氨基-6-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基) 苯基) (1,4-二氮杂环庚烷-1-基) 甲酮 (化合物IA-2)

[1257] 合成路线





[1259] 使用方法IV-E步骤1-5制备化合物IA-2。

[1260] 方法IV-E

[1261] 步骤1: 3-氨基-6-溴-N'-羟基吡嗪-2-甲脒

[1262] 将3-氨基-6-溴-吡嗪-2-脒的混合物 (1g, 5.025mmol) 溶于 MeOH (20.00mL), 冷却至 0℃。加入羟基胺盐酸盐 (349.2mg, 5.025mmol) 和三乙胺 (508.5mg, 700.4μL, 5.025mmol), 将该反应体系温至环境温度。2小时后, 过滤出得到的沉淀, 干燥 (898mg, 77% 收率)。MS (ES<sup>+</sup>) 234.89

[1263] 步骤2: 3-氨基-6-溴-N'-(苯基羰基氧基)吡嗪-2-甲脒

[1264] 将3-氨基-6-溴-N'-羟基吡嗪-2-甲脒 (890mg, 3.836mmol) 混悬于二氯甲烷 (11.56mL), 用三乙胺 (427.0mg, 588.2μL, 4.220mmol)、然后使用苯甲酰氯 (593.2mg, 489.8μL, 4.220mmol) 处理。将该反应混合物搅拌1小时, 真空浓缩。将得到的残余物与甲醇一起研磨, 得到期望的产物, 为淡黄色固体 (891mg, 69% 收率)。<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) d 7.55 (2H, m), 7.65 (1H, m), 7.90 (2H, br s), 8.28 (2H, m), 8.33 (1H, s); MS (ES<sup>+</sup>) 337.87

[1265] 步骤3: 5-溴-3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡嗪-2-胺

[1266] 混合3-氨基-N'-(苯甲酰基氧基)-6-溴吡嗪-2-甲脒 (890mg, 2.648mmol) 和多磷酸 (3.560mL), 将该反应体系加热至 70℃。再加入多磷酸 (8.900mL), 将该反应体系在 70℃ 再搅拌3小时。然后将该混合物冷却至 RT, 用水稀释, 通过逐步添加固体 NaHCO<sub>3</sub> 中和。通过过滤分离得到的沉淀, 干燥 (643mg, 76% 收率)。<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) d 7.49 (2H, br s), 7.69 (2H, m), 7.77 (1H, m), 8.28 (2H, m), 8.43 (1H, s); MS (ES<sup>+</sup>) 319.89

[1267] 步骤4: 4-(5-氨基-6-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡嗪-2-基) 苯甲酸

[1268] 将5-溴-3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡嗪-2-胺 (200mg, 0.6287mmol)、4-羧基苯基硼酸 (104.3mg, 0.6287mmol) 和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (133.2mg, 1.257mmol) 混悬于 MeCN (3.314mL) / 水 (3.314mL), 给该混合物脱气 (x5), 用 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (72.65mg, 0.06287mmol) 处理。再给该反应体系脱气, 在 110℃ 在微波中加热30分钟。将该混合物浓缩至其原始体积的一半, 用 DCM 洗涤。将水相酸化至 pH 4 (2M HCl), 收集得到的沉淀, 用水洗涤, 真空干燥 (172mg, 76% 收率)。<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) d 7.41 (2H, br s), 7.69 (2H, m), 7.76 (1H, m), 7.98 (2H, m), 8.09

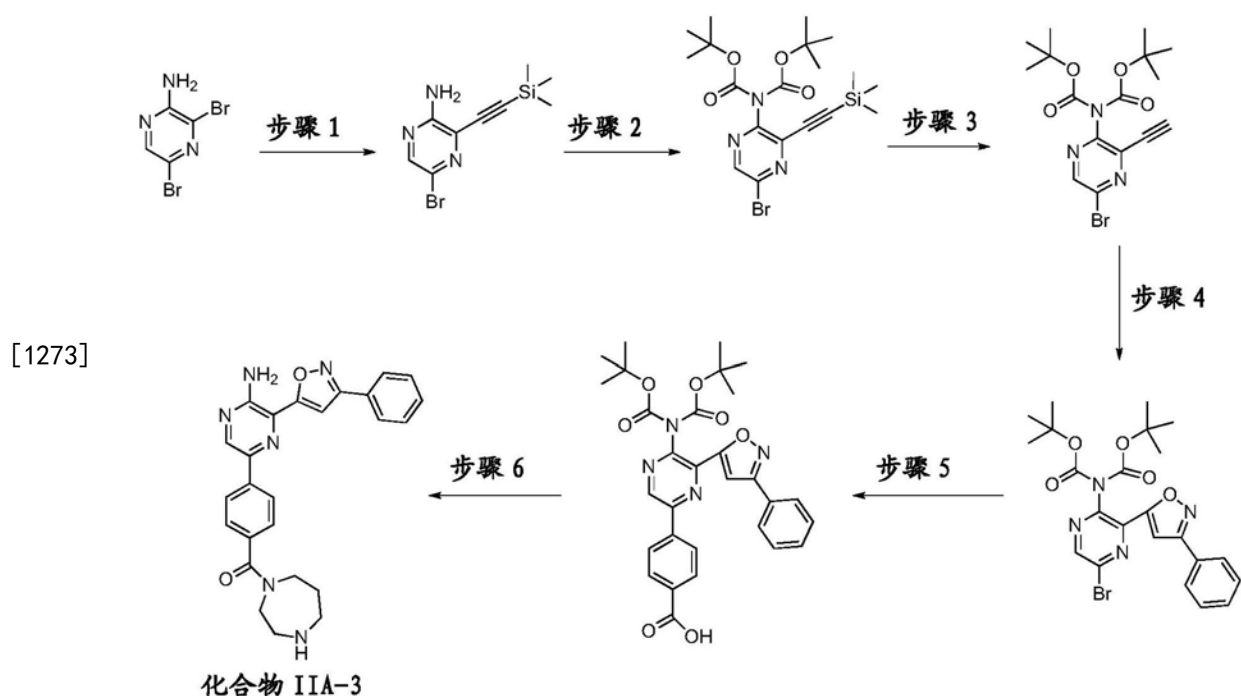
(2H,m), 8.29 (2H,m), 8.94 (1H,s); MS (ES<sup>+</sup>) 360.98

[1269] 步骤5: 4-(5-氨基-6-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡嗪-2-基)苯基(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲酮

[1270] 用1,4-二氮杂环庚烷(66.89mg, 0.6678mmol)处理4-[5-氨基-6-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡嗪-2-基]苯甲酸(80mg, 0.2226mmol)、CDI(72.19mg, 0.4452mmol)、DIPEA(86.31mg, 116.3 μL, 0.6678mmol)、DMAP(2.719mg, 0.02226mmol)在DMSO(1.370mL)中的溶液, 将得到的溶液在RT搅拌过夜。再加入1当量的1,4-二氮杂环庚烷(22.30mg, 0.2226mmol), 将该反应混合物再搅拌过夜。用水处理该反应混合物, 用EtOAc萃取水层。分离各层, 干燥有机层(MgSO<sub>4</sub>), 真空浓缩, 通过反相HPLC纯化[Waters Sunfire C18, 10mM, 100Å柱, 梯度10%-95%B(溶剂A: 0.05% TFA的水溶液; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN), 16分钟内, 25mL/min]。收集级分, 冷冻干燥, 得到标题化合物, 为黄色固体(58.1mg, 39%收率)。<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 1.96-2.04 (2H, m), 3.25-3.85 (8H, m-带有水信号), 7.47 (2H, br s), 7.60 (2H, m), 7.71 (2H, m), 7.79 (1H, m), 8.16 (2H, m), 8.29 (2H, m), 8.77 (2H, m), 8.97 (1H, s); MS (ES<sup>+</sup>) 442.02

[1271] 实施例6A: 4-(5-氨基-6-(3-苯基异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)苯基(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲酮(化合物IIA-3)

[1272] 合成路线



[1274] 使用方法IV-F步骤1-6制备化合物I IA-3。

[1275] 方法IV-F:

[1276] 步骤1: 5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺

[1277] 将(三甲基甲硅烷基)乙炔(1.845g, 2.655mL, 18.78mmol)滴加到3,5-二溴吡嗪-2-胺(5g, 19.77mmol)、三乙胺(10.00g, 13.77mL, 98.85mmol)、碘化铜(I)(451.7mg, 2.372mmol)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1.142g, 0.9885mmol)在DMF(25.00mL)中的溶液中, 将得到的溶液在RT搅拌30分钟。用EtOAc和水稀释该反应混合物, 分离各层。再EtOAc用萃取水层, 用水洗

涤合并的有机层,干燥(MgSO<sub>4</sub>),真空浓缩。通过柱色谱法纯化残余物,用15%EtOAc/石油醚洗脱,得到产物,为黄色固体(3.99g,75%收率)。<sup>1</sup>H NMR(400.0MHz,DMSO) d 0.30(9H,s), 8.06(1H, s);MS(ES<sup>+</sup>) 271.82

[1278] 步骤2:N-叔丁氧羰基-N-[5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1279] 将5-溴-3-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)吡嗪-2-胺(2.85g, 10.55mmol)溶于DCM(89.06mL),用BOC酸酐(6.908g,7.272mL, 31.65mmol)、然后使用DMAP(128.9mg, 1.055mmol)处理。将该反应体系在环境温度搅拌2小时,然后用DCM和NaHCO<sub>3</sub>稀释,分离各层。再用DCM萃取水层,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤,真空浓缩。通过柱色谱法纯化得到的残余物,用二氯甲烷洗脱,得到期望的产物,为无色油状物(4.95g,99%收率)。<sup>1</sup>H NMR(400.0MHz,DMSO) d 0.27(9H,s), 1.42(18H,s), 8.50(1H,s);MS(ES<sup>+</sup>) 472.09

[1280] 步骤3:N-(5-溴-3-乙炔基-吡嗪-2-基)-N-叔丁氧羰基-氨基甲酸叔丁酯

[1281] 将碳酸钠(918.5μL,2M,1.837mmol)加入到N-[5-溴-3-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)吡嗪-2-基]-N-叔丁氧羰基-氨基甲酸叔丁酯(720mg,1.531mmol)在DMF(2mL)中的溶液中,将得到的溶液在90℃加热20分钟。将该反应混合物冷却至RT,用EtOAc和水稀释,分离各层。再用EtOAc萃取水层,用水洗涤合并的有机层,干燥(MgSO<sub>4</sub>),真空浓缩,得到产物,为黄色固体(574mg,94%收率)。<sup>1</sup>H NMR(400.0MHz,DMSO) d 1.43(18H,s), 3.53(1H,s), 8.55(1H,s);MS(ES<sup>+</sup>) 400.03

[1282] 步骤4:N-[5-溴-3-(3-苯基异噁唑-5-基)吡嗪-2-基]-N-叔丁氧羰基-氨基甲酸叔丁酯

[1283] 将三乙胺(50.82mg,70.00μL,0.5022mmol)加入到N-(5-溴-3-乙炔基-吡嗪-2-基)-N-叔丁氧羰基-氨基甲酸叔丁酯(200mg, 0.5022mmol)和N-羟基亚氨苄基氯(78.13mg, 0.5022mmol)在THF(16.00mL)中的溶液中,将该反应混合物在RT搅拌1小时。此时,将该反应混合物在回流状态下加热3小时,冷却至RT,真空浓缩。通过柱色谱法纯化残余物,用10%EtOAc/石油醚洗脱,得到产物,为无色油状物,静置时结晶(182mg,70%收率)。<sup>1</sup>H NMR(400.0MHz,DMSO) d 1.41(18H,s), 7.37(1H,s), 7.52(3H,m), 7.90(2H,m), 8.68(1H, s);MS(ES<sup>+</sup>) 519.05

[1284] 步骤5:4-(5-(双(叔丁氧羰基)氨基)-6-(3-苯基异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)苯甲酸

[1285] 将N-[5-溴-3-(3-苯基异噁唑-5-基)吡嗪-2-基]-N-叔丁氧羰基-氨基甲酸叔丁酯(184mg,0.3379mmol)、4-二羟硼基苯甲酸(56.07mg, 0.3379mmol)和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(71.63mg, 0.6758mmol)混悬于MeCN(2.896mL)/水(2.896mL),给该混合物脱气(x5),用Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(39.05mg, 0.03379mmol)处理。再给该反应体系脱气,在110℃在微波中加热30分钟。将该反应混合物浓缩至其原始体积的一半,用DCM洗涤。用(2M HCl)将水相酸化至pH 4,收集得到的沉淀,用水洗涤,真空干燥(120mg, 99%收率)。MS(ES<sup>+</sup>) 359.12

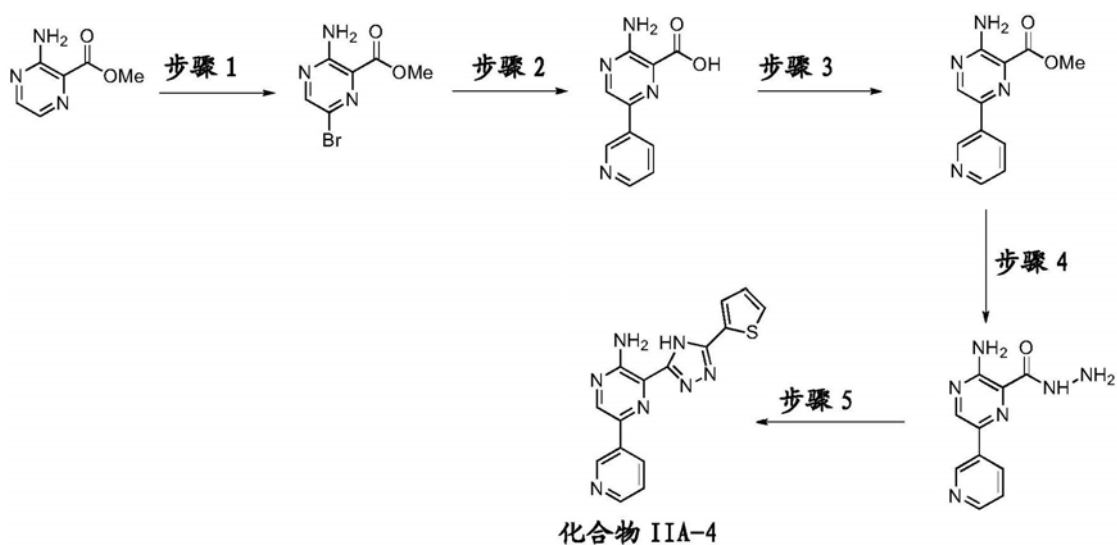
[1286] 步骤6:4-(5-氨基-6-(3-苯基异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)苯基(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲酮

[1287] 向4-[5-氨基-6-(3-苯基异噁唑-5-基)吡嗪-2-基]苯甲酸(120mg, 0.3349mmol)、CDI(108.6mg,0.6698mmol)、DIPEA(129.9mg,175.1 μL,1.005mmol)、DMAP(4.091mg, 0.03349mmol)在DMSO(2.054mL)中的溶液中加入1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯

(201.3mg, 1.005mmol), 将得到的溶液在RT搅拌3小时。此时加入水, 用EtOAc 萃取水层, 干燥合并的有机层(MgSO<sub>4</sub>), 真空浓缩。将得到的残余物溶于DCM (3.000mL), 用TFA (763.7mg, 516.0μL, 6.698mmol) 处理, 将该混合物在RT搅拌过夜。真空浓缩该混合物, 将残余物溶于二氯甲烷 (5mL), 用NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤。干燥有机层(MgSO<sub>4</sub>), 真空浓缩, 通过反相制备型HPLC 纯化[Waters Sunfire C18, 10mM, **100Å** 柱, 梯度 10%-95%B (溶剂A: 0.05% TFA的水溶液; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN), 16分钟内, 25mL/min]。收集级分, 冷冻干燥, 得到标题化合物, 为黄色固体 (68.7mg, 37% 收率)。<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 1.95 (2H, m), 3.25-3.96 (8H, m 部分被水峰隐藏), 7.08 (2H, br s), 7.54-7.61 (5H, m), 7.78 (1H, s), 8.03-8.05 (2H, m), 8.19 (2H, m), 8.72 (2H, br s), 8.89 (1H, s); MS (ES<sup>+</sup>) 441.21

[1288] 实施例7: 5-(吡啶-3-基)-3-(5-(噻吩-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡嗪-2-胺 (化合物IIIA-4)

[1289] 合成路线



[1291] 使用方法IV-G步骤1-5制备化合物IIIA-4。

[1292] 方法IV-G:

[1293] 步骤1: 3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酸甲酯

[1294] 将3-氨基吡嗪-2-甲酸甲酯 (8.35g, 54.53mmol) 和N-溴-琥珀酰亚胺 (9.705g, 54.53mmol) 的混合物在MeCN (100mL) 中在室温搅拌16小时。过滤得到沉淀, 用MeCN洗涤, 真空干燥, 得到期望的产物, 为黄色固体 (11.68g, 92%)。<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 3.85 (3H, s), 7.55 (2H, br s), 8.42 (1H, s); MS (ES<sup>+</sup>) 233.78

[1295] 步骤2: 3-氨基-6-(吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酸

[1296] 将在DME (100mL) 中的3-氨基-6-溴-吡嗪-2-甲酸甲酯 (8g, 34.48mmol)、二乙基-(3-吡啶基) 硼烷 (6.084g, 41.38mmol)、二氯钼、三苯基膦 (1.210g, 1.724mmol)、碳酸钠 (51.70mL, 2M, 103.4mmol) 在80℃加热16小时。冷却该反应混合物, 用EtOAc处理, 通过过滤分离得到的沉淀。将水加入到固体中, 然后加热该混悬液, 热滤, 然后冷却该溶液, 然后酸化 (AcOH) 至约pH 5。收集沉淀, 用MeOH洗涤, 真空干燥 (6.23g, 84% 收率)。<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 7.47 (1H, m), 7.60 (2H, br s), 8.42-8.57 (2H, m), 8.97 (1H, s), 9.26 (1H, m); MS (ES<sup>+</sup>) 216.89

[1297] 步骤3:3-氨基-6-(吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酸甲酯

[1298] 向在MeOH (50mL) 中的3-氨基-6-(3-吡啶基)吡嗪-2-甲酸 (2g, 9.251mmol) 中加入浓H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (907.3mg, 493.1μL, 9.251mmol), 将该混合物加热至回流2小时。真空除去溶剂, 用Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液中和该混合物, 通过过滤收集得到的固体, 干燥, 得到期望的产物 (2.08g, 97% 收率)。MS (ES<sup>+</sup>) 231.87

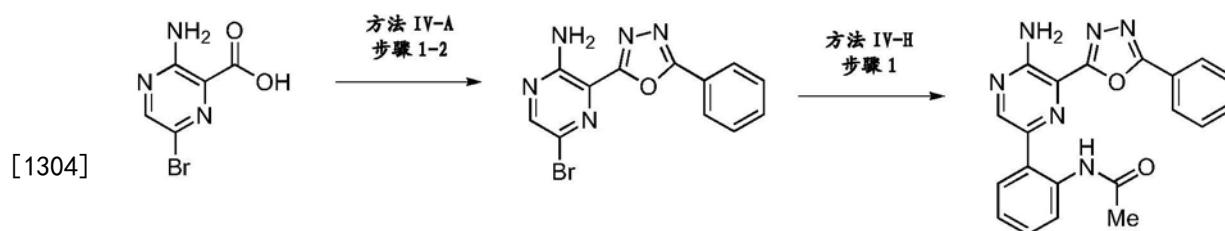
[1299] 步骤4:3-氨基-6-(吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺

[1300] 将3-氨基-6-(3-吡啶基)吡嗪-2-甲酸甲酯 (2g, 8.687mmol) 在肼 (1.392g, 1.363mL, 43.43mmol) 中与加入的少量MeOH (5mL) 一起在 80℃加热2小时。用水处理该反应体系, 通过过滤收集产物, 用家产能洗涤, 干燥, 得到期望的产物, 为棕色固体 (1.17g, 58% 收率)。<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) d 7.43 (1H, m), 7.47 (2H, br s), 8.54 (2H, m), 8.90 (1H, s), 9.38 (1H, m), 10.16 (1H, br s); MS (ES<sup>+</sup>) 231.96

[1301] 步骤5:5-(吡啶-3-基)-3-(5-(噻吩-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡嗪-2-胺

[1302] 将3-氨基-6-(3-吡啶基)吡嗪-2-甲酰胺 (40mg, 0.173mmol)、噻吩-2-甲脒 (21.92mg, 0.173mmol) 和乙醇钠 (11.82mg, 0.173mmol) 加入到微波小瓶中。然后加入DMF (1mL), 密封小瓶, 在微波中在160℃加热40分钟。过滤该反应混合物, 通过反相制备型HPLC 纯化[Waters Sunfire C18, 10mM, 100Å 柱, 梯度10%-95%B (溶剂A:0.05% TFA的水溶液; 溶剂B:CH<sub>3</sub>CN), 16分钟内, 25mL/min]。收集级分, 冷冻干燥, 得到标题化合物 (23.4mg, 31% 收率)。<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d 14.96 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.84 (d, J=6.1Hz, 1H), 8.69 (dd, J=1.2, 4.9Hz, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.81 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H) 和7.22 (dd, J=3.8, 4.8Hz, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 323.10

[1303] 实施例8A:N-(2-(5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)苯基)乙酰胺 (化合物IA-267)



化合物 IA-267

[1305] 使用方法IV-A步骤1-2、然后使用方法IV-H步骤1制备化合物 IA-267。

[1306] 方法II-H:步骤1:N-(2-(5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)苯基)乙酰胺

[1307] 将5-溴-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺 (100mg, 0.31mmol)、2-乙酰氨基苯基硼酸 (56.25mg, 0.31mmol)、四(三苯基膦)钯 (18.17mg, 0.015mmol) 和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (471μL, 2M水溶液) 的水溶液加入到10mL微波小瓶中。然后加入二噁烷 (3mL), 密封小瓶。将该反应混合物在微波中在150℃加热30min。此时加入甲醇, 过滤该反应混合物。然后用水 (5mL) 和MeOH (5mL) 洗涤固体, 真空干燥, 得到产物 (31.0mg, 28% 收率); <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) d 2.04 (s, 3H), 7.26 (t, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.69-7.67 (m, 4H), 7.80 (d, 2H), 8.15-8.13 (m, 3H), 8.73 (s, 1H) 和10.76 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 373.0

[1308] 使用与上述对化合物IA-267所述的方法制备全部下列化合物。

[1309] 化合物IA-75 <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) 3.25 (s, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.63 (dd, 2H), 7.74 (t, 3H), 7.90 (dd, 1H), 8.09 (dd, 2H), 8.40 (dd, 1H), 8.54 (t, 1H) 和9.00 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 394.0

[1310] 化合物IA-89 5-(4-甲基磺酰基苯基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺; MS (ES<sup>+</sup>) 393.0

[1311] 化合物IA-93 5-(1-萘基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺; MS (ES<sup>+</sup>) 365.0

[1312] 化合物IA-94 5-(2-(二甲基氨基)苯基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺; MS (ES<sup>+</sup>) 359.0

[1313] 化合物IA-96 3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-[3-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-胺; MS (ES<sup>+</sup>) 384.0

[1314] 化合物IA-100 3-[5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]苯甲酰胺; MS (ES<sup>+</sup>) 359.0

[1315] 化合物IA-104 3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(3-噻吩基)吡嗪-2-胺; MS (ES<sup>+</sup>) 322.0

[1316] 化合物IA-105 2-[5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]苯甲酸甲酯; <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) d 3.61 (s, 3H), 7.56 (m, 1H), 7.65-7.72 (m, 7H), 7.87 (d, 1H), 8.16 (m, 2H) 和8.72 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 374.0

[1317] 化合物IA-110 1-[4-[5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]苯基]乙酮; MS (ES<sup>+</sup>) 358.0

[1318] 化合物IA-116 5-(4-异丙基磺酰基苯基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺; <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) d 1.20 (d, 6H), 3.47 (t, 1H), 7.66-7.72 (m, 3H), 7.98 (d, 4H), 8.17-8.19 (m, 2H), 8.40 (dd, 2H) 和9.60 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 422.0

[1319] 化合物IA-118 5-(2-((二甲基氨基)甲基)苯基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺; MS (ES<sup>+</sup>) 373.0

[1320] 化合物IA-125 5-[2-(甲氧基甲基)苯基]-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺; MS (ES<sup>+</sup>) 360.0

[1321] 化合物IA-137 2-[2-[5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]苯基]乙醇; <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) d 2.89 (t, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 7.32-7.43 (m, 3H), 7.47-7.49 (m, 1H), 7.61-7.69 (m, 5H), 8.13-8.16 (m, 2H) 和8.49 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 360.0

[1322] 化合物IA-141 5-(4-吡啶基)-3-[5-(2-噻吩基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺; <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) d 7.22 (t, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.80-7.82 (m, 1H), 8.04-8.09 (m, 4H), 8.70 (dd, 2H) 和9.08 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 323.1

[1323] 化合物IA-144N-[3-[5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]苯基]甲磺酰胺; MS (ES<sup>+</sup>) 408.0

[1324] 化合物IA-149 5-(4-乙基磺酰基苯基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺; MS (ES<sup>+</sup>) 408.0

[1325] 化合物IA-150 3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-[3-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-胺;MS (ES<sup>+</sup>) 400.0

[1326] 化合物IA-169 5-[4-(2-二甲基氨基乙基磺酰基)苯基]-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 2.81 (s, 6H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.89-3.93 (m, 2H), 7.68-7.73 (m, 3H), 7.90 (br s, 2H), 8.07 (d, 2H), 8.17-8.19 (m, 2H), 8.45 (d, 2H) 和9.10 (s, 1H) ppm;MS (ES<sup>+</sup>) 451.0

[1327] 化合物IA-170 5-(3-呋喃基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺;MS (ES<sup>+</sup>) 306.0

[1328] 化合物IA-174 3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-[2-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-胺;MS (ES<sup>+</sup>) 384.0

[1329] 化合物IA-176 5-(2-溴苯基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺;MS (ES<sup>+</sup>) 393.0

[1330] 化合物IA-182 5-(间-甲苯基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺;MS (ES<sup>+</sup>) 330.0

[1331] 化合物IA-190 5-(2-甲基磺酰基苯基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺;MS (ES<sup>+</sup>) 394.0

[1332] 化合物IA-197 3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-[4-(4-哌啶基磺酰基)苯基]吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.76-1.70 (m, 2H), 2.08 (d, 2H), 2.89 (d, 2H), 3.37 (d, 2H), 3.66 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.44 (d, 2H), 8.63 (s, 1H) 和9.08 (s, 1H) ppm;MS (ES<sup>+</sup>) 463.0

[1333] 化合物IA-202 [3-[5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]苯基]甲醇;MS (ES<sup>+</sup>) 346.0

[1334] 化合物IA-210 5-(1-乙基吡唑-4-基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺;MS (ES<sup>+</sup>) 334.0

[1335] 化合物IA-216 3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(8-喹啉基)吡嗪-2-胺;<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 7.63-7.71 (m, 4H), 7.82 (t, 3H), 8.10-8.15 (m, 3H), 8.26 (m, 1H), 8.53 (m, 1H), 9.01 (dd, 1H) 和9.14 (s, 1H) ppm;MS (ES<sup>+</sup>) 366.023

[1336] 化合物IA-218 4-[5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]苯甲酰胺;MS (ES<sup>+</sup>) 359.0

[1337] 化合物IA-221 2-[2-[5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]苯基]乙腈;MS (ES<sup>+</sup>) 355.0

[1338] 化合物IA-230 5-(2-甲基硫烷基苯基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺;MS (ES<sup>+</sup>) 362.0

[1339] 化合物IA-241 5-(2-甲基亚磺酰基苯基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺;MS (ES<sup>+</sup>) 378.0

[1340] 化合物IA-244 2-[5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺;MS (ES<sup>+</sup>) 387.0

[1341] 化合物IA-247N-[4-[5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]苯基]乙酰胺;MS (ES<sup>+</sup>) 373.0

[1342] 化合物IA-249 1-[3-[5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]苯基]乙酮;  $^1\text{H}$  NMR (400.0MHz, DMSO)  $\delta$  2.70 (s, 3H), 7.67-7.71 (m, 4H), 8.00-8.02 (m, 1H), 8.17 (dd, 2H), 8.39 (d, 1H), 8.64 (d, 1H) 和 9.05 (s, 1H) ppm; MS ( $\text{ES}^+$ ) 358.0

[1343] 化合物IA-252 3-[5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]苄腈; MS ( $\text{ES}^+$ ) 341.0

[1344] 化合物IA-253 3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(2-乙烯基苯基)吡嗪-2-胺; MS ( $\text{ES}^+$ ) 342.0

[1345] 化合物IA-259 5-(苯并噻吩-7-基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺; MS ( $\text{ES}^+$ ) 371.0

[1346] 化合物IA-260 3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(5-喹啉基)吡嗪-2-胺; MS ( $\text{ES}^+$ ) 366.0

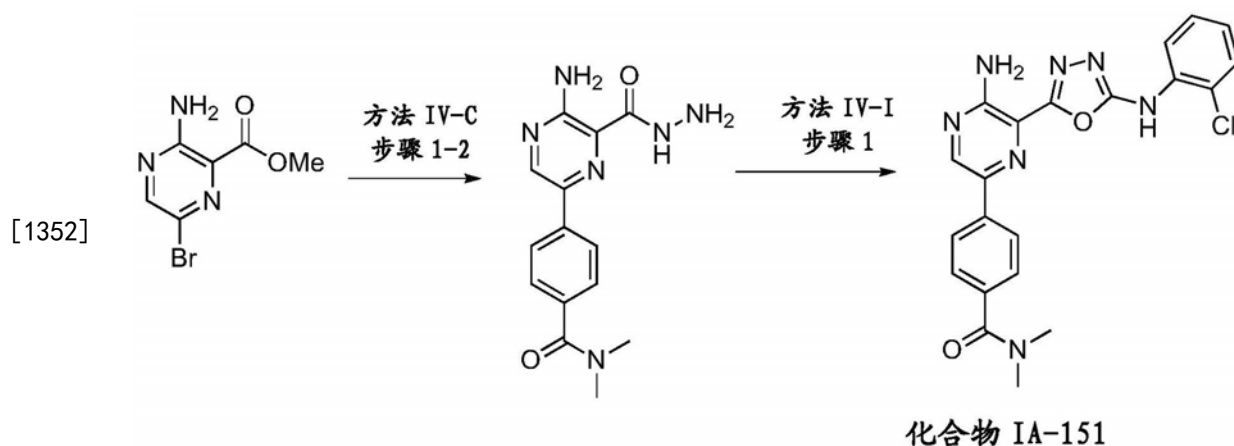
[1347] 化合物IA-266 2-[2-[5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]苯基]乙酰胺;  $^1\text{H}$  NMR (400.0MHz, DMSO)  $\delta$  3.64 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.40 (dd, 4H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.67 (dd, 4H), 8.12 (d, 2H) 和 8.49 (s, 1H) ppm; MS ( $\text{ES}^+$ ) 373.0

[1348] 化合物IA-271 3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(2-哌嗪-1-基-4-吡啶基)吡嗪-2-胺; MS ( $\text{ES}^+$ ) 400.0

[1349] 化合物IA-274 5-(4-甲基亚磺酰基苯基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺  $^1\text{H}$  NMR (400.0MHz, DMSO)  $\delta$  2.81 (s, 3H), 7.69 (d, 3H), 7.83 (d, 3H), 8.16-8.19 (m, 2H), 8.30-8.33 (m, 2H) 和 9.02 (s, 1H) ppm; MS ( $\text{ES}^+$ ) 377.0

[1350] 实施例9A: 4-[5-氨基-6-[5-(2-氯苯胺基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺 (化合物IA-151)

[1351] 合成路线



[1353] 使用方法IV-C步骤1-2、然后使用方法IV-I步骤1制备化合物 IA-151。

[1354] 方法IV-I

[1355] 步骤1: 4-[5-氨基-6-[5-(2-氯苯胺基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺

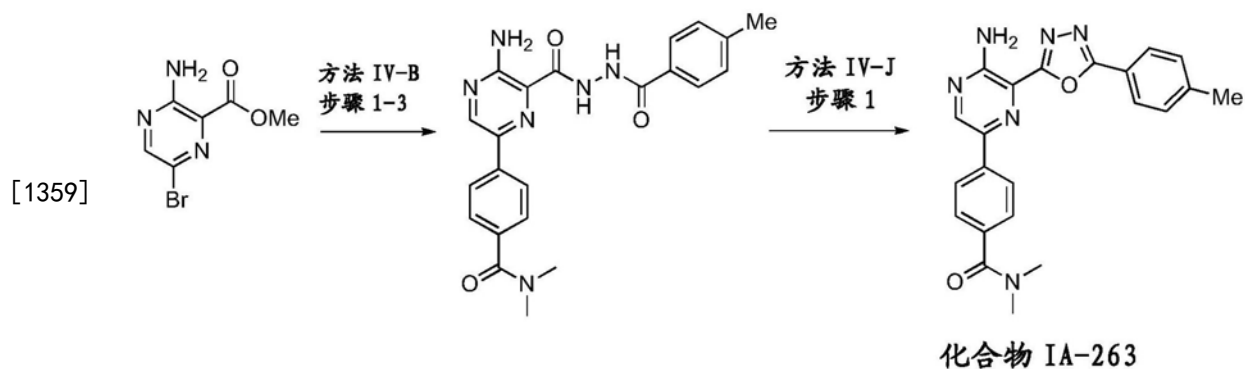
[1356] 将2-氯苯胺 (31.85mg, 41.15 $\mu\text{L}$ , 0.2497mmol) 在二氯甲烷 (2mL) 中的溶液缓慢滴加到1,1'-硫羰基二咪唑 (53.39mg, 0.2996mmol) 在二氯甲烷 (1.5mL) 中的溶液中, 将得到的溶液在室温搅拌1h。再加入 1,1'-硫羰基二咪唑 (8.9mg, 0.05mmol), 将该反应混合物在室



温搅拌过夜。用水稀释该反应混合物,用二氯甲烷(3x 5mL)萃取。用MgSO<sub>4</sub>干燥有机萃取物,过滤,蒸发至干,得到黄色固体。将该固体再溶于二氯甲烷(1.5mL),加入4-[5-氨基-6-(肼羰基)吡嗪-2-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺(75mg,0.2497mmol),将该反应混合物在室温搅拌48h。蒸发该反应混合物至干,然后与EtOAc/汽油/乙醚一起研磨,得到黄色固体4-[5-氨基-6-[[2-(2-氯苯基)氨基硫代甲酰基氨基]氨基甲酰基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺。将其再溶于二氯甲烷(1.5mL),加入EDC(71.81mg,0.3746mmol),将得到的溶液在40℃加热3h。将该反应混合物冷却至室温,真空浓缩,将该固体与EtOAc和石油醚一起研磨,得到产物,为黄色固体(28.9mg,26%收率);<sup>1</sup>H NMR(400.0MHz, DMSO) δ 2.96(s,3H), 3.01(s,3H), 7.15-7.25(m,1H), 7.40-7.49(m, 1H), 7.53(d,3H), 7.70(br s,2H), 8.11(d,3H), 8.89(s, 1H)和 10.45(s,1H) ppm;MS(ES<sup>+</sup>) 436.11

[1357] 实施例10A:4-[5-氨基-6-[5-(对-甲苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺(化合物IA-263)

[1358] 合成路线



[1360] 使用方法IV-B步骤1-2、然后使用方法IV-J步骤1制备化合物 IA-263。

[1361] 方法IV-J

[1362] 步骤1:4-[5-氨基-6-[5-(对-甲苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺

[1363] 将4-[5-氨基-6-[[4-(4-甲基苯甲酰基)氨基]氨基甲酰基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺(90mg,0.2151mmol)和POCl<sub>3</sub>(3.298g, 2.005mL,21.51mmol)的溶液在110℃加热2h。此后,将该反应混合物冷却至室温,加入冰。一旦冰全部融化,则用二氯甲烷(3x 5mL)萃取该反应混合物,用MgSO<sub>4</sub>干燥合并的有机层,真空浓缩。通过反相制备型HPLC纯化残余物[Waters Sunfire C18,10mM, **100Å**柱,梯度 10%-95%B(溶剂A:0.05%TFA的水溶液;溶剂B:CH<sub>3</sub>CN),16分钟内, 25mL/min]。合并产物级分,冻干,得到产物,为黄色固体(21.2mg,20%收率);<sup>1</sup>H NMR(400.0MHz,DMSO) δ 2.22(s,3H), 2.75(m,6H), 7.26(m, 2H), 7.32(m,2H), 7.58(br s,2H), 7.83(m,2H), 7.95(m,2H)和 8.77(1H,s);MS(ES<sup>+</sup>) 401.15

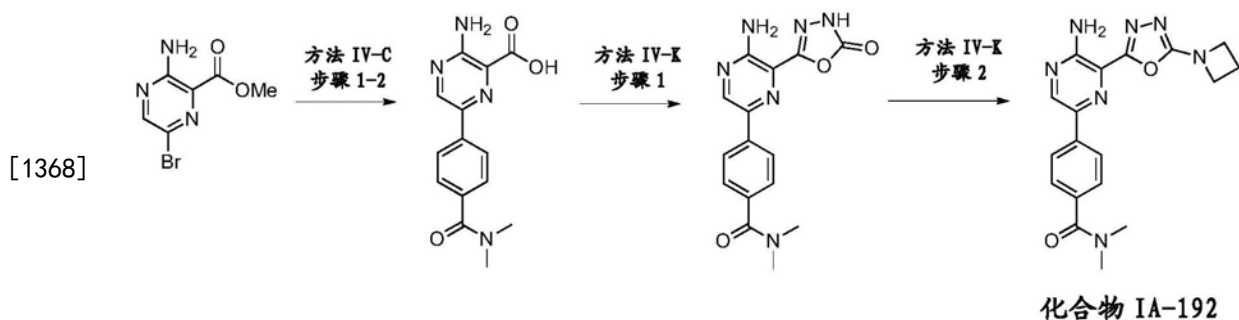
[1364] 使用与上述对化合物IA-263所述的方法制备全部下列化合物。

[1365] 化合物IA-135 4-[5-氨基-6-[5-(1-甲基吡咯-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺<sup>1</sup>H NMR(400.0MHz, DMSO) δ 2.97(m,6H), 4.06(s,3H), 6.30(m,1H), 7.03(m,1H), 7.26(m,1H), 7.53-7.55(m,2H), 7.77(br s,2H), 8.15(m,2H)和 8.97(1H,s) ppm;MS(ES<sup>+</sup>) 390.14

[1366] 实施例11A:4-[5-氨基-6-[5-(氮杂环丁烷-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-

基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺(化合物IA-192)

[1367] 合成路线



[1369] 使用方法IV-C步骤1-2、然后使用方法IV-K步骤1-2制备化合物IA-192。

[1370] 方法IV-K

[1371] 步骤1: 4-(5-氨基-6-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1372] 在氮气气氛中将DIPEA (86.08mg, 116.0μL, 0.6660mmol) 加入到 4-(5-氨基-6-(肼羰基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺 (100mg, 0.3330mmol) 在DCM (6.500mL) 中的溶液中。然后向搅拌的溶液中滴加三光气 (39.53mg, 0.1332mmol) 在DCM (100.0μL) 中的溶液。将该反应混合物在室温搅拌2h。过滤该反应混合物, 真空干燥得到的固体, 得到产物 (106.6mg, 98% 收率); <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 2.96 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 7.33 (br s, 2H), 7.52 (d, 2H), 8.09 (d, 2H), 8.89 (s, 1H) 和12.98 (br s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 327.12

[1373] 步骤2: 4-[5-氨基-6-[5-(氮杂环丁烷-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺

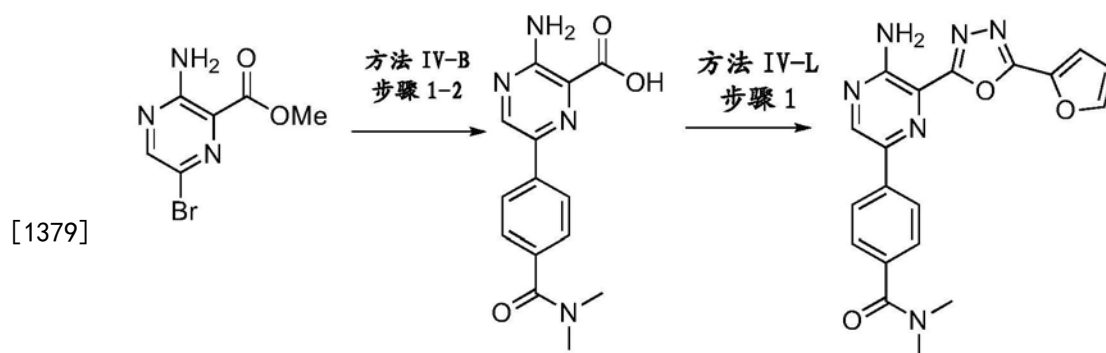
[1374] 将DIPEA (38.44mg, 51.81μL, 0.2974mmol)、氮杂环丁烷 (8.490mg, 0.1487mmol) 和溴(三吡咯烷-1-基)磷六氟磷酸盐 (76.27mg, 0.1636mmol) 加入到4-(5-氨基-6-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺 (50mg, 0.1487mmol) 在DMF (485.1μL) 中的溶液中, 将得到的溶液在室温搅拌2h。过滤该反应混合物, 通过制备型HPLC纯化[Waters Sunfire C18, 10mM, **100Å** 柱, 梯度10%-95%B (溶剂A: 0.05% TFA的水溶液; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN), 16 分钟内, 25mL/min]。真空浓缩产物级分, 与二氯甲烷/乙醚一起研磨, 得到产物 (8.6mg, 15% 收率); <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 2.96 (s, 3H), 3.00 (s, 6H), 4.25 (t, 4H), 7.52 (dd, 2H), 7.65 (br s, 1H), 8.04-8.06 (m, 2H) 和8.83 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 366.21

[1375] 使用与上述对化合物IA-192所述的方法制备全部下列化合物。

[1376] 化合物IA-250 4-[5-氨基-6-[5-(N-甲基苯胺基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺; MS (ES<sup>+</sup>) 416.18

[1377] 实施例12A: 4-[5-氨基-6-[5-(2-呋喃基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺(化合物IA-115)

[1378] 合成路线



### 化合物 IA-115

[1380] 使用方法IV-B步骤1-2、然后使用方法IV-L步骤1制备化合物 IA-115。

[1381] 方法IV-L

[1382] 步骤1: 4-[5-氨基-6-[5-(2-呋喃基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺

[1383] 在室温将二溴(三苯基)磷烷加入到3-氨基-6-[4-(二甲基氨基甲酰基)苯基]吡嗪-2-甲酸(100mg, 0.35mmol)和呋喃2-甲酰肼(44.1mg, 0.35mmol)在乙腈(3.0mL)中的溶液中。观察到亮黄色溶液。将得到的溶液在室温搅拌30min。此后,滴加DIPEA(304μL, 1.75mmol),将该反应混合物在室温搅拌30min。过滤该反应混合物,得到黄色固体。将该固体通过制备型HPLC纯化[Waters Sunfire C18, 10mM, 100Å柱, 梯度10%-95%B(溶剂A: 0.05%TFA的水溶液; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN), 16分钟内, 25mL/min]。冷冻干燥产物级分,得到产物,为黄色固体(67.6mg, 51%收率); <sup>1</sup>H NMR(400.0MHz, DMSO) δ 2.97(m, 6H), 6.87(m, 1H), 7.54-7.56(m, 3H), 7.57(br s, 2H), 8.15(m, 3H)和8.98(1H, s) ppm; MS(ES<sup>+</sup>) 377.17

[1384] 使用与上述对化合物IA-115所述类似的方法制备全部下列化合物。

[1385] 化合物IA-71 4-[5-氨基-6-[5-(邻-甲苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺 <sup>1</sup>H NMR(400.0MHz, DMSO) δ 2.74(s, 3H), 2.98(m, 6H), 7.48-7.62(m, 5H), 7.80(br s, 2H), 8.07(m, 1H), 8.15(m, 2H)和8.99(1H, s) ppm; MS(ES<sup>+</sup>) 401.21

[1386] 化合物IA-87 4-[5-氨基-6-[5-(4-羟基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺 <sup>1</sup>H NMR(400.0MHz, DMSO) δ 2.98(m, 6H), 7.04(m, 2H), 7.54(m, 2H), 7.76(br s, 2H), 8.01(m, 2H), 8.16(m, 2H), 8.97(s, 1H)和10.42(s, 1H) ppm; MS(ES<sup>+</sup>) 403.16

[1387] 化合物IA-101 4-[5-氨基-6-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺 <sup>1</sup>H NMR(400.0MHz, DMSO) δ 1.14-1.18(m, 2H), 1.22-1.25(m, 2H), 2.40(m, 1H), 3.01(m, 6H), 7.54(m, 2H), 7.68(br s, 2H), 8.10(m, 2H)和8.93(s, 1H) ppm; MS(ES<sup>+</sup>) 351.17

[1388] 化合物IA-157 4-[5-氨基-6-[5-(4-甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺 <sup>1</sup>H NMR(400.0MHz, DMSO) δ 2.98(m, 6H), 3.89(s, 3H), 7.22(m, 2H), 7.54(m, 2H), 7.76(br s, 2H), 8.10(m, 2H), 8.16(m, 2H)和8.98(s, 1H) ppm; MS(ES<sup>+</sup>) 417.18

[1389] 化合物IA-167 4-[5-氨基-6-[5-(3-甲基-2-噻吩基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-

2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺MS (ES<sup>+</sup>) 407.18

[1390] 化合物IA-205 4-[5-氨基-6-[5-(2-碘苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 2.96 (m, 6H), 7.43 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.81 (br s, 2H), 7.96 (m, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.20 (m, 1H) 和9.01 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 513.01

[1391] 化合物IA-237 4-[5-氨基-6-[5-(间-甲苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 2.53 (s, 3H), 3.05 (m, 6H), 7.57-7.65 (m, 4H), 7.84 (br s, 2H), 8.04 (m, 2H), 8.23 (m, 2H) 和9.05 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 401.2

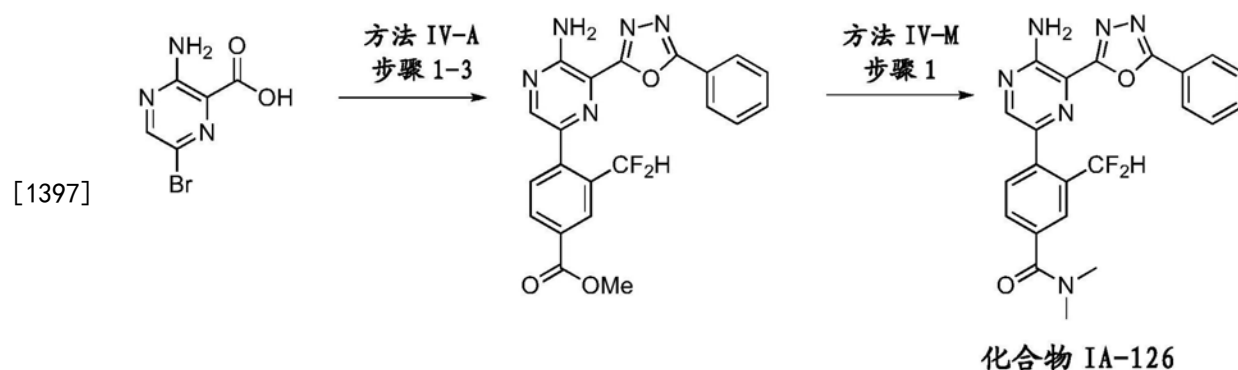
[1392] 化合物IA-242 4-[5-氨基-6-[5-(2-甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 2.97 (m, 6H), 3.97 (s, 3H), 7.19-7.23 (dt, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.77 (br s, 2H), 7.99 (dd, 1H), 8.14 (m, 2H) 和8.98 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 417.19

[1393] 化合物IA-245 4-[5-氨基-6-[5-(5-甲基-2-噻吩基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 2.60 (s, 3H), 2.98 (m, 6H), 7.08 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.74 (br s, 2H), 7.82 (m, 1H), 8.15 (m, 2H) 和8.97 (1H, s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 407.12

[1394] 化合物IA-262 4-[5-氨基-6-[5-(3-噻吩基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 2.98 (m, 6H), 7.53 (m, 2H), 7.75-7.77 (m, 3H), 7.89 (m, 1H), 8.17 (m, 2H), 8.57 (m, 1H) 和8.98 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 393.12

[1395] 实施例13A:4-[5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]-3-(二氟甲基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺(化合物IA-126)

[1396] 合成路线



[1398] 使用方法IV-A步骤1-3、然后使用方法IV-M步骤1制备化合物 IA-126。

[1399] 方法IV-M

[1400] 步骤1:4-[5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]-3-(二氟甲基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺

[1401] 将LiOH(495.9μL的1M水溶液,0.4959mmol)加入到4-[5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]-3-(二氟甲基)苯甲酸甲酯(70mg,0.1653mmol)在THF(5mL)和甲醇(2mL)中的混悬液中。将该反应混合物在室温搅拌4h,然后真空浓缩。通过添加1M HCl将残余物酸化至pH2。然后过滤形成的沉淀,用水、乙酸乙酯和乙醚洗涤。将固体溶于DMF(2mL),加入TBTU(79.63mg,0.2480mmol)和 DIPEA(64.09mg,86.37μL,0.4959mmol)、然后加

入N-甲基甲胺 (495.9 $\mu$ L, 1M, 0.4959mmol) 的THF溶液。将得到的混合物在室温搅拌2h, 用乙酸乙酯 (5mL) 稀释, 用水 (2x 5mL) 洗涤, 真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化[Waters Sunfire C18, 10mM, **100Å** 柱, 梯度10%-95%B (溶剂A: 0.05% TFA的水溶液; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN), 16分钟内, 25mL/min]。冷冻干燥产物级分, 得到产物, 为固体 (29.6mg, 40% 收率); <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO)  $\delta$  3.0 (d, 6H), 7.6-7.7 (m, 4H), 7.82 (s, 1H), 7.9 (d, 2H), 8.15-8.18 (m, 2H) 和8.7 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 437.2

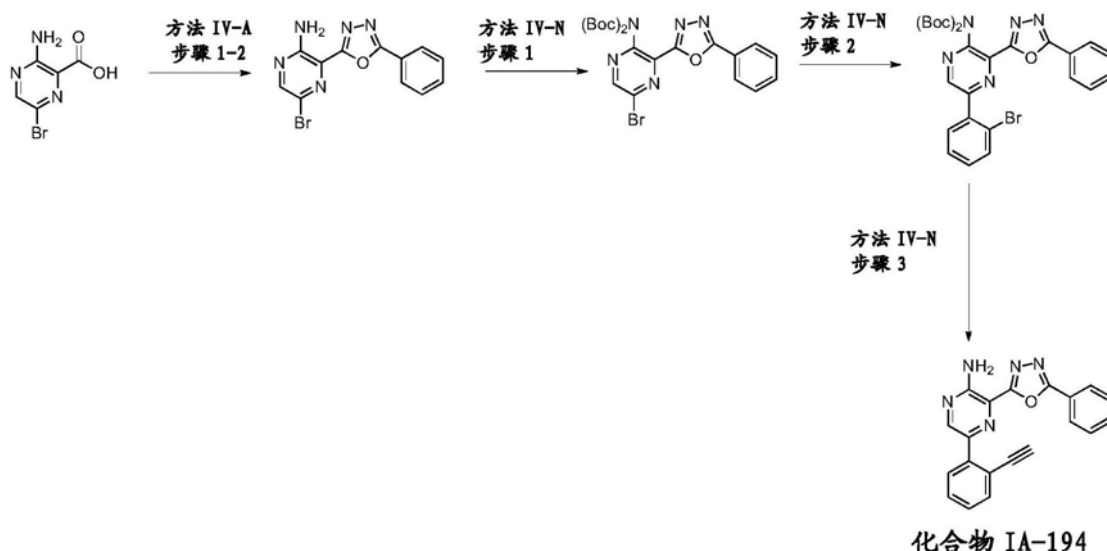
[1402] 使用与上述对化合物IA-126所述类似的方法制备全部下列化合物。

[1403] 化合物IA-148 4-[5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]-3-(2-氟乙烯基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺 <sup>1</sup>H NMR (400.0 MHz, DMSO)  $\delta$  3.05 (d, 6H), 6.15 (dd, 0.5H), 6.85-6.95 (m, 1H), 7.1 (d, 0.25H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.6-7.7 (m, 5H), 7.8 (br s, 2H), 8.1-8.15 (m, 2H) 和8.45-8.48 (m, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 431.2

[1404] 化合物IA-161 4-[5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-3-噁唑-5-基-苯甲酰胺 <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO)  $\delta$  3.02 (d, 6H), 7.6-7.75 (m, 4H), 7.75-7.8 (m, 3H), 8.1 (d, 2H), 8.19 (s, 1H) 和8.19 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 454.1

[1405] 实施例14A: 5-(2-乙炔基苯基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基) 吡嗪-2-胺 (化合物IA-194)

[1406] 合成路线



[1408] 使用方法IV-A步骤1-2、然后使用方法IV-N步骤1-3制备化合物IA-194。

[1409] 方法IV-N

[1410] 步骤1: 5-溴-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基氨基二碳酸二叔丁酯

[1411] 将5-溴-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺 (4g, 12.57mmol) 混悬于DCM (59.76mL), 加入THF (59.76mL) 和DMAP (153.6mg, 1.257mmol), 分部分加入二碳酸二叔丁酯 (8.230g, 8.663mL, 37.71mmol), 将该反应体系在室温搅拌过夜。减压浓缩该反应混合物, 通过硅胶柱色谱法纯化, 用10-20% EtAc/汽油洗脱, 得到产物, 为霜色固体 (5.72g, 88% 收率); <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO)  $\delta$  1.29 (s, 18H), 7.69 (d, 3H), 8.13 (d, 2H) 和9.17 (s, 1H) ppm

[1412] 步骤2: 叔丁基-5-(2-溴苯基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基) 吡嗪-2-基 (叔丁氧羰基) 氨基甲酸酯

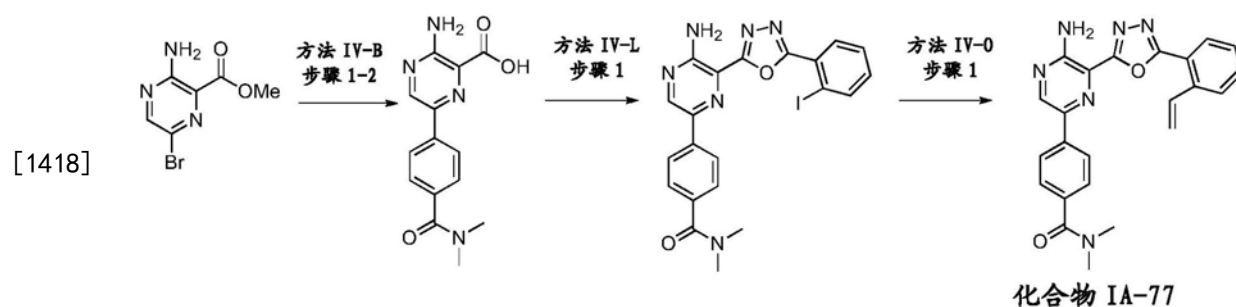
[1413] 将(2-溴苯基)硼酸(100mg, 0.4979mmol)、N-[5-溴-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]-N-叔丁氧羰基-氨基甲酸叔丁酯(258.1mg, 0.4979mmol)、碳酸钾(206.5mg, 1.494mmol)和三苯基膦钯(13.06mg, 11.54μL, 0.04979mmol)在DMF(3mL)中的混合物在50℃加热1h。将该反应混合物冷却至室温,通过Celite™垫过滤。用乙酸乙酯(1x 10mL)洗涤垫,用水(2x 10mL)和盐水(1x 10mL)洗涤合并的滤液,用MgSO<sub>4</sub>干燥,浓缩至得到产物,为固体,将其不经进一步纯化直接用于下一步。

[1414] 步骤3:5-(2-乙炔基苯基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺

[1415] 将N-[5-(2-溴苯基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]-N-叔丁氧羰基-氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.1682mmol)、碘化铜(9.612mg, 0.05047mmol)、二氯钯、三苯基膦(35.42mg, 0.05046mmol)、三乙胺(211.0μL, 1.514mmol)和乙炔基(三甲基)硅烷(85.58μL, 0.6056mmol)的混悬液在60℃在甲苯(10mL)中加热1h。将该反应混合物冷却至室温,通过Celite™垫过滤,真空浓缩滤液,得到油状物。通过硅胶柱色谱法纯化,用乙醚/石油醚作为洗脱剂洗脱,得到产物,为黄色油状物。将该在油状物溶于THF(2mL)、然后添加氟化四丁基铵(336.4μL, 1M, 0.3364mmol),将得到的溶液在室温搅拌1h。用乙酸乙酯(5mL)稀释该混合物,用水和盐水洗涤,真空浓缩,得到固体,将该固体溶于二氯甲烷(10mL),加入三氟乙酸(19.18mg, 12.96μL, 0.1682mmol)。将得到的混合物在室温搅拌1h,然后真空浓缩,得到油状物,将其通过制备型HPLC纯化[Waters Sunfire C18, 10mM, 100Å柱,梯度10%-95%B(溶剂A:0.05%TFA的水溶液;溶剂B: CH<sub>3</sub>CN),16分钟内,25mL/min]。冷冻干燥产物级分,得到产物,为固体(12.0mg, 24%收率);<sup>1</sup>H NMR(400.0MHz, MeOD) δ 2.77(s, 1H), 6.42-6.5(m, 1H), 6.55-6.62(m, 1H), 6.6-6.75(m, 4H), 6.82(d, 1H), 7.3(d, 1H)和7.83(s, 1H) ppm; MS(ES<sup>+</sup>) 340.1

[1416] 实施例15A:4-(5-氨基-6-(5-(2-乙炔基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(化合物IA-77)

[1417] 合成路线



[1419] 使用方法IV-B步骤1-2、然后使用方法IV-L步骤1、然后使用方法IV-0步骤1制备化合物IA-77。

[1420] 方法IV-0

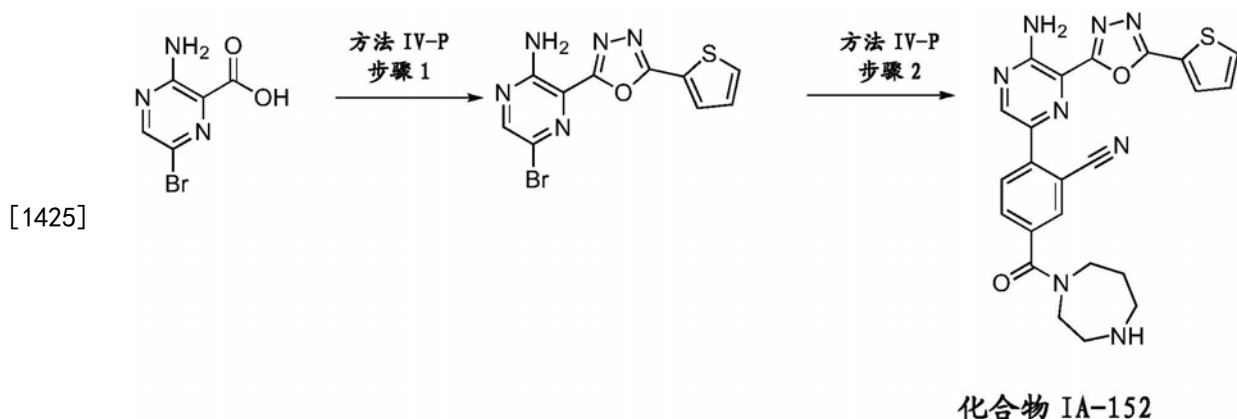
[1421] 步骤1:4-(5-氨基-6-(5-(2-乙炔基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1422] 给4-[5-氨基-6-[5-(2-碘苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺(100mg, 0.1952mmol)、三氟-乙炔基-硼钾(31.37mg, 0.2342mmol)、三乙胺(81.63μL, 0.5857mmol)和环戊-1,4-二烯-1-基(二苯基)膦、二氯甲烷、二氯钯、铁(31.88mg,

0.03904mmol) 在丙醇 (2.000mL) 中的溶液脱气, 充氮气 (3x), 将得到的溶液在 100℃ 加热 1h。将该反应混合物冷却至室温, 真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化, 用乙酸乙酯洗脱。合并产物级分, 真空浓缩, 得到产物, 为黄色固体 (43.1mg, 53% 收率); <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 2.97 (m, 6H), 5.51 (m, 1H), 5.98 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.58-7.70 (m, 3H), 7.78 (br s, 2H), 7.89 (m, 1H), 8.06 (m, 2H) 和 9.00 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 413.15

[1423] 实施例 16A: 2-(5-氨基-6-(5-(噻吩-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-5-(1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基)苄腈 (化合物 IA-152)

[1424] 合成路线



[1426] 使用方法 IV-P 步骤 1-2 制备化合物 IA-152。

[1427] 方法 IV-P

[1428] 步骤 1: 5-溴-3-(5-(噻吩-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺

[1429] 在室温将 3-氨基-6-溴-吡嗪-2-甲酸 (3.2g, 14.68mmol) 和噻吩-2-甲酰胺 (2.152g, 14.68mmol) 混悬于乙腈 (48.00mL), 加入二溴(三苯基)磷烷 (24.79g, 58.72mmol), 然后再加入乙腈 (16.00mL)。该反应混合物变成亮黄色, 在室温搅拌 1h。此后, 用冰浴冷却该反应混合物, 滴加 DIPEA (7.209g, 9.716mL, 55.78mmol)。将该反应混合物在冰浴至搅拌 1h, 然后再加入 DIPEA (2.277g, 3.069mL, 17.62mmol), 将该反应混合物保持搅拌 30min, 再加入 DIPEA (1.897g, 2.557mL, 14.68mmol)。将该反应混合物搅拌 1h, 然后过滤。用乙醚洗涤该固体, 分离, 然后与乙腈一起研磨, 用乙醚洗涤, 得到产物, 为黄色固体 (2.776g, 57% 收率); <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 7.35 (s, 1H), 7.80 (br s, 2H), 7.98 (m, 1H), 8.04 (m, 1H) 和 8.45 (s, 1H); MS (ES<sup>+</sup>) 326.04

[1430] 步骤 2: 2-(5-氨基-6-(5-(噻吩-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-5-(1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基)苄腈

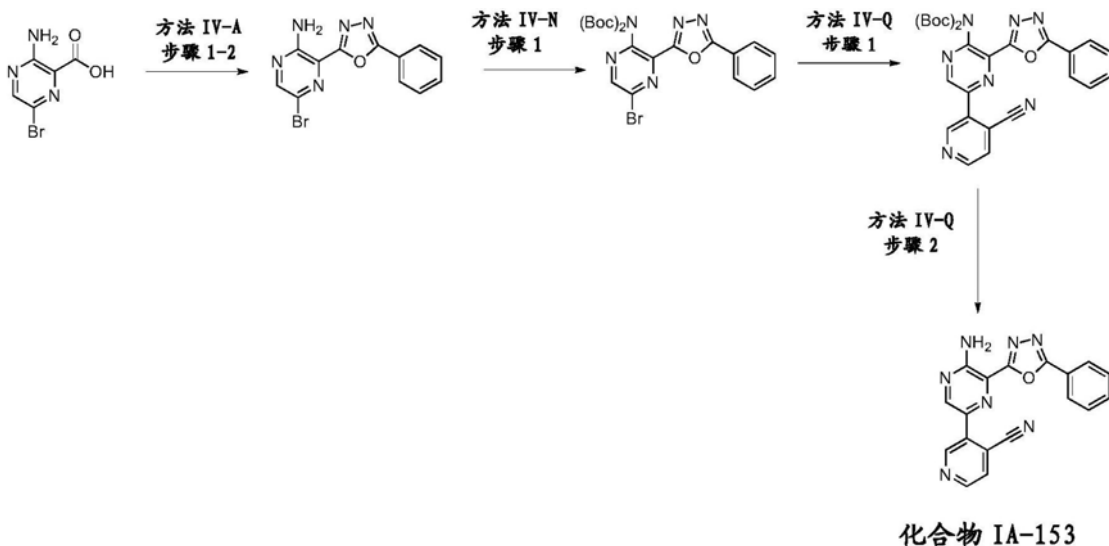
[1431] 将 4-(4-溴-3-氰基-苯甲酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (126.0mg, 0.3085mmol)、乙酸钾 (90.83mg, 0.9255mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (117.5mg, 0.4628mmol) 和 1-环戊-1,4-二烯基-二苯基-膦、二氯甲烷、二氯钨、铁 (25.19mg, 0.03085mmol) 在二噁烷 (3mL) 中在 80℃ 加热 3h。将碳酸钠 (462.8μL, 2M, 0.9255mmol) 加入到反应混合物中, 然后加入 4-(4-溴-3-氰基-苯甲酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (126.0mg, 0.3085mmol) 和钨、三苯基膦 (35.65mg, 0.03085mmol), 将该反应混合物抽真空, 充氮气 (3 个循环), 然后在 150℃ 在微波中加热 1h。

[1432] 用水 (10mL) 和 EtOAc (10mL) 稀释该反应混合物。分离各层, 用 EtOAc (3x 10mL) 萃取水层。用  $\text{MgSO}_4$  干燥合并的萃取的有机层, 过滤, 蒸发至干, 得到棕色/黑色固体。将该固体再溶于 MeOH/DCM (4mL), 通过硫醇柱过滤该溶液, 得到棕色固体。将其与乙腈一起研磨, 得到产物, 为棕色固体。将黑色固体再溶于 DCM (3mL), 加入 TFA (500 $\mu$ L, 6.490mmol), 将得到的混合物在室温搅拌 15min。将该溶液蒸发至干, 然后加入 MeOH/DCM, 再真空浓缩该混合物。然后将该固体再溶于乙腈/水, 通过碳酸氢盐柱。然后冷冻干燥滤液, 得到产物, 为黄色固体 (29.8mg, 20% 收率);  $^1\text{H}$  NMR (400.0MHz, DMSO)  $\delta$  1.60 (br s, 1H), 1.75 (br s, 1H), 2.70–2.80 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.35 (m, 3H), 3.60–3.70 (m, 2H), 7.30–7.40 (m, 1H), 7.80–7.90 (m, 2H), 7.95–8.15 (m, 5H) 和 8.89 (s, 1H) ppm; MS ( $\text{ES}^+$ ) 473.26

[1433] 使用与上述对化合物 IA-152 所述类似的方法制备全部下列化合物。

[1434] 化合物 IA-179 5-(2-甲基亚磺酰基苯基)-3-[5-(3-甲基-2-噁吩基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺  $^1\text{H}$  NMR (400.0MHz, DMSO)  $\delta$  2.7 (s, 3H), 3.1 (s, 3H), 7.2–7.25 (m, 1H), 7.6–7.8 (m, 3H), 7.9 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.25 (d, 1H) 和 8.95 (s, 1H) ppm; MS ( $\text{ES}^+$ ) 398.1

[1435] 实施例 17A: 3-(5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)吡啶-4-腈 (化合物 IA-153)



[1437] 使用方法 IV-A 步骤 1-2、然后使用方法 IV-N 步骤 1、然后使用方法 IV-Q 步骤 1-2 制备化合物 IA-153。

[1438] 方法 IV-Q

[1439] 步骤 1: 5-(4-氰基吡啶-3-基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基亚氨基二碳酸二叔丁酯

[1440] 将 N-[5-溴-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]-N-叔丁氧羰基-氨基甲酸叔丁酯 (150mg, 0.2894mmol)、3-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)吡啶-2-腈 (75.03mg, 0.3473mmol)、氟化铯 (87.92mg, 0.5788mmol)、碘化铜 (5.512mg, 0.9790 $\mu$ L, 0.02894mmol) 和 钯、三苯基膦 (16.72mg, 0.01447mmol) 置于抽真空和充氮气 (x5) 的微波试管中。加入二噁烷 (2.486mL), 将该反应混合物在 5 次进一步的真空/充气循环过程中搅拌。将得到的溶液在 85 $^{\circ}\text{C}$  搅拌过夜, 冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释。用  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (1x 10mL) 和盐水 (1x 10mL) 洗涤该混合物, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 减压浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化该物质,



用50-60%乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到产物,为无色泡沫(136mg,86.8%);<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz,DMSO) 1.34 (s,18H), 7.19 (s,2H), 7.49 (m,3H), 7.75 (m,1H), 8.17 (m,2H), 8.40 (m,1H), 8.90 (m,1H) 和9.12 (s,1H) ppm

[1441] 步骤2:3-(5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)吡啶-4-腈

[1442] 用TFA (2mL,25.96mmol) 处理在二氯甲烷(2mL)中的N-叔丁氧羰基-N-[5-(4-氰基-3-吡啶基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]氨基甲酸叔丁酯(140mg,0.2585mmol),在室温搅拌1h。减压浓缩该混合物,再溶于MeOH/DCM,浓缩(2X),溶于MeOH/DCM,通过碳酸氢盐柱,减压浓缩,得到黄色固体。将该固体与乙腈一起研磨,过滤,得到黄色固体(83mg,94%);<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz,DMSO) d 7.69-7.77 (m,3H), 8.07 (d,1H), 8.24-8.26 (m,2H), 7.80-8.40 (br s,2H), 8.90 (d,1H), 9.09 (s,1H) 和9.47 (s,1H) ppm;MS (ES<sup>+</sup>) 342.16

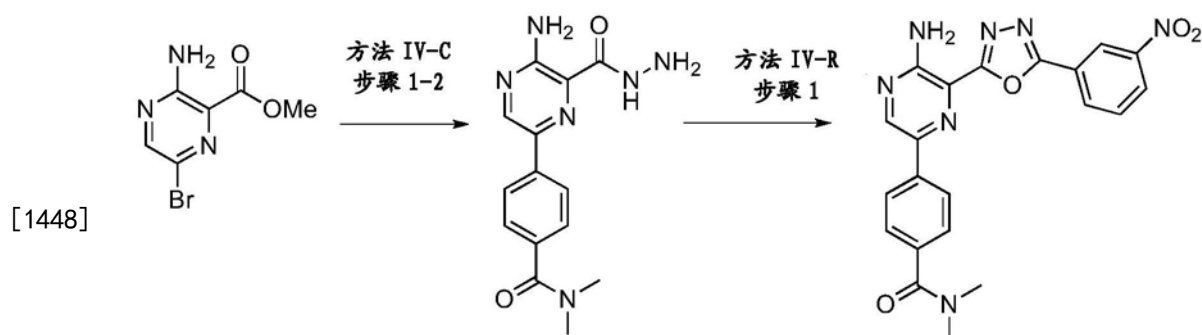
[1443] 使用与上述对化合物IA-153所述类似的方法制备全部下列化合物。

[1444] 化合物IA-74 3-[5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]吡啶-2-腈<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz,DMSO) d 7.64-7.70 (m,3H), 7.86-7.89 (m,1H), 8.18-8.20 (m,2H), 8.54-8.57 (m,1H), 8.79-8.81 (m,1H) 和8.94 (s,1H) ppm;MS (ES<sup>+</sup>) 342.16

[1445] 化合物IA-132 2-[5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]-5-异丙基磺酰基-苄腈<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz,CDCl<sub>3</sub>) d 1.35 (d,6H), 7.5-7.6 (m,4H), 8.0-8.05 (m,1H), 8.1-8.15 (m,1H), 8.2-8.25 (m,2H), 8.3-8.32 (m,1H) 和8.7 (s,1H) ppm;MS (ES<sup>+</sup>) 447.2

[1446] 实施例18A:4-(5-氨基-6-(5-(3-硝基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(化合物IA-286)

[1447] 合成路线



化合物 IA-286

[1449] 使用方法IV-C步骤1-2、然后使用方法IV-R步骤1制备化合物IA-286。

[1450] 方法IV-R

[1451] 步骤1:4-(5-氨基-6-(5-(3-硝基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1452] 在室温将二溴(三苯基)磷烷(707.8mg,1.68mmol)加入到3-氨基-6-[4-(二甲基氨基甲酰基)苯基]吡嗪-2-甲酸(100mg,0.35mmol)和4-(5-氨基-6-(肼羰基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(63.28mg,0.35mmol)在乙腈(5mL)中的溶液中。观察到亮黄色溶液。将该反应混合物在室温搅拌30min。滴加DIPEA(304μL,1.75mmol),将该反应混合物在室温搅拌30min。过滤该反应混合物,将固体与乙腈一起研磨,得到产物,为黄色固体(78.5mg,51.3%收率);<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz,DMSO) d 2.98 (m,6H), 7.56 (m,2H), 7.85 (br s,1H), 7.99

(t, 1H), 8.17 (m, 2H), 8.52 (m, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.82 (m, 1H) 和 9.02 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 432.2

[1453] 使用与上述对化合物IA-286所述类似的方法制备全部下列化合物。

[1454] 化合物IA-85 4-[5-氨基-6-[5-(3-羟基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 3.02 (m, 6H), 7.11 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.64 (m, 1H), 7.84 (br s, 2H), 8.22 (m, 2H), 9.04 (s, 1H) 和 10.13 (1H, s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 402.23

[1455] 化合物IA-180 4-[5-氨基-6-(5-噻唑-4-基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 2.78 (m, 6H), 7.35 (m, 2H), 7.60 (br s, 1H), 7.94 (m, 2H), 8.62 (m, 1H), 8.79 (s, 1H) 和 9.22 (m, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 394.15

[1456] 化合物IA-187 3-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]苄腈<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 1.20 (d, 6H), 3.47 (q, 1H), 7.92 (br s, 2H), 7.90 (t, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.19 (dt, 1H), 8.41-8.43 (m, 2H), 8.48-8.51 (m, 1H), 8.58 (t, 1H) 和 9.09 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 447.2

[1457] 化合物IA-189 4-[5-氨基-6-[5-(3-氰基-2-噻吩基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 2.97 (m, 6H), 7.50 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.21 (m, 3H) 和 9.05 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 418.15

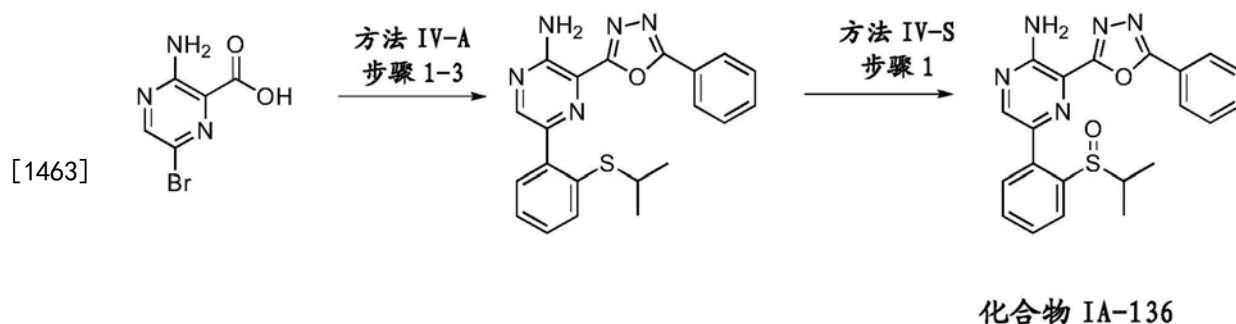
[1458] 化合物IA-215 4-[5-氨基-6-[5-(2-羟基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 2.97 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.53-7.55 (m, 3H), 7.80 (br s, 2H), 7.93 (dd, 1H), 8.16 (d, 2H), 8.99 (s, 1H) 和 10.45 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 403.23

[1459] 化合物IA-246 4-[5-氨基-6-[5-(4-甲基-2-噻吩基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 2.34 (s, 3H), 2.98 (m, 6H), 7.54 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.75 (br s, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.15 (m, 2H) 和 8.98 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 407.18

[1460] 化合物IA-273 4-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]苄腈<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 1.20 (d, 6H), 3.48 (m, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.80-8.30 (br s, 2H), 8.15 (d, 2H), 8.34 (d, 2H), 8.40 (d, 2H) 和 9.09 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 447.19

[1461] 实施例19A:5-(2-(异丙基亚磺酰基)苯基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺(化合物IA-136)

[1462] 合成路线



[1464] 使用方法IV-A步骤1-3、然后使用方法IV-S步骤1制备化合物 IA-136。

[1465] 方法IV-S

[1466] 步骤1:5-(2-(异丙基亚磺酰基)苯基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺

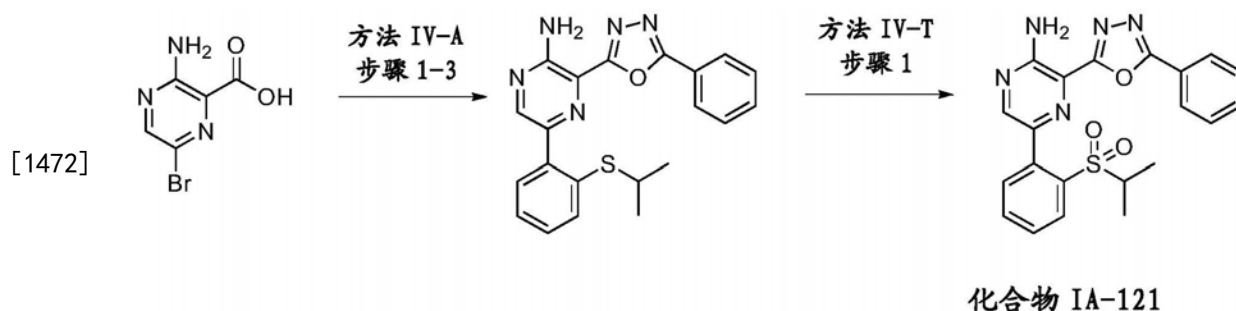
[1467] 将5-(2-异丙基硫烷基苯基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺(50mg, 0.1284mmol)溶于二氯甲烷(10mL),用冰浴冷却至0℃。通过快速搅拌一次加入3-氯过苯甲酸(26.59mg,0.1541mmol)。将该混合物在0℃搅拌15min,用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(1x 5mL)和盐水(1x 5mL)洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥,真空浓缩,得到固体,通过硅胶柱色谱法纯化固体,用乙醚/石油醚洗脱,得到产物,为黄色固体(16.1mg,31%收率);<sup>1</sup>H NMR(400.0MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.2(d,3H),1.35(d,3H),3.5-3.6(m,1H),7.5-7.75(m,2H),7.5-7.65(m,7H),8.25(d,2H)和8.55(s,1H) ppm;MS(ES<sup>+</sup>) 406.1

[1468] 使用与上述对化合物IA-136所述类似的方法制备全部下列化合物。

[1469] 化合物IA-256 5-(2-乙基亚磺酰基苯基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR(400.0MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25-1.4(m,3H),3.3-3.6(m,2H),7.6-7.8(m,6H),8.2(d,2H),8.4(d,1H)和8.6(s,1H) ppm;MS(ES<sup>+</sup>) 392.2

[1470] 实施例20A:5-(2-异丙基磺酰基苯基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺(化合物IA-121)

[1471] 合成路线



[1473] 使用方法IV-A步骤1-3、然后使用方法IV-T步骤1制备化合物 IA-121。

[1474] 方法IV-T

[1475] 步骤1:5-(2-异丙基磺酰基苯基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺

[1476] 将5-(2-异丙基硫烷基苯基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺(40mg, 0.1027mmol)溶于二氯甲烷(10mL)、然后在10min内逐步添加3-氯过苯甲酸(70.89mg, 0.4108mmol)。将得到的混合物在室温搅拌2h,倾倒在饱和硫代硫酸钠水溶液和饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)的50/50混合物上。分离各层,用稀NaHCO<sub>3</sub>溶液(1x 10mL)和盐水(1x 10mL)洗涤有机层,然后真空浓缩,得到固体。通过硅胶柱色谱法纯化固体,用50%乙醚/石油醚洗脱,得到产物,为黄色固体(20.25mg,36%收率);<sup>1</sup>H NMR(400.0MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.4(d,6H),4.48-4.52(m,1H),7.0(br s,2H),7.5-7.7(m,5H),7.7-7.75(m,1H),8.2(d,1H),8.3(d,1H)和8.55(s,1H) ppm;MS(ES<sup>+</sup>) 422.2

[1477] 使用与上述对化合物IA-121所述类似的方法制备全部下列化合物。

[1478] 化合物IA-164 N-[2-[2-[5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]苯基]亚磺酰基乙基]氨基甲酸叔丁酯<sup>1</sup>H NMR(400.0 MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.55(s,9H),3.45-3.5(m,1H),3.6-3.7(m,3H),5.5(br s,1H),7.6-7.8(m,6H),8.2-8.25(m,2H),8.3(d,1H)和

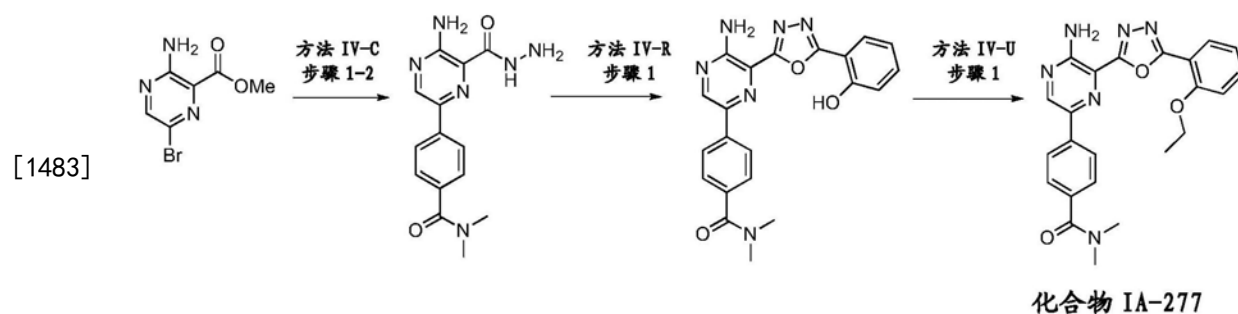
8.6 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 507.2

[1479] 化合物IA-203 5-(2-乙基磺酰基苯基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.2 (d, 3H), 1.35 (d, 3H), 3.5-3.6 (m, 1H), 7.5-7.75 (m, 2H), 7.5-7.65 (m, 7H), 8.25 (d, 2H) 和8.55 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 408.2

[1480] 化合物IA-280 5-(4叔丁基磺酰基苯基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 1.32 (s, 9H), 7.7-7.8 (m, 3H), 7.9-8.0 (m, 3H), 8.20-8.25 (m, 2H), 8.45 (d, 2H) 和9.1 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 436.2

[1481] 实施例21A: 4-(5-氨基-6-(5-(2-乙氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(化合物IA-277)

[1482] 合成路线



[1484] 使用方法IV-C步骤1-2、然后使用方法IV-R步骤1、然后使用方法IV-U步骤1制备化合物IA-277。

[1485] 方法IV-U:

[1486] 步骤1: 4-(5-氨基-6-(5-(2-乙氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1487] 在室温将碳酸钾(25.46mg, 0.1842mmol)加入到4-[5-氨基-6-[5-(2-羟基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺(50mg, 0.1228mmol)在DMF(1mL)中的混合物中。观察到颜色从黄色改变成橙色。将得到的混悬液在60-65℃加热, 缓慢加入溴乙烷(14.72mg, 10.01μL, 0.1351mmol)。添加完成后, 将该反应体系在60-65℃加热30min。将该反应混合物冷却至室温。缓慢加入水(2mL), 将该混合物在室温搅拌20min。形成沉淀, 过滤, 用水洗涤。将固体再溶于DCM, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 蒸发至干。将固体与乙腈一起研磨, 得到产物, 为黄色固体(38.3mg, 73%收率); <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 1.49 (t, 3H), 2.97-3.02 (m, 6H), 4.24-4.29 (m, 2H), 7.17-7.18 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.65 (br s, 2H), 8.05 (d, 1H), 8.17 (d, 2H) 和8.99 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 431.24

[1488] 使用与上述对化合物IA-277所述类似的方法制备全部下列化合物。

[1489] 化合物IA-108 4-[5-氨基-6-[5-(2-异丙氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 1.40 (d, 6H), 2.99 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 4.90 (q, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.51-7.53 (m, 2H), 7.55-7.65 (m, 1H), 7.80 (br s, 2H), 8.05-8.10 (m, 1H), 8.17-8.20 (m, 2H) 和8.99 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 445.27

[1490] 化合物IA-175N-[2-[2-[5-[3-氨基-6-[4-(二甲基氨基甲酰基)苯基]吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]苯氧基]乙基]氨基甲酸叔丁酯 <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 1.29 (s, 9H), 2.96 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.50 (d, 2H), 4.18 (s, 2H), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.19-7.25

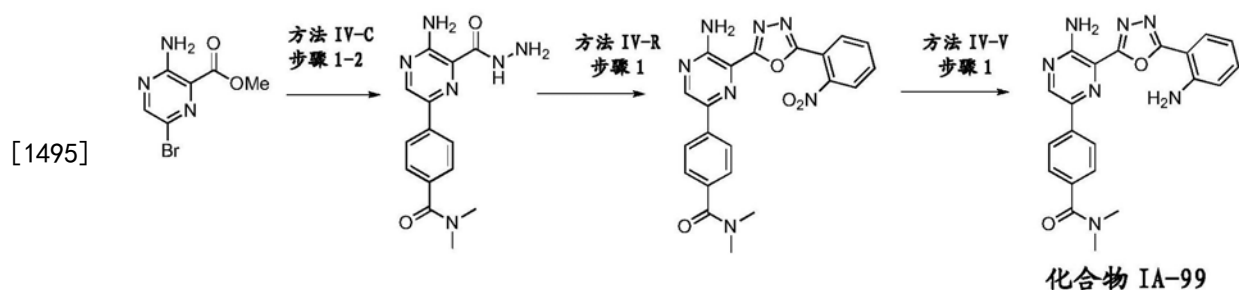
(m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.66–7.67 (m, 1H), 7.80 (br s, 2H), 8.06–8.08 (m, 1H), 8.16 (d, 2H) 和 8.99 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 546.27

[1491] 化合物IA-196 4-[5-氨基-6-[5-[2-(2-羟基乙氧基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺 1H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 2.98 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.86–3.89 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.85 (t, 1H), 7.19–7.22 (m, 1H), 7.35–7.37 (m, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.63–7.67 (m, 1H), 7.79 (br s, 2H), 8.02–8.04 (m, 1H), 8.18 (s, 2H) 和 8.99 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 447.24

[1492] 化合物IA-284 4-[5-氨基-6-[5-[2-(3-羟基丙氧基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺 1H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 2.00 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.65 (d, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.70 (br s, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.16 (d, 2H) 和 8.98 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 461.26

[1493] 实施例22A: 4-(5-氨基-6-(5-(2-氨基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺 (化合物IA-99)

[1494] 合成路线



[1496] 使用方法IV-C步骤1-2、然后使用方法IV-R步骤1、然后使用方法IV-V步骤1制备化合物IA-99。

[1497] 方法IV-V

[1498] 步骤1: 4-(5-氨基-6-(5-(2-氨基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1499] 在室温将SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (151.6mg, 0.6720mmol) 加入到4-[5-氨基-6-[5-(2-硝基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺 (58mg, 0.1344mmol) 在EtOAc (3mL) 和二氯甲烷 (1mL) 中的溶液中, 将得到的溶液在室温搅拌过夜。将该反应混合物谨慎倾入饱和碳酸氢钠水溶液 (5mL), 分离各层。再用二氯甲烷 (2x 15mL) 萃取水层, 用MgSO<sub>4</sub>干燥合并的有机层, 真空浓缩, 得到黄色固体。将其通过反相制备型HPLC纯化 [Waters Sunfire C18, 10mM, 100Å 柱, 梯度 10%–95%B (溶剂A: 0.05% TFA的水溶液; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN), 16分钟内, 25mL/min]。冷冻干燥产物级分, 得到产物, 为黄色固体 (17.2mg, 34%收率); 1H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 2.98 (m, 6H), 6.78 (t, 1H), 6.88 (br s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.79 (br s, 2H), 7.85 (m, 1H), 8.18 (m, 2H) 和 8.99 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 402.26

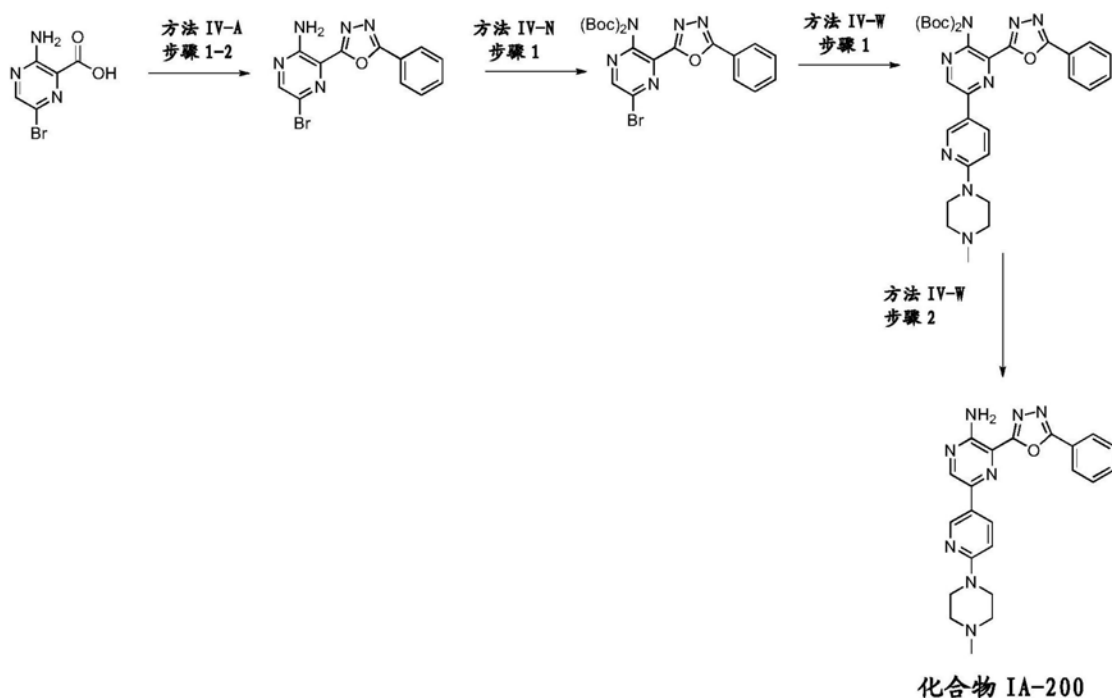
[1500] 使用与上述对化合物IA-99所述类似的方法制备全部下列化合物。

[1501] 化合物IA-142 4-[5-氨基-6-[5-(3-氨基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺 1H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 2.98 (m, 6H), 6.88 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.78 (br s, 2H), 8.15 (m, 2H) 和 8.98 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>)

402.19

[1502] 实施例23A:5-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺(化合物IA-200)

[1503] 合成路线



[1505] 使用方法IV-A步骤1-2、然后使用方法IV-N步骤1、然后使用方法IV-W步骤1-2制备化合物IA-200。

[1506] 方法IV-W

[1507] 步骤1: 5-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)亚氨基二碳酸二叔丁酯

[1508] 将N-[5-溴-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]-N-叔丁氧羰基-氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.19mmol)溶于DMF(1mL), 加入1-甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)哌嗪(70.19mg, 0.23mmol)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(13.54mg, 0.019mmol)。加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(289μL, 0.58mmol, 2M水溶液), 将该反应混合物在100℃加热12小时。将该反应混合物冷却至室温, 将其不经进一步纯化用于下一步。

[1509] 步骤2: 5-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺

[1510] 用二氯甲烷(5mL)稀释5-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)亚氨基二碳酸二叔丁酯(118.6mg, 0.19mmol)作为在DMF(1mL)中的溶液, 用TFA(1mL, 12.98mmol)处理。将得到的溶液在室温搅拌18h, 然后真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化[Waters Sunfire C18, 10mM, 100Å柱, 梯度10%-95%B(溶剂A: 0.05% TFA的水溶液; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN), 16分钟内, 25mL/min]。收集级分, 冷冻干燥, 得到产物, 为黄色固体(27.3mg, 27%收率); <sup>1</sup>H NMR(400.0MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.87(d, 3H), 3.08-3.21(m, 4H), 3.40-3.53(m, 2H), 4.52(d, 2H), 7.12(d, 1H), 7.66-7.70(m, 5H), 8.16-8.18(m, 2H), 8.33(dd, 1H), 8.92(s, 1H), 8.93(d, 1H) 和 9.75(br s, 1H) ppm; MS(ES<sup>+</sup>) 415.2

[1511] 使用与上述对化合物IA-200所述类似的方法制备全部下列化合物。

[1512] 化合物IA-72 5-[6-(2-吗啉代乙基氨基)-3-吡啶基]-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺1H NMR (400.0MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.17 (br s, 4H), 3.29 (t, 2H), 3.92-3.94 (m, 6H), 7.03 (d, 1H), 7.51-7.58 (m, 3H), 8.18-8.21 (m, 2H), 8.38 (d, 1H), 8.49 (s, 1H) 和8.52 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 445.2

[1513] 化合物IA-86 5-(3-甲氧基-4-吡啶基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺1H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 4.09 (s, 3H), 7.66-7.72 (m, 3H), 7.96 (br s, 2H), 8.12 (br d, 1H), 8.17 (dd, 2H), 8.47 (d, 1H), 8.64 (s, 1H) 和9.03 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 347.1

[1514] 化合物IA-117 5-(6-甲氧基-3-吡啶基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺1H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 3.93 (s, 3H), 6.99 (d, 1H), 7.67-7.73 (m, 5H), 8.17-8.20 (m, 2H), 8.42 (dd, 1H), 8.93 (d, 1H) 和8.95 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 347.1

[1515] 化合物IA-165 5-[2-(2-二甲基氨基乙基氧基)-4-吡啶基]-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺1H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 2.23 (s, 6H), 2.65 (t, 2H), 4.41 (t, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.69-7.73 (m, 4H), 7.95 (br s, 2H), 8.16-8.19 (m, 2H), 8.28 (d, 1H) 和9.07 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 404.1

[1516] 化合物IA-186 3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)吡嗪-2-胺1H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 3.00 (br d, 4H), 3.58 (br t, 4H), 6.86 (d, 1H), 7.42-7.48 (m, 5H), 7.94 (dd, 2H), 8.09 (dd, 1H), 8.53 (br s, 2H), 8.68 (s, 1H) 和8.69 (d, 1H) ppm

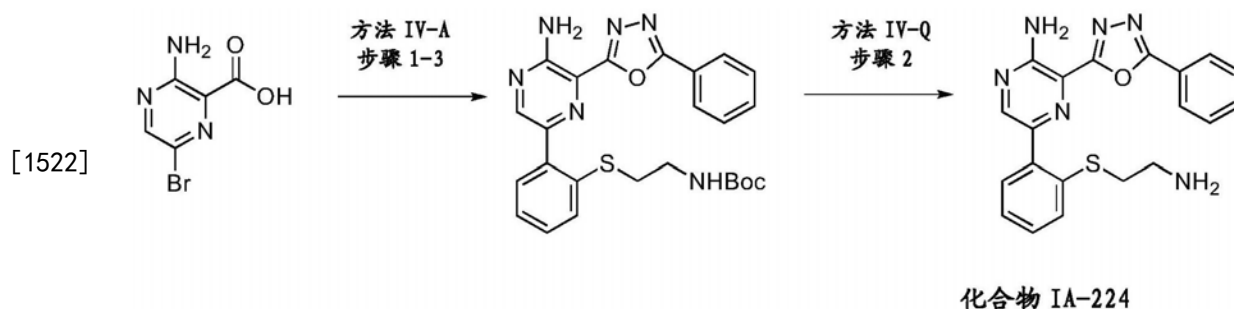
[1517] 化合物IA-265N'-[4-[5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]-2-吡啶基]-N,N-二甲基-乙-1,2-二胺1H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 2.20 (s, 6H), 2.45 (t, 2H), 3.41 (q, 2H), 6.54 (t, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.67-7.74 (m, 3H), 7.86 (br s, 2H), 8.08 (d, 1H), 8.18 (dd, 2H) 和8.89 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 403.2

[1518] 化合物IA-279 5-[6-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-3-吡啶基]-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺1H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 1.89 (quin, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.36 (t, 2H), 4.35 (t, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.68-7.71 (m, 5H), 8.17-8.19 (m, 2H), 8.40 (dd, 1H), 8.91 (d, 1H) 和8.94 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 418.2

[1519] 化合物IA-283 5-(6-吗啉代-3-吡啶基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺1H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 3.33-3.35 (m, 4H), 3.52-3.54 (m, 4H), 6.79 (d, 1H), 7.42-7.51 (m, 5H), 7.95-7.97 (m, 2H), 8.07 (dd, 1H) 和8.69 (s, 2H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 402.1

[1520] 实施例24A: 5-(2-(2-氨基乙硫基)苯基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺(化合物IA-224)

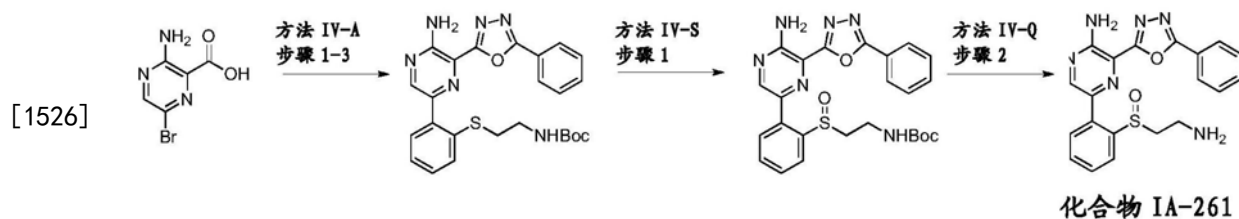
[1521] 合成路线



[1523] 使用方法IV-A步骤1-3、然后使用方法IV-Q步骤2制备化合物 IA-224。

[1524] 化合物IA-224 5-(2-(2-氨基乙硫基) 苯基)-3-(5-苯基-1,3,4- 噁二唑-2-基) 吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) d 2.9-3.0 (m, 2H) , 3.2 (t, 2H) , 7.8 (t, 1H) , 7.95 (t, 1H) , 7.6-7.75 (m, 5H) , 7.75-7.85 (br s, 3H) , 8.15 (d, 2H) 和8.55 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 391.2

[1525] 实施例25A: 5-(2-(2-氨基乙基亚磺酰基) 苯基)-3-(5-苯基 -1,3,4-噁二唑-2-基) 吡嗪-2-胺(化合物IA-261)

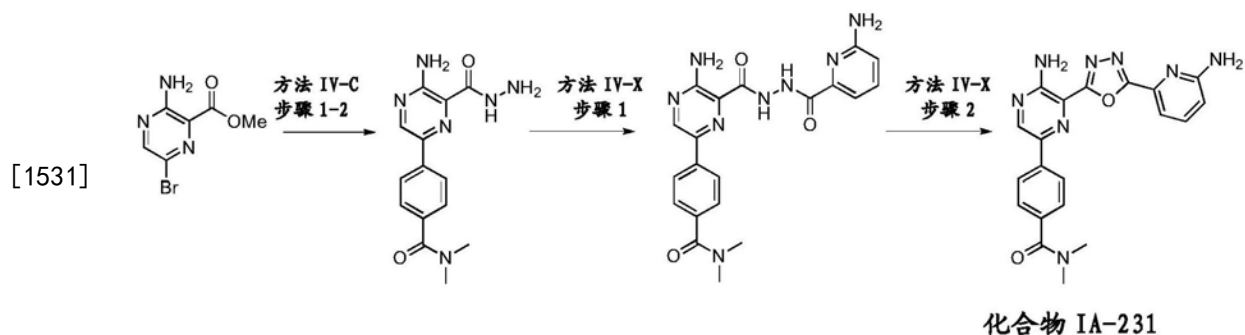


[1527] 使用方法IV-A步骤1-3、然后使用方法IV-S步骤1、然后使用方法IV-Q步骤2制备化合物IA-261。

[1528] 化合物IA-261 5-(2-(2-氨基乙基亚磺酰基) 苯基)-3-(5-苯基 -1,3,4-噁二唑-2-基) 吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) d 2.9-3.0 (m, 1H) , 3.1-3.2 (m, 1H) , 3.3-3.4 (m, 1H) , 3.55-3.62 (m, 1H) , 7.6-7.75 (m, 8H) , 7.8-7.9 (m, 2H) , 8.2-8.3 (m, 4H) 和8.55 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 407.2

[1529] 实施例26A: 4-[5-氨基-6-[5-(6-氨基-2-吡啶基)-1,3,4-噁二唑 -2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺(化合物IA-231)

[1530] 合成路线



[1532] 使用方法IV-C步骤1-2、然后使用方法IV-X步骤1-2制备化合物IA-231。

[1533] 方法IV-X

[1534] 步骤1: 4-(5-氨基-6-(2-(6-氨基吡啶-2-羰基) 肼羰基) 吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1535] 用三乙胺(32.01mg, 44.09μL, 0.3163mmol)处理4-[5-氨基 -6-(肼羰基) 吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺(100mg, 0.3163mmol) 和6-氨基吡啶-2-甲酸(43.69mg, 0.3163mmol) 在DMF(1.000mL) 中的溶液, 然后缓慢温热。将该混合物冷却至室温, 然后用四氟硼酸(苯并三唑-1-基氧基-二甲基氨基-亚甲基)-二甲基-铵(121.9mg, 0.3796mmol) 处理, 在室温搅拌过夜。将该混合物在快速搅拌下以滴加方式倾倒在水(5ml) 上, 在室温搅拌1h, 然后过滤, 得到湿糊状物, 在100℃高度真空干燥过夜。将其不经纯化直接用于下一步。

[1536] 步骤2: 4-[5-氨基-6-[5-(6-氨基-2-吡啶基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺



[1537] 向用冰浴冷却的4-[5-氨基-6-[[ (6-氨基吡啶-2-羰基) 氨基] 氨基甲酰基] 吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺(80mg, 0.1903mmol) 在无水乙腈(1.600mL) 中的混悬液中加入DIPEA(73.78mg, 99.43 $\mu$ L, 0.5709mmol)、然后逐步加入二溴(三苯基) 磷烷(104.4mg, 0.2474mmol)。将得到的混合物在室温搅拌30min。通过过滤分离沉淀, 用少量乙腈洗涤, 得到淡黄色固体。将固体在乙腈热中研磨, 冷冻, 过滤, 用乙腈、然后用乙醚洗涤, 得到纯产物(36.1mg, 54%收率);  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO)  $\delta$  2.98-3.02(m, 6H), 6.53(br s, 2H), 6.69(m, 1.5H), 7.16(m, 0.5H), 7.16(m, 1H), 7.53-7.66(m, 3H), 8.11(m, 2H) 和8.94(s, 1H) ppm; MS ( $\text{ES}^+$ ) 403.29

[1538] 使用与上述对化合物IA-231所述类似的方法制备全部下列化合物。

[1539] 化合物IA-73 N-[[3-[5-[3-氨基-6-[4-(二甲基氨基甲酰基) 苯基] 吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基] 苯基] 甲基] 氨基甲酸叔丁酯  $^1\text{H}$  NMR(400.0MHz, DMSO)  $\delta$  1.41(s, 9H), 2.98(m, 6H), 4.27(m, 2H), 7.54-7.60(m, 4H), 7.65(m, 1H), 7.79(br s, 2H), 8.03-8.05(m, 2H), 8.16(m, 2H) 和8.99(s, 1H) ppm; MS ( $\text{ES}^+$ ) 516.3

[1540] 化合物IA-95 4-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基) 吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸甲酯  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO)  $\delta$  1.19(d, 6H), 1.45(s, 9H), 2.64(s, 2H), 3.39-3.53(m, 1H), 3.60(s, 2H), 4.18(s, 2H), 7.01(s, 1H), 7.85(s, 2H), 7.95(d, 2H), 8.36(d, 2H) 和9.05(s, 1H) ppm; MS ( $\text{ES}^+$ ) 527.3

[1541] 化合物IA-143 5-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基) 吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基] 噻吩-3-腈  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO)  $\delta$  1.20(d, 6H), 3.47(t, 1H), 7.97(d, 2H), 8.40(dd, 2H), 8.46(d, 1H), 8.97(d, 1H) 和9.08(s, 1H) ppm; MS ( $\text{ES}^+$ ) 453.0

[1542] 化合物IA-154N-[1-[3-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基) 吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基] 苯基] 乙基] 氨基甲酸叔丁酯  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO)  $\delta$  1.19(m, 6H), 1.38(m, 12H), 3.48(m, 1H), 4.77(m, 1H), 7.64(m, 3H), 7.97(m, 2H), 8.03(m, 1H), 8.10(s, 1H), 8.39(m, 2H) 和9.07(s, 1H) ppm; MS ( $\text{ES}^+$ ) 565.35

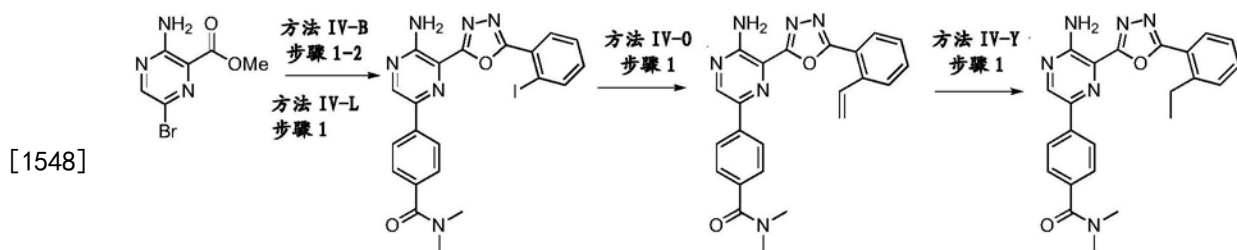
[1543] 化合物IA-162N-[[4-[5-[3-氨基-6-[4-(二甲基氨基甲酰基) 苯基] 吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基] 苯基] 甲基] 氨基甲酸叔丁酯  $^1\text{H}$  NMR(400.0MHz, DMSO)  $\delta$  1.42(s, 9H), 2.98-3.02(m, 6H), 4.25(d, 2H), 7.51-7.56(m, 5H), 7.79(br s, 2H), 8.12-8.19(m, 4H) 和8.98(s, 1H) ppm; MS ( $\text{ES}^+$ ) 516.24

[1544] 化合物IA-223 4-[5-氨基-6-[5-(2-氨基-4-吡啶基)-1,3,4-噁二唑-2-基] 吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO)  $\delta$  2.98-3.02(m, 6H), 6.49(br s, 2H), 7.13-7.17(m, 2H), 7.54-7.56(m, 2H), 7.80(br s, 2H), 8.14-8.19(m, 3H) 和9.00(1H, s) ppm; MS ( $\text{ES}^+$ ) 403.21

[1545] 化合物IA-251 N-[2-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基) 吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基] 乙基] 氨基甲酸叔丁酯  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO)  $\delta$  1.19(d, 6H), 1.32(s, 9H), 2.08(s, 2H), 3.13(s, 2H), 3.31(d, 2H), 3.40(d, 1H), 7.05-7.08(m, 1H), 7.96(d, 2H), 8.32(d, 2H) 和9.02(s, 1H) ppm; MS ( $\text{ES}^+$ ) 489.27

[1546] 实施例27A: 4-(5-氨基-6-(5-(2-乙基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基) 吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(化合物IA-155)

[1547] 合成路线



化合物 IA-155

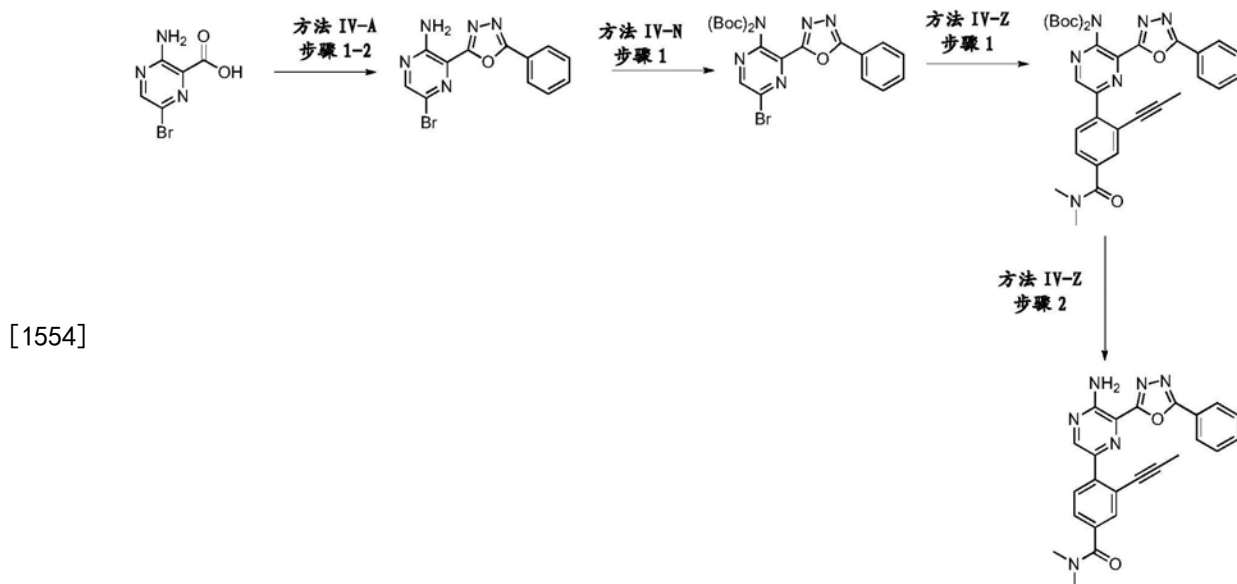
[1549] 使用方法IV-B步骤1-2、然后使用方法IV-L步骤1、然后使用方法IV-O步骤1、然后使用方法IV-Y步骤1制备化合物IA-155。

[1550] 方法IV-Y

[1551] 步骤1: 4-(5-氨基-6-(5-(2-乙基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1552] 使用parr仪器将4-[5-氨基-6-[5-(2-乙烯基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺 (45mg, 0.1091mmol) 在乙醇 (5mL) 和乙酸 (0.5mL) 混合物中的混悬液在Pd/C湿Degussa (116.1mg, 0.1091mmol) 的存在下在60psi氢化过夜。通过C盐垫过滤该反应混合物, 再用乙醇 (5mL) 和乙酸乙酯 (5mL) 洗涤。用MgSO<sub>4</sub>干燥滤液, 过滤, 真空浓缩。通过制备型HPLC纯化[Waters Sunfire C18, 10mM, 100Å 柱, 梯度10%-95%B(溶剂A: 0.05%TFA的水溶液; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN), 16 分钟内, 25mL/min], 合并产物级分, 冷冻干燥, 得到产物, 为黄色固体 (14.2mg, 38% 收率); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.30 (t, 3H), 2.98 (m, 6H), 3.13 (q, 2H), 7.48-7.55 (m, 4H), 7.62 (m, 1H), 7.78 (br s, 2H), 8.05 (m, 1H), 8.14 (m, 2H) 和 8.99 (1H, s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 415.27

[1553] 实施例28A: 4-[5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-3-丙-1-炔基-苯甲酰胺 (化合物IA-268)



化合物 IA-268

[1555] 使用方法IV-A步骤1-2、然后使用方法IV-N步骤1、然后使用方法IV-Z步骤1-2制备化合物IA-268。

[1556] 方法IV-Z

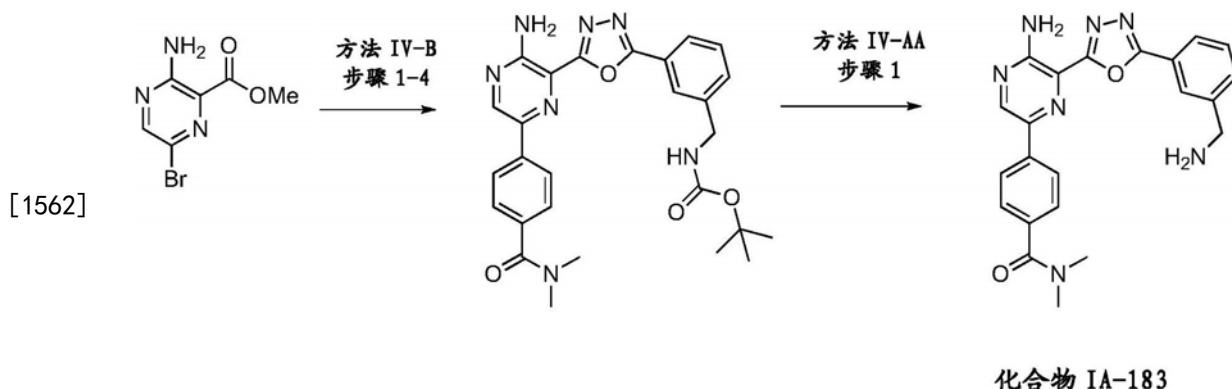
[1557] 步骤1: (5-(4-(二甲基氨基甲酰基)-2-(丙-1-炔基)苯基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)亚氨基二碳酸二叔丁酯

[1558] 用N-[5-溴-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]-N-叔丁氧羰基-氨基甲酸叔丁酯(77.91mg, 0.1503mmol)、碳酸钠(75.15 $\mu$ L, 2M, 0.1503mmol)和二氯钼、三苯基膦(10.55mg, 0.01503mmol)和DMF(1.122mL)处理4-(二甲基氨基甲酰基)-2-(丙-1-炔基)苯基硼酸(52mg, 0.225mmol), 将得到的混合物在95 $^{\circ}$ C在微波中加热1h。用EtOAc稀释该反应混合物, 用NaHCO<sub>3</sub>/NaCl水溶液(3x 5mL)洗涤, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化, 用30-100%EtOAc/石油醚洗脱。合并产物级分, 真空浓缩, 得到棕色油状物, 将其直接用于下一步。

[1559] 步骤2: 4-[5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-3-丙-1-炔基-苯甲酰胺

[1560] 用TFA(200 $\mu$ L, 2.596mmol)处理在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(200 $\mu$ L)中的(5-(4-(二甲基氨基甲酰基)-2-(丙-1-炔基)苯基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)亚氨基二碳酸二叔丁酯(10mg, 0.01601mmol), 在室温搅拌1h。减压浓缩该反应混合物, 然后通过碳酸氢盐柱, 用DCM/MeOH洗脱。通过硅胶柱色谱法纯化产物, 用20-100%EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗脱, 得到产物(2.6mg, 34%收率); <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.97(s, 3H), 2.98-3.07(m, 6H), 7.40-7.52(m, 5H), 7.82(m, 1H), 8.19(m, 2H)和8.90(s, 1H) ppm; MS(ES<sup>+</sup>) 425.21

[1561] 实施例29A: 4-[5-氨基-6-[5-[3-(氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺(化合物IA-183)



[1563] 使用方法IV-B步骤1-4、然后使用方法IV-AA步骤1制备化合物 IA-183。

[1564] 方法IV-AA

[1565] 步骤1: 4-[5-氨基-6-[5-[3-(氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺

[1566] 将TFA(131.1mg, 88.58 $\mu$ L, 1.150mmol)加入到N-[[3-[5-[3-氨基-6-[4-(二甲基氨基甲酰基)苯基]吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(60mg, 0.1150mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中, 将得到的溶液在室温搅拌过夜。使该反应混合物通过碳酸氢盐柱, 再充甲醇(5mL)。真空浓缩滤液, 得到黄色/橙色固体。将该固体溶于甲醇和二氯甲烷混合物, 通过SCX柱。开始用甲醇洗涤柱, 然后用2M氨的甲醇溶液在4次级分内洗脱产物。黄色固体从滤液中结晶出来, 通过过滤分离, 得到产物(44mg, 90%收率) <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO)  $\delta$  2.98(m, 6H), 3.87(s, 2H), 7.55(m, 2H), 7.59-7.66(m, 2H), 7.81(br s,

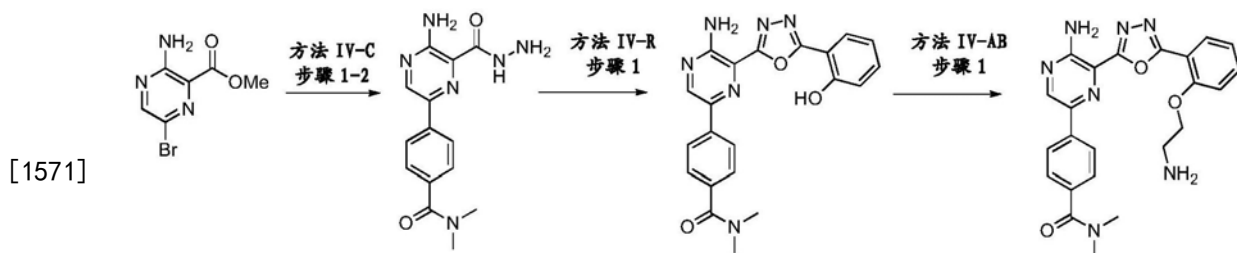
2H), 8.00 (m, 1H), 8.17 (m, 3H) 和 8.99 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 416.26

[1567] 使用与上述对化合物IA-183所述类似的方法制备全部下列化合物。

[1568] 化合物IA-234 4-[5-氨基-6-[5-[4-(氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺 1H NMR (400MHz, DMSO) d 2.99-3.02 (m, 6H), 4.20 (s, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.80 (br s, 2H), 8.18 (d, 2H), 8.23 (d, 2H), 8.34 (br s, 2H) 和 9.00 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 416.25

[1569] 实施例30A: 4-[5-氨基-6-[5-[2-(2-氨基乙氧基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺 (化合物IA-213)

[1570] 合成路线



化合物 IA-213

[1572] 使用方法IV-C步骤1-2、然后使用方法IV-R步骤1、然后使用方法IV-AB步骤1制备化合物IA-213。

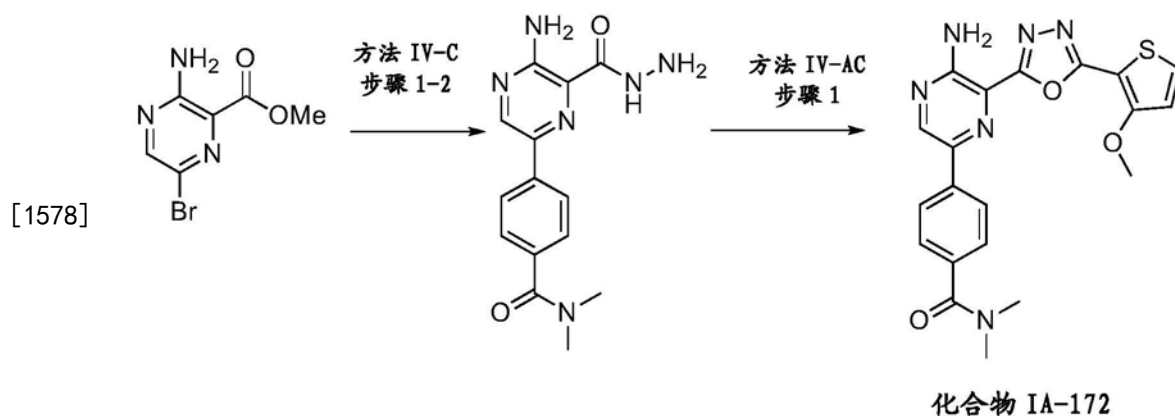
[1573] 方法IV-AB

[1574] 步骤1: 4-[5-氨基-6-[5-[2-(2-氨基乙氧基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺

[1575] 将4-[5-氨基-6-[5-(2-羟基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺 (50mg, 0.1228mmol) 在DMF (1.000mL) 中的混合物在室温搅拌, 加入碳酸钾 (25.46mg, 0.1842mmol)。将得到的混悬液在60-65℃加热, 缓慢加入N-(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯 (30.28mg, 0.1351mmol)。添加完成后, 将该反应混合物在65℃加热过夜。将该反应混合物冷却至室温, 缓慢加入水 (2mL), 将该混合物在室温搅拌20min。形成沉淀, 通过过滤分离, 用水 (3x 5mL) 洗涤。将固体再溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 蒸发至干。将固体与DCM/乙醚一起研磨, 过滤, 得到黄色固体。黄色固体在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1mL) 中, 加入TFA (150μL, 1.947mmol), 将得到的溶液在室温搅拌2h。真空浓缩该反应混合物, 将残余物溶于MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>混合物 (4mL), 通过碳酸氢盐柱, 用MeOH/DCM洗脱。蒸发滤液至干, 然后与乙腈一起研磨, 得到产物, 为黄色固体 (36.7mg, 69% 收率) 1H NMR (400MHz, DMSO) d 2.98 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.31 (t, 2H), 4.41 (t, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.69-7.71 (m, 2H), 7.87 (s, 3H), 8.04 (dd, 1H), 8.16 (d, 2H) 和 9.01 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 446.28

[1576] 实施例31A: 4-(5-氨基-6-(5-(3-甲氧基噻吩-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺 (化合物IA-172)

[1577] 合成路线



[1579] 化合物IA-172制备使用方法IV-C步骤1-2、然后使用方法IV-AC 步骤1。

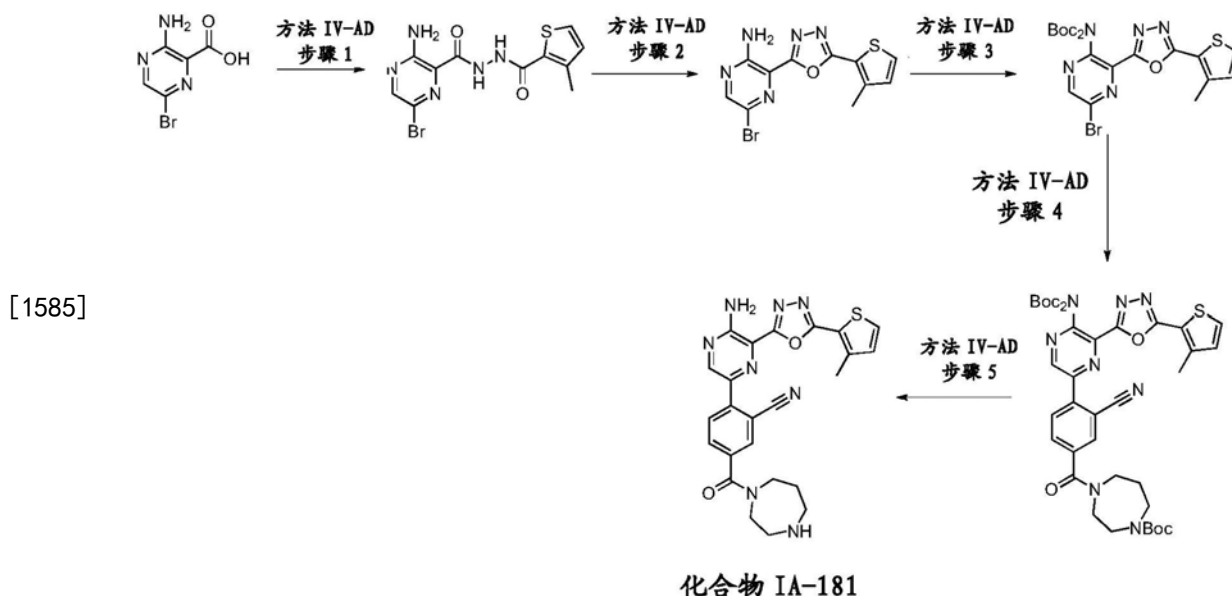
[1580] 方法IV-AC

[1581] 步骤1: 4-(5-氨基-6-(5-(3-甲氧基噻吩-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1582] 将TBTU(160.4mg, 0.4995mmol)和Et<sub>3</sub>N(33.70mg, 46.42μL, 0.3330mmol)加入到4-(5-氨基-6-(肼羰基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(100mg, 0.3330mmol)和3-甲氧基噻吩-2-甲酸(52.67mg, 0.3330mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.000mL)中的溶液中,将得到的溶液在室温搅拌72h。用二氯甲烷(5mL)和水(5mL)稀释该反应混合物,分离各层。再用二氯甲烷(3x 5mL)萃取水层,用MgSO<sub>4</sub>干燥合并的有机萃取物,过滤,真空浓缩,得到4-[5-氨基-6-[(3-甲氧基噻吩-2-羰基)氨基]氨基甲酰基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺,为黄色油状物。将POCl<sub>3</sub>(1.788g, 1.087mL, 11.66mmol)加入到4-[5-氨基-6-[(3-甲氧基噻吩-2-羰基)氨基]氨基甲酰基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺中,将得到的混合物在100℃加热2h。将该反应混合物冷却至室温,在两次添加之间的剧烈搅拌下谨慎加入冰/水。将该混合物在室温搅拌 20min,然后用二氯甲烷(10mL)稀释,分离各层。再用二氯甲烷(2x 5mL)萃取水层,用MgSO<sub>4</sub>干燥合并的有机层,真空浓缩。将得到的固体再溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,通过使用ISCO柱 companion系统的柱色谱法纯化(12g 柱, 0-5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)。合并产物级分,真空浓缩。通过反相制备型 HPLC进一步纯化[Waters Sunfire C18, 10mM, 100Å 柱, 梯度 10%-95%B (溶剂A: 0.05%TFA的水溶液; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN), 16分钟内, 25mL/min]。合并产物级分,冷冻干燥,得到产物,为黄色固体(33.0mg, 23% 收率) <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ 2.98(s, 3H), 3.01(s, 3H), 4.07(s, 3H), 7.30(d, 1H), 7.56(d, 2H), 7.70(br s, 2H), 7.96(d, 1H), 8.14(d, 2H)和8.97(s, 1H) ppm; MS(ES<sup>+</sup>) 423.19

[1583] 实施例31A: 2-(5-氨基-6-(5-(3-甲基噻吩-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-5-(1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基)苄腈(化合物 IA-181)

[1584] 合成路线



[1586] 使用方法IV-AD步骤1-5制备化合物IA-181。

[1587] 方法IV-AD

[1588] 步骤1: 3-氨基-6-溴-N'-(3-甲基噻吩-2-羰基)吡嗪-2-甲酰肼

[1589] 向用冰浴冷却的3-氨基-6-溴-吡嗪-2-甲酸 (13.26g, 60.82mmol) 和3-甲基噻吩-2-甲酰肼 (10g, 60.82mmol) 在DMF (95.00mL) 中的混悬液中加入Et<sub>3</sub>N (7.385g, 10.17mL, 72.98mmol)、然后在添加完成后逐步加入TBTU (23.43g, 72.98mmol), 将该反应混合物温至室温, 搅拌过夜。用EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 稀释该反应混合物。分离各层, 用水 (1x 50mL) 和盐水 (1x 50mL) 洗涤有机萃取物, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 浓缩至得到棕色固体 (7.85g, 36% 收率), 将其不经进一步纯化用于下一步。

[1590] 步骤2: 5-溴-3-(5-(3-甲基噻吩-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺

[1591] 向用冰浴冷却的3-氨基-6-溴-N'-(3-甲基噻吩-2-羰基)吡嗪-2-甲酰肼 (7.85g, 22.04mmol) 在无水乙腈 (117.8mL) 中的混悬液中加入 DIPEA (8.546g, 11.52mL, 66.12mmol)、然后逐步加入二溴(三苯基)磷烷 (12.09g, 28.65mmol)。将得到的混悬液在室温搅拌30min, 通过过滤分离沉淀, 用乙腈洗涤, 得到产物, 为黄色固体 (4.42g, 52% 收率); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 2.64 (s, 3H), 7.21 (d, 1H), 7.91 (3H, m) 和8.44 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 340.04

[1592] 步骤3: 叔丁基-5-溴-3-(5-(3-甲基噻吩-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基(叔丁氧羰基)氨基甲酸酯

[1593] 将5-溴-3-[5-(3-甲基-2-噻吩基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺 (10.68g, 31.58mmol) 和DMAP (385.8mg, 3.158mmol) 混悬于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (160.2mL) 和THF (160.2mL), 用冰浴冷却。将碳酸叔丁氧羰基叔丁酯 (20.68g, 94.74mmol) 逐步加入到搅拌的混合物。将该反应混合物在室温搅拌1h, 然后用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (100mL) 稀释。分离各层, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (2x 100mL) 洗涤有机层, 用 MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 真空浓缩。使残余物从乙酸乙酯与石油醚的混合物中重结晶, 得到产物, 为棕色结晶物质 (14.29g, 84% 收率); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.41 (s, 9H), 2.72 (s, 3H), 7.10 (m, 1H), 7.55 (m, 1H) 和8.74 (s, 1H) ppm

[1594] 步骤4: 4-(4-(5-(双(叔丁氧羰基)氨基)-6-(5-(3-甲基噻吩-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基)-3-氰基苯基羰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯

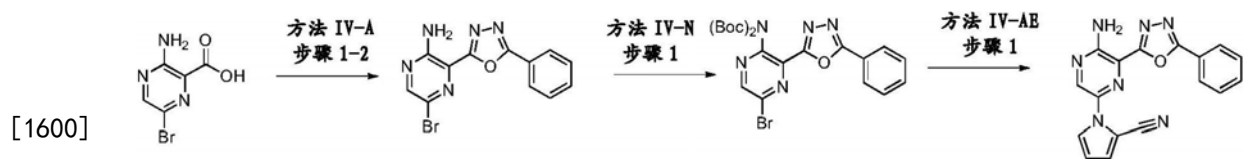
[1595] 将N-[5-溴-3-[5-(3-甲基-2-噻吩基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N-叔丁氧羰基-氨基甲酸叔丁酯(13.52g, 25.12mmol)和4-[3-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰基]-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(11.44g, 25.12mmol)溶于DMF(160mL)和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(37.68mL, 2M, 75.36mmol)(4:1混合物),用氮给该反应混合物脱气,一次加入Pd(tBu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>(1.027g, 2.010mmol)。将得到的混合物在75℃加热2.5h。将该反应混合物冷却至室温,用EtOAc(50mL)和水(50mL)稀释。用水(1x 100mL)和盐水(1x 100mL)洗涤有机萃取物,然后用乙酸乙酯(3x 100mL)反萃取水层,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,真空浓缩。使该物质通过硅胶垫,用50-100%EtOAc/石油醚洗脱。将该物质通过硅胶柱色谱法纯化(500mL),用30-100%EtOAc/石油醚洗脱。合并产物级分,真空浓缩,得到产物,为黄色固体(11.9g, 55%收率)

[1596] 步骤5: 2-[5-氨基-6-[5-(3-甲基-2-噻吩基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-5-(1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基)苄腈

[1597] 在室温将4-[4-[5-[双(叔丁氧羰基)氨基]-6-[5-(3-甲基-2-噻吩基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-3-氰基-苯甲酰基]-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(9.9g, 11.32mmol)溶于无水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mL),加入TFA(10mL, 129.8mmol)。再加入TFA(10mL, 129.8mmol),将该反应混合物在室温搅拌3.5h,然后真空浓缩。将该物质溶于乙腈和甲醇混合物(10:1混合物),加入PS-HCO<sub>3</sub>(5eq)。将该混合物在室温搅拌1h,然后通过过滤除去树脂,用乙腈和甲醇洗涤。真空浓缩滤液,使残余物从乙腈中重结晶。用乙醚洗涤分离的固体,干燥,得到产物,为黄色固体(2.41g, 35%收率); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ 1.76-1.84(m, 2H), 2.67(s, 3H), 2.88-2.93(m, 4H), 3.42-3.44(m, 2H), 3.67-3.74(m, 2H), 7.2(d, 1H), 7.84-7.87(m, 1H), 7.89-7.99(m, 1H), 8.04-8.09(m, 2H)和8.85(s, 1H) ppm; MS(ES<sup>+</sup>) 487.26

[1598] 实施例32A: 1-[5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]吡咯-2-腈(化合物IA-264)

[1599] 合成路线



化合物 IA-264

[1601] 使用方法IV-A步骤1-2、然后使用方法IV-N步骤1、然后使用方法IV-AE步骤1制备化合物IA-264。

[1602] 方法IV-AE

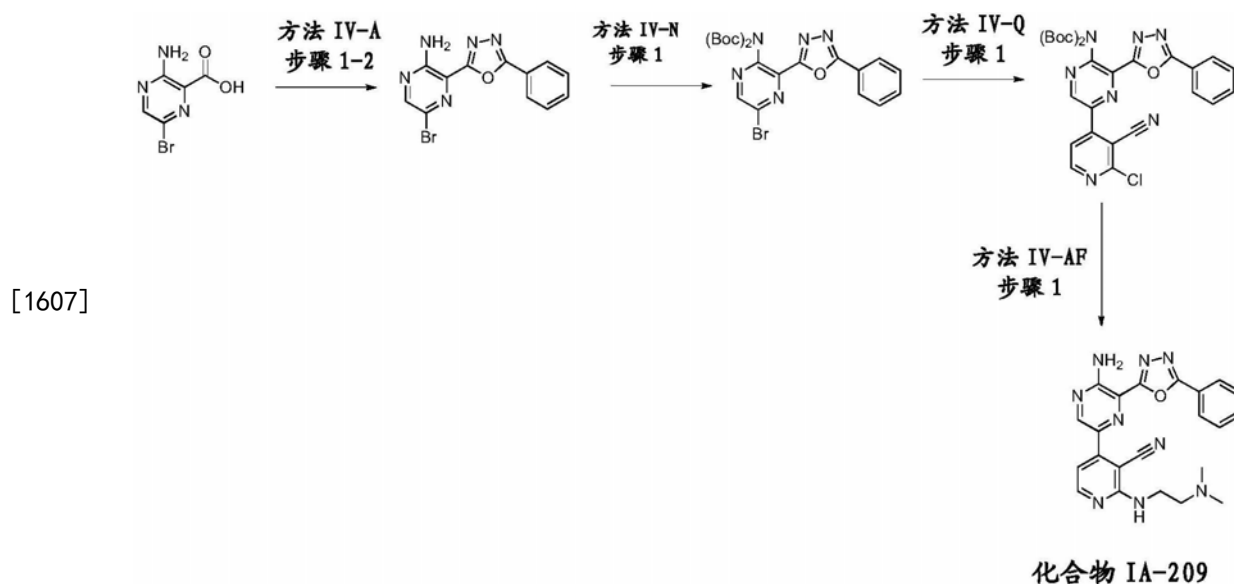
[1603] 步骤1: 1-[5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]吡咯-2-腈

[1604] 将N-[5-溴-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]-N-叔丁氧羰基-氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.1929mmol)和碳酸铯(125.7mg, 0.3858mmol)加入到DMF(5mL)中、然后添加1H-吡咯-2-腈(26.65mg, 0.2894mmol)。将得到的混合物在50℃加热1h。将该混合物冷却至室温,过滤,用乙酸乙酯(5mL)稀释。用水(1x 10mL)和盐水(1x 10mL)洗涤有机层,真

空浓缩有机层,得到油状物。将其溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL),加入TFA (659.9mg, 445.9μL, 5.787mmol)。将该反应混合物在室温搅拌1h,然后真空浓缩,得到油状物。将该油状物溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,通过缓慢添加石油醚沉淀产物 (28.3mg, 45% 收率); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 6.6 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.7-7.85 (m, 3H), 7.9 (br s, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.2-8.25 (m, 2H) 和 8.8 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 330.2

[1605] 实施例33A: 4-[5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]-2-(2-二甲基氨基乙基氨基)吡啶-3-腈 (化合物IA-209)

[1606] 合成路线



[1608] 使用方法IV-A步骤1-2、然后使用方法IV-N步骤1、然后使用方法IV-Q步骤1、然后使用方法IV-AF步骤1制备化合物IA-209。

[1609] 方法IV-AF

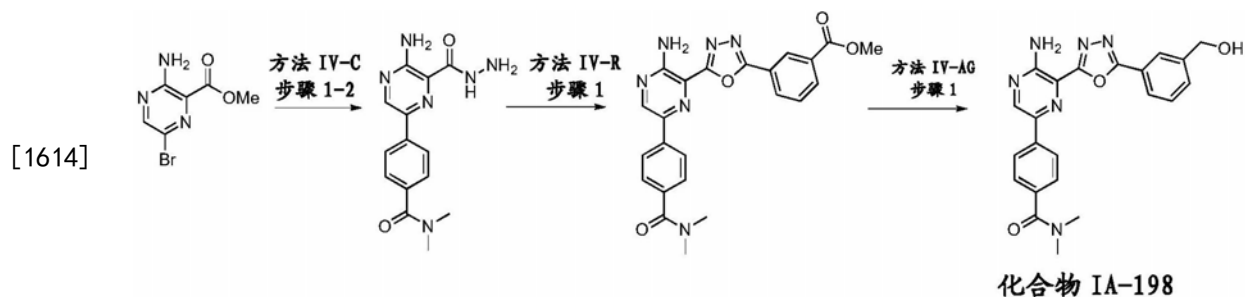
[1610] 步骤1: 4-[5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]-2-(2-二甲基氨基乙基氨基)吡啶-3-腈

[1611] 将N,N-二甲基乙-1,2-二胺 (22.04mg, 27.45μL, 0.2500mmol) 加入到5-(2-氯-3-氰基吡啶-4-基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基亚氨基二碳酸二叔丁酯 (36mg, 0.06250mmol) 和 Et<sub>3</sub>N (25.30mg, 34.85μL, 0.2500mmol) 在NMP (1mL) 中的溶液中, 将该反应体系在150℃在微波条件下加热2小时。将该物质通过制备型 HPLC纯化[Waters Sunfire C18, 10μM, 100Å 柱, 梯度10%-95%B (溶剂A: 0.05% TFA的水溶液; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN), 16分钟内, 25mL/min]。收集级分并, 冷冻干燥, 得到标题化合物, 为黄色固体 (7.6mg, 24% 收率); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 2.88 (d, 6H), 3.38 (br m, 2H), 3.81-3.83 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.63-7.71 (m, 3H), 8.22-8.24 (m, 2H), 8.38 (d, 1H), 8.96 (s, 1H) 和 9.23 (br s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 428.3

[1612] 实施例34A: 4-[5-氨基-6-[5-[3-(羟基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺 (化合物IA-198)

[1613] 合成路线





[1615] 使用方法IV-C步骤1-2、然后使用方法IV-R步骤1、然后使用方法IV-AG步骤1制备化合物IA-198。

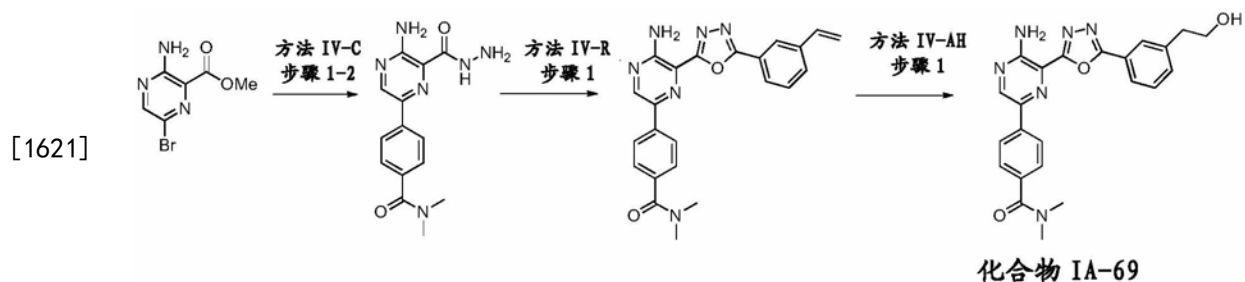
[1616] 方法IV-AG:

[1617] 步骤1: 4-[5-氨基-6-[5-[3-(羟基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺

[1618] 在0℃向在二氯甲烷中的氢化二异丁基铝(810.0μL, 1M, 0.8100mmol)滴加3-[5-[3-氨基-6-[4-(二甲基氨基甲酰基)苯基]吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]苯甲酸甲酯(120mg, 0.2700mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6mL)中的溶液,在添加时该溶液变深色。将得到的溶液在0℃搅拌30min,将其缓慢温至室温。将该反应混合物在室温搅拌4h,然后通过添加1M HCl(3mL)猝灭。通过C盐垫过滤得到的混合物,用二氯甲烷(2x 5mL)洗涤。分离各层,再用二氯甲烷(2x 10mL)萃取水层,用MgSO<sub>4</sub>干燥合并的有机萃取物,真空浓缩。通过使用反相制备型HPLC纯化残余物[Waters Sunfire C18, 10μM, 100Å柱,梯度10%-95%B(溶剂A:0.05% TFA的水溶液;溶剂B:CH<sub>3</sub>CN),16分钟内,25mL/min]。合并产物级分,冻干,得到产物,为黄色固体(20.3mg, 18%收率);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.98(m, 6H), 4.66(s, 2H), 7.55(m, 2H), 7.63(m, 2H), 7.80(br s, 2H), 8.04(m, 1H), 8.16(m, 3H)和8.99(s, 1H) ppm; MS(ES<sup>+</sup>) 417.23

[1619] 实施例35A: 4-[5-氨基-6-[5-[3-(2-羟基乙基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺(化合物IA-69)

[1620] 合成路线



[1622] 使用方法IV-C步骤1-2、然后使用方法IV-R步骤1、然后使用方法IV-AH步骤1制备化合物IA-69。

[1623] 方法IV-AH

[1624] 步骤1: 4-[5-氨基-6-[5-[3-(2-羟基乙基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺

[1625] 在0℃向4-[5-氨基-6-[5-[3-(2-羟基乙基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺(100mg, 0.2425mmol)在THF(9.172mL)中的溶液中滴加硼烷-THF络合物(606.3μL, 1M, 0.6063mmol),将该反应混合物在室温搅拌过夜。将水(43.69mg, 43.69 μ

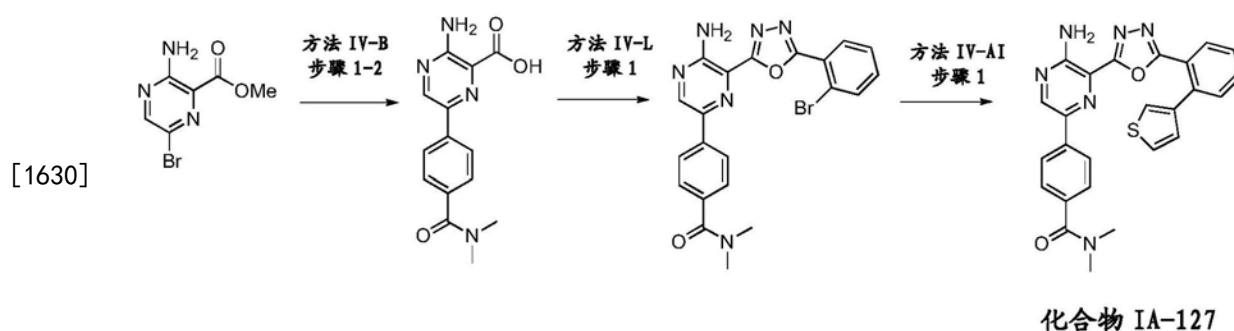
L, 2.425mmol) 加入到该反应混合物中、然后添加过氧化氢 (299.9  $\mu$ L, 27.5% w/v, 2.425mmol) 和 NaOH (606.5 $\mu$ L, 2M, 1.213mmol), 将该混合物剧烈搅拌 1h。使该混合物分配在乙酸乙酯 (5mL) 与水 (5mL) 之间, 分离各层。再用乙酸乙酯 (2x 5mL) 萃取水层, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥合并的有机萃取物, 真空浓缩。将残余物通过制备型 HPLC 纯化 [Waters Sunfire C18, 10 $\mu$ M, 100Å 柱, 梯度 10%-95%B (溶剂 A: 0.05% TFA 的水溶液; 溶剂 B: CH<sub>3</sub>CN), 16 分钟内, 25mL/min]。合并产物级分, 冻干, 得到产物, 为黄色固体 (5.8mg, 11% 收率); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  2.89 (t, 2H), 2.98 (m, 6H), 3.70 (q, 2H), 4.75 (t, 1H), 7.55-7.62 (m, 4H), 7.80 (br s, 2H), 8.01 (m, 2H), 8.17 (m, 2H) 和 8.99 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 431.24

[1626] 使用与上述对化合物 IA-69 所述类似的方法制备全部下列化合物。

[1627] 化合物 IA-275 4-[5-氨基-6-[5-[3-(1-羟基乙基) 苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  1.40 (d, 3H), 2.98 (m, 6H), 4.88 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.81 (br s, 2H), 8.03 (m, 1H), 8.16 (m, 3H) 和 8.99 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 431.24

[1628] 实施例 36A: 4-[5-氨基-6-[5-[2-(3-噻吩基) 苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺 (化合物 IA-127)

[1629] 合成路线



[1631] 使用方法 IV-B 步骤 1-2、然后使用方法 IV-L 步骤 1、然后使用方法 IV-AI 步骤 1 制备化合物 IA-127。

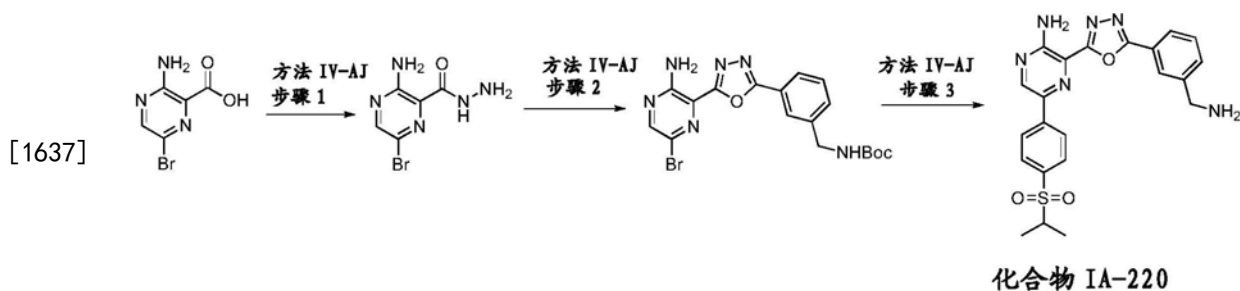
[1632] 方法 IV-AI

[1633] 步骤 1: 4-[5-氨基-6-[5-[2-(3-噻吩基) 苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺

[1634] 将 4-[5-氨基-6-[5-(2-溴苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺 (50mg, 0.108mmol)、噻吩-3-基硼酸 (13.8mg, 0.108mmol)、碳酸铯 (107 $\mu$ L 的 2M 水溶液) 和二氯钼、三苯基膦 (7.55mg, 0.0108mmol) 在二噁烷 (2mL) 中的溶液在 110°C 在微波中加热 1h。将该反应混合物冷却至室温, 过滤。将滤液通过制备型 HPLC 纯化 [Waters Sunfire C18, 10 $\mu$ M, 100Å 柱, 梯度 10%-95%B (溶剂 A: 0.05% TFA 的水溶液; 溶剂 B: CH<sub>3</sub>CN), 16 分钟内, 25mL/min]。合并产物级分, 冻干, 得到产物, 为黄色固体 (7.4mg, 17% 收率); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  2.97 (m, 6H), 7.09 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.71-7.76 (m, 3H), 8.01 (m, 2H), 8.07 (m, 1H) 和 8.95 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 469.22

[1635] 实施例 37A: 3-[5-[3-(氨基甲基) 苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基) 吡嗪-2-胺 (化合物 IA-220)

## [1636] 合成路线



[1638] 使用方法IV-AJ步骤1-4制备化合物IA-220。

[1639] 方法IV-AJ

[1640] 步骤1: 3-氨基-6-溴吡啶-2-甲酰肼

[1641] 将3-氨基-6-溴-吡啶-2-甲酸甲酯(10.18g, 43.87mmol)混悬于 EtOH(50.90mL), 加入水合肼(4.392g, 4.268mL, 87.74mmol), 将该反应混合物在70℃加热2h。加入水(50mL), 通过过滤分离沉淀。用甲醇洗涤固体, 真空干燥, 得到产物, 为淡黄色粉末(9.8g, 96%收率); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) d 4.53(bs s, 2H), 7.62(br s, 2H)和9.78(br s, 1H) ppm; MS(ES<sup>+</sup>) 232.06

[1642] 步骤2: 3-(5-(3-氨基-6-溴吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯

[1643] 将3-氨基-6-溴-吡啶-2-甲酰肼(1.2g, 5.172mmol)、TBTU(1.333g, 5.689mmol)、3-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]苯甲酸(1.300g, 5.172mmol)和DIPEA(1.338g, 1.803mL, 10.35mmol)在DMF(13.98mL)中的溶液在室温搅拌1h。用乙酸乙酯(35mL)稀释该反应混合物, 用水(2x 50mL)和盐水(1x 50mL)洗涤。用MgSO<sub>4</sub>干燥有机层, 真空浓缩, 得到固体。在室温将该固体混悬于MeCN(83.89mL)、然后添加二溴(三苯基)磷烷(2.183g, 5.172mmol)和DIPEA(1.338g, 1.803mL, 10.35mmol)。将得到的混合物在室温搅拌2h, 然后真空浓缩, 得到固体, 通过硅胶柱色谱法纯化, 用EtOAc/石油醚洗脱, 合并产物级分, 真空浓缩, 得到产物, 为白色固体。将该混合物浓缩至得到固体, 通过使用乙酸乙酯/石油醚作为洗脱剂的柱色谱法纯化, 得到产物, 为白色固体(924mg, 40%收率); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) d 1.43(s, 9H), 4.26(m, 2H), 7.55(m, 3H), 7.80(br s, 2H), 7.97(m, 1H)和8.45(s, 1H) ppm; MS(ES<sup>+</sup>) 449.08

[1644] 步骤3: 3-[5-[3-(氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡啶-2-胺

[1645] 将碳酸钠(335.4μL, 2M, 0.6708mmol)加入到N-[[3-[5-(3-氨基-6-溴-吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.2236mmol)、(4-异丙基磺酰基苯基)硼酸(66.30mg, 0.2907mmol)、钨、三苯基磷(25.84mg, 0.02236mmol)在二噁烷(5mL)中的溶液中, 将的混合物在110℃在微波条件下加热90min。将该混合物直接置于硅胶垫上, 通过乙醚、然后用50%EtOAc/石油醚洗涤。合并产物级分, 真空浓缩。将残余物溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL), 加入TFA(764.9mg, 516.8μL, 6.708mmol)。将该反应混合物在室温搅拌1h, 然后真空浓缩, 得到油状物。将其通过反相制备型HPLC纯化[Waters Sunfire C18, 10μm, 100Å柱, 梯度10%-95%B(溶剂A: 0.05%TFA的水溶液; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN), 16分钟内, 25mL/

min]。合并产物级分,冻干,得到产物,为黄色固体(36.05mg,35%收率);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ 1.3(d,6H),3.45-3.55(m,1H),4.24-4.3(m,2H),7.7-7.8(m,2H),7.95(d,2H),8.25(d,1H),8.3-8.4(br s,2H),8.4(s,1H),8.45(d,2H)和9.1(s,1H)ppm;MS(ES<sup>+</sup>)451.2

[1646] 使用与上述对化合物IA-220所述类似的方法制备全部下列化合物。

[1647] 化合物IA-88 3-[4-[5-氨基-6-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]苯基]磺酰基丁-1-醇<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ 1.21(d,3H),1.38-1.47(m,1H),1.97-2.05(m,1H),2.64(t,3H),3.38-3.46(m,2H),3.51-3.56(m,1H),4.29(t,2H),7.77(d,2H),7.97-8.01(m,2H),8.26(d,2H),8.40-8.44(m,2H),8.97(s,2H)和9.09(d,1H)ppm;MS(ES<sup>+</sup>)495.0

[1648] 化合物IA-257 3-[5-[3-(氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(2-甲基亚磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ 3.1(s,3H),4.3(s,2H),7.6-7.75(m,4H),8.05(d,1H),8.15(d,1H),8.35-8.5(m,4H)和8.9(s,1H)ppm;MS(ES<sup>+</sup>)407.1

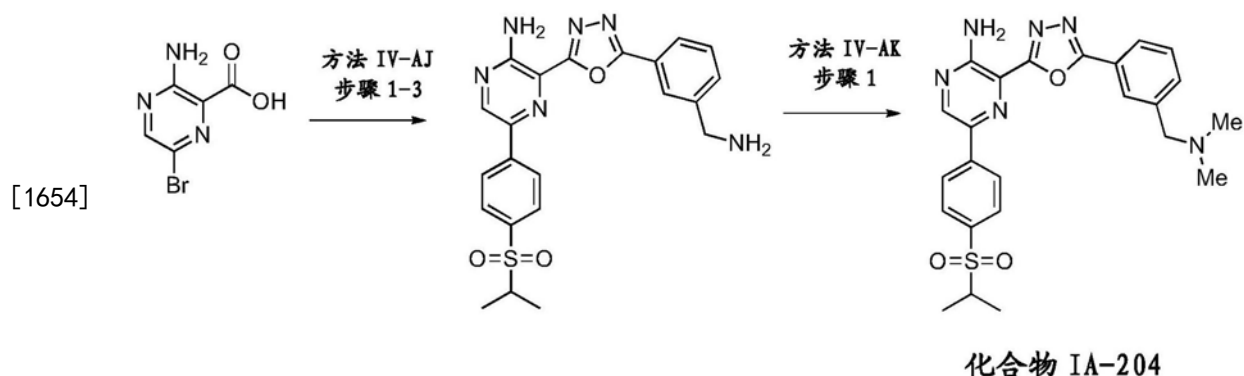
[1649] 化合物IA-321 5-(3-氟-4-异丙基磺酰基-苯基)-3-[5-[2-氟-4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ 1.25(d,6H),2.7(s,3H),3.5-3.6(m,1H),4.4(s,2H),7.6(d,1H),7.7(d,1H),7.9(t,1H),8.2-8.3(m,2H),8.35(t,1H),8.9-9.0(br s,2H)和9.1(s,1H)ppm;MS(ES<sup>+</sup>)501.3

[1650] 化合物IA-329 5-(3-氯-4-异丙基磺酰基-苯基)-3-[5-[2-氟-4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ 1.25(d,6H),2.7(s,3H),3.7-3.8(m,1H),4.4(s,2H),7.6(d,1H),7.7(d,1H),8.1(d,1H),8.25-8.35(m,2H),8.4(s,1H),8.9-9.0(br s,2H)和9.1(s,1H)ppm;MS(ES<sup>+</sup>)517.2

[1651] 化合物IA-342 3-[4-[5-氨基-6-[5-[2-氟-4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]苯基]磺酰基丁-1-醇<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ 1.25(d,3H),1.4-1.5(m,1H),1.95-2.03(m,1H),2.7(s,3H),3.4-3.5(m,1H),3.5-3.6(m,1H),4.45(s,2H),4.6-4.7(m,1H),7.6(d,1H),7.7(d,1H),8.0(d,2H),8.3(t,1H),8.4(d,2H),9.0(br s,2H)和9.1(s,1H)ppm;MS(ES<sup>+</sup>)513.2

[1652] 实施例38A:3-[5-[3-(二甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺(化合物IA-204)

[1653] 合成路线



[1655] 使用方法IV-AJ步骤1-3、然后使用方法IV-AK步骤1制备化合物IA-204。

[1656] 方法IV-AK

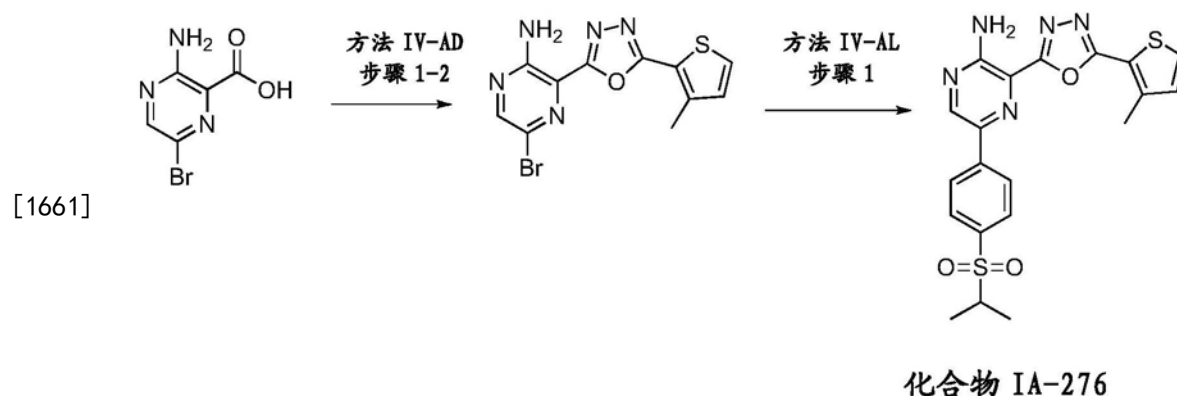
[1657] 步骤1:3-[5-[3-(二甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺

酰基苯基)吡嗪-2-胺

[1658] 将3-[5-[3-(氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺(12mg, 0.02108mmol)加入到MeI (8.976mg, 3.937μL, 0.06324mmol)和碳酸钾(8.740mg, 0.06324mmol)在DMF (2mL)中的溶液中。将得到的混合物在室温搅拌30min。用乙酸乙酯(3mL)稀释该反应混合物,依次用水(1x 5mL)和盐水(1x 5mL)洗涤。用MgSO<sub>4</sub>干燥有机萃取物,真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化[Waters Sunfire C18, 10μM, 100Å柱, 梯度10%-95%B(溶剂A: 0.05%TFA的水溶液; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN), 16分钟内, 25mL/min]。合并产物级分, 冻干, 得到产物, 为黄色固体(3.0mg, 24% 收率); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 1.35-1.4 (m, 6H), 2.95 (s, 6H), 4.65 (s, 2H), 7.8-7.85 (m, 2H), 8.05-8.1 (m, 2H), 8.4-8.5 (m, 4H) 和9.95 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 479.3

[1659] 实施例39A: 5-(4-异丙基磺酰基苯基)-3-[5-(3-甲基-2-噻吩基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺(化合物IA-276)

[1660] 合成路线



[1662] 使用方法IV-AJ步骤1-3、然后使用方法IV-AL步骤1制备化合物IA-276。

[1663] 方法IV-AL:

[1664] 步骤1: 5-(4-异丙基磺酰基苯基)-3-[5-(3-甲基-2-噻吩基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺

[1665] 向微波小瓶中加入5-溴-3-[5-(3-甲基-2-噻吩基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺(75mg, 0.2218mmol)、(4-异丙基磺酰基苯基)硼酸(50.59mg, 0.2218mmol)、钯; 然后加入三苯基膦(12.82mg, 0.01109mmol)和碳酸钠水溶液(332.7μL, 2M, 0.6654mmol)、然后加入DMF (1mL), 密封小瓶。将该反应混合物在微波中在150℃加热30min。此后, 加入水, 通过过滤收集得到的沉淀。使沉淀通过钯清除柱, 用MeCN和MeOH洗脱。除去溶剂, 得到产物, 为黄色固体(19.2mg, 19% 收率); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.20 (d, 6H), 2.69 (s, 3H), 3.48 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.36-8.34 (m, 2H) 和9.06 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 442.0

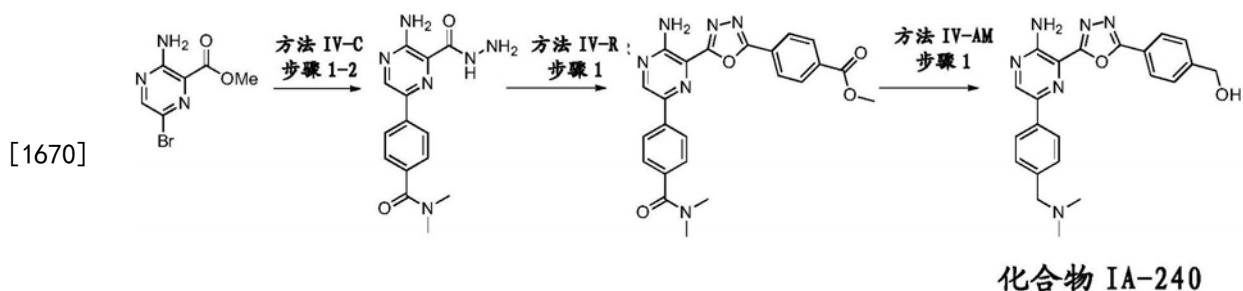
[1666] 使用与上述对化合物IA-276所述类似的方法制备全部下列化合物。

[1667] 化合物IA-269 5-[4-(2-二甲基氨基乙基磺酰基)苯基]-3-[5-(3-甲基-2-噻吩基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 2.69 (s, 3H), 2.78 (s, 6H), 3.36 (s, 2H), 3.91-3.87 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.07 (d, 2H), 8.39 (d, 2H) 和9.08 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 471.0

[1668] 实施例40A: [4-[5-[3-氨基-6-[4-(二甲基氨基甲基)苯基]吡嗪-2-基]-1,3,4-

噁二唑-2-基]苯基]甲醇(化合物IA-240)

[1669] 合成路线



[1671] 使用方法IV-C步骤1-2、然后使用方法IV-R步骤1、然后使用方法IV-AM步骤1制备化合物IA-240。

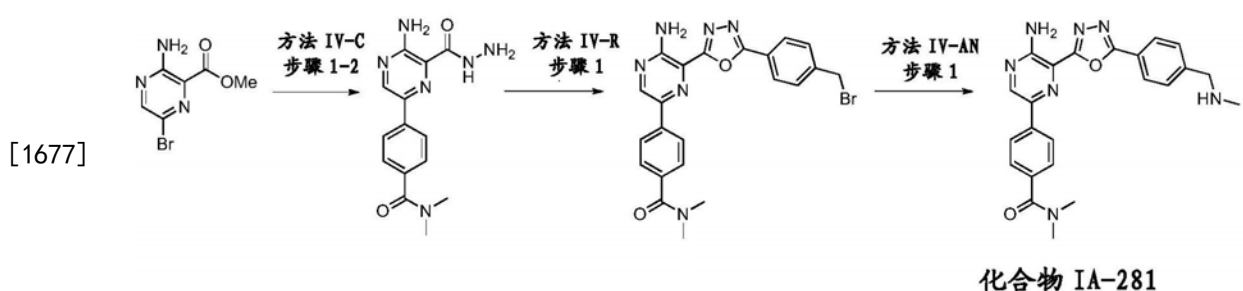
[1672] 方法IV-AM

[1673] 步骤1: [4-[5-[3-氨基-6-[4-(二甲基氨基甲基)苯基]吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基]甲醇

[1674] 用冰浴冷却在干THF (1.5mL) 中的4-[5-[3-氨基-6-[4-(二甲基氨基甲基)苯基]吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]苯甲酸甲酯(154mg, 0.3465mmol), 然后通过滴加DIBAL (346.5μL的1M的己烷溶液, 0.3465mmol) 处理。将得到的混合物在90min内0-20℃搅拌, 然后在室温搅拌过夜。在室温再加入DIBAL (1.732mL的1M的己烷溶液, 1.732mmol)。将该反应混合物倾倒入水(10mL)上, 用2M HCl酸化, 用NaOH水溶液调节至pH 10, 用EtOAc (6x 10mL) 萃取, 得到橙色固体。将其通过反相制备型HPLC纯化[Waters Sunfire C18, 10μM, 100Å 柱, 梯度10%-95%B(溶剂A: 0.05%TFA的水溶液; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN), 16 分钟内, 25mL/min]。合并产物级分, 通过碳酸氢盐柱。真空浓缩洗脱液, 溶于乙腈和水, 冻干, 得到产物, 为黄色粉末(13.1mg, 33%收率); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.18 (s, 6H), 4.64 (s, 2H), 5.43 (br s, 1H), 4.43-4.45 (m, 2H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.69 (br s, 2H), 8.05-8.30 (m, 4H) 和8.92 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 403.18

[1675] 实施例41A: 4-[5-氨基-6-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺(化合物IA-281)

[1676] 合成路线



[1678] 使用方法IV-C步骤1-2、然后使用方法IV-R步骤1、然后使用方法IV-AN步骤1制备化合物IA-281。

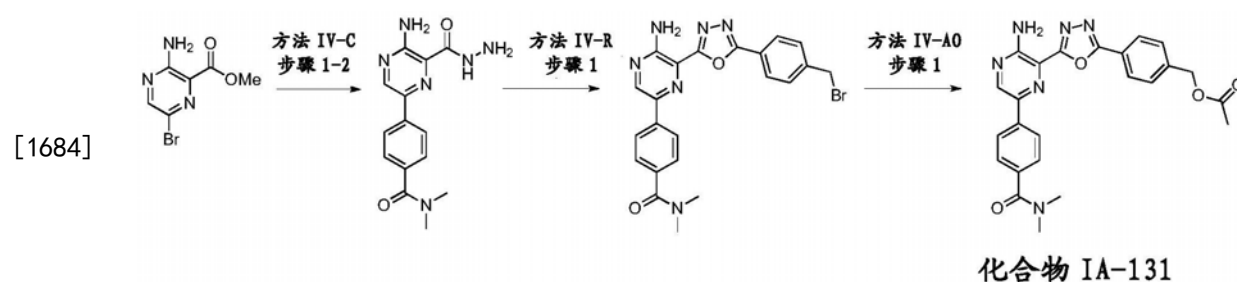
[1679] 方法IV-AN

[1680] 步骤1: 4-[5-氨基-6-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺

[1681] 用甲胺 (2mL的33%w/w的乙醇溶液) 处理4-[5-氨基-6-[5-[4-(溴甲基) 苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺 (70mg,0.1460mmol),将得到的混合物在100℃加热搅拌10min。将该反应混合物冷却至室温,过滤。收集滤液,通过制备型HPLC纯化 [Waters Sunfire C18,10μM,100Å柱,梯度10%-95%B(溶剂A: 0.05%TFA的水溶液;溶剂B:CH<sub>3</sub>CN),16分钟内,25mL/min]。使产物级分通过碳酸氢盐柱,用MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗脱。真空浓缩洗脱液,将固体与乙腈一起研磨,得到产物,为黄色固体 (11.4mg,19%收率);<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO) δ 2.30 (s,3H),2.98-3.02 (m,6H),3.77 (s,2H),7.55 (d,2H),7.61 (d,2H),7.78 (br s,2H),8.11 (d,2H),8.17 (d,2H) 和8.98 (s,1H) ppm;MS (ES<sup>+</sup>) 430.31

[1682] 实施例42A:乙酸[4-[5-[3-氨基-6-[4-(二甲基氨基甲酰基) 苯基] 吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基] 苯基] 甲酯 (化合物IA-131)

[1683] 合成路线



[1685] 使用方法IV-C步骤1-2、然后使用方法IV-R步骤1、然后使用方法IV-A0步骤1制备化合物IA-131。

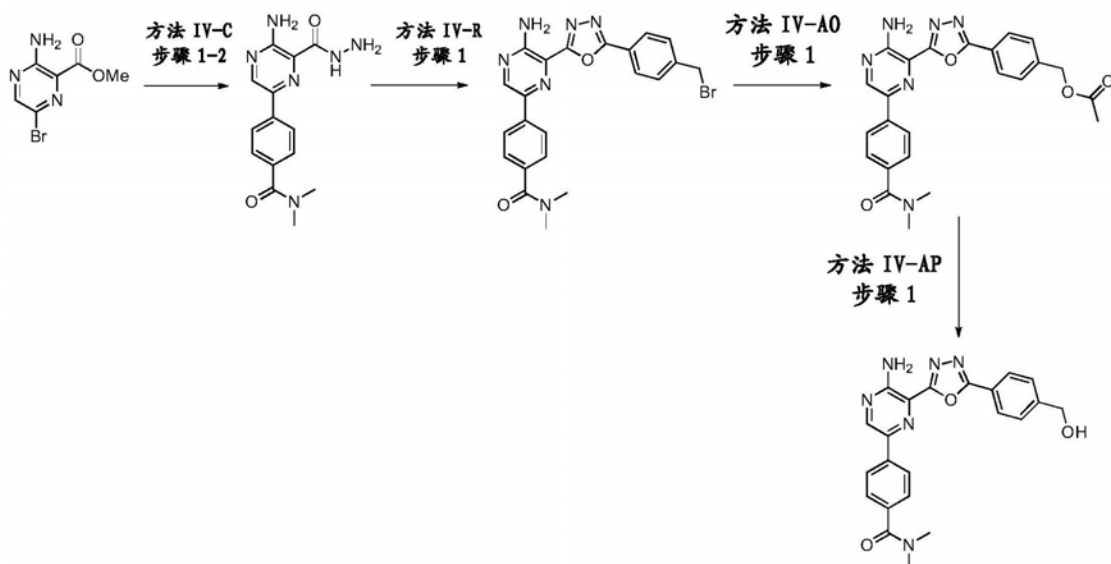
[1686] 方法IV-A0

[1687] 步骤1:乙酸[4-[5-[3-氨基-6-[4-(二甲基氨基甲酰基) 苯基] 吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基] 苯基] 甲酯

[1688] 将4-[5-氨基-6-[5-[4-(溴甲基) 苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺 (200mg,0.4172mmol) 和乙酸钾 (102.4mg,1.043mmol) 在DMF (5.714mL) 中的混合物在100℃在密封微波试管内加热4h。将该反应混合物冷却至室温,倾倒在冰/水上,用HCl (1.043mL,1M,1.043mmol) 酸化。用乙酸乙酯 (3x 10mL) 萃取该混合物,用盐水 (3x 10mL) 洗涤合并的有机萃取物。用MgSO<sub>4</sub>干燥萃取物,减压浓缩,得到黄色固体 (150mg,74%收率);<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO) δ 2.13 (s,3H),2.98-3.02 (m,6H),5.22 (s,2H),7.55 (d,2H),7.66 (d,2H),7.78 (br s,2H),8.16-8.19 (m,4H) 和8.99 (s,1H) ppm;MS (ES<sup>+</sup>) 459.18

[1689] 实施例43A:4-[5-氨基-6-[5-[4-(羟基甲基) 苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺 (化合物IA-76)

[1690] 合成路线



[1691]

## 化合物 IA-76

[1692] 使用方法IV-C步骤1-2、然后使用方法IV-R步骤1、然后使用方法IV-A0步骤1、然后使用方法IV-AP步骤1制备化合物IA-76。

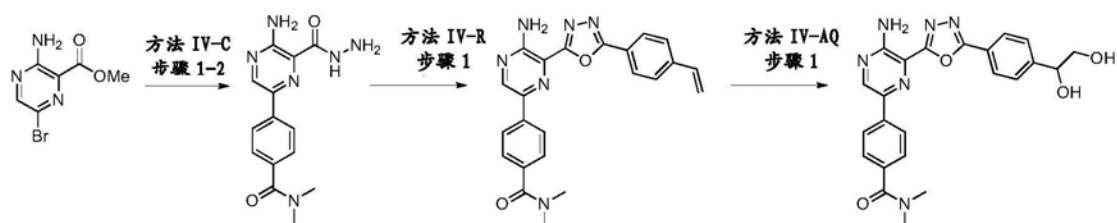
[1693] 方法IV-AP

[1694] 步骤1: 4-[5-氨基-6-[5-[4-(羟基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺

[1695] 将乙酸[4-[5-[3-氨基-6-[4-(二甲基氨基甲酰基)苯基]吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基]甲酯(118mg, 0.2445mmol)混悬于甲醇(2mL), 用NaOH(489.0μL, 1M, 0.4890mmol)处理。将得到的混合物在55℃搅拌1h。将该反应混合物冷却至室温, 然后用HCl(978.0μL, 1M, 0.9780mmol)中和, 过滤, 用乙腈洗涤。将得到的黄色粉末在乙腈(5mL)中加热, 冷却, 过滤, 得到淡黄色粉末。将其通过硅胶柱色谱法纯化, 用5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗脱, 得到产物, 为淡黄色粉末(73mg, 70%); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 2.98-3.02 (m, 6H), 4.64 (d, 2H), 5.44 (t, 1H), 7.54-7.62 (dd, 4H), 7.78 (br s, 2H), 8.12-8.18 (dd, 4H) 和 8.98 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 417.23

[1696] 实施例44A: 4-[5-氨基-6-[5-[4-(1,2-二羟基乙基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺(化合物 IA-106)

[1697] 合成路线



[1698]

## 化合物 IA-106

[1699] 使用方法IV-C步骤1-2、然后使用方法IV-R步骤1、然后使用方法IV-AQ步骤1制备化合物IA-106。

[1700] 方法IV-AQ

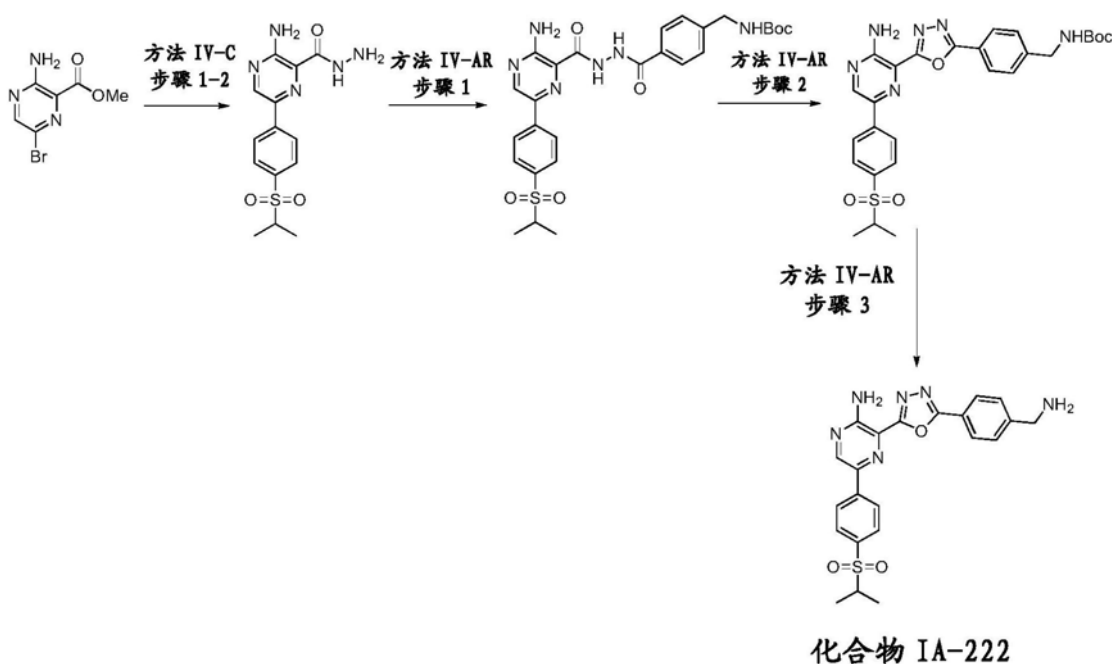


[1701] 步骤1: 4-[5-氨基-6-[5-[4-(1,2-二羟基乙基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺

[1702] 将在叔丁醇 (2mL) / 水 (2mL) 的混合物中的AD-混合物- $\alpha$  (450mg,) 和甲磺酰胺 (20.53mg, 0.2158mmol) 在室温搅拌至溶解, 然后冷却至 0℃, 用4-[5-氨基-6-[5-(4-乙烯基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺 (89mg, 0.2158mmol) 处理。剧烈搅拌该反应混合物, 温至室温过夜。再加入部分AD-混合物 (300g), 将该反应混合物在室温搅拌过夜, 达到完全转化。用Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/NaCl溶液处理该反应混合物, 萃取入乙酸乙酯 (10mL), 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 减压浓缩, 得到黄色固体。将其通过反相制备型HPLC纯化[Waters Sunfire C18, 10 $\mu$ M, 100Å 柱, 梯度10%-95%B (溶剂A: 0.05% TFA的水溶液; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN), 16分钟内, 25mL/min]。合并产物级分, 冻干, 得到产物, 为淡黄色粉末 (28.4mg, 36% 收率); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  2.9-3.02 (m, 6H), 3.51 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.78 (br s, 2H), 8.11 (d, 2H), 8.18 (d, 2H) 和 8.98 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 447.25

[1703] 实施例45A: 3-[5-[4-(氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺 (化合物IA-222)

[1704] 合成路线



[1705]

[1706] 使用方法IV-C步骤1-2、然后使用方法IV-AR步骤1-3制备化合物IA-222。

[1707] 方法IV-AR

[1708] 步骤1: 4-(2-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-羰基)肼羰基)苄基氨基甲酸叔丁酯

[1709] 用三乙胺 (28.67mg, 39.49 $\mu$ L, 0.2833mmol)、然后使用 TBTU (109.2mg, 0.3400mmol) 处理在dmf (1.000mL) 中的3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-甲酰肼 (100mg, 0.2833mmol) 和4-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]苯甲酸 (71.19mg, 0.2833mmol), 将得到的溶液在室温搅拌过夜。将该溶液以滴加方式倾倒在快速搅拌的水 (15ml) 上, 在室温搅拌

1h,然后过滤,得到产物,为淡黄色固体,在83℃高度真空干燥,然后不经进一步纯化直接用于下一步(136mg,84%)

[1710] 步骤2:4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯

[1711] 在0℃用二溴(三苯基)磷烷(143.5mg,0.3400mmol)逐步处理 4-(2-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-羰基)肼羰基)苄基氨基甲酸叔丁酯(136mg,0.24mmol)和DIPEA(109.8mg,148.0μL,0.8499mmol)在乙腈(3.000mL)中的混合物,将得到的混合物在室温搅拌48h。真空浓缩该混合物,使其预吸附在硅胶上,通过硅胶柱色谱法纯化,用50% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗脱,得到产物(46.8mg,30%收率);MS (ES<sup>+</sup>) 551.31

[1712] 步骤3:3-[5-[4-(氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺

[1713] 用TFA(1mL,12.98mmol)处理N-[4-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]苄基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(45mg,0.08172mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL)中的溶液,在室温搅拌1h。减压浓缩该溶液,然后与甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(x 2)一起共沸腾,溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH,通过碳酸盐柱。浓缩洗脱液,然后从热乙腈中结晶,得到黄色结晶固体(18mg,41%收率);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ 1.20(d,6H),1.97(br s,2H),3.47(m,1H),3.85(s,2H),7.63(d,2H),7.89(br s,2H),7.98(d,2H),8.11(d,2H),8.40(d,2H)和9.06(s,1H) ppm;MS (ES<sup>+</sup>) 451.41

[1714] 使用与上述对化合物IA-222所述类似的方法制备全部下列化合物。

[1715] 化合物IA-80 3-[5-[3-[(1R)-1-氨基乙基]苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ 1.19(m,6H),1.32(m,3H),3.48(m,1H),4.17(m,1H),7.61(m,1H),7.69(m,1H),7.99(m,5H),8.19(m,1H),8.39(m,2H)和9.07(s,1H) ppm;MS (ES<sup>+</sup>) 465.32

[1716] 化合物IA-84 5-(4-异丙基磺酰基苯基)-3-[5-(3-吡咯烷-2-基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ 1.19(m,6H),1.57(m,1H),1.80(m,2H),2.20(m,1H),2.97(m,1H),3.01(m,1H),3.45(m,1H),4.24(m,1H),7.59(m,1H),7.67(m,1H),7.97-8.03(m,4H),8.19(s,1H),8.39(m,2H)和9.07(s,1H) ppm;MS (ES<sup>+</sup>) 491.33

[1717] 化合物IA-91 3-[5-(3-氨基丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ 1.18-1.20(m,7H),1.23(s,1H),1.99(t,2H),3.46(t,1H),7.16(s,1H),7.87(d,2H),8.46(d,2H),8.93(s,1H)和10.20(s,1H) ppm;MS (ES<sup>+</sup>) 403.23

[1718] 化合物IA-92 3-[5-(4-氨基丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ 1.18-1.20(m,7H),1.50(t,2H),1.84(t,2H),2.62(t,2H),3.03(t,3H),3.46(t,1H),7.85(br s,1H),7.96(d,2H),8.31(d,2H)和9.02(s,1H) ppm;MS (ES<sup>+</sup>) 417.23

[1719] 化合物IA-102 5-(4-异丙基磺酰基苯基)-3-[5-(4-吡咯烷-2-基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ 1.20(d,6H),1.45-1.58(m,1H),1.71-1.86(m,2H),2.15-2.26(m,1H),2.90-3.08(m,2H),3.48(m,1H),4.18(t,1H),7.65(d,2H),7.97(br s,2H),7.98(d,2H),8.09(d,2H),8.40(d,2H)和9.07(s,1H) ppm;MS (ES<sup>+</sup>) 491.34

[1720] 化合物IA-107 3-[5-[4-(2-氨基乙基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) d 1.20 (d, 6H), 2.79 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.92 (br s, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.09 (d, 2H), 8.39 (d, 2H) 和9.06 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 465.34

[1721] 化合物IA-123 3-[5-[3-[(1S)-1-氨基乙基]苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) d 1.19 (m, 6H), 1.32 (m, 3H), 3.49 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.99 (m, 4H), 8.19 (m, 1H), 8.39 (m, 2H) 和9.07 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 465.32

[1722] 化合物IA-124 3-[5-[4-[(1R)-1-氨基乙基]苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) d 1.20 (d, 6H), 1.30 (d, 3H), 3.48 (m, 1H), 4.11 (q, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.96 (v br s, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.40 (d, 2H) 和9.07 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 465.37

[1723] 化合物IA-130 3-[5-[2-氟-4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) d 1.3 (d, 6H), 2.7 (s, 3H), 3.4-3.6 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.0 (d, 2H), 8.3 (t, 1H), 8.38 (d, 2H), 8.92 (br s, 2H) 和9.1 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 483.4

[1724] 化合物IA-145 5-(4-异丙基磺酰基苯基)-3-[5-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) d 1.19 (m, 6H), 2.89 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 4.03 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.90-7.99 (m, 5H), 8.26 (s, 1H), 8.38 (m, 2H) 和9.03 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 477.41

[1725] 化合物IA-147 5-(4-异丙基磺酰基苯基)-3-[5-(5-吡咯烷-2-基-2-噻吩基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) d 1.25 (d, 6H), 2.0-2.2 (m, 3H), 3.3-3.6 (m, 4H), 5.0-5.1 (m, 1H), 7.9-8.0 (m, 4H), 8.4 (d, 2H), 9.05-9.1 (m, 2H) 和9.6 (br s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 497.4

[1726] 化合物IA-168 3-[5-(氨基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) d 1.16-1.19 (m, 6H), 1.23 (s, 3H), 3.46 (t, 1H), 4.06 (s, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.31 (d, 2H) 和9.02 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 375.17

[1727] 化合物IA-173 3-[5-[5-(氨基甲基)-2-噻吩基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) d 1.20 (d, 6H), 3.46-3.51 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.30 (br s, 2H), 8.37 (d, 2H) 和9.08 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 457.3

[1728] 化合物IA-185 3-[5-[3-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) d 1.20 (d, 6H), 3.48 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 4.34 (m, 3H), 7.71-7.79 (m, 2H), 7.97 (m, 2H), 8.12 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.41 (m, 2H), 8.69 (br s, 1H) 和9.09 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 477.29

[1729] 化合物IA-201 3-[5-(4-氨基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) d 1.21 (d, 6H), 3.47 (m, 1H), 6.10 (s, 2H), 6.75 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 7.89 (br s, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.39 (d, 2H) 和9.02 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 437.22

[1730] 化合物IA-214 3-[5-(2-氨基乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  1.19 (d, 6H), 3.05 (m, 4H), 3.33 (d, 1H), 3.46 (s, 1H), 7.96 (d, 2H), 8.31 (d, 2H) 和 9.02 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 389.24

[1731] 化合物IA-228 3-[5-[4-[(1S)-1-氨基乙基]苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  1.20 (d, 6H), 1.30 (d, 3H), 3.48 (m, 1H), 4.11 (q, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.96 (v br s, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.40 (d, 2H) 和 9.07 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 465.42

[1732] 化合物IA-232 5-(4-异丙基磺酰基苯基)-3-[5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  1.19 (d, 6H), 2.50 (s, 2H), 2.98 (br t, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.55 (dr d, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.90 (br s, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.35 (d, 2H) 和 9.04 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 427.4

[1733] 化合物IA-282 3-[5-[3-(1-氨基乙基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  1.20 (m, 6H), 1.33 (m, 3H), 3.48 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.98-8.03 (m, 4H), 8.20 (m, 1H), 8.39 (m, 2H) 和 9.07 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 465.3

[1734] 化合物IA-285 3-[5-[4-(氮杂环丁烷-3-基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  1.20 (d, 6H), 3.48 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.91 (br s, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.14 (d, 2H), 8.39 (d, 2H) 和 9.06 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 477.44

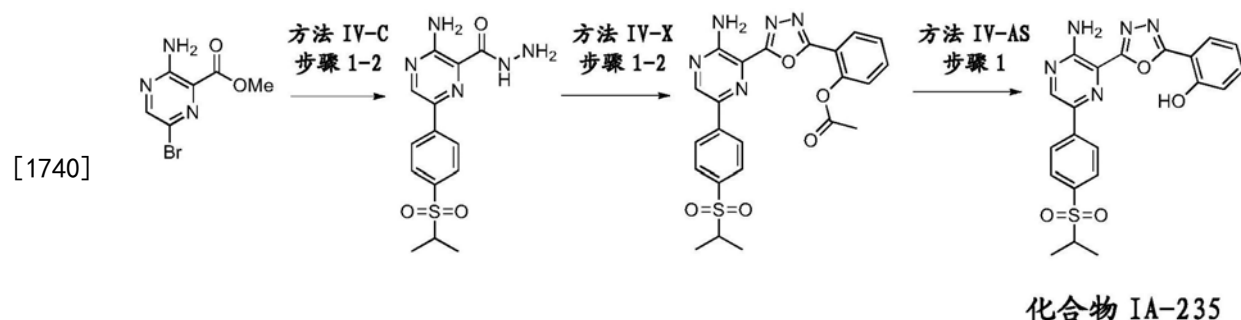
[1735] 化合物IA-306 3-[5-[2-氯-4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺 MS (ES<sup>+</sup>) 499.2

[1736] 化合物IA-309 3-[5-[3-氯-4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  1.25 (d, 6H), 2.7 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 7.7 (d, 1H), 8.0 (d, 2H), 8.3 (d, 1H), 8.4 (d, 2H), 9.0 (br s, 2H) 和 9.1 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 499.2

[1737] 化合物IA-311 3-[5-[4-(1-氨基-1-甲基-乙基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  1.19 (m, 6H), 1.43 (s, 6H), 3.51 (m, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.97 (m, 2H), 8.09 (m, 2H), 8.39 (m, 2H) 和 9.07 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 479.27

[1738] 实施例46A: 2-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]苯酚(化合物IA-235)

[1739] 合成路线



[1741] 使用方法IV-C步骤1-2、然后使用方法IV-X步骤1-2、然后使用方法IV-AS步骤1制备化合物IA-235。

[1742] 方法IV-AS

[1743] 步骤1:2-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]苯酚

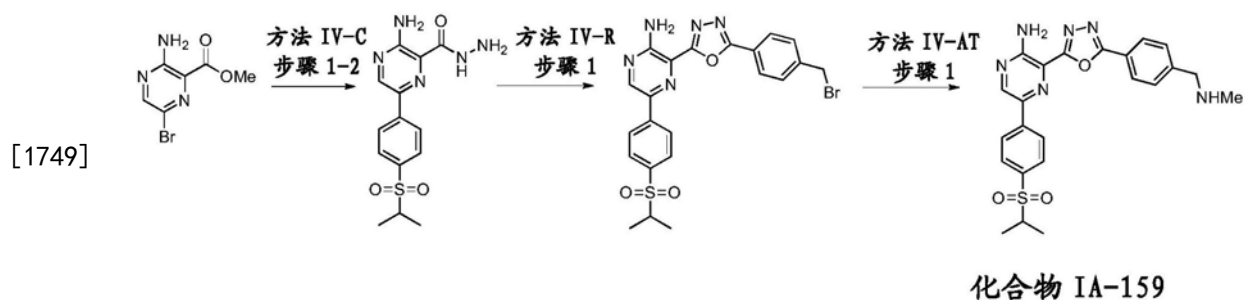
[1744] 在环境温度将LiOH(292.0 $\mu$ L,1M,0.2920mmol)加入到乙酸 2-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯酯(14mg,0.02920mmol)在THF(5mL)中的混合物中。3h 后,再加入部分LiOH(292.0 $\mu$ L,1M,0.2920mmol),将该反应体系在室温持续搅拌1h。滴加1M HCl至酸性,通过过滤分离得到的沉淀。将固体残余物溶于MeCN和水的混合物,冻干,得到产物,为绿色固体(5.1mg,38%收率);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO)  $\delta$  1.20(d,6H),3.46(m,1H),6.98-7.22(m,2H),7.36-7.59(m,1H),7.75-8.16(m,5H),8.37(d,2H),9.06(s,1H)和10.43(s,1H) ppm;MS(ES<sup>+</sup>) 438.2

[1745] 使用与上述对化合物IA-235所述类似的方法制备全部下列化合物。

[1746] 化合物IA-193 4-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]苯酚<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO)  $\delta$  1.20(d,6H),3.47(m,1H),7.03(dd,2H),7.89(br s,2H),7.97(dd,2H),8.02(dd,2H),8.39(dd,2H),9.04(s,1H)和10.44(s,1H) ppm;MS(ES<sup>+</sup>) 438.2

[1747] 实施例47A:5-(4-异丙基磺酰基苯基)-3-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺(化合物IA-159)

[1748] 合成路线



[1750] 使用方法IV-C步骤1-2、然后使用方法IV-R步骤1、然后使用方法IV-AT步骤1制备化合物IA-159。

[1751] 方法IV-AT

[1752] 步骤1:5-(4-异丙基磺酰基苯基)-3-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺

[1753] 将MeNH<sub>2</sub>的乙醇溶液(184.9g,243.6mL,33%w/w,1.965mol)一次加入到3-[5-[4-(溴甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺(10.11g,19.65mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.01L)和甲醇(1.01L)中的搅拌溶液中,将得到的混合物在室温搅拌过夜。使氮气通过反应体系发泡2h,然后真空浓缩该反应混合物。将粗物质在K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(393.0mL,0.25M,98.25mmol)中搅拌2h,然后通过过滤分离,用水洗涤。与温热乙腈一起研磨,得到产物,为黄色固体(7.19g,75%收率);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO)  $\delta$  1.19-1.21(d,6H),2.30(m,3H),3.35-3.49(m,1H),3.77(m,2H),7.61-7.63(d,2H),7.97-7.99(d,2H),8.11-8.13(d,2H),8.39-8.41(d,2H)和9.06(s,1H) ppm;MS(ES<sup>+</sup>) 465.4

[1754] 使用与上述对化合物IA-159所述类似的方法制备全部下列化合物。

[1755] 化合物IA-119 5-(4-异丙基磺酰基苯基)-3-[5-[4-[(2-甲氧基乙基氨基)甲基]苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) d 1.20 (d, 6H), 2.67 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.43 (t, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 7.98 (v br s, 2H), 8.12 (d, 2H), 8.40 (d, 2H) 和 9.07 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 509.37

[1756] 化合物IA-122 3-[5-[4-(乙基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) d 1.17-1.22 (m, 9H), 2.89 (q, 2H), 3.48 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 7.99 (br s, 2H), 8.21 (d, 2H), 8.41 (d, 2H) 和 9.08 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 479.41

[1757] 化合物IA-139 2-[[4-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基]甲基氨基]-2-(羟基甲基)丙-1,3-二醇<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) d 1.20 (d, 6H), 3.44 (s, 6H), 3.45 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 4.37 (br s, 3H), 7.66 (d, 2H), 7.95 (br s, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 8.40 (d, 2H) 和 9.07 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 555.32

[1758] 化合物IA-146 5-(4-异丙基磺酰基苯基)-3-[5-[3-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) d 1.19 (d, 6H), 2.33 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 7.61-7.67 (m, 2H), 7.97 (m, 3H), 8.05 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.39 (m, 2H) 和 9.07 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 465.29

[1759] 化合物IA-158 3-[5-[4-[(环丙基氨基)甲基]苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) d 0.28 (m, 2H), 0.36 (m, 2H), 1.20 (d, 6H), 2.07 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.96 (br s, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 8.40 (d, 2H) 和 9.07 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 491.42

[1760] 化合物IA-178 2-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基氨基)乙醇<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) d 1.20 (d, 6H), 2.61 (t, 2H), 3.42-3.51 (m, 3H), 3.86 (s, 2H), 4.54 (br s, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.80 (br s, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 8.39 (d, 2H) 和 9.06 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 495.31

[1761] 化合物IA-225N-[[4-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基]甲基]-N',N'-二甲基-乙-1,2-二胺<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) d 1.20 (d, 6H), 3.07 (s, 3H), 3.29-3.49 (m, 5H), 4.74 (s, 2H), 7.91 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 7.98 (v br s, 2H), 8.27 (d, 2H), 8.40 (d, 2H) 和 9.07 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 522.23

[1762] 化合物IA-238[4-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基]甲醇<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) d 1.20 (d, 6H), 3.48 (m, 1H), 6.64 (d, 2H), 5.46 (t, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 7.99 (br s, 2H), 8.15 (d, 2H), 8.40 (d, 2H) 和 9.07 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 452.26

[1763] 化合物IA-243 3-[5-[4-(二甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) d 1.20 (m, 6H), 2.21 (s, 6H), 3.47 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.90 (br s, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.13 (d, 2H), 8.39 (d, 2H) 和 9.06 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 479.37

[1764] 化合物IA-333(R)-2-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氟苄基氨基)丙-1-醇<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) d 1.06 (3H, d), 1.20 (d,

6H), 2.44 (m, 1H), 3.35 (掩蔽的, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 4.53 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.97 (br s, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.12 (t, 1H), 8.37 (d, 2H) 和 9.08 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 527.2

[1765] 化合物IA-334 (S)-1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氟苄基氨基)丙-2-醇 1H NMR (400MHz, DMSO) d 1.06 (d, 3H), 1.20 (d, 6H), 3.45 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 4.53 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.97 (br s, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.12 (t, 1H), 8.37 (d, 2H) 和 9.07 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 527.2

[1766] 化合物IA-335 (S)-2-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氟苄基氨基)丙-1-醇 1H NMR (400MHz, DMSO) d 0.97 (d, 3H), 1.20 (d, 6H), 2.62 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.97 (br s, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.12 (t, 1H), 8.37 (d, 2H) 和 9.07 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 527.2

[1767] 化合物IA-336 3-[5-[3-氟-4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺 1H NMR (400MHz, DMSO) d 1.20 (m, 6H), 2.68 (m, 3H), 3.48 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 7.86 (t, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.09 (m, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.42 (m, 2H), 8.96 (br s, 2H) 和 9.11 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 483.1

[1768] 化合物IA-340 3-[5-[2-氟-4-[(2-氟乙基氨基)甲基]苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺 1H NMR (400MHz, DMSO) d 1.20 (d, 6H), 2.81 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 4.51 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.97 (br s, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.12 (t, 1H), 8.37 (d, 2H) 和 9.07 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 515.2

[1769] 化合物IA-341 (R)-1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氟苄基氨基)丙-2-醇 1H NMR (400MHz, DMSO) d 1.06 (dd, 3H), 1.20 (dd, 6H), 3.45 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.97 (br s, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.12 (t, 1H), 8.37 (d, 2H) 和 9.07 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 527.2

[1770] 化合物IA-345 3-[5-[2-氟-4-[(四氢呋喃-3-基氨基)甲基]苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺 1H NMR (400MHz, DMSO) d 1.20 (d, 6H), 1.70-1.74 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 1H), 3.25-3.32 (m, 1H), 3.41-3.50 (m, 2H), 3.60-3.85 (m, 5H), 7.47 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.97 (br s, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.12 (t, 1H), 8.37 (d, 2H) 和 9.08 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 539.3

[1771] 化合物IA-346 3-[5-[4-[(2-氟乙基氨基)甲基]苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺 1H NMR (400MHz, DMSO) d 1.20 (d, 6H), 2.82 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 4.50 (m, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.97 (br s, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.13 (d, 2H), 8.40 (d, 2H) 和 9.06 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 497.2

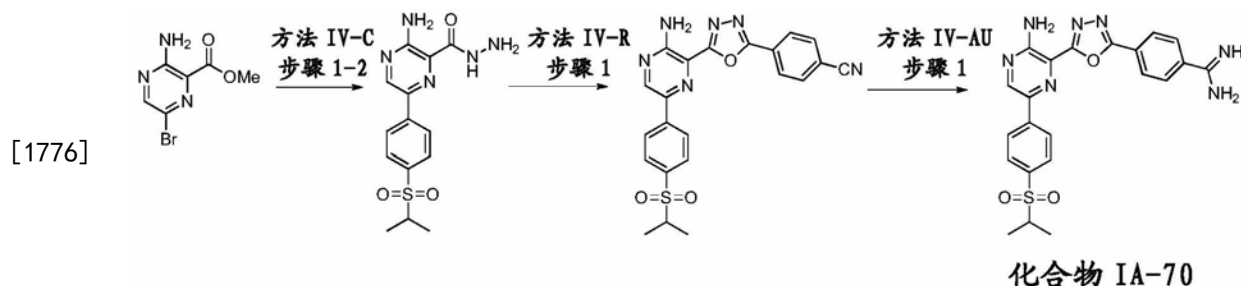
[1772] 化合物IA-348 1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氟苄基氨基)-2-甲基丙-2-醇 1H NMR (400MHz, DMSO) d 1.13 (s, 6H), 1.20 (d, 6H), 2.39 (s, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 4.27 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.97 (br s, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.12 (t, 1H), 8.37 (d, 2H) 和 9.07 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 541.2

[1773] 化合物IA-319 3-[5-[2-氟-4-[(环氧丙烷-3-基氨基)甲基]苯基]-1,3,4-噁二

唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  1.20 (d, 6H), 4.48 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.80 (m, 1H), 4.34 (t, 2H), 4.59 (t, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.97 (br s, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.12 (t, 1H), 8.37 (d, 2H) 和 9.07 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 525.2

[1774] 实施例48A: 4-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]苄脒(化合物IA-70)

[1775] 合成路线



[1777] 使用方法IV-C步骤1-2、然后使用方法IV-R步骤1、然后使用方法IV-AU步骤1制备化合物IA-70

[1778] 方法IV-AU

[1779] 步骤1: 4-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]苄脒

[1780] 将4-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]苄脒(58mg, 0.1299mmol)混悬于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3mL)/乙醇(4mL, 68.51mmol)的混合物,然后在0℃在添加HCl气体的过程中超声处理至饱和。将得到的混悬液在室温搅拌4h,然后温热至40℃,搅拌过夜。将该混合物浓缩至干,减压干燥,然后混悬于无水乙醇(60ml),用冰浴冷却,使氨气通过发泡5min。密封反应容器,然后在室温搅拌 3h,然后在50℃加热过夜。真空浓缩该反应混合物,通过制备型HPLC 纯化[Waters Sunfire C18, 10 $\mu$ M, 100Å 柱, 梯度10%-95%B (溶剂A: 0.05%TFA的水溶液; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN), 16分钟内, 25mL/min]。合并产物级分, 冻干, 得到产物, 为淡黄色粉末(16.7mg, 32%收率); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  1.21 (d, 6H), 3.48 (m, 1H), 6.80 (br s, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), 8.21 (d, 2H), 8.41 (d, 2H) 和 9.08 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 464.24

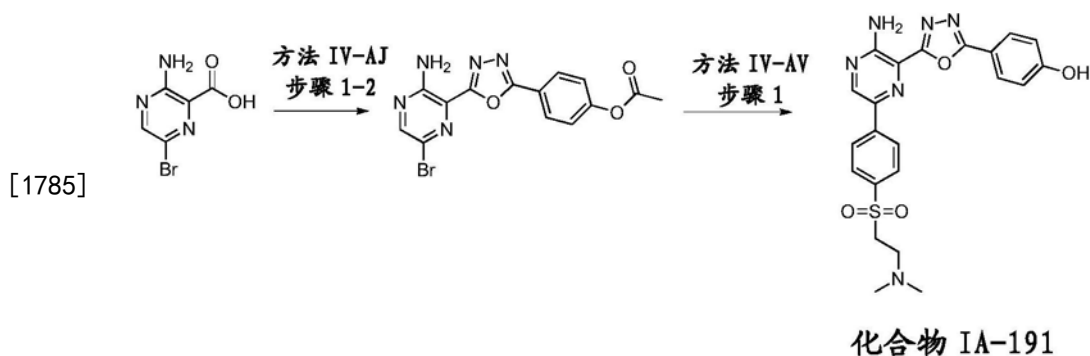
[1781] 使用与上述对化合物IA-70所述类似的方法制备全部下列化合物。

[1782] 化合物IA-208 4-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-甲基-苄脒<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  1.20 (d, 6H), 2.88 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 6.83 (br s, 1H), 7.98 (br s, 2H), 7.99 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 8.19 (d, 2H), 8.41 (d, 2H) 和 9.07 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 478.24

[1783] 实施例49A: 4-[5-[3-氨基-6-[4-(2-二甲基氨基乙基磺酰基)苯基]吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]苯酚(化合物IA-191)

[1784] 合成路线





[1786] 使用方法IV-AJ步骤1-2、然后使用方法IV-AV步骤1制备化合物IA-191。

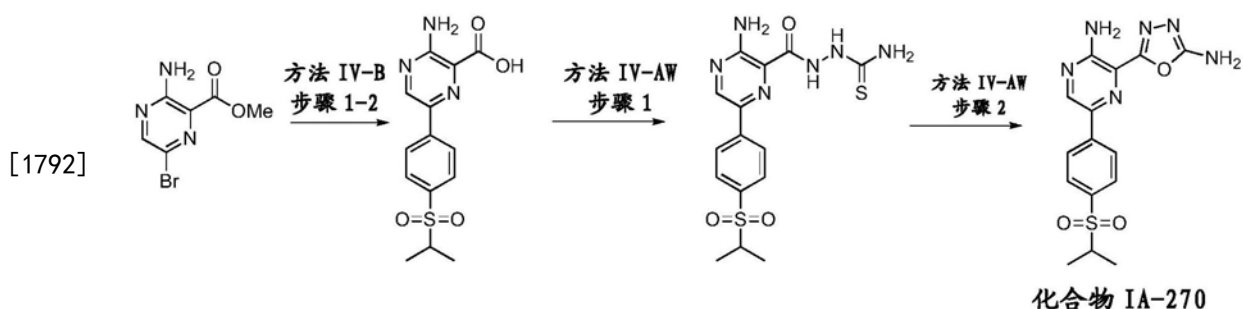
[1787] 方法IV-AV

[1788] 步骤1: 4-[5-[3-氨基-6-[4-(2-二甲基氨基乙基磺酰基)苯基]吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]苯酚

[1789] 将2-(4-溴苯基)磺酰基-N,N-二甲基-乙胺(181.8mg, 0.6221mmol)溶于二噁烷(2mL), 加入联硼酸频那醇酯(bis(pinacolato)diboron)(237.0mg, 0.9332mmol)和乙酸钾(183.1mg, 1.866mmol)。给该反应混合物脱气, 充氮气(5x), 然后加入Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50.80mg, 0.06221mmol), 将该反应体系加热至90℃2小时。将该反应混合物冷却至环境温度, 用DMF(2mL)稀释。加入乙酸[4-[5-(3-氨基-6-溴-吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基]酯(234mg, 0.6221mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(933.0μL的2M水溶液, 1.866mmol)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(43.67mg, 0.06221mmol), 将该反应体系在150℃在微波条件下加热30分钟。使该反应混合物分配在EtOAc(5mL)与水(5mL)之间, 通过过滤除去任何沉淀。分离各层, 用EtOAc(3x 5mL)萃取水层, 用MgSO<sub>4</sub>干燥合并的有机萃取物, 过滤, 真空浓缩。从EtOAc/MeOH中研磨残余物, 得到标题化合物, 为棕色固体(44.3mg, 15%); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.07(s, 6H), 2.56(t, 2H), 3.52(t, 2H), 7.03(d, 2H), 7.87(br s, 2H), 8.02(dd, 4H), 8.38(d, 2H), 9.05(s, 1H)和10.44(s, 1H) ppm; MS(ES<sup>+</sup>) 467.2

[1790] 实施例50A: 5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-胺(化合物IA-270)

[1791] 合成路线



[1793] 使用方法IV-B步骤1-2、然后使用方法IV-AW步骤1-2制备化合物IA-270。

[1794] 方法IV-AW

[1795] 步骤1: 2-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-5-羧酸

[1796] 将TBTU(749.4mg, 2.334mmol)和Et<sub>3</sub>N(157.5mg, 216.9μL, 1.556mmol)加入到3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-甲酸(500mg, 1.556mmol)和氨基硫脲(141.8mg,

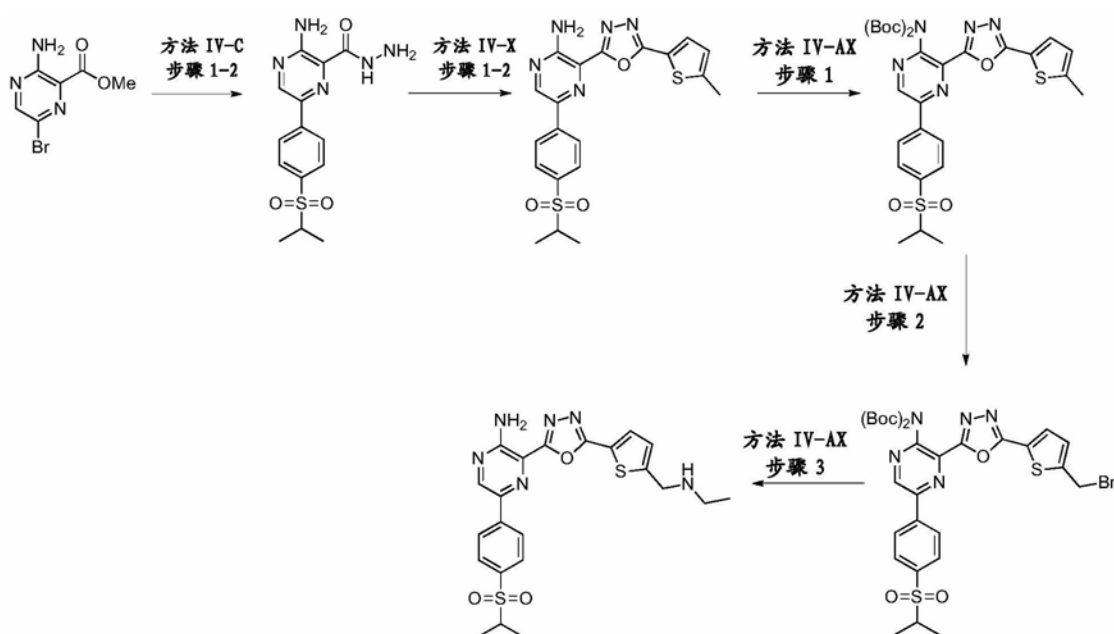
1.556mmol) 在DMF (10mL) 中的混悬液中。将该反应体系在环境温度搅拌1h。将该反应混合物加入到快速搅拌的水中,通过过滤分离得到的沉淀,得到产物,为土黄色固体 (587mg, 96%) <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  1.18 (d, 6H), 3.40–3.56 (m, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.79 (s, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.56 (d, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.41 (s, 1H) 和 10.75 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 395.2

[1797] 步骤2: 5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-胺

[1798] 将EDC (109.3mg, 0.5704mmol) 加入到[[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-羰基]氨基]硫脲 (150mg, 0.3803mmol) 在DCE (3.000mL) 中的搅拌混悬液中,将该反应混合物在回流状态下加热22h。真空除去溶剂,使残余物分配在EtOAc与水之间。用EtOAc (3x 10mL) 萃取水层,用MgSO<sub>4</sub>干燥合并的有机萃取物,过滤,真空浓缩,得到小标题化合物,为黄色固体 (118mg, 86%) <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  1.19 (d, 6H), 3.45 (dt, 1H), 7.65–7.80 (m, 4H), 7.95 (d, 2H), 8.26 (d, 2H) 和 8.89 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 361.0

[1799] 实施例51: 3-[5-[5-(乙基氨基甲基)-2-噻吩基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺 (化合物IA-83)

[1800] 合成路线



化合物 IA-83

[1802] 使用方法IV-C步骤1-2、然后使用方法IV-X步骤1-2、然后使用方法IV-AX步骤1-3制备化合物IA-83。

[1803] 方法IV-AX

[1804] 步骤1: N-[5-(4-异丙基磺酰基苯基)-3-[5-(5-甲基-2-噻吩基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]亚氨基二碳酸二叔丁酯

[1805] 将5-(4-异丙基磺酰基苯基)-3-[5-(5-甲基-2-噻吩基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺 (600mg, 1.359mmol) 加入到MeCN (50mL) 中、然后添加BOC<sub>2</sub>O (889.8mg, 936.6μL, 4.077mmol) 和DMAP (8.301mg, 0.06795mmol)。将得到的混合物在室温搅拌过夜。真空浓缩该反应混合物,得到固体,通过硅胶柱色谱法纯化,用50%EtOAc/石油醚 (544.6mg, 74%) 洗脱 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.29 (d, 6H), 1.36 (s, 9H), 2.54 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 6.83 (m,

1H), 7.71 (m, 1H), 8.03 (m, 2H), 8.31 (m, 2H) 和 9.06 (s, 1H) ppm

[1806] 步骤2: 3-(5-(5-(溴甲基)噻吩-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基亚氨基二碳酸二叔丁酯

[1807] 向N-[5-(4-异丙基磺酰基苯基)-3-[5-(5-甲基-2-噻吩基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]亚氨基二碳酸二叔丁酯(700mg, 1.292mmol)在乙酸乙酯(50mL)中的溶液中加入NBS(299.0mg, 1.680mmol)和AIBN(42.43mg, 0.2584mmol)。将得到的混合物加热至回流2h。将该反应混合物冷却至室温,过滤,用水洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥有机层,真空浓缩,得到黄色固体,将其不经进一步纯化用于下一步。

[1808] 步骤3: 3-[5-[5-(乙基氨基甲基)-2-噻吩基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺

[1809] 在室温向3-(5-(5-(溴甲基)噻吩-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基亚氨基二碳酸二叔丁酯(90mg, 0.1450mmol)在乙醇(2mL)中的溶液中加入乙基胺(7.250mL的2M乙醇溶液, 14.50mmol)。将得到的混合物在室温搅拌1h。真空浓缩该混合物,得到固体。将该固体再溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,浓缩至得到固体,以除去任何其余的甲醇。将该固体溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3mL),加入TFA(165.3mg, 111.7μL, 1.450mmol)。将该混合物在室温搅拌2h,然后真空浓缩,将残余物通过制备型HPLC纯化[Waters Sunfire C18, 10μm, 100Å 柱, 梯度10%-95%B(溶剂A: 0.05%TFA的水溶液; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN), 16分钟内, 25mL/min]。合并产物级分,冻干,得到产物,为淡黄色粉末(63mg, 73.5%); 1H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.20-1.25 (m, 9H), 3.0-3.1 (m, 2H), 3.42-3.46 (m, 1H), 4.5 (s, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.0 (br s, 2H) 和 9.18 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 485.4

[1810] 使用与上述对化合物IA-83所述类似的方法制备全部下列化合物。

[1811] 化合物IA-140 5-(4-异丙基磺酰基苯基)-3-[5-[5-(甲基氨基甲基)-2-噻吩基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺 1H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.22 (d, 6H), 2.65 (s, 3H), 3.42-3.46 (m, 1H), 4.5 (s, 2H), 7.5 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 9.05 (br s, 2H) 和 9.1 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 471.3

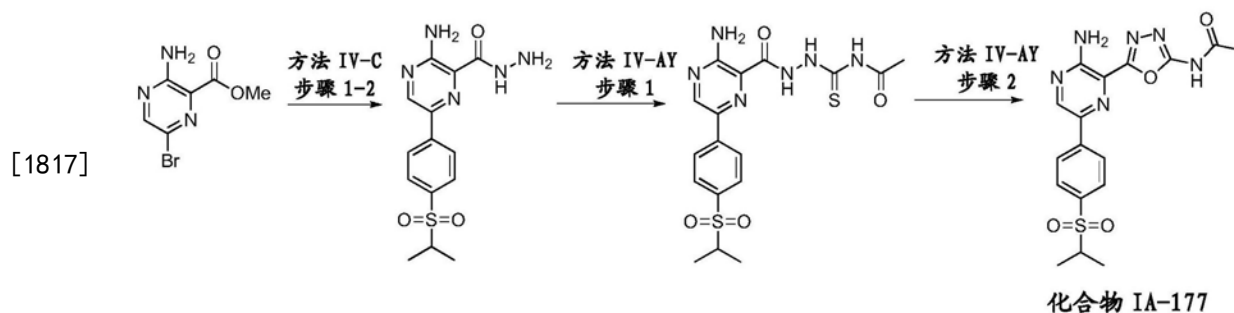
[1812] 化合物IA-226 5-(4-异丙基磺酰基苯基)-3-[5-[4-(甲基氨基甲基)-2-噻吩基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺 1H NMR(400MHz, MeOD) 1.4 (d, 6H), 2.8 (s, 3H), 4.4 (s, 2H), 3.3-3.4 (m, 1H), 8.0-8.1 (m, 3H), 8.12 (s, 1H), 8.35 (d, 2H) 和 9.0 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 471.3

[1813] 化合物IA-236 3-[5-[5-[(2,2-二氟乙基氨基)甲基]-2-噻吩基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺 1H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.25 (d, 6H), 3.4-3.6 (m, 3H), 4.55 (s, 2H), 6.2-6.5 (m, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.8-8.1 (m, 4H), 8.45 (d, 2H) 和 9.1 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 521.3

[1814] 化合物IA-248 3-[5-[5-[(异丙基氨基)甲基]-2-噻吩基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺 1H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.25 (m, 6H), 1.35 (d, 6H), 3.4-3.6 (m, 2H), 4.6 (s, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.95-8.1 (m, 4H), 8.45 (d, 2H), 8.9-9.0 (br s, 2H) 和 9.1 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 499.4

[1815] 实施例52A: N-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]乙酰胺(化合物IA-177)

## [1816] 合成路线



[1818] 使用方法IV-C步骤1-2、然后使用方法IV-AY步骤1-2制备化合物IA-177。

[1819] 方法IV-AY

[1820] 步骤1:N-(2-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-羰基)肼硫代甲酰基)乙酰胺

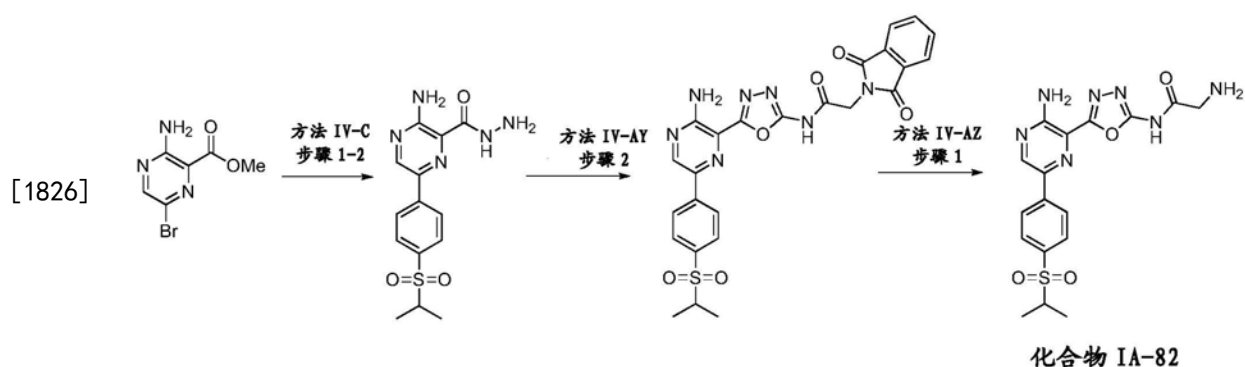
[1821] 将3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-甲酰肼(100mg, 0.2982mmol)、异硫氰酸乙酰酯(30.16mg, 26.20μL, 0.2982mmol)和干DCE(2.000mL)的混合物在环境温度搅拌2h,然后真空浓缩。将其不经进一步纯化直接用于下一步;MS (ES<sup>+</sup>) 437.20

[1822] 步骤2:N-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]乙酰胺

[1823] 将N-(2-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-羰基)肼硫代甲酰基)乙酰胺(47mg, 0.1077mmol)溶于DMF(2mL),加入 EDC(30.98mg, 0.1616mmol)。将该反应体系在环境温度搅拌45分钟,然后温至100℃1小时。将该反应混合物冷却至环境温度,然后缓慢加入到搅拌的水中。通过过滤分离得到的沉淀,得到小标题产物,为黄色固体(31mg, 68%);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ 1.18(d, 6H), 2.20(s, 3H), 3.41-3.49(m, 1H), 7.81(br s, 2H), 8.14(d, 2H), 8.27(d, 2H), 8.99(s, 1H)和11.98(s, 1H) ppm;MS (ES<sup>+</sup>) 403.2

[1824] 实施例53A:2-氨基-N-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]乙酰胺(化合物IA-82)

## [1825] 合成路线



[1827] 使用方法IV-C步骤1-2、然后使用方法IV-AY步骤1-2、然后使用方法IV-AZ步骤1制备化合物IA-82。

[1828] 方法IV-AZ

[1829] 步骤1:2-氨基-N-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]乙酰胺

[1830] 将水合肼(8.065mg, 7.838 $\mu$ L, 0.1611mmol)加入到N-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1,3-二氧代异二氢吡啶-2-基)乙酰胺(147mg, 0.1611mmol)在 MeOH(5mL)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)中的搅拌混悬液中,将该反应混合物在环境温度搅拌2小时。再加入部分水合肼(16.13mg, 15.68 $\mu$ L, 0.3222mmol),将该反应体系再搅拌16小时。真空除去溶剂,将残余物通过制备型 HPLC纯化[Waters Sunfire C18, 10 $\mu$ M, **100Å**柱,梯度10%-95%B(溶剂A:0.05%TFA的水溶液;溶剂B:CH<sub>3</sub>CN),16分钟内,25mL/min]。收集级分并,冷冻干燥,得到标题化合物,为黄色固体(10mg, 11%); <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.18 (d, 6H), 3.50-3.53 (m, 1H), 4.11 (s, 1.4H), 4.33 (s, 0.6H), 7.81 (s, 2H), 7.91 (d, 2H), 8.53 (d, 2H), 9.07 (s, 1H), 10.99 (s, 0.7H) 和 11.16 (s, 0.3H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 418.2

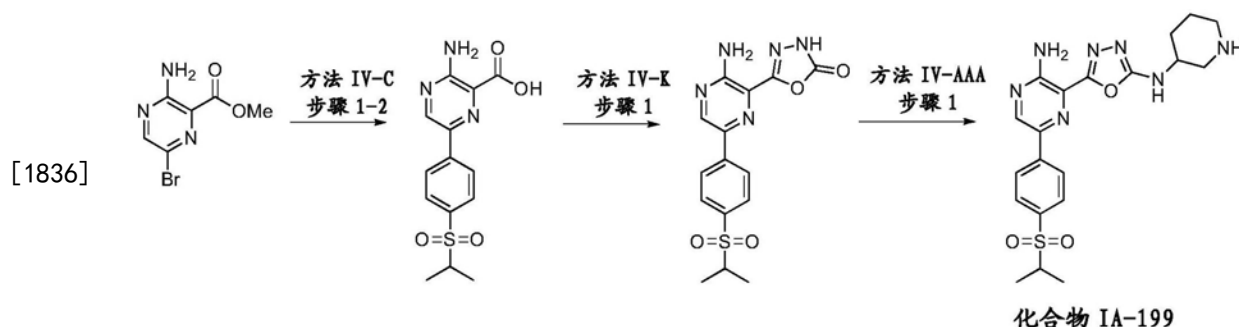
[1831] 使用与上述对化合物IA-82所述类似的方法制备全部下列化合物。

[1832] 化合物IA-219 2-氨基-N-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-甲基-丙酰胺 <sup>1</sup>H NMR (400.0 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.18 (d, 6H), 1.21 (s, 6H), 3.43-3.53 (m, 1H), 7.80 (br s, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.54 (d, 2H), 9.01 (s, 1H), 10.49 (br s, 1H) 和 10.62 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 446.2

[1833] 化合物IA-272 2-氨基-N-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]丙酰胺 <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.19 (d, 6H), 1.30 (d, 1.8H), 1.39 (d, 1.2H), 3.46-3.53 (m, 1H), 4.34 (br s, 0.6H), 4.54 (br s, 0.4H), 7.82 (br s, 2H), 7.91 (d, 2H), 8.50-8.55 (m, 2H), 9.09 (s, 1H), 11.06 (br s, 0.6H) 和 11.17 (br s, 0.4H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 432.2

[1834] 实施例54A:5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-N-(3-哌啶基)-1,3,4-噁二唑-2-胺(化合物IA-199)

[1835] 合成路线



[1837] 使用方法IV-C步骤1-2、然后使用方法IV-K步骤1、然后使用方法IV-AAA步骤1制备化合物IA-199。

[1838] 方法IV-AAA

[1839] 步骤1:5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-N-(3-哌啶基)-1,3,4-噁二唑-2-胺

[1840] 将DIPEA(173.6 $\mu$ L, 1.0mmol)、3-氨基哌啶-1-甲酸甲酯(99.7mg, 0.50mmol)和溴(三吡咯烷-1-基)磷六氟磷酸盐(340.6mg, 0.73mmol)加入到5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮(120mg, 0.33mmol)在DMF(600 $\mu$ L)和DMSO(600

μL) 中的混合物中。将得到的混合物在室温搅拌4.5h。用EtOAc (5mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (5mL) 稀释该反应混合物。用EtOAc (3x 5mL) 洗涤水层, 用MgSO<sub>4</sub>干燥合并的有机萃取物, 过滤, 真空浓缩。将残余物溶于甲醇 (1.2mL) 和HCl (332μL, 1.0mmol, 3M甲醇溶液), 将得到的溶液在室温搅拌过夜。将该反应混合物蒸发至干, 将固体与乙腈一起研磨, 然后进一步通过反相制备型HPLC纯化[Waters Sunfire C18, 10 μM, 100Å 柱, 梯度10%-95%B(溶剂A: 0.05%TFA的水溶液; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN), 16分钟内, 25mL/min]。使产物级分通过碳酸氢盐柱, 冻干, 得到标题化合物, 为黄色固体 (29.6mg, 20%); <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 1.19 (d, 6H), 1.43-1.48 (m, 2H), 1.64-1.67 (m, 1H), 1.99-2.01 (m, 1H), 2.40-2.46 (m, 2H), 2.77-2.80 (m, 1H), 3.10-3.14 (m, 1H), 3.46-3.55 (m, 2H), 7.80 (br s, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.23 (t, 2H), 8.27 (s, 1H) 和8.89 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 444.25

[1841] 使用上述对化合物IA-199所述类似的方法制备全部下列化合物。

[1842] 化合物IA-97N-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]丙-1,3-二胺<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 1.18 (d, 7H), 1.67 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 3.00-3.01 (m, 2H), 3.46-3.50 (m, 1H), 6.75 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.26 (d, 2H) 和8.89 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 418.21

[1843] 化合物IA-109 3-[5-(4-氨基-1-哌啶基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 1.19 (d, 6H), 1.45-1.60 (m, 2H), 1.94 (s, 2H), 2.08 (s, 1H), 3.17-3.25 (m, 4H), 3.45 (t, 2H), 4.00 (s, 2H), 7.75 (br s, 1H), 7.93 (d, 2H), 8.32 (d, 2H) 和8.93 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 444.21

[1844] 化合物IA-111 3-[5-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 1.18 (dd, 6H), 2.35 (br s, 2H), 2.95 (br s, 2H), 3.40-3.55 (m, 1H), 3.85-4.01 (m, 2H), 4.00-4.30 (m, 2H), 7.75 (br s, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.27 (d, 2H) 和8.91 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 416.2

[1845] 化合物IA-138 3-[5-[4-(氨基甲基)-1-哌啶基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 1.16-1.19 (m, 6H), 1.20-1.40 (m, 3H), 1.50-1.95 (m, 3H), 2.08 (s, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.85-3.35 (m, 3H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.95-4.10 (m, 2H), 7.75 (br s, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.31 (d, 2H) 和 8.92 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 458.21

[1846] 化合物IA-188 3-[5-(3-氨基吡咯烷-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 1.05 (d, 6H), 1.95-2.05 (m, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.95 (t, 3H), 3.40-3.55 (m, 2H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.80-3.90 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 8.16 (d, 2H) 和8.78 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 430.27

[1847] 化合物IA-227 3-[5-[3-(氨基甲基)-1-哌啶基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺MS (ES<sup>+</sup>) 458.23

[1848] 化合物IA-206 3-[5-(3-氨基-1-哌啶基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 1.19 (d, 6H), 1.45-1.65 (m, 1H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.08 (s, 1H), 2.75-3.20 (m, 5H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.75-3.95 (m, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.94 (d, 2H), 8.32 (d, 2H) 和8.91 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 444.21

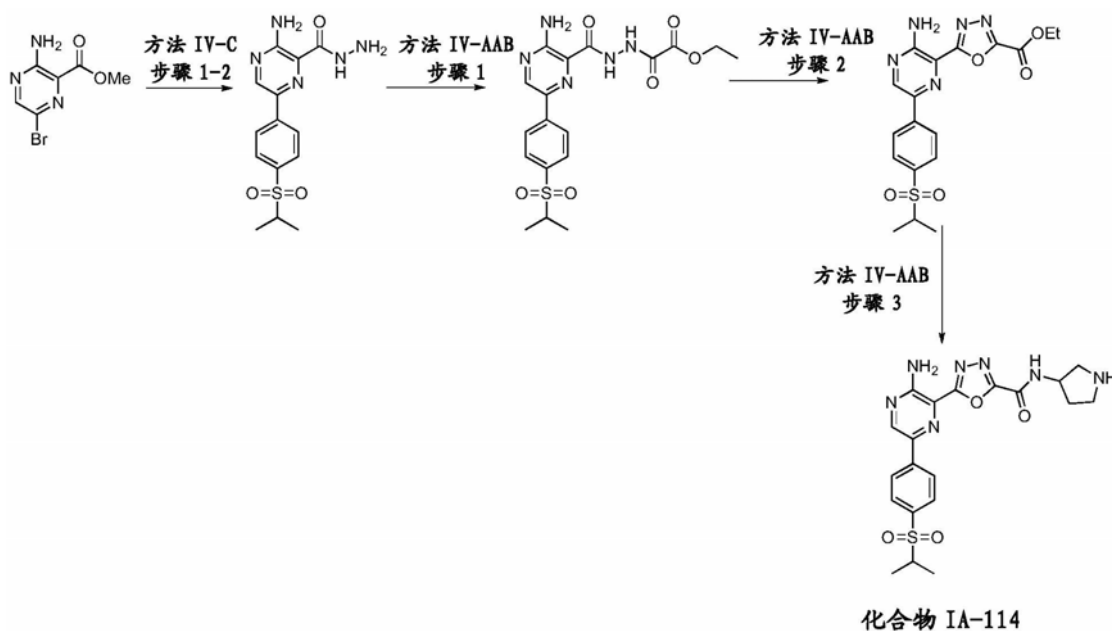
[1849] 化合物IA-239 5-(4-异丙基磺酰基苯基)-3-(5-哌嗪-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-

基)吡嗪-2-胺1H NMR (400.0MHz, DMSO) d 1.18 (d, 6H), 2.67 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 3.10 (d, 2H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.57-3.60 (m, 4H), 7.75 (br s, 1H), 7.93 (d, 2H), 8.32 (d, 2H) 和 8.93 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 430.23

[1850] 化合物IA-318 5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-N-(4-哌啶基)-1,3,4-噁二唑-2-胺1H NMR (400.0MHz, DMSO) d 1.18 (d, 6H), 1.35-1.45 (m, 2H), 1.95-2.00 (m, 2H), 2.95-3.00 (m, 2H), 3.40-3.55 (m, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.25-8.35 (m, 3H) 和 8.90 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 444.2

[1851] 实施例55: 5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-N-吡咯烷-3-基-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(化合物IA-114)

[1852] 合成路线



[1854] 使用方法IV-C步骤1-2、然后使用方法IV-AAB步骤1-3制备化合物IA-114。

[1855] 方法IV-AAB

[1856] 步骤1: 2-(2-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-羰基)肼基)-2-氧代乙醇酸乙酯

[1857] 将3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-甲酰肼 (2g, 5.963mmol) 和Et<sub>3</sub>N (1.810g, 2.493mL, 17.89mmol) 溶于THF (128.0mL), 在0℃通过滴加2-氯-2-氧代-乙酸乙酯 (814.2mg, 666.3 μL, 5.963mmol) 处理。将该反应混合物缓慢温至室温, 搅拌1.5h。过滤该反应混合物, 用THF洗涤灰色固体。将滤液蒸发至干, 与乙腈一起共沸。然后将残余物与乙腈一起研磨, 得到产物, 为黄色固体 (1.52g, 58%); 1H NMR (400MHz, DMSO) d 1.19 (m, 6H), 1.32 (m, 3H), 3.34 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 7.88 (m, 2H), 8.56 (m, 2H), 9.07 (s, 1H), 10.95 (s, 1H) 和 11.05 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 436.32

[1858] 步骤2: 5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺乙酯

[1859] 向搅拌的2-(2-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-羰基)肼基)-2-氧代乙酸乙酯 (1.1894g, 2.731mmol) 在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (23.78mL) 中的溶液中加入三乙胺 (552.7mg,

761.3 $\mu$ L, 5.462mmol)、然后加入 4-甲基苯磺酰氯 (520.7mg, 2.731mmol), 将得到的溶液在室温搅拌 3 h。用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>稀释该反应混合物, 用水 (1x 20mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (1x 20mL) 和盐水 (1x 20mL) 洗涤。用MgSO<sub>4</sub>干燥有机萃取物, 过滤, 真空浓缩。将残余物与乙腈一起研磨, 得到产物, 为黄色固体 (1.03g, 90%); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  1.37 (m, 6H), 1.54 (m, 3H), 3.25 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 8.00 (m, 2H), 8.20 (m, 2H) 和 8.83 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 418.19

[1860] 步骤3: 5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-N-吡咯烷-3-基-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺

[1861] 向5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-甲酸乙酯 (100mg, 0.34mmol) 在乙醇 (2mL) 中的混悬液中加入 3-氨基吡咯烷-1-甲酸甲酯 (49.1mg, 0.26mmol), 将得到的混合物在回流状态下加热过夜。将该反应混合物冷却至室温, 蒸发至干。将残余物溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0mL), 加入TFA (400 $\mu$ L), 将该反应混合物在室温搅拌过夜。使该反应混合物通过碳酸氢盐柱, 真空浓缩滤液。将残余物通过TsOH柱, 用2M氨的甲醇溶液 (5mL) 洗脱产物。从乙腈中研磨固体, 得到产物, 为黄色固体 (44.94mg, 41%); <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO)  $\delta$  1.19 (d, 6H), 1.75 (s, 1H), 2.00 (d, 1H), 2.73-2.78 (m, 2H), 2.94 (s, 1H), 2.95 (dd, 1H), 3.47 (t, 1H), 4.40 (br s, 1H), 7.85 (br s, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.32-8.34 (m, 2H), 9.09 (s, 1H) 和 9.46 (d, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 458.22

[1862] 使用上述对化合物IA-114所述类似的方法制备全部下列化合物。

[1863] 化合物IA-79 [5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲酮; MS (ES<sup>+</sup>) 472.3

[1864] 化合物IA-81N-(2-氨基环己基)-5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺 <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO)  $\delta$  1.19 (d, 6H), 1.21-1.30 (br s, 1H), 1.40-1.50 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.80-1.95 (m, 2H), 2.75 (br s, 2H), 3.45-3.50 (m, 3H), 3.65 (br s, 1H), 7.95 (s, 2H), 8.45 (s, 2H), 9.10 (s, 1H) 和 9.30 (br s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 486.35

[1865] 化合物IA-98 [5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-(3-氨基-1-哌啶基)甲酮 <sup>1</sup>H NMR (400.0 MHz, DMSO)  $\delta$  1.19 (d, 6H), 1.34-1.38 (m, 1H), 1.48-1.51 (m, 1H), 1.76-1.92 (m, 3H), 2.67-2.81 (m, 2H), 3.17-3.29 (m, 2H), 3.50-3.99 (m, 1H), 4.09-4.10 (m, 0.5H), 4.12-4.23 (m, 0.5H), 4.24-4.30 (m, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.32 (dd, 2H) 和 9.09 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 472.28

[1866] 化合物IA-113 5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-甲酸丁酯 <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO)  $\delta$  0.97 (t, 3H), 1.19 (d, 6H), 1.46 (d, 2H), 1.75-1.78 (m, 2H), 2.08 (s, 1H), 3.47-3.55 (m, 1H), 4.46 (t, 2H), 7.75 (br s, 1H), 7.99 (d, 2H), 8.31 (d, 2H) 和 9.10 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 446.22

[1867] 化合物IA-120 (3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]甲酮 <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO)  $\delta$  1.18-1.20 (m, 6H), 2.50 (br s, 1H), 2.55 (s, 1H), 3.05 (br s, 2H), 3.45-3.52 (m, 1H), 3.76-3.80 (m, 1H), 3.82-3.87 (m, 1H), 4.22-4.26 (m, 1H), 4.31-4.36 (m, 1H), 4.76-4.79 (m, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.32 (d, 2H) 和 9.09 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 444.28

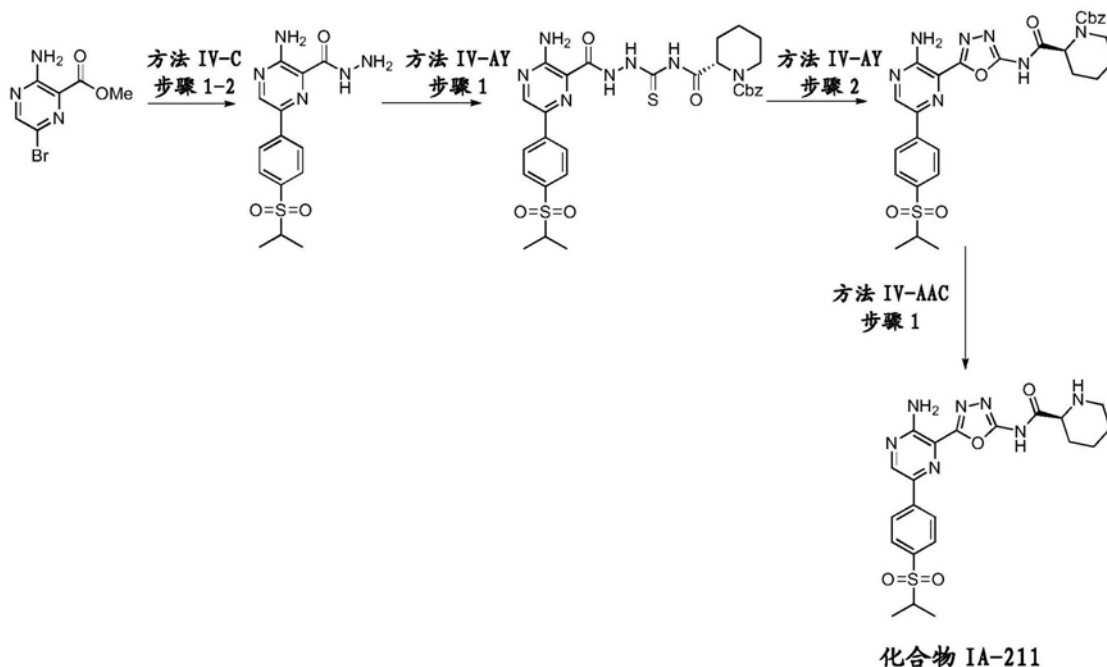


[1868] 化合物IA-133[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-(3-氨基吡咯烷-1-基)甲酰胺1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.19 (d, 6H), 1.65-1.80 (m, 1H), 1.95-2.10 (m, 1H), 3.45-3.50 (m, 2H), 3.55-3.75 (m, 3H), 3.95-4.10 (m, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.32 (d, 2H) 和9.09 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 458.37

[1869] 化合物IA-255 5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-N-(3-哌啶基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺1H NMR (400.0MHz, DMSO) d 1.05-1.10 (m, 1H), 1.19 (d, 6H), 1.25-1.35 (m, 1H), 1.55-1.59 (m, 1H), 1.73-1.75 (m, 1H), 2.19-2.22 (m, 1H), 2.33-2.40 (m, 1H), 2.80-2.82 (m, 1H), 2.91-2.94 (m, 1H), 3.18 (s, 1H), 3.18-3.21 (m, 2H), 3.47-3.50 (m, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.33 (d, 2H), 9.09 (s, 1H) 和9.44-9.47 (m, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 486.29

[1870] 实施例56A: (2S)-N-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-2-甲酰胺(化合物IA-211)

[1871] 合成路线



[1873] 使用方法IV-C步骤1-2、然后使用方法IV-AY步骤1-2、然后使用方法IV-AAC步骤1制备化合物IA-211。

[1874] 方法IV-AAC

[1875] 步骤1: (2S)-N-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-2-甲酰胺

[1876] 将Pd/C湿degussa (50mg,) 加入到(S)-2-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基甲酰基哌啶-1-甲酸苄酯(251mg, 0.25mmol) 在MeOH (5mL) /EtOAc (5mL) 中的搅拌溶液中, 将该反应混合物置于H<sub>2</sub>气氛中。将该反应体系在环境温度搅拌17小时。一旦反应进行完成, 则通过过滤除去Pd, 真空除去溶剂。将该物质通过制备型HPLC纯化[Waters Sunfire C18, 10μM, 100Å 柱, 梯度10%-95%B(溶剂A: 0.05% TFA 的水溶液; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN), 16 分钟内, 25mL/min]。收集级分和, 冷冻干燥, 得到产物, 为黄色

固体 (56.4mg, 39%);  $^1\text{H}$  NMR (400.0MHz, DMSO)  $\delta$  1.19 (d, 6H), 1.38–1.49 (m, 2H), 1.51–1.61 (m, 1H), 1.80–1.83 (m, 1H), 1.89–1.92 (m, 1H), 2.09–2.11 (m, 1H), 3.01 (br s, 2H), 3.19–3.23 (m, 1H), 3.47–3.51 (m, 1H), 4.13 (d, 1H), 4.31 (br s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.91 (d, 2H), 8.52 (d, 2H), 9.06 (s, 1H) 和 11.04 (br s, 1H) ppm; MS ( $\text{ES}^+$ ) 472.3

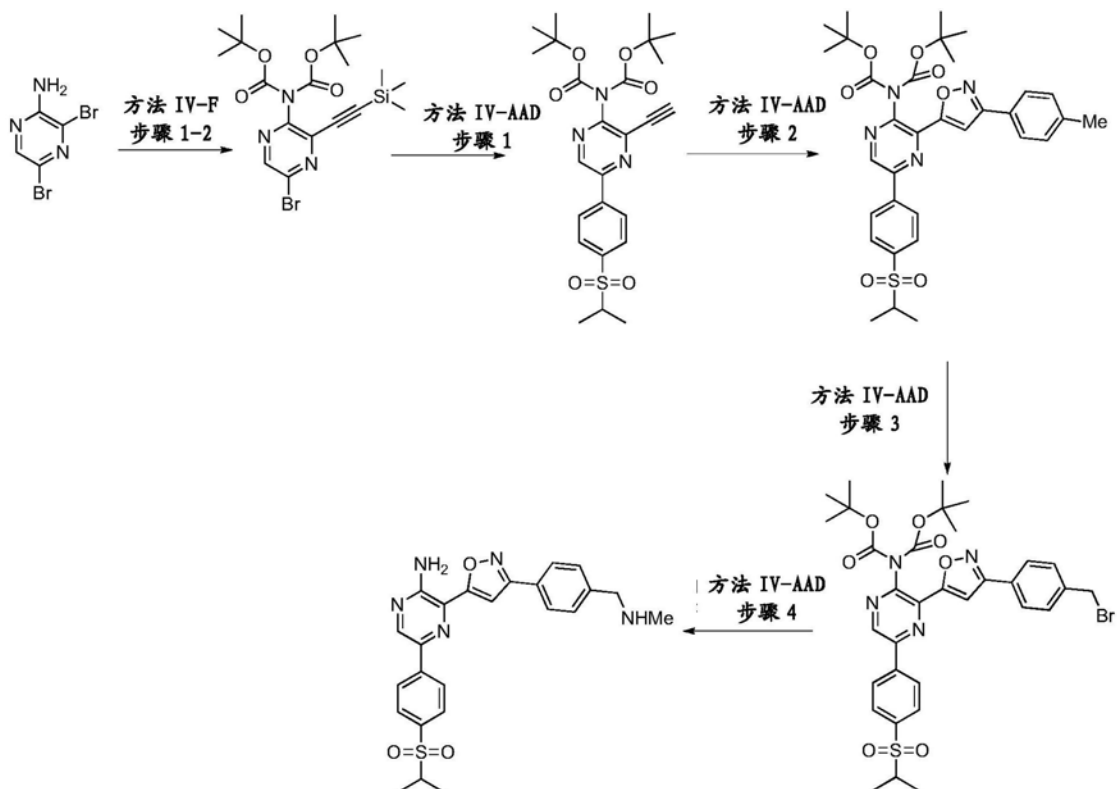
[1877] 使用上述对化合物IA-211所述类似的方法制备全部下列化合物。

[1878] 化合物IA-160 (1R, 4S, 6S) -N-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-甲酰胺  $^1\text{H}$  NMR (400.0MHz, DMSO)  $\delta$  1.18 (d, 6H), 1.34–1.45 (m, 2H), 1.55–1.76 (m, 4H), 2.68 (br d, 1H), 3.44–3.52 (m, 1H), 3.64 (s, 0.6H), 3.76 (s, 0.4H), 4.25 (s, 0.6H), 4.33 (s, 0.4H), 7.88 (d, 1.2H), 7.90 (br s, 2H), 7.92 (d, 0.8H), 8.31 (d, 0.8H), 8.53 (d, 1.2H), 9.00 (d, 1H), 10.43 (s, 0.4H) 和 10.86 (s, 0.6H) ppm; MS ( $\text{ES}^+$ ) 484.3

[1879] 化合物IA-217 (2S) -N-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡咯烷-2-甲酰胺  $^1\text{H}$  NMR (400.0 MHz, DMSO)  $\delta$  1.18 (d, 6H), 1.67–1.72 (m, 1H), 2.04–2.21 (m, 2H), 3.00 (br s, 2H), 3.35–3.41 (m, 1H), 3.45–3.59 (m, 3H), 4.28–4.34 (m, 1H), 7.82 (br s, 2H), 7.88–7.92 (m, 2H), 8.44–8.53 (m, 2H), 9.00–9.01 (2x s, 1H) 和 10.87 (s, 1H) ppm; MS ( $\text{ES}^+$ ) 458.3

[1880] 实施例57A: 5-(4-异丙基磺酰基苯基)-3-[3-[4-(甲基氨基甲基)苯基]异噁唑-5-基]吡嗪-2-胺 (化合物I IA-7)

[1881] 合成路线



化合物 IIA-7

[1883] 使用方法IV-F步骤1-2、然后使用方法IV-AAD步骤1-4制备化合物I IA-7。

[1884] 方法IV-AAD

[1885] 步骤1:N-(3-乙炔基-5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)-N-叔丁氧羰基-氨基甲酸叔丁酯

[1886] 将N-[5-溴-3-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)吡嗪-2-基]-N-叔丁氧羰基-氨基甲酸叔丁酯(3g, 6.377mmol)和(4-异丙基磺酰基苯基)硼酸(1.491g, 6.536mmol)溶于MeCN(60.00mL),然后用水(12.00mL)和K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(2.706g, 12.75mmol)处理,然后脱气/充氮气(x5个循环)。用Pd[P(tBu)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>(162.9mg, 0.3188mmol)处理,再充Vac/氮x5。将得到的混合物在室温搅拌1h。在4℃将该反应混合物快速倾入乙酸乙酯(500mL)、水(90mL)和1%偏亚硫酸氢钠的混合物,充分振摇,分离各层,用MgSO<sub>4</sub>干燥有机级分,过滤,用3-巯基丙基乙基硫/二氧化硅(0.8mmol/g)(1g)处理滤液,使其预先吸附在硅胶上,然后通过硅胶柱色谱法纯化,用30-40%EtOAc/石油醚洗脱。合并产物级分,真空浓缩,得到产物,为黄色/棕色粘性油状物。与石油醚一起研磨,加入一些乙醚和少量二氯甲烷。在室温保持静置30min,形成淡黄色结晶,通过过滤分离,得到产物,为淡黄色固体(1.95g, 61%);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ 1.20(m, 6H), 1.39(s, 18H), 3.50(m, 1H), 5.01(s, 1H), 8.03(m, 2H), 8.46(m, 2H)和9.37(s, 1H) ppm。

[1887] 步骤2:N-[5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-甲基)苯基异噁唑-5-基)吡嗪-2-基]-N-叔丁氧羰基-氨基甲酸叔丁酯

[1888] 在室温在10min内向N-叔丁氧羰基-N-[3-乙炔基-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]氨基甲酸叔丁酯(6.8g, 13.56mmol)和N-羟基-4-甲基-亚氨基苄基氯(2.706g, 13.56mmol)在THF(141.6mL)中的溶液中滴加TEA(1.646g, 2.267mL, 16.27mmol)。将该混合物在室温搅拌过夜,然后在60℃搅拌2h。减压浓缩该反应混合物,溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30mL),用盐水(1x 50mL)和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(1x 50mL)洗涤。用MgSO<sub>4</sub>干燥有机萃取物,然后轻倒在硅胶柱(300mL)上。用20%EtOAc/石油醚洗脱,得到产物(7.1g, 82%);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ 1.21(m, 6H), 1.33(s, 18H), 3.34(s, 3H), 3.55(m, 1H), 7.39(m, 2H), 7.92(m, 2H), 8.01(s, 1H), 8.07(m, 2H), 8.66(m, 2H)和9.51(s, 1H) ppm

[1889] 步骤3:N-[5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-溴甲基)苯基异噁唑-5-基)吡嗪-2-基]-N-叔丁氧羰基-氨基甲酸叔丁酯

[1890] 将N-叔丁氧羰基-N-[5-(4-异丙基磺酰基苯基)-3-[3-(对-甲苯基)异噁唑-5-基]吡嗪-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1g, 1.575mmol)溶于乙酸乙酯(10mL),加入NBS(364.5mg, 2.048mmol)和AIBN(25.86mg, 0.1575mmol)。将得到的混合物加热至75℃,置于亮灯下1h。此后,真空浓缩该反应混合物,得到油状物,将其不经进一步纯化直接用于下一步。

[1891] 步骤4:5-(4-异丙基磺酰基苯基)-3-[3-[4-(甲基氨基甲基)苯基]异噁唑-5-基]吡嗪-2-胺

[1892] 将N-[3-[3-[4-(溴甲基)苯基]异噁唑-5-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-N-叔丁氧羰基-氨基甲酸叔丁酯(60mg, 0.08408mmol)加入到甲胺在乙醇(3mL)中的乙醇溶液(791.3mg, 8.408mmol)中。将该反应混合物在室温搅拌1h,然后真空除去溶剂,得到油状物。将该油状物再溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL),浓缩至得到油状物,以除去任何过量的胺。将该油状物溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL),加入TFA(479.4mg, 323.9μL, 4.204mmol)。将该混合物在室温搅拌1h,真空浓缩该反应混合物。将残余物通过制备型HPLC纯化[Waters Sunfire C18, 10 μM,

**100Å** 柱,梯度10%-95%B(溶剂A:0.05%TFA的水溶液;溶剂B: CH<sub>3</sub>CN),16分钟内,25mL/min]。使产物级分通过碳酸氢盐柱,冻干,得到标题化合物,为黄色固体(13.6g,28%收率);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ 1.22(d,6H),2.6-2.65(m,3H),3.5-3.6(m,1H),4.2-4.25(m,2H),7.2-7.3(br s,2H),7.65(d,2H),7.82(s,1H),7.85(d,2H),8.1(d,2H),8.4(d,2H),8.85(br s,2H)和8.92(s,1H) ppm;MS(ES<sup>+</sup>) 464.4

[1893] 使用与上述对化合物IIA-7所述类似的方法制备全部下列化合物。

[1894] 化合物IIA-4 2-(2-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苄基氨基)乙氧基)乙醇<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ 1.22(d,6H),3.2-3.25(m,2H),3.5-3.6(m,2H),3.6-3.63(m,2H),3.5-3.8(m,2H),4.3-4.35(m,2H),4.75(br s,1H),7.2-7.3(br s,2H),7.65(d,2H),7.82(s,1H),7.95(d,2H),8.1(d,2H),8.4(d,2H)和8.9-9.05(m,3H) ppm;MS(ES<sup>+</sup>) 538.4

[1895] 化合物IIA-5 3-[3-[4-(氨基甲基)苯基]异噁唑-5-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ 1.22(d,6H),3.5-3.6(m,1H),4.2-4.25(m,2H),7.2-7.3(br s,2H),7.65(d,2H),7.82(s,1H),7.95(d,2H),8.1(d,2H),8.4(d,2H),8.2(br s,2H)和8.97(s,1H) ppm;MS(ES<sup>+</sup>) 450.4

[1896] 化合物IIA-6 5-(4-(异丙基磺酰基)苯基)-3-(3-(4-((丙基氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ 0.95(t,3H),1.22(d,6H),1.6-1.7(m,2H),2.9-3.0(m,2H),3.5-3.6(m,1H),4.2-4.25(m,2H),7.2-7.3(br s,2H),7.65(d,2H),7.82(s,1H),7.95(d,2H),8.1(d,2H),8.4(d,2H),8.8(br s,2H)和8.97(s,1H) ppm;MS(ES<sup>+</sup>) 492.4

[1897] 化合物IIA-8 3-[3-[4-[(异丙基氨基)甲基]苯基]异噁唑-5-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ 1.2(d,6H),1.3(d,6H),3.5-3.6(m,1H),4.2-4.25(m,2H),7.2-7.3(br s,2H),7.65(d,2H),7.82(s,1H),7.95(d,2H),8.1(d,2H),8.4(d,2H),8.7(br s,2H)和8.95(s,1H) ppm;MS(ES<sup>+</sup>) 492.4

[1898] 化合物IIA-9 2-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苄基氨基)乙醇<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ 1.22(d,6H),3.0-3.1(m,2H),3.5-3.6(m,1H),3.65-3.7(m,2H),4.2-4.25(m,2H),5.3(br s,1H),7.2-7.3(br s,2H),7.65(d,2H),7.82(s,1H),7.95(d,2H),8.1(d,2H),8.4(d,2H),8.8(br s,2H)和8.87(s,1H) ppm;MS(ES<sup>+</sup>) 494.3

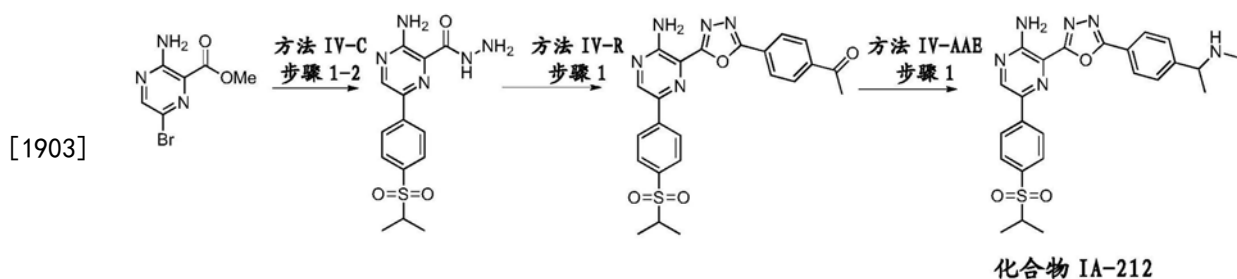
[1899] 化合物IIA-10 3-[3-[4-(乙基氨基甲基)苯基]异噁唑-5-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ 1.22(d,6H),1.25(t,3H),3.0-3.1(m,2H),3.5-3.6(m,1H),4.2-4.25(m,2H),7.2-7.3(br s,2H),7.65(d,2H),7.82(s,1H),7.95(d,2H),8.1(d,2H),8.4(d,2H),8.8(br s,2H)和8.97(s,1H) ppm;MS(ES<sup>+</sup>) 478.4

[1900] 化合物IIA-11 1-(4-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)异噁唑-3-基)苄基氨基)丙-2-醇<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ 1.05(d,3H),1.22(d,6H),3.0-3.1(m,2H),2.65-2.7(m,1H),2.8-2.85(m,1H),3.5-3.6(m,1H),3.8-3.85(m,1H),4.2-4.25(m,2H),5.3-5.33(m,1H),7.2(br s,2H),7.65(d,2H),7.82(s,1H),7.85(d,2H),8.02(d,2H),8.35(d,2H),8.8(br s,2H)和8.87(s,1H) ppm;MS(ES<sup>+</sup>) 508.4

[1901] 实施例58A:5-(4-异丙基磺酰基苯基)-3-[5-[4-[1-(甲基氨基)乙基]苯基]-1,

3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺(化合物IA-212)

[1902] 合成路线



[1904] 使用方法IV-C步骤1-2、然后使用方法IV-R步骤1、然后使用方法IV-AAE步骤1制备化合物IA-212。

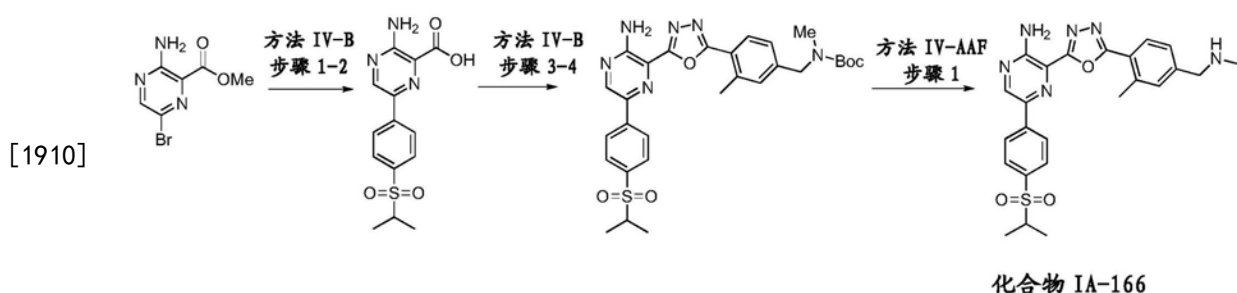
[1905] 方法IV-AAE

[1906] 步骤1:5-(4-异丙基磺酰基苯基)-3-[5-[4-[1-(甲基氨基)乙基]苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺

[1907] 将1-[4-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基]乙酮(130mg,0.2805mmol)、盐酸甲胺(37.88mg,0.5610mmol),Ti(OiPr)<sub>4</sub>(159.4mg,165.5μL,0.5610mmol)和三乙胺(56.77mg,78.20μL,0.5610mmol)的混合物在室温在乙醇(2mL)中在氮气气氛中搅拌过夜。用硼氢化钠(15.92mg,16.85μL,0.4208mmol)处理该反应混合物,在室温搅拌1个周末,然后用氨水(1mL浓的4mL水溶液)猝灭。用二氯甲烷萃取该混合物,用MgSO<sub>4</sub>干燥有机萃取物,真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化[Waters Sunfire C18,10μM,100Å柱,梯度10%-95%B(溶剂A:0.05%TFA的水溶液;溶剂B:CH<sub>3</sub>CN),16分钟内,25mL/min]。使产物级分通过碳酸氢盐柱,真空浓缩。将固体与乙腈一起研磨,得到产物,为淡黄色固体(27.0mg,22%);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 1.20(d,6H),1.28(d,3H),4.48(m,1H),3.69(q,1H),7.72(d,2H),7.97(d,2H),7.98(v br s,2H),8.12(d,2H)和9.07(s,1H)ppm;MS(ES<sup>+</sup>)479.3

[1908] 实施例59A:5-(4-异丙基磺酰基苯基)-3-[5-[2-甲基-4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺(化合物IA-166)

[1909] 合成路线



[1911] 使用方法IV-B步骤1-4、然后使用方法IV-AAF步骤1制备化合物IA-166。

[1912] 方法IV-AAF

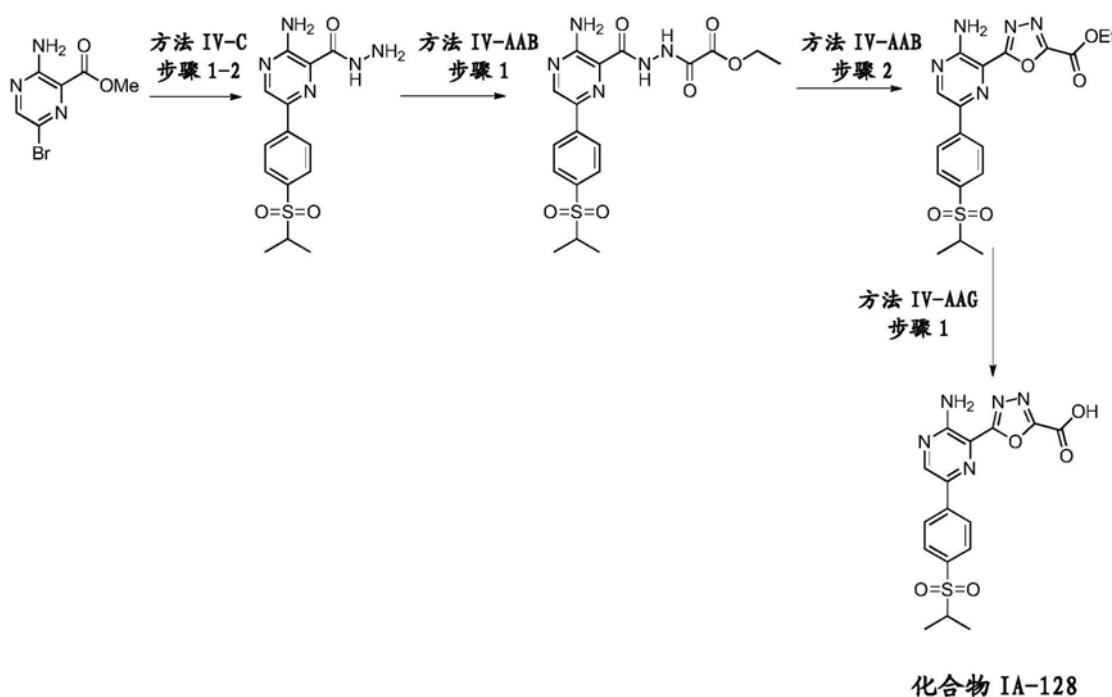
[1913] 步骤1:5-(4-异丙基磺酰基苯基)-3-[5-[2-甲基-4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺

[1914] 向N-[4-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-

基]-3-甲基-苯基]甲基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(120mg, 0.2074mmol) 在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL) 中的溶液中加入TFA (709.5mg, 479.4μL, 6.222mmol), 将得到的溶液在室温搅拌1h。真空浓缩该反应混合物, 再溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mL), 浓缩。将残余物通过制备型HPLC 纯化[Waters Sunfire C18, 10μM, 100Å 柱, 梯度10%-95%B (溶剂A: 0.05% TFA的水溶液; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN), 16分钟内, 25mL/min]。合并产物级分, 冻干, 得到产物, 为黄色固体 (48.0mg, 39%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.2 (d, 6H), 2.6 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 7.7 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.0-8.1 (m, 3H), 8.2 (d, 1H), 8.4 (d, 2H), 8.8 (br s, 2H) 和 9.2 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 479.4

[1915] 实施例60A: 5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-甲酸 (化合物IA-128)

[1916] 合成路线



[1918] 使用方法IV-C步骤1-2、然后使用方法IV-AAB步骤1-2、然后使用方法IV-AAG步骤1制备化合物IA-128。

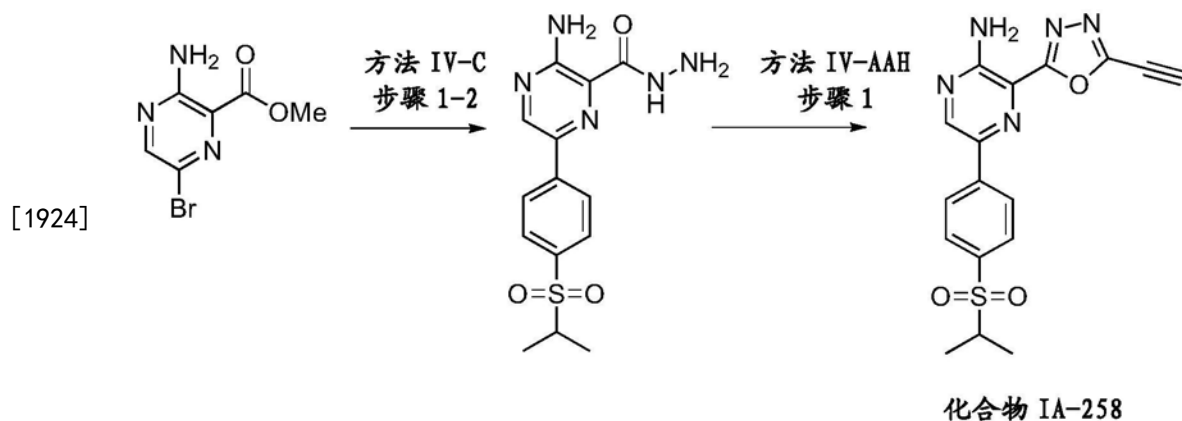
[1919] 方法IV-AAG

[1920] 步骤1: 5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-甲酸

[1921] 将5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-甲酸乙酯 (50mg, 0.1198mmol) 在NaOH (59.90μL, 1M, 0.05990mmol) 中的溶液在室温搅拌1h。加入水 (0.5mL), 将该反应混合物在室温搅拌5min, 然后过滤。真空干燥得到的黄色固体, 得到产物 (30.93mg, 62%); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 1.19 (d, 6H), 3.40-3.49 (m, 1H), 7.90 (br s, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.32 (d, 2H) 和 9.00 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 390.13

[1922] 实施例61A: 3-(5-乙炔基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺 (化合物IA-258)

[1923] 合成路线



[1925] 使用方法IV-C步骤1-2、然后使用方法IV-AAH步骤1制备化合物IA-258。

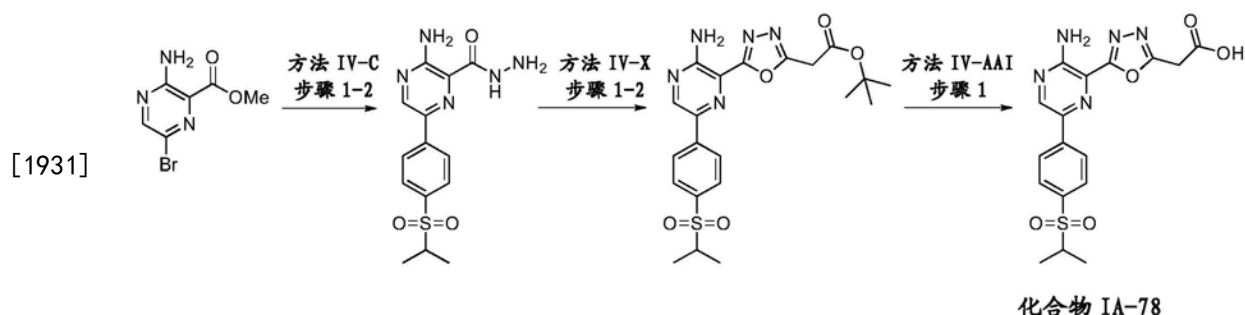
[1926] 方法IV-AAH

[1927] 步骤1: 3-(5-乙炔基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺

[1928] 在室温将二溴(三苯基)磷烷(1.208g, 2.862mmol)加入到3-三甲基甲硅烷基丙-2-炔酸(84.8mg, 0.60mmol)和3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-甲酰肼(200mg, 0.60mmol)在乙腈(3.000mL)中的混悬液中,将得到的溶液搅拌30min。然后加入DIPEA(385.4mg, 519.4  $\mu$ L, 2.982mmol),沉淀快速形成。将得到的混合物在室温搅拌1h,然后过滤。真空浓缩该反应混合物,将残余物溶于甲醇(5mL),加入碳酸钾(131.9mg, 0.9541mmol),将得到的溶液在室温搅拌过夜。用乙酸乙酯(5mL)和水(5mL)稀释该反应混合物,分离各层。再乙酸乙酯(2x 5mL)用萃取水层,用MgSO<sub>4</sub>干燥,真空浓缩。将该物质通过制备型HPLC 纯化[Waters Sunfire C18, 10 $\mu$ M, 100Å 柱,梯度10%-95%B(溶剂A: 0.05%TFA的水溶液;溶剂B:CH<sub>3</sub>CN),16分钟内,25mL/min]。冷冻干燥产物级分,得到产物,为黄色固体(56.1mg, 27%收率);<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.18(m, 6H), 3.44(m, 1H), 5.48(s, 1H), 7.96(m, 2H), 8.32(m, 2H)和9.08(s, 1H) ppm; MS(ES<sup>+</sup>) 370.14

[1929] 实施例62A: 2-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]乙酸(化合物IA-78)

[1930] 合成路线



[1932] 使用方法IV-C步骤1-2、然后使用方法IV-X步骤1-2、然后使用方法IV-AAI步骤1制备化合物IA-78。

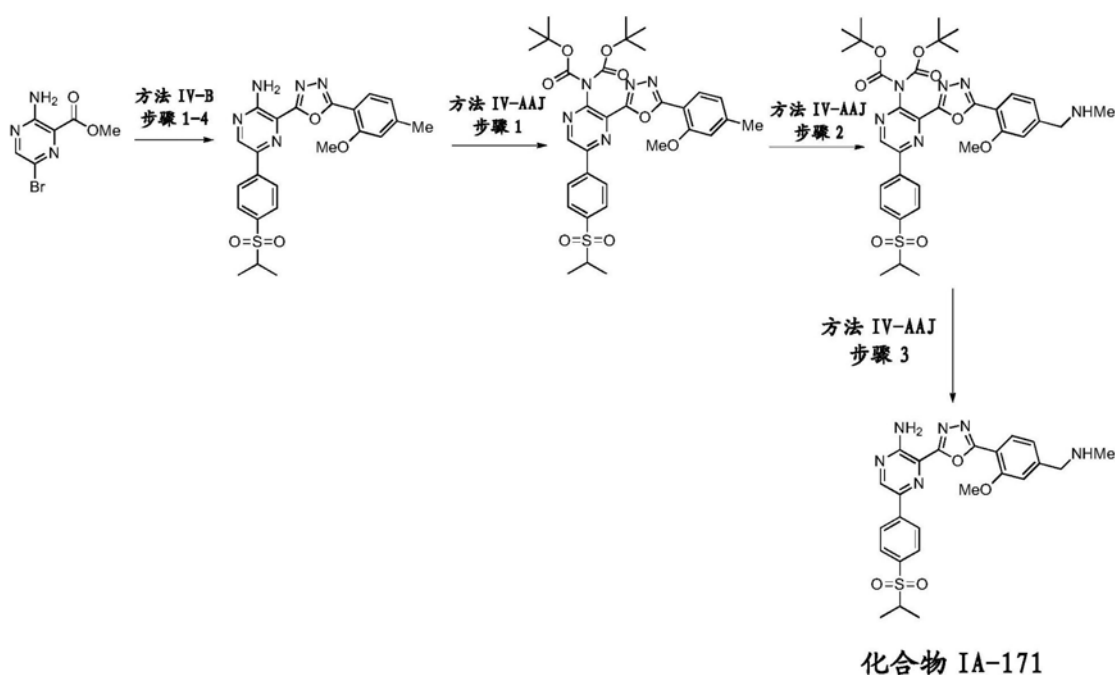
[1933] 方法IV-AAI

[1934] 步骤1: 2-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]乙酸

[1935] 将TFA (500 $\mu$ L, 6.490mmol) 加入到乙酸2-(5-(3-氨基-6-(4-(异丙基磺酰基) 苯基) 吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基) 酯 (45mg, 0.083mmol) 在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5mL) 中的搅拌溶液中, 将该反应体系在环境温度搅拌18h。真空除去溶剂, 将残余物与CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x 5mL) 和乙醚 (2x 5mL) 一起共沸, 将该物质通过制备型HPLC纯化[Waters Sunfire C18, 10  $\mu$ M, 100Å 柱, 梯度10%-95%B (溶剂A: 0.05% TFA的水溶液; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN), 16分钟内, 25mL/min]。收集级分, 冷冻干燥, 得到标题化合物, 为黄色固体 (16.7mg, 49%); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  1.19 (d, 6H), 3.45 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.85 (br s, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.30 (d, 2H), 9.04 (s, 1H) 和13.30 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 404.2

[1936] 实施例63A: 5-(4-异丙基磺酰基苯基)-3-[5-[2-甲氧基-4-(甲基氨基甲基) 苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺 (化合物IA-171)

[1937] 合成路线



[1939] 使用方法IV-B步骤1-4、然后使用方法IV-AAJ步骤1-3制备化合物IA-171。

[1940] 方法IV-AAJ

[1941] 步骤1: 5-(4-(异丙基磺酰基) 苯基)-3-(5-(2-甲氧基-4-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基) 吡嗪-2-基) 亚氨基二碳酸二叔丁酯

[1942] 将二碳酸二叔丁酯 (703.2mg, 740.2 $\mu$ L, 3.222mmol) 和 DMAP (7.872mg, 0.06444mmol) 加入到5-(4-异丙基磺酰基苯基)-3-[5-(2-甲氧基-4-甲基-苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺 (300mg, 0.6444mmol) 在乙腈 (10mL) 和THF (10mL) 混合物中的混悬液中。将该反应混合物在室温搅拌2h, 然后在50℃加热2h。将该反应混合物冷却至室温, 真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 用20%乙醚/石油醚洗脱。合并产物级分, 真空浓缩, 得到产物 (253mg, 59%); MS (ES<sup>+</sup>) 666.31

[1943] 步骤2: 5-(4-(异丙基磺酰基) 苯基)-3-(5-(2-甲氧基-4-甲基氨基甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基) 吡嗪-2-基) 亚氨基二碳酸二叔丁酯

[1944] 将NBS (120.3mg, 0.6760mmol) 和AIBN (17.08mg, 0.1040mmol) 加入到N-叔丁氧羰



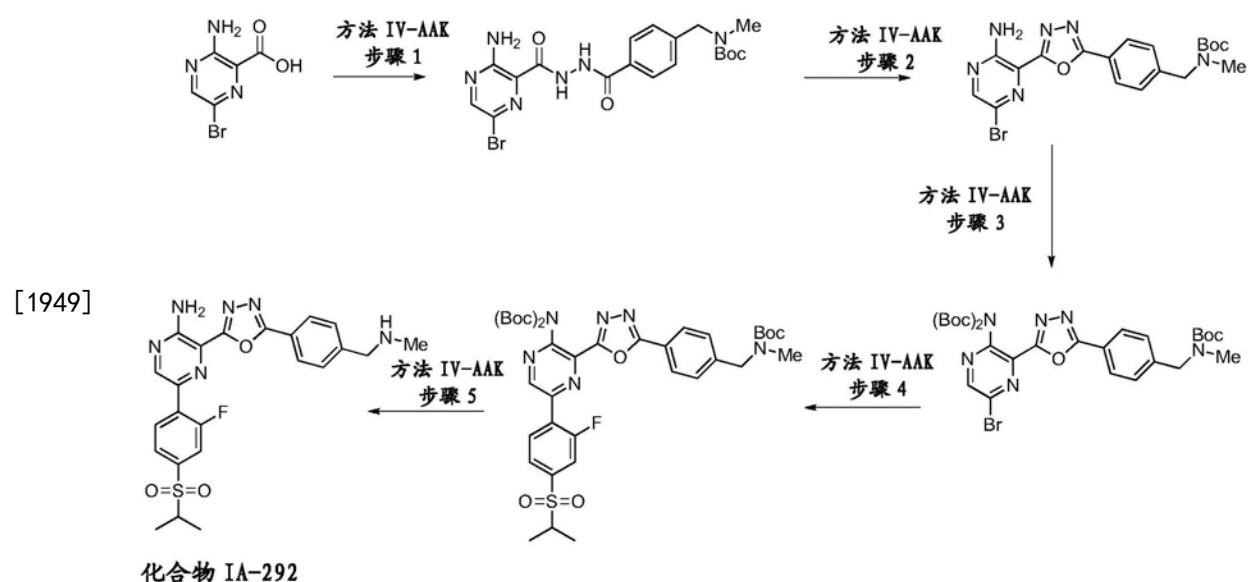
基-N-[5-(4-异丙基磺酰基苯基)-3-[5-(2-甲氧基-4-甲基-苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]氨基甲酸叔丁酯(346.2mg, 0.5200mmol)在乙酸乙酯(40mL)中的溶液中。将得到的混合物加热至回流2h,同时置于在亮灯下。将该反应混合物冷却至室温,在室温直接加入到甲胺的乙醇溶液(2.447g, 26.00mmol)中。将该反应混合物在室温搅拌30min,然后真空浓缩,得到油状物。将该油状物再溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50ml),真空浓缩,以除去任何过量的胺。通过硅胶柱色谱法纯化产物,用5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗脱。合并产物级分,真空浓缩,得到产物,为黄色油状物(148mg, 41%)

[1945] 步骤3:5-(4-异丙基磺酰基苯基)-3-[5-[2-甲氧基-4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺

[1946] 将TFA(393.7mg, 266.0μL, 3.453mmol)加入到N-叔丁氧羰基-N-[5-(4-异丙基磺酰基苯基)-3-[5-[2-甲氧基-4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]氨基甲酸叔丁酯(80mg, 0.1151mmol)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)的溶液中。将得到的混合物在室温搅拌1h,然后真空浓缩,得到油状物。将该油状物再溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10ml),蒸发至干。将残余物通过制备型HPLC纯化[Waters Sunfire C18, 10μM, 100Å柱, 梯度10%-95%B(溶剂A:0.05%TFA的水溶液;溶剂B:CH<sub>3</sub>CN), 16分钟内, 25mL/min]。收集级分,冷冻干燥,得到标题化合物,为黄色固体(27.1mg, 39%);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.3(d, 6H), 2.65-2.7(m, 3H), 3.4-3.5(m, 1H), 4.0(s, 3H), 4.25-4.3(m, 2H), 7.25(d, 1H), 7.5(s, 1H), 8.0(d, 2H), 8.1(d, 1H), 8.38(d, 2H), 8.92(br s, 2H)和9.1(s, 1H) ppm; MS(ES<sup>+</sup>) 495.3

[1947] 实施例64A:5-(2-氟-4-异丙基磺酰基-苯基)-3-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺(化合物IA-292)

[1948] 合成路线



[1950] 使用方法IV-AAK步骤1-5制备化合物IA-292。

[1951] 方法IV-AAK

[1952] 步骤1:4-(2-(3-氨基-6-溴吡嗪-2-羰基)肼羰基)苄基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[1953] 向N-[[4-(肼羰基)苄基]甲基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(1g, 3.580mmol)在DMF(7.769mL)和2-氨基-5-溴-吡啶-3-甲酸(776.9mg, 3.580mmol)中的溶液中加入三乙胺

(724.5mg, 997.9 $\mu$ L, 7.160mmol)、然后加入TBTU(1.724g, 5.370mmol)。将得到的混合物在室温搅拌48h。用乙酸乙酯(20mL)和水(20mL)稀释该反应混合物,分离各层。再用乙酸乙酯(2x 20mL)萃取水层,用饱和碳酸氢钠水溶液(1x 20mL)、盐水(1x 20mL)洗涤合并的有机萃取物,用MgSO<sub>4</sub>干燥,真空浓缩。将残余物与CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>一起研磨,得到产物,为白色固体(1.71g, 58%收率);<sup>1</sup>H NMR(400.0MHz, DMSO)  $\delta$  1.39–1.45(m, 9H), 2.80(s, 3H), 4.45(s, 2H), 4.45(s, 2H), 7.28(s, 2H), 7.35(d, 2H), 7.90(d, 2H), 8.20(d, 2H), 8.24(d, 1H), 10.50(s, 1H)和10.54(s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 480.16

[1954] 步骤2: 4-((5-(3-氨基-6-溴吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)苄基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[1955] 在0℃向N-[[4-[[2-氨基-5-溴-吡啶-3-羰基)氨基]氨基甲酰基]苄基]甲基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(992.3mg, 2.074mmol)在干 MeCN(14.88mL)中的溶液中加入DIPEA(804.2mg, 1.084mL, 6.222mmol)、然后逐步加入二溴(三苯基)磷烷(1.185g, 2.696mmol),将得到的混合物在0℃搅拌1h,然后在室温搅拌过夜。将该反应混合物蒸发至干,然后通过使用ISCO柱companion系统(40g柱, 0–20%EtOAc/石油醚的柱色谱法纯化。合并产物级分,真空浓缩,得到产物,为白色固体(681.6mg, 63%收率);<sup>1</sup>H NMR(400.0MHz, DMSO)  $\delta$  1.39–1.46(d, 9H), 4.48(d, 2H), 7.46(d, 2H), 8.22(d, 2H), 8.32(d, 1H)和8.49(d, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 462.12

[1956] 步骤3: N-[[4-[5-[3-[双(叔丁氧羰基)氨基]-6-溴-吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]苄基]甲基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯

[1957] 在室温将二碳酸二叔丁酯(1.306g, 1.375mL, 5.984mmol)加入到 N-[[4-[5-(3-氨基-6-溴-吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苄基]甲基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(885mg, 1.496mmol)和DMAP(18.28mg, 0.1496mmol)在无水THF(20mL)中的溶液中。将该反应体系在室温搅拌 18h。再加入DIPEA(580.0mg, 781.7 $\mu$ L, 4.488mmol)和二碳酸二叔丁酯(1.306g, 1.375mL, 5.984mmol)加入,将该反应体系在室温再搅拌2h。将CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)加入以辅助溶解,将该反应体系在室温搅拌过夜。真空除去溶剂,通过柱色谱法纯化残余物(ISCO Companion, 40g 柱,用0–50%EtOAc/石油醚洗脱,载入CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>),得到产物黄白色固体(810mg, 82%收率);<sup>1</sup>H NMR(400.0MHz, DMSO)  $\delta$  1.26(s, 18H), 1.37–1.45(m, 9H), 2.85(br s, 3H), 4.49(s, 2H), 7.50(d, 2H), 8.15(d, 2H)和8.95(d, 2H) ppm

[1958] 步骤4: 4-(5-(3-双(叔丁氧羰基)氨基-6-(2-氟-4-(异丙基磺酰基)苄基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[1959] 将N-[[4-[5-[3-[双(叔丁氧羰基)氨基]-6-溴-吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]苄基]甲基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.1512mmol)溶于DMF(1mL),加入2-(2-氟-4-异丙基磺酰基-苄基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(74.44mg, 0.2268mmol)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6.254mg, 0.01512mmol)。加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(226.8 $\mu$ L, 2M, 0.4536mmol),将该反应体系在80℃、在氮气气氛中在密封试管内加热1h。使该反应混合物分配在EtOAc(5mL)与水(5mL)之间,用EtOAc(2x 5mL)萃取水层。用水(3x 5mL)、盐水(2x 5mL)洗涤合并的有机萃取物,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,真空浓缩。通过柱色谱法纯化残余物(ISCO Companion, 24g柱,用0–50%EtOAc/石油醚洗脱,载入CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>),得到产物,为黄白色固体,无需进一步纯化使用(114.4mg, 96%收率)

[1960] 步骤5:5-(2-氟-4-异丙基磺酰基-苯基)-3-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺

[1961] 将TFA (1mL, 12.98mmol) 加入到4-(5-(3-双(叔丁氧羰基)氨基)-6-(2-氟-4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(114mg, 0.1456mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5mL)中的溶液中。将该反应体系在室温搅拌2h。真空除去溶剂,将残余物与CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x 2)和乙醚(x 2)一起共沸。将该物质通过制备型HPLC纯化[Waters Sunfire C18, 10μM, 100Å 柱, 梯度10%-95%B(溶剂A: 0.05%TFA的水溶液; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN), 16分钟内, 25mL/min]。收集产物级分,通过碳酸氢钠柱,冷冻干燥,得到标题化合物,为黄色固体(43.5mg, 62%收率); <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 1.23 (d, 6H), 2.29 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.00 (br s, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.32 (t, 1H) 和 8.80 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 483.3

[1962] 使用与上述对化合物IA-292所述类似的方法制备全部下列化合物。另外,还可以使用与方法AAK类似的方法制备全部下列化合物 P1-P72、P146和P149。

[1963] 化合物IA-290 5-[4-异丙基磺酰基-3-(三氟甲氧基)苯基]-3-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺 <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 1.24 (d, 6H), 2.61 (s, 3H), 3.53 (sept, 1H), 4.24 (s, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.08 (d, 1H), 8.19 (d, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H) 和 9.17 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 549.2

[1964] 化合物IA-293 5-(4-异丙基磺酰基-2-甲基-苯基)-3-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺 <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 1.22 (d, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.48 (d, 1H), 3.74 (s, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.81-7.85 (m, 4H), 8.05 (d, J=8.2Hz, 2H) 和 8.60 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 479.3

[1965] 化合物IA-294 5-(4-(环戊基磺酰基)苯基)-3-(5-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺

[1966] 化合物IA-295 5-[5-氨基-6-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-2-异丙基磺酰基-苄腈 <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 1.28 (d, 6H), 2.30 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 7.62 (d, 2H), 8.13 (d, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.87 (s, 1H) 和 9.19 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 490.3

[1967] 化合物IA-298 3-(5-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(1-甲基吡咯烷-3-基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺

[1968] 化合物IA-300 5-(5-异丙基磺酰基-2-吡啶基)-3-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺 <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 1.23 (d, 6H), 2.64 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.28 (d, 2H), 8.37-8.39 (m, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.87 (br s, 2H), 9.05 (s, 1H) 和 9.30 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 466.2

[1969] 化合物IA-303 5-(6-异丙基磺酰基-3-吡啶基)-3-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺 <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 1.24 (d, 6H), 2.31 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.91 (br s, 2H), 8.14-8.20 (m, 3H), 8.81 (dd, 1H), 9.15 (s, 1H) 和 9.54 (d, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 466.2

[1970] 化合物IA-305 5-(3-氯-4-异丙基磺酰基-苯基)-3-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺 <sup>1</sup>H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 1.24 (d, 6H), 2.30 (s, 3H),

3.77 (s, 2H), 3.79 (m, 1H), 7.62 (d, 2H), 8.11–8.14 (m, 3H), 8.38 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H) 和 9.12 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 499.3

[1971] 化合物IA-312 5-(4-异丙基磺酰基-3-甲基-苯基)-3-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺 1H NMR (400.0MHz, DMSO) d 1.20 (d, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.96–7.98 (m, 1H), 8.14 (d, 2H), 8.20–8.23 (m, 2H) 和 9.06 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 479.3

[1972] 化合物IA-314 5-(3-氟-4-异丙基磺酰基-苯基)-3-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺 1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.25 (d, 6H), 2.30 (s, 3H), 3.76 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.93–7.97 (m, 1H), 8.13 (d, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.24 (dd, 1H) 和 9.10 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 483.2

[1973] 化合物IA-316 5-(2-氯-4-异丙基磺酰基-苯基)-3-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺 1H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.24 (d, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.63 (t, 1H), 3.74 (s, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.99–8.07 (m, 5H) 和 8.71 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 499.2

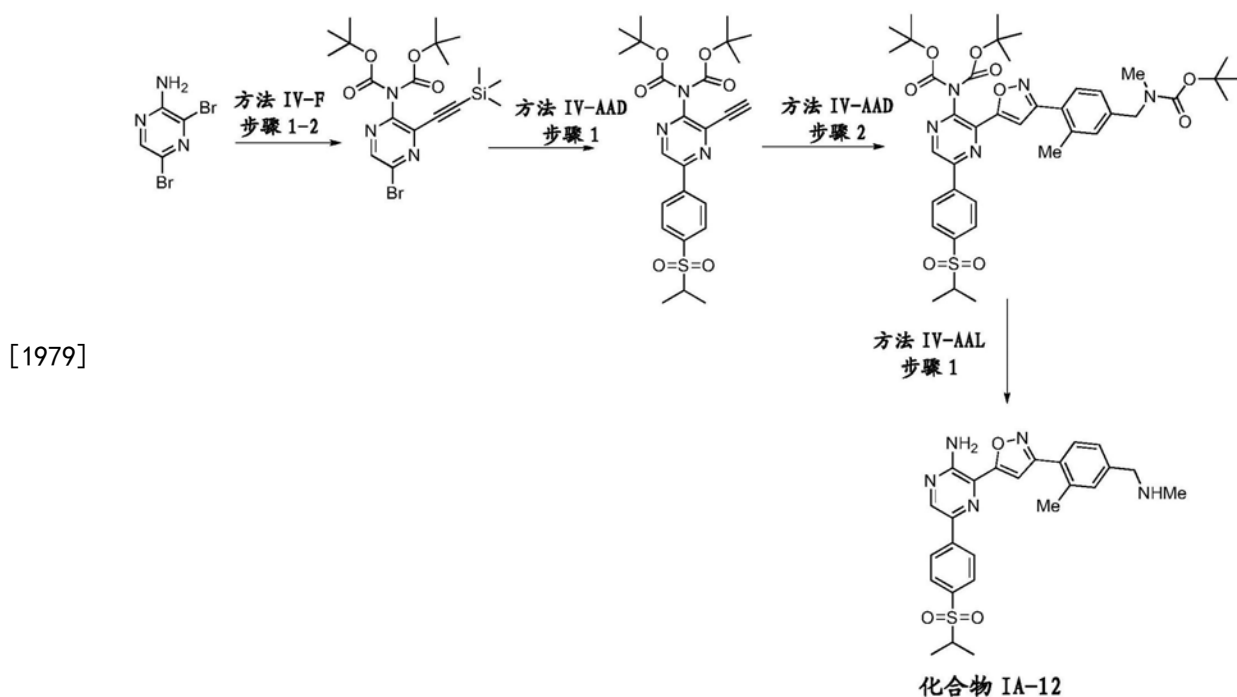
[1974] 化合物IA-322 5-[2-(二氟甲基)-4-异丙基磺酰基-苯基]-3-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺 1H NMR (400.0MHz, DMSO) d 1.23 (d, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.55–3.65 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 7.59–7.62 (m, 3H), 8.06 (d, 2H), 8.16 (s, 2H), 8.20 (s, 1H) 和 8.80 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 515.3

[1975] 化合物IA-326 5-(3-乙基-4-异丙基磺酰基-苯基)-3-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺 1H NMR (400.0MHz, DMSO) d 1.21 (d, 6H), 1.34 (t, 3H), 2.68 (t, 3H), 3.09 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.97 (d, 1H), 8.21–8.27 (m, 4H), 8.88 (s, 2H) 和 9.11 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 493.3

[1976] 化合物IA-331 2-[5-氨基-6-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-5-异丙基磺酰基-苄腈 1H NMR (400.0MHz, DMSO) d 1.23 (d, 6H), 2.29 (s, 3H), 3.66 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.13 (d, 2H), 8.24 (m, 1H), 8.38–8.42 (m, 2H) 和 9.00 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 490.1

[1977] 实施例65A: 5-(4-异丙基磺酰基苯基)-3-[3-[2-甲基-4-(甲基氨基甲基)苯基]异噁唑-5-基]吡嗪-2-胺 (化合物IIA-12)

[1978] 合成路线



[1980] 使用方法IV-F步骤1-2、然后使用方法IV-AAD步骤1-2、然后使用方法IV-AAL步骤1制备化合物IIA-12。

[1981] 方法IV-AAL

[1982] 步骤1: 5-(4-异丙基磺酰基苯基)-3-[3-[2-甲基-4-(甲基氨基甲基)苯基]异噁唑-5-基]吡嗪-2-胺

[1983] 将TFA (556.9mg, 376.3 $\mu$ L, 4.884mmol) 加入到N-[[4-[5-[3-[双(叔丁氧羰基)氨基]-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]异噁唑-3-基]-3-甲基-苯基]甲基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(190mg, 0.2442mmol) 在二氯甲烷 (4.750mL) 中的溶液中, 将得到的溶液在室温搅拌过夜。真空浓缩该反应混合物, 将残余物溶于甲醇 (2mL) 和二氯甲烷 (1mL), 通过SCX柱, 用2M氨的甲醇溶液洗脱产物, 真空浓缩。再通过反相制备型HPLC纯化滤液[Waters Sunfire C18, 10 $\mu$ M, 100 $\text{\AA}$  柱, 梯度10%-95%B (溶剂A: 0.05% TFA的水溶液; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN), 16 分钟内, 25mL/min]。收集产物级分, 冻干, 得到产物, 为黄色固体 (96.4mg, 69% 收率); <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) d 1.18 (d, 6H), 2.61 (s, 3H), 2.62 (m, 3H), 3.48 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 7.24 (br s, 2H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.93 (m, 2H), 8.37 (m, 2H), 8.81 (br s, 2H) 和 8.97 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 478.3

[1984] 使用与上述对化合物IIA-12所述类似的方法制备全部下列化合物。

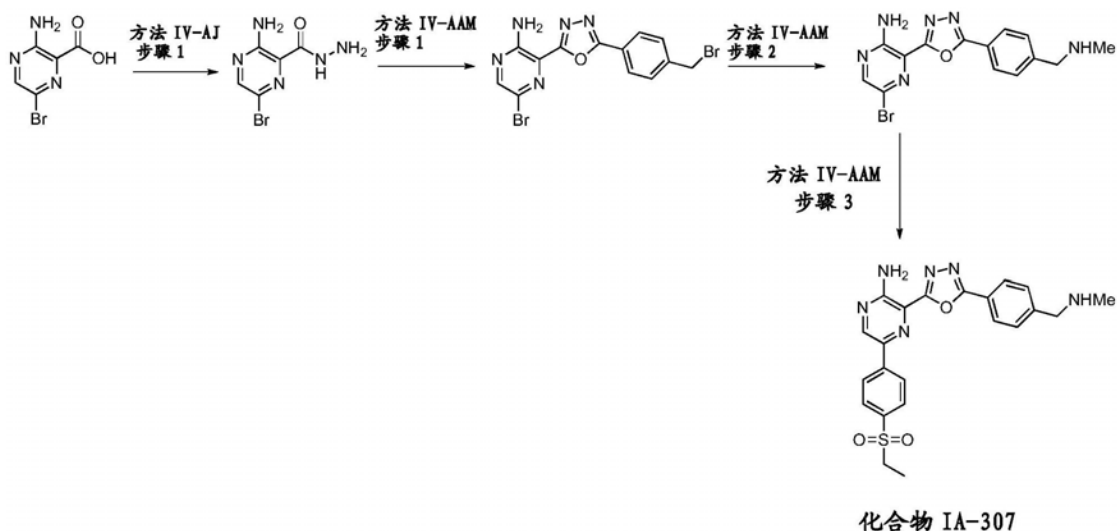
[1985] 化合物IIA-13 3-[3-[3-氯-4-(甲基氨基甲基)苯基]异噁唑-5-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺 <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) d 1.19 (m, 6H), 2.71 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 7.24 (br s, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.12 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.38 (m, 2H) 和 8.98 (br s, 2H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 498.25

[1986] 化合物IIA-14 3-[3-[2-氟-4-(甲基氨基甲基)苯基]异噁唑-5-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺 <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) d 1.18 (m, 6H), 2.63 (m, 3H), 3.47 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 7.26 (br s, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.94 (m, 2H), 8.13 (t, 1H), 8.36 (m, 2H), 8.88 (br s, 2H) 和 8.98 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 482.0

[1987] 化合物IIA-15 3-[3-[2-氯-4-(甲基氨基甲基)苯基]异噁唑-5-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO)  $\delta$  1.18 (d, 6H), 2.63 (t, 3H), 3.49 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 7.25 (br s, 2H), 7.63-7.65 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.93 (m, 3H), 8.36 (m, 2H), 8.87 (br s, 2H) 和 8.98 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 498.2

[1988] 实施例66A: 5-(4-(乙基磺酰基)苯基)-3-(5-(3-((甲基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺 (化合物IA-307)

[1989] 合成路线



[1991] 使用方法IV-AJ步骤1、然后使用方法IV-AAM步骤1-3制备化合物IA-307。

[1992] 方法IV-AAM

[1993] 步骤1: 5-溴-3-(5-(4-(溴甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺

[1994] 将二溴(三苯基)磷烷 (37.29g, 88.35mmol) 加入到4-(溴甲基)苯甲酸 (4.318g, 20.08mmol) 和3-氨基-6-溴-吡嗪-2-甲酰肼 (4.66g, 20.08mmol) 在乙腈 (143.4mL) 中的混悬液中。将得到的混合物在室温搅拌2h, 然后加入Hunig碱 (15.57g, 20.98mL, 120.5mmol), 将该反应体系搅拌过夜。Hunig碱添加过程中观察到放热; 用冰浴中和 (温度保持在约20+/-4)。过滤该反应混合物, 用冷乙腈洗涤得到的固体, 得到产, 为黄色固体 (5.45g, 66.7% 收率); <sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO)  $\delta$  4.82 (s, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.11 (d, 2H) 和 8.45 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 412.1。

[1995] 步骤2: 5-溴-3-(5-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺

[1996] 混悬5-溴-3-(5-(4-(溴甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺 (100mg, 0.2433mmol) 和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (77.36mg, 0.7299mmol), 用甲胺 (182.4 $\mu$ L, 2M, 0.36mmol) 处理。将该反应体系在60℃加热10min, 然后再加入甲胺 (426.0 $\mu$ L, 2M, 0.86mmol), 将该反应体系在60℃再加热10min。冷却该反应体系, 用水 (5mL) 稀释, 萃取入二氯甲烷 (3x 5mL)。用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机层, 过滤, 真空浓缩, 得到5-溴-3-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺 (74.7mg, 85.34% 收率), 为黄色固体; MS (ES<sup>+</sup>) 362.3

[1997] 步骤3: 5-(4-(乙基磺酰基)苯基)-3-(5-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺

[1998] 向0.5-2.0mL微波小瓶中加入5-溴-3-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺 (100mg, 0.24mmol)、4-(乙基磺酰基)苯基硼酸 (56.72mg, 0.265mmol)、

二噁烷(1mL)和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 水溶液(361.3 $\mu\text{L}$ 的2M溶液,0.72mmol)。然后加入钯、三苯基膦(13.91mg, 0.012mmol),密封小瓶。将该反应混合物在150℃在微波中加热30min。此后,用DMSO(2mL)稀释该反应混合物,过滤,然后通过反相制备型 HPLC纯化[Waters Sunfire C18,10 $\mu\text{M}$ ,100Å柱,梯度10%-95%B(溶剂A:0.05%TFA的水溶液;溶剂B: $\text{CH}_3\text{CN}$ ),16分钟内,25mL/min]。收集产物级分,蒸发至干,得到产物,为黄色固体(64.35mg,65%收率); $^1\text{H}$  NMR(400.0MHz,DMSO) d 1.14(t,3H),2.64(s,3H),3.33-3.39(m, 2H),4.29(s,2H),7.77(d, 2H),8.02(d,2H),8.26(d,2H),8.41(d, 2H),8.93(s,2H)和9.09(s,1H) ppm;MS( $\text{ES}^+$ ) 451.0

[1999] 使用与上述对化合物IA-307所述类似的方法制备全部下列化合物。

[2000] 化合物IA-289 5-[4-(2-二甲基氨基乙基磺酰基)苯基]-3-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺 MS( $\text{ES}^+$ ) 494.0

[2001] 化合物IA-296 4-[5-氨基-6-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯磺酰胺 $^1\text{H}$  NMR(400.0MHz,DMSO) d 2.64(t,3H),2.67(s,6H),4.28-4.30(m, 2H),7.76(d,2H),7.88(d,2H),8.26(d,2H),8.40(d,2H),8.92(s, 2H)和9.08(s,1H) ppm;MS( $\text{ES}^+$ ) 466.0

[2002] 化合物IA-297 5-[4-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)苯基]-3-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺  $^1\text{H}$  NMR(400.0MHz,DMSO) d 2.01(td,2H),2.64(s,3H),3.72(t, 4H),4.29(s,2H),7.77(d,2H),7.94(d,2H),8.26(d,2H),8.45(d, 2H),8.94(s,2H)和9.10(s,1H) ppm;MS( $\text{ES}^+$ ) 478.0

[2003] 化合物IA-301 3-[4-[5-氨基-6-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]苯基]磺酰基丙-1-醇 $^1\text{H}$  NMR(400.0MHz,DMSO) d 1.71(dd,2H),2.64(s,3H),3.28-3.45(m, 4H),4.29(s,2H),4.68(s,1H),7.77(d,2H),8.02(d,2H),8.27(d, 2H),8.41(d,2H),8.90(s,2H)和9.09(s,1H) ppm;MS( $\text{ES}^+$ ) 481.0

[2004] 化合物IA-302 3-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-四氢呋喃-3-基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺 $^1\text{H}$  NMR(400.0 MHz,DMSO) d 2.14-2.20(m,2H),2.64(s,3H),3.66(dd,1H),3.77(dd,1H),3.86(dd,1H),4.05(dd,1H),4.23-4.26(m,1H),4.29(s,2H),7.77(d,2H),8.05(d,2H),8.26(d,2H),8.42(d,2H),8.94(s,2H)和9.09(s,1H) ppm;MS( $\text{ES}^+$ ) 493.0

[2005] 化合物IA-304 4-[5-氨基-6-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺 $^1\text{H}$  NMR(400.0MHz,DMSO) d 2.63(d,3H),2.84(q,2H),3.39(t,2H),4.29(s,2H),7.74(q,1H),7.78(s,2H),7.93(d,2H),8.26(d,2H),8.34(d,2H),8.99(s,2H)和9.05(s,1H) ppm;MS( $\text{ES}^+$ ) 482.0

[2006] 化合物IA-308 3-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-[4-(环氧丙烷-3-基磺酰基)苯基]吡嗪-2-胺 $^1\text{H}$  NMR(400.0MHz,DMSO) d 2.64(s,3H),4.29(s,2H),4.77-4.82(m, 4H),4.96(s,1H),7.77(d,2H),8.05(d,2H),8.26(d,2H),8.41-8.43(m,2H),8.89(s,2H)和9.09(s,1H) ppm;MS( $\text{ES}^+$ ) 479.0

[2007] 化合物IA-310 3-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺 $^1\text{H}$  NMR(400.0MHz,DMSO) d 0.94(t,3H),1.60(q,2H),2.64(s,3H),3.32-3.36(m,1H),4.29(s,2H),7.77(d,2H),8.02(d,2H),8.26(d,2H),8.39-8.41(m,2H),8.95(d,2H)和9.08(s,1H) ppm;MS( $\text{ES}^+$ ) 465.0

[2008] 化合物IA-313 3-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-仲丁基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) d 0.94 (t, 3H), 1.19 (d, 3H), 1.32-1.40 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 1H), 2.28 (d, 3H), 3.26-3.31 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 8.40 (d, 2H) 和9.06 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 479.0

[2009] 化合物IA-288 3-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-甲基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) d 2.64 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.06 (d, 2H), 8.26 (d, 2H), 8.39-8.41 (m, 2H), 8.92 (s, 2H) 和9.09 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 437.0

[2010] 化合物IA-323 3-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-四氢吡喃-4-基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.52-1.63 (m, 2H), 11.78 (d, 2H), 2.64 (t, 3H), 3.30 (dd, 2H), 3.57-3.64 (m, 1H), 3.92 (dd, 2H), 4.28-4.30 (m, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.26 (d, 2H), 8.41-8.43 (m, 2H), 8.91 (s, 2H) 和9.01 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 507

[2011] 化合物IA-324 5-[4-[2-(二甲基氨基)-1-甲基-乙基]磺酰基苯基]-3-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) d 1.30 (d, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.35 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.90-7.97 (m, 2H), 8.06 (d, 2H), 8.25 (d, 2H), 8.47 (d, 2H), 9.03 (s, 2H), 9.13 (s, 1H) 和9.65 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 508

[2012] 化合物IA-328 4-[4-[5-氨基-6-[5-[2-氟-4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]苯基]磺酰基-2-甲基-戊-2-醇 MS (ES<sup>+</sup>) 541

[2013] 化合物IA-332 3-[5-[2-氟-4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-[4-(3-甲氧基-1-甲基-丙基)磺酰基苯基]吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) d 1.24 (d, 3H), 1.51-1.57 (m, 1H), 2.07-2.14 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.40-3.45 (m, 3H), 4.33 (s, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.02 (d, 2H), 8.31 (t, 1H), 8.40 (d, 2H), 9.06 (s, 2H) 和9.12 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 528

[2014] 化合物IA-338 3-[5-[2-氟-4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-仲丁基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺 MS (ES<sup>+</sup>) 497

[2015] 化合物IA-344 3-[5-[2-氟-4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-四氢吡喃-4-基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) d 1.52-1.63 (m, 2H), 1.77 (d, 2H), 2.64 (s, 3H), 3.30 (dd, 2H), 3.56-3.64 (m, 1H), 3.92 (dd, 2H), 4.31 (s, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.68-7.70 (m, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.28 (t, 1H), 8.37-8.39 (m, 1H), 8.98 (s, 2H) 和9.09 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 525

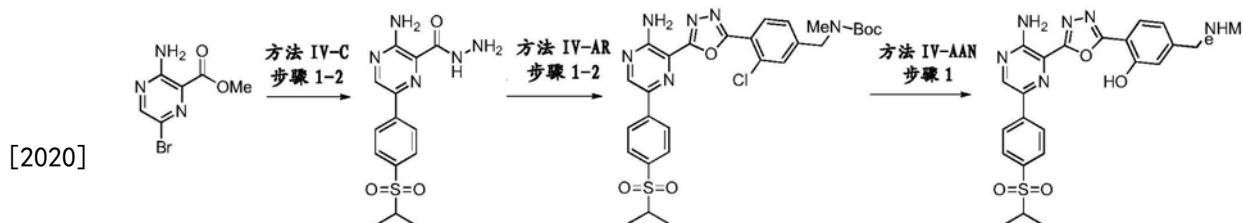
[2016] 化合物IA-347 3-[5-[2-氟-4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-四氢呋喃-3-基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) d 2.13-2.20 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 3.66 (dd, 1H), 3.74-3.80 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 4.22-4.28 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.05 (d, 2H), 8.29 (t, 1H), 8.38 (d, 2H), 8.96 (s, 2H) 和9.10 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 511

[2017] 化合物IA-330 5-[4-(3-甲氧基-1-甲基-丙基)磺酰基苯基]-3-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺 MS (ES<sup>+</sup>) 509



[2018] 实施例67A:2-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(甲基氨基甲基)苯酚(化合物IA-291)

[2019] 合成路线



化合物 IA-291

[2021] 使用方法IV-C步骤1-2、然后使用方法IV-AR步骤1-2、然后使用方法IV-AAN步骤1制备化合物IA-291。

[2022] 方法IV-AAN

[2023] 步骤1:2-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(甲基氨基甲基)苯酚

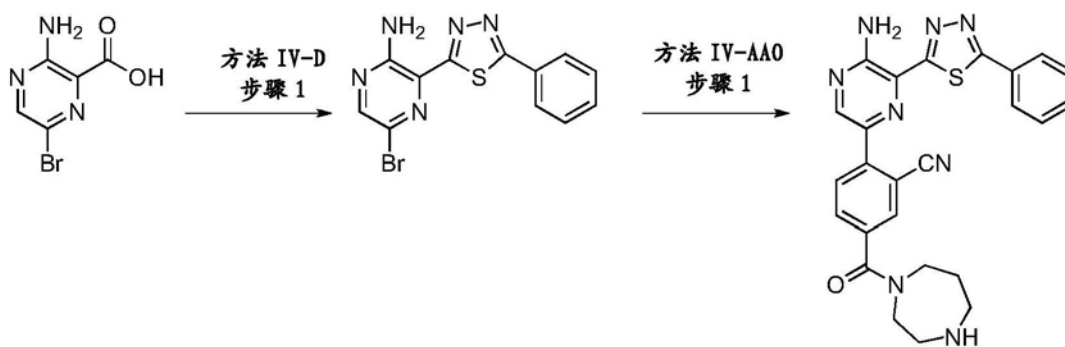
[2024] 向N-[[4-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-氯-苯基]甲基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(130mg,0.2170mmol)在二噁烷(3mL)中的溶液中加入1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮、钯(6.239mg,0.01085mmol)、二叔丁基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]膦(13.82mg,0.03255mmol)和氢氧化钾(434.0μL,1M,0.4340mmol)。将得到的混合物加热至100℃2h。再加入1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮、钯(6.239mg,0.01085mmol)、二叔丁基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]膦(13.82mg,0.03255mmol)和氢氧化钾(434.0μL,1M,0.4340mmol),将得到的混合物在100℃再加热2h。将该反应混合物蒸发至干,通过硅胶柱色谱法纯化残余物,用20%EtOAc/石油醚洗脱。合并产物级分,真空浓缩。将该混合物溶于DCM(10mL),加入TFA(247.4mg,167.2μL,2.170mmol)。将得到的混合物在室温搅拌1h,然后真空浓缩至得到油状物。将其通过反相制备型HPLC纯化[Waters Sunfire C18,10μM,100Å柱,梯度10%-95%B(溶剂A:0.05%TFA的水溶液;溶剂B:CH<sub>3</sub>CN),16分钟内,25mL/min]。收集产物级分,冻干,得到产物,为黄色固体(24.0mg,18%收率);<sup>1</sup>H NMR(400.0MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.31(m,6H),2.80(s,3H),3.43(m,1H),4.27(s,2H),7.23(m,1H),7.30(m,1H),8.04(m,2H),8.19(m,1H),8.41(m,2H)和8.95(s,1H)ppm;MS(ES<sup>+</sup>)481.2

[2025] 使用与上述对化合物I-291所述类似的方法制备全部下列化合物。

[2026] 化合物I-320 5-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-(甲基氨基甲基)苯酚<sup>1</sup>H NMR(400.0 MHz,DMSO) δ 1.3(d,6H),2.7(s,3H),3.4-3.5(m,1H),4.45(s,2H),7.7(d,1H),7.8-7.83(m,2H),8.05(d,2H),8.4(d,2H)和8.95(s,1H)ppm;MS(ES<sup>+</sup>)481.2

[2027] 实施例67A:2-[5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-基]-5-(1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基)苄腈(化合物IVA-2)

[2028] 合成路线



[2029]

化合物 IAV-2

[2030] 使用方法IV-D步骤1、然后使用方法IV-AA0步骤1制备化合物 IVA-2。

[2031] 方法IV-AA0

[2032] 步骤1: 2-[5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡嗪-2-基]-5-(1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基)苯腈

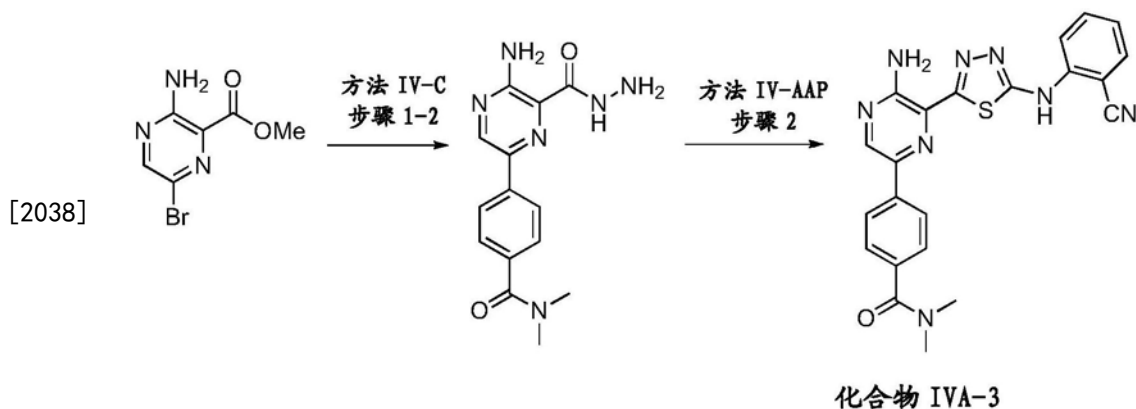
[2033] 将4-溴-3-氰基-苯甲酸甲酯(100mg, 0.4166mmol)、乙酸钾(122.7mg, 1.250mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(158.7mg, 0.6249mmol)和1-环戊-1,4-二烯基-二苯基-膦、二氯甲烷、二氯钼、铁(34.02mg, 0.04166mmol)的混合物在二噁烷(10mL)中在80℃加热2 h。此后, 冷却该反应混合物, 加入钼、三苯基膦(48.14mg, 0.04166mmol)、碳酸钠(625.0μL, 2M, 1.250mmol)和5-溴-3-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡嗪-2-胺(139.2mg, 0.4166mmol), 在140℃在微波条件下加热1h。冷却至室温后, 过滤出得到的羧酸, 为棕色固体。将该固体溶于DMF(3mL)和1,4-二氮杂环庚烷(208.3mg, 2.083mmol), 加入TBTU(267.5mg, 0.8332mmol)。将得到的混合物在室温搅拌2h, 然后用乙酸乙酯(5mL)稀释, 用水(1x 5mL)和盐水(1x 5mL)洗涤有机萃取物, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 真空浓缩, 得到固体。通过反相制备型HPLC纯化该固体[Waters Sunfire C18, 10μm, 100Å 柱, 梯度10%-95%B(溶剂A: 0.05% TFA的水溶液; 溶剂B: CH<sub>3</sub>CN), 16分钟内, 25mL/min]。收集产物级分, 冻干, 得到产物, 为黄色固体(60mg, 25%收率); <sup>1</sup>H NMR(400.0MHz, DMSO) δ 1.9-2.1(m, 2H), 3.3-3.4(m, 4H), 3.5-3.55(m, 2H), 3.65-3.7(m, 1H), 3.7-3.75(m, 1H), 3.8-3.9(m, 2H), 7.5-7.6(m, 3H), 7.8(d, 1H), 8.1-8.22(m, 3H), 8.25(br s, 1H), 8.75(br s, 2H)和8.8(s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 483.2

[2034] 使用与上述对化合物IVA-2所述类似的方法制备全部下列化合物。

[2035] 化合物IVA-1 4-[5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡嗪-2-基]-3-氰基-N,N-二甲基-苯甲酰胺 <sup>1</sup>H NMR(400.0MHz, DMSO) δ 3.0(d, 6H), 7.6-7.65(m, 3H), 7.85(d, 1H), 8.1-8.2(m, 4H), 8.25(br s, 1H)和8.8(s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 428.1

[2036] 实施例68A: 4-[5-氨基-6-[5-(2-氰基苯胺基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡嗪-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺(化合物IVA-3)

[2037] 合成路线



[2039] 使用方法IV-C步骤1-2、然后使用方法IV-AAP步骤1制备化合物IVA-3。

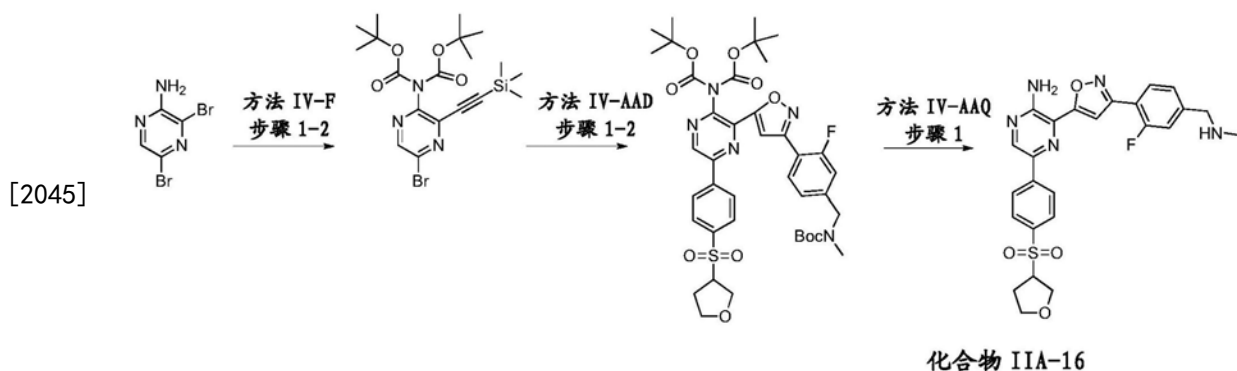
[2040] 方法IV-AAP

[2041] 步骤1:2-[5-氨基-6-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡嗪-2-基]-5-(1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基)苄腈

[2042] 将4-(5-氨基-6-(肟羰基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺 (75 mg, 0.2373 mmol)、2-异硫氰酸基苄腈 (38.01 mg, 0.2373 mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.425 mL) 中的混合物在室温搅拌2h。加入乙醚, 过滤该反应混合物, 得到黄色固体。将其溶于无水乙腈 (1.5 mL), 然后用冰浴冷却。加入DIPEA (92.01 mg, 124.0  $\mu\text{L}$ , 0.7119 mmol)、然后逐步添加二溴(三苯基)磷烷 (130.2 mg, 0.3085 mmol)。将得到的混合物在室温搅拌过夜, 然后回流加热1h。将该反应混合物冷却至室温, 然后过滤。再用乙腈 (5 mL) 洗涤固体, 真空干燥, 得到产物, 为亮黄色固体 (68.0 mg, 62% 收率);  $^1\text{H}$  NMR (400.0 MHz, DMSO)  $\delta$  3.01 (d, 6H), 5.76 (s, 2H), 7.55-7.60 (m, 3H), 7.73 (d, 1H), 7.83-7.87 (m, 2H), 8.18 (d, 2H), 8.43-8.45 (m, 1H) 和 8.91 (s, 1H) ppm; MS ( $\text{ES}^+$ ) 443.17

[2043] 实施例69A:3-[3-[2-氟-4-(甲基氨基甲基)苯基]异噁唑-5-基]-5-(4-四氢呋喃-3-基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺(化合物I IA-16)

[2044] 合成路线



[2046] 使用方法IV-F步骤1-2、然后使用方法IV-AAD步骤1-2、然后使用方法IV-AAQ步骤1制备化合物IIA-16。

[2047] 方法IV-AAQ

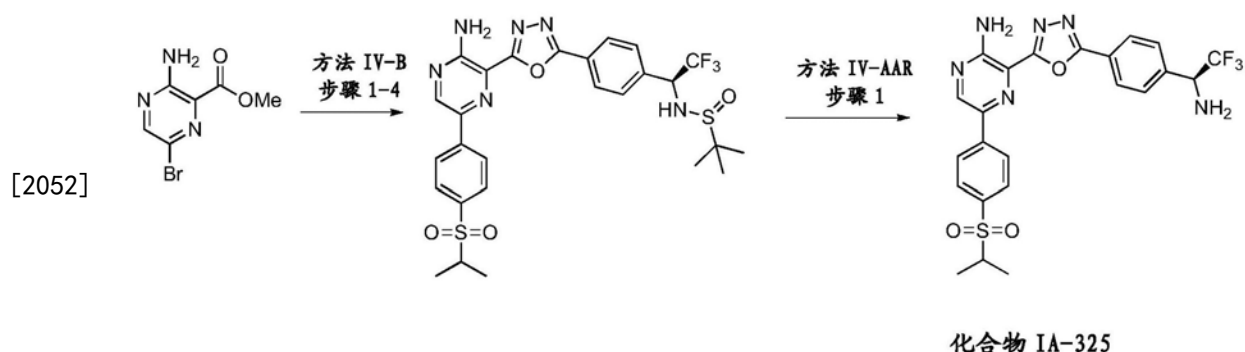
[2048] 步骤1:3-[3-[2-氟-4-(甲基氨基甲基)苯基]异噁唑-5-基]-5-(4-四氢呋喃-3-基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺

[2049] 在室温将TFA (281.6 mg, 190.3  $\mu\text{L}$ , 2.470 mmol) 加入到 N-[[4-[5-[3-[双(叔丁氧羰基)

基)氨基]-6-(4-四氢呋喃-3-基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]异噁唑-3-基]-3-氟-苯基]甲基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.1235mmol)在二氯甲烷(2.069mL)中的溶液中,将得到的溶液搅拌2h。真空浓缩该反应混合物,通过制备型HPLC纯化[Waters Sunfire C18, 10 $\mu$ M, 100Å 柱,梯度10%-95%B(溶剂A:0.05%TFA的水溶液;溶剂B:CH<sub>3</sub>CN),16分钟内,25mL/min]。收集产物级分,冻干,得到产物,为黄色固体(34.0mg, 44%收率);<sup>1</sup>H NMR(400.0MHz, DMSO)  $\delta$  2.13-2.19(m, 2H), 2.63(m, 3H), 3.66(m, 1H), 3.76(m, 1H), 3.85(m, 1H), 4.04(m, 1H), 4.21-4.28(m, 3H), 7.27(m, 2H), 7.52(m, 1H), 7.60-7.65(m, 2H), 8.00(m, 2H), 8.12(t, 1H), 8.36(m, 2H) 和8.94(m, 3H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 510.2

[2050] 实施例70A:3-[5-[4-[(1S)-1-氨基-2,2,2-三氟-乙基]苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺(化合物IA-325)

[2051] 合成路线



[2053] 使用方法IV-B步骤1-4、然后使用方法IV-AAR步骤1制备化合物IA-325。

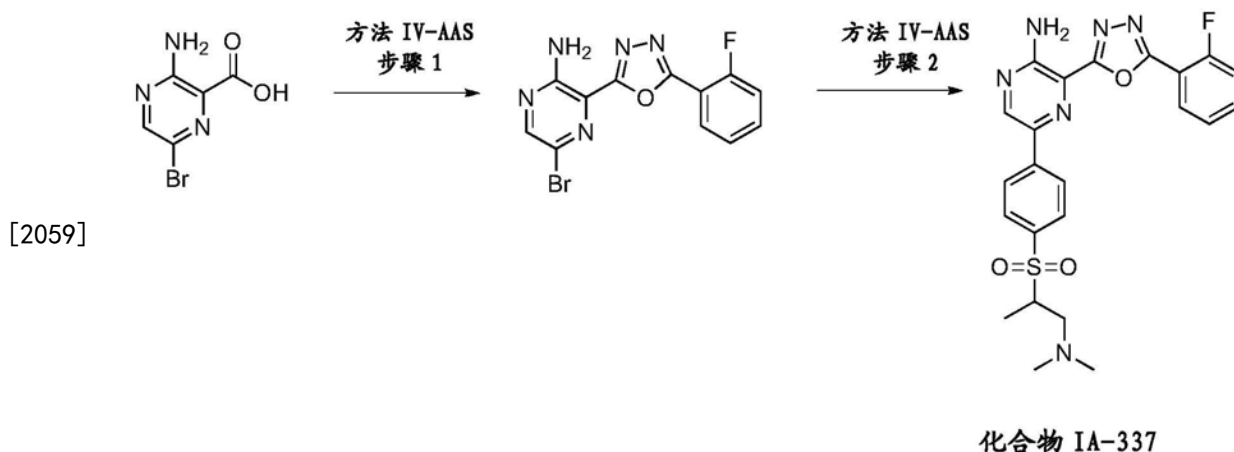
[2054] 方法IV-AAR

[2055] 步骤1:3-[5-[4-[(1S)-1-氨基-2,2,2-三氟-乙基]苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺

[2056] 将HCl(35.27 $\mu$ L, 3M, 0.1058mmol)加入到N-[(1S)-1-[4-[5-[3-氨基-6-(4-异丙基磺酰基苯基)吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基]-2,2,2-三氟-乙基]-2-甲基-丙-2-磺酰胺(253.3mg, 0.05288mmol)在MeOH(1mL)中的溶液中,将得到的溶液在室温搅拌过夜。将该反应混合物减压浓缩至干,将残余物与乙腈一起研磨,过滤。将固体溶于乙腈/水/MeOH混合物,通过碳酸氢盐柱。真空浓缩洗脱液,然后与乙腈一起研磨,得到产物,为黄色固体(26mg, 99%收率);<sup>1</sup>H NMR(400.0 MHz, DMSO)  $\delta$  1.20(d, 6H), 2.68(d, 2H), 3.41-3.51(m, 1H), 4.65-4.75(m, 1H), 7.81(d, 2H), 7.98(d, 2H), 8.20(d, 2H), 8.41(d, 2H) 和9.08(s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 519.1

[2057] 实施例71A:5-[4-[2-(二甲基氨基)-1-甲基-乙基]磺酰基苯基]-3-[5-(2-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺(化合物 IA-337)

[2058] 合成路线



[2060] 使用方法IV-AAS步骤1-2制备化合物IA-337。

[2061] 方法IV-AAS

[2062] 步骤1: 5-溴-3-(5-(2-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺

[2063] 向2-氟苯甲酰肼(2g, 12.98mmol)、3-氨基-6-溴-吡嗪-2-甲酸(2.830g, 12.98mmol)和TBTU(5.002g, 15.58mmol)在DMF(20.00mL)中的混悬液中加入DIPEA(3.691g, 4.974mL, 28.56mmol)。将得到的混合物在室温搅拌2h。用水(20mL)稀释该反应混合物,用EtOAc(3x 20mL)萃取,用水(3x 20mL)和盐水(1x 20mL)洗涤合并的有机萃取物,用MgSO<sub>4</sub>干燥,真空浓缩。然后将残余物与乙腈一起研磨,过滤,干燥,得到3-氨基-6-溴-N'-(2-氟苯基羰基)吡嗪-2-甲酰肼,为橙色固体。将其溶于MeCN(20.00mL),加入溴(三苯基)膦(5.331g, 15.58mmol),然后加入DIPEA(3.691g, 4.974mL, 28.56mmol)。将该反应混合物搅拌30min,然后过滤。用乙腈洗涤固体,得到产物,为黄色固体(1.46g, 67%);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ 7.48-7.54(m, 2H), 7.75(m, 3H), 8.12(m, 1H)和8.45(m, 1H) ppm; MS(ES<sup>+</sup>) 338.03

[2064] 步骤2: 5-[4-[2-(二甲基氨基)-1-甲基-乙基]磺酰基苯基]-3-[5-(2-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺

[2065] 将2-(4-溴苯基)磺酰基-N,N-二甲基-丙-1-胺(100mg, 0.3233mmol)溶于二噁烷(1.774mL),加入联硼酸频那醇酯(123.6mg, 0.4866mmol)和乙酸钾(95.50mg, 0.9731mmol)。给该混合物脱气,充氮气5分钟,然后加入Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(26.40mg, 0.03233mmol),将该混合物加热至90℃ 2h。将该反应混合物冷却至室温,使N<sub>2</sub>通过发泡10min。然后加入5-溴-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-胺(102.9mg, 0.3233mmol)和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(485.0μL, 2M, 0.9699mmol)。再使N<sub>2</sub>通过发泡10min,然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(37.47mg, 0.03243mmol),将该反应混合物在微波条件下、在150℃加热30min。使该反应混合物通过SCX-2柱,用MeCN/MeOH洗脱,用200mL、然后使用含有MeCN的2M NH<sub>3</sub>的MeOH溶液洗涤,以洗脱化合物。蒸发溶剂得到棕色固体,通过反相制备型HPLC纯化[Waters Sunfire C18, 10μm, 100Å柱,梯度 10%-95%B(溶剂A: 0.05% TFA的水溶液;溶剂B: CH<sub>3</sub>CN), 16分钟内, 25mL/min]。收集产物级分,冻干,得到产物,为黄色固体(67.1mg, 33%收率);<sup>1</sup>H NMR(400.0MHz, DMSO) δ 1.29(d, 3H), 2.80(s, 3H), 2.90(s, 3H), 3.35(d, 1H), 3.48(d, 1H), 4.09(s, 1H), 7.50-7.60(m, 2H), 7.76-7.81(m, 1H), 8.06(d, 2H), 8.20(m, 1H), 8.43(d, 2H), 9.12(s, 1H)和9.41(s, 1H) ppm; MS(ES<sup>+</sup>) 483

[2066] 使用与上述对化合物IA-337所述类似的方法制备全部下列化合物。

[2067] 化合物IA-327 3-[5-(2-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4- 四氢吡喃-4-基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺MS (ES<sup>+</sup>) 482

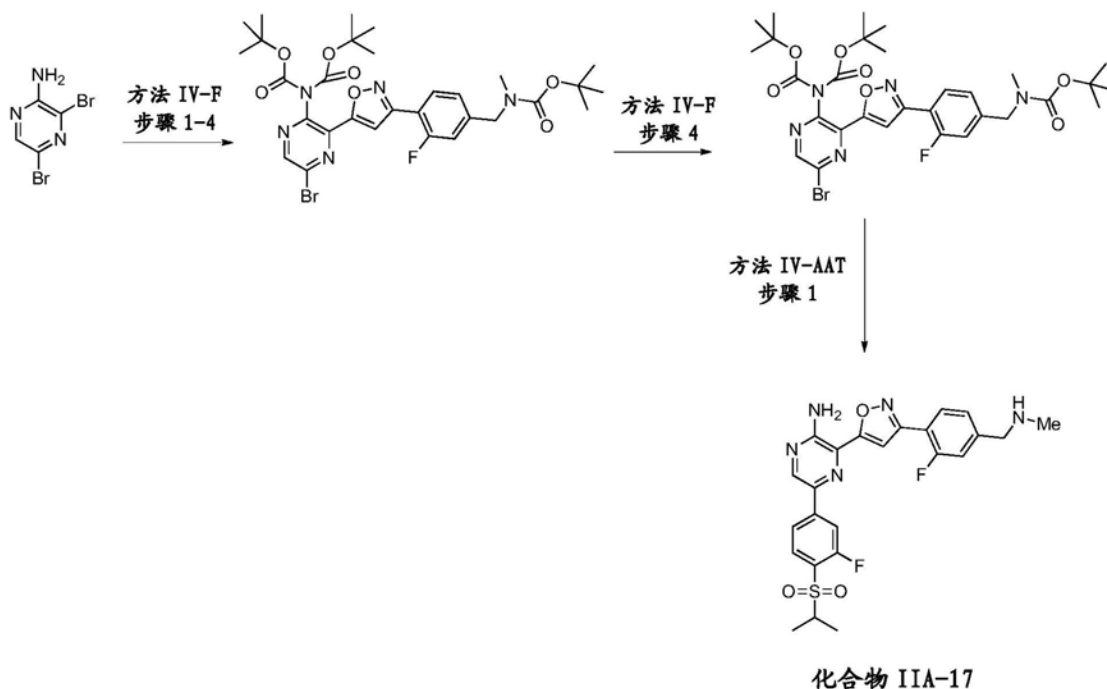
[2068] 化合物IA-339 3-[4-[5-氨基-6-[5-(2-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]苯基]磺酰基丁-1-醇1H NMR (400.0MHz, DMSO) d 1.20 (d, 3H), 1.37-1.46 (m, 1H), 1.99-2.02 (m, 1H), 3.38-3.43 (m, 2H), 3.52 (s, 1H), 4.66 (t, 1H), 7.50-7.59 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.97 (d, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.37 (d, 2H) 和9.08 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 470

[2069] 化合物IA-343 5-[4-[3-(二甲基氨基)-1-甲基-丙基]磺酰基苯基]-3-[5-(2-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-胺1H NMR (400.0MHz, DMSO) d 1.20 (d, 3H), 1.76-1.82 (m, 1H), 2.14-2.20 (m, 1H), 2.79 (s, 6H), 3.21 (s, 2H), 3.47-3.55 (m, 1H), 7.50-7.59 (m, 2H), 7.75-7.81 (m, 1H), 8.01 (d, 2H), 8.19 (m, 1H), 8.40 (d, 2H), 9.10 (s, 1H) 和9.58 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 497

[2070] 化合物IA-349 3-[5-(2-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-(4- 四氢吡喃-3-基磺酰基苯基)吡嗪-2-胺1H NMR (400.0MHz, DMSO) d 2.13-2.19 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.74-3.80 (m, 1H), 3.86 (dd, 1H), 4.04 (dd, 1H), 4.22-4.28 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.75-7.80 (m, 1H), 8.04 (d, 2H), 8.20 (m, 1H), 8.38 (d, 2H) 和9.09 (s, 1H) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 468

[2071] 实施例72A: 3-(3-(4-((二甲基氨基)甲基)-2-氟苯基)异噁唑-5-基)-5-(3-氟-4-(异丙基磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺(化合物I IA-17)

[2072] 合成路线



[2074] 使用方法IV-F步骤1-4、然后使用方法IV-AAT步骤1制备化合物IIA-17。

[2075] 将N-[[4-[5-[3-[双(叔丁氧羰基)氨基]-6-溴-吡嗪-2-基]异噁唑-3-基]-3-氟-苯基]甲基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(150mg, 0.2211mmol)、2-(3-氟-4-异丙基磺酰基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(72.57mg, 0.2211mmol)和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(46.87mg, 0.4422mmol)混悬于MeCN(2.486mL)/水(2.486mL)。使混合物脱气(x5 N<sub>2</sub>-真空

循环),加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(25.55mg,0.02211mmol)。再使混合物脱气,将该反应混合物在90℃在微波条件下加热20min。用水(5mL)和乙酸乙酯(5mL)稀释该反应混合物,分离各层。再用乙酸乙酯(2x 10mL)萃取水层,用MgSO<sub>4</sub>干燥合并的有机萃取物,真空浓缩。将残余物溶于二氯甲烷(3mL),加入TFA(504.2mg,340.7μL,4.422mmol)。将得到的溶液在室温搅拌4h,然后真空浓缩。通过反相制备型HPLC纯化残余物[Waters Sunfire C18,10μM,100Å柱,梯度10%-95%B(溶剂A:0.05%TFA的水溶液;溶剂B:CH<sub>3</sub>CN),16分钟内,25mL/min]。收集产物级分,冻干,得到产物,为黄色固体(47.5mg,45%收率);MS(ES<sup>+</sup>) 500.1

[2076] 可以使用与方法AAT中所述类似的方法制备化合物P73-P144、P145、P147-P148和P150。

[2077] 使用本文所述的方法和本领域公知的方法合成表A的化合物。更具体地说,使用一种或多种如下方法制备这些化合物:可以根据合成路线I-B2和I-B3中所述的方法制备噁二唑基化合物(式IA化合物);可以根据合成路线I-E1和I-E2中所述的方法制备异噁唑基化合物(式IIA化合物)。以根据合成路线I-F1和I-F2中所述的方法制备三唑基化合物(式IIIA)。

[2078] 表A

[2079]

专利化 合物	LCMS (M+1)	LCMS Rt (min)	HNMR
IA-1	442.02	3.12	(DMSO) 1.90 (2H, m), 3.10 (4H, m), 3.34 (2H, m), 3.34-3.70 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.53-7.57 (3H, m), 7.66 (1H, br s), 8.02-8.07 (4H, m), 8.58 (2H, br s), 8.86 (1H, s)
IA-2	442.02	3.2	(DMSO) 1.96-2.04 (2H, m), 3.25-3.85 (8H, m-与水的信号), 7.47 (2H, br s), 7.60 (2H, m), 7.71 (2H, m), 7.79 (1H, m), 8.16 (2H, m), 8.29 (2H, m), 8.77 (2H, m), 8.97 (1H, s)
IA-4	488.31	2.49	-----
IA-5	474.29	2.46	1.78 (1H, m), 2.02 (1H, m), 2.73 (1H, m), 3.11-3.50 (3H, m), 3.68-3.79 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.68 (3H, m), 7.88 (2H, br 峰), 8.00 (2H, m), 8.19 (2H, m), 9.03 (1H, m)
IA-6	460.23	2.47	dmso d6 1.58 (1H, m), 1.76 (1H, m), 2.69-2.89 (4H, m), 3.28-3.41 (2H, m), 3.62+3.68 (2H, 2xm), 7.54 (1H, m), 7.70 (3H, m), 7.89 (2H, br 峰), 8.03 (2H, m), 8.18 (2H, m), 9.03 (1H, d)
IA-7	446.21	2.45	-----
IA-8	596.15	3.77	dmso d6 1.21+1.25 (6H, 2xt), 1.60+1.83 (2H, 2xm), 3.15-3.41 (4H, m), 3.72 (2H, m), 3.90 (2H, 2xq), 7.54 (1H, m), 7.70 (3H, m), 8.04 (2H, m), 8.18 (2H, m), 9.03 (1H, s)



[2080]

专利化 合物	LCMS (M+1)	LCMS Rt (min)	HNMR
IA-9	442.2	2.42	-----
IA-10	456.16	3.4	-----
IA-11	500.17	3.6	-----
IA-12	428.13	3.1	-----
IA-13	429.07	3.17	dmsO d6 3.32-3.62 (8H, m), 7.57 (2H, d), 7.69 (3H, m), 7.81 (2H, br s), 8.18 (4H, m), 9.00 (1H, s)
IA-14	431.1	3.27	-----
IA-15	443.09	3.18	-----
IA-16	496.08	2.79	-----
IA-17	442.12	2.46	-----
IA-18	456.15	2.51	-----
IA-19	567.22	3.68	CDC13 1.18 (1H, m), 1.36 (1H, m), 1.70 (1H, m), 1.93 (1H, m), 3.35-3.53 (5H, m), 3.59 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, m), 7.49 (3H, m), 7.66 (1H, m), 7.80 (1H, s), 7.87 (1H, m), 8.21 (2H, m), 8.64 (1H, m)
IA-20	467.22	2.93	dmsO d6 1.60 (1H, m), 1.76 (1H, m), 2.68-2.89 (3H, m), 3.34-3.41 (2H, m), 3.61-3.68 (2H, m), 7.65-7.70 (3H, m), 7.83 (1H, d), 7.92 (1H, d), 8.10-8.20 (3H, m), 8.91 (1H, s)
IA-21	506	2.58	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 9.61 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.21-8.18 (m, 2H), 7.98 (d, J=9.8 Hz, 2H), 7.72-7.67 (m, 4H), 4.69 (d, J=11.6 Hz, 1H), 3.67 (d, J=12.9 Hz, 1H), 3.54 (t, J=6.1 Hz, 1H), 3.23-3.15 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.79 (s, 6H), 2.17 (d, J=11.1 Hz, 1H), 2.05 (d, J=12.6 Hz, 1H), 1.57 (dd, J=4.2, 12.4 Hz, 1H) 和 1.48 (dd, J=3.8, 12.0 Hz, 1H) ppm

[2081]

专利化 合物	LCMS (M+1)	LCMS Rt (min)	HNMR
IA-22	538	2.6	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 9.57 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.08–8.06 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.88–7.82 (m, 3H), 7.71–7.62 (m, 3H), 4.70 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.68 (t, J=1.8 Hz, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.91 (s, 1H) 和 1.71–1.66 (m, 2H) ppm
IA-23	387.13	3.48	(DMSO) 2.98 (6H, m), 7.55 (2H, m), 7.69–7.71 (3H, m), 7.83 (2H, br s), 8.17–8.20 (4H, m), 9.00 (1H, s)
IA-24	464	2.68	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 9.09 (s, 1H), 8.43 (d, J=8.6 Hz, 3H), 8.19–8.17 (m, 2H), 7.92 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.71 (dd, J=4.5, 7.0 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 3.21 (d, J=5.0 Hz, 4H) 和 3.15 (s, 4H) ppm
IA-25	492	2.68	-----
IA-26	439	3.06	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 9.10 (s, 1H), 8.39 (dd, J=1.6, 7.0 Hz, 2H), 8.27–8.24 (m, 2H), 7.99 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.78–7.74 (m, 4H), 4.78 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.45 (q, J=6.1 Hz, 2H) 和 2.90 (t, J=6.1 Hz, 2H) ppm
IA-27	526.2	2.83	dmsO d6 0.85 +0.90 (9H, 2xs), 1.29+1.38 (2H, 2xt), 1.71+1.83 (2H, 2xm), 2.39–2.72 (6H, m), 3.41 (2H, m), 3.65 (2H, m), 7.52 (2H, m), 7.69 (3H, m), 7.80 (2H, br s), 8.18 (4H, m), 8.99 (1H, s)
IA-28	542.17	3.67	1.44 (9H, s), 1.59 (1H, m), 1.80 (1H, m), 3.32–3.40 (4H, m), 3.37–3.43 (2H, m), 3.63 (1H, m), 3.73 (1H, m), 7.45–7.54 (2H, m), 7.66–7.73 (3H, m), 7.80 (2H, br s), 8.16–8.20 (4H, m), 9.00 (1H, s)
IA-29	470.1	2.92	1.58 (1H, m), 1.83 (1H, m), 3.32–3.65 (7H, m), 3.79 (1H, m), 7.45–7.50 (2H, m), 7.67–7.71 (3H, m), 7.80 (2H, br s), 8.04 (1H, m), 8.14–8.20 (4H, m), 9.00 (1H, s)

[2082]

专利化 合物	LCMS (M+1)	LCMS Rt (min)	HNMR
IA-30	405.11	3.42	(DMSO) 2.97 (6H, m), 7.50–7.60 (4H, m), 7.75–7.80 (2H, m), 8.15–8.21 (3H, m), 9.01 (1H, s)
IA-31	540.2	3.52	dmso d6 1.01, 1.02 (9H, 2xs), 1.54, 1.83 (2H, 2xm), 2.25, m, 3.32–3.79 (8H, m), 7.43–7.52 (2H, m), 7.68–7.73 (3H, m), 7.80 (2H, br s), 8.14–8.20 (4H, m), 9.00 (1H, s)
IA-32	402.13	3.34	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.97 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 7.06 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.38–7.42 (m, 2H), 7.54–7.56 (m, 2H), 7.68–7.70 (m, 3H), 8.10 (dd, J=1.5, 6.8 Hz, 2H), 8.88 (s, 1H) 和 11.04 (s, 1H) ppm
IA-33	340.15	2.63	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.92 (d, J=4.7 Hz, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 7.52 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.55 (br s, 1H), 8.06 (d, J=8.4 Hz, 3H) 和 8.82 (s, 1H) ppm
IA-34	500.1	3.23	1.61, 1.81 (2H, 2xm), 3.17–3.73 (8H, m), 3.64 (3H, s), 7.48 (2H, m), 7.70–7.80 (5H, m), 8.15–8.24 (4H, m), 8.99 (1H, s)
IA-35	342.03	3.2	7.64–7.72 (4H, m), 7.72 (1H, v br s), 8.21–8.24 (3H, m), 8.91 (1H, d), 9.09 (2H, d)
IA-36	405.16	3.52	(DMSO) 2.98–3.02 (6H, m), 7.52–7.56 (4H, m), 7.80 (2H, br s), 8.17 (2H, m), 8.24 (2H, m), 9.00 (1H, s)
IA-37	444	2.28	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 9.58 (d, J=2.1 Hz, 2H), 9.14 (d, J=3.4 Hz, 1H), 8.85 (BR S, 2H), 8.22–8.20 (m, 2H), 7.72–7.67 (m, 3H), 3.90 (t, J=5.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.58 (d, J=5.1 Hz, 1H), 3.42 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.28 (s, 1H), 3.24 (s, 1H), 3.17 (s, 1H) 和 2.00 (d, J=5.1 Hz, 2H) ppm

[2083]

专利化 合物	LCMS (M+1)	LCMS Rt (min)	HNMR
IA-38	478	2.56	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 9.08 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.21-8.17 (m, 2H), 8.00-7.98 (m, 2H), 7.74-7.67 (m, 3H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.79 (t, J=5.9 Hz, 1H), 3.70-3.67 (m, 1H), 3.50 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.44 (s, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.10 (d, J=5.3 Hz, 1H) 和 2.00 (t, J=4.9 Hz, 1H) ppm
IA-39	510	2.6	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 8.69 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.01-7.99 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.79 (dd, J=8.0, 18.7 Hz, 3H), 7.64-7.55 (m, 3H), 7.45-7.30 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.67 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.41 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.28 (s, 1H), 3.20 (s, 1H), 3.10 (s, 1H), 1.98 (s, 1H) 和 1.89 (s, 1H) ppm
IA-40	405.16	3.54	(DMSO) 2.98 (6H, m), 7.55-7.61 (3H, m), 7.73-7.85 (3H, m), 7.96 (1H, m), 8.02 (1H, m), 8.19 (2H, m), 9.01 (1H, s)
IA-41	388.19	3.02	(DMSO) 2.98 (6H, m), 7.54 (2H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 7.80 (2H, br s), 8.19 (2H, m), 8.55 (1H, m), 8.87 (1H, m), 9.02 (1H, s), 9.35 (1H, m)
IA-42	436.1	3.6	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.97 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 7.46 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.69-7.71 (m, 3H), 8.09 (d, J=8.3 Hz, 2H), 8.89 (s, 1H) 和 11.22 (s, 1H) ppm
IA-43	436.1	3.6	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.97 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 7.05 (d, 1H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, 3H), 7.65 (br s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 8.70 (s, 1H) 和 11.30 (s, 1H) ppm
IA-44	403.16	2.98	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.95 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.68 (br s, 2H), 8.08 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.11 (s, 0.5H), 8.13 (s, 0.5H), 8.25 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.88 (s, 1H) 和 11.32 (s, 1H) ppm

[2084]

专利化 合物	LCMS (M+1)	LCMS Rt (min)	HNMR
IA-45	396.16	2.87	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.96 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.55-3.57 (m, 4H), 3.76-3.78 (m, 4H), 7.51 (d, 2H), 7.63 (br s, 2H), 8.10 (d, 2H) 和 8.86 (s, 1H) ppm
IA-46	421.1	3.55	DMSO 3.03 (6H, d), 7.5 (1H, d), 7.6-7.7 (3H, m), 7.75 (1H, d), 7.85 (1H, brs), 8.1 (1H, d), 8.62 (1H, s)
IA-47	443	2.87	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 9.32 (d, J=1.9 Hz, 1H), 9.09 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.87 (s, 2H), 8.65-8.61 (m, 1H), 8.19-8.17 (m, 2H), 7.82 (dd, J=8.2, 14.6 Hz, 1H), 7.73-7.66 (m, 3H), 3.89-3.87 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 2H), 3.62 (t, J=5.9 Hz, 1H), 3.35 (d, J=3.0 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H) 和 2.09-2.03 (m, 2H) ppm
IA-48	492	3.23	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 8.92 (s, 2H), 8.62 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.32-8.29 (m, 1H), 8.07-8.04 (m, 2H), 7.91-7.84 (m, 2H), 7.79 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.73-7.60 (m, 6H), 4.19-4.10 (m, 2H), 3.89-3.69 (m, 2H), 3.51-3.11 (m, 4H), 2.15 (t, J=5.6 Hz, 1H) 和 1.88 (s, 1H) ppm
IA-49	316	3.9	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 9.00 (s, 1H), 8.24-8.17 (m, 4H), 7.78-7.71 (m, 5H), 7.61-7.57 (m, 2H) 和 7.48 (t, J=7.3 Hz, 1H) ppm
IA-50	341	3.65	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 8.88 (s, 1H), 8.20-8.18 (m, 2H), 8.09 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.01 (dd, J=1.0, 7.9 Hz, 1H), 7.85 (td, J=7.7, 3.0 Hz, 1H) 和 7.70-7.62 (m, 4H) ppm
IA-51	388.14	3.02	(DMSO) 2.95 (6H, m), 7.56 (2H, m), 7.69-7.73 (1H, m), 7.83 (2H, br s), 8.11-8.16 (3H, m), 8.32 (1H, m), 8.87 (1H, m), 9.01 (1H, s)
IA-52	393.12	3.35	(DMSO) 3.02 (6H, m), 7.36-7.38 (1H, m), 7.54 (2H, m), 7.78 (2H, br s), 8.01-8.05 (2H, m), 8.17 (2H, m), 8.99 (1H, s)

[2085]

专利化 合物	LCMS (M+1)	LCMS Rt (min)	HNMR
IA-53	404.16	2.62	(DMSO) 3.00 (6H, m), 6.47 (1H, t), 7.53–7.56 (2H, m), 7.65 (1H, m), 7.78 (2H, m), 8.13 (2H, m), 8.29–8.31 (1H, m), 8.98 (1H, s)
IA-54	409.19	2.34	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.69–1.80 (m, 2H), 2.10–2.20 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.05–3.10 (m, 2H), 3.31–3.34 (m, 2H), 3.85 (br s, 1H), 7.53 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.65 (br s, 2H), 8.06 (d, J=8.3 Hz, 2H), 8.45 (d, J=7.0 Hz, 1H) 和 8.84 (s, 1H) ppm
IA-55	416.2	3.27	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.96 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 4.50 (d, J=6.1 Hz, 2H), 7.29 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.35–7.42 (m, 4H), 7.51–7.53 (m, 2H), 7.65 (br s, 2H), 8.06 (dd, J=1.5, 6.9 Hz, 2H) 和 8.81 (d, J=12.4 Hz, 2H) ppm
IA-56	358	4.26	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 8.44 (s, 1H), 8.08–8.06 (m, 2H), 7.68–7.62 (m, 5H), 7.52 (dd, J=0.8, 7.9 Hz, 1H), 7.47–7.40 (m, 2H), 7.32 (dd, J=1.0, 7.4 Hz, 1H), 3.21 (qn, J=6.8 Hz, 1H) 和 1.27 (d, J=6.8 Hz, 6H) ppm
IA-57	344	4.14	-----
IA-58	331	2.98	-----
IA-59	355	3.56	-----
IA-60	317	2.37	-----
IA-61	332	3.85	-----
IA-62	346	3.41	-----
IA-63	367	2.63	-----
IA-64	317	2.39	-----
IA-65	346	3.87	-----
IA-66	373	3.22	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 10.13 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19–8.17 (m, 2H), 7.76–7.69 (m, 7H), 7.44 (t, J=7.9 Hz, 1H) 和 2.10 (s, 3H) ppm

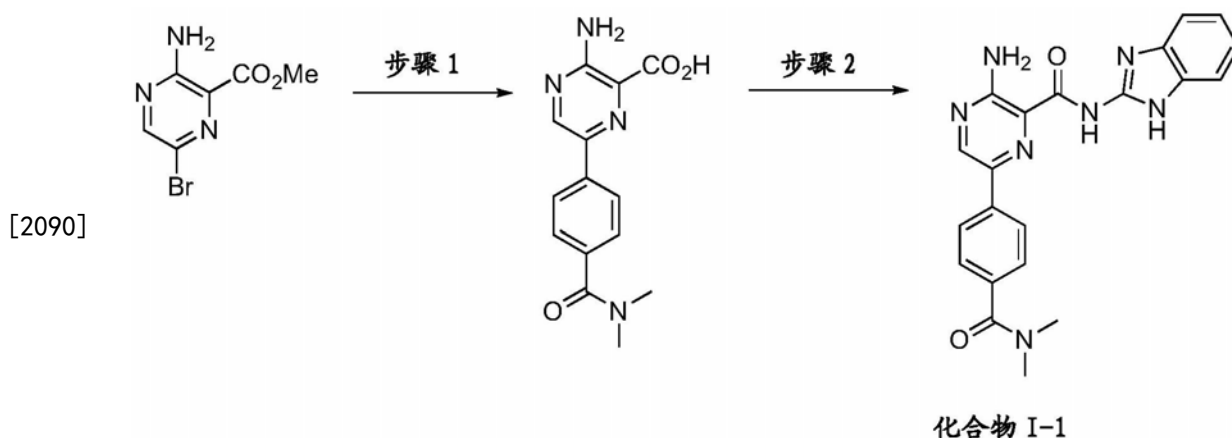
[2086]

专利化 合物	LCMS (M+1)	LCMS Rt (min)	HNMR
IA-67	388.17	3.1	(DMSO) 3.02 (6H, m), 7.55 (2H, m), 7.83 (2H, br s), 8/10 (2H, m), 8.20 (2H, m), 8.92 (2H, m), 9.03 (1H, s)
IA-68	458.07	2.62	dmsO d6 1.60 (1H, m), 1.77 (1H, m), 2.72-2.39 (4H, m-, 3.40 (2H, m), 3.60-3.67 (2H, m), 7.52 (2H, d), 7.58-7.65 (3H, m), 7.99 (1H, m), 8.00 (2H, br 峰), 8.10-8.14 (3h, m), 8.95 (1H, s)
IIA-1	317	3.4	<sup>1</sup> H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 7.32 (br s, 2H), 7.38 (dd, J=4.3, 8.0 Hz, 1H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.59-7.64 (m, 1H), 8.12-8.14 (m, 2H), 8.24-8.27 (m, 1H), 8.44 (dd, J=1.6, 4.8 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H) 和 9.11 (d, J=1.8 Hz, 1H) ppm
IIA-2	394	3.4	<sup>1</sup> H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 3.27 (s, 3H), 7.58 (br s, 2H), 7.69-7.73 (m, 2H), 7.77-7.81 (m, 1H), 8.05 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.32 (dd, J=8.5, 18.0 Hz, 4H) 和 9.04 (s, 1H) ppm
IIA-3	441.21	3.13	(DMSO) 1.95 (2H, m), 3.25-3.96 (8H, m 部分被水峰隐藏), 7.08 (2H, br s), 7.54-7.61 (5H, m), 7.78 (1H, s), 8.03-8.05 (2H, m), 8.19 (2H, m), 8.72 (2H, br s), 8.89 (1H, s)
IIIA-1	331.2	1.5	<sup>1</sup> H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 15.03 (br s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.96 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.74 (dd, J=1.3, 5.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.82 (dd, J=5.2, 8.1 Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.39 (t, J=7.8 Hz, 1H) 和 7.03-6.98 (m, 1H) ppm
IIIA-2	330	2.46	-----
IIIA-3	322	2.25	<sup>1</sup> H NMR (400.0 MHz, DMSO-d6) d 14.96 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.84 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.69 (dd, J=1.2, 4.9 Hz, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.81 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H) 和 7.22 (dd, J=3.8, 4.8 Hz, 1H) ppm
IIIA-4	345	1.79	-----
IIIA-5	345	1.75	-----

专利化 合物	LCMS (M+1)	LCMS Rt (min)	HNMR
[2087]  IIIA-6	331.2	1.5	<sup>1</sup> H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 15.03 (br s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.96 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.74 (dd, J=1.3, 5.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.82 (dd, J=5.2, 8.1 Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.39 (t, J=7.8 Hz, 1H) 和 7.03-6.98 (m, 1H) ppm

[2088] 实施例73A:3-氨基-N-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-6-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物V-1)

[2089] 合成路线



[2091] 使用方法V-A步骤1-2制备化合物V-1

[2092] 方法V-A:

[2093] 步骤1:3-氨基-6-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡嗪-2-甲酸

[2094] 将3-氨基-6-溴-吡嗪-2-甲酸甲酯(6.01g, 25.9mmol, 1.0Eq.), 4-(二甲基氨基甲酰基)苯基硼酸(5.00g, 25.9mmol, 1.0Eq.)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5.49g, 51.8mmol, 2.0Eq.)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(2.99g, 2.59mmol, 0.1Eq.)在乙腈(30mL)和水(30mL)在90℃加热16小时。冷却至环境温度后,通过过滤除去沉淀。通过添加1M HCl将水性滤液酸化至pH 4,然后用二氯甲烷(3x 20mL)萃取,用MgSO<sub>4</sub>干燥,真空浓缩,得到小标题产物,为黄色固体(2.42g, 65%收率)。<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 2.95 (3H, br s), 3.00 (3H, br s), 7.49-7.51 (2H, m), 7.58 (2H, br s), 8.15-9.2H, d), 8.95 (1H, s), 13.25 (1H, br s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 287.13。

[2095] 步骤2:3-氨基-N-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-6-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺

[2096] 用1H-苯并咪唑-2-胺(62.8mg, 0.4716mmol, 1.2Eq.)和三乙胺(39.8mg, 54.8μL, 0.3930mmol, 1.0Eq.)处理在DMF(1.1mL)中的氨基-6-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)吡嗪-2-甲酸(112.5mg, 0.3930mmol, 1.0Eq.)、然后添加TBTU(176.7mg, 0.5502mmol, 1.4Eq.)。将该反应混合物在环境温度搅拌过夜,然后滴加至搅拌的水(15ml)中。将其在环境温度搅拌1小时,通过过滤分离得到沉淀,用水洗涤。使残余物从热乙腈中重结晶,得到标题化合物,为黄色固体(63.1mg, 40%收率)。<sup>1</sup>H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 2.97 (3H, br s), 3.02 (3H, br s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.51-7.55 (4H, m), 7.83 (2H, br s), 8.34 (2H, d), 9.04 (1H, s),



11.50 (1H, br s), 12.35 (1H, br s) ppm; MS (ES<sup>+</sup>) 402.08。

[2097] 还使用与制备化合物V-1类似的方法制备化合物V-1至V-30。

[2098]

化合物 编号	LCMS ES+	LCMS R (t) min	HNMR
V-1	402.08	2.35	dmsO d6 2.97, 3.02 (2x3H, 2xs), 7.15-7.18 (2H, m), 7.51-7.55 (4H, m), 7.83 (2H, br s), 8.34 (2H, d), 9.04 (1H, s), 11.50 (1H, br 峰), 12.35 (1H, br 峰)
V-2	482.2	2.72	1.61+1.76 (2H, 2xm), 2.74-2.82 (3H, m), 2.90 (1H, m), 3.40 (2H, m), 3.53 (2H, m), 7.15 (2H, dt), 7.52 (2H, dt), 7.86 (1H, dq), 8.00-8.18 (2H, br 峰), 8.06 (1H, m), 8.29 (1H, dd), 9.00 (1H, s)
V-3	357.13	3	dmsO d6 7.26 (2H, m), 7.60 (2H, m), 8.29 (1H, d), 8.0-8.5 (2H, br 峰), 8.96 (1H, d), 9.15 (2H, d),
V-4	457.3	2.42	MeOD 2.1-2.3 (2H, m), 3.3-3.4 (2H, m), 3.5-3.55 (1.5H, m), 3.6-3.65 (1.5H, m), 3.85-3.9 (1H, m), 4.1-4.15 (1.5H, m), 7.65 (2H, d), 7.6 (2H, d), 7.75-7.8 (2H, m), 8.25 (2H, d), 8.65 (1H, s), 8.8 (1H, s), 9.4 (1H, s), 10.7 (1H, s)

[2099]

V-5	458.2	2.77	DMSO 1.8-2.0 (2H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.7-3.8 (2H, m), 3.8-3.85 (2H, m), 7.35-7.4 (H, m), 7.6 (2H, d), 7.7 (2H, t), 7.8 (2H, s), 8.4 (2H, d), 8.7-8.8 (2H, m), 9.03 (1H, s), 11.8 (1H, s)
V-6	456.2	2.45	DMSO 1.8-2.0 (2H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.7-3.8 (2H, m), 3.8-3.85 (2H, m), 6.6-6.7 (2H, m), 6.75 (1H, bs), 6.85 (1H, t), 7.2 (1H, d), 7.45 (2H, d), 7.9 (1.5H, s), 8.02 (2H, d), 8.7 (2H, brs), 8.7 (1H, s), 11.0 (1H, s)
V-7	471.2	2.67	DMSO 1.8-2.0 (2H, m), 3.2-3.3 (3H, m), 3.3-3.4 (1H, m), 3.4-3.5 (1H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.8-3.9 (1H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.55 (1H, d), 7.7 (1H, d), 7.9 (1H, vbrs), 8.33-8.4 (2H, m), 8.7-8.8 (2H, m), 9.05 (1H, s),
V-8	457	2.77	DMSO 1.6-1.7 (1H, m), 1.8-1.85 (1H, m), 2.65-2.8 (3H, m), 2.85-2.9 (1H, m), 3.4-3.5 (2H, m), 3.55-3.6 (2H, m), 7.1-7.2 (1H, m), 7.3-7.5 (3H, m), 7.7-7.8 (2H, m), 8.3-8.4 (2H, m), 9.0 (1H, s), 10.9 (1H, s), 13.0 (1H, s),
V-9	474.1	2.63	DMSO 2.8-2.9 (3H, m), 2.95-3.02 (1H, m), 3.35-3.45 (2H, m), 3.65-3.7 (2H, m), 7.35 (1H, t), 7.5-7.6 (4H, m), 7.7-7.8 (3H, m), 8.1 (1H, d), 8.35-8.4 (2H, m), 8.05 (1H, s)
V-10	457.23	2.85	dmsO d6 1.60 (1H, m), 1.76 (1H, m), 2.67-2.90 (4H, m), 3.35-3.44 (2H, m), 3.55-3.70 (2H, m), 7.14-7.16 (2H, m), 7.48-7.54 (4H, m), 7.82 (2H, br s), 8.30-8.37 (2H, m), 9.03 (1H, s)
V-11	409	2.43	---
V-12	409	3.11	---
V-13	409	3.05	---
V-14	333	2.06	---

[2100]

V-15	331	2.41	<sup>1</sup> H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 9.65 (d, J=1.9 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.03 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.73 (dd, J=1.2, 5.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=5.2, 8.0 Hz, 3H), 7.50 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J=2.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.04 (t, J=7.7 Hz, 1H) 和 6.50 (dd, J=2.0, 2.9 Hz, 1H) ppm
V-16	331	8.42	---
V-17	331	7.99	---
V-18	409	3.05	---
V-19	409	3.11	---
V-20	409	2.43	---
V-21	402.08	2.35	dmso d6 2.97, 3.02 (2x3H, 2xs), 7.15-7.18 (2H, m), 7.51-7.55 (4H, m), 7.83 (2H, br s), 8.34 (2H, d), 9.04 (1H, s), 11.50 (1H, br 峰), 12.35 (1H, br 峰)
V-22	474.1	2.63	DMSO 2.8-2.9 (3H, m), 2.95-3.02 (1H, m), 3.35-3.45 (2H, m), 3.65-3.7 (2H, m), 7.35 (1H, t), 7.5-7.6 (4H, m), 7.7-7.8 (3H, m), 8.1 (1H, d), 8.35-8.4 (2H, m), 8.05 (1H, s)
V-23	457	2.77	DMSO 1.6-1.7 (1H, m), 1.8-1.85 (1H, m), 2.65-2.8 (3H, m), 2.85-2.9 (1H, m), 3.4-3.5 (2H, m), 3.55-3.6 (2H, m), 7.1-7.2 (1H, m), 7.3-7.5 (3H, m), 7.7-7.8 (2H, m), 8.3-8.4 (2H, m), 9.0 (1H, s), 10.9 (1H, s), 13.0 (1H, s),
V-24	457.23	2.85	dmso d6 1.60 (1H, m), 1.76 (1H, m), 2.67-2.90 (4H, m), 3.35-3.44 (2H, m), 3.55-3.70 (2H, m), 7.14-7.16 (2H, m), 7.48-7.54 (4H, m), 7.82 (2H, br s), 8.30-8.37 (2H, m), 9.03 (1H, s)
V-25	471.2	2.67	DMSO 1.8-2.0 (2H, m), 3.2-3.3 (3H, m), 3.3-3.4 (1H, m), 3.4-3.5 (1H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.8-3.9 (1H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.55 (1H, d), 7.7 (1H, d), 7.9 (1H, vbrs), 8.33-8.4 (2H, m), 8.7-8.8 (2H, m), 9.05 (1H, s),

[2101]

V-26	456.2	2.45	DMSO 1.8-2.0 (2H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.7-3.8 (2H, m), 3.8-3.85 (2H, m), 6.6-6.7 (2H, m), 6.75 (1H, bs), 6.85 (1H, t), 7.2 (1H, d), 7.45 (2H, d), 7.9 (1.5H, s), 8.02 (2H, d), 8.7 (2H, brs), 8.7 (1H, s), 11.0 (1H, s)
V-27	458.2	2.77	DMSO 1.8-2.0 (2H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.7-3.8 (2H, m), 3.8-3.85 (2H, m), 7.35-7.4 (H, m), 7.6 (2H, d), 7.7 (2H, t), 7.8 (2H, s), 8.4 (2H, d), 8.7-8.8 (2H, m), 9.03 (1H, s), 11.8 (1H, s)
V-28	457.3	2.42	MeOD 2.1-2.3 (2H, m), 3.3-3.4 (2H, m), 3.5-3.55 (1.5H, m), 3.6-3.65 (1.5H, m), 3.85-3.9 (1H, m), 4.1-4.15 (1.5H, m), 7.65 (2H, d), 7.6 (2H, d), 7.75-7.8 (2H, m), 8.25 (2H, d), 8.65 (1H, s), 8.8 (1H, s), 9.4 (1H, s), 10.7 (1H, s)
V-29	482.2	2.72	1.61+1.76 (2H, 2xm), 2.74-2.82 (3H, m), 2.90 (1H, m), 3.40 (2H, m), 3.53 (2H, m), 7.15 (2H, dt), 7.52 (2H, dt), 7.86 (1H, dq), 8.00-8.18 (2H, br 峰), 8.06 (1H, m), 8.29 (1H, dd), 9.00 (1H, s)
V-30	357.13	3.00	dmso d6 7.26 (2H, m), 7.60 (2H, m), 8.29 (1H, d), 8.0-8.5 (2H, br 峰), 8.96 (1H, d), 9.15 (2H, d),

[2102] 使用本文所述的方法和本领域公知的那些方法合成表B的化合物。更具体地说,使用一种或多种如下方法制备化合物:可以根据合成路线I-H1和I-H2中所述的方法制备苯并噻唑基化合物;可以根据合成路线I-G1中所述的方法制备苯并噁唑基化合物。可以根据合成路线I-I1和I-I2中所述的方法制备苯并咪唑基化合物。可以根据合成路线I-A1和I-A2中所述的方法制备杂芳族酰胺类。

[2103] 表B

[2104]

化合物 No.	LCMS ES+	LCMS R (t) min	HNMR
------------	-------------	-------------------	------

[2105]

III-7	532.34	3.71	Lot 1: dmso d6 1.28+1.44 (9H, 2xs), 1.59+1.80 (2H, 2xs), 3.35-3.73 (8H, m), 7.12 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.49 (3H, m), 8.36 (2H, m), 8.91 (1H, s), 13.36 (1H, s)
III-8	432.22	2.53	Lot 1: dmso d6 1.60+1.76 (2H, 2xs), 2.75-2.88 (4H, m), 3.38 (2H, d), 3.64 (2H, d), 7.11 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.52 (3H, m), 8.36 (2H, m), 8.89 (1H, s)
III-9	460.28	2.55	-----
III-10	446.28	2.53	-----
III-11	418.19	2.51	-----
III-12	414.00	2.44	Lot 1: H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 8.88 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 8.39 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.58 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.31 (q, J=3.0 Hz, 2H), 3.86 (br s, 1H), 3.73 (br s, 1H), 3.65 (br s, 1H), 3.50 (br s, 1H), 3.34 (br s, 1H), 3.26 (br s, 3H), 2.06 (br s, 1H) 和 1.96 (br s, 1H) ppm
III-13	432.00	2.51	-----
III-14	428.00	2.56	-----
III-15	444.00	2.43	-----
III-16	442.00	2.45	Lot 1: H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 9.65 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.39 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.55 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.31 (q, J=2.9 Hz, 2H), 4.66 (br s, 1H), 3.80-2.97 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.00 (br s, 3H) 和 1.64 (d, J=9.7 Hz, 3H) ppm
III-17	460.00	2.53	-----
III-18	456.00	2.58	-----
III-19	474.00	2.65	-----

[2106]

III-20	472.00	2.45	Lot 1: <sup>1</sup> H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 9.63 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.37 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.94 (dd, J=2.1, 8.8 Hz, 1H), 4.65 (br s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.47 (br s, 3H), 2.78 (d, J=4.9 Hz, 6H), 2.00 (br s, 2H) 和 1.63 (d, J=9.1 Hz, 2H) ppm
III-21	510.00	2.79	-----
III-22	400.00	2.43	-----
III-23	418.00	2.50	-----
III-24	414.00	2.55	-----
III-25	432.00	2.64	-----
III-26	430.00	2.42	-----
III-27	468.00	2.76	-----
III-28	428.00	2.44	-----
III-29	446.00	2.51	-----
III-30	442.00	2.56	Lot 1: <sup>1</sup> H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 13.05 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.39 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.22 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.71-3.61 (m, 3H), 2.90-2.76 (m, 6H), 2.68-2.65 (m, 3H), 2.33 (s, 1H), 2.13 (d, J=6.8 Hz, 1H) 和 1.21 (t, J=7.0 Hz, 1H) ppm
III-31	460.00	2.63	-----
III-32	458.00	2.43	-----
III-33	433.00	3.26	Lot 1: <sup>1</sup> H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 13.35 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.36 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.53-7.49 (m, 3H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 3.77-3.64 (m, 7H), 3.49 (d, J=5.4 Hz, 1H), 1.91 (s, 1H) 和 1.76 (s, 1H) ppm
III-34	446.00	3.40	-----
III-35	482.00	2.79	-----

[2107]

VI-1	431.12	3.47	(DMSO) 1.91-1.96 (2H, m), 3.25-3.49 (6H, m-部分被水峰隐藏), 3.64-3.85 (3H, m), 7.51 (1H, m), 7.55 (3H, m), 8.16-8.19 (4H, m), 8.73 (1H, m), 8.97 (1H, s)
VI-2	415.16	3.20	(DMSO) 2.00-2.12 (2H, m), 3.29-3.89 (8H, m) 信号部分被水峰掩蔽, 7.51-7.59 (2H, m), 7.63-7.65 (2H, m), 7.96-7.99 (2H, m), 8.15 (2H, br s), 8.22-8.24 (2H, m), 8.77 (1H, s), 9.02 (1H, s)
VI-3	531.19	4.09	(DMSO) 1.25-1.44 (12H, m), 1.62 (1H, m), 1.79 (1H, m), 3.41-3.63 (8H, m), 3.72 (1H, m) 7.45-7.58 (3H, m), 7.61 (1H, m), 7.73 (1H, m), 8.16 (4H, m), 8.97 (1H, s)
VII-1	400	3.55	-----
VII-2	384	3.23	-----
VII-3	387	2.98	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 10.56 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.55 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.98 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.86 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.27 (s, 3H) 和 2.16 (s, 3H) ppm
VII-4	398	2.88	
VII-5	384	3.45	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 10.37 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.36 (dd, J=1.8, 8.5 Hz, 2H), 8.08-8.02 (m, 3H), 7.93 (s, 2H), 7.80 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.5 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H) 和 2.47 (s, 3H) ppm
VII-6	370	2.63	-----
VII-7	377	2.90	-----
VII-8	390	3.13	-----
VII-9	400	2.22	-----
VII-10	412.2	2.33	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.27 (s, 3H), 2.98 (br s, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 7.34 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.89 (Br s, 2H), 8.01 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.51 (d, J=8.5 Hz, 2H), 9.04 (s, 1H) 和 10.43 (s, 1H) ppm

[2108]	VII-11	440.3	2.48	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.04 (d, J=6.8 Hz, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.89 (br s, 1H), 3.33 (七重峰, 1H), 3.48 (s, 2H), 7.18 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.73 (br s, 2H), 7.77 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.37 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.89 (s, 1H) 和 10.28 (s, 1H) ppm
	VII-12	440.2	1.08	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.20 (d, J=6.9 Hz, 6H), 2.30 (s, 3H), 3.46 (sept, 1H), 3.68 (s, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.94 (br s, 2H), 8.53 (d, 2H), 9.04 (s, 1H) 和 10.43 (s, 1H) ppm
	VII-13	412.2	1.00	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.29 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.90 (br s, 2H), 8.01 (d, 2H), 8.51 (d, 2H), 9.04 (s, 1H) 和 10.43 (s, 1H) ppm

[2109] 实施例75A:细胞ATR抑制试验:

[2110] 使用免疫荧光显微镜检查筛选化合物抑制胞内ATR的能力,以检测羟基脲处理的细胞中ATR底物组蛋白H2AX的磷酸化。以14,000个细胞/孔将HT29细胞在96-孔黑色成像板(BD 353219)中的McCoy's 5A 培养基(Sigma M8403)中铺板,该培养基补充了10%胎牛血清(JRH Biosciences 12003)、1:100稀释的青霉素/链霉素溶液(Sigma P7539)和2mM L-谷氨酰胺(Sigma G7513)且允许其在37℃在5%CO<sub>2</sub>中粘附过夜。然后将化合物从在3-倍连续稀释液中25μM的终浓度开始加入到细胞培养基中并且将细胞在37℃在5%CO<sub>2</sub>中温育。15min后,加入羟基脲(Sigma H8627)至终浓度为2mM。

[2111] 在用羟基脲处理45min后,用PBS洗涤细胞,在4%用PBS稀释的甲醛(Polysciences Inc 18814)中固定10min、用0.2%Tween-20的 PBS溶液(洗涤缓冲液)洗涤并且全部在室温下在0.5%Triton X-100的 PBS溶液中可渗透化处理10min。然后用洗涤缓冲液将细胞洗涤一次,在室温在10%用洗涤缓冲液(封闭缓冲液)稀释的山羊血清(Sigma G9023)中封闭30min。为了检测H2AX磷酸化水平,然后将细胞在室温在用封闭缓冲液按照1:250稀释的初级抗体(小鼠单克隆抗磷酸化组蛋白H2AX Ser139抗体;Upstate 05-636)中温育1h。然后用洗涤缓冲液将细胞洗涤5次,然后在室温在黑暗中在分别用洗涤缓冲液按照 1:500和1:5000稀释的二次抗体(山羊抗小鼠Alexa Fluor 488缀合抗体;Invitrogen A11029)和Hoechst染料(Invitrogen H3570)混合物中温育1h。然后用洗涤缓冲液将细胞洗涤5次,最终在成像前将 100ul PBS加入到各孔中。

[2112] 使用BD Pathway 855 Bioimager和Attovision软件(BD Biosciences,Version 1.6/855)成像细胞的Alexa Fluor 488和 Hoechst强度,以分别对磷酸化H2AX Ser139和DNA染色定量。然后使用BD Image Data Explorer软件(BD Biosciences 2.2.15版本) 对各孔计算20x放大倍数下9个图像的剪辑画面中的磷酸化H2AX-阳性核百分比。将磷酸化H2AX-阳性核定义为所关注的Hoechst-阳性区,其包含未用羟基脲处理的细胞中1.75-倍平



均Alexa Fluor 488强度下的Alexa Fluor 488强度。最终将H2AX阳性核百分比对各化合物的浓度作图并且使用Prism软件 (Macintosh的GraphPad Prism 3.0cx 版本, GraphPad Software, San Diego California, USA) 测定胞内 ATR抑制的IC<sub>50</sub>s。

[2113] 还可以根据本领域公知的其他方法测试本文所述的化合物(参见 Sarkaria等人, “Inhibition of ATM and ATR Kinase Activities by the Radiosensitizing Agent, Caffeine: Cancer Research 59: 4375-5382 (1999); Hickson等人, “Identification and Characterization of a Novel and Specific Inhibitor of the Ataxia-Telangiectasia Mutated Kinase ATM” Cancer Research 64: 9152-9159 (2004); Kim等人, “Substrate Specificities and Identification of Putative Substrates of ATM Kinase Family Members” The Journal of Biological Chemistry, 274 (53): 37538-37543 (1999); 和Chiang等人, “Determination of the catalytic activities of mTOR and other members of the phosphoinositide-3-kinase-related kinase family” Methods Mol. Biol. 281: 125-41 (2004))。

[2114] 实施例76A: ATR抑制试验:

[2115] 使用放射性磷酸盐掺入试验筛选测试化合物抑制ATR激酶的能力。在50mM Tris/HCl (pH 7.5)、10mM MgCl<sub>2</sub>和1mM DTT混合物中进行试验。最终底物浓度为10μM [γ-33P]ATP (3mCi 33P ATP/mmol ATP, Perkin Elmer) 和800μM靶肽(ASELPASQPQPFSAKKK)。

[2116] 在25℃、在5nM全长ATR的存在下进行试验。制备包含除外ATP 和所关注测试化合物的全部上述举出的试剂的试验储备缓冲溶液。将 13.5μL储备溶液放入96孔培养板, 然后添加包含顺序稀释的测试化合物的2μL DMSO储备溶液(典型地使用3-倍顺序稀释液从15μM终浓度开始), 一式两份(DMSO终浓度为7%)。将培养板在25℃预温育10 分钟, 通过添加15μL [γ-33P]ATP (终浓度10μM) 启动反应。

[2117] 24小时后通过添加30μL包含2mM ATP的0.1M磷酸终止反应。用100μL 0.2M磷酸预处理多筛选磷酸纤维素滤膜96-孔培养板 (Millipore, 目录号MAPHN0B50), 然后添加45μL终止试验混合物。用5x 200μL 0.2M磷酸洗涤培养板。干燥后, 将100μL Optiphase ‘SuperMix’ 液体闪烁混合物 (Perkin Elmer) 加入到该孔中, 然后进行闪烁计数 (1450Microbeta Liquid Scintillation Counter, Wallac)。

[2118] 在除去全部数据点的平均背景值后, 使用Prism软件包 (Macintosh的GraphPad Prism 3.0cx版本, GraphPad Software, San Diego California, USA) 从非线性回归分析中计算K<sub>i</sub> (app) 数据。

[2119] 如下是显示本说明书化合物的ATR抑制K<sub>i</sub>值的图表。用“+++”标记具有≤10nM的K<sub>i</sub>值的化合物。用“++”标记具有>10nM、但≤100nM 的K<sub>i</sub>值的化合物。用“+”标记具有>100nM、但≤5μM的K<sub>i</sub>值的化合物。

[2120]

化合物#:	ATR Ki
I-1	+
I-2	+++
I-3	+
I-4	+
I-5	++
I-6	+
I-7	++
I-8	+
I-9	+
I-10	+
I-11	+
I-12	+
I-13	+
I-14	+
I-15	+
I-16	+
I-17	+
I-18	+
I-19	++
I-20	++
I-21	++
I-22	++
I-23	++
I-24	++
I-25	++
I-26	+
I-27	++
I-28	+++
I-29	++
I-30	++

化合物#:	ATR Ki
I-31	++
I-32	++
I-33	+
I-34	++
I-35	++
I-36	++
I-37	++
I-38	++
I-39	++
I-40	+
I-41	+
I-42	+
I-43	++
I-44	++
I-45	++
I-46	+
I-47	++
I-48	+
I-49	+
I-50	+
I-51	++
I-52	+
I-53	+
I-54	+
I-55	+
I-56	+
I-57	+
I-58	+
I-59	+
I-60	+

化合物#:	ATR Ki
I-61	+
I-62	+
I-63	+
I-64	+
I-65	+
I-66	++
I-67	++
I-68	++
I-69	+
I-70	++
I-71	++
I-72	++
I-73	++
I-74	++
I-75	++
I-76	++
I-77	++
I-78	++
I-79	++
I-80	++
I-81	+++
I-82	++
I-83	+
I-84	+
I-85	++
I-86	++
I-87	+
I-88	+
I-89	+
I-90	+

[2121]

化合物#:	ATR Ki
I-91	+
I-92	+
I-93	+
I-94	+
I-95	+
I-96	+
I-97	+
I-98	+
I-99	+
I-100	+
I-101	++
I-102	++
I-103	++
I-104	++
I-105	++
I-106	++
I-107	++
I-108	+++
I-109	+++
I-110	+
I-111	++
I-112	+++
I-113	+
I-114	+++
I-115	++
I-116	+
I-117	++
I-118	+++
I-119	++
I-120	++

化合物#:	ATR Ki
I-121	++
I-122	++
I-123	++
I-124	++
I-125	++
I-126	+
I-127	+
I-128	++
I-129	++
I-130	+
I-131	++
I-132	++
I-133	++
I-134	+++
I-135	+
I-136	+
I-137	++
I-138	++
I-139	++
I-140	++
I-141	++
I-142	++
I-143	++
I-144	+++
I-145	++
I-146	++
I-147	+++
I-148	++
I-149	++
I-150	++

化合物#:	ATR Ki
I-151	++
I-152	++
I-153	++
IA-1	+++
IA-2	++
IA-4	+++
IA-5	+++
IA-6	+++
IA-7	++
IA-8	+++
IA-9	+++
IA-10	+++
IA-11	++
IA-12	++
IA-13	++
IA-14	+++
IA-15	+++
IA-16	+++
IA-17	++
IA-18	+++
IA-19	+++
IA-20	+++
IA-21	++
IA-22	++
IA-23	+++
IA-24	++
IA-25	++
IA-26	+++
IA-27	++
IA-28	+++

[2122]

化合物#:	ATR Ki
IA-29	+++
IA-30	+++
IA-31	+++
IA-32	++
IA-33	+
IA-34	+++
IA-35	+++
IA-36	++
IA-37	++
IA-38	++
IA-39	+++
IA-40	++
IA-41	++
IA-42	++
IA-43	++
IA-44	++
IA-45	+
IA-46	++
IA-47	+++
IA-48	++
IA-49	++
IA-50	++
IA-51	++
IA-52	+++
IA-53	++
IA-54	+
IA-55	+
IA-56	+
IA-57	+
IA-58	++

化合物#:	ATR Ki
IA-59	++
IA-60	+++
IA-61	++
IA-62	++
IA-63	++
IA-64	++
IA-65	+
IA-66	++
IA-67	++
IA-68	+++
IA-69	++
IA-70	+++
IA-71	+++
IA-72	+
IA-73	+++
IA-74	+++
IA-75	++
IA-76	+++
IA-77	+++
IA-78	++
IA-79	++
IA-80	+++
IA-81	+
IA-82	+
IA-83	+++
IA-84	+++
IA-85	++
IA-86	+
IA-87	+++
IA-88	+++

化合物#:	ATR Ki
IA-89	+++
IA-90	+++
IA-91	+
IA-92	+
IA-93	+
IA-94	+
IA-95	+
IA-96	+
IA-97	++
IA-98	++
IA-99	+++
IA-100	++
IA-101	+
IA-102	+++
IA-103	++
IA-104	++
IA-105	+
IA-106	++
IA-107	+++
IA-108	+++
IA-109	+
IA-110	++
IA-111	+
IA-112	+++
IA-113	++
IA-114	+
IA-115	++
IA-116	+++
IA-117	+
IA-118	+

[2123]

化合物#:	ATR Ki
IA-119	+++
IA-120	++
IA-121	+
IA-122	+++
IA-123	+++
IA-124	+++
IA-125	+
IA-126	+++
IA-127	++
IA-128	+++
IA-129	++
IA-130	+++
IA-131	++
IA-132	+++
IA-133	+
IA-134	+
IA-135	+++
IA-136	++
IA-137	++
IA-138	++
IA-139	+++
IA-140	+++
IA-141	+++
IA-142	+++
IA-143	++
IA-144	++
IA-145	+++
IA-146	+++
IA-147	+++
IA-148	+

化合物#:	ATR Ki
IA-149	+++
IA-150	+
IA-151	++
IA-152	+++
IA-153	++
IA-154	+++
IA-155	++
IA-156	+
IA-157	++
IA-158	+++
IA-159	+++
IA-160	+
IA-161	++
IA-162	++
IA-163	+
IA-164	+
IA-165	++
IA-166	+++
IA-167	+++
IA-168	+
IA-169	+++
IA-170	++
IA-171	+++
IA-172	+++
IA-173	+++
IA-174	+
IA-175	+++
IA-176	+
IA-177	++
IA-178	+++

化合物#:	ATR Ki
IA-179	+++
IA-180	++
IA-181	+++
IA-182	+
IA-183	+++
IA-184	++
IA-185	++
IA-186	+
IA-187	++
IA-188	+
IA-189	++
IA-190	+
IA-191	+++
IA-192	+
IA-193	+++
IA-194	+
IA-195	++
IA-196	+++
IA-197	+++
IA-198	++
IA-199	+
IA-200	+
IA-201	+++
IA-202	+
IA-203	+
IA-204	++
IA-205	+++
IA-206	+
IA-207	+
IA-208	+++

[2124]

化合物#:	ATR Ki
IA-209	++
IA-210	++
IA-211	+
IA-212	+++
IA-213	++
IA-214	++
IA-215	+++
IA-216	+
IA-217	+
IA-218	++
IA-219	+
IA-220	+++
IA-221	+
IA-222	+++
IA-223	++
IA-224	+
IA-225	++
IA-226	+++
IA-227	+
IA-228	+++
IA-229	+
IA-230	++
IA-231	++
IA-232	++
IA-233	++
IA-234	+++
IA-235	+++
IA-236	++
IA-237	++
IA-238	+++

化合物#:	ATR Ki
IA-239	+
IA-240	+
IA-241	+++
IA-242	+++
IA-243	+++
IA-244	+
IA-245	++
IA-246	+++
IA-247	++
IA-248	+++
IA-249	++
IA-250	+
IA-251	+
IA-252	++
IA-253	+
IA-254	+
IA-255	+
IA-256	+++
IA-257	+++
IA-258	+++
IA-259	++
IA-260	++
IA-261	++
IA-262	+++
IA-263	++
IA-264	+++
IA-265	+
IA-266	++
IA-267	++
IA-268	++

化合物#:	ATR Ki
IA-269	+++
IA-270	+++
IA-271	+
IA-272	+
IA-273	++
IA-274	+++
IA-275	++
IA-276	+++
IA-277	+++
IA-278	+
IA-279	+
IA-280	+++
IA-281	+++
IA-282	+++
IA-283	++
IA-284	+++
IA-285	+++
IA-286	+
IA-287	+
IA-288	+++
IA-289	+++
IA-290	+++
IA-291	+++
IA-292	+++
IA-293	+++
IA-295	+++
IA-296	+++
IA-297	+++
IA-299	+++
IA-300	+++

[2125]

化合物#:	ATR Ki
IA-301	+++
IA-302	+++
IA-303	+++
IA-304	+++
IA-305	+++
IA-306	+++
IA-307	+++
IA-308	+++
IA-309	+++
IA-310	+++
IA-311	+++
IA-312	+++
IA-313	+++
IA-314	+++
IA-315	+++
IA-316	+++
IA-318	+
IA-319	+++
IA-320	+++
IA-321	+++
IA-322	+++
IA-323	+++
IA-324	+++
IA-325	++
IA-326	+++
IA-327	+++
IA-328	+++
IA-329	+++
IA-330	+++
IA-331	+++

化合物#:	ATR Ki
IA-332	+++
IA-333	+++
IA-334	+++
IA-335	+++
IA-336	+++
IA-337	+++
IA-338	+++
IA-339	+++
IA-340	+++
IA-341	+++
IA-342	+++
IA-343	+++
IA-344	+++
IA-345	+++
IA-346	+++
IA-347	+++
IA-348	+++
IA-349	+++
IIA-1	++
IIA-2	+++
IIA-3	+++
IIA-4	+++
IIA-5	+++
IIA-6	+++
IIA-7	+++
IIA-8	+++
IIA-9	+++
IIA-10	+++
IIA-11	+++
IIA-12	+++

化合物#:	ATR Ki
IIA-13	+++
IIA-14	+++
IIA-15	
IIA-16	+++
IIIA-1	++
IIIA-2	++
IIIA-3	++
IIIA-4	++
IIIA-5	++
IIIA-6	++
IVA-1	+++
IVA-2	+++
IVA-3	+
III-1	++
III-2	++
III-3	++
III-4	++
III-5	++
III-6	++
III-7	+++
III-8	+++
III-9	++
III-10	++
III-11	+++
III-12	++
III-13	++
III-14	++
III-15	++
III-16	++
III-17	++

[2126]

化合物#:	ATR Ki
III-18	++
III-19	++
III-20	++
III-21	++
III-22	++
III-23	++
III-24	++
III-25	++
III-26	++
III-27	+
III-28	++
III-29	++
III-30	++
III-31	++
III-32	++
III-33	+++
III-34	++
III-35	++
V-1	+++
V-2	+++
V-3	+++
V-4	++
V-5	++
V-6	+
V-7	+
V-8	+++
V-9	++
V-10	+++
V-11	+++
V-12	+++

化合物#:	ATR Ki
V-13	+
V-14	+
V-15	+
V-16	++
V-17	++
V-18	+
V-19	+++
V-20	+++
V-21	+++
V-22	++
V-23	+++
V-24	+++
V-25	+
V-26	+
V-27	++
V-28	++
V-29	+++
V-30	+++
VI-1	++
VI-2	++
VI-3	++
VII-1	++
VII-2	++
VII-3	+
VII-4	++
VII-5	++
VII-6	++
VII-7	++
VII-8	++
VII-9	+++

化合物#:	ATR Ki
VII-10	+
VII-11	++
VII-12	+++
VII-13	++

[2127] 实施例77A:顺铂增敏试验

[2128] 使用96h细胞存活 (MTS) 试验筛选化合物使HCT116结肠直肠癌细胞对顺铂敏感的



能力。以470个细胞/孔将具有在对顺铂存在ATM信号传导缺陷的HCT116细胞(参见Kim等人; Oncogene 21:3864 (2002); 另外参见Takemura等人; JBC281:30814 (2006))在96-孔聚苯乙烯培养板(Costar 3596)中的150 $\mu$ l McCoy's 5A培养基(Sigma M8403)中铺板,该培养基补充了10%胎牛血清(JRH Biosciences 12003)、1:100 稀释的青霉素/链霉素溶液(Sigma P7539)和2mM L-谷氨酰胺(Sigma G7513)且允许其在37 $^{\circ}$ C在5%CO<sub>2</sub>中粘附过夜。然后将化合物和顺铂从在2-倍连续稀释液中作为在200 $\mu$ l最终细胞体积中的完整基质浓度的10 $\mu$ M的终浓度开始同时加入到细胞培养基中,然后将细胞在37 $^{\circ}$ C在5%CO<sub>2</sub>中温育。96h之后,将40 $\mu$ l MTS试剂(Promega G358a)加入到每一孔,并将细胞在37 $^{\circ}$ C在5%CO<sub>2</sub>中温育1h。最终使用SpectraMax Plus 384读出器(Molecular Devices)在490nm测定吸光度并且报道将单独的顺铂的IC<sub>50</sub>降低至少3倍(至1个小数位)所需的化合物浓度。

[2129] 用“+++”标记具有 $\leq 100$ nM的IC<sub>50</sub>或K<sub>i</sub>值的化合物。用“++”标记具有 $> 100$ nM、但 $\leq 1$  $\mu$ M的IC<sub>50</sub>或K<sub>i</sub>值的化合物。用“+”标记具有 $> 1$  $\mu$ M、但 $\leq 20$  $\mu$ M的IC<sub>50</sub>或K<sub>i</sub>值的化合物。

[2130] 表C

	化合物 编号	ATR 抑制测定 K <sub>i</sub> ( $\mu$ M)	细胞 ATR 抑制 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	HTC116 (MTS) IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	与顺铂的协 同作用 ( $\mu$ M)
[2131]	I-82	+++	+	+	++
	IA-159	+++	+++	++	+++
	IIA-11	+++	+++	++	+++
	III-8	+++	++		

[2132] 尽管我们已经描述了本发明的许多实施方案,但是显而易见,可以改变我们的基础实施例以提供其他使用本发明化合物、方法和工艺的实施方案。因此,可以理解本发明的范围由待批权利要求而非本文作为实施例代表的具体实施方案定义。