



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107629059 B

(45)授权公告日 2020.07.28

(21)申请号 201710848735.3

(22)申请日 2013.12.06

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107629059 A

(43)申请公布日 2018.01.26

(30)优先权数据

61/734,726 2012.12.07 US

61/787,568 2013.03.15 US

61/868,132 2013.08.21 US

(62)分案原申请数据

201380069648.8 2013.12.06

(73)专利权人 沃泰克斯药物股份有限公司

地址 美国马萨诸塞

(72)发明人 N·阿曼德 D·伯雅尔

J-D·查理尔 C·戴维斯

R·戴维斯 S·杜兰特

G·埃特克斯巴拉尔扎尔蒂

D·弗雷斯 J-M·吉米内斯

D·凯 R·克内戈泰尔

D·米戴尔顿 M·奥唐奈

M·帕内萨尔 F·佩拉尔德

J·宾德 D·肖尔 P-H·斯托克

J·斯杜德雷 H·特温

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 袁志明

(51)Int.Cl.

C07D 487/04(2006.01)

C07D 519/00(2006.01)

C07D 401/04(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

A61K 31/5377(2006.01)

A61K 31/5383(2006.01)

A61K 31/541(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件

W0 2012138938 A1,2012.10.11,

W0 2010071837 A1,2010.06.24,

审查员 楼兴隆

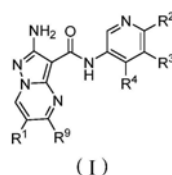
权利要求书50页 说明书434页

(54)发明名称

可用作ATR激酶抑制剂的化合物

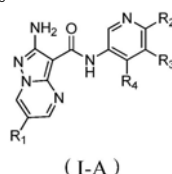
(57)摘要

本发明涉及可用作ATR蛋白激酶抑制剂的化合物。本发明还涉及包含本发明所述化合物的药学上可接受的组合物;使用本发明所述化合物治疗各种疾病、障碍和病症的方法;用于制备本发明所述化合物的方法;用于制备本发明所述化合物的中间体;以及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对生物学和病理学现象中的激酶的研究;对这种激酶介导的胞内信号转导途径的研究;以及对新激酶抑制剂的对比评价。本发明的所述化合物具有式I或其药学上可接受的盐,其中所述变量如本申请中所定义。另外,本发明的所述化合物具有式I-A或其药学上可接受的盐,其中所述变量如本申请中所定



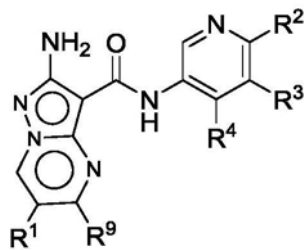
(I)

义。



(I-A)

1. 式I的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗患者的癌症的药物中的用途：



I

其中：

R^1 独立地选自 $-C(J^1)_2CN$ 、卤素、 $-(L)_k-W$ 或M；

R^9 独立地选自H、 $-C(J^1)_2CN$ 、卤素、 $-(L)_k-W$ 或M；

J^1 独立地选自H或 C_{1-2} 烷基；或

2次出现的 J^1 与它们所连接的碳原子一起形成3-4元碳环；

k是0或1；

M和L是 C_{1-8} 脂族基团，其中至多3个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代，M和L各自任选地被0-3次出现的 J^{LM} 取代；

J^{LM} 独立地选自卤素、 $-CN$ 或 C_{1-4} 脂族链，其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代；

W独立地选自具有0-3个选自氧、氮和硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族的单环；或具有0-5个选自氧、氮和硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族的双环；其中W任选地被0-5次出现的 J^W 取代；

J^W 独立地选自 $-CN$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 C_{1-4} 脂族基团，其中至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代；或具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-6元非芳族环；

R^2 独立地选自H；卤素； $-CN$ ； NH_2 ；任选地被0-3次出现的氟取代的 C_{1-2} 烷基；或 C_{1-3} 脂族链，其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代；

R^3 独立地选自H；卤素；任选地被1-3次出现的卤素取代的 C_{1-4} 烷基； C_{3-4} 环烷基；3-4元杂环基； $-CN$ ；或 C_{1-3} 脂族链，其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代；

R^4 独立地选自 Q^1 或 C_{1-10} 脂族链，其中所述脂族链的至多4个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代； R^4 各自任选地被0-5次出现的 J^Q 取代；或

R^3 和 R^4 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的5-6元芳族或非芳族环；由 R^3 和 R^4 形成的环任选地被0-3次出现的 J^Z 取代；

Q^1 独立地选自3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族的单环，该3-7元环具有0-3个选自氧、氮和硫的杂原子；或具有0-5个选自氧、氮和硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族的双环；

J^Z 独立地选自 C_{1-6} 脂族基团、 $=O$ 、卤素或 $\rightarrow O$ ；

J^Q 独立地选自 $-CN$ ；卤素； $=O$ ； Q^2 ；或 C_{1-8} 脂族链，其中所述脂族链的至多3个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代；每次出现的 J^Q 任选地被0-3次出现的 J^R 取代；或

同一原子上2次出现的 J^Q 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮和硫的杂

原子的3-6元环;其中由2次出现的 J^Q 形成的环任选地被0-3次出现的 J^X 取代;或

2次出现的 J^Q 与 Q^1 一起形成6-10元饱和或部分不饱和的桥连环系;

Q^2 独立地选自具有0-3个选自氧、氮和硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族的单环;或具有0-5个选自氧、氮和硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族的双环;

J^R 独立地选自-CN;卤素; $=O$; $\rightarrow O$; Q^3 ;或 C_{1-6} 脂族链,其中所述脂族链的至多3个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代; J^R 各自任选地被0-3次出现的 J^T 取代;或

同一原子上2次出现的 J^R 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-6元环;其中由2次出现的 J^R 形成的环任选地被0-3次出现的 J^X 取代;或

2次出现的 J^R 与 Q^2 一起形成6-10元饱和或部分不饱和的桥连环系;

Q^3 独立地是具有0-3个选自氧、氮和硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族的单环;或具有0-5个选自氧、氮和硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族的双环;

J^X 独立地选自-CN; $=O$;卤素;或 C_{1-6} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代;

J^T 独立地选自卤素、-CN; $\rightarrow O$; $=O$; $-OH$; C_{1-6} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代;或具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-6元非芳族环;每次出现的 J^T 任选地被0-3次出现的 J^M 取代;或

同一原子上2次出现的 J^T 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-6元环;或

2次出现的 J^T 与 Q^3 一起形成6-10元饱和或部分不饱和的桥连环系;

J^M 独立地选自卤素或 C_{1-6} 脂族基团;

n 是0、1或2;且

R 独立地选自H或 C_{1-4} 脂族基团。

2. 根据权利要求1的用途,其中所述的药物与另外的治疗剂联合用于治疗患者的癌症,该另外的治疗剂选自DNA损伤剂;其中所述另外的治疗剂适合于所治疗的疾病;且其中所述另外的治疗剂与所述的药物同时、单独或依次被施用。

3. 根据权利要求2的用途,其中所述的DNA损伤剂是化疗或放疗。

4. 根据权利要求2的用途,其中所述的DNA损伤剂是电离辐射、拟辐射新制癌菌素、铂化剂、TopoI抑制剂、TopoII抑制剂、抗代谢物、烷化剂、烷基磺酸酯或抗生素。

5. 根据权利要求4的用途,其中所述的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、托泊替康、伊立替康/SN38、鲁比替康、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、氨蝶呤、甲氨蝶呤、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、羟基脲、氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、曲洛磷胺、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、苏消安、卡波醌、噻替哌、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、博来霉素、丝裂霉素或普卡霉素。

6. 根据权利要求4的用途,其中所述的铂化剂是顺铂、奥沙利铂、卡铂、奈达铂或沙铂;所述的TopoI抑制剂是喜树碱、托泊替康、伊立替康/SN38或鲁比替康;所述的TopoII抑制剂是依托泊苷;所述的抗代谢物是甲氨蝶呤、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-巯嘌呤或5-氟尿嘧啶;所述的烷化剂选自氮芥类、亚硝基脲类、三氮烯类、烷基磺酸酯类、丙卡巴肼和氮丙啶类;并且所述的抗生素选自蒽环类、蒽二酮类和链霉菌科。

7. 根据权利要求4的用途,其中所述的DNA损伤剂是顺铂、卡铂、吉西他滨、依托泊苷、替莫唑胺或电离辐射。

8. 根据权利要求1的用途,其中所述的癌症为选自如下癌症的实体瘤:口部癌症;心脏癌症;肺部癌症;胃肠癌症;泌尿生殖道癌症;肝脏癌症;骨癌症;神经系统癌症;妇科/女性癌症;皮肤癌症;甲状腺癌症;以及肾上腺癌症。

9. 根据权利要求8的用途,其中所述的口部癌症是口腔癌、唇癌、舌癌、嘴癌或咽癌;所述的心脏癌症是肉瘤、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤或畸胎瘤;所述的肺部癌症是支气管癌症、肺泡或细支气管癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨瘤性错构瘤或间皮瘤;所述的胃肠癌症是食道癌症、胃癌、胰腺癌症、小肠癌症、大肠癌症、结肠癌、结肠直肠癌或直肠癌;所述的泌尿生殖道癌症是肾癌症、膀胱和尿道癌症、前列腺癌症或睾丸癌症;所述的肝脏癌症是肝细胞瘤、胆管癌、肝胚细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞性腺瘤、血管瘤或胆道癌;所述的骨癌症是成骨肉瘤、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤、脊索瘤、骨软骨纤维瘤或骨软骨性外生骨疣、良性软骨瘤、成软骨细胞瘤、软骨粘液纤维瘤、骨样骨瘤或巨细胞瘤;所述的神经系统癌症是颅骨癌症、脑膜癌、脑癌、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤或肉瘤;所述的妇科/女性癌症是子宫癌症或子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌症、外阴癌症、阴道癌症、输卵管癌症或癌瘤或乳腺癌;所述的皮肤癌症是恶性黑素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西氏肉瘤、角化棘皮瘤、发育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤或瘢痕瘤;所述的甲状腺癌症是乳头状甲状腺癌、滤泡性甲状腺癌、髓样甲状腺癌、2A型多发性内分泌腺瘤、2B型多发性内分泌腺瘤、家族性髓样甲状腺癌、嗜铬细胞瘤或副神经节瘤;以及所述的肾上腺癌症是成神经细胞瘤。

10. 根据权利要求9的用途,其中所述的肉瘤是血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤或脂肪肉瘤;所述的支气管癌症是鳞状细胞癌或表皮样癌、未分化小细胞癌、未分化大细胞癌或腺癌;所述的食道癌症是鳞状细胞癌、喉癌、腺癌、平滑肌肉瘤或淋巴瘤;所述的胃癌是上皮细胞癌、淋巴瘤或平滑肌肉瘤;所述的胰腺癌症是导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤或血管活性肠肽瘤;所述的小肠癌症是腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、纤维神经瘤或纤维瘤;所述的大肠癌症是腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤或平滑肌瘤;所述的肾癌症是腺癌、维耳姆斯瘤、肾胚细胞瘤或淋巴瘤;所述的膀胱和尿道癌症是鳞状细胞癌、移行细胞癌或腺癌;所述的前列腺癌症是腺癌会哦肉瘤;所述的睾丸癌症是精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎上皮细胞癌、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样瘤或脂肪瘤;所述的颅骨癌症是骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤或畸形性骨炎;所述的脑膜癌是脑膜瘤、脑膜肉瘤或神经胶质瘤病;所述的脑癌是星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤、松果体瘤、多形性成胶质细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、成视网膜细胞瘤或先天性肿瘤;所述的宫颈癌症是宫颈癌或肿

瘤前宫颈非典型增生；所述的卵巢癌症是卵巢癌、浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类癌瘤、粒层-卵泡膜细胞瘤、塞-莱二氏细胞瘤、无性细胞瘤或恶性畸胎瘤；所述的外阴癌症是鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤或黑素瘤；所述的阴道癌症是透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄样肉瘤或胚胎性横纹肌肉瘤。

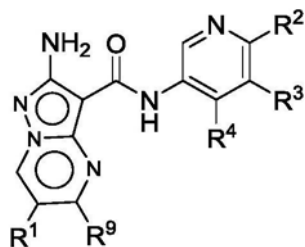
11. 根据权利要求1的用途，其中所述的癌症选自肺癌、头颈癌、胰腺癌、胃癌和脑癌。

12. 根据权利要求1的用途，其中所述的癌症选自非小细胞肺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、胆道癌、头颈癌、膀胱癌、结肠直肠癌、胶质母细胞瘤、食道癌、乳腺癌、肝细胞癌和卵巢癌。

13. 根据权利要求2的用途，其中所述的癌症是乳腺癌且所述的另外的治疗剂是顺铂。

14. 根据权利要求1的用途，其中所述的药物与另外的治疗剂组合用于治疗患者的胰腺癌，其中所述另外的治疗剂选自吉西他滨和放射疗法或它们的组合，且其中所述另外的治疗剂与所述的药物同时、单独或依次被施用。

15. 式I的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于增加患者中胰腺癌细胞对癌症疗法的敏感性的药物中的用途，



I

其中：

R^1 独立地选自 $-C(J^1)_2CN$ 、卤素、 $-(L)_k-W$ 或M；

R^9 独立地选自H、 $-C(J^1)_2CN$ 、卤素、 $-(L)_k-W$ 或M；

J^1 独立地选自H或 C_{1-2} 烷基；或

2次出现的 J^1 与它们所连接的碳原子一起形成3-4元碳环；

k是0或1；

M和L是 C_{1-8} 脂族基团，其中至多3个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代，M和L各自任选地被0-3次出现的 J^{LM} 取代；

J^{LM} 独立地选自卤素、 $-CN$ 或 C_{1-4} 脂族链，其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代；

W独立地选自具有0-3个选自氧、氮和硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族的单环；或具有0-5个选自氧、氮和硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族的双环；其中W任选地被0-5次出现的 J^W 取代；

J^W 独立地选自 $-CN$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 C_{1-4} 脂族基团，其中至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代；或具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-6元非芳族环；

R^2 独立地选自H；卤素； $-CN$ ； NH_2 ；任选地被0-3次出现的氟取代的 C_{1-2} 烷基；或 C_{1-3} 脂族链，其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代；

R^3 独立地选自H；卤素；任选地被1-3次出现的卤素取代的 C_{1-4} 烷基； C_{3-4} 环烷基；3-4元杂环基； $-CN$ ；或 C_{1-3} 脂族链，其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$

或-S(O)_n替代;

R⁴独立地选自Q¹或C₁₋₁₀脂族链,其中所述脂族链的至多4个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代;R⁴各自任选地被0-5次出现的J^Q取代;或

R³和R⁴与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的5-6元芳族或非芳族环;由R³和R⁴形成的环任选地被0-3次出现的J^Z取代;

Q¹独立地选自3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族的单环,该3-7元环具有0-3个选自氧、氮和硫的杂原子;或具有0-5个选自氧、氮和硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族的双环;

J^Z独立地选自C₁₋₆脂族基团、=O、卤素或→O;

J^Q独立地选自-CN;卤素;=O;Q²;或C₁₋₈脂族链,其中所述脂族链的至多3个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代;每次出现的J^Q任选地被0-3次出现的J^R取代;或

同一原子上2次出现的J^Q与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-6元环;其中由2次出现的J^Q形成的环任选地被0-3次出现的J^X取代;或

2次出现的J^Q与Q¹一起形成6-10元饱和或部分不饱和的桥连环系;

Q²独立地选自具有0-3个选自氧、氮和硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族的单环;或具有0-5个选自氧、氮和硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族的双环;

J^R独立地选自-CN;卤素;=O;→O;Q³;或C₁₋₆脂族链,其中所述脂族链的至多3个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代;J^R各自任选地被0-3次出现的J^T取代;或

同一原子上2次出现的J^R与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-6元环;其中由2次出现的J^R形成的环任选地被0-3次出现的J^X取代;或

2次出现的J^R与Q²一起形成6-10元饱和或部分不饱和的桥连环系;

Q³独立地是具有0-3个选自氧、氮和硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族的单环;或具有0-5个选自氧、氮和硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族的双环;

J^X独立地选自-CN;=O;卤素;或C₁₋₄脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代;

J^T独立地选自卤素、-CN;→O;=O;-OH;C₁₋₆脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代;或具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-6元非芳族环;每次出现的J^T任选地被0-3次出现的J^M取代;或

同一原子上2次出现的J^T与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-6元环;或

2次出现的J^T与Q³一起形成6-10元饱和或部分不饱和的桥连环系;

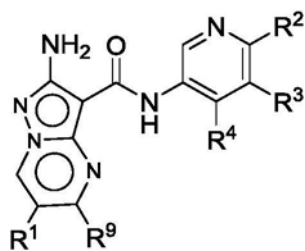
J^M独立地选自卤素或C₁₋₆脂族基团;

n是0、1或2;且

R独立地选自H或C₁₋₄脂族基团,

其中所述的癌症疗法选自化学疗法和放射疗法或者化学疗法和放射疗法二者,且其中所述的癌症疗法与所述的药物同时、单独或依次被施用。

16. 式I的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,



I

其中：

R^1 独立地选自 $-C(J^1)_2CN$ 、卤素、 $-(L)_k-W$ 或 M ；

R^9 独立地选自 H 、 $-C(J^1)_2CN$ 、卤素、 $-(L)_k-W$ 或 M ；

J^1 独立地选自 H 或 C_{1-2} 烷基；或

2次出现的 J^1 与它们所连接的碳原子一起形成3-4元碳环；

k 是0或1；

M 和 L 是 C_{1-8} 脂族基团，其中至多3个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代， M 和 L 各自任选地被0-3次出现的 J^{LM} 取代；

J^{LM} 独立地选自卤素、 $-CN$ 或 C_{1-4} 脂族链，其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代；

W 独立地选自具有0-3个选自氧、氮和硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族的单环；或具有0-5个选自氧、氮和硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族的双环；其中 W 任选地被0-5次出现的 J^W 取代；

J^W 独立地选自 $-CN$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 C_{1-4} 脂族基团，其中至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代；或具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-6元非芳族环；

R^2 独立地选自 H ；卤素； $-CN$ ； NH_2 ；任选地被0-3次出现的氟取代的 C_{1-2} 烷基；或 C_{1-3} 脂族链，其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代；

R^3 独立地选自 H ；卤素；任选地被1-3次出现的卤素取代的 C_{1-4} 烷基； C_{3-4} 环烷基；3-4元杂环基； $-CN$ ；或 C_{1-3} 脂族链，其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代；

R^4 独立地选自 Q^1 或 C_{1-10} 脂族链，其中所述脂族链的至多4个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代； R^4 各自任选地被0-5次出现的 J^Q 取代；或

R^3 和 R^4 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的5-6元芳族或非芳族环；由 R^3 和 R^4 形成的环任选地被0-3次出现的 J^7 取代；

Q^1 独立地选自3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族的单环，该3-7元环具有0-3个选自氧、氮和硫的杂原子；或具有0-5个选自氧、氮和硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族的双环；

J^7 独立地选自 C_{1-6} 脂族基团、 $=O$ 、卤素或 $\rightarrow O$ ；

J^Q 独立地选自 $-CN$ ；卤素； $=O$ ； Q^2 ；或 C_{1-8} 脂族链，其中所述脂族链的至多3个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代；每次出现的 J^Q 任选地被0-3次出现的 J^R 取代；或

同一原子上2次出现的 J^Q 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-6元环；其中由2次出现的 J^Q 形成的环任选地被0-3次出现的 J^X 取代；或

2次出现的 J^Q 与 Q^1 一起形成6-10元饱和或部分不饱和的桥连环系；

Q^2 独立地选自具有0-3个选自氧、氮和硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族的单环；或具有0-5个选自氧、氮和硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族的双环；

J^R 独立地选自-CN；卤素；=O； \rightarrow O； Q^3 ；或 C_{1-6} 脂族链，其中所述脂族链的至多3个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代； J^R 各自任选地被0-3次出现的 J^T 取代；或

同一原子上2次出现的 J^R 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-6元环；其中由2次出现的 J^R 形成的环任选地被0-3次出现的 J^X 取代；或

2次出现的 J^R 与 Q^2 一起形成6-10元饱和或部分不饱和的桥连环系；

Q^3 独立地是具有0-3个选自氧、氮和硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族的单环；或具有0-5个选自氧、氮和硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族的双环；

J^X 独立地选自-CN；=O；卤素；或 C_{1-4} 脂族链，其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代；

J^T 独立地选自卤素、-CN； \rightarrow O；=O；-OH； C_{1-6} 脂族链，其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代；或具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-6元非芳族环；每次出现的 J^T 任选地被0-3次出现的 J^M 取代；或

同一原子上2次出现的 J^T 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-6元环；或

2次出现的 J^T 与 Q^3 一起形成6-10元饱和或部分不饱和的桥连环系；

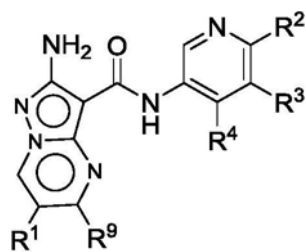
J^M 独立地选自卤素或 C_{1-6} 脂族基团；

n是0、1或2；且

R独立地选自H或 C_{1-4} 脂族基团，

所述的药物与放射疗法组合用于使患者中含氧量低的胰腺癌细胞辐射增敏，且其中所述的放射疗法与所述的药物同时、单独或依次被施用。

17. 式I的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途，



I

其中：

R^1 独立地选自-C(J^1)₂CN、卤素、-(L)_k-W或M；

R^9 独立地选自H、-C(J^1)₂CN、卤素、-(L)_k-W或M；

J^1 独立地选自H或 C_{1-2} 烷基；或

2次出现的 J^1 与它们所连接的碳原子一起形成3-4元碳环；

k是0或1；

M和L是 C_{1-8} 脂族基团，其中至多3个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替

代, M和L各自任选地被0-3次出现的 J^{LM} 取代;

J^{LM} 独立地选自卤素、-CN或 C_{1-4} 脂族链, 其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代;

W独立地选自具有0-3个选自氧、氮和硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族的单环; 或具有0-5个选自氧、氮和硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族的双环; 其中W任选地被0-5次出现的 J^{W} 取代;

J^{W} 独立地选自-CN、卤素、-CF₃; C_{1-4} 脂族基团, 其中至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代; 或具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-6元非芳族环;

R^2 独立地选自H; 卤素; -CN; NH₂; 任选地被0-3次出现的氟取代的 C_{1-2} 烷基; 或 C_{1-3} 脂族链, 其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n替代;

R^3 独立地选自H; 卤素; 任选地被1-3次出现的卤素取代的 C_{1-4} 烷基; C_{3-4} 环烷基; 3-4元杂环基; -CN; 或 C_{1-3} 脂族链, 其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n替代;

R^4 独立地选自 Q^1 或 C_{1-10} 脂族链, 其中所述脂族链的至多4个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代; R^4 各自任选地被0-5次出现的 J^{Q} 取代; 或

R^3 和 R^4 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的5-6元芳族或非芳族环; 由 R^3 和 R^4 形成的环任选地被0-3次出现的 J^{Z} 取代;

Q^1 独立地选自3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族的单环, 该3-7元环具有0-3个选自氧、氮和硫的杂原子; 或具有0-5个选自氧、氮和硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族的双环;

J^{Z} 独立地选自 C_{1-6} 脂族基团、=O、卤素或→O;

J^{Q} 独立地选自-CN; 卤素; =O; Q^2 ; 或 C_{1-8} 脂族链, 其中所述脂族链的至多3个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代; 每次出现的 J^{Q} 任选地被0-3次出现的 J^{R} 取代; 或

同一原子上2次出现的 J^{Q} 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-6元环; 其中由2次出现的 J^{Q} 形成的环任选地被0-3次出现的 J^{X} 取代; 或

2次出现的 J^{Q} 与 Q^1 一起形成6-10元饱和或部分不饱和的桥连环系;

Q^2 独立地选自具有0-3个选自氧、氮和硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族的单环; 或具有0-5个选自氧、氮和硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族的双环;

J^{R} 独立地选自-CN; 卤素; =O; →O; Q^3 ; 或 C_{1-6} 脂族链, 其中所述脂族链的至多3个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代; J^{R} 各自任选地被0-3次出现的 J^{T} 取代; 或

同一原子上2次出现的 J^{R} 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-6元环; 其中由2次出现的 J^{R} 形成的环任选地被0-3次出现的 J^{X} 取代; 或

2次出现的 J^{R} 与 Q^2 一起形成6-10元饱和或部分不饱和的桥连环系;

Q^3 独立地是具有0-3个选自氧、氮和硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族的单环; 或具有0-5个选自氧、氮和硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族的双环;

J^{X} 独立地选自-CN; =O; 卤素; 或 C_{1-4} 脂族链, 其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代;

J^{T} 独立地选自卤素、-CN; →O; =O; -OH; C_{1-6} 脂族链, 其中所述脂族链的至多2个亚甲基单

元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代;或具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-6元非芳族环;每次出现的J^T任选地被0-3次出现的J^M取代;或

同一原子上2次出现的J^T与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-6元环;或

2次出现的J^T与Q³一起形成6-10元饱和或部分不饱和的桥连环系;

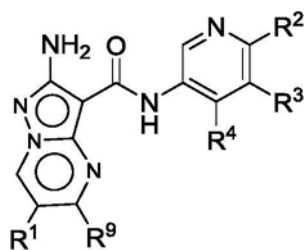
J^M独立地选自卤素或C₁₋₆脂族基团;

n是0、1或2;且

R独立地选自H或C₁₋₄脂族基团,

所述的药物与化学疗法组合用于使患者中含氧量低的胰腺癌细胞增敏,且其中所述的化学疗法与所述的药物同时、单独或依次被施用。

18. 式I的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,



I

其中:

R¹独立地选自-C(J¹)₂CN、卤素、-(L)_k-W或M;

R⁹独立地选自H、-C(J¹)₂CN、卤素、-(L)_k-W或M;

J¹独立地选自H或C₁₋₂烷基;或

2次出现的J¹与它们所连接的碳原子一起形成3-4元碳环;

k是0或1;

M和L是C₁₋₈脂族基团,其中至多3个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代,M和L各自任选地被0-3次出现的J^{LM}取代;

J^{LM}独立地选自卤素、-CN或C₁₋₄脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代;

W独立地选自具有0-3个选自氧、氮和硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族的单环;或具有0-5个选自氧、氮和硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族的双环;其中W任选地被0-5次出现的J^W取代;

J^W独立地选自-CN、卤素、-CF₃;C₁₋₄脂族基团,其中至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代;或具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-6元非芳族环;

R²独立地选自H;卤素;-CN;NH₂;任选地被0-3次出现的氟取代的C₁₋₂烷基;或C₁₋₃脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n替代;

R³独立地选自H;卤素;任选地被1-3次出现的卤素取代的C₁₋₄烷基;C₃₋₄环烷基;3-4元杂环基;-CN;或C₁₋₃脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n替代;

R⁴独立地选自Q¹或C₁₋₁₀脂族链,其中所述脂族链的至多4个亚甲基单元任选地被-O-、-

NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代;R⁴各自任选地被0-5次出现的J^Q取代;或

R³和R⁴与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的5-6元芳族或非芳族环;由R³和R⁴形成的环任选地被0-3次出现的J^Z取代;

Q¹独立地选自3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族的单环,该3-7元环具有0-3个选自氧、氮和硫的杂原子;或具有0-5个选自氧、氮和硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族的双环;

J^Z独立地选自C₁₋₆脂族基团、=O、卤素或→O;

J^Q独立地选自-CN;卤素;=O;Q²;或C₁₋₈脂族链,其中所述脂族链的至多3个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代;每次出现的J^Q任选地被0-3次出现的J^R取代;或

同一原子上2次出现的J^Q与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-6元环;其中由2次出现的J^Q形成的环任选地被0-3次出现的J^X取代;或

2次出现的J^Q与Q¹一起形成6-10元饱和或部分不饱和的桥连环系;

Q²独立地选自具有0-3个选自氧、氮和硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族的单环;或具有0-5个选自氧、氮和硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族的双环;

J^R独立地选自-CN;卤素;=O;→O;Q³;或C₁₋₆脂族链,其中所述脂族链的至多3个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代;J^R各自任选地被0-3次出现的J^T取代;或

同一原子上2次出现的J^R与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-6元环;其中由2次出现的J^R形成的环任选地被0-3次出现的J^X取代;或

2次出现的J^R与Q²一起形成6-10元饱和或部分不饱和的桥连环系;

Q³独立地是具有0-3个选自氧、氮和硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族的单环;或具有0-5个选自氧、氮和硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族的双环;

J^X独立地选自-CN;=O;卤素;或C₁₋₄脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代;

J^T独立地选自卤素、-CN;→O;=O;-OH;C₁₋₆脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代;或具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-6元非芳族环;每次出现的J^T任选地被0-3次出现的J^M取代;或

同一原子上2次出现的J^T与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-6元环;或

2次出现的J^T与Q³一起形成6-10元饱和或部分不饱和的桥连环系;

J^M独立地选自卤素或C₁₋₆脂族基团;

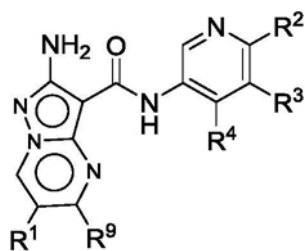
n是0、1或2;且

R独立地选自H或C₁₋₄脂族基团,

其中所述的药物与放射疗法和/或吉西他滨组合用于抑制胰腺癌细胞中同源性重组修复DNA损伤,并且其中所述的放射疗法和/或吉西他滨与所述的药物同时、单独或依次被施用。

19. 根据权利要求1的用途,其中所述的药物与下列另外的治疗剂:顺铂、卡铂、依托泊苷和电离辐射中的一种或多种组合用于治疗患者的非小细胞肺癌,且其中所述一种或多种另外的治疗剂与所述的药物同时、单独或依次被施用。

20. 式I的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途，



I

其中：

R^1 独立地选自 $-C(J^1)_2CN$ 、卤素、 $-(L)_k-W$ 或M；

R^9 独立地选自H、 $-C(J^1)_2CN$ 、卤素、 $-(L)_k-W$ 或M；

J^1 独立地选自H或 C_{1-2} 烷基；或

2次出现的 J^1 与它们所连接的碳原子一起形成3-4元碳环；

k是0或1；

M和L是 C_{1-8} 脂族基团，其中至多3个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代，M和L各自任选地被0-3次出现的 J^{LM} 取代；

J^{LM} 独立地选自卤素、 $-CN$ 或 C_{1-4} 脂族链，其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代；

W独立地选自具有0-3个选自氧、氮和硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族的单环；或具有0-5个选自氧、氮和硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族的双环；其中W任选地被0-5次出现的 J^W 取代；

J^W 独立地选自 $-CN$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 C_{1-4} 脂族基团，其中至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代；或具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-6元非芳族环；

R^2 独立地选自H；卤素； $-CN$ ； NH_2 ；任选地被0-3次出现的氟取代的 C_{1-2} 烷基；或 C_{1-3} 脂族链，其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代；

R^3 独立地选自H；卤素；任选地被1-3次出现的卤素取代的 C_{1-4} 烷基； C_{3-4} 环烷基；3-4元杂环基； $-CN$ ；或 C_{1-3} 脂族链，其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代；

R^4 独立地选自 Q^1 或 C_{1-10} 脂族链，其中所述脂族链的至多4个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代； R^4 各自任选地被0-5次出现的 J^Q 取代；或

R^3 和 R^4 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的5-6元芳族或非芳族环；由 R^3 和 R^4 形成的环任选地被0-3次出现的 J^7 取代；

Q^1 独立地选自3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族的单环，该3-7元环具有0-3个选自氧、氮和硫的杂原子；或具有0-5个选自氧、氮和硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族的双环；

J^2 独立地选自 C_{1-6} 脂族基团、 $=O$ 、卤素或 $\rightarrow O$ ；

J^Q 独立地选自 $-CN$ ；卤素； $=O$ ； Q^2 ；或 C_{1-8} 脂族链，其中所述脂族链的至多3个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代；每次出现的 J^Q 任选地被0-3次出现的 J^R 取代；或

同一原子上2次出现的 J^Q 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮和硫的杂

原子的3-6元环;其中由2次出现的 J^Q 形成的环任选地被0-3次出现的 J^X 取代;或

2次出现的 J^Q 与 Q^1 一起形成6-10元饱和或部分不饱和的桥连环系;

Q^2 独立地选自具有0-3个选自氧、氮和硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族的单环;或具有0-5个选自氧、氮和硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族的双环;

J^R 独立地选自-CN;卤素; $=O$; $\rightarrow O$; Q^3 ;或 C_{1-6} 脂族链,其中所述脂族链的至多3个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代; J^R 各自任选地被0-3次出现的 J^T 取代;或

同一原子上2次出现的 J^R 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-6元环;其中由2次出现的 J^R 形成的环任选地被0-3次出现的 J^X 取代;或

2次出现的 J^R 与 Q^2 一起形成6-10元饱和或部分不饱和的桥连环系;

Q^3 独立地是具有0-3个选自氧、氮和硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族的单环;或具有0-5个选自氧、氮和硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族的双环;

J^X 独立地选自-CN; $=O$;卤素;或 C_{1-4} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代;

J^T 独立地选自卤素、-CN; $\rightarrow O$; $=O$; $-OH$; C_{1-6} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代;或具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-6元非芳族环;每次出现的 J^T 任选地被0-3次出现的 J^M 取代;或

同一原子上2次出现的 J^T 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-6元环;或

2次出现的 J^T 与 Q^3 一起形成6-10元饱和或部分不饱和的桥连环系;

J^M 独立地选自卤素或 C_{1-6} 脂族基团;

n 是0、1或2;且

R 独立地选自H或 C_{1-4} 脂族基团,

其中所述的药物用于使细胞对DNA损伤剂致敏。

21. 根据权利要求1-20任一项的用途,其中所述的癌症或癌在ATM信号传导级联中具有缺陷。

22. 根据权利要求21的用途,其中所述的缺陷是如下一种或多种的表达或活性的改变:ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、H2AX、MCPH1/BRIT1、CTIP和SMC1。

23. 根据权利要求1-20任一项的用途,其中所述的癌症或癌细胞表达损伤DNA的癌基因。

24. 根据权利要求23的用途,其中所述的癌症或癌细胞具有如下一种或多种的表达或活性的改变: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。

25. 根据权利要求1-20任一项的用途,其中所述的癌症或癌细胞在碱基切除修复蛋白具有缺陷。

26. 根据权利要求25的用途,其中所述的碱基切除修复蛋白是UNG、SMUG1、MBD4、TDG、OGG1、MYH、NTH1、MPG、NEIL、NEIL2、NEIL3、APE1、APEX2、LIG1、LIG3、XRCC1、PNK、PNKP、PARP1、PARP2、PolB、PolG、FEN1或Aprataxin。

27. 根据权利要求26的用途,其中所述的碱基切除修复蛋白为PARP1、PARP2或PolB。

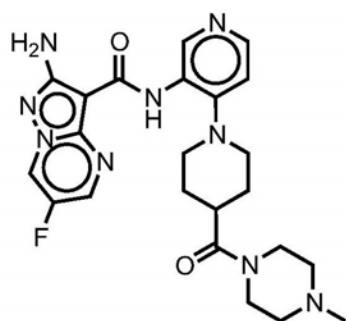
28. 根据权利要求25的用途, 其中所述的药物与抑制或调节碱基切除修复蛋白的药剂组合施用。

29. 根据权利要求28的用途, 其中所述的碱基切除修复蛋白是UNG、SMUG1、MBD4、TDG、OGG1、MYH、NTH1、MPG、NEIL、NEIL2、NEIL3; APE1、APEX2; LIG1、LIG3; XRCC1; PNK、PNKP; PARP1、PARP2; PolB、PolG; FEN1或Aprataxin。

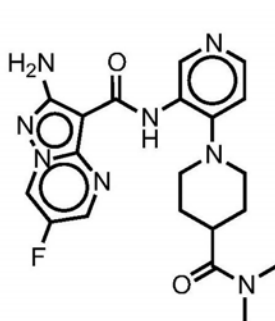
30. 根据权利要求29的用途, 其中所述的碱基切除修复蛋白是PARP1、PARP2或PolB。

31. 根据权利要求28的用途, 其中所述的药剂是奥拉帕尼、Iniparib、Veliparib、Rucaparib、CEP-9722、INO-1001、MK-4827、E7016、BMN673或AZD2461。

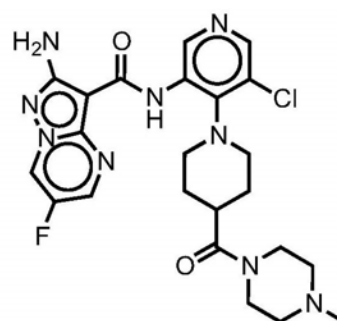
32. 根据权利要求1-20任一项的用途, 其中所述式I的化合物或其药学上可接受的盐独立地选自:



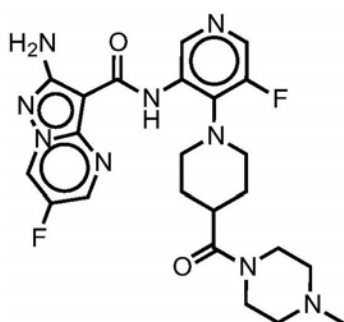
I-G-1



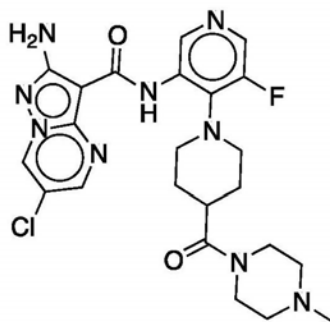
I-G-2



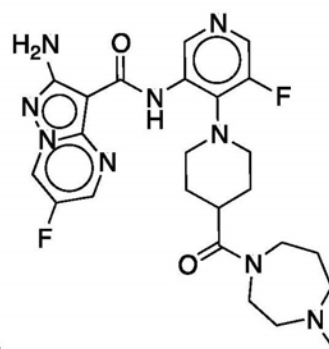
I-G-3



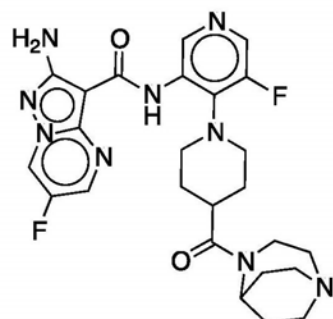
I-G-4



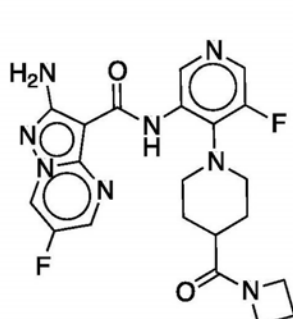
I-G-5



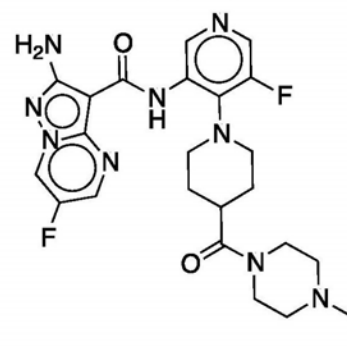
I-G-6



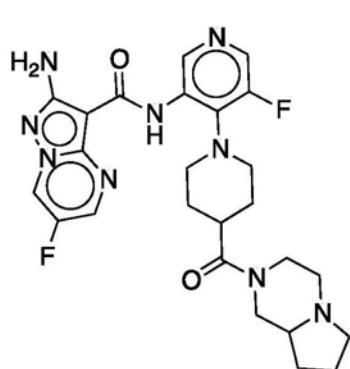
I-G-7



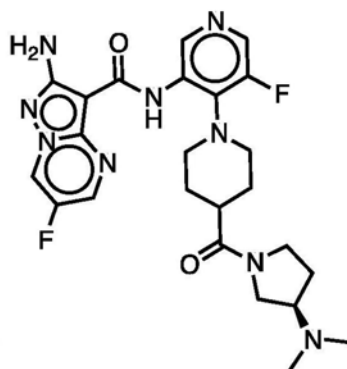
I-G-8



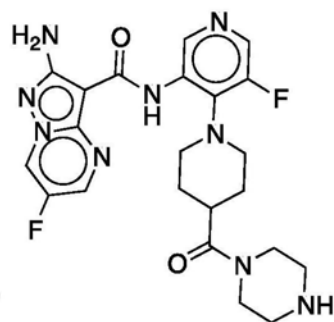
I-G-9



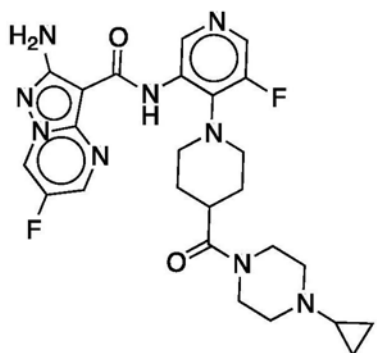
I-G-10



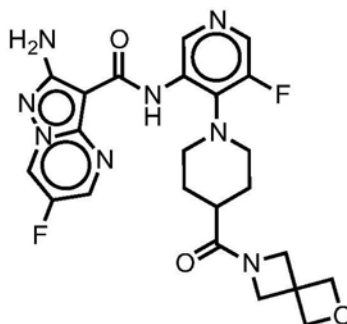
I-G-11



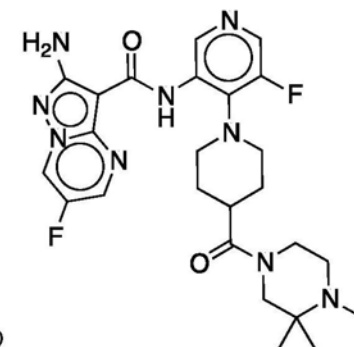
I-G-12



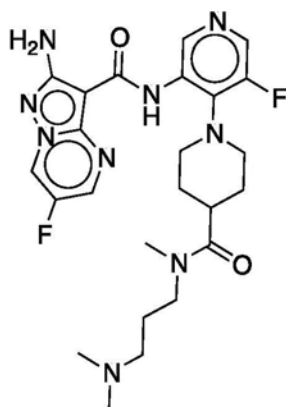
I-G-13



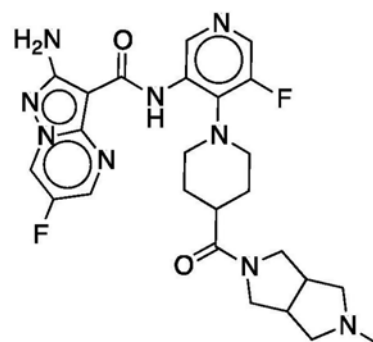
I-G-14



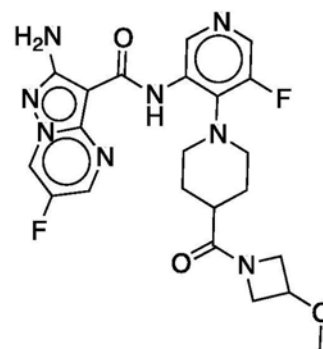
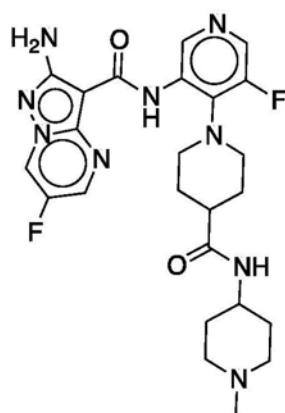
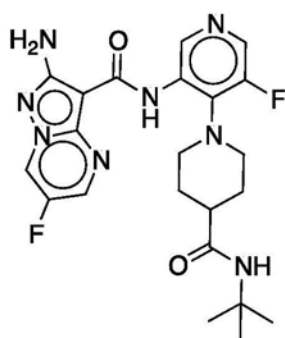
I-G-15



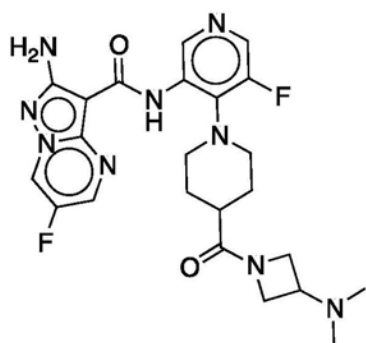
I-G-16



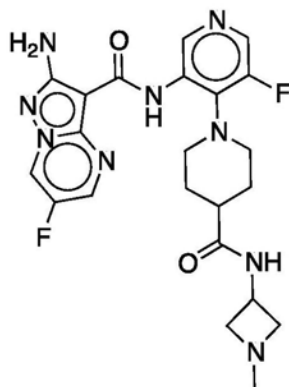
I-G-18



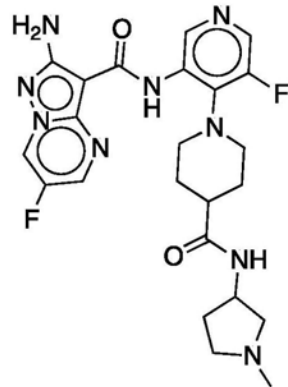
I-G-19



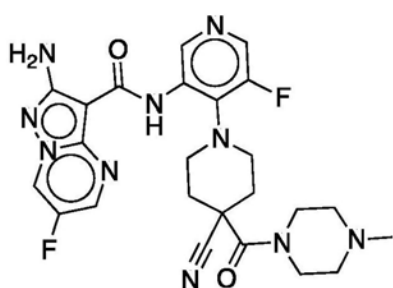
I-G-20



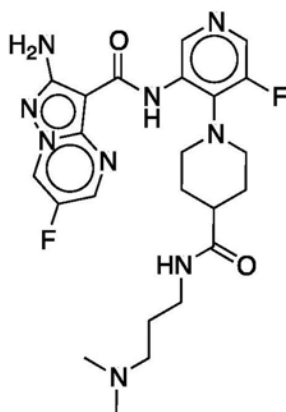
I-G-21



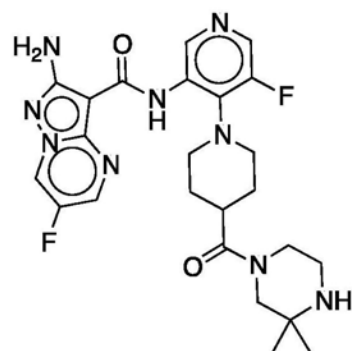
I-G-22



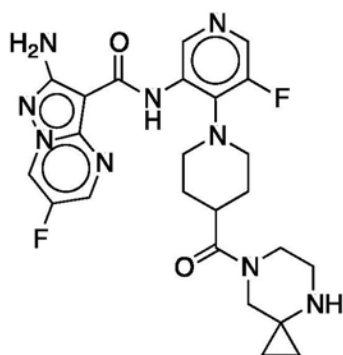
I-G-23



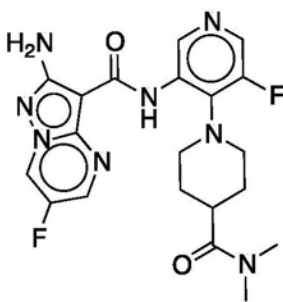
I-G-24



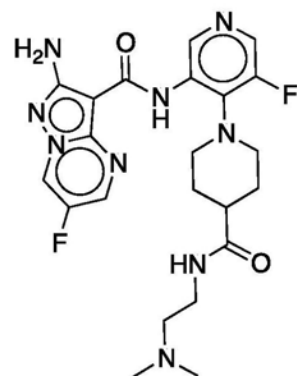
I-G-25



I-G-26



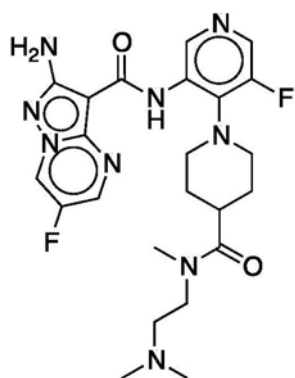
I-G-27



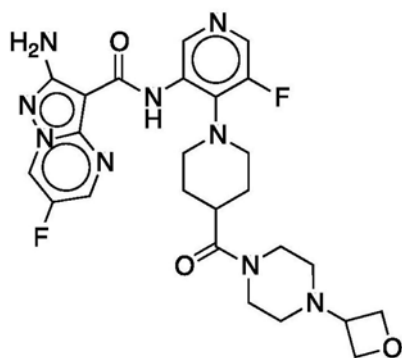
I-G-28

I-G-29

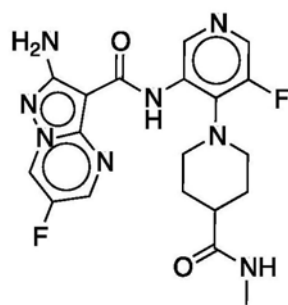
I-G-30



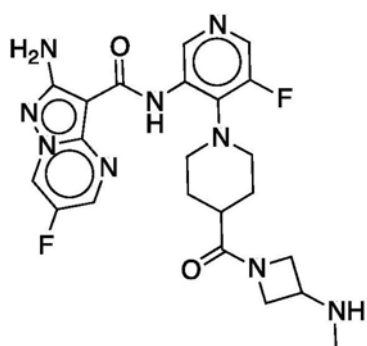
I-G-31



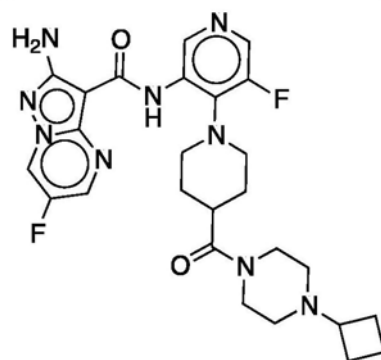
I-G-32



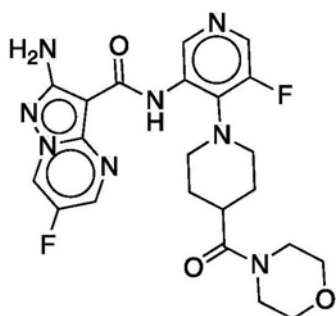
I-G-33



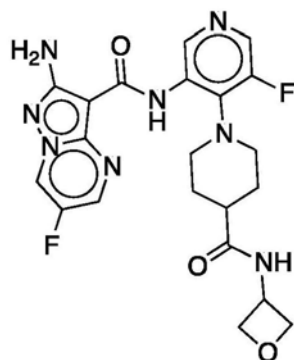
I-G-34



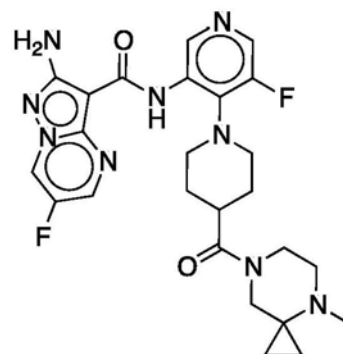
I-G-35



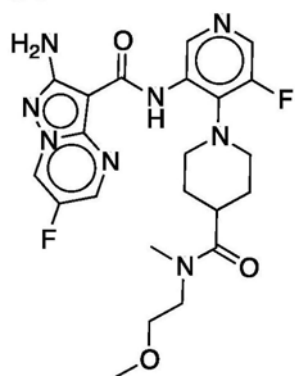
I-G-36



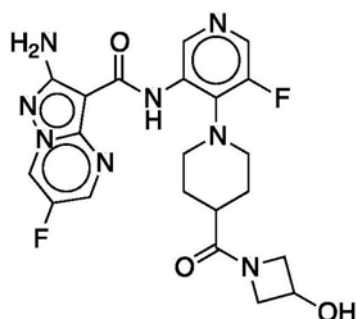
I-G-37



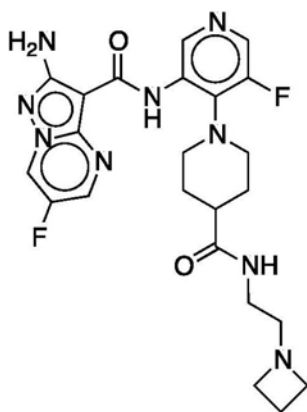
I-G-38



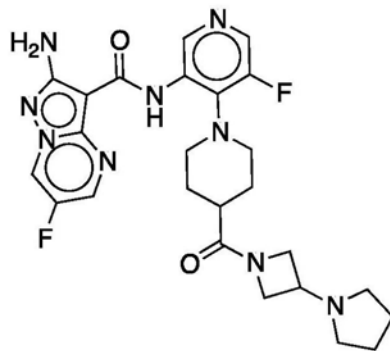
I-G-40



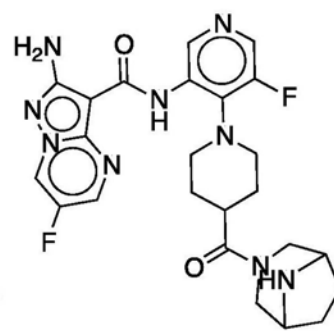
I-G-41



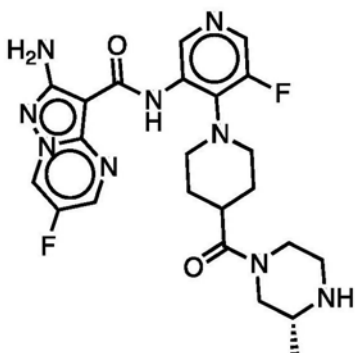
I-G-42



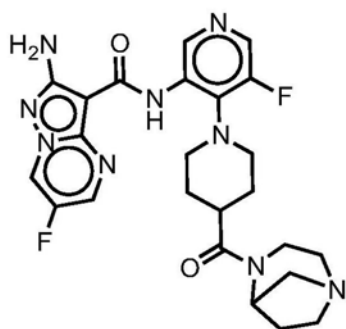
I-G-43



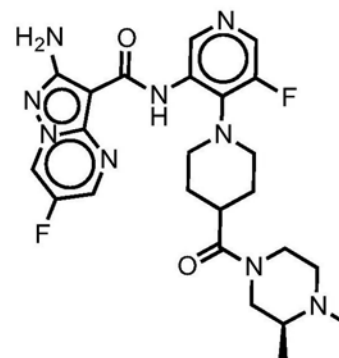
I-G-44



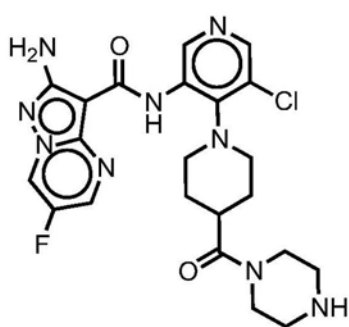
I-G-45



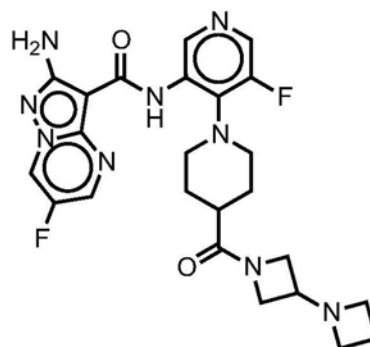
I-G-46



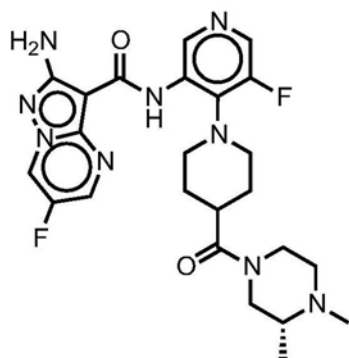
I-G-47



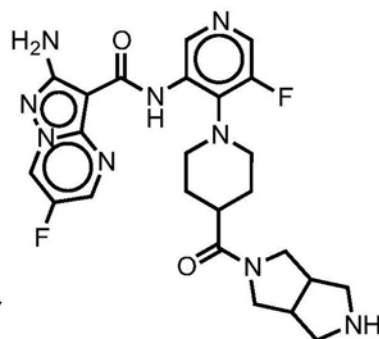
I-G-48



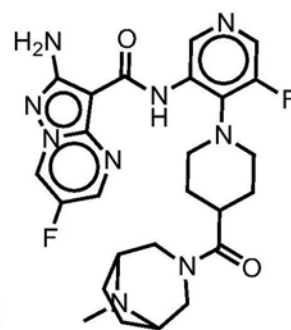
I-G-49



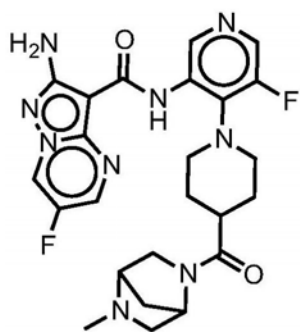
I-G-50



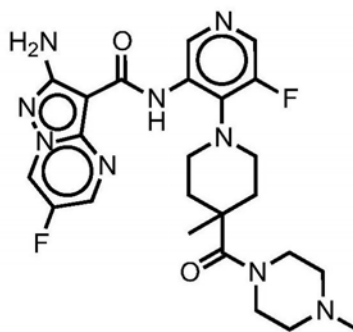
I-G-51



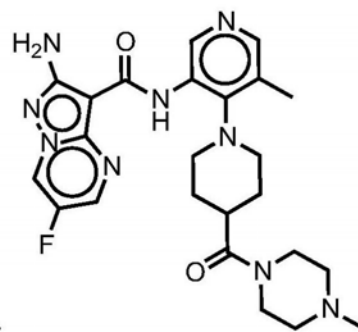
I-G-52



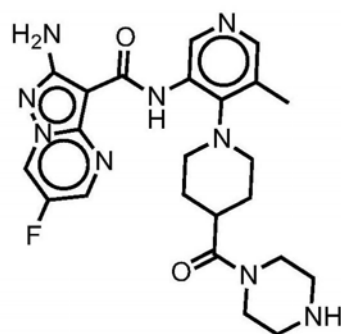
I-G-53



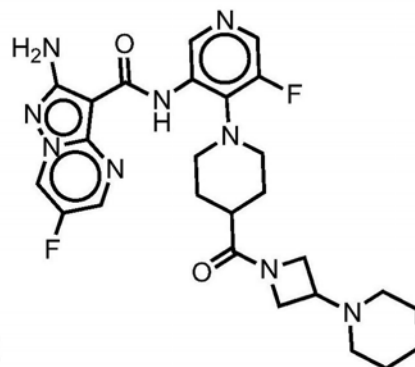
I-G-54



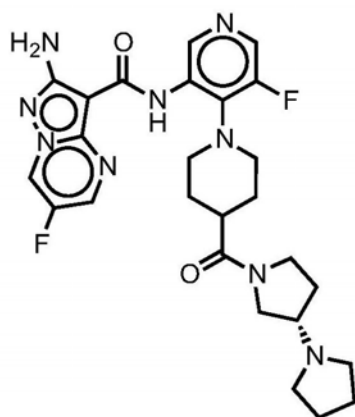
I-G-55



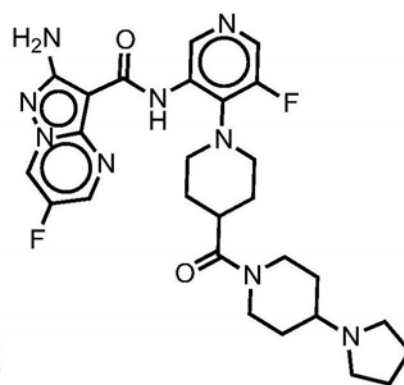
I-G-56



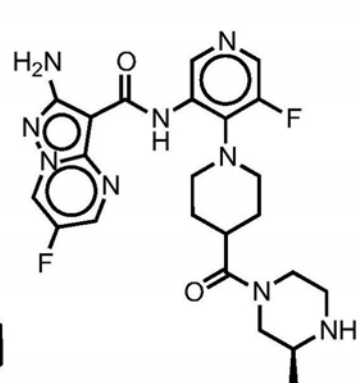
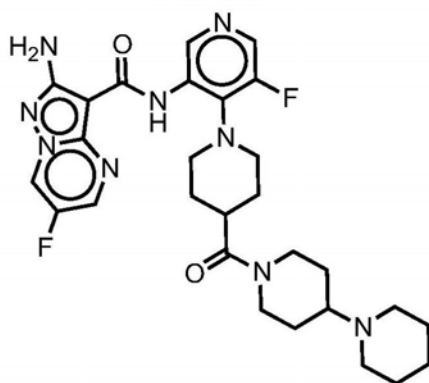
I-G-57



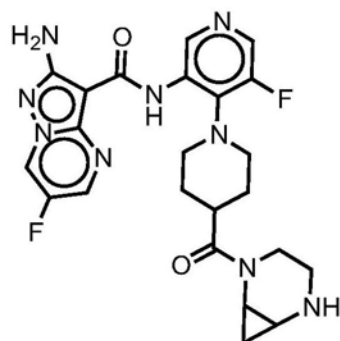
I-G-58



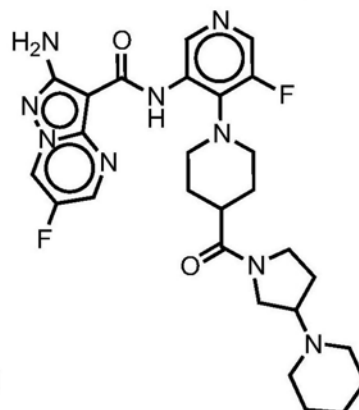
I-G-59



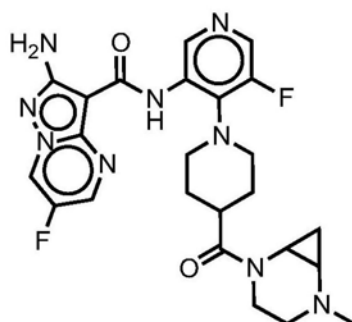
I-G-60



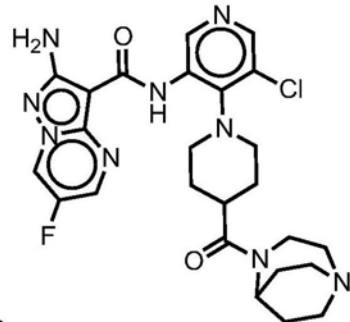
I-G-61



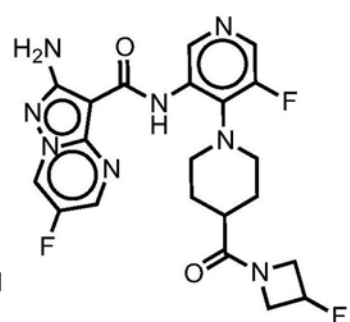
I-G-62



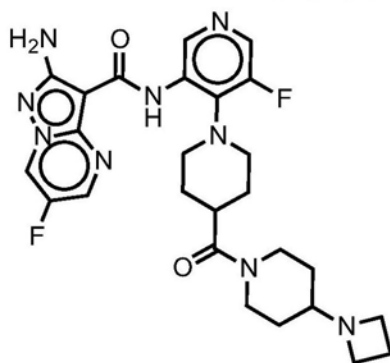
I-G-63



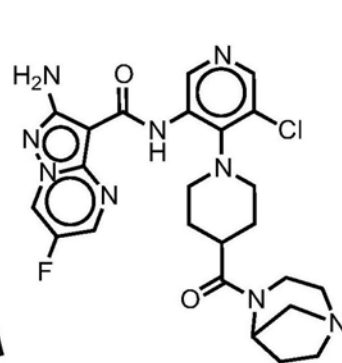
I-G-64



I-G-65

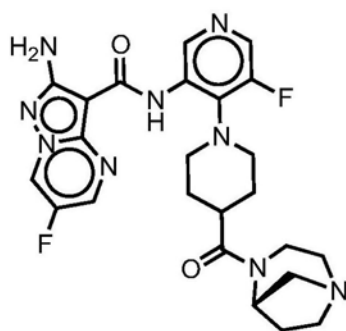


I-G-66

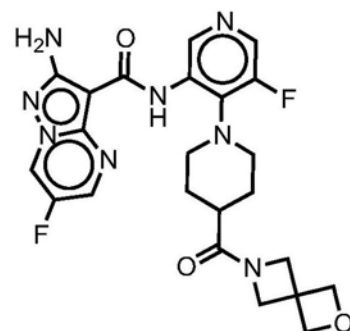
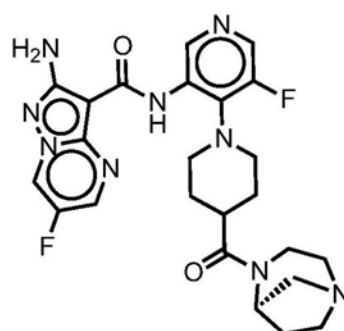


I-G-67

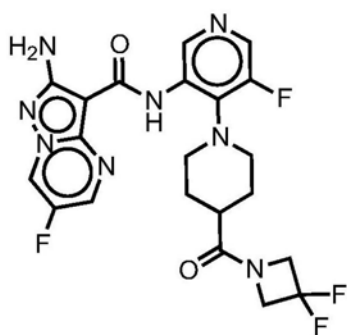
I-G-68



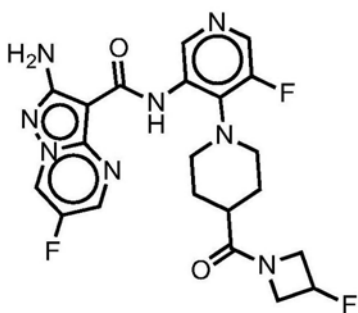
I-G-69



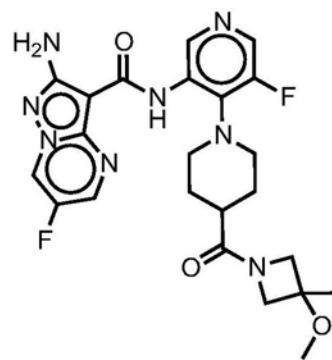
I-G-70



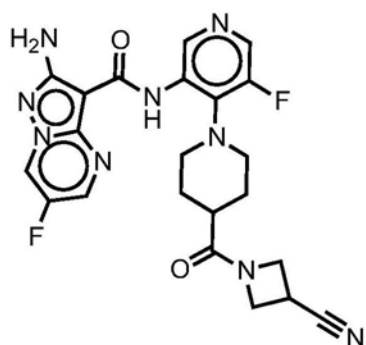
I-G-71



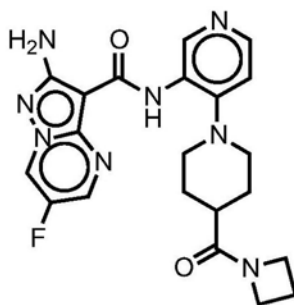
I-G-72



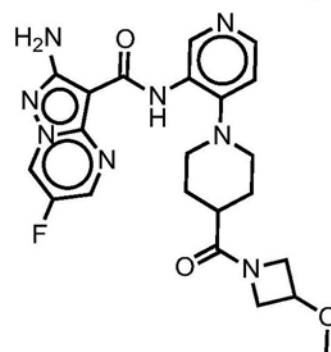
I-G-73



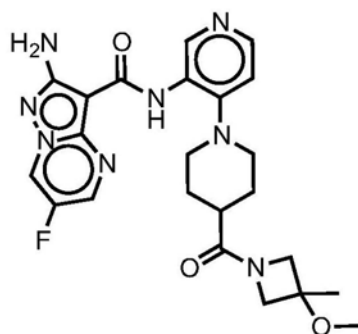
I-G-74



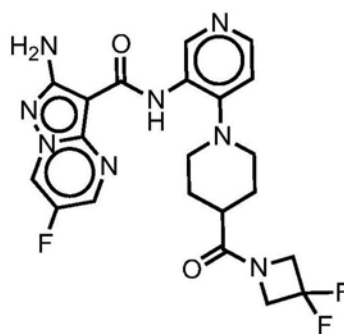
I-G-75



I-G-76

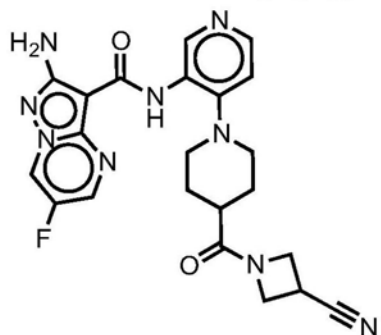


I-G-77

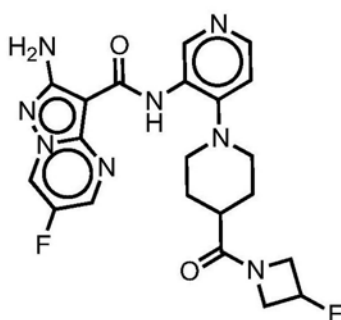


I-G-78

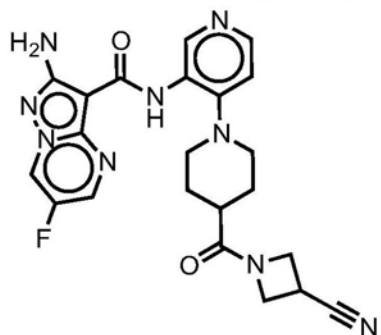
I-G-79



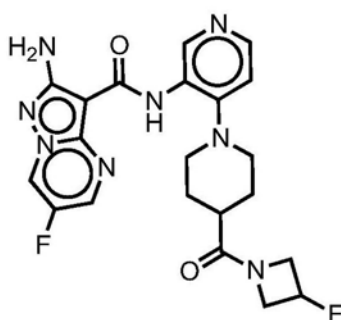
I-G-80



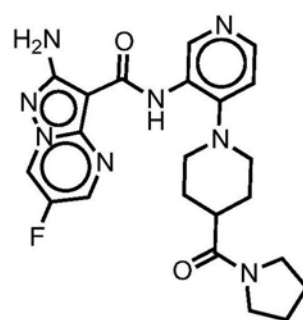
I-G-81

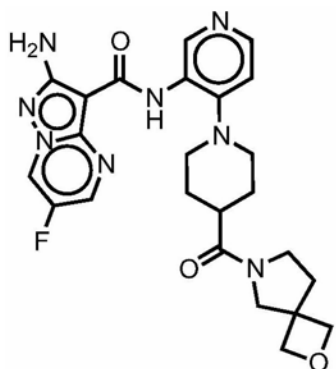


I-G-82

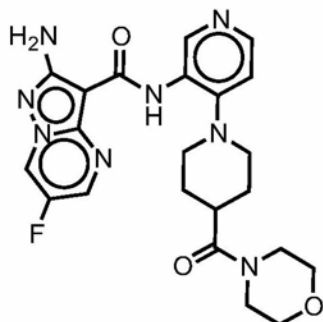


I-G-83

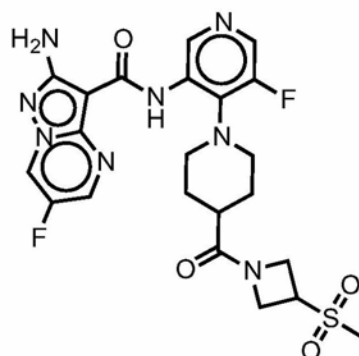




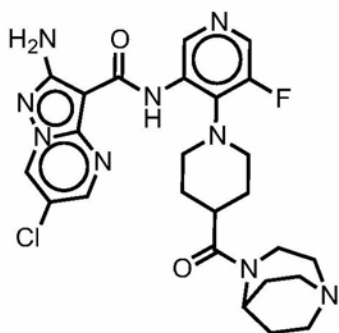
I-G-84



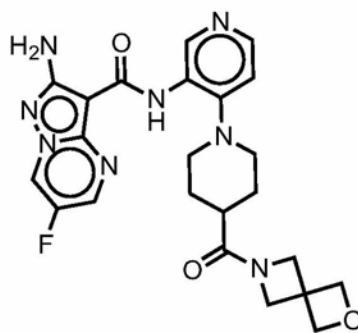
I-G-85



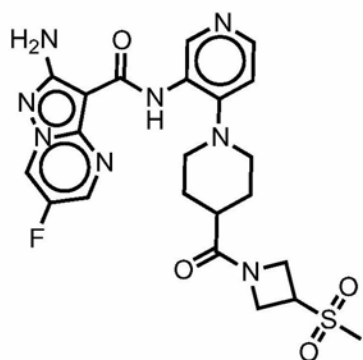
I-G-86



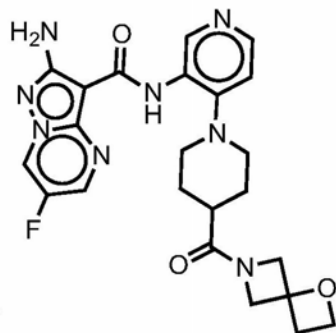
I-G-87



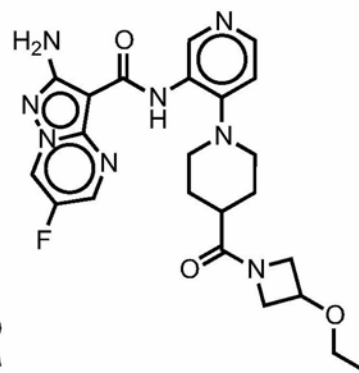
I-G-88



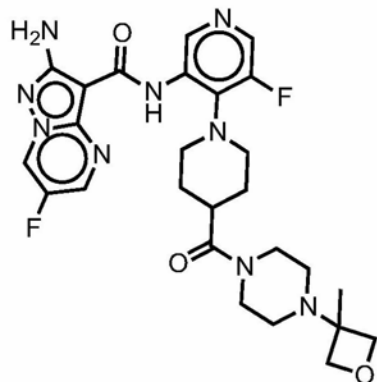
I-G-89



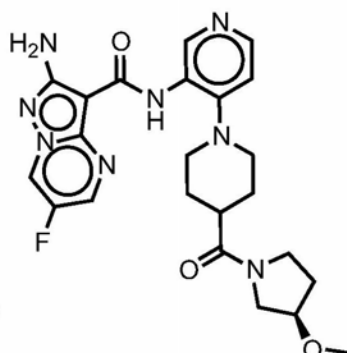
I-G-90



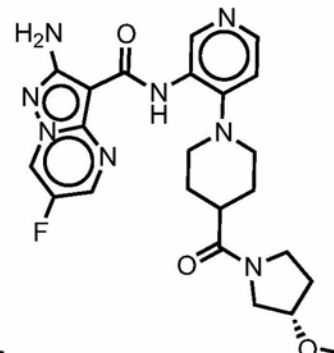
I-G-91



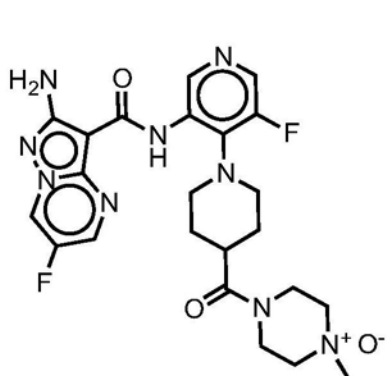
I-G-92



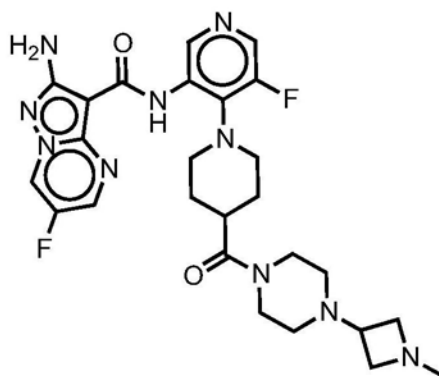
I-G-93



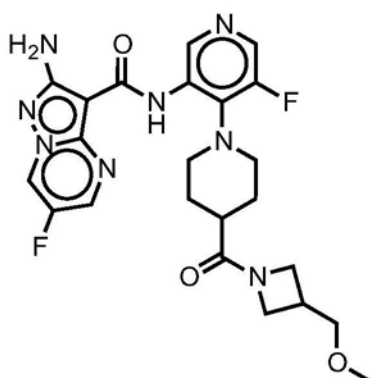
I-G-94



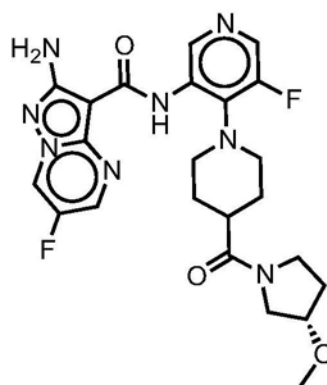
I-G-95



I-G-96



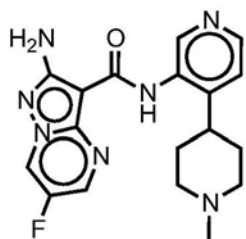
I-G-98



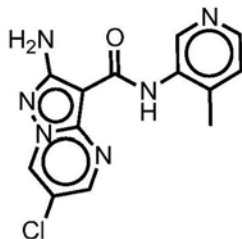
和 I-G-99,

以上化合物的药学上可接受的盐。

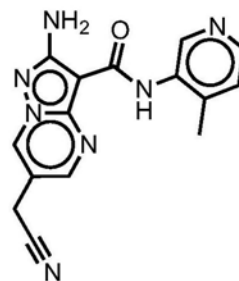
33. 根据权利要求1-20任一项的用途,其中所述式I的化合物或其药学上可接受的盐独立地选自:



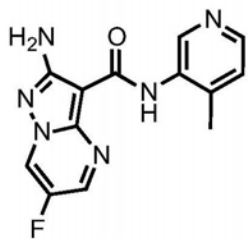
I-C-1



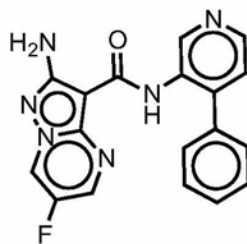
I-C-2



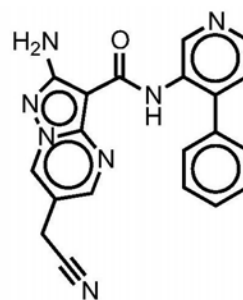
I-C-3



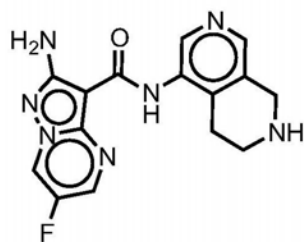
I-C-4



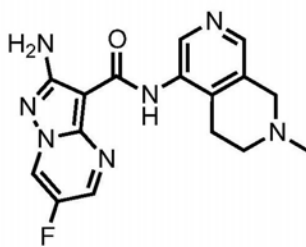
I-C-5



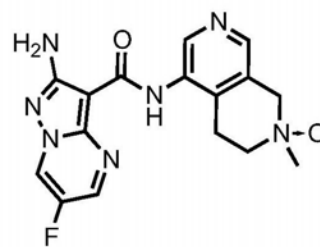
I-C-6



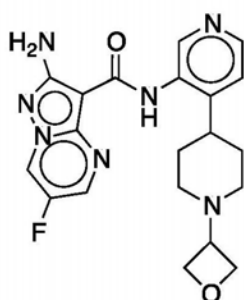
I-C-7



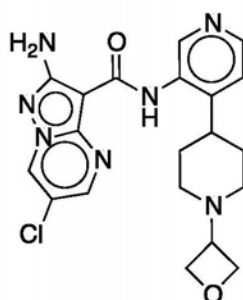
I-C-8



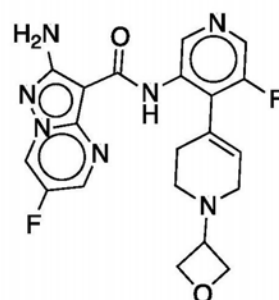
I-C-9 .



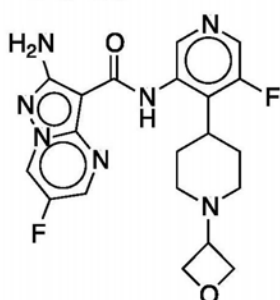
I-C-10



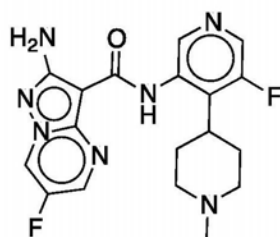
I-C-11



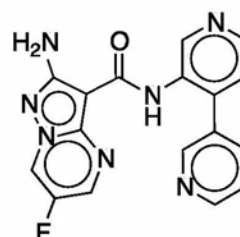
I-C-12



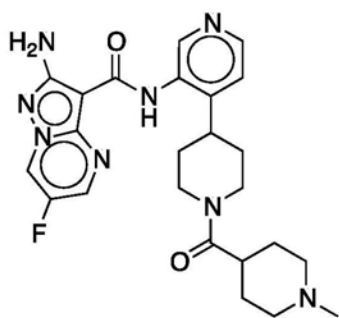
I-C-13



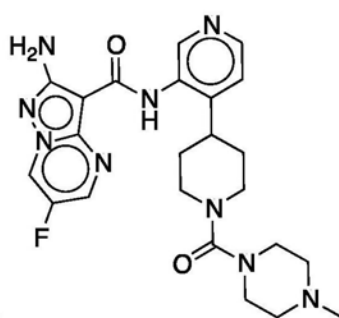
I-C-14



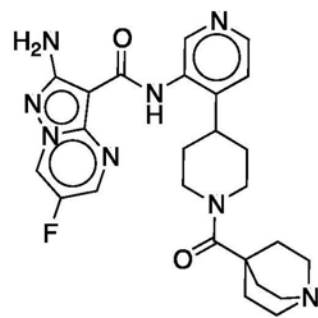
I-C-15



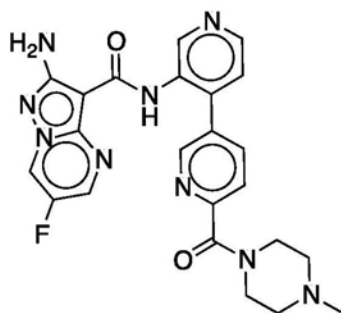
I-C-16



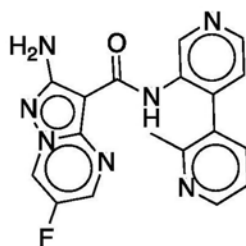
I-C-17



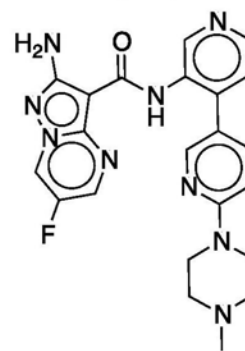
I-C-18



I-C-19



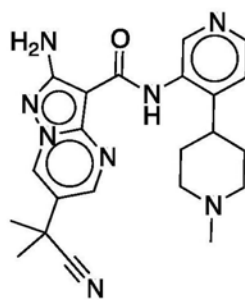
I-C-20



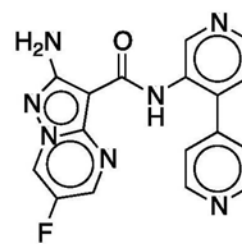
I-C-21



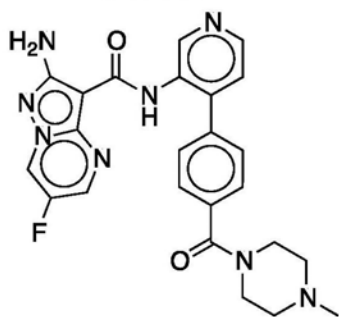
I-C-22



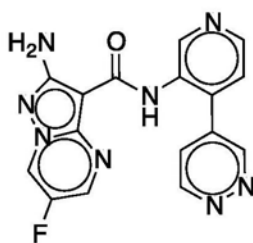
I-C-23



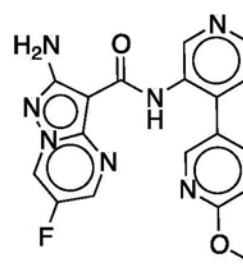
I-C-24



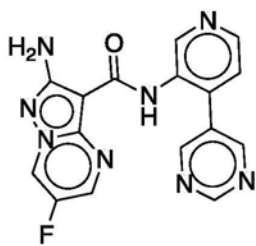
I-C-25



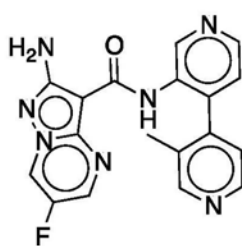
I-C-26



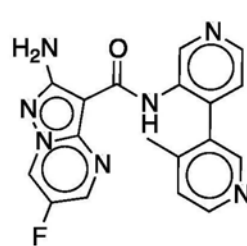
I-C-27



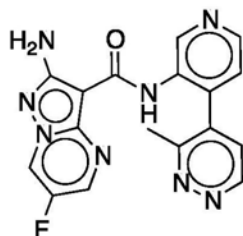
I-C-28



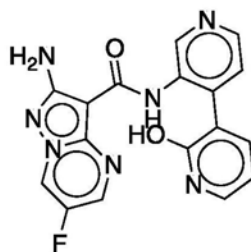
I-C-29



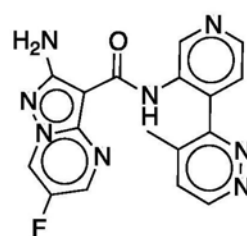
I-C-30



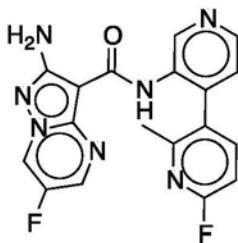
I-C-31



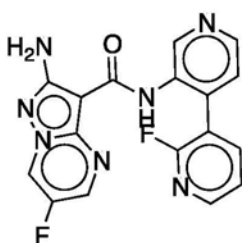
I-C-32



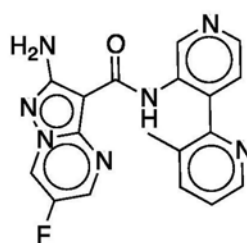
I-C-33



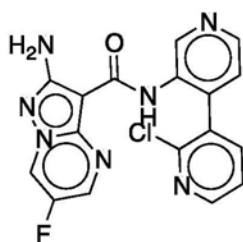
I-C-34



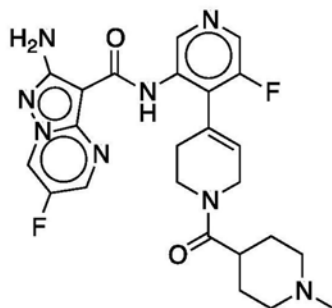
I-C-35



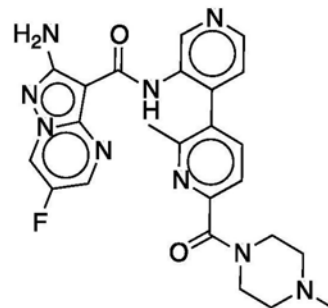
I-C-36



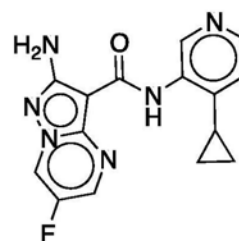
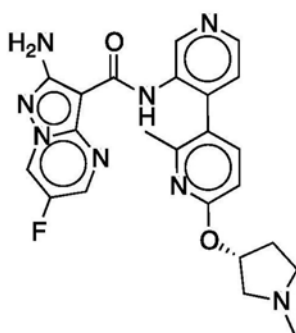
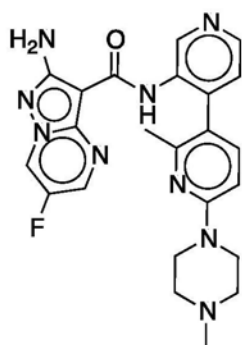
I-C-37



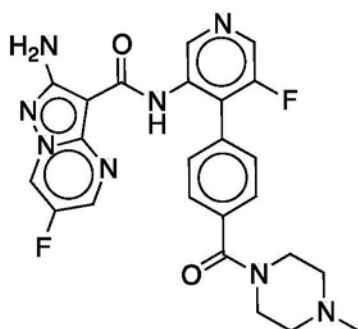
I-C-38



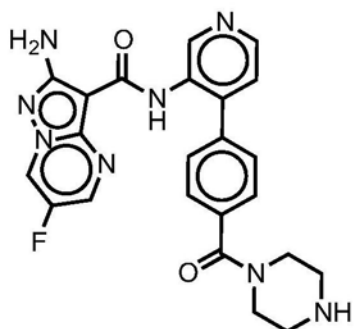
I-C-39



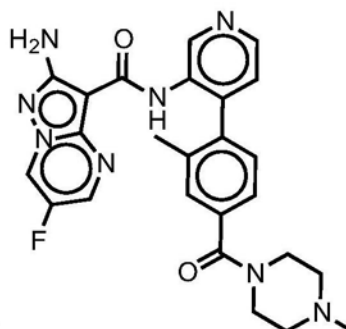
I-C-40



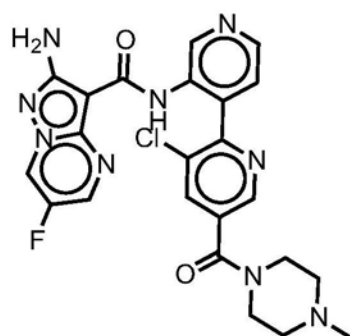
I-C-41



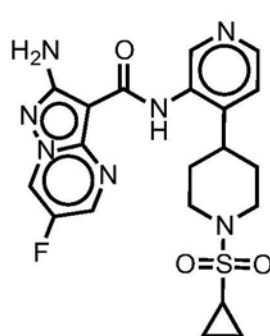
I-C-42



I-C-43

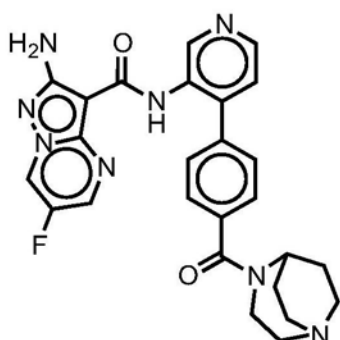


I-C-44

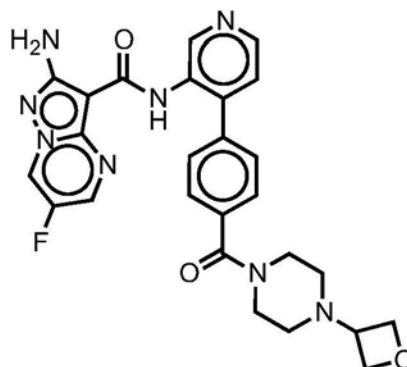


I-C-45

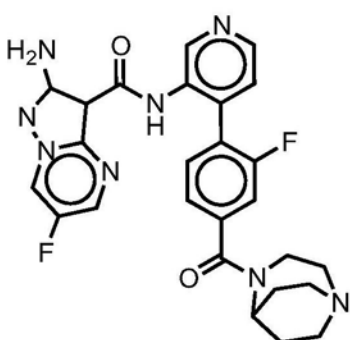
I-C-46



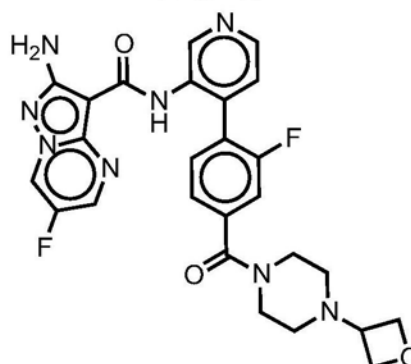
I-C-47



I-C-48

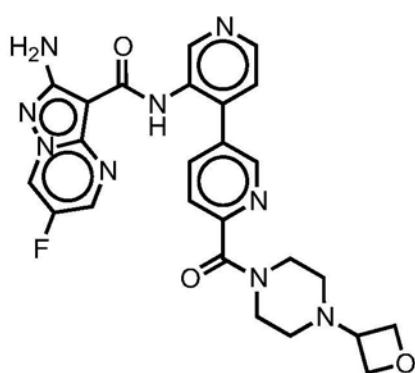


I-C-49

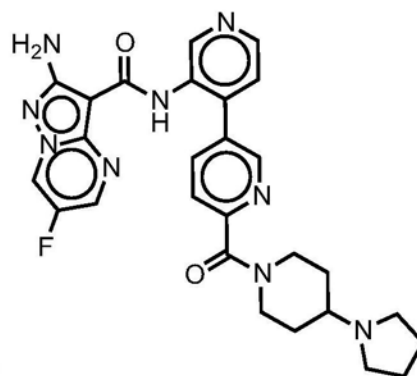


I-C-50

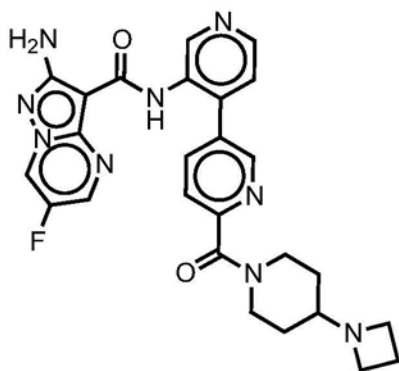
I-C-51



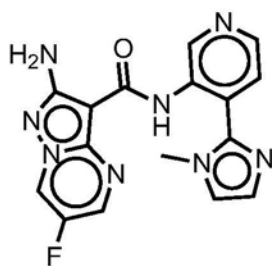
I-C-52



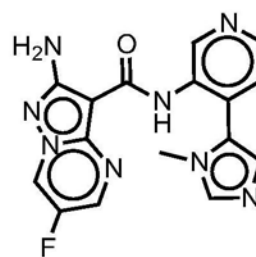
I-C-53



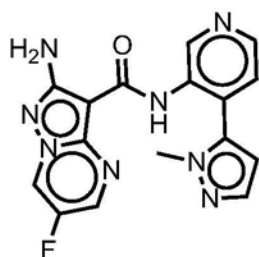
I-C-54



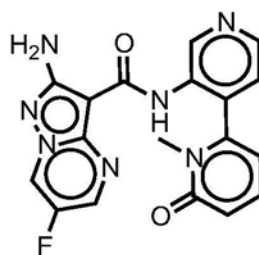
I-C-55



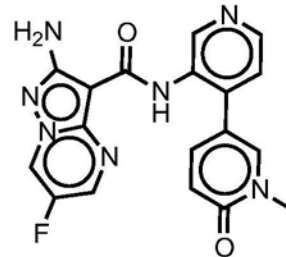
I-C-56



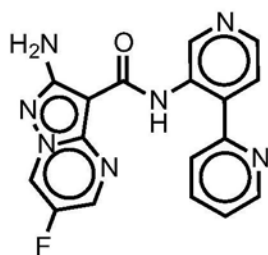
I-C-57



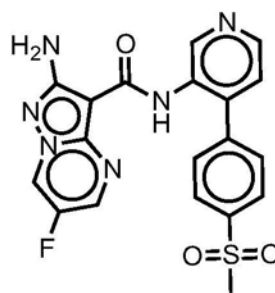
I-C-58



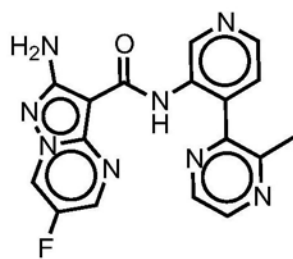
I-C-59



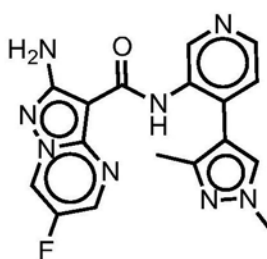
I-C-60



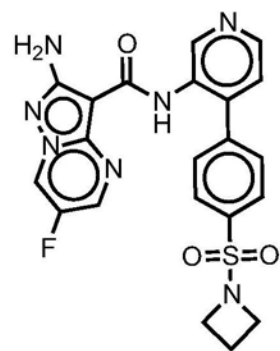
I-C-61



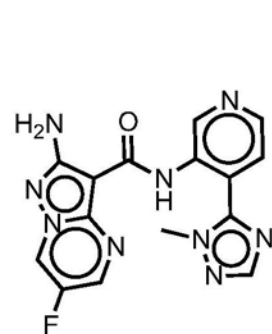
I-C-62



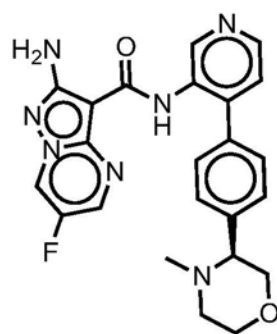
I-C-63



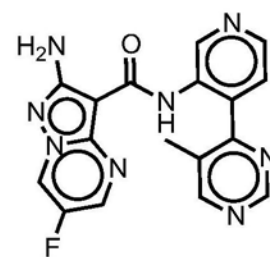
I-C-64



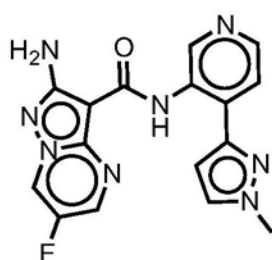
I-C-65



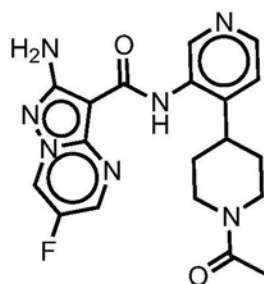
I-C-66



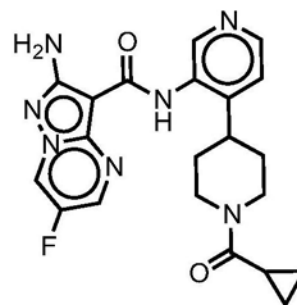
I-C-67



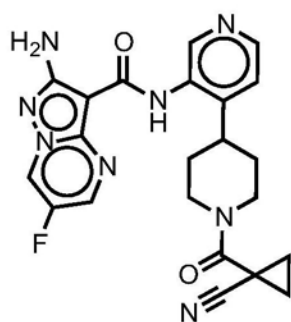
I-C-68



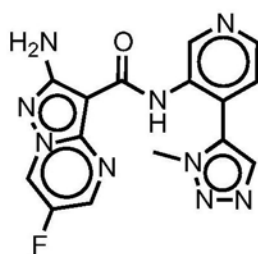
I-C-69



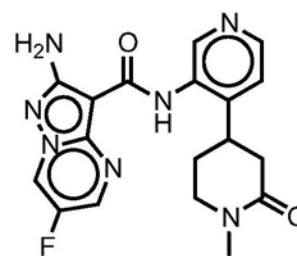
I-C-70



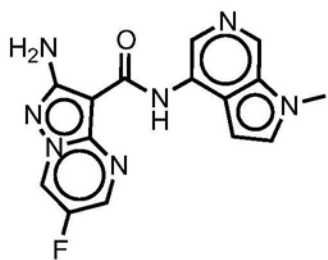
I-C-71



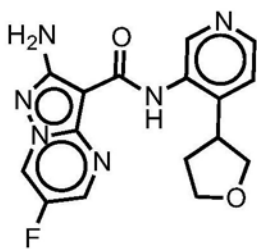
I-C-72



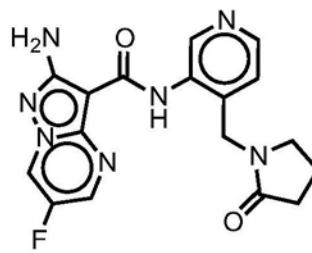
I-C-73



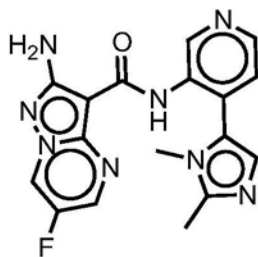
I-C-74



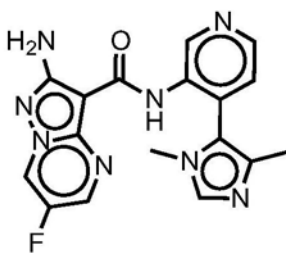
I-C-75



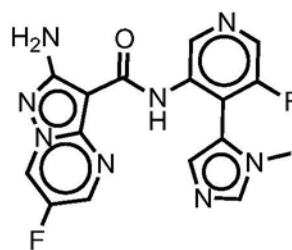
I-C-76



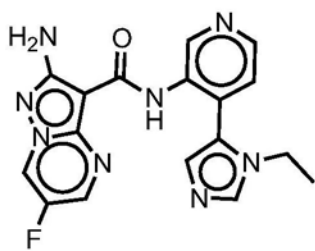
I-C-77



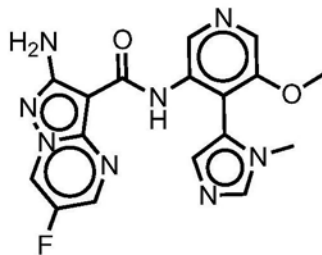
I-C-78



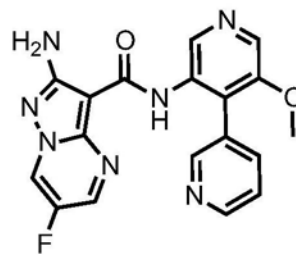
I-C-79



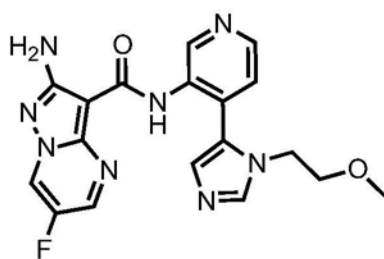
I-C-80



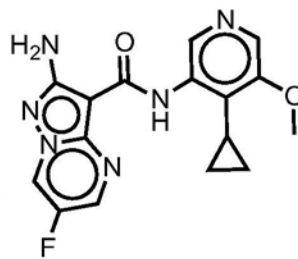
I-C-81



I-C-82



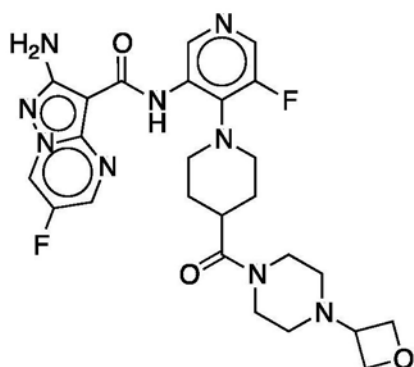
I-C-83



和 I-C-84, 或

以上化合物的药学上可接受的盐。

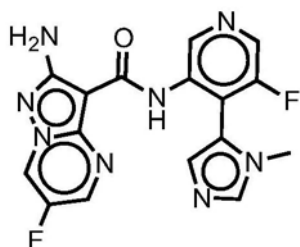
34. 根据权利要求1-20任一项的用途, 其中所述式I的化合物或其药学上可接受的盐是:



I-G-32

或其药学上可接受的盐。

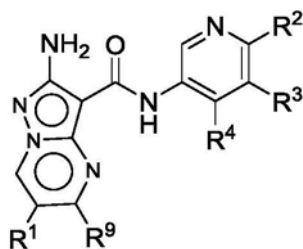
35. 根据权利要求1-20任一项的用途, 其中所述式I的化合物或其药学上可接受的盐是:



I-C-79,

或其药学上可接受的盐。

36. 组合制剂, 它包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,



I

其中,

R^1 独立地选自 $-C(J^1)_2CN$ 、卤素、 $-(L)_k-W$ 或M;

R^9 独立地选自H、 $-C(J^1)_2CN$ 、卤素、 $-(L)_k-W$ 或M;

J^1 独立地选自H或 C_{1-2} 烷基; 或

2次出现的 J^1 与它们所连接的碳原子一起形成3-4元碳环;

k是0或1;

M和L是 C_{1-8} 脂族基团, 其中至多3个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代, M和L各自任选地被0-3次出现的 J^{LM} 取代;

J^{LM} 独立地选自卤素、 $-CN$ 或 C_{1-4} 脂族链, 其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代;

W独立地选自具有0-3个选自氧、氮和硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族

的单环;或具有0-5个选自氧、氮和硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族的双环;其中W任选地被0-5次出现的J^W取代;

J^W独立地选自-CN、卤素、-CF₃;C₁₋₄脂族基团,其中至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代;或具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-6元非芳族环;

R²独立地选自H;卤素;-CN;NH₂;任选地被0-3次出现的氟取代的C₁₋₂烷基;或C₁₋₃脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n替代;

R³独立地选自H;卤素;任选地被1-3次出现的卤素取代的C₁₋₄烷基;C₃₋₄环烷基;3-4元杂环基;-CN;或C₁₋₃脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n替代;

R⁴独立地选自Q¹或C₁₋₁₀脂族链,其中所述脂族链的至多4个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代;R⁴各自任选地被0-5次出现的J^Q取代;或

R³和R⁴与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的5-6元芳族或非芳族环;由R³和R⁴形成的环任选地被0-3次出现的J²取代;

Q¹独立地选自3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族的单环,该3-7元环具有0-3个选自氧、氮和硫的杂原子;或具有0-5个选自氧、氮和硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族的双环;

J²独立地选自C₁₋₆脂族基团、=O、卤素或→O;

J^Q独立地选自-CN;卤素;=O;Q²;或C₁₋₈脂族链,其中所述脂族链的至多3个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代;每次出现的J^Q任选地被0-3次出现的J^R取代;或

同一原子上2次出现的J^Q与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-6元环;其中由2次出现的J^Q形成的环任选地被0-3次出现的J^X取代;或

2次出现的J^Q与Q¹一起形成6-10元饱和或部分不饱和的桥连环系;

Q²独立地选自具有0-3个选自氧、氮和硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族的单环;或具有0-5个选自氧、氮和硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族的双环;

J^R独立地选自-CN;卤素;=O;→O;Q³;或C₁₋₆脂族链,其中所述脂族链的至多3个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代;J^R各自任选地被0-3次出现的J^T取代;或

同一原子上2次出现的J^R与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-6元环;其中由2次出现的J^R形成的环任选地被0-3次出现的J^X取代;或

2次出现的J^R与Q²一起形成6-10元饱和或部分不饱和的桥连环系;

Q³独立地是具有0-3个选自氧、氮和硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族的单环;或具有0-5个选自氧、氮和硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族的双环;

J^X独立地选自-CN;=O;卤素;或C₁₋₄脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代;

J^T独立地选自卤素;-CN;→O;=O;-OH;C₁₋₆脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代;或具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-6元非芳族环;每次出现的J^T任选地被0-3次出现的J^M取代;或

同一原子上2次出现的J^T与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮和硫的杂原子的3-6元环;或

2次出现的 J^T 与 Q^3 一起形成6-10元饱和或部分不饱和的桥连环系；

J^M 独立地选自卤素或 C_{1-6} 脂族基团；

n 是0、1或2；且

R 独立地选自H或 C_{1-4} 脂族基团，以及

DNA损伤剂，其中所述式I的化合物或药学上可接受的盐与所述的DNA损伤剂被配制在单一剂型或单独剂型中。

37. 根据权利要求36的组合制剂，其中所述的DNA损伤剂是铂化剂、TopoI抑制剂、TopoII抑制剂、抗代谢物、烷化剂、烷基磺酸酯、抗生素、放射疗法和电离辐射中的一种或多种。

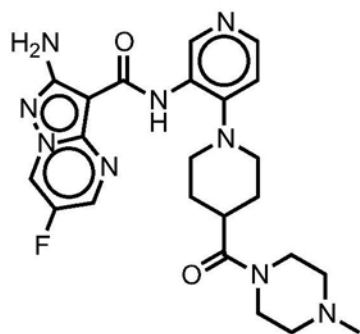
38. 根据权利要求36的组合制剂，其中所述的DNA损伤剂是顺铂、奥沙利铂、卡铂、奈达铂、洛铂、四硝酸三铂、吡铂、沙铂、ProLindac、Aroplatin、托泊替康、伊立替康/SN38、鲁比替康、贝洛替康、依托泊苷、柔红霉素、多柔比星、阿柔比星、表柔比星、伊达比星、氨柔比星、吡柔比星、戊柔比星、佐柔比星、替尼泊苷、氨蝶呤、甲氨蝶呤、培美曲塞、雷替曲塞、喷司他丁、克拉屈滨、氟达拉滨、硫鸟嘌呤、巯嘌呤、氟尿嘧啶、卡培他滨、替加氟、卡莫氟、氟尿苷、阿糖胞苷、吉西他滨、阿扎胞苷、羟基脲、氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、曲洛磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑、泼尼莫司汀、苯达莫司汀、乌拉莫司汀、雌莫司汀、卡莫司汀、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、苏消安、卡波醌、噻替哌、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、博来霉素、丝裂霉素或普卡霉素。

39. 根据权利要求38的组合制剂，其中所述的铂化剂是顺铂、奥沙利铂、卡铂、奈达铂或沙铂。

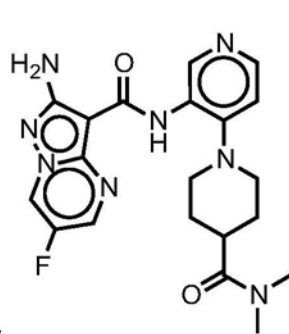
40. 根据权利要求38的组合制剂，其中所述的铂化剂是顺铂或卡铂。

41. 根据权利要求40的组合制剂，其中所述的铂化剂是顺铂。

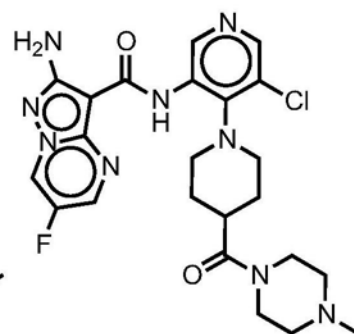
42. 根据权利要求36-41任一项的组合制剂，其中所述式I的化合物或药学上可接受的盐独立地选自：



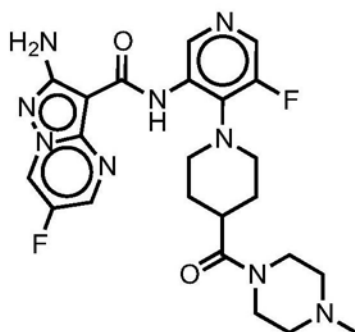
I-G-1



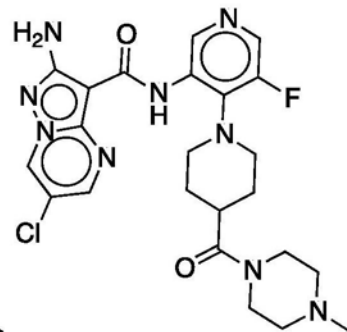
I-G-2



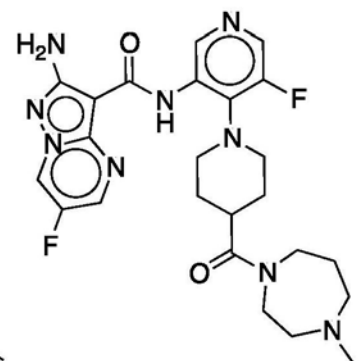
I-G-3



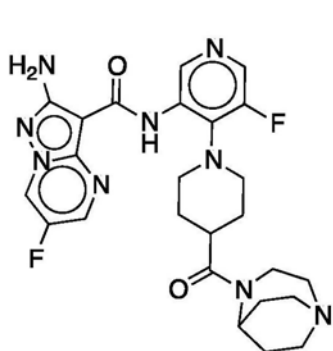
I-G-4



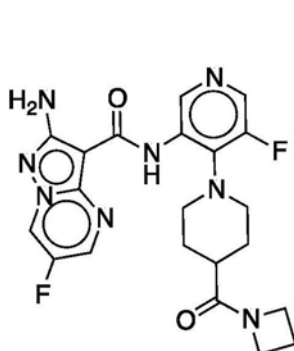
I-G-5



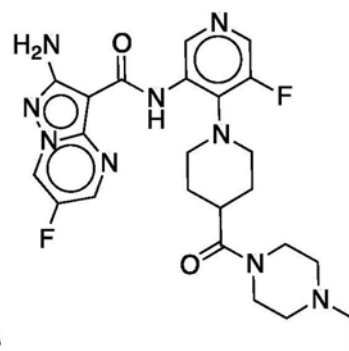
I-G-6



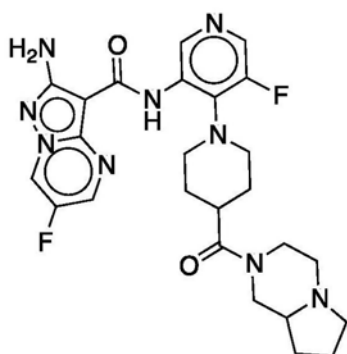
I-G-7



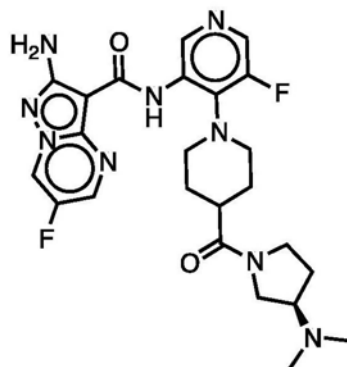
I-G-8



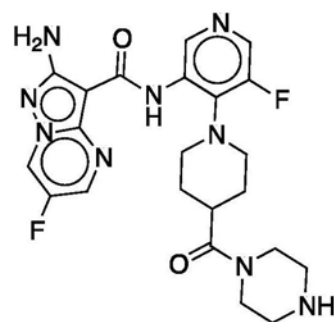
I-G-9



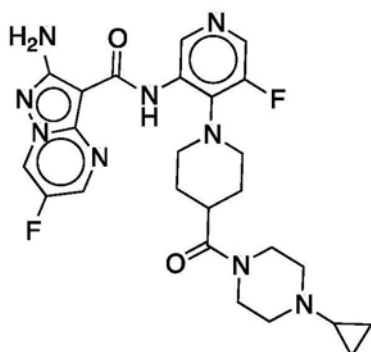
I-G-10



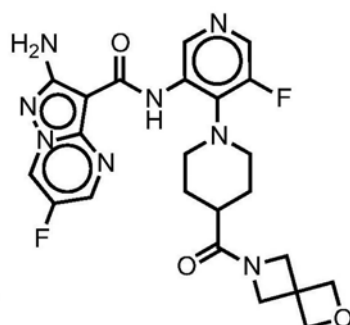
I-G-11



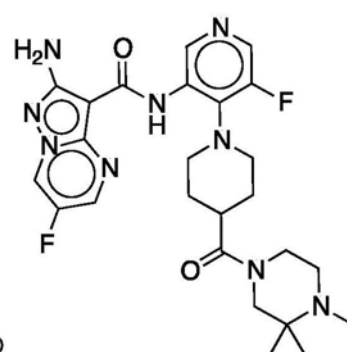
I-G-12



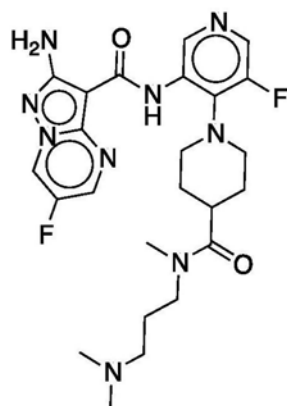
I-G-13



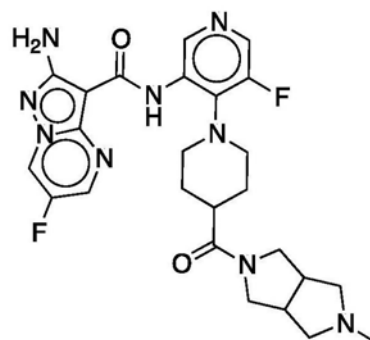
I-G-14



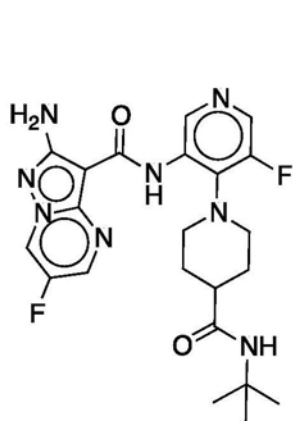
I-G-15



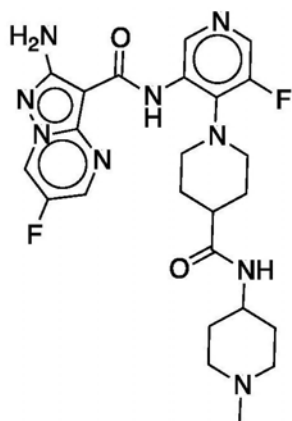
I-G-16



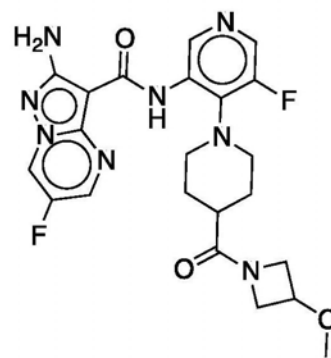
I-G-18



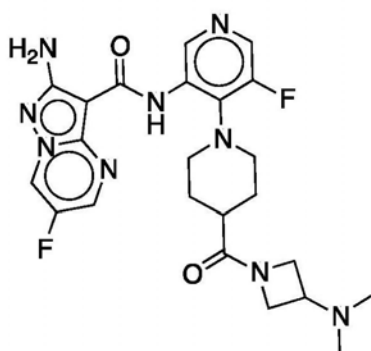
I-G-19



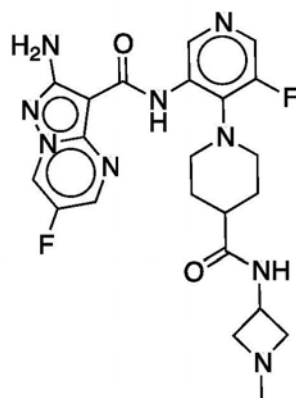
I-G-20



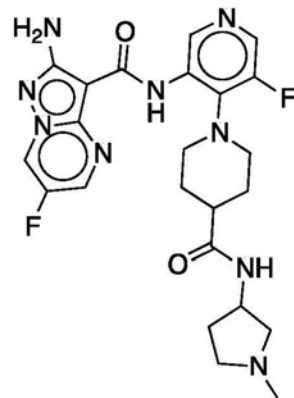
I-G-21



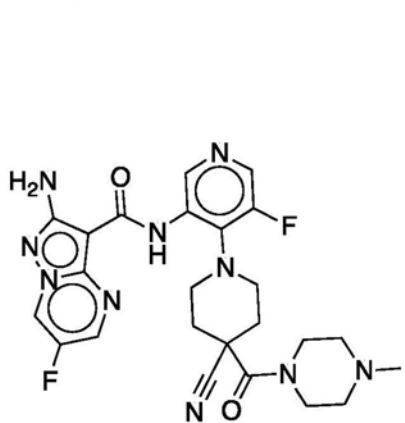
I-G-22



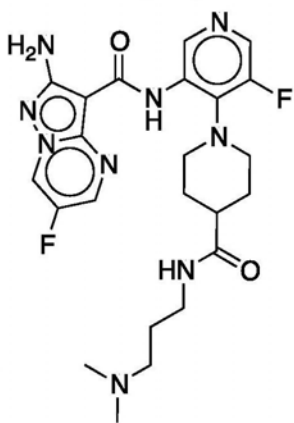
I-G-23



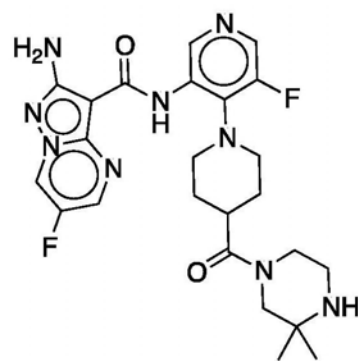
I-G-24



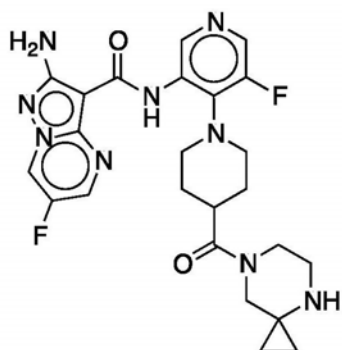
I-G-25



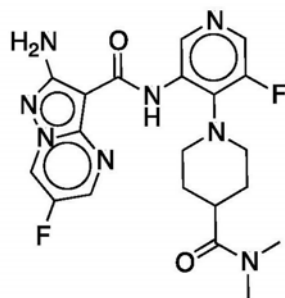
I-G-26



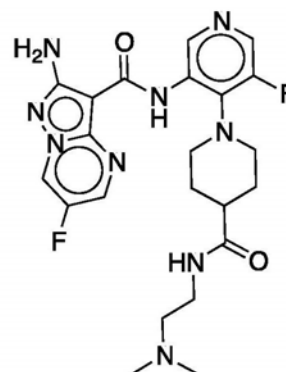
I-G-27



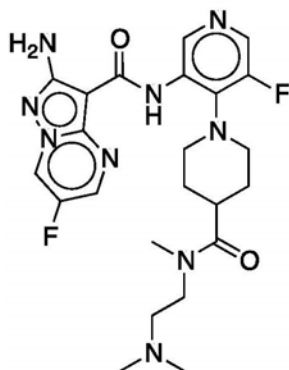
I-G-28



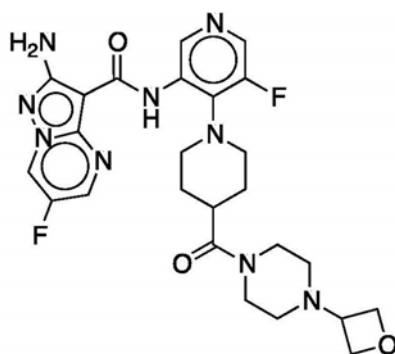
I-G-29



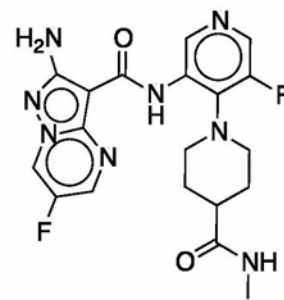
I-G-30



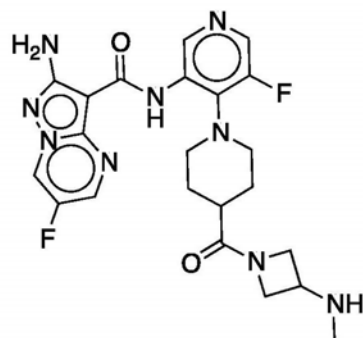
I-G-31



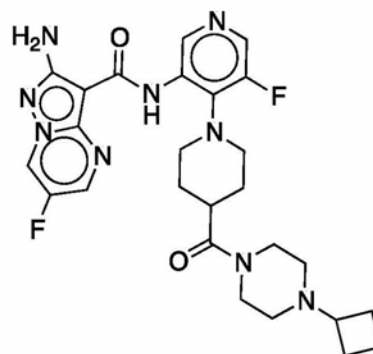
I-G-32



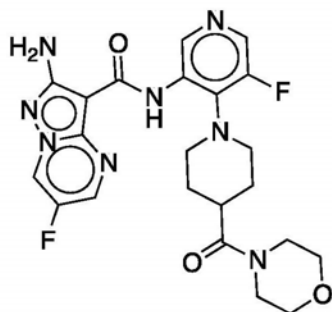
I-G-33



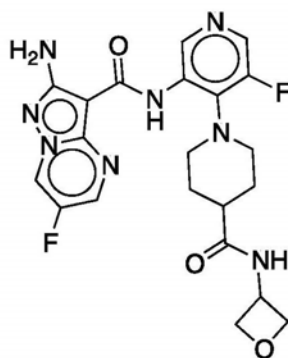
I-G-34



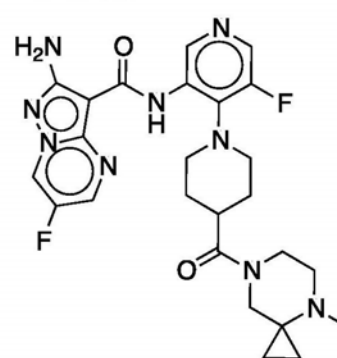
I-G-35



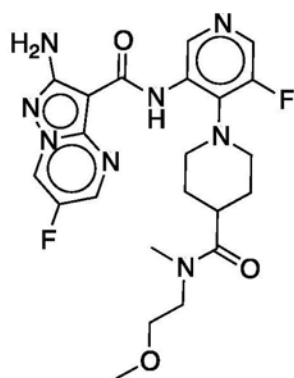
I-G-36



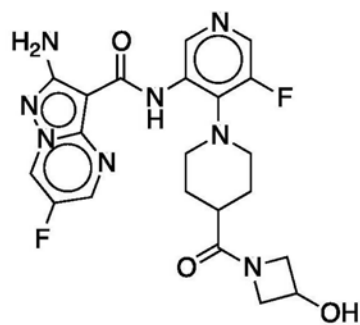
I-G-37



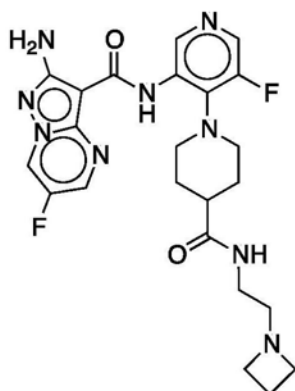
I-G-38



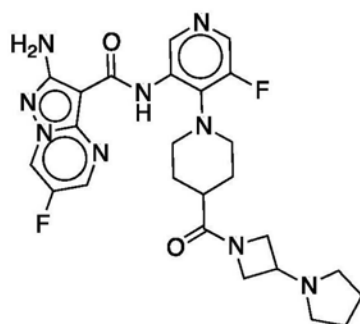
I-G-40



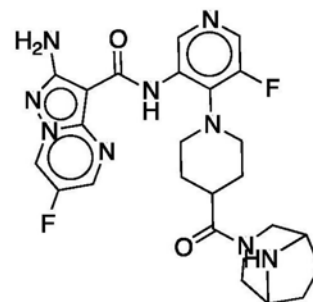
I-G-41



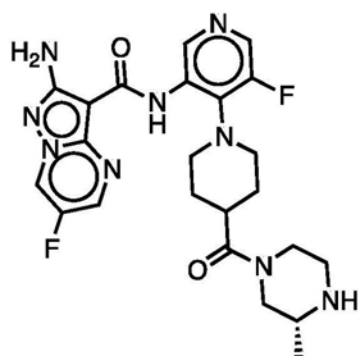
I-G-42



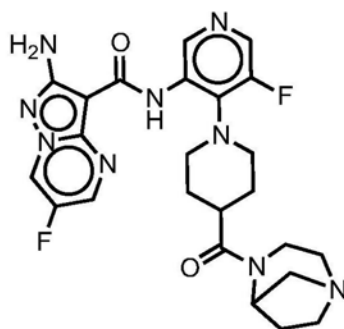
I-G-43



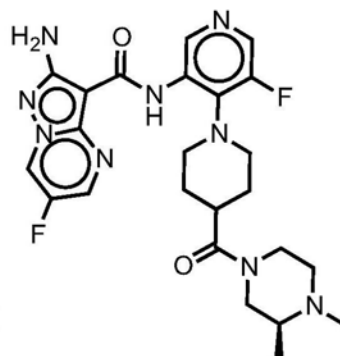
I-G-44



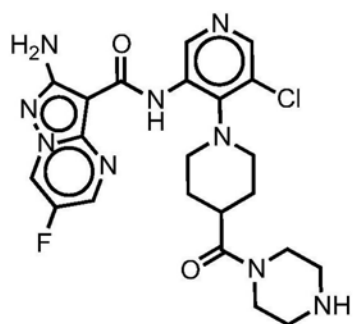
I-G-45



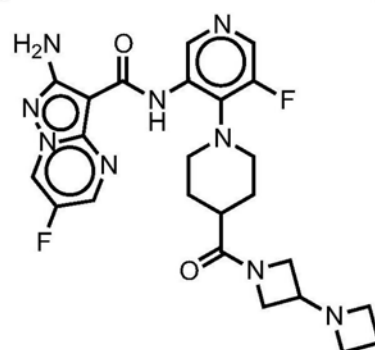
I-G-46



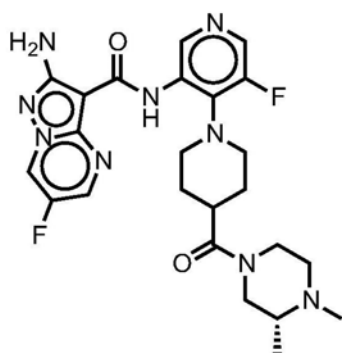
I-G-47



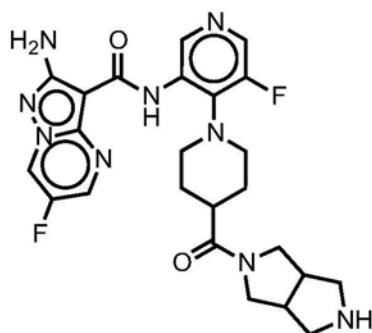
I-G-48



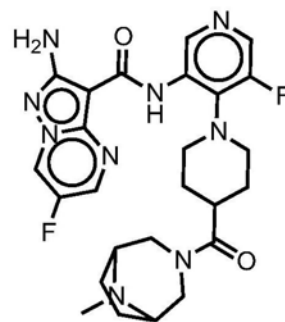
I-G-49



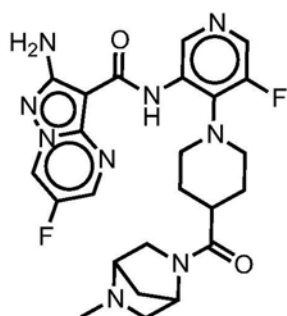
I-G-50



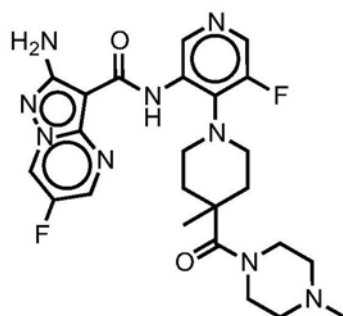
I-G-51



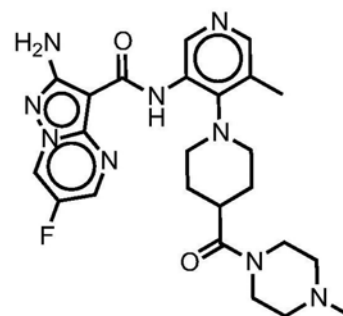
I-G-52



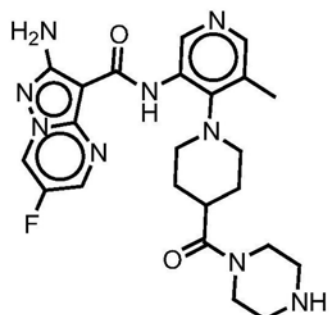
I-G-53



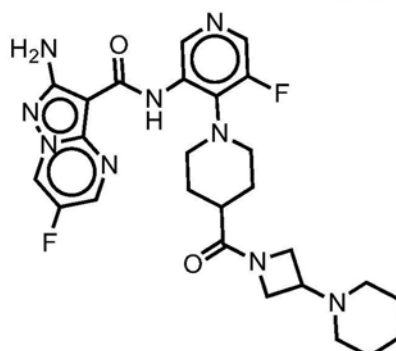
I-G-54



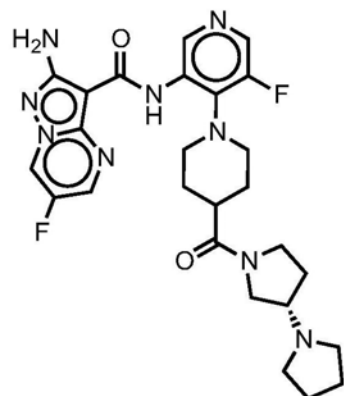
I-G-55



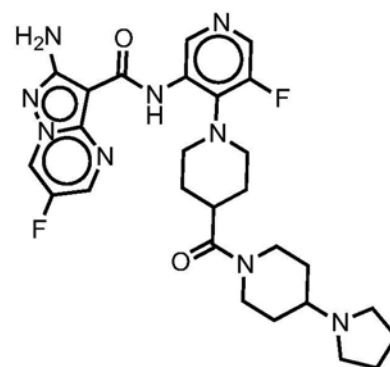
I-G-56



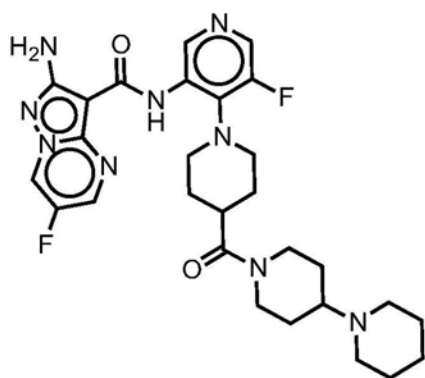
I-G-57



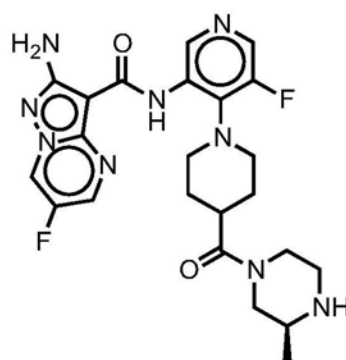
I-G-58



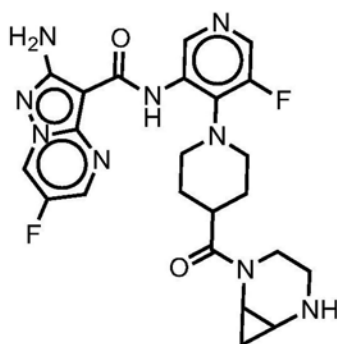
I-G-59



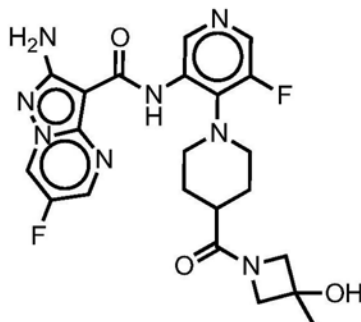
I-G-60



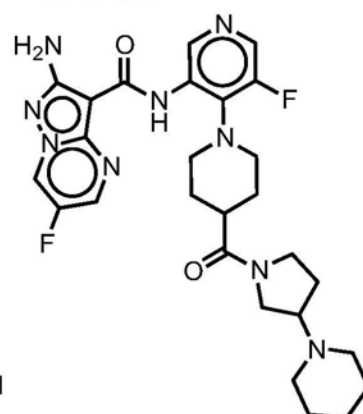
I-G-61



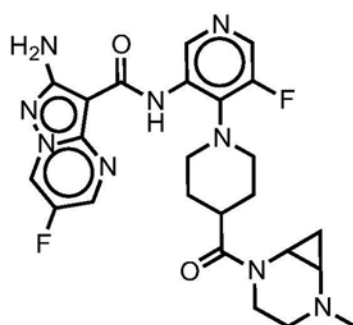
I-G-62



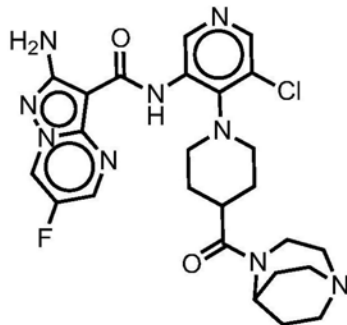
I-G-63



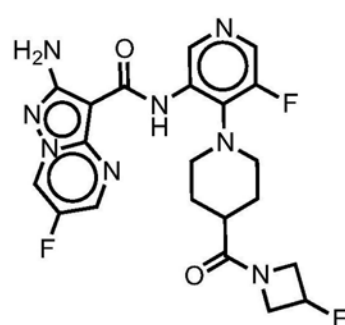
I-G-64



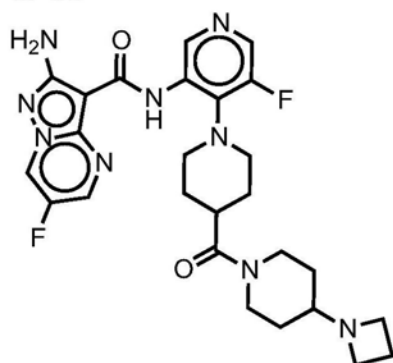
I-G-65



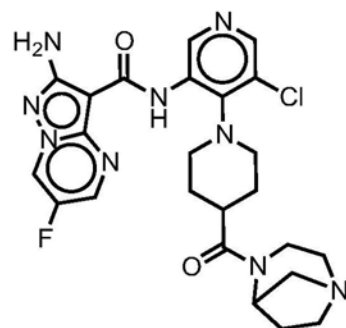
I-G-66



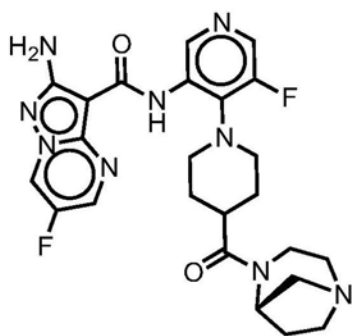
I-G-67



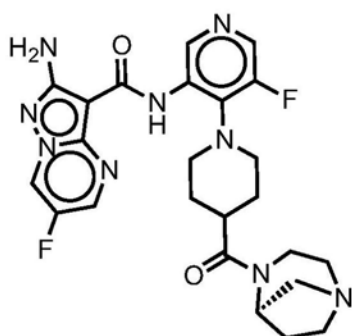
I-G-68



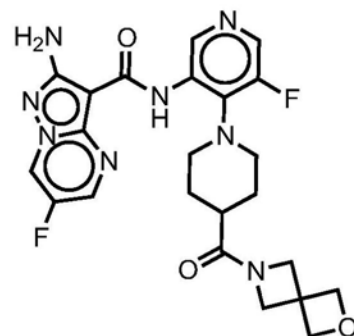
I-G-69



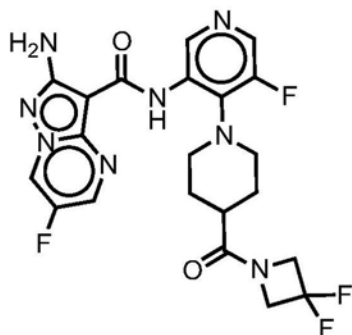
I-G-70



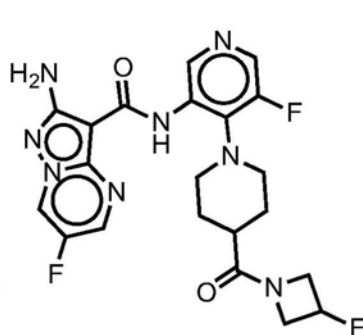
I-G-71



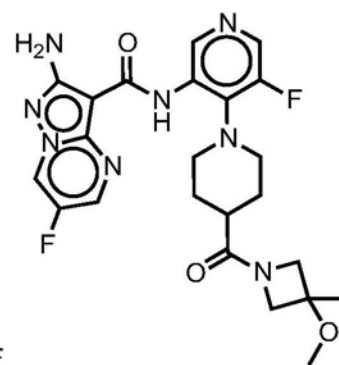
I-G-72



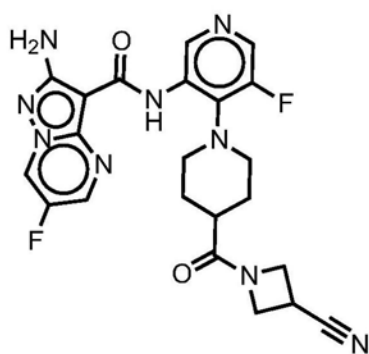
I-G-73



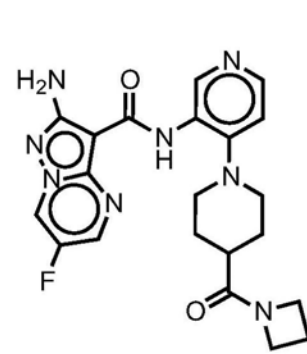
I-G-74



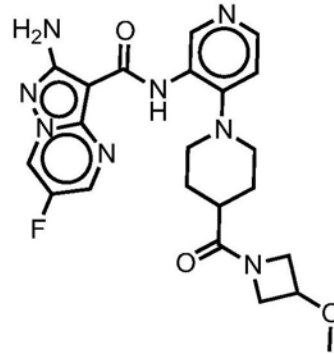
I-G-75



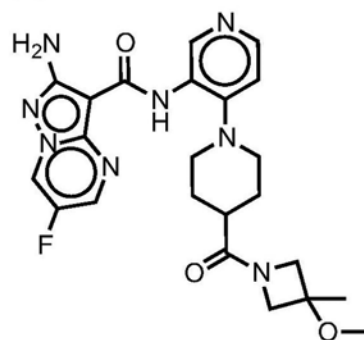
I-G-76



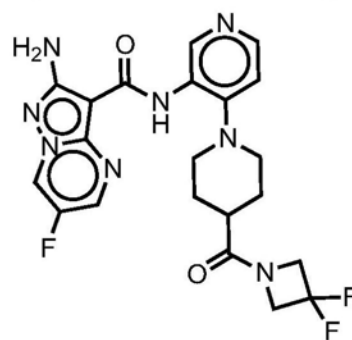
I-G-77



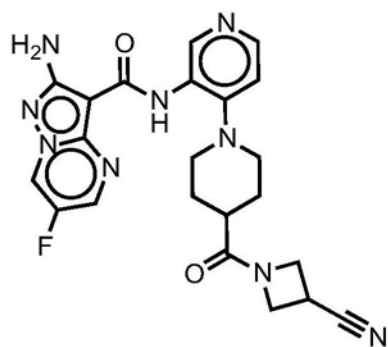
I-G-78



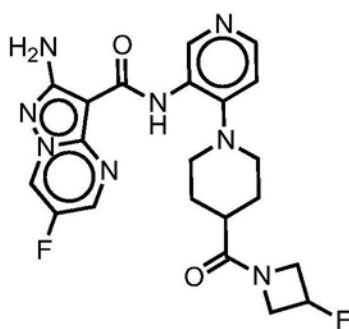
I-G-79



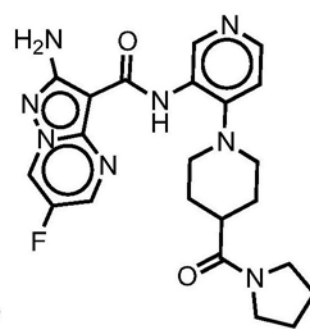
I-G-80



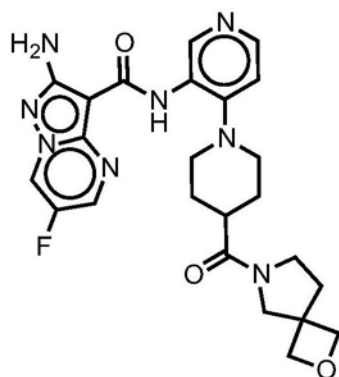
I-G-81



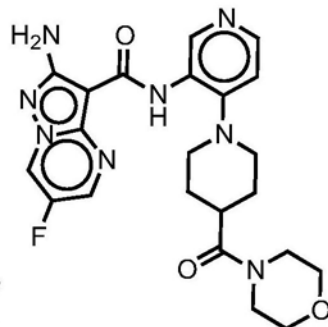
I-G-82



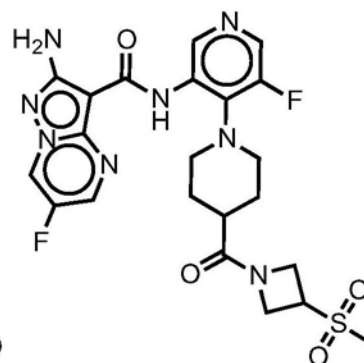
I-G-83



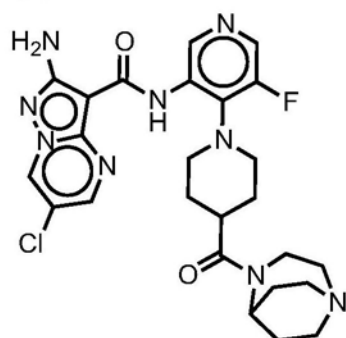
I-G-84



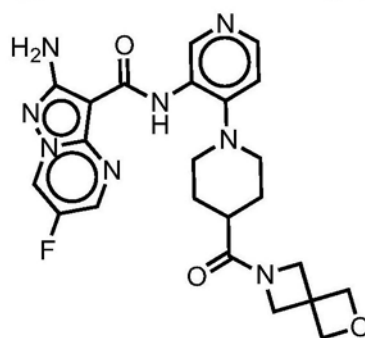
I-G-85



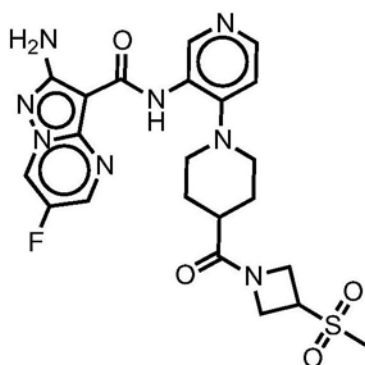
I-G-86



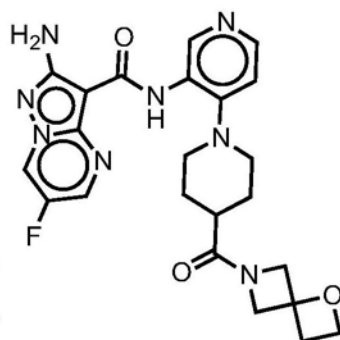
I-G-87



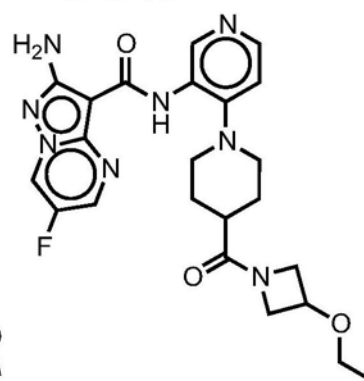
I-G-88



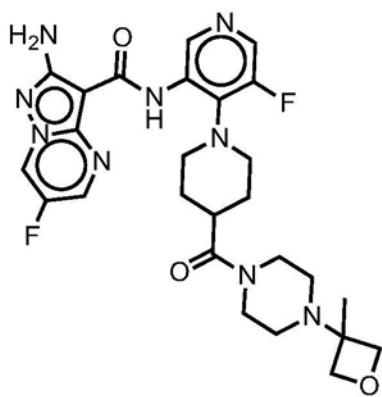
I-G-89



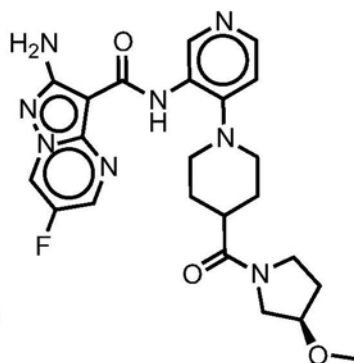
I-G-90



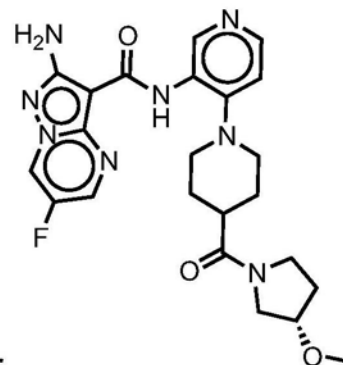
I-G-91



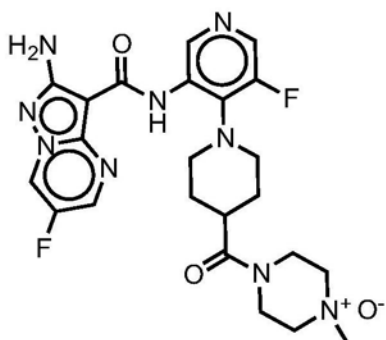
I-G-92



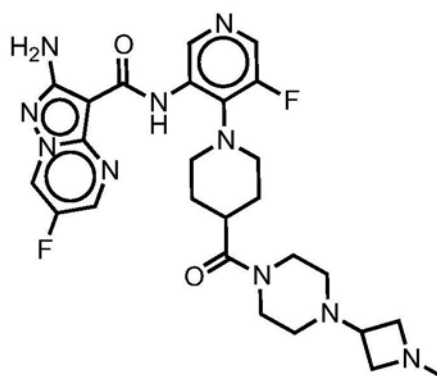
I-G-93



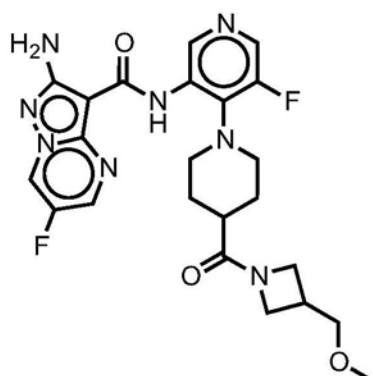
I-G-94



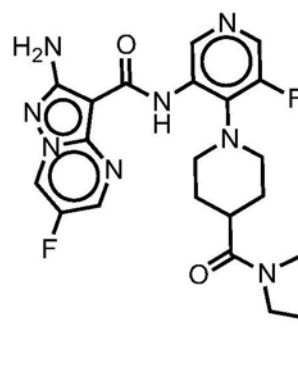
I-G-95



I-G-96



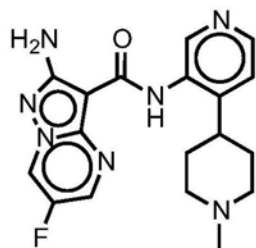
I-G-98



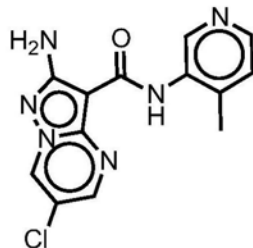
和 I-G-99,

以上化合物的药学上可接受的盐。

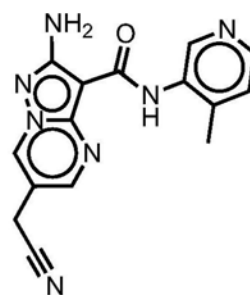
43. 根据权利要求36-41任一项的组合制剂,其中所述式I的化合物或药学上可接受的盐独立地选自:



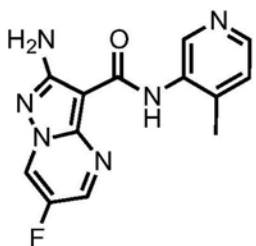
I-C-1



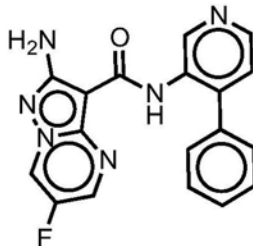
I-C-2



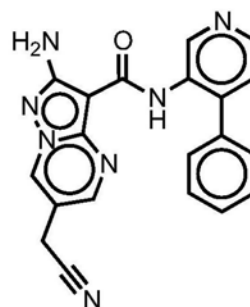
I-C-3



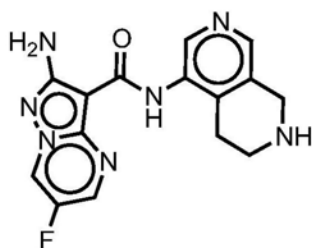
I-C-4



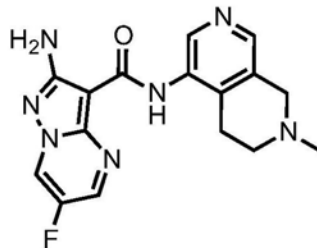
I-C-5



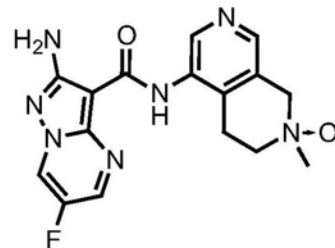
I-C-6



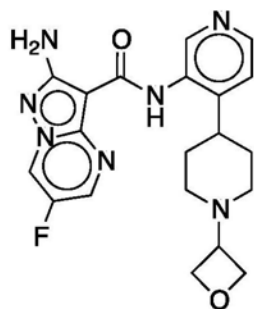
I-C-7



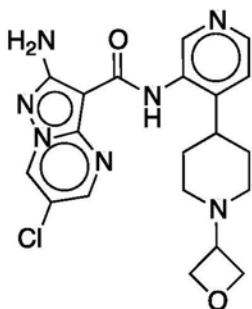
I-C-8



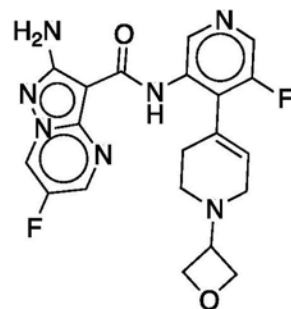
I-C-9



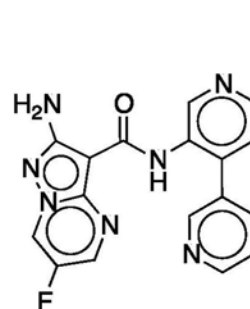
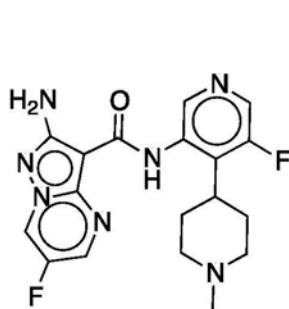
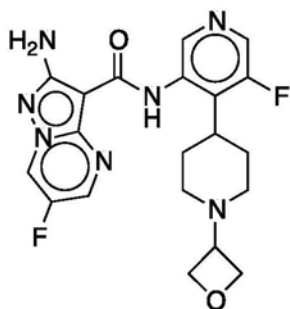
I-C-10



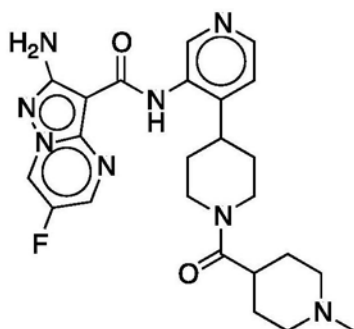
I-C-11



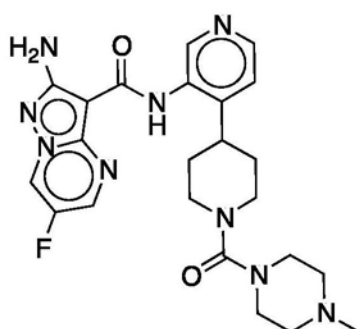
I-C-12



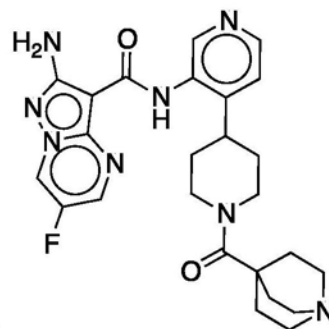
I-C-13



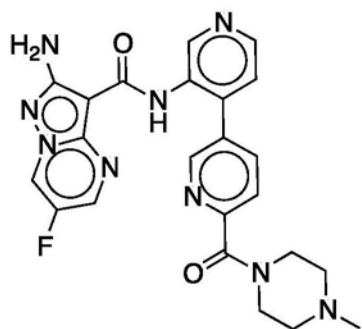
I-C-14



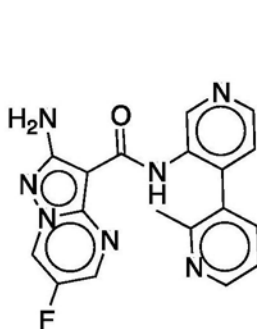
I-C-15



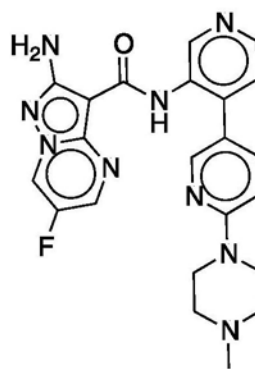
I-C-16



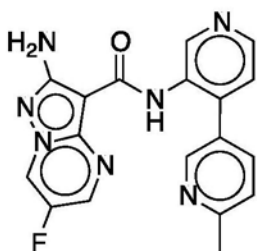
I-C-17



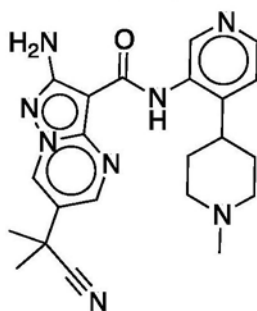
I-C-18



I-C-19



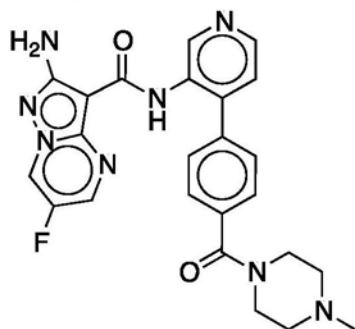
I-C-20



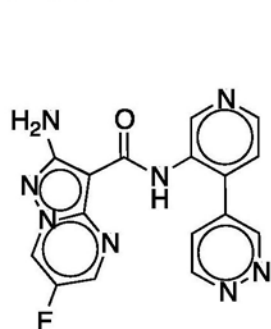
I-C-21



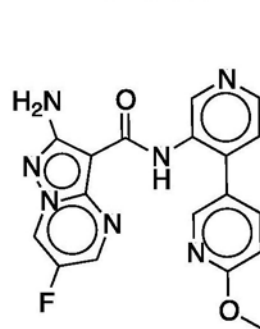
I-C-22



I-C-23



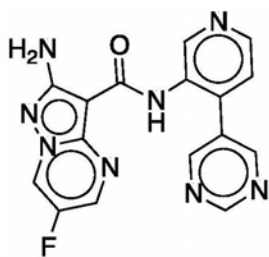
I-C-24



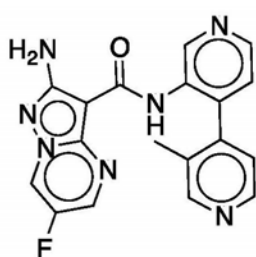
I-C-25

I-C-26

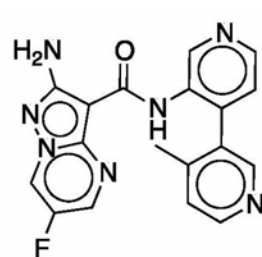
I-C-27



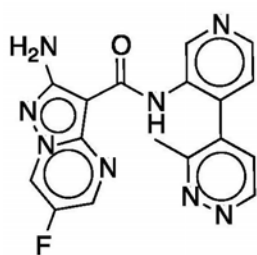
I-C-28



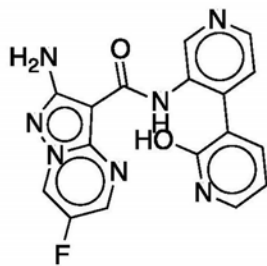
I-C-29



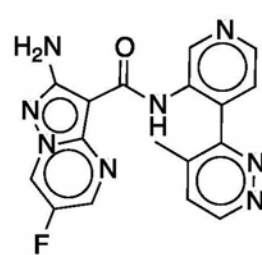
I-C-30



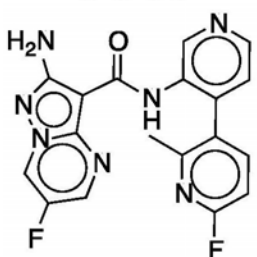
I-C-31



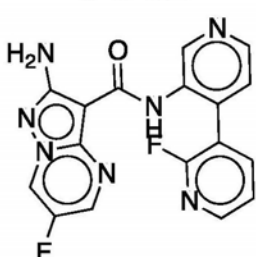
I-C-32



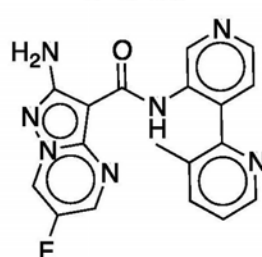
I-C-33



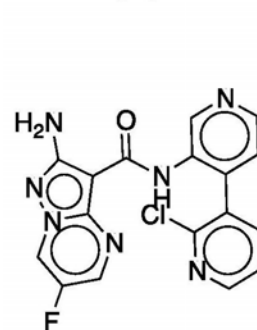
I-C-34



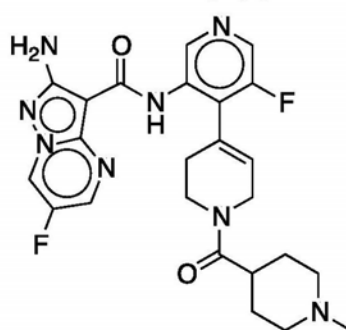
I-C-35



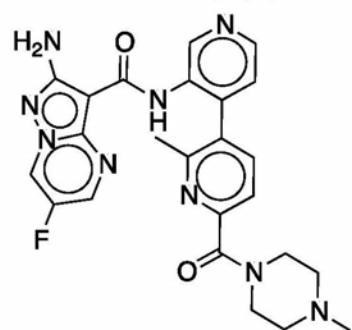
I-C-36



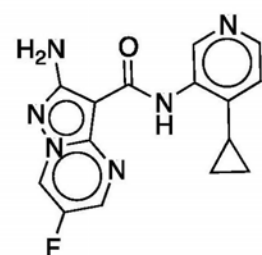
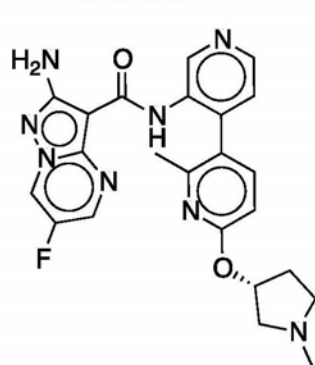
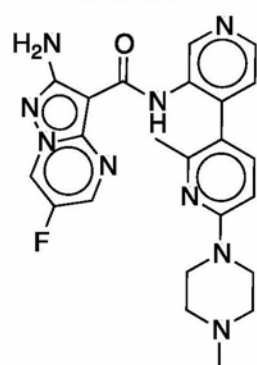
I-C-37



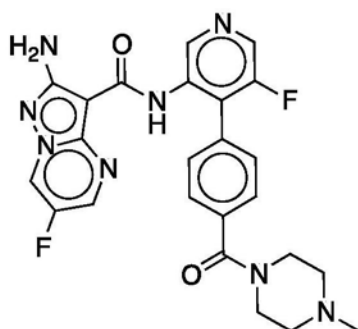
I-C-38



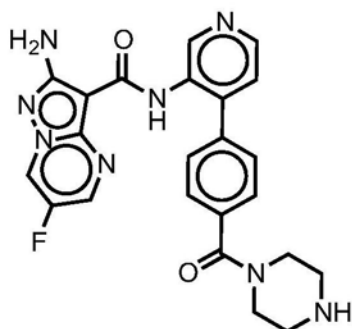
I-C-39



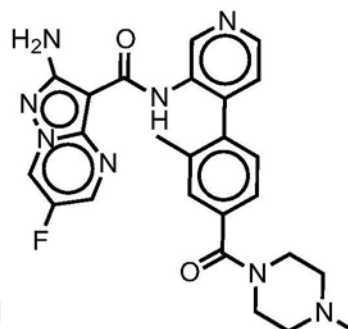
I-C-40



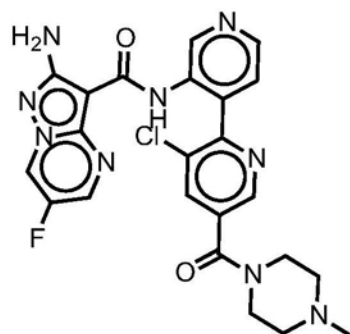
I-C-41



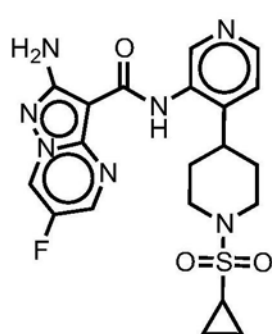
I-C-42



I-C-43

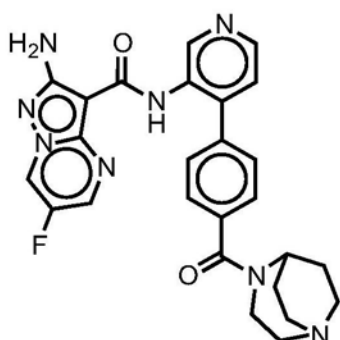


I-C-44

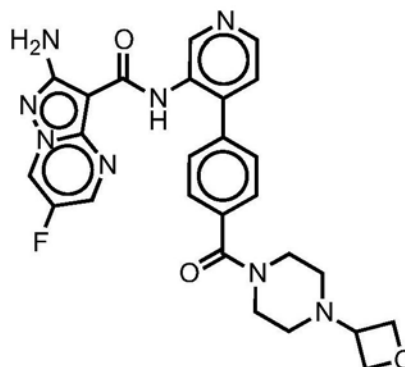


I-C-45

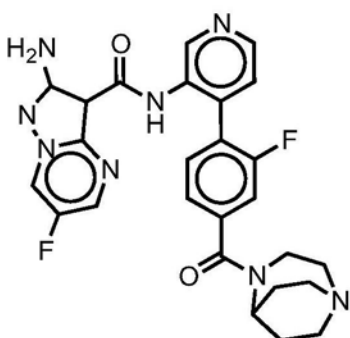
I-C-46



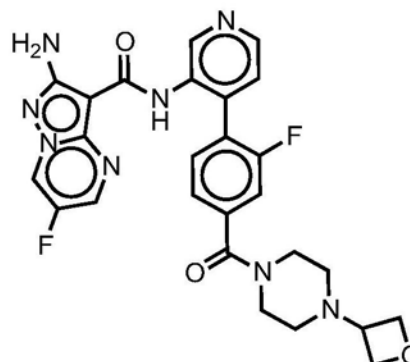
I-C-47



I-C-48

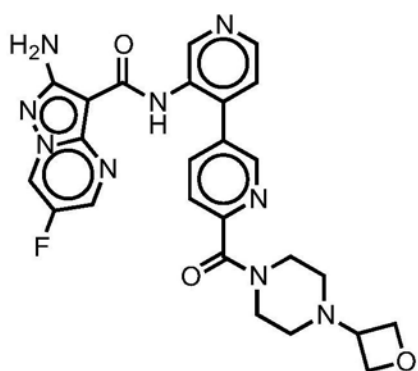


I-C-49

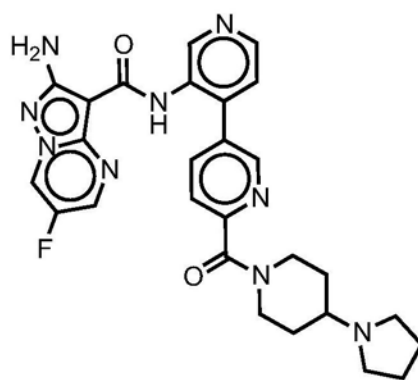


I-C-50

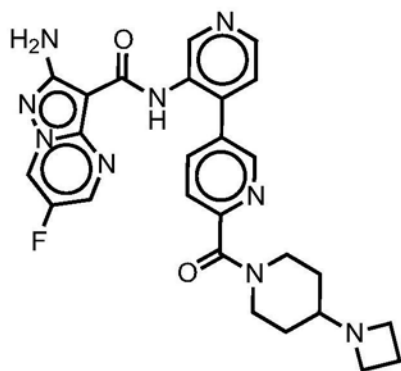
I-C-51



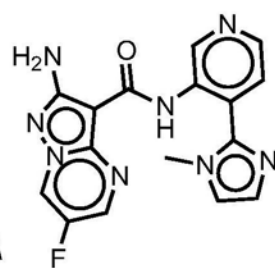
I-C-52



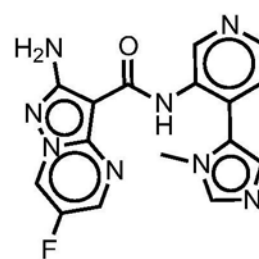
I-C-53



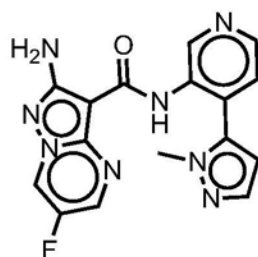
I-C-54



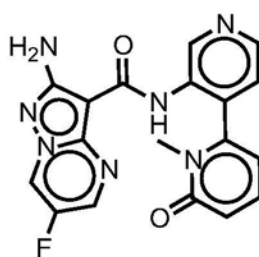
I-C-55



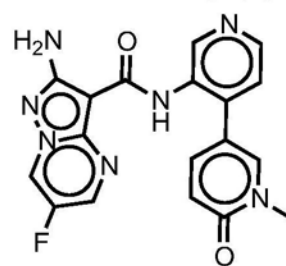
I-C-56



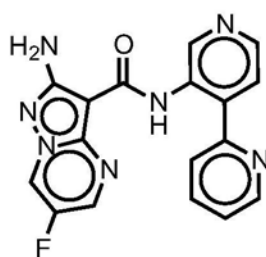
I-C-57



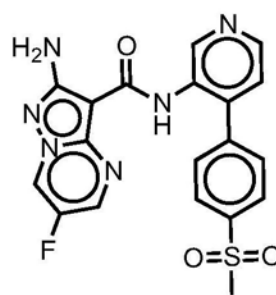
I-C-58



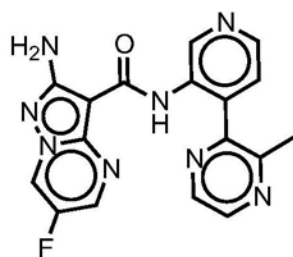
I-C-59



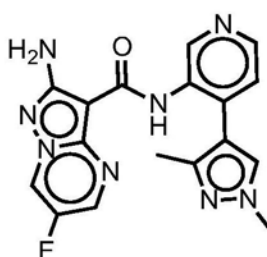
I-C-60



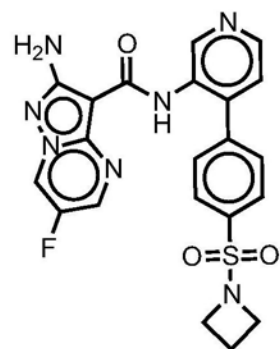
I-C-61



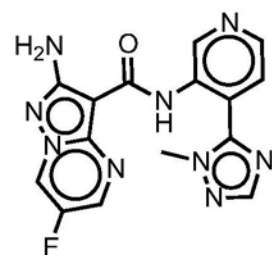
I-C-62



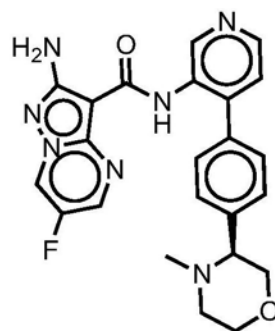
I-C-63



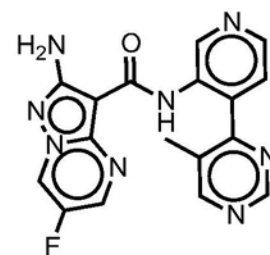
I-C-64



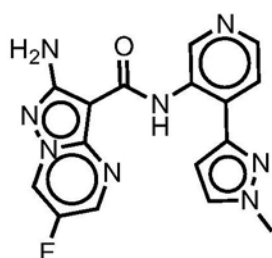
I-C-65



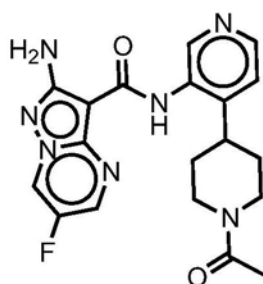
I-C-66



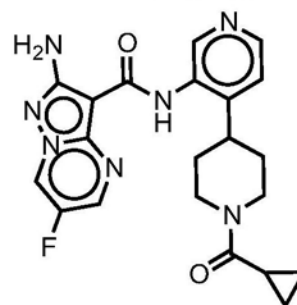
I-C-67



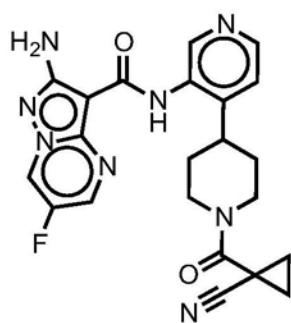
I-C-68



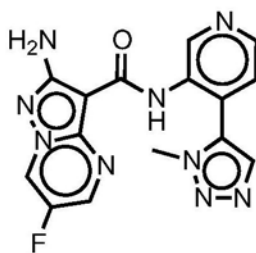
I-C-69



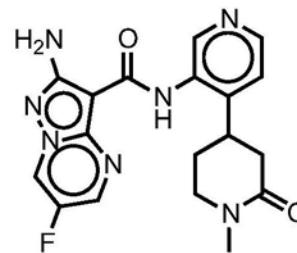
I-C-70



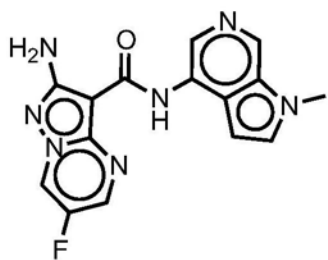
I-C-71



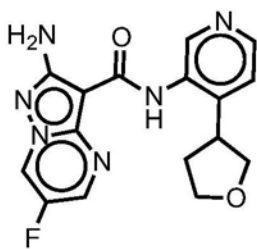
I-C-72



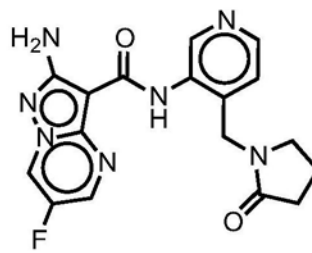
I-C-73



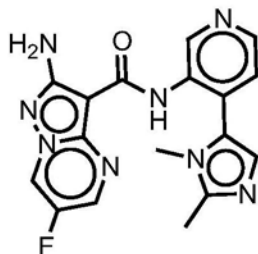
I-C-74



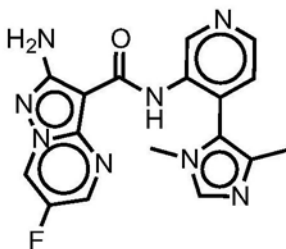
I-C-75



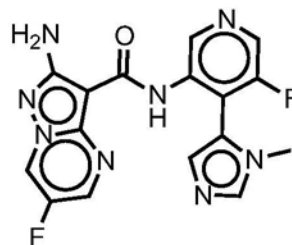
I-C-76



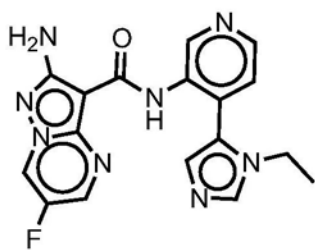
I-C-77



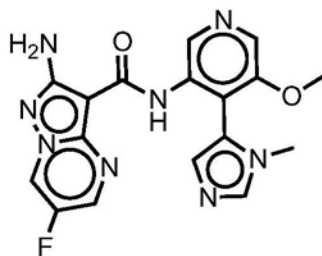
I-C-78



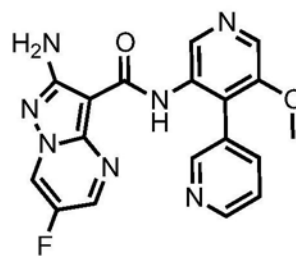
I-C-79



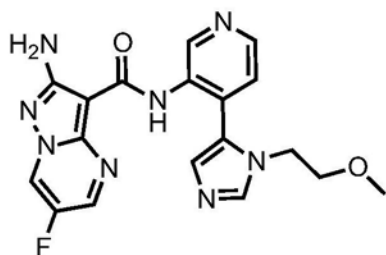
I-C-80



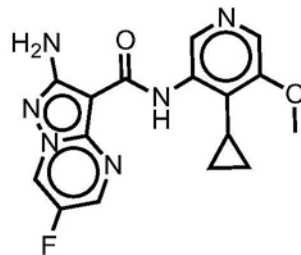
I-C-81



I-C-82



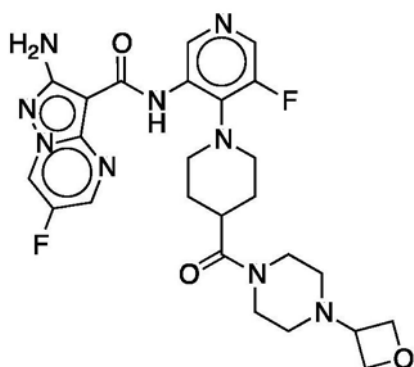
I-C-83



和 I-C-84, 或

以上化合物的药学上可接受的盐。

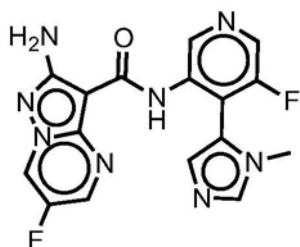
44. 根据权利要求36-41任一项的组合制剂, 其中所述式I的化合物或药学上可接受的盐是:



I-G-32

或其药学上可接受的盐。

45. 根据权利要求36-41任一项的组合制剂,其中所述式I的化合物或药学上可接受的盐是:



I-C-79,

或其药学上可接受的盐。

可用作ATR激酶抑制剂的化合物

[0001] 本申请是申请号为201380069648.8、申请日为2013年12月6日、发明名称为“可用作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相关的”) 激酶是涉及对DNA损伤的一些形式 (例如双链断裂和复制应激) 的细胞应答的蛋白激酶。ATR激酶与ATM (“共济失调毛细血管扩张突变”) 激酶和许多其它蛋白质一起起作用以调节对双链DNA断裂和复制应激的细胞应答, 通常称为DNA损伤应答 (“DDR”)。DDR刺激DNA修复, 促进存活和通过激活细胞周期关卡而阻碍细胞周期进程, 这提为修复供了时间。没有DDR, 则细胞对DNA损伤更敏感得多, 并且易死于由内源性细胞过程例如DNA复制或癌症疗法中常用的外源性DNA损伤剂诱导的DNA损害。

[0004] 健康细胞可以依赖于许多用于DNA修复的不同蛋白质, 包括DDR激酶ATR和ATM。在一些情况中, 这些蛋白质可以通过激活功能性丰余的DNA修复过程彼此补偿。相反, 许多癌细胞在其一些DNA修复过程 (例如ATM信号传导) 中隐藏缺陷, 从而对其剩余的完整DNA修复蛋白 (其包括ATR) 表现出更大依赖性。

[0005] 此外, 许多癌细胞表达激活的致癌基因或缺乏关键肿瘤抑制基因, 这可以使得这些癌细胞易处于DNA复制的失调期, 这继而引起DNA损伤。ATR作为受破坏DNA复制的应答中的DDR的关键成分而被牵涉。因此, 这些癌细胞比健康细胞更依赖于ATR活性以用于存活。因此, ATR抑制剂可以单独使用或与DNA损伤剂联用适用于癌症治疗, 因为它们切断了DNA修复机制, 而该修复机制对许多癌细胞的细胞存活而言比健康正常细胞的细胞存活更重要。

[0006] 实际上, 已显示ATR功能的破坏 (例如通过基因缺失) 在无论有无DNA损伤剂的存在下都促进癌细胞死亡。这表明ATR抑制剂作为单一药剂和作为对放疗或遗传毒性化疗的有效增敏剂二者都可能是有效的。

[0007] 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PNAS 99:10, pp6673-6678, May 14, 2002; 还可参见Kumagai等人Cell 124, pp943-955, March 10, 2006; Ünsal-Kaçmaz等人Molecular and Cellular Biology, Feb 2004, p1292-1300; 以及Hall-Jackson等人Oncogene 1999, 18, 6707-6713)。

[0008] 由于所有这些原因, 对于开发作为单一药剂或作为与放疗或遗传毒性化疗的联合疗法用于治疗癌症的有效和选择性的ATR抑制剂存在需求。

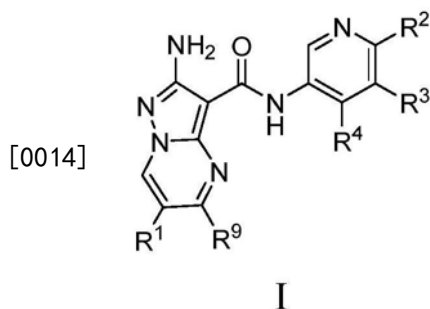
[0009] 发明概述

[0010] 本发明涉及可用作ATR蛋白激酶抑制剂的化合物。本发明还涉及包含本发明所述化合物的药学上可接受的组合物; 使用本发明所述化合物治疗不同疾病、障碍和病症的方法; 用于制备本发明化合物化合物的方法; 用于制备本发明所述化合物的中间体; 以及在体外应用中使用所述化合物的方法, 所述体外应用例如对生物学和病理学现象中的激酶的研究; 对这类激酶介导的胞内信号转导途径的研究; 以及对新激酶抑制剂的对比评价。

[0011] 本发明的化合物是极为有效的ATR抑制剂。在联合疗法中, 这些化合物还显示与其它癌症药剂例如顺铂和吉西他滨具有令人意外的协同作用。

[0012] 发明详述

[0013] 本发明的一个方面提供式I的化合物：



[0015] 或其药学上可接受的盐或前药,其中:

[0016] R^1 独立地选自 $-C(J^1)_2CN$ 、卤素、 $-(L)_k-W$ 或M;

[0017] R^9 独立地选自H、 $-C(J^1)_2CN$ 、卤素、 $-(L)_k-W$ 或M;

[0018] J^1 独立地选自H或 C_{1-2} 烷基;或

[0019] 2次出现的 J^1 与它们所连接的碳原子一起形成3-4元任选取代的碳环;

[0020] k是0或1;

[0021] M和L是 C_{1-8} 脂族基团,其中至多3个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代,M和L各自任选地被0-3次出现的 J^{LM} 取代;

[0022] J^{LM} 独立地选自卤素、 $-CN$ 或 C_{1-4} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代;

[0023] W独立地选自具有0-3个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环;或具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环;其中W任选地被0-5次出现的 J^W 取代;

[0024] J^W 独立地选自 $-CN$ 、卤素、 $-CF_3$; C_{1-4} 脂族基团,其中至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代;或具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元非芳族环;

[0025] 同一原子上的2次出现的 J^W 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元环;或

[0026] 2次出现的 J^W 与W一起形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系;

[0027] R^2 独立地选自H;卤素; $-CN$; NH_2 ;任选地被0-3次出现的氟取代的 C_{1-2} 烷基;或 C_{1-3} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代;

[0028] R^3 独立地选自H;卤素;任选地被1-3次出现的卤素取代的 C_{1-4} 烷基; C_{3-4} 环烷基;3-4元杂环基; $-CN$;或 C_{1-3} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代;

[0029] R^4 独立地选自 Q^1 或 C_{1-10} 脂族链,其中所述脂族链的至多4个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代; R^4 各自任选地被0-5次出现的 J^Q 取代;或

[0030] R^3 和 R^4 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的5-6元芳族或非芳族环;由 R^3 和 R^4 形成的环任选地被0-3次出现的 J^Z 取代;

[0031] Q^1 独立地选自3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环,该3-7元环具有0-3个选自氧、氮或硫的杂原子;或具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环;

[0032] J^Z 独立地选自 C_{1-6} 脂族基团、 $=O$ 、卤素或 $\rightarrow O$;

[0033] J^Q 独立地选自-CN;卤素; $=O$; Q^2 ;或 C_{1-8} 脂族链,其中所述脂族链的至多3个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代;每次出现的 J^Q 任选地被0-3次出现的 J^R 取代;或

[0034] 同一原子上的2次出现的 J^Q 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元环;其中由2次出现的 J^Q 形成的环任选地被0-3次出现的 J^X 取代;或

[0035] 2次出现的 J^Q 与 Q^1 一起形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系;

[0036] Q^2 独立地选自具有0-3个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环;或具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环;

[0037] J^R 独立地选自-CN;卤素; $=O$; $\rightarrow O$; Q^3 ;或 C_{1-6} 脂族链,其中所述脂族链的至多3个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代; J^R 各自任选地被0-3次出现的 J^T 取代;或

[0038] 同一原子上的2次出现的 J^R 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元环;其中由2次出现的 J^R 形成的环任选地被0-3次出现的 J^X 取代;或

[0039] 2次出现的 J^R 与 Q^2 一起形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系;

[0040] Q^3 是具有0-3个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环;或具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环;

[0041] J^X 独立地选自-CN; $=O$;卤素;或 C_{1-4} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代;

[0042] J^T 独立地选自卤素、-CN; $\rightarrow O$; $=O$; -OH; C_{1-6} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代;或具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元非芳族环;每次出现的 J^T 任选地被0-3次出现的 J^M 取代;或

[0043] 同一原子上的2次出现的 J^T 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元环;或

[0044] 2次出现的 J^T 与 Q^3 一起形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系;

[0045] J^M 独立地选自卤素或 C_{1-6} 脂族基团;

[0046] n是0、1或2;且

[0047] R独立地选自H或 C_{1-4} 脂族基团。

[0048] 在另一个实施方案中,本发明是式I的化合物,其中 R^9 是H。

[0049] 在一个或多个方面,本发明是式I的化合物,其中 R^9 是M。在另一个方面,本发明是式I的化合物,其中M是 C_{1-8} 脂族基团,其中至多3个亚甲基单元任选地被-O-或-NR-替代。在一些方面,本发明是式I的化合物,其中M是 C_{1-4} 烷基、-(C_{1-4} 烷基)O(C_{1-3} 脂族基团)、-(C_{1-3} 烷基)OH、-O(C_{1-4} 烷基)N(C_{1-2} 烷基)₂、-NH(C_{1-4} 烷基)或-(C_{1-4} 烷基)NH(C_{1-4} 烷基)。在另一个方面,本发明是式I的化合物,其中M是 C_{1-4} 烷基。

[0050] 在一个或多个实施方案中,本发明是式I的化合物,其中 J^{LM} 是卤素。

[0051] 在一些实施方案中,本发明是式I的化合物,其中 R^9 是-(L)_k-W。

[0052] 在另一个实例中,本发明是式I的化合物,其中k是1。在其它实例中,本发明是式I的化合物,其中k是0。

[0053] 在一个或多个方面,本发明是式I的化合物,其中L是 C_{1-8} 脂族基团,其中至多3个亚

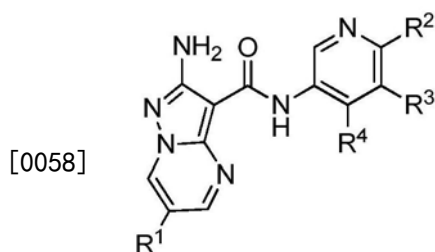
甲基单元任选地被-O-或-NR-替代。在本发明的其它方面,本发明是式I的化合物,其中L是-O-、-O(C₁₋₄脂族基团)-或-NR(C₁₋₃烷基)-。

[0054] 在一个或多个实施方案中,本发明是式I的化合物,其中W是具有0-3个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环。在一些实施方案中,本发明是式I的化合物,其中W是3-7元杂环基。在另一个实施方案中,本发明是式I的化合物,其中W独立地选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂环丁烷基或氮杂环丁烷基。

[0055] 在其它实施方案中,本发明是式I的化合物,其中W是具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环。在另一个实施方案中,本发明是式I的化合物,其中W是八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪。

[0056] 在一些方面,本发明是式I的化合物,其中J^W选自C₁₋₃烷基或CF₃。在其它方面,本发明是式I的化合物,其中同一原子上的2次出现的J^W与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元环。在另一个方面,本发明是式I的化合物,其中由同一原子上2次出现的J^W形成的环是氧杂环丁烷基。

[0057] 本发明的另一个方面提供式I-A的化合物:



I-A

[0059] 或其药学上可接受的盐或前药,其中:

[0060] R¹独立地选自氟、氯或-C(J¹)₂CN;

[0061] J¹独立地选自H或C₁₋₂烷基;或

[0062] 2次出现的J¹与它们所连接的碳原子一起形成3-4元任选取代的碳环;

[0063] R²独立地选自H;卤素;-CN;NH₂;任选地被0-3次出现的氟取代的C₁₋₂烷基;或C₁₋₃脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n替代;

[0064] R³独立地选自H;卤素;任选地被1-3次出现的卤素取代的C₁₋₄烷基;C₃₋₄环烷基;-CN;或C₁₋₃脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n替代;

[0065] R⁴独立地选自Q¹或C₁₋₁₀脂族链,其中所述脂族链的至多4个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n替代;R⁴各自任选地被0-5次出现的J^Q取代;或

[0066] R³和R⁴与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的5-6元芳族或非芳族环;由R³和R⁴形成的环任选地被0-3次出现的J⁷取代;

[0067] Q¹独立地选自3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环,该3-7元环具有0-3个选自氧、氮或硫的杂原子;或具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环;

[0068] J²独立地选自C₁₋₆脂族基团、=O、卤素或→O;

[0069] J^Q独立地选自-CN;卤素;=O;Q²;或C₁₋₈脂族链,其中所述脂族链的至多3个亚甲基

单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代；每次出现的 J^Q 任选地被0-3次出现的 J^R 取代；或

[0070] 同一原子上的2次出现的 J^Q 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元环；其中由2次出现的 J^Q 形成的环任选地被0-3次出现的 J^X 取代；或

[0071] 2次出现的 J^Q 与 Q^1 一起形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系；

[0072] Q^2 独立地选自具有0-3个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环；或具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环；

[0073] J^R 独立地选自 $-CN$ ；卤素； $=O$ ； $\rightarrow O$ ； Q^3 ；或 C_{1-6} 脂族链，其中所述脂族链的至多3个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代； J^R 各自任选地被0-3次出现的 J^T 取代；或

[0074] 同一原子上的2次出现的 J^R 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元环；其中由2次出现的 J^R 形成的环任选地被0-3次出现的 J^X 取代；或

[0075] 2次出现的 J^R 与 Q^2 一起形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系；

[0076] Q^3 是具有0-3个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环；或具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环；

[0077] J^X 独立地选自 $-CN$ ； $=O$ ；卤素；或 C_{1-4} 脂族链，其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代；

[0078] J^T 独立地选自卤素、 $-CN$ ； $\rightarrow O$ ； $=O$ ； $-OH$ ； C_{1-6} 脂族链，其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代；或具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元非芳族环；每次出现的 J^T 任选地被0-3次出现的 J^M 取代；或

[0079] 同一原子上的2次出现的 J^T 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元环；或

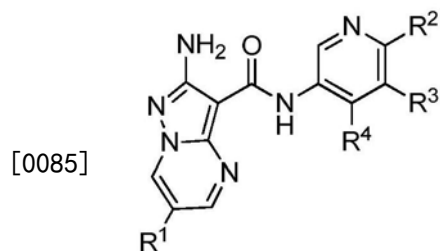
[0080] 2次出现的 J^T 与 Q^3 一起形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系；

[0081] J^M 独立地选自卤素或 C_{1-6} 脂族基团；

[0082] n 是0、1或2；且

[0083] R 独立地选自 H 或 C_{1-4} 脂族基团。

[0084] 本发明的另一个方面提供式I-A的化合物：



I-A

[0086] 或其药学上可接受的盐或前药，其中：

[0087] R^1 独立地选自氟、氯或 $-C(J^1)_2CN$ ；

[0088] J^1 独立地选自 H 或 C_{1-2} 烷基；或

[0089] 2次出现的 J^1 与它们所连接的碳原子一起形成3-4元任选取代的碳环；

[0090] R^2 独立地选自H;卤素;-CN; NH_2 ;任选地被0-3次出现的氟取代的 C_{1-2} 烷基;或 C_{1-3} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n替代;

[0091] R^3 独立地选自H;卤素;任选地被1-3次出现的卤素取代的 C_{1-4} 烷基; C_{3-4} 环烷基;-CN;或 C_{1-3} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n替代;

[0092] R^4 独立地选自 Q^1 或 C_{1-10} 脂族链,其中所述脂族链的至多4个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n替代; R^4 各自任选地被0-5次出现的 J^Q 取代;或

[0093] R^3 和 R^4 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的5-6元非芳族环;由形成 R^3 和 R^4 的环任选地被0-3次出现的 J^Z 取代;

[0094] Q^1 独立地选自3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环,该3-7元环具有0-3个选自氧、氮或硫的杂原子;或具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环;

[0095] J^Z 独立地选自 C_{1-6} 脂族基团、=O、卤素或 $\rightarrow O$;

[0096] J^Q 独立地选自-CN;卤素;=O; Q^2 ;或 C_{1-8} 脂族链,其中所述脂族链的至多3个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n替代;每次出现的 J^Q 任选地被0-3次出现的 J^R 取代;或

[0097] 同一原子上的2次出现的 J^Q 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元环;其中由环2次出现的 J^Q 形成的任选地被0-3次出现的 J^X 取代;或

[0098] 2次出现的 J^Q 与一起 Q^1 形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系;

[0099] Q^2 独立地选自具有0-3个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环;或具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环;

[0100] J^R 独立地选自-CN;卤素;=O; $\rightarrow O$; Q^3 ;或 C_{1-6} 脂族链,其中所述脂族链的至多3个亚甲基单元任选地被替代-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-; J^R 各自任选地被0-3次出现的 J^T 取代;或

[0101] 同一原子上的2次出现的 J^R 与所连接的原子一起具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的形成3-6元环;其中由2次出现的 J^R 形成的环任选地被0-3次出现的 J^X 取代;或

[0102] 2次出现的 J^R 与 Q^2 一起形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系;

[0103] Q^3 是具有0-3个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环;或具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环;

[0104] J^X 独立地选自-CN;卤素;或 C_{1-4} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被替代-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-;

[0105] J^T 独立地选自-CN;=O;-OH; C_{1-6} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n替代;或具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元非芳族环;每次出现的 J^T 任选地被0-3次出现的 J^M 取代;或

[0106] 同一原子上的2次出现的 J^T 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元环;或

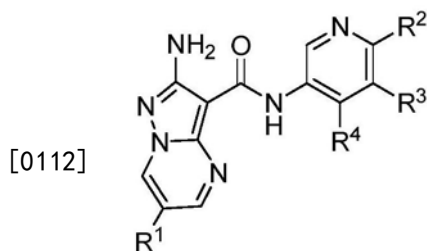
[0107] 2次出现的 J^T 与一起 Q^3 形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系;

[0108] J^M 独立地选自卤素或 C_{1-6} 脂族基团;

[0109] n是0、1或2；且

[0110] R独立地选自H或C₁₋₄脂族基团。

[0111] 本发明的另一个方面提供式I-A的化合物：



I-A

[0113] 或其药学上可接受的盐或前药，其中：

[0114] R¹独立地选自氟、氯或-C(J¹)₂CN；

[0115] J¹独立地选自H或C₁₋₂烷基；或

[0116] 2次出现的J¹与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的3-4元碳环；

[0117] R²独立地选自H；氯；NH₂；或任选地被氟取代的C₁₋₂烷基；

[0118] R³独立地选自H；氯；氟；任选地被1-3次出现的卤素取代的C₁₋₄烷基；C₃₋₄环烷基；或-CN；

[0119] R⁴独立地选自Q¹或C₁₋₁₀脂族链，其中所述脂族链的至多3个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-或-S-替代；R⁴各自任选地被0-5次出现的J^Q取代；或

[0120] R³和R⁴与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的5-6元非芳族环；由R³和R⁴形成的环任选地被0-3次出现的J^Z取代；

[0121] Q¹独立地选自具有0-3个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环；或具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环；

[0122] J^Z独立地选自C₁₋₆脂族基团、=O、卤素或→O；

[0123] J^Q独立地选自卤素；=O；Q²；或C₁₋₈脂族链，其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-S-、-C(O)-或-S(O)_n-替代；每次出现的J^Q任选地被0-3次出现的J^R取代；或

[0124] 同一原子上的2次出现的J^Q与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元环；其中由2次出现的J^Q形成的环任选地被0-3次出现的J^X取代；或

[0125] 2次出现的J^Q与Q¹一起形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系；

[0126] Q²独立地选自具有0-3个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环；或具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的8-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环；

[0127] J^R独立地选自卤素；=O；→O；具有0-3个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环；或C₁₋₄脂族链，其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-S-、-C(O)-或-S(O)_n-替代；J^R各自任选地被0-3次出现的J^T取代；或

[0128] 同一原子上的2次出现的J^R与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元环；其中由2次出现的J^R形成的环任选地被0-3次出现的J^X取代；或

[0129] 2次出现的 J^R 与 Q^2 一起形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系;

[0130] J^X 独立地选自卤素或 C_{1-4} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代;或

[0131] J^T 独立地选自 C_{1-6} 脂族基团或具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元非芳族环;每次出现的 J^T 任选地被0-3次出现的 J^M 取代;

[0132] J^M 独立地选自卤素或 C_{1-6} 脂族基团;

[0133] n 是1或2;且

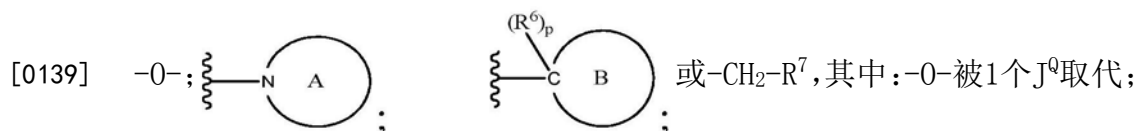
[0134] R 独立地选自 H 或 C_{1-4} 脂族基团。

[0135] 在一些实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中 R^1 是氟。在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中 R^1 是 $-CH_2CN$ 。在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中 R^1 是 $-CH(C_{1-2}烷基)CN$ 。在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中 R^1 是 $C(CH_3)_2CN$ 。在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中 R^1 是氯。

[0136] 在一个实例中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中 R^2 独立地选自 $-CF_3$ 、 $-NH(C_{1-2}烷基)$ 、氯或 H 。在另一个实例中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中 R^2 是 H 。在其它实例中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中 R^2 是-氯。

[0137] 在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中 R^3 独立地选自 H 、氯、氟、 CHF_2 、 $-CN$ 、环丙基或 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中 R^3 独立地选自 H 、氯或氟。在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中 R^3 是 H 。在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中 R^3 是 $-O(C_{1-2}烷基)$ 。在其它实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中 R^3 是氯。在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中 R^3 是氟。

[0138] 在一些实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中 R^4 独立地选自:



[0140] 环A独立地选自具有1-3个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环;或具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环;

[0141] 环B独立地选自具有0-3个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环;或具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环;

[0142] R^6 是 H ;

[0143] R^7 独立地选自 H 或 C_{1-8} 脂族链,其中所述脂族链的至多3个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代;且

[0144] p 是0或1。

[0145] 在一个实例中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中 R^4 是 $-O-$ 。在一些实例中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是 $-O-$ 时, J^Q 独立地选自 $-(C_{1-4}烷基)$ 、 $-(C_{1-4}烷基)N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-(C_{1-3}烷基)O(C_{1-2}烷基)N(C_{1-3}烷基)_2$ 、 $(C_{1-4}烷基)OH$ 、 $-(C_{1-4}烷基)$

基)NH₂或-(C₁₋₄烷基)O(C₁₋₄烷基)。

[0146] 在另一个实例中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当R⁴是-O-时,J^Q是Q²。在另一个实例中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当R⁴是-O-时,Q²是具有0-3个选自氧、硫或氮的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环。

[0147] 在其它实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当R⁴是-O-时,Q²独立地选自5-6元芳基、5-6元杂芳基、4-6元脂环族基团或4-7元杂环基。在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当R⁴是-O-时,Q²是4-7元杂环基。在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当R⁴是-O-时,Q²独立地选自吡咯烷基、哌啶基、氮杂庚环基、吡唑烷基、异噁唑烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-噁嗪烷基、1,3-噻嗪烷基、二氢吡啶基、二氢咪唑基、1,3-四氢嘧啶基、二氢嘧啶基、1,4-二氮杂庚环基、1,4-氧杂氮杂庚环基、1,4-硫杂氮杂庚环基、四氢噻喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基和氧杂环丁烷基。在一些实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当R⁴是-O-时,Q²独立地选自四氢噻喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢吡喃基或氮杂环丁烷基。在其它实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当R⁴是-O-时,Q²是哌啶基。

[0148] 在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当R⁴是-O-时,Q²是5-6元杂芳基。在一些实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当R⁴是-O-时,Q²独立地选自咪唑基、吡咯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡唑基、1,2,3-三唑基或1,2,4-三唑基。在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当R⁴是-O-时,Q²是吡啶基。

[0149] 在另一个实例中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当R⁴是-O-时,Q²是4-6元脂环族基团。在另一个实例中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当R⁴是-O-时,Q²独立地选自环丁基或环己基。在其它实例中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当R⁴是-O-时,Q²是苯基。

[0150] 在一些实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当R⁴是-O-时,Q²是具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的8-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环。在一些实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当R⁴是-O-时,Q²是具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环。在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当R⁴是-O-时,Q²是6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑。

[0151] 在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当R⁴是-O-时,J^R是C₁₋₆脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-S-、-C(O)-或-S(O)_n-替代。在其它实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当R⁴是-O-时,J^R独立地选自C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、-C(O)OH、-C(O)O(C₁₋₄烷基)、-C(O)N(C₁₋₄烷基)₂、-(C₁₋₄烷基)O(C₁₋₄烷基)或-C(O)-。在其它实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当R⁴是-O-时,J^R是C₁₋₄烷基。

[0152] 在一些实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当R⁴是-O-时,J^R是具有0-3个选自氧、硫或氮的杂原子的3-6元完全饱和、部分不饱和或芳族单环。在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当R⁴是-O-时,J^R是具有1-3个选

自氧、氮或硫的杂原子的3-6元杂环基。在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是-O-时, J^R 独立地选自氧杂环丁烷基、哌啶基、氮杂环丁烷基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基。在其它实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是-O-时, J^R 是氧杂环丁烷基。在其它实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是-O-时, J^R 是环丙基。

[0153] 在一些实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是-O-时, J^R 是 Q^3 。在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中 Q^3 是具有0-3个选自氧、硫或氮的杂原子的3-6元完全饱和、部分不饱和或芳族单环。在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是-O-时, Q^3 是具有1-3个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元杂环基。在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是-O-时, Q^3 独立地选自氧杂环丁烷基、哌啶基、氮杂环丁烷基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基。在其它实施方案中,当 R^4 是-O-时, Q^3 是氧杂环丁烷基。在其它实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是-O-时, Q^3 是环丙基。

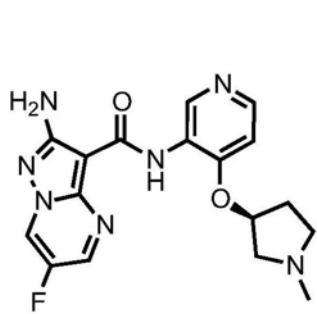
[0154] 在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是-O-时, J^R 是=O或卤素。

[0155] 在其它实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是-O-时,同一原子上的2次出现的 J^R 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元非芳族环。在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是-O-时,由同一原子上的2次出现的 J^R 与它们所连接的原子一起形成的环选自氧杂环丁烷基、环丁基或氮杂环丁烷基。

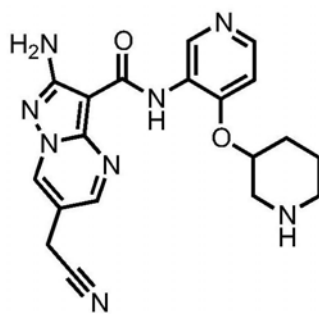
[0156] 在其它实例中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是-O-时, J^T 是具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的4-6元杂环。在一些实例中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是-O-时, J^T 是哌嗪基。

[0157] 在另一个实例中,本发明的式I和I-A的化合物呈现在表1中。本领域技术人员可以理解,本发明的化合物可以以不同的互变体形式呈现。

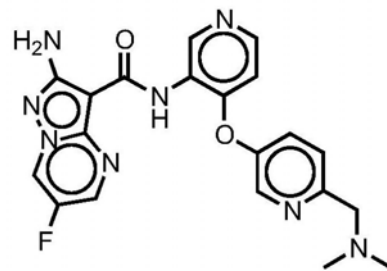
[0158] 表1



I-O-1

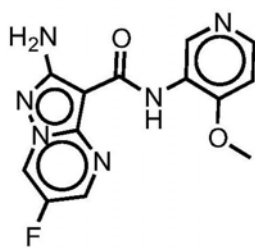


I-O-2

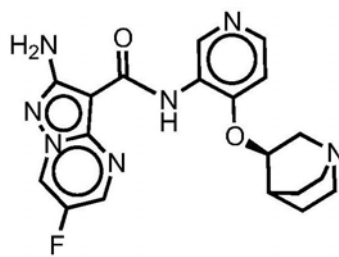


I-O-3

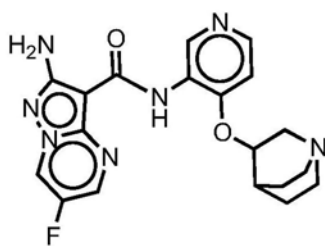
[0159]



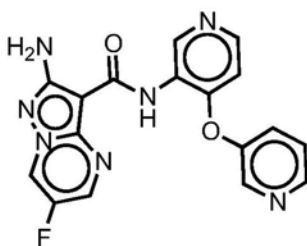
I-O-4



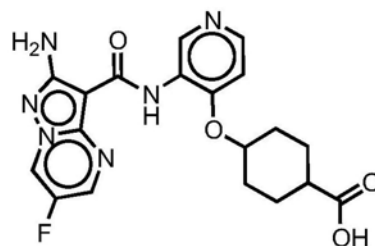
I-O-5



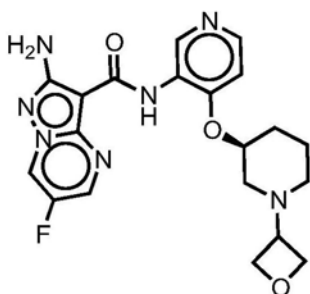
I-O-6



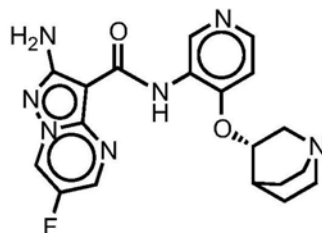
I-O-7



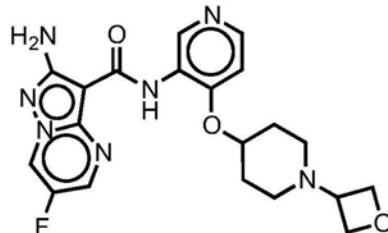
I-O-8



I-O-9

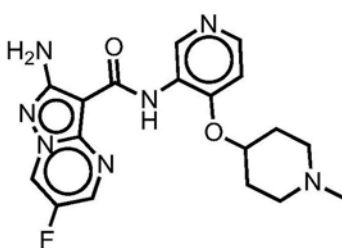


I-O-10

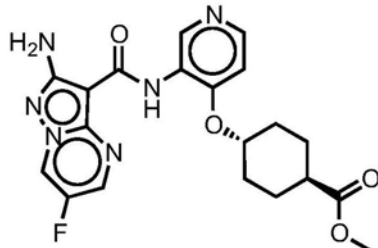


I-O-11

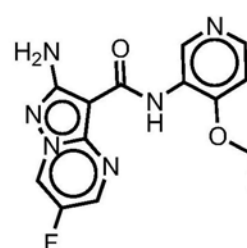
[0160]



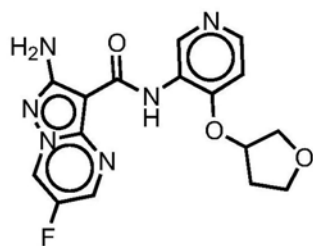
I-O-12



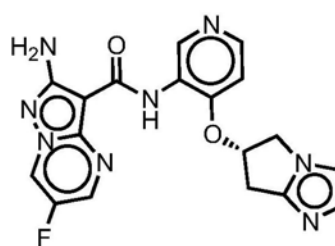
I-O-13



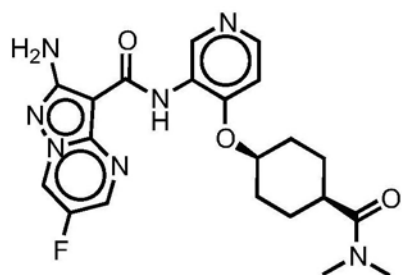
I-O-14



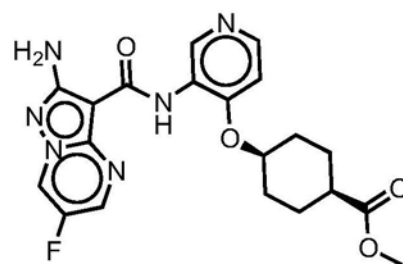
I-O-15



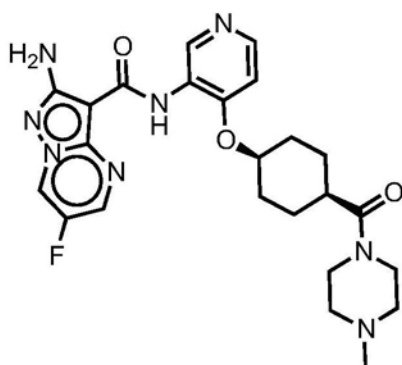
I-O-16



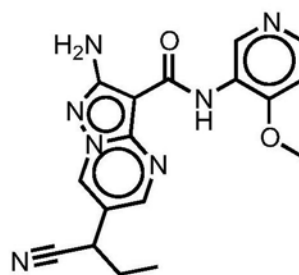
I-O-17



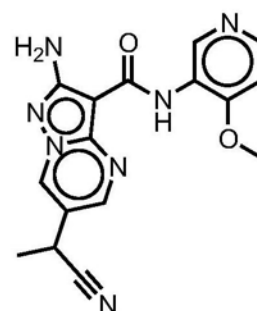
I-O-18



I-O-19

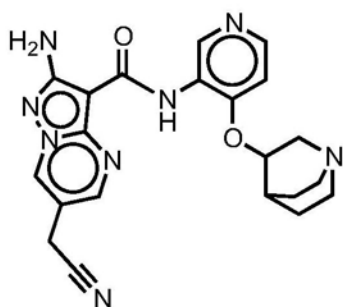


I-O-20

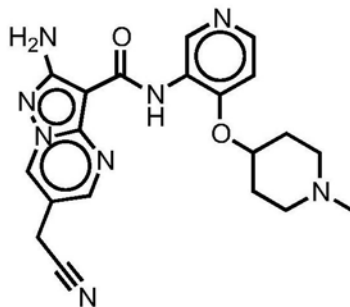


I-O-21

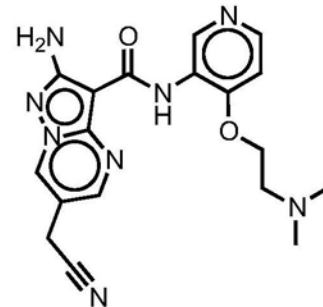
[0161]



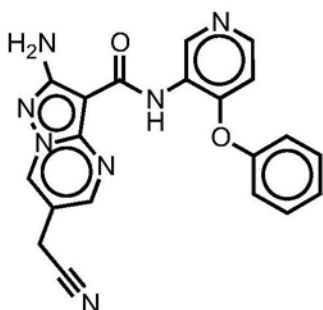
I-O-22



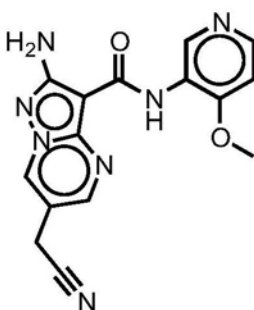
I-O-23



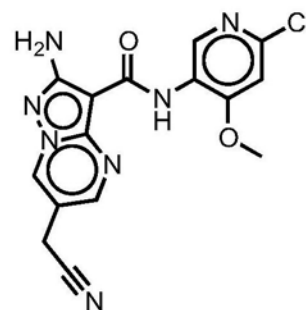
I-O-24



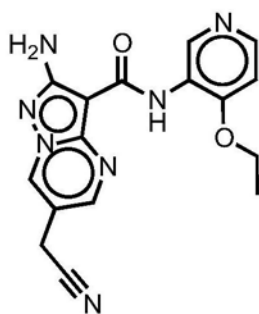
I-O-25



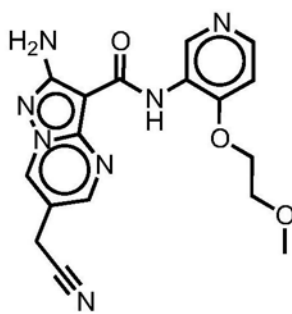
I-O-26



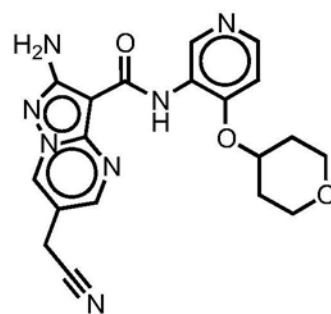
I-O-27



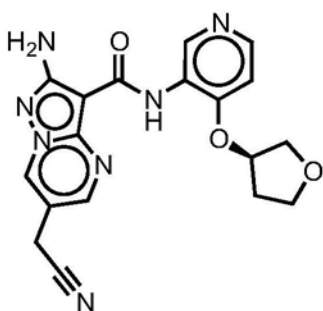
I-O-28



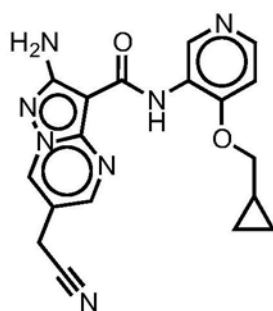
I-O-29



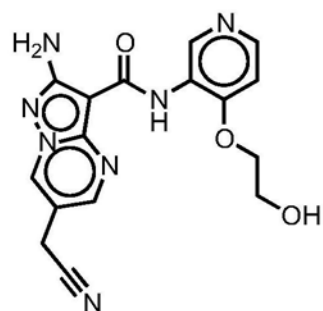
I-O-30



I-O-31

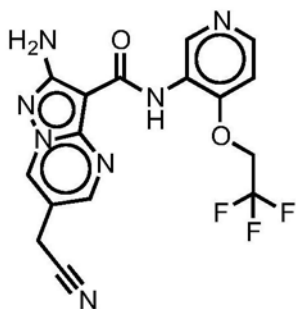


I-O-32

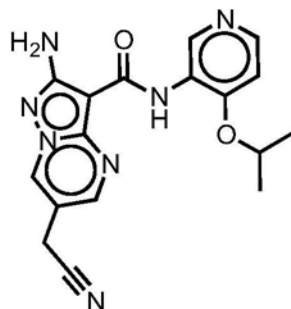


I-O-33

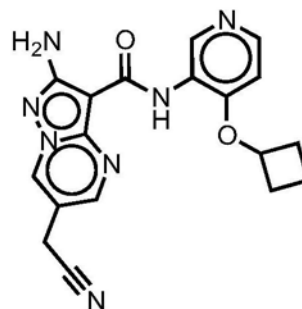
[0162]



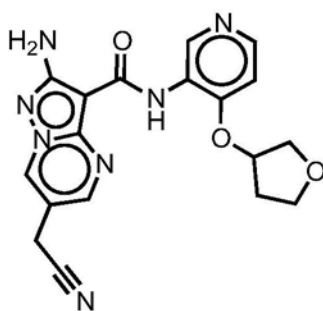
I-O-34



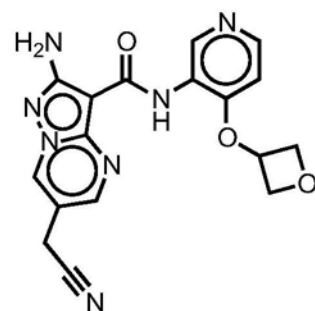
I-O-35



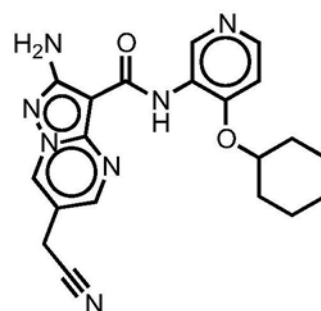
I-O-36



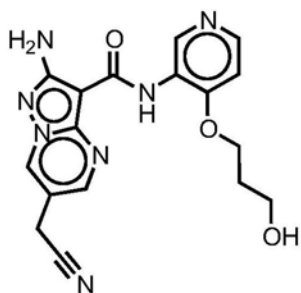
I-O-37



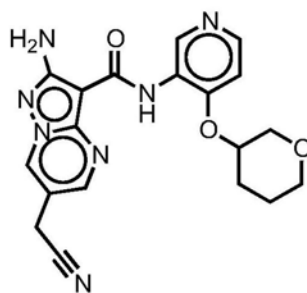
I-O-38



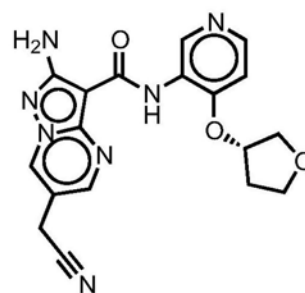
I-O-39



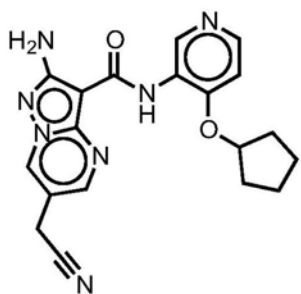
I-O-40



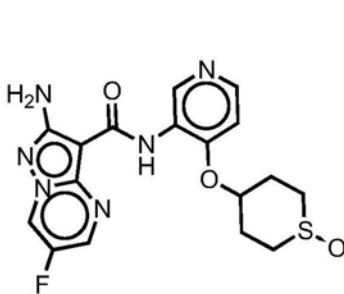
I-O-41



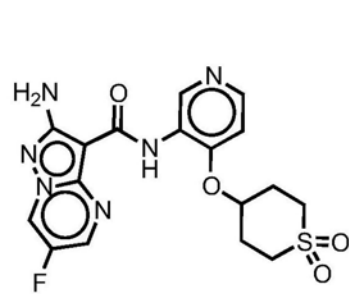
I-O-42



I-O-43

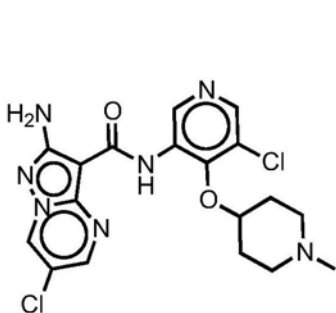


I-O-44

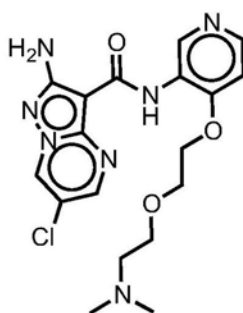


I-O-45

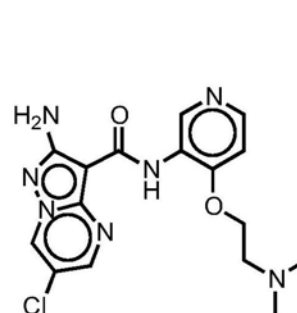
[0163]



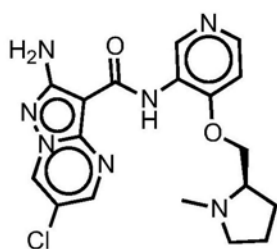
I-O-46



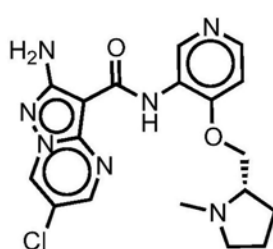
I-O-47



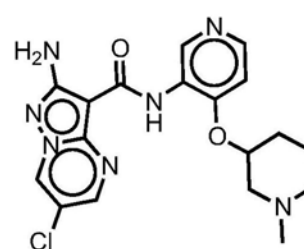
I-O-48



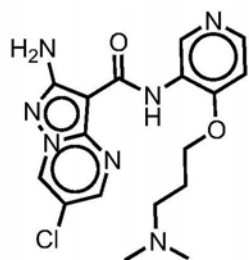
I-O-49



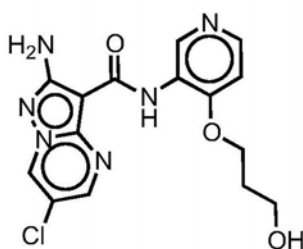
I-O-50



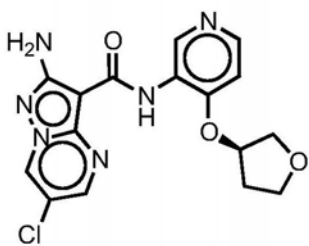
I-O-51



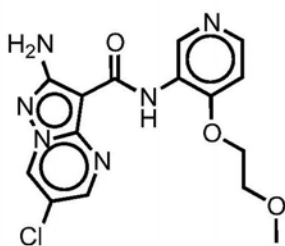
I-O-52



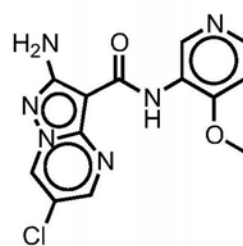
I-O-53



I-O-54

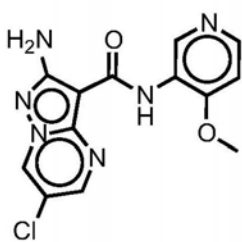


I-O-55

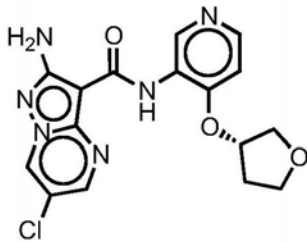


I-O-56

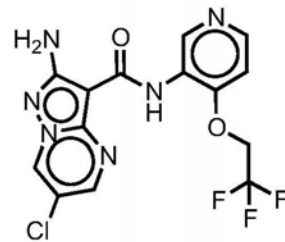
[0164]



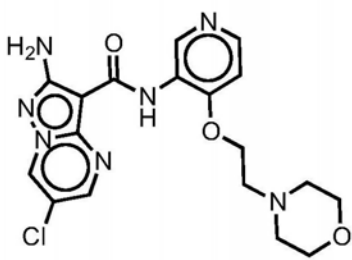
I-O-57



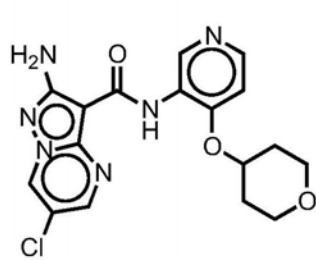
I-O-58



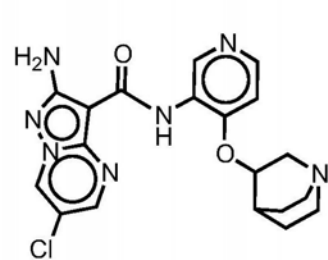
I-O-59



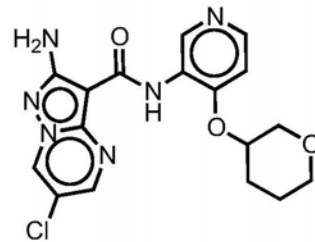
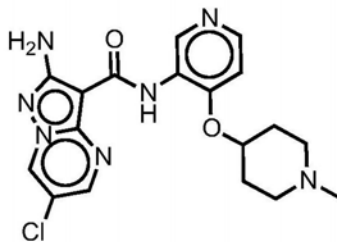
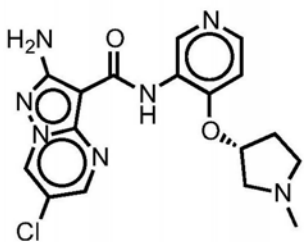
I-O-60



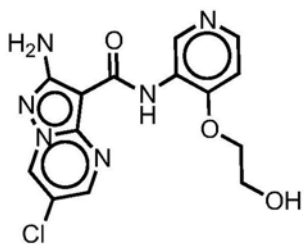
I-O-61



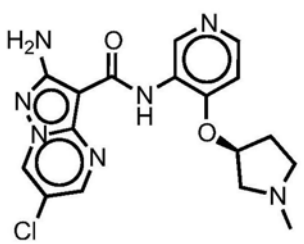
I-O-62



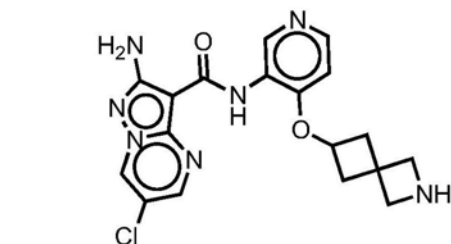
I-O-63



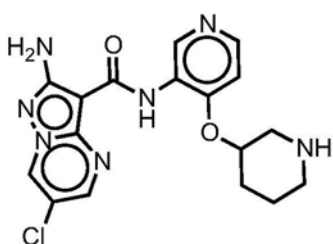
I-O-66



I-O-69

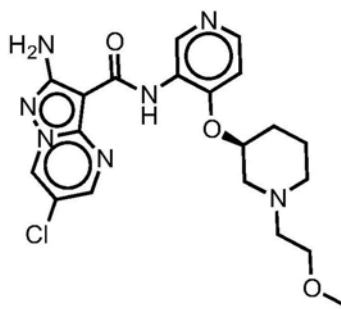


I-O-72

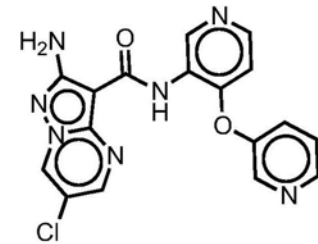


I-O-75

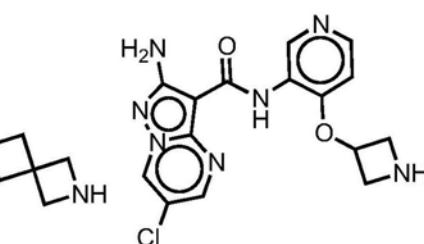
I-O-64



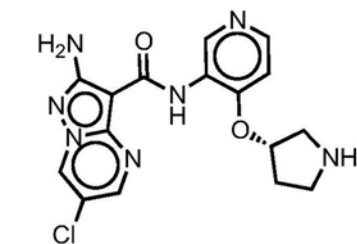
I-O-67



I-O-70

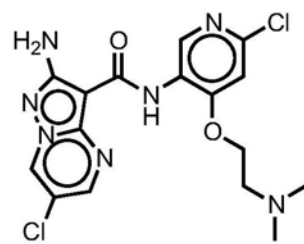


I-O-73

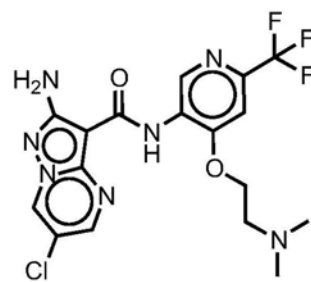


I-O-76

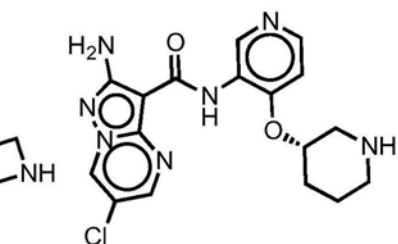
I-O-65



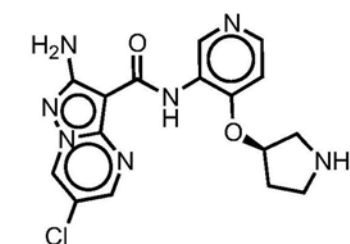
I-O-68



I-O-71

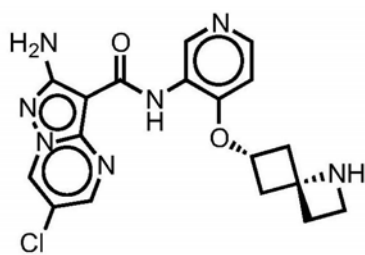


I-O74

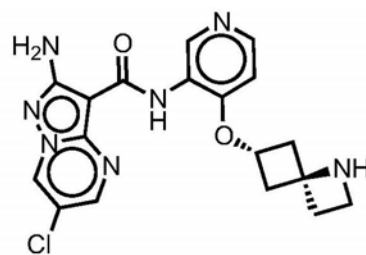


I-O-77

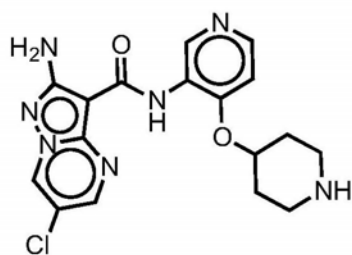
[0165]



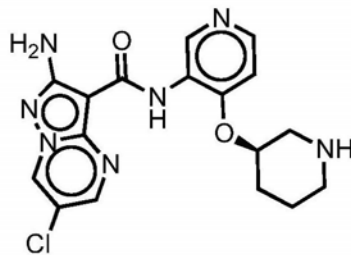
I-O-78



I-O-79

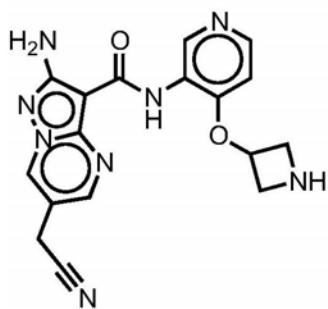


I-O-80

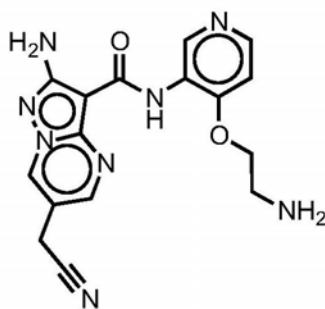


I-O-81

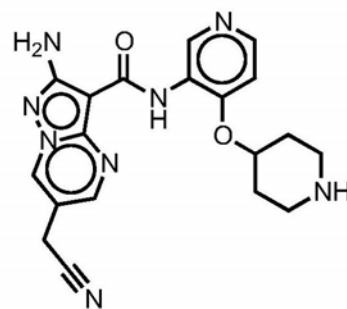
[0166]



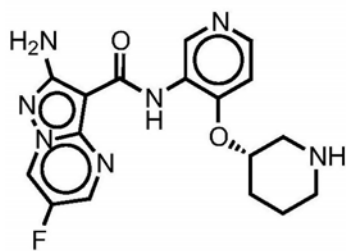
I-O-82



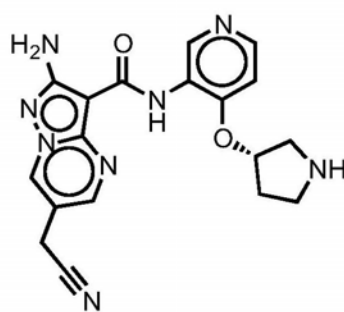
I-O-83



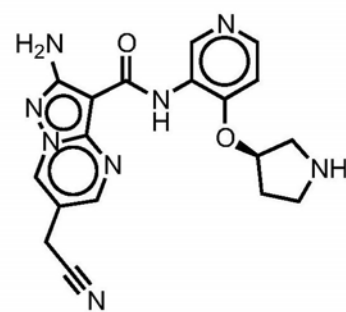
I-O-84



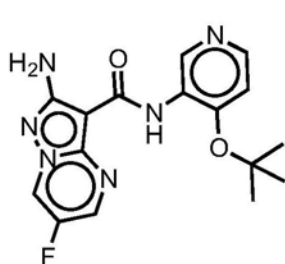
I-O-85



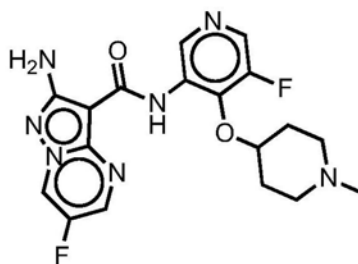
I-O-86



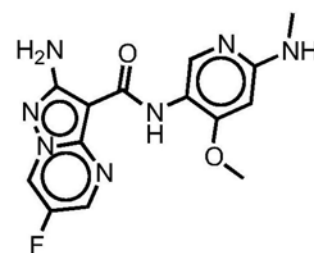
I-O-87



I-O-88

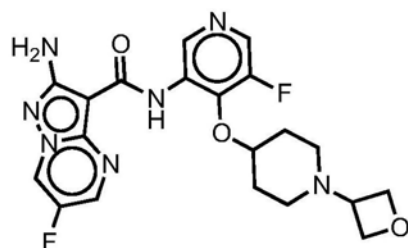


I-O-89

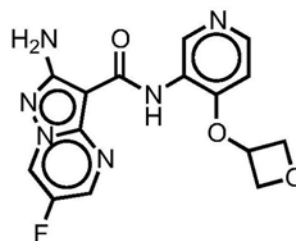


I-O-90

[0167]

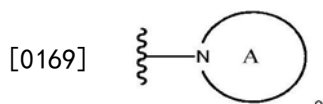


I-O-91



I-O-92。

[0168] 在另一个实例中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中R⁴是环A,其以如下结构表示:



[0170] 在一些实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中环A是具有1-3个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环。在其它实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中环A是4-6元杂环基。在其它实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中环A是3-7元杂环基。在其它实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中环A独立地选自吡咯烷基、哌啶基、氮杂庚环基、吡唑烷基、异噁唑烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-噁唑烷基、1,3-噻唑烷基、二氢吡啶基、二氢咪唑基、1,3-四氢嘧啶基、二氢嘧啶基、1,4-二氮杂庚环基、1,4-氧杂氮杂庚环基、1,4-硫杂氮杂庚环基和氮杂环丁烷基。在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中环A独立地选自哌啶基、哌嗪基、1,4-二氮杂庚环基、硫代吗啉基、吡咯烷基、氮杂庚环基和吗啉基。在一些实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中环A独立地选自哌嗪基或哌啶基。

[0171] 在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中环A是5元杂芳基。在其它实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中环A独立地选自吡咯基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基或1,2,4-三唑基。在其它实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中环A独立地选自吡唑基或咪唑基。

[0172] 在一些实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中环A是具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环。在另一个实例中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中环A独立地选自八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶基、八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氢咪唑

并[1,5-a]吡嗪基、2,5-二氮杂双环[4.1.0]或八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪基。

[0173] 在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是环A时, J^Q 是 C_{1-8} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-或-C(O)-替代。在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是环A时, J^Q 是 C_{1-6} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-或-C(O)-替代。在一些实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是环A时, J^Q 独立地选自-O-、-C(O)-、-S(O)₂-、 C_{1-4} 烷基、-(C_{0-4} 烷基)NH₂、-(C_{0-4} 烷基)NH(C_{1-4} 烷基)、-(C_{0-4} 烷基)N(C_{1-4} 烷基)₂、-(C_{0-4} 烷基)OH、-(C_{0-4} 烷基)O(C_{1-4} 烷基)、-C(O)OH、-S(O)₂N(C_{1-3} 烷基)-、-C(O)(C_{1-4} 烷基)-、-(O)C(C_{1-4} 烷基)N(C_{1-2} 烷基)₂或-C(O)O(C_{1-4} 烷基)。在一些实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是环A时, J^Q 独立地选自-C(O)-、 C_{1-4} 烷基、-(C_{0-4} 烷基)NH₂、-(C_{0-4} 烷基)NH(C_{1-4} 烷基)、-(C_{0-4} 烷基)N(C_{1-4} 烷基)₂、-(C_{0-4} 烷基)OH、-(C_{0-4} 烷基)O(C_{1-4} 烷基)、-C(O)OH、-C(O)O(C_{1-4} 烷基)。在其它实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是环A时, J^Q 是 C_{1-4} 烷基。在其它实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是环A时, J^Q 是 C_{1-4} 烷基、-O-或-C(O)-。

[0174] 在一个或多个实例中,当 R^4 是环A时, J^Q 是 Q^2 。

[0175] 在另一个实例中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是环A时, Q^2 是3-7元杂环基或碳环基;该杂环基具有1-3个选自氧、氮或硫的杂原子。在其它实例中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是环A时, Q^2 独立地选自氧杂环丁烷基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、环丙基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌嗪基、环丁基、硫代吗啉基或吗啉基。在另一个实例中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是环A时, Q^2 独立地选自氧杂环丁烷基、四氢吡喃基或四氢呋喃基。在一些实例中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是环A时, Q^2 是氧杂环丁烷基。

[0176] 在一些实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是环A时, Q^2 是具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环。在一些实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是环A时, Q^2 是具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的8-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环。在另一个实例中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是环A时, Q^2 独立地选自5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪基或5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪基。

[0177] 在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中2次出现的 J^Q 与环A一起形成桥连环系。

[0178] 在其它实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是环A时, J^Q 是=O。

[0179] 在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是环A时, J^R 是具有1-3个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元杂环基。在其它实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是环A时, J^R 独立地选自氧杂环丁烷基、哌啶基、氮杂环丁烷基、哌嗪基、吡咯烷基或吗啉基。在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是环A时, J^R 是哌嗪基。

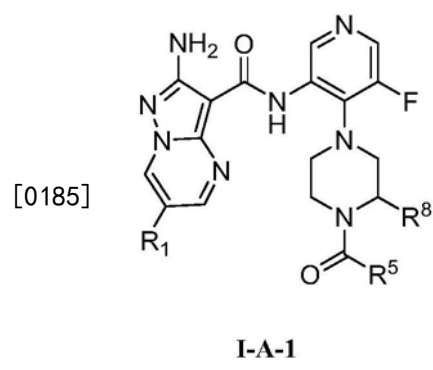
[0180] 在一些实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是环A时, J^R 独立地选自卤素、=O、-OH、 C_{1-4} 烷基、-(C_{0-4} 烷基)N(C_{1-4} 烷基)₂或-(C_{0-4} 烷基)O(C_{1-4} 烷基)。

[0181] 在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是环A时,同一原子上的2次出现的 J^R 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元芳族或非芳族环。在其它实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是环A时, J^R 独立地选自氧杂环丁烷基或氮杂环丁烷基。

[0182] 在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中2次出现的 J^R 与环A一起形成桥连环系。

[0183] 在一些实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中 J^T 是具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元非芳族环。在其它实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中 J^T 是氧杂环丁烷基。在另一个实施方案中, J^T 是 C_{1-6} 脂族基团。在另一个实施方案中, J^T 是甲基。

[0184] 本发明的另一个方面提供式I-A-1的化合物:



[0186] 其中:

[0187] R^5 选自 C_{1-4} 脂族基团、3-6元环烷基或具有1-2个选自氧或硫的杂原子的3-6元杂环基;

[0188] R^8 选自H或 C_{1-3} 烷基;或

[0189] R^5 和 R^8 与它们所连接的原子一起形成具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的5-6元非芳族环。

[0190] 在另一个实施方案中,本发明是由结构式I-A-1表示的化合物,其中式I-A-1中的 R^1 是氟。

[0191] 在另一个实例中,本发明是由结构式I-A-1表示的化合物,其中 R^5 是 C_{1-4} 脂族基团。在另一个实施方案中,本发明是由结构式I-A-1表示的化合物,其中 R^5 独立地选自甲基或乙基。

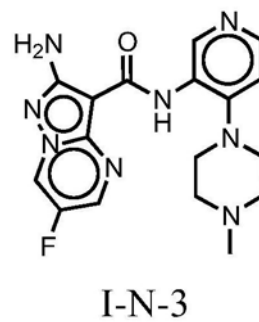
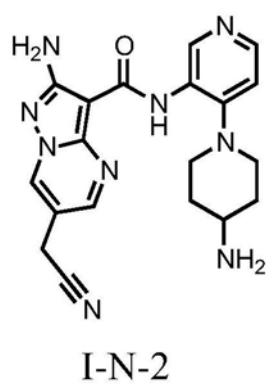
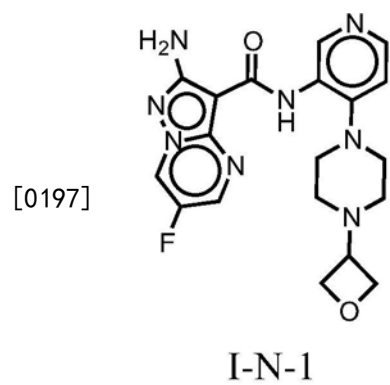
[0192] 在一些实施方案中,本发明是由结构式I-A-1表示的化合物,其中 R^5 是3-6元环烷基。在其它实施方案中,本发明是由结构式I-A-1表示的化合物,其中 R^5 是环丙基。

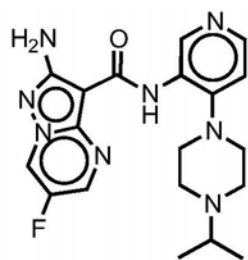
[0193] 在另一个实施方案中,本发明是由结构式I-A-1表示的化合物,其中 R^5 是具有1-2个选自氧或硫的杂原子的3-6元杂环基。在一些实施方案中,本发明是由结构式I-A-1表示的化合物,其中 R^5 是四氢呋喃基或氧杂环丁烷基。

[0194] 在其它实施方案中,本发明是由结构式I-A-1表示的化合物,其中 R^5 和 R^8 与它们所连接的原子一起形成具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的5-6元非芳族环。在另一个实施方案中,本发明是由结构式I-A-1表示的化合物,其中由 R^5 和 R^8 形成的环是5元环。在另一个实施方案中,本发明是由结构式I-A-1表示的化合物,其中由 R^5 和 R^8 形成的环是6元环。

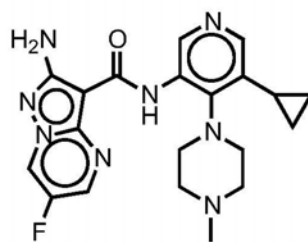
[0195] 在另一个实例中,本发明式I、I-A和I-A-1的化合物呈现在表2中。

[0196] 表2

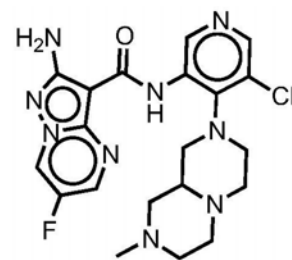




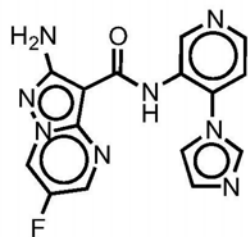
I-N-4



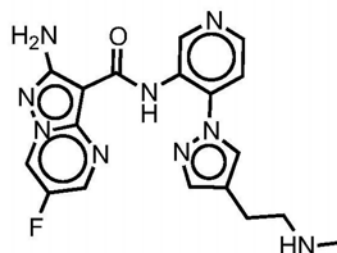
I-N-5



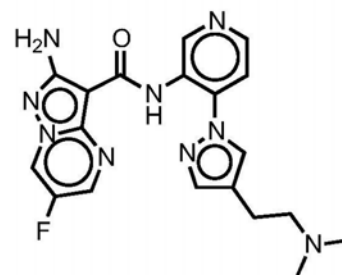
I-N-6



I-N-7

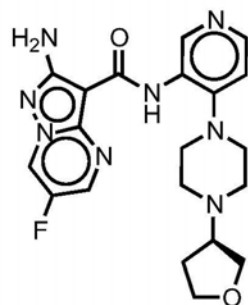


I-N-8

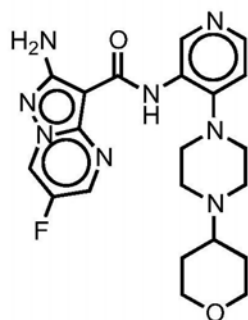


I-N-9

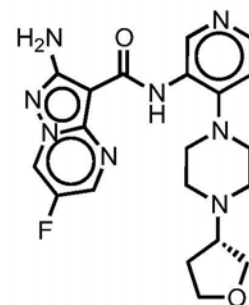
[0198]



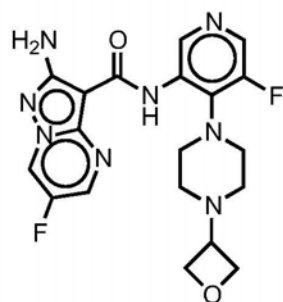
I-N-10



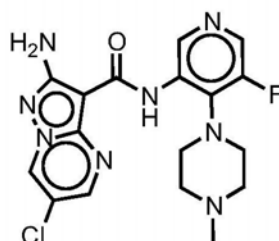
I-N-11



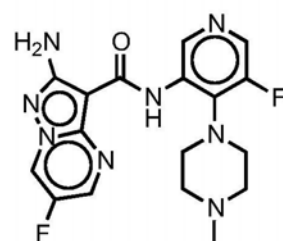
I-N-12



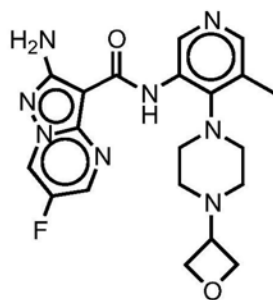
I-N-13



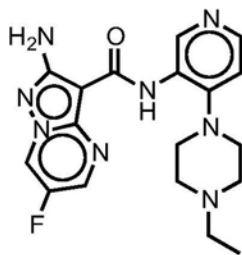
I-N-14



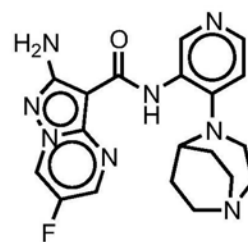
I-N-15



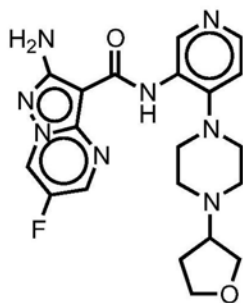
I-N-16



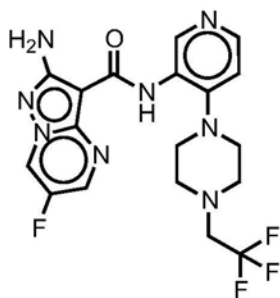
I-N-17



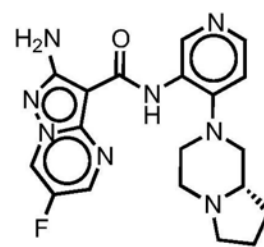
I-N-18



I-N-19

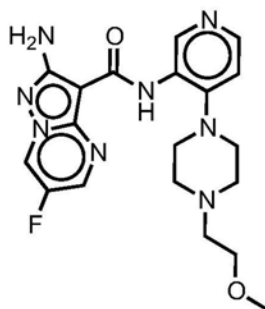


I-N-20

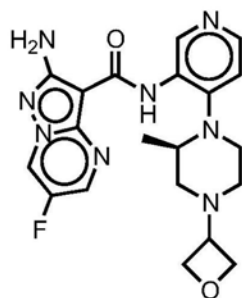


I-N-21

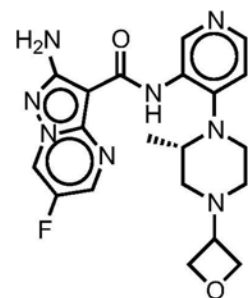
[0199]



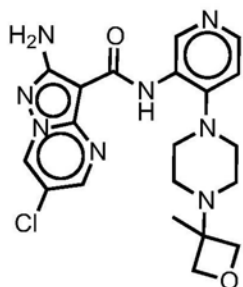
I-N-22



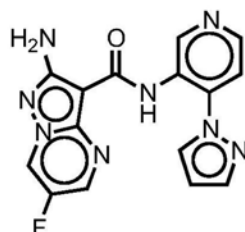
I-N-23



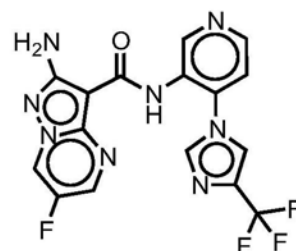
I-N-24



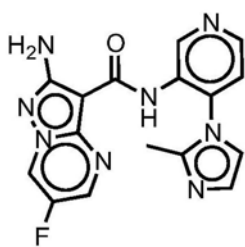
I-N-25



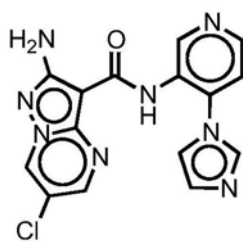
I-N-26



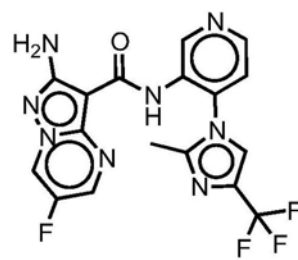
I-N-27



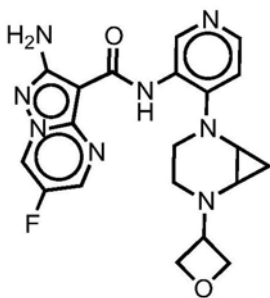
I-N-28



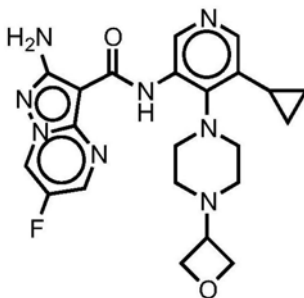
I-N-29



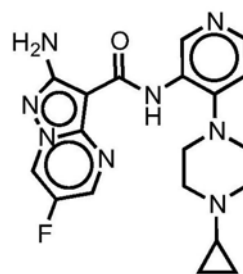
I-N-30



I-N-31

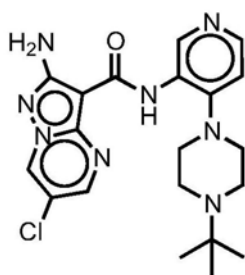


I-N-32

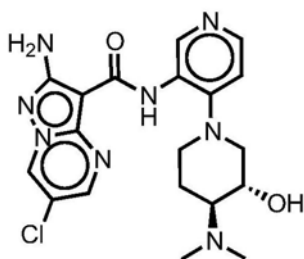


I-N-33

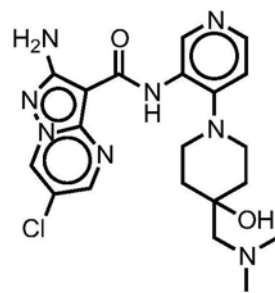
[0200]



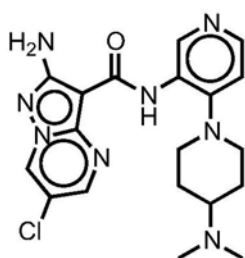
I-N-34



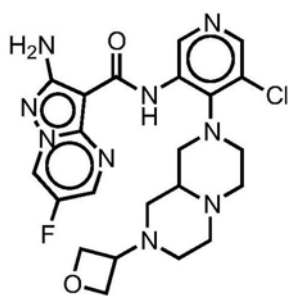
I-N-35



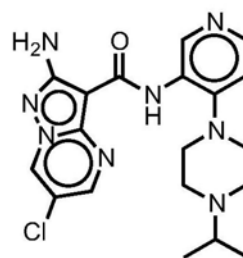
I-N-36



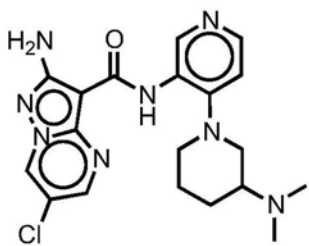
I-N-37



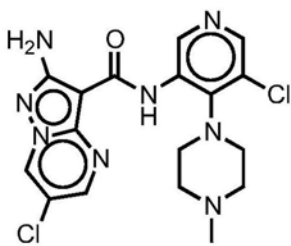
I-N-38



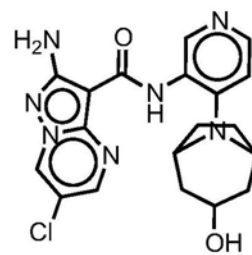
I-N-39



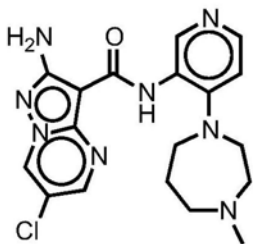
I-N-40



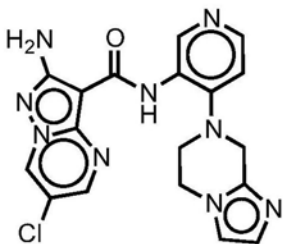
I-N-41



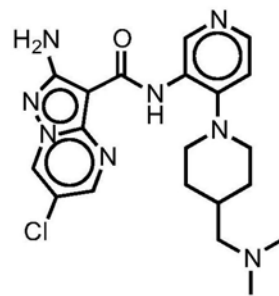
I-N-42



I-N-43

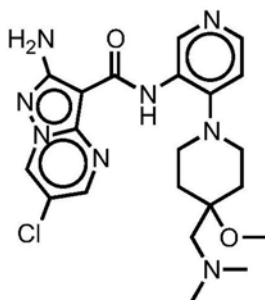


I-N-44

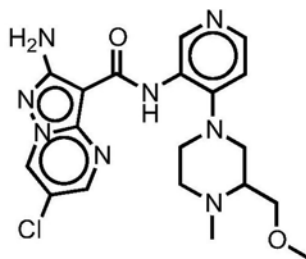


I-N-45

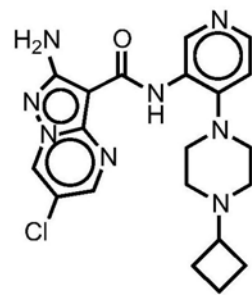
[0201]



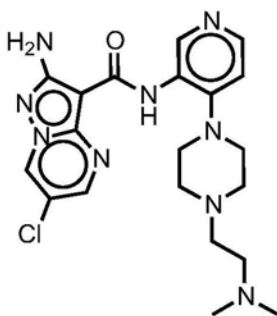
I-N-46



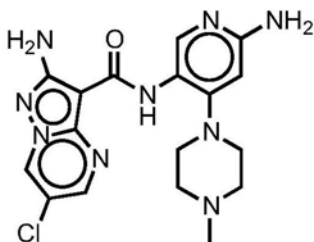
I-N-47



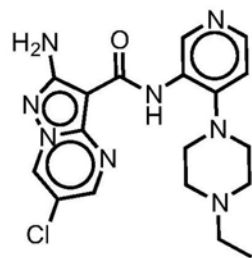
I-N-48



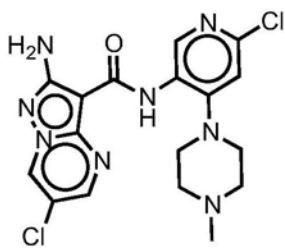
I-N-49



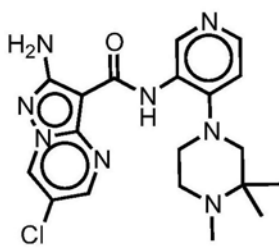
I-N-50



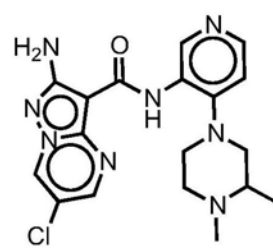
I-N-51



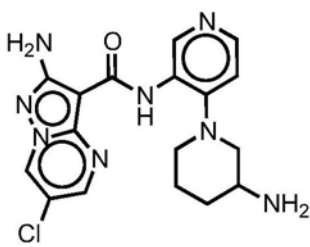
I-N-52



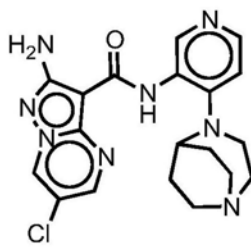
I-N-53



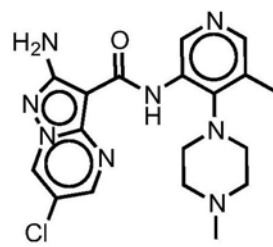
I-N-54



I-N-55

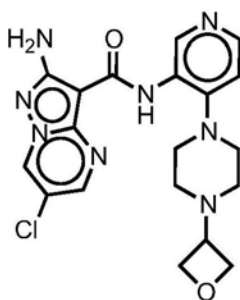


I-N-56

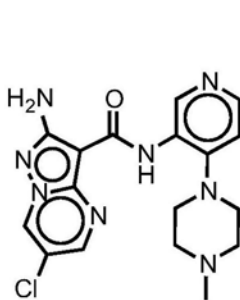


I-N-57

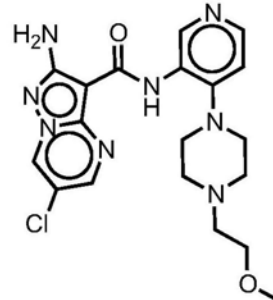
[0202]



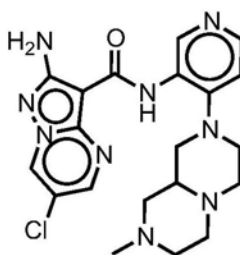
I-N-58



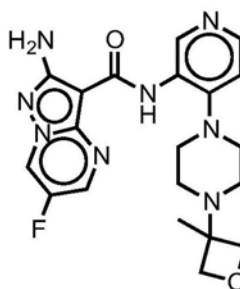
I-N-59



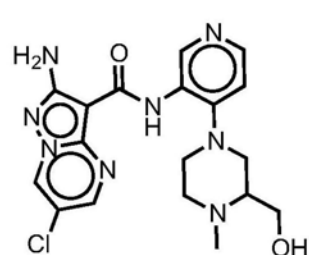
I-N-60



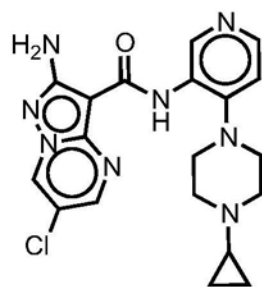
I-N-61



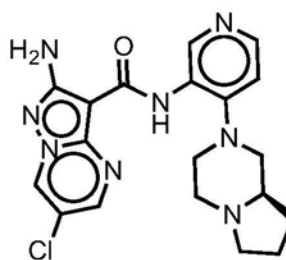
I-N-62



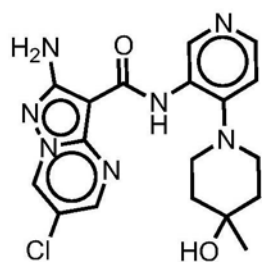
I-N-63



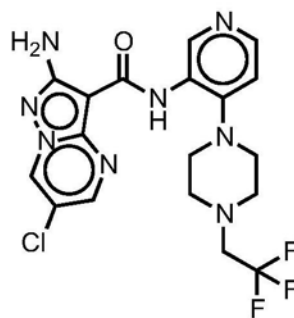
I-N-64



I-N-65

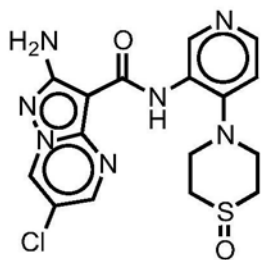


I-N-66

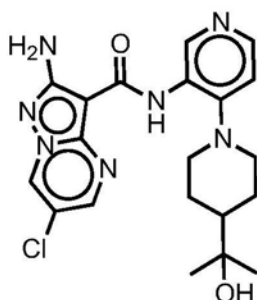


I-N-67

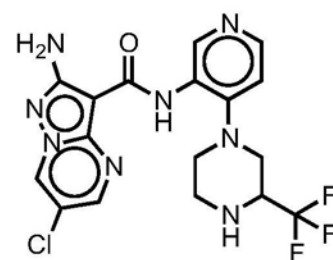
[0203]



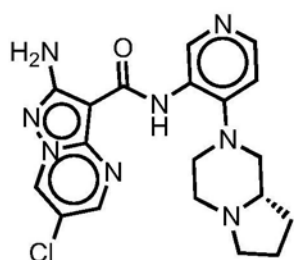
I-N-68



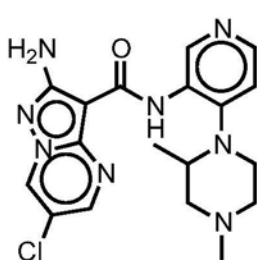
I-N-69



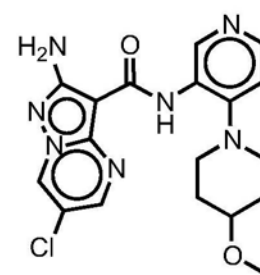
I-N-70



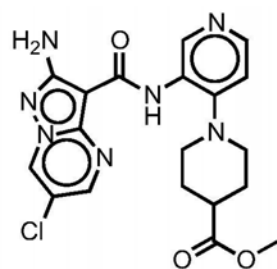
I-N-71



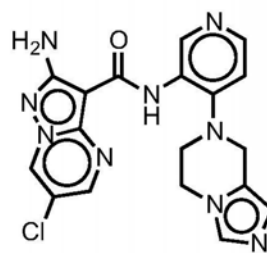
I-N-72



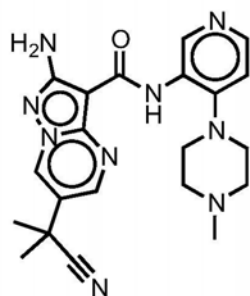
I-N-73



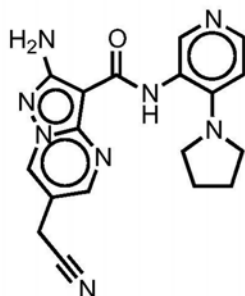
I-N-74



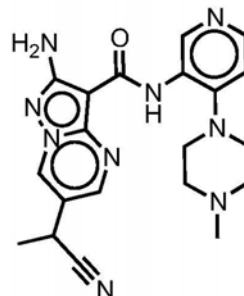
I-N-75



I-N-76

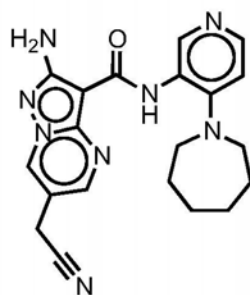


I-N-77

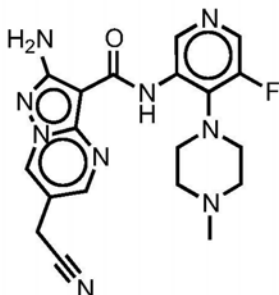


I-N-78

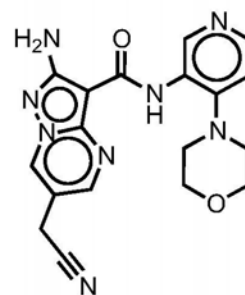
[0204]



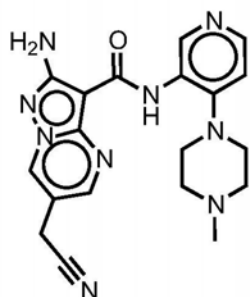
I-N-79



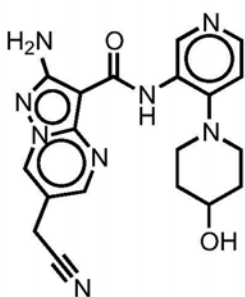
I-N-80



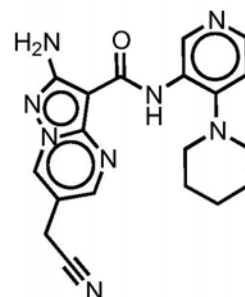
I-N-81



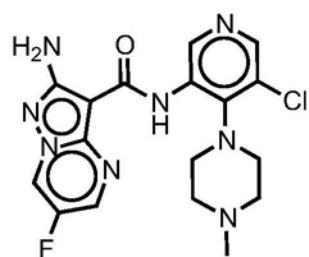
I-N-82



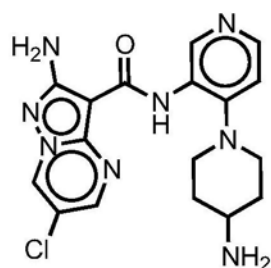
I-N-83



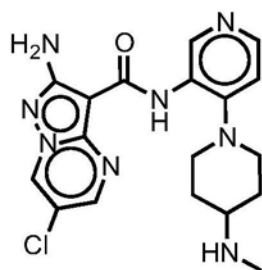
I-N-84



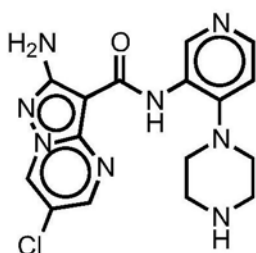
I-N-85



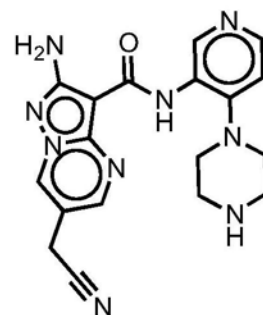
I-N-86



I-N-87

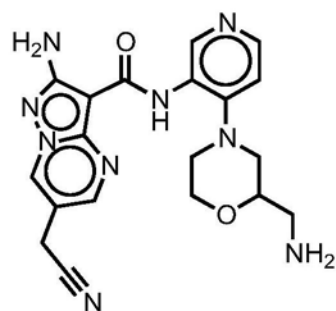


I-N-88

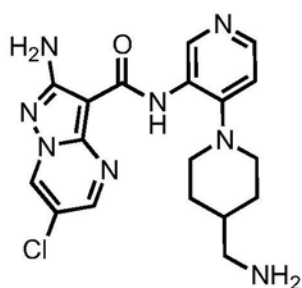


I-N-89

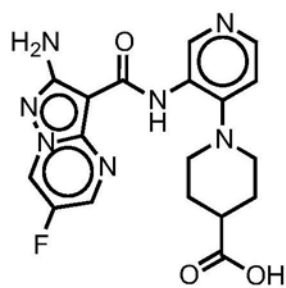
[0205]



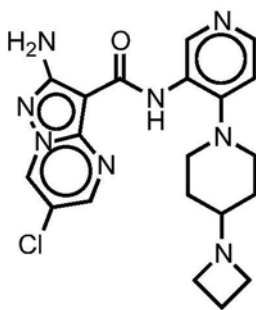
I-N-90



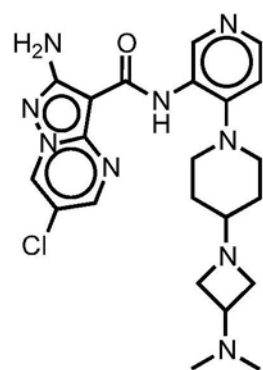
I-N-91



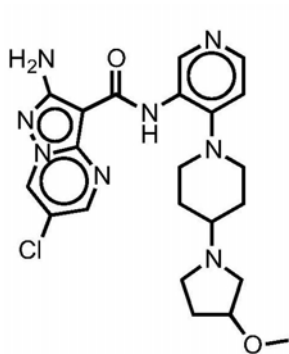
I-N-92



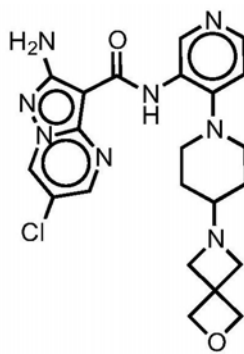
I-N-93



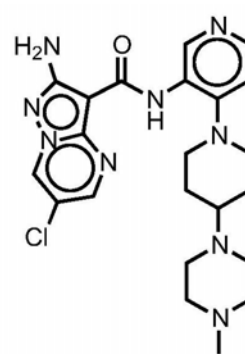
I-N-94



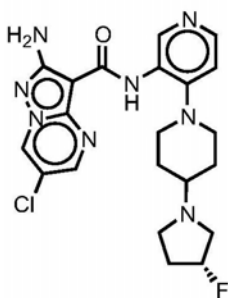
I-N-95



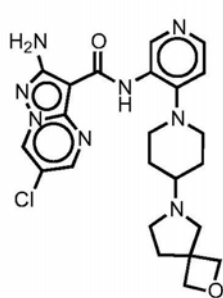
I-N-96



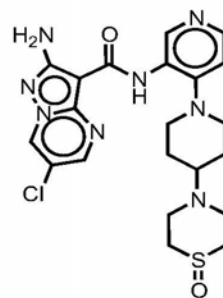
I-N-97



I-N-98

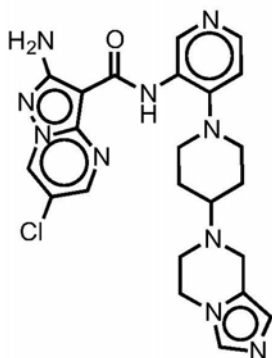


I-N-99

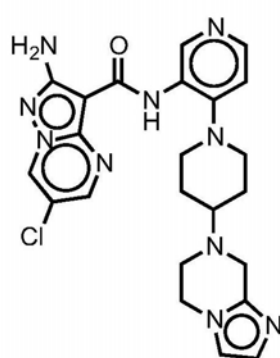


I-N-100

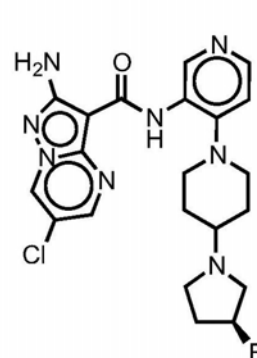
[0206]



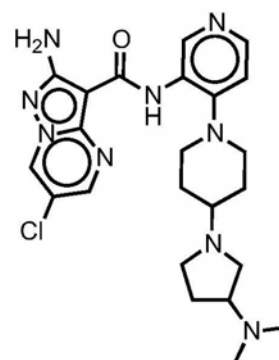
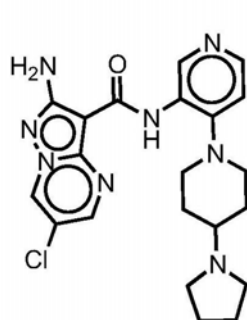
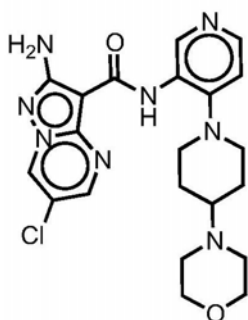
I-N-101



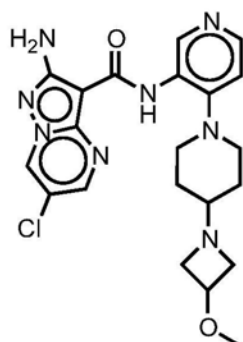
I-N-102



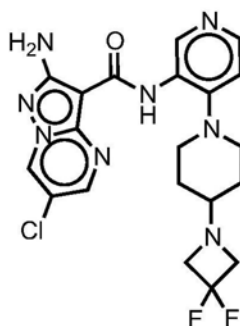
I-N-103



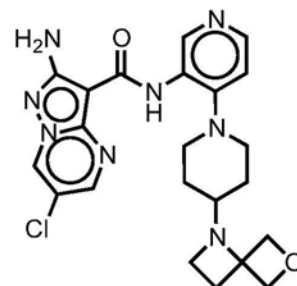
I-N-104



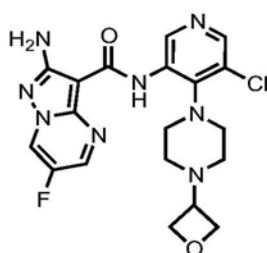
I-N-105



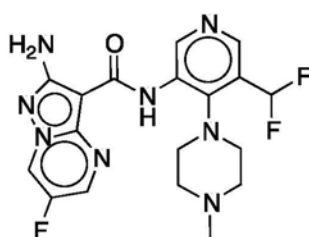
I-N-106



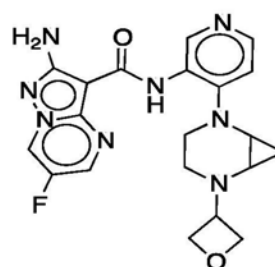
I-N-107



I-N-108

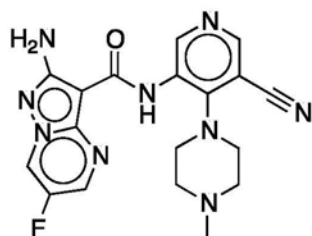


I-N-109

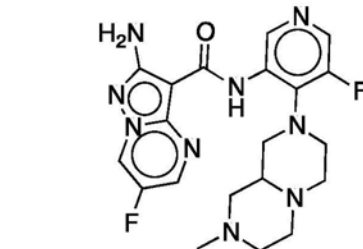


[0207]

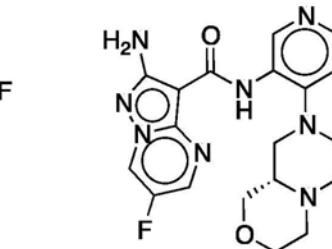
I-N-110



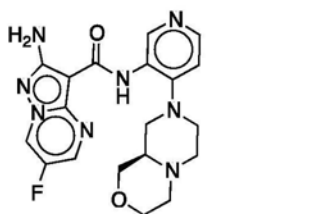
I-N-111



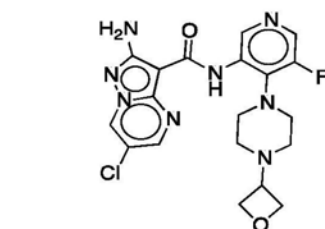
I-N-112



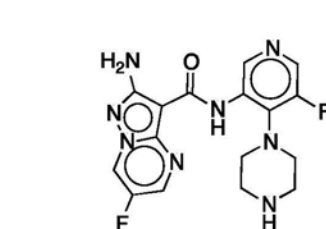
I-N-113



I-N-114



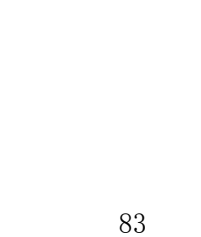
I-N-115



I-N-116

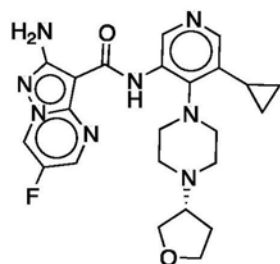


I-N-117

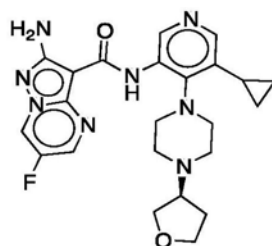


I-N-118

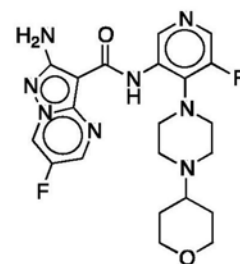




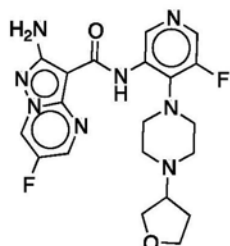
I-N-119



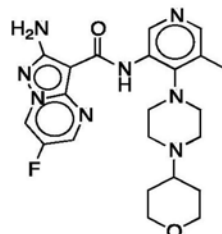
I-N-120



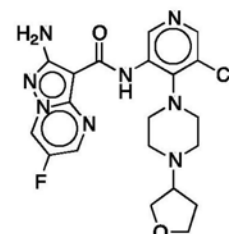
I-N-121



I-N-122

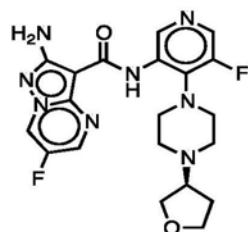


I-N-123

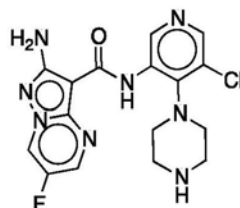


I-N-124

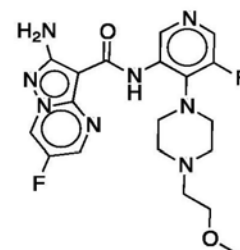
[0208]



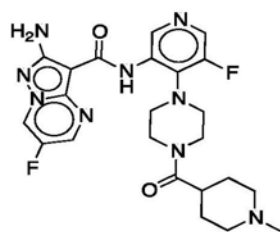
I-N-125



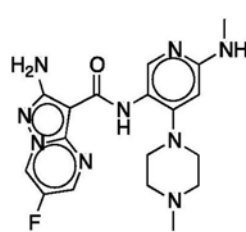
I-N-126



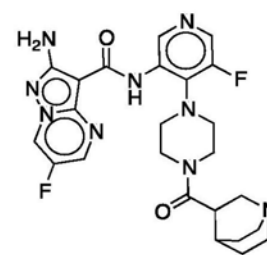
I-N-127



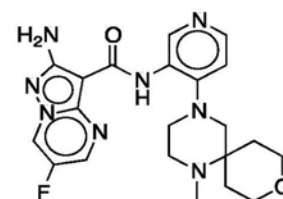
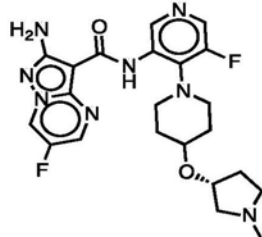
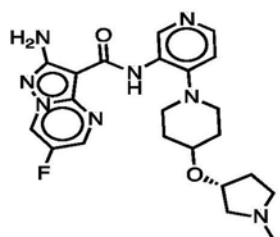
I-N-128



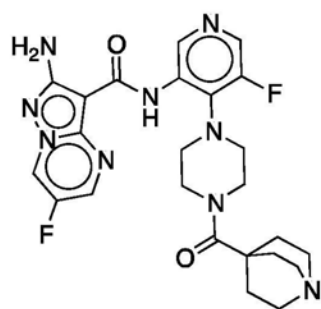
I-N-129



I-N-130



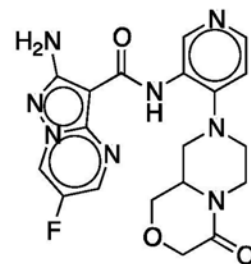
I-N-131



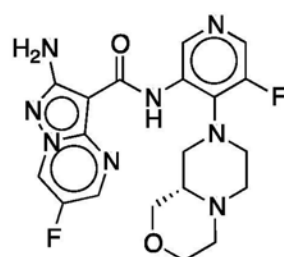
I-N-132



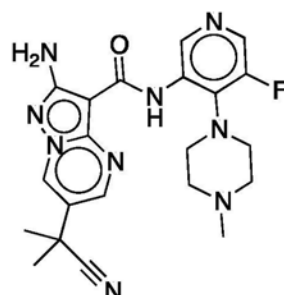
I-N-133



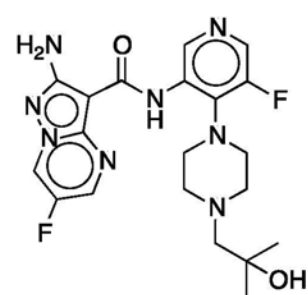
I-N-134



I-N-135

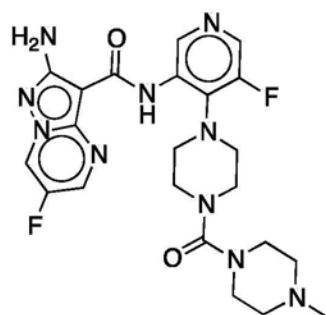


I-N-136

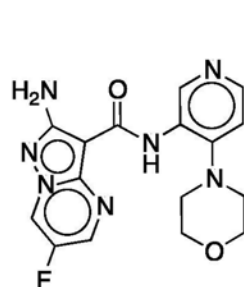


[0209]

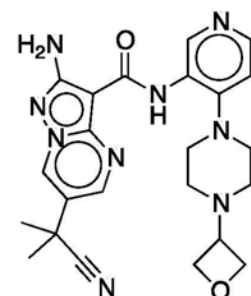
I-N-137



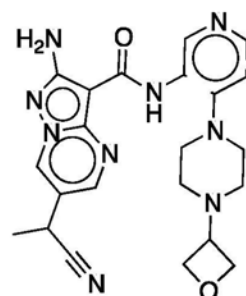
I-N-138



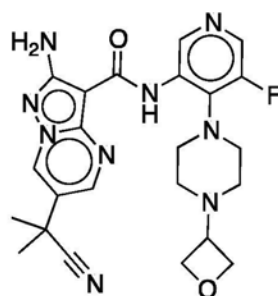
I-N-139



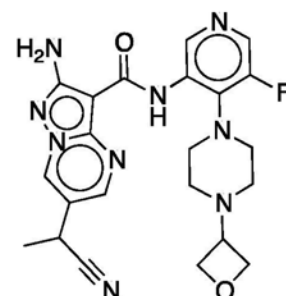
I-N-140



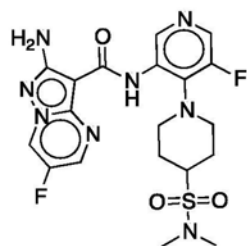
I-N-141



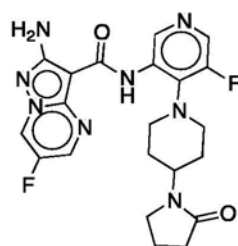
I-N-142



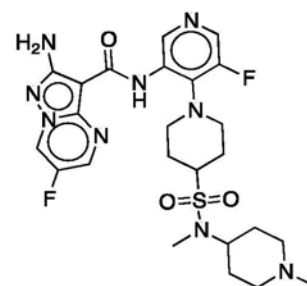
I-N-143



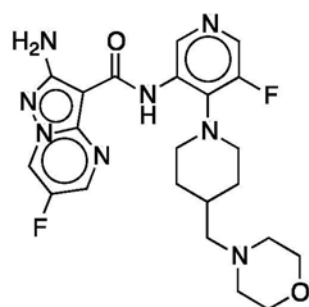
I-N-144



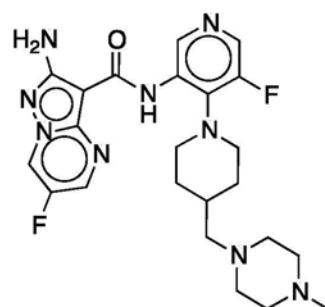
I-N-145



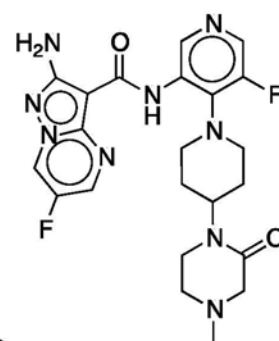
I-N-146



I-N-147

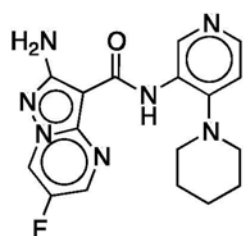


I-N-148

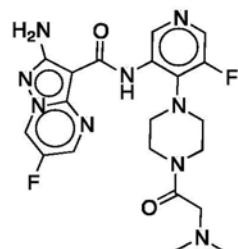


[0210]

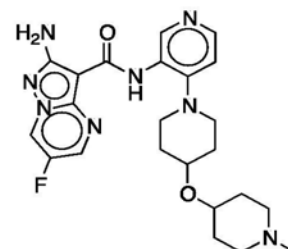
I-N-149



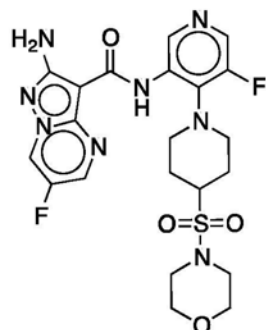
I-N-150



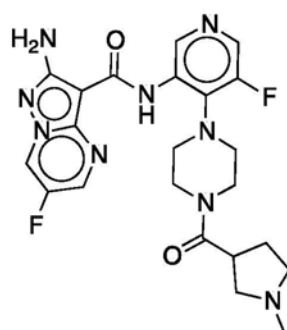
I-N-151



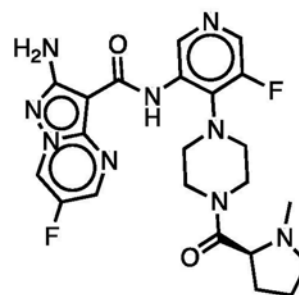
I-N-152



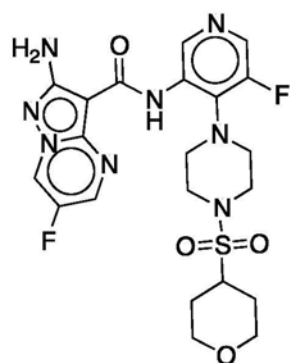
I-N-153



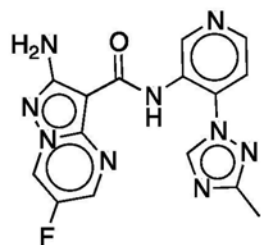
I-N-154



I-N-155



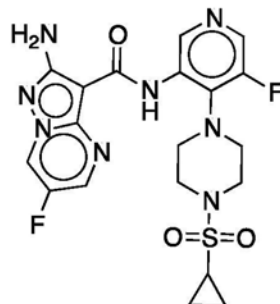
I-N-158



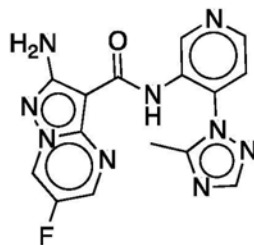
I-N-161

[0211]

I-N-156

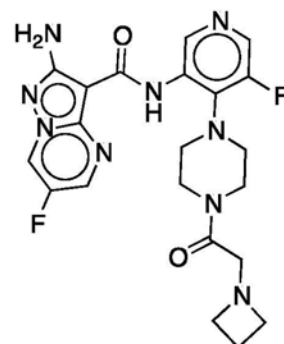


I-N-159

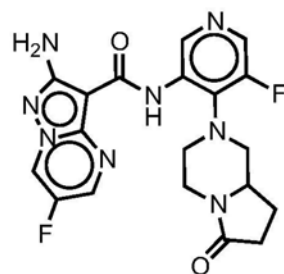


I-N-162

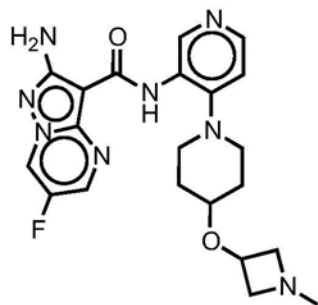
I-N-157



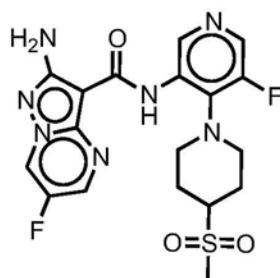
I-N-160



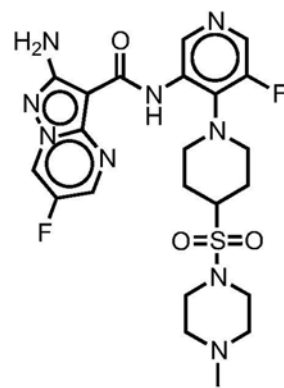
I-N-163



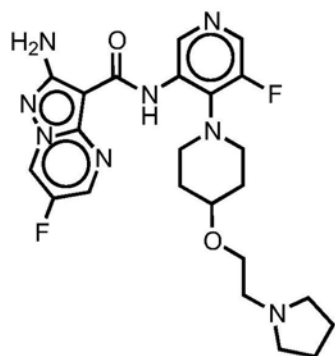
I-N-164



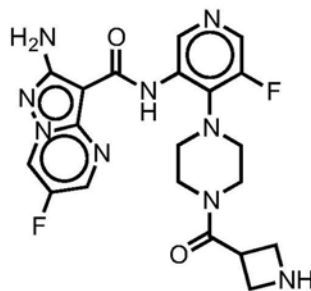
I-N-165



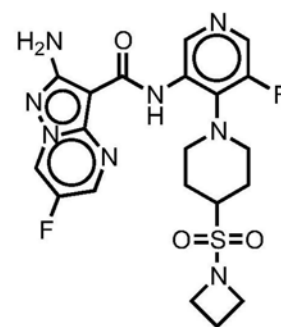
I-N-166



I-N-167

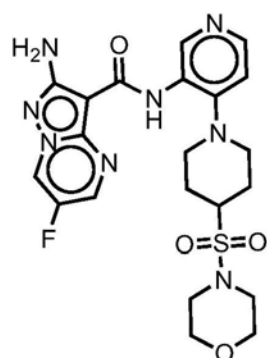


I-N-168

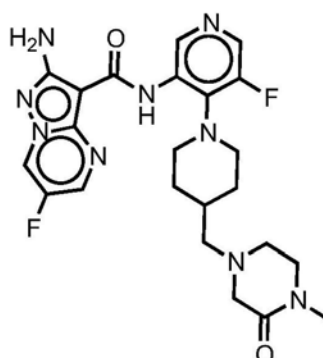


I-N-169

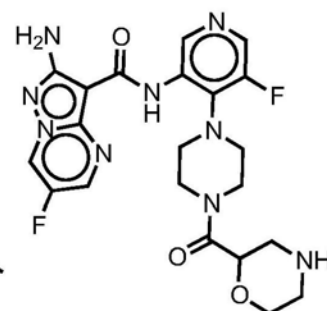
[0212]



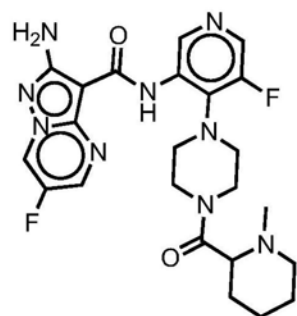
I-N-170



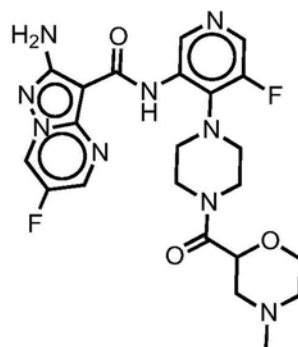
I-N-171



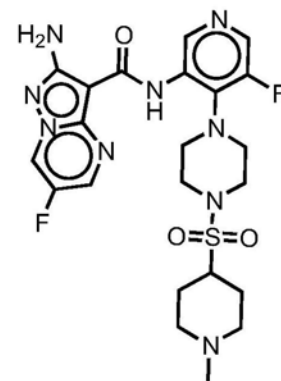
I-N-172



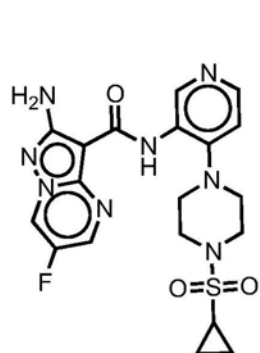
I-N-173



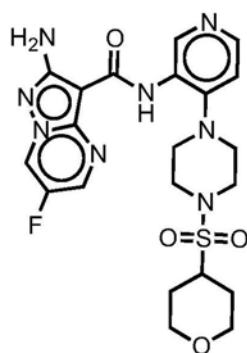
I-N-174



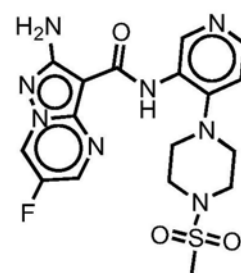
I-N-175



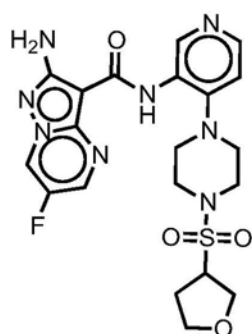
I-N-176



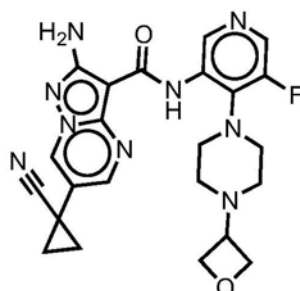
I-N-177



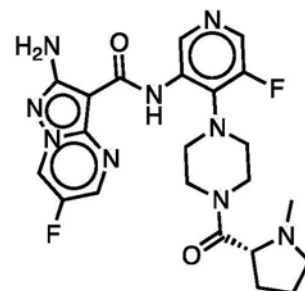
I-N-178



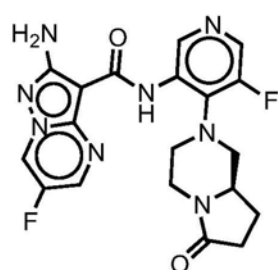
[0213] I-N-179



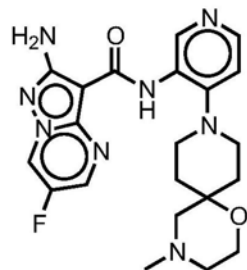
I-N-180



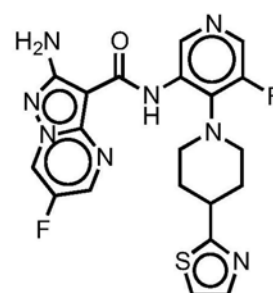
I-N-181



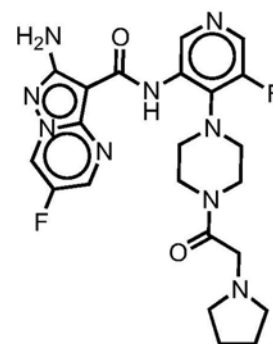
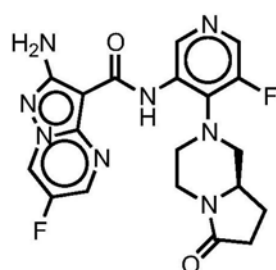
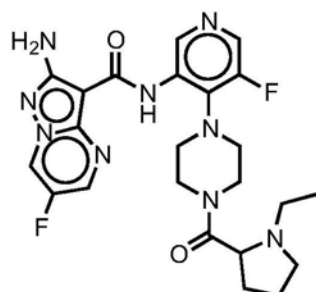
I-N-182



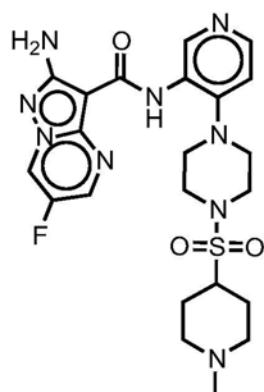
I-N-183



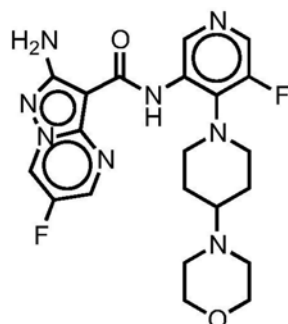
I-N-184



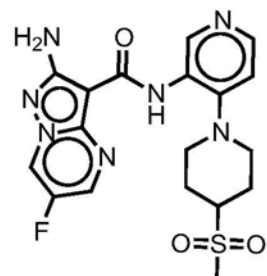
I-N-185



I-N-186



I-N-187

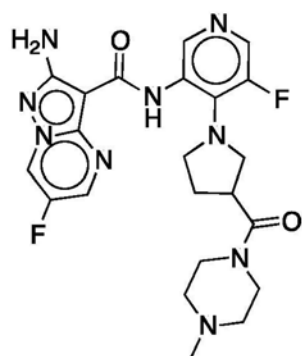


I-N-188

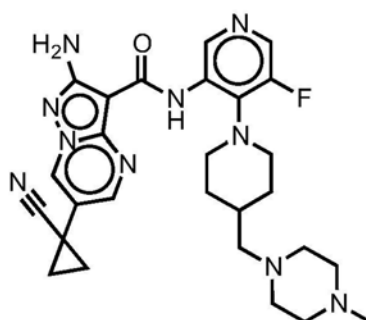
I-N-189

I-N-190

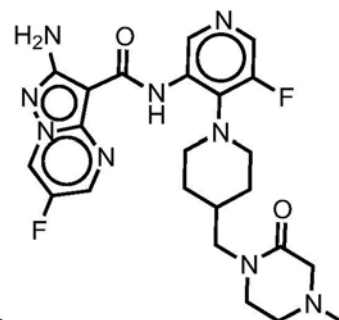
[0214]



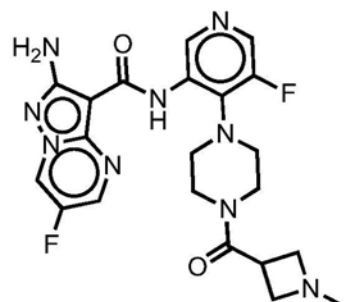
I-N-191



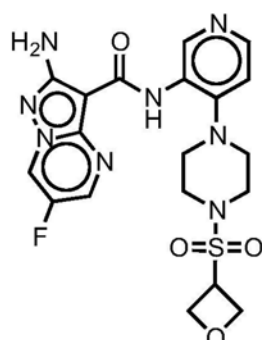
I-N-192



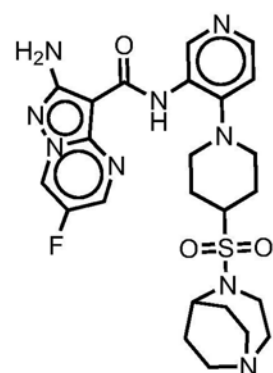
I-N-193



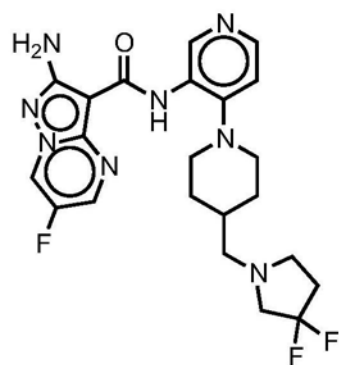
I-N-194



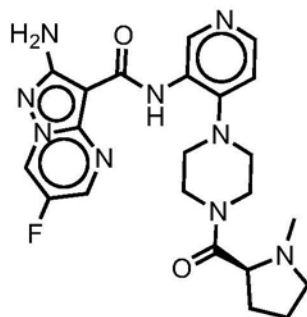
I-N-195



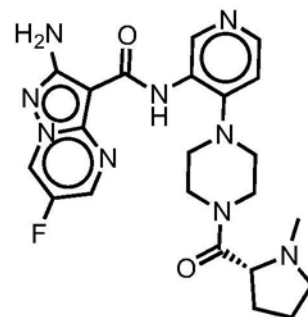
I-N-196



I-N-197

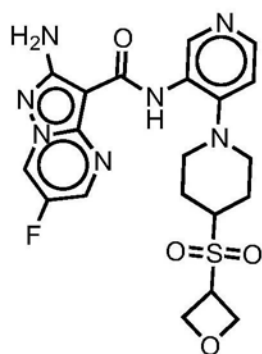


I-N-198

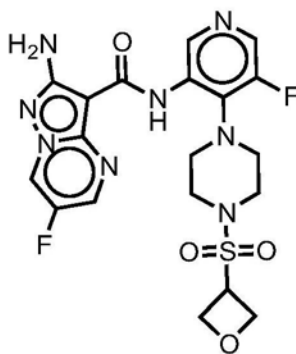


I-N-199

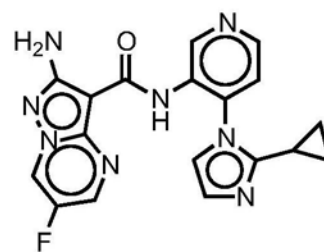
[0215]



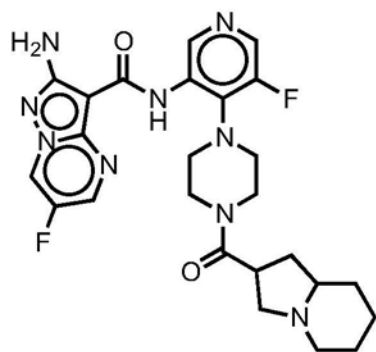
I-N-200



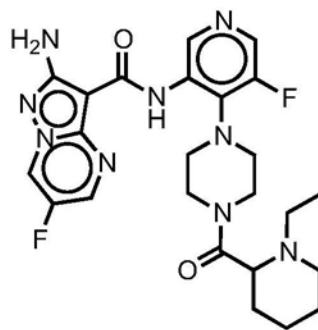
I-N-201



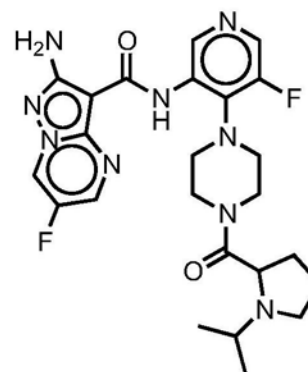
I-N-202



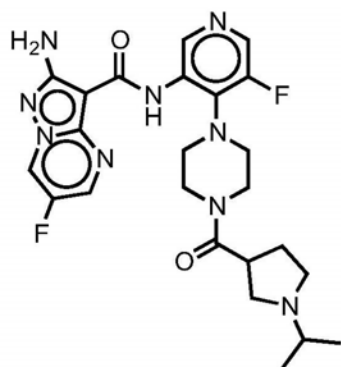
I-N-203



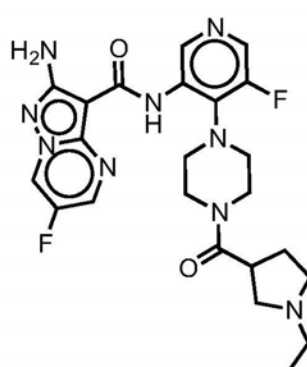
I-N-204



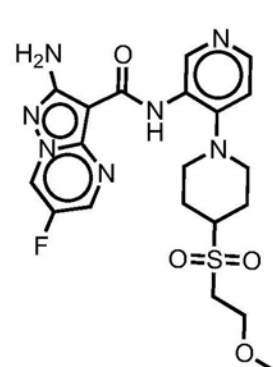
I-N-205



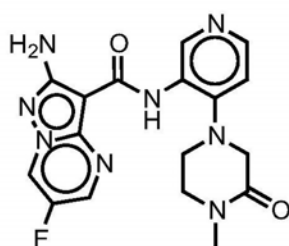
I-N-206



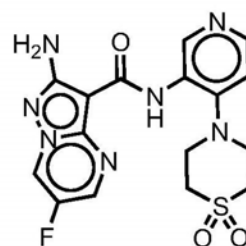
I-N-207



I-N-208

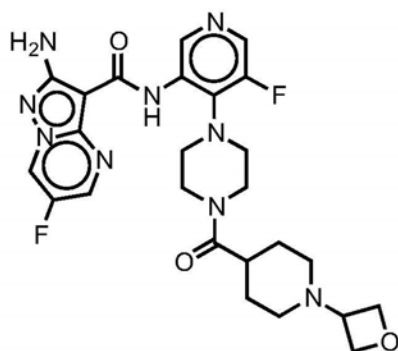


I-N-209

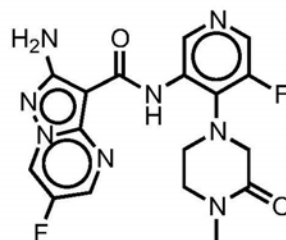


I-N-210

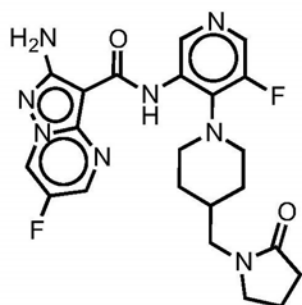
[0216]



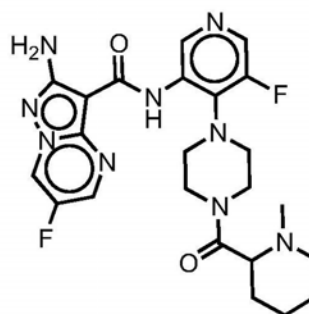
I-N-211



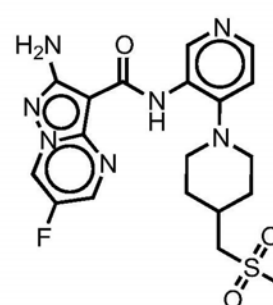
I-N-212



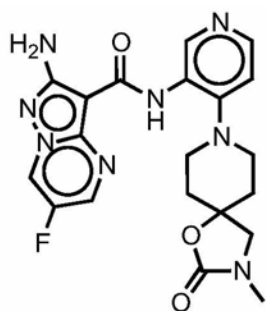
I-N-213



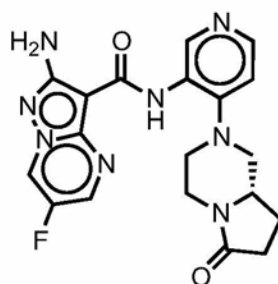
I-N-214



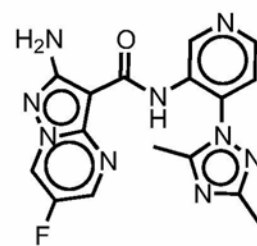
I-N-215



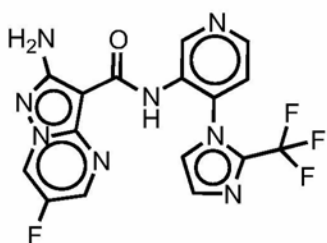
I-N-216



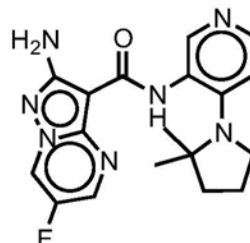
I-N-217



I-N-218

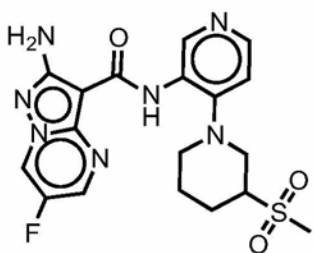


I-N-219

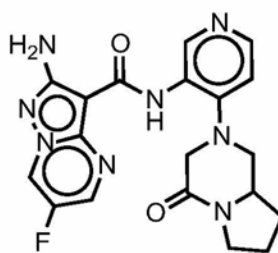


I-N-220

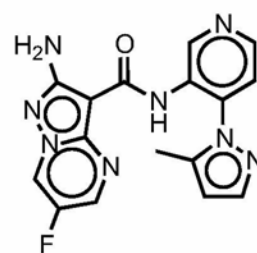
[0217]



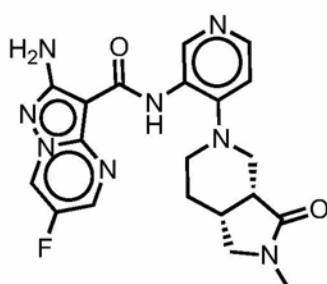
I-N-221



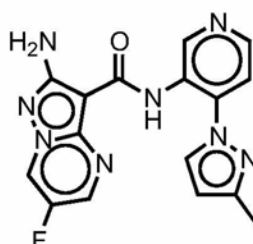
I-N-222



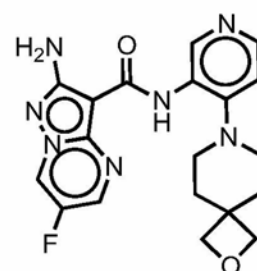
I-N-223



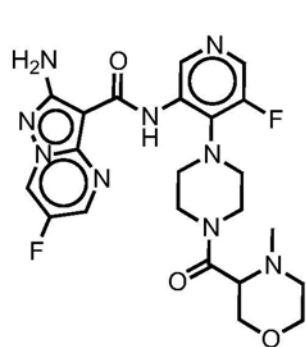
I-N-224



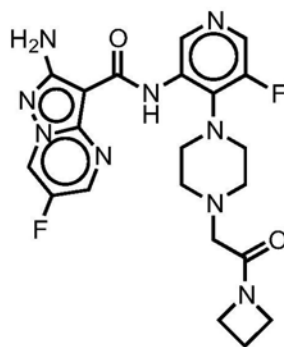
I-N-225



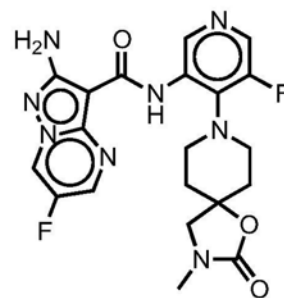
I-N-226



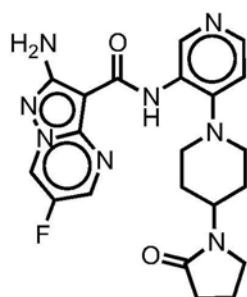
I-N-227



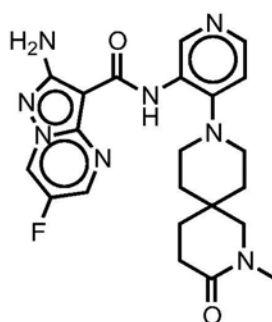
I-N-228



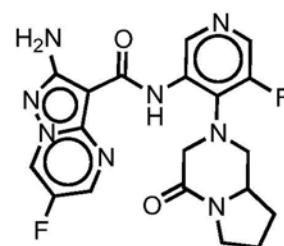
I-N-229



I-N-230

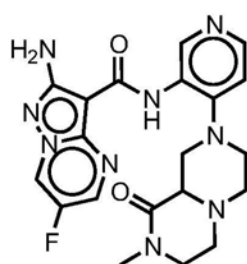


I-N-231

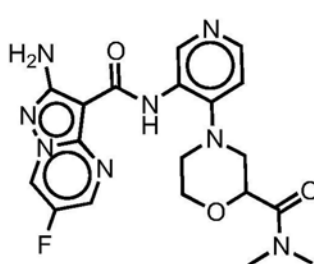


I-N-232

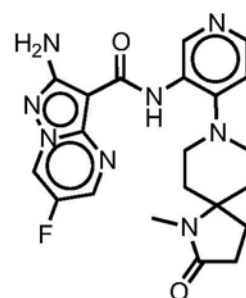
[0218]



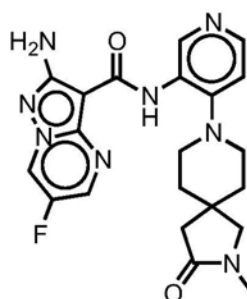
I-N-233



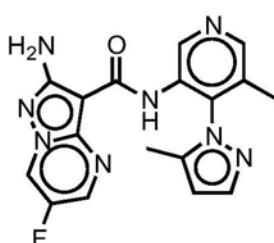
I-N-234



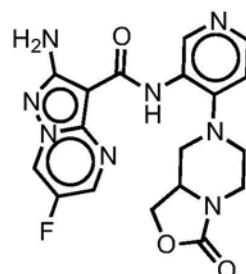
I-N-235



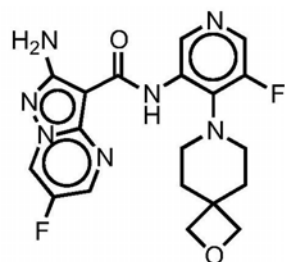
I-N-236



I-N-237



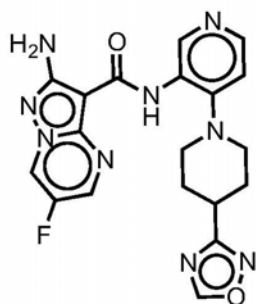
I-N-238



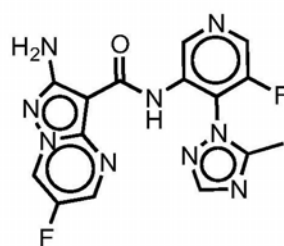
I-N-239



I-N-240

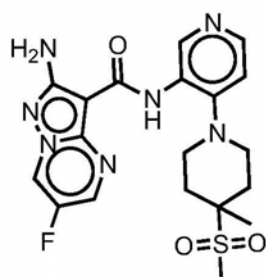


I-N-241

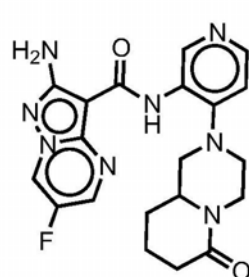


I-N-242

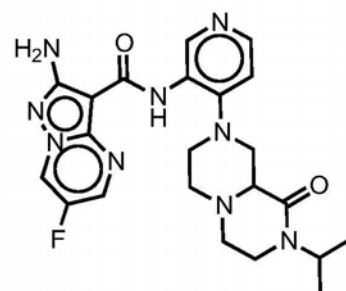
[0219]



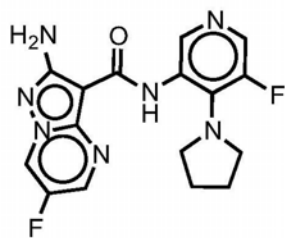
I-N-243



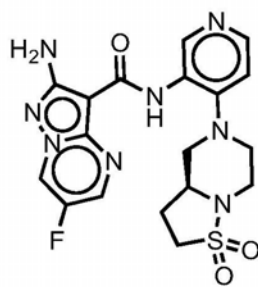
I-N-244



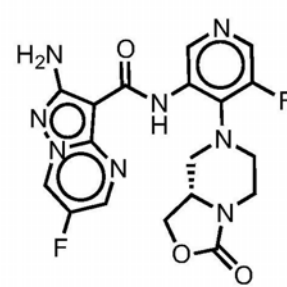
I-N-245



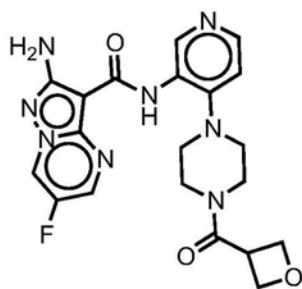
I-N-246



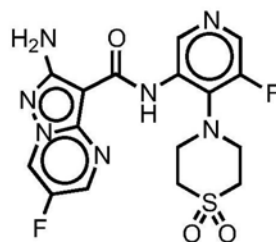
I-N-247



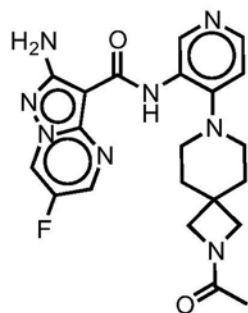
I-N-248



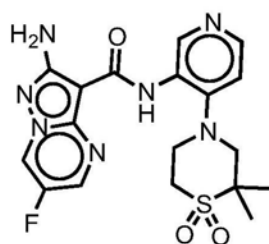
I-N-249



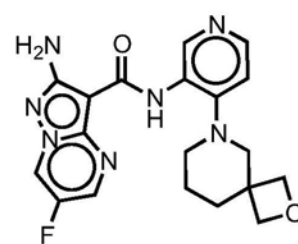
I-N-250



I-N-251

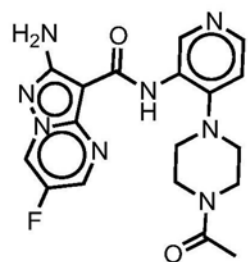


I-N-252

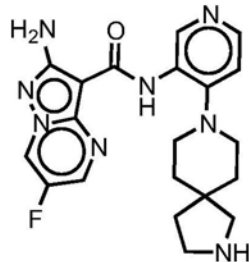


I-N-253

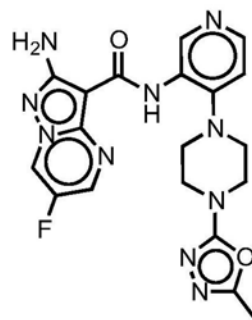
[0220]



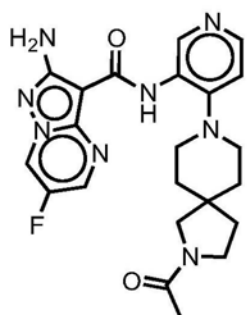
I-N-254



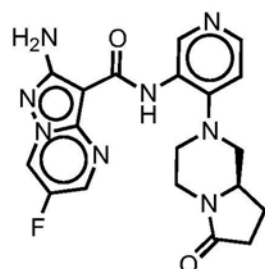
I-N-255



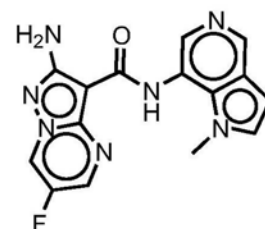
I-N-256



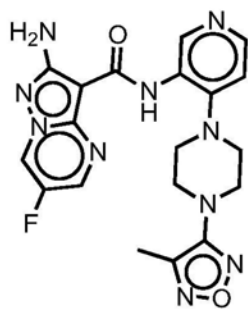
I-N-257



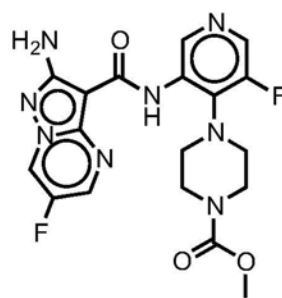
I-N-258



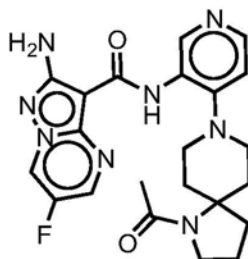
I-N-259



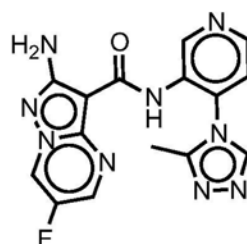
I-N-260



I-N-261

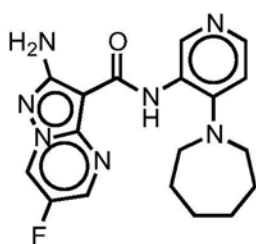


I-N-262

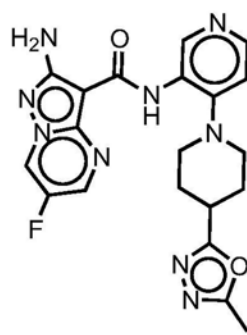


I-N-263

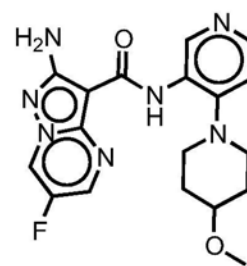
[0221]



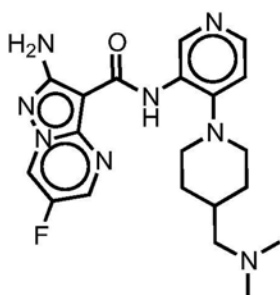
I-N-264



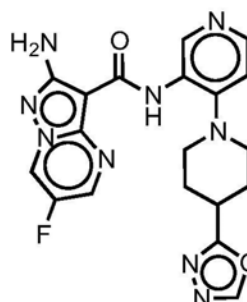
I-N-265



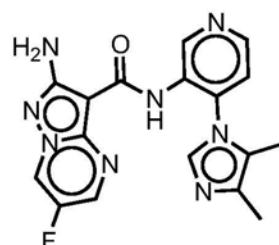
I-N-266



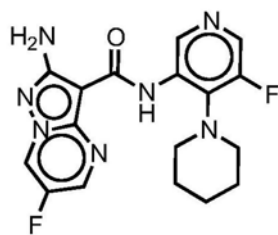
I-N-267



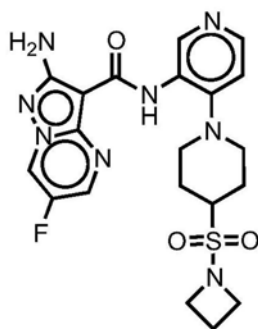
I-N-268



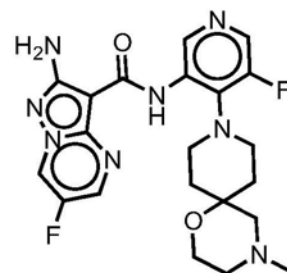
I-N-269



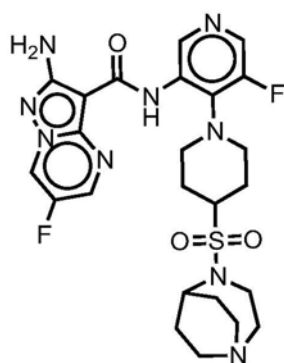
I-N-270



I-N-271

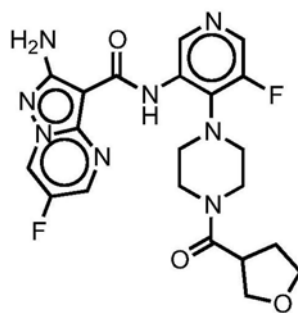


I-N-272

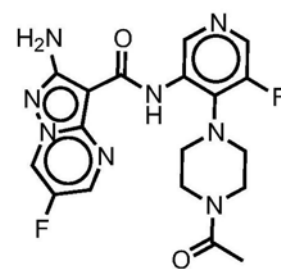


[0222]

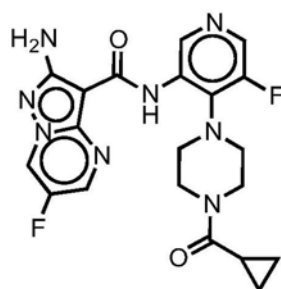
I-N-273



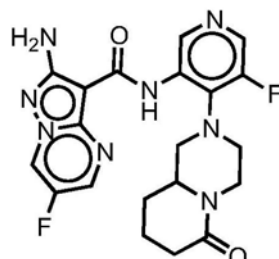
I-N-274



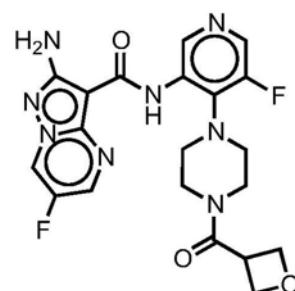
I-N-275



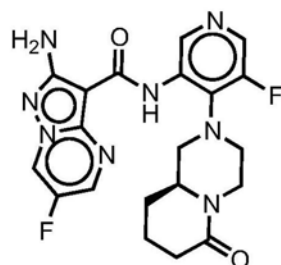
I-N-276



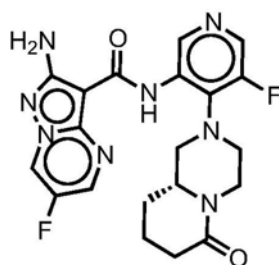
I-N-277



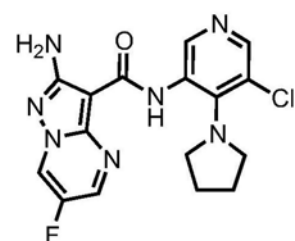
I-N-278



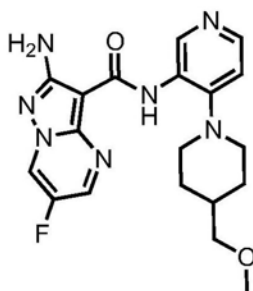
I-N-279



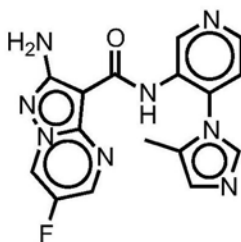
I-N-280



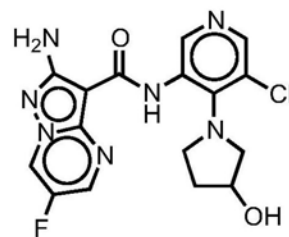
I-N-281



I-N-282

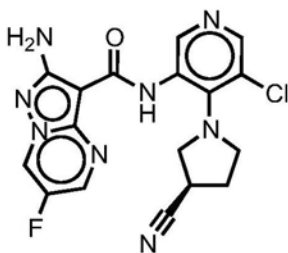


I-N-283

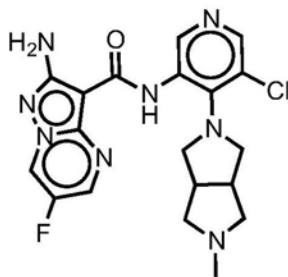


I-N-284

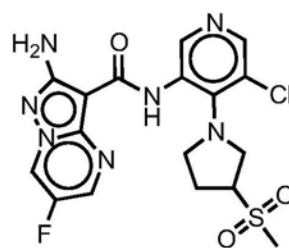
[0223]



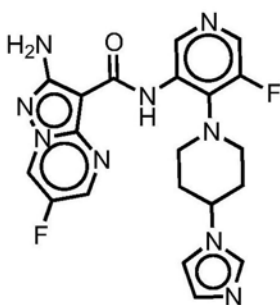
I-N-285



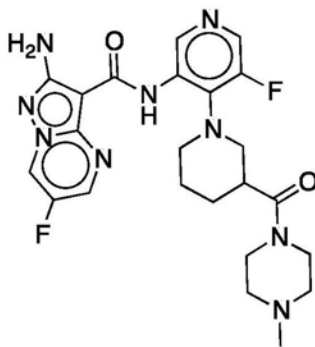
I-N-286



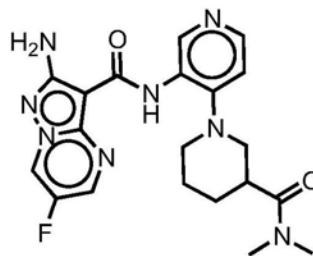
I-N-287



I-N-288



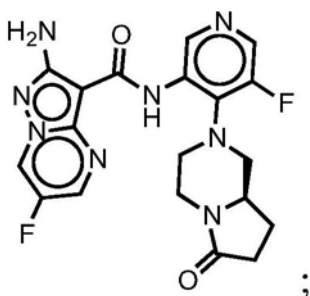
I-N-289



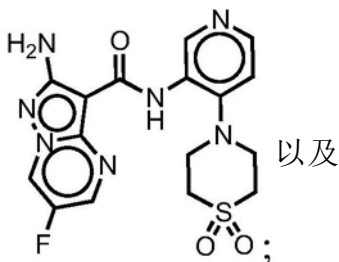
I-N-290.

[0224] 在其它实施方案中,本发明的化合物选自如下化合物之一:

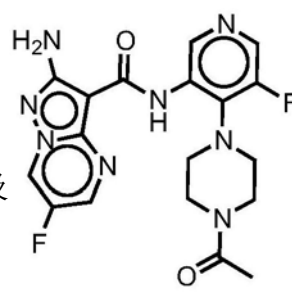
[0225]



I-N-182

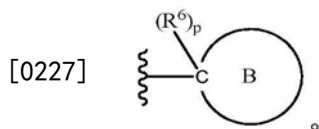


I-N-210



I-N-275.

[0226] 在另一个实例中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中R⁴是环B,其表示为如下结构:



[0228] 在一些实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中p是1。

[0229] 在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当p是1时,环B是具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元脂环族环或杂环。在其它实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当p是1时,环B独立地选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂庚环基、吡唑烷基、异噁唑烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-噁嗪烷基、1,3-噻嗪烷基、二氢吡啶基、二氢咪唑基、1,3-四氢嘧啶基、二氢嘧啶基、1,4-二氮杂庚环基、1,4-氧杂氮杂庚环基、1,4-硫杂氮杂庚环基、1,2,3,6-四氢吡啶和氮杂环丁烷基。在其它实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中环B是哌啶基。

[0230] 在一些实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是环B, J^Q 是-C(0)-或 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是环B时, J^Q 是 C_{1-4} 烷基。

[0231] 在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是环B时, J^Q 是 Q^2 。在一些实施方案中,当 R^4 是环B时,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中 Q^2 独立地选自氧杂环丁烷基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、环丙基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、环丁基、硫代吗啉基或吗啉基。在其它实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当 R^4 是环B时, Q^2 是氧杂环丁烷基。

[0232] 在一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中p是0。

[0233] 在一些实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当p是0时,环B独立地选自苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、四氢吡啶基、哒嗪基(pyridiziny)或吡唑基。在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当p是0时,环B是咪唑基。在其它实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中当p是0时,环B独立地选自苯基或吡啶基。

[0234] 在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中 R^4 是-CH₂-(R^7)。在另一个实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中 R^7 是H。

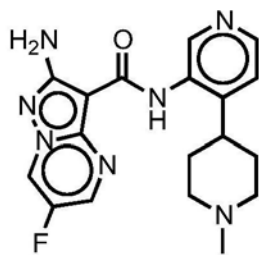
[0235] 在其它实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中 R^3 和 R^4 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧的杂原子的5-6元非芳族环。

[0236] 在一些实施方案中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中 J^Z 独立地选自 $\rightarrow O$ 或 C_{1-4} 烷基。

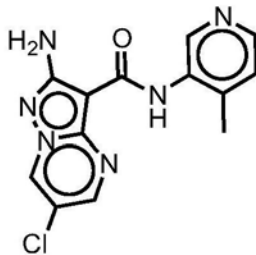
[0237] 在另一个实例中,本发明是由结构式I或I-A表示的化合物,其中本发明的化合物表示在表3中。

[0238] 表3

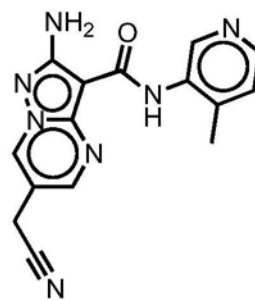
[0239]



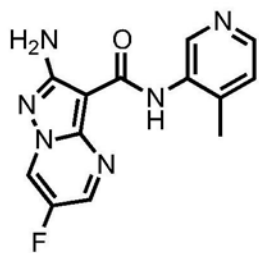
I-C-1



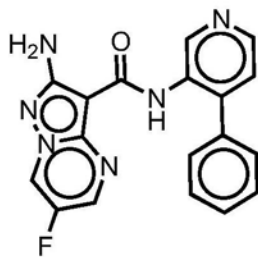
I-C-2



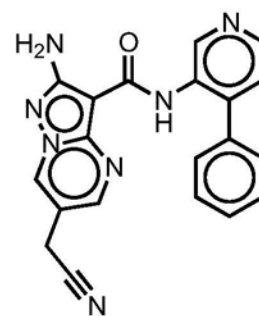
I-C-3



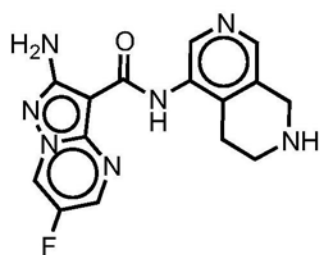
I-C-4



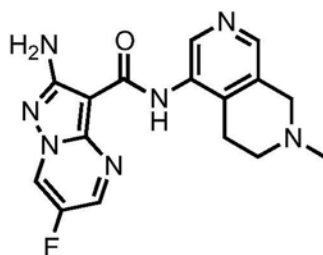
I-C-5



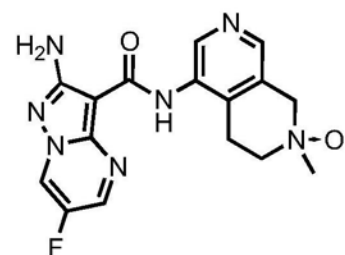
I-C-6



I-C-7

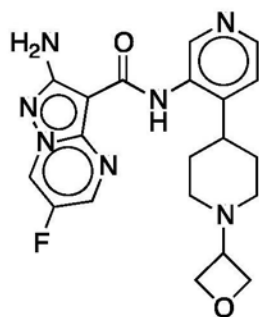


I-C-8

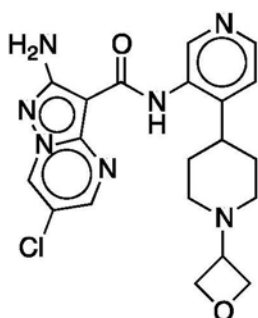


I-C-9

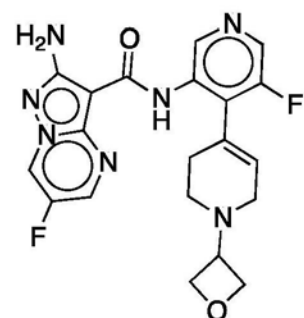
[0240]



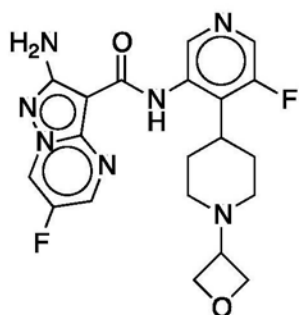
I-C-10



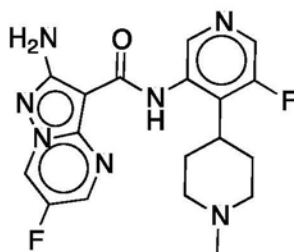
I-C-11



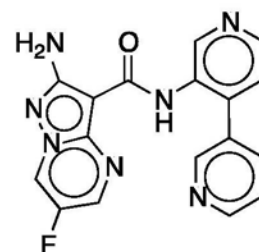
I-C-12



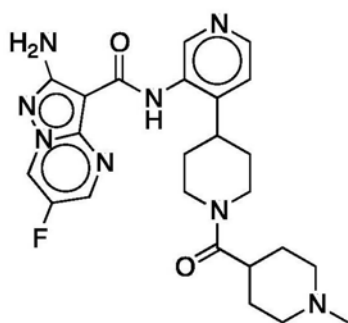
I-C-13



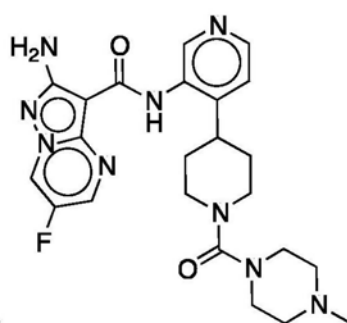
I-C-14



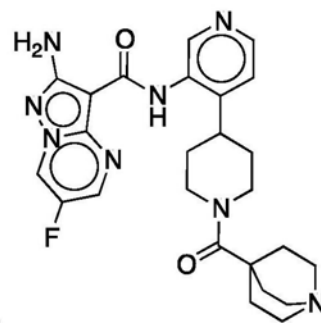
I-C-15



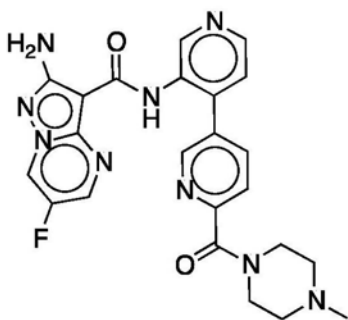
I-C-16



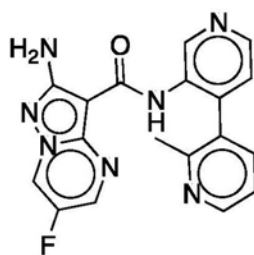
I-C-17



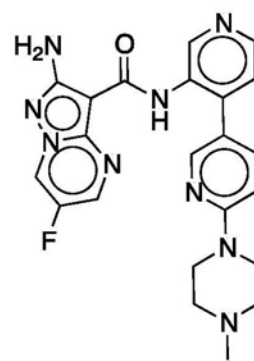
I-C-18



I-C-19

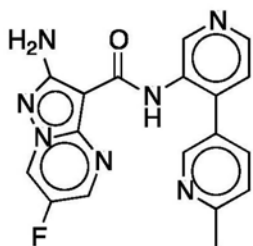


I-C-20

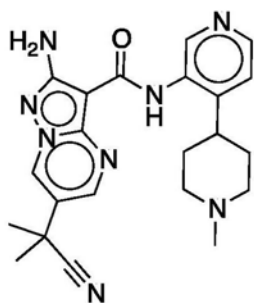


I-C-21

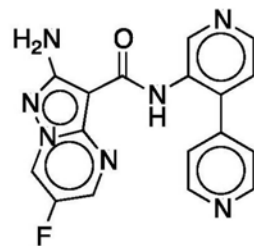
[0241]



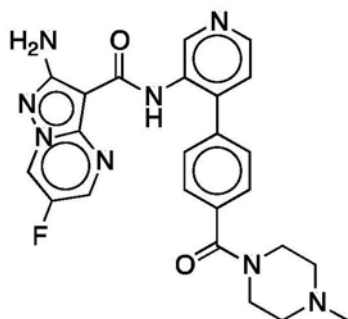
I-C-22



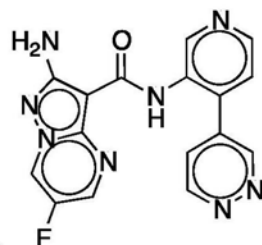
I-C-23



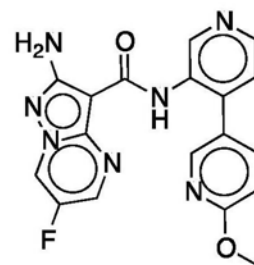
I-C-24



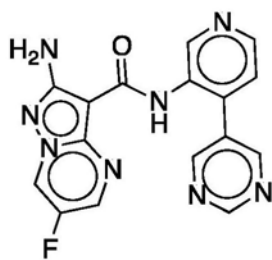
I-C-25



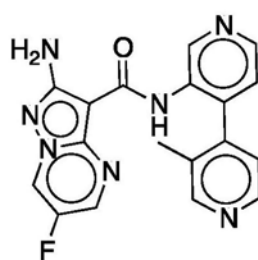
I-C-26



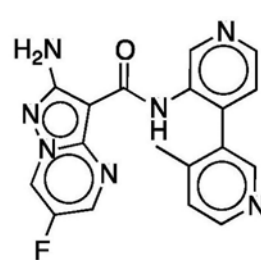
I-C-27



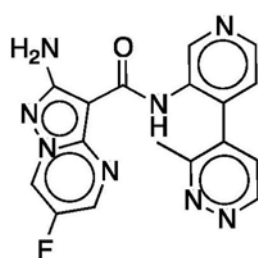
I-C-28



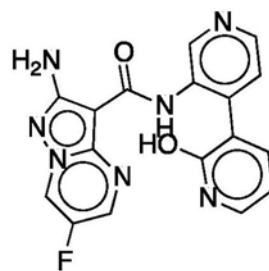
I-C-29



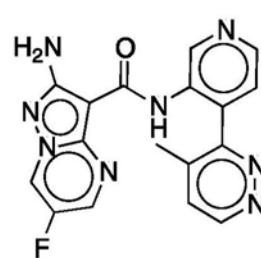
I-C-30



I-C-31

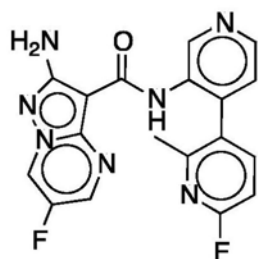


I-C-32

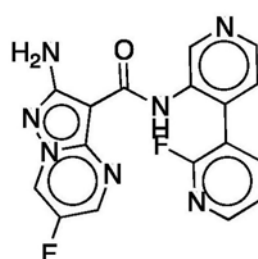


I-C-33

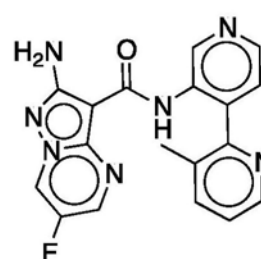
[0242]



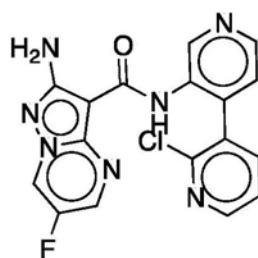
I-C-34



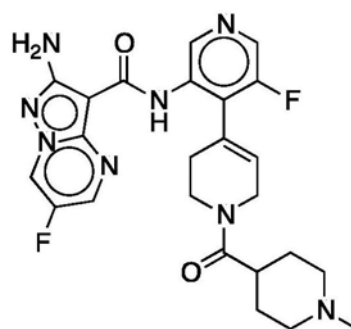
I-C-35



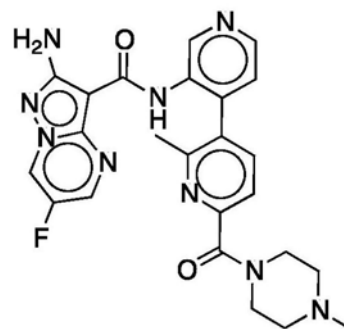
I-C-36



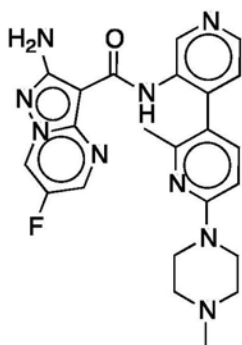
I-C-37



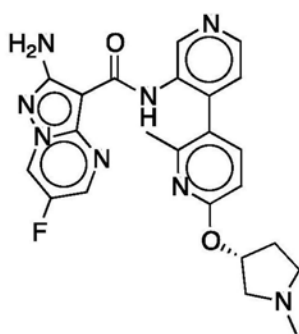
I-C-38



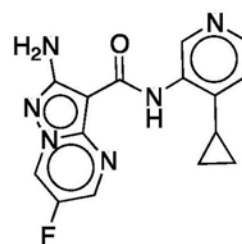
I-C-39



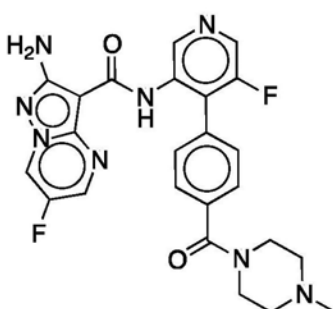
I-C-40



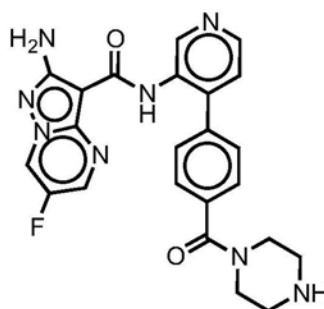
I-C-41



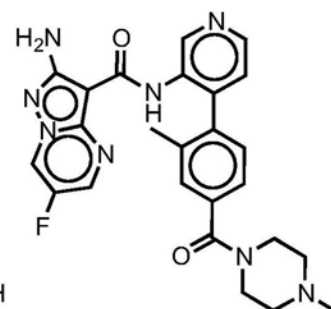
I-C-42



I-C-43

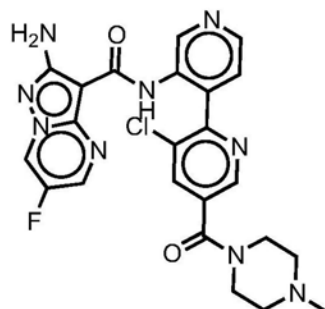


I-C-44

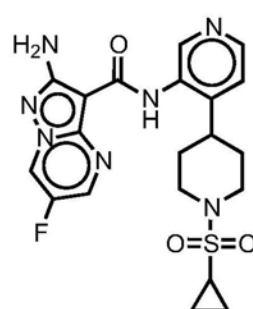


I-C-45

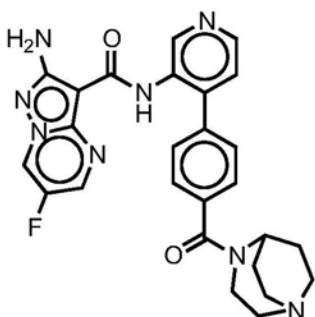
[0243]



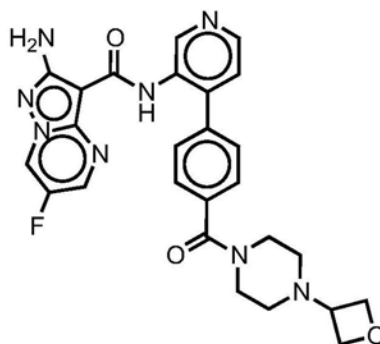
I-C-46



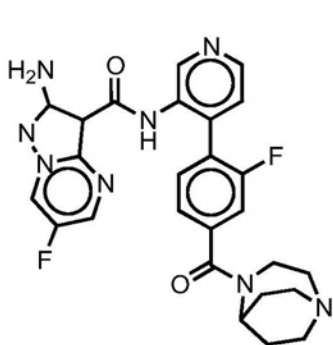
I-C-47



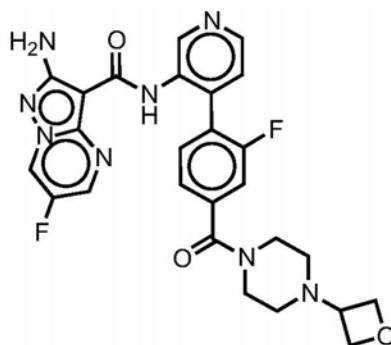
I-C-48



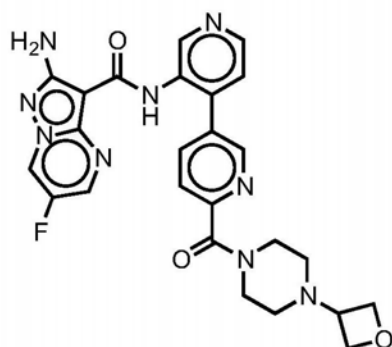
I-C-49



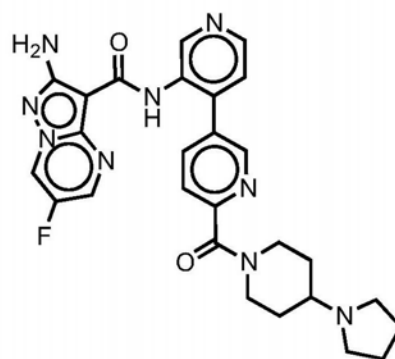
I-C-50



I-C-51

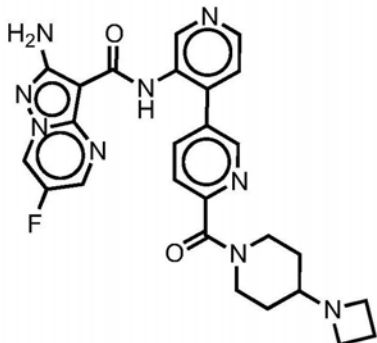


I-C-52

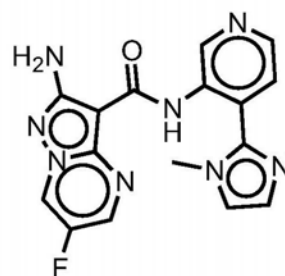


I-C-53

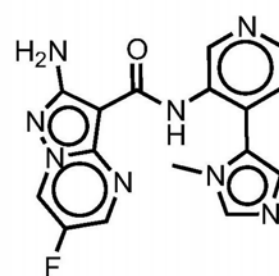
[0244]



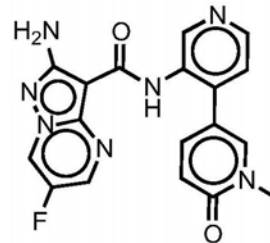
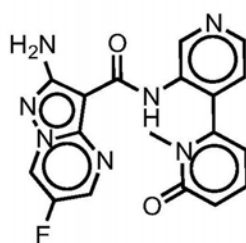
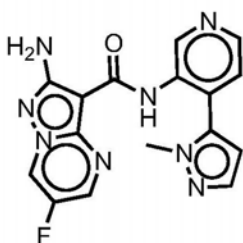
I-C-54



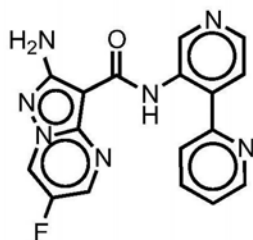
I-C-55



I-C-56

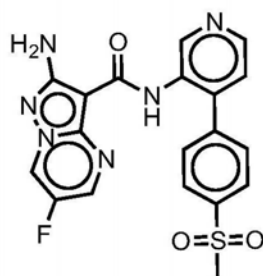


I-C-57



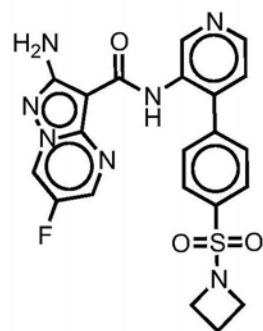
I-C-60

I-C-58

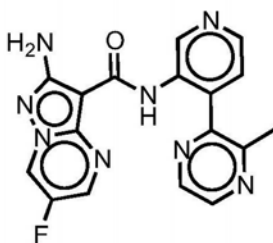


I-C-61

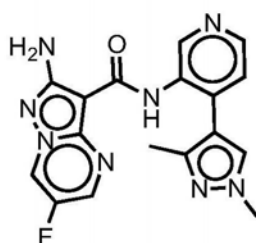
I-C-59



I-C-64

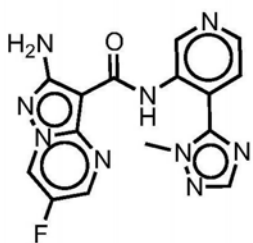


I-C-62

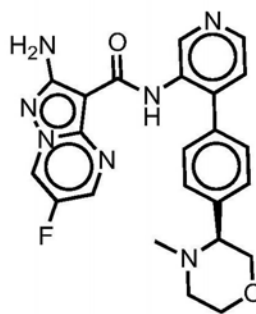


I-C-63

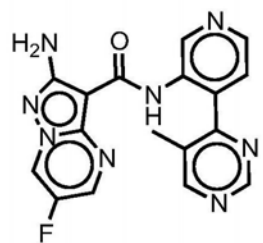
[0245]



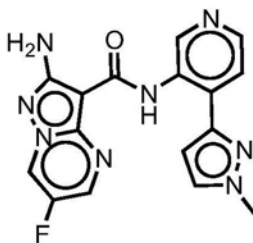
I-C-65



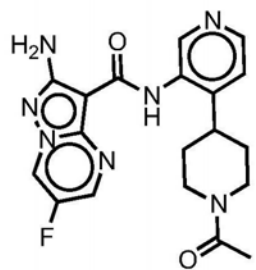
I-C-66



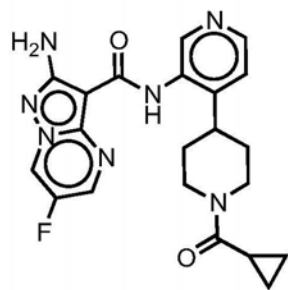
I-C-67



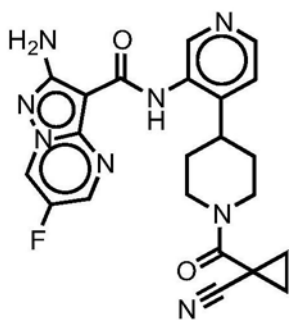
I-C-68



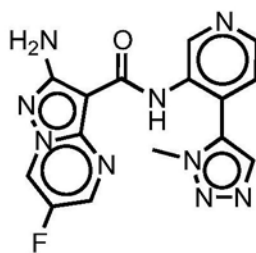
I-C-69



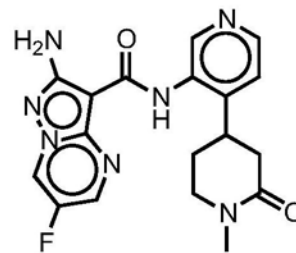
I-C-70



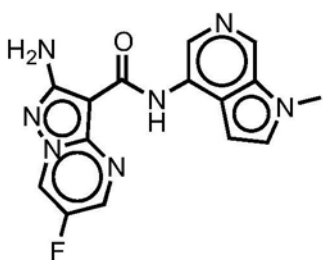
I-C-71



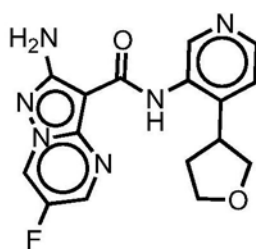
I-C-72



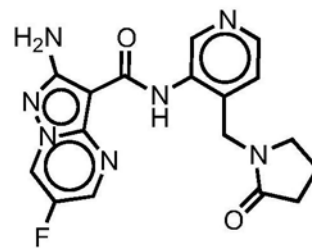
I-C-73



I-C-74

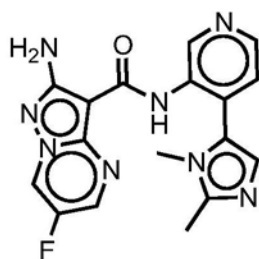


I-C-75

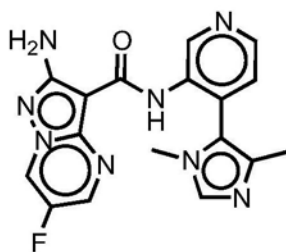


I-C-76

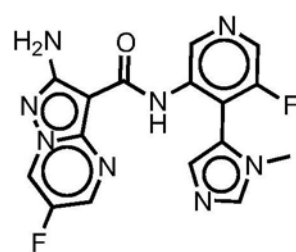
[0246]



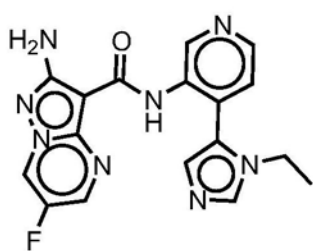
I-C-77



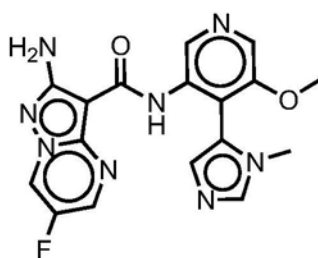
I-C-78



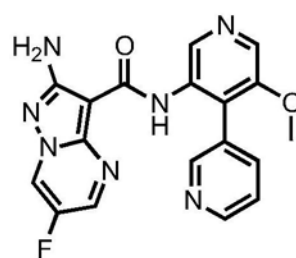
I-C-79



I-C-80

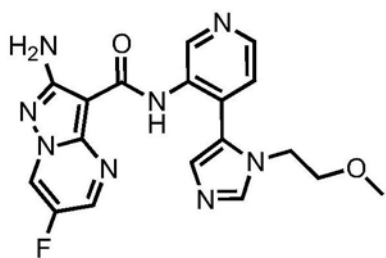


I-C-81

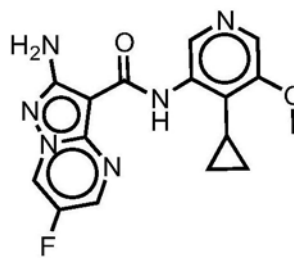


I-C-82

[0247]



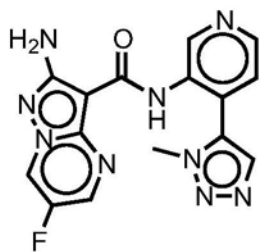
I-C-83



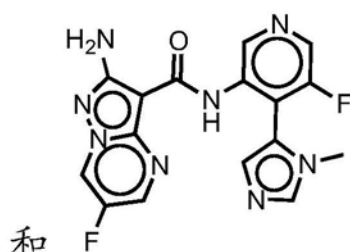
I-C-84。

[0248] 在另一个实施方案中,本发明的化合物选自如下化合物之一:

[0249]



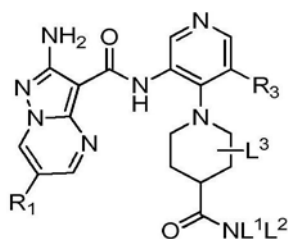
I-C-72



I-C-79。

[0250] 具有式I-B的化合物:

[0251]



I-B

[0252] 或其药学上可接受的盐或前药,其中:

[0253] R^1 独立地选自氟、氯或 $-C(J^1)_2CN$;[0254] J^1 独立地选自H或 C_{1-2} 烷基;或[0255] 2次出现的 J^1 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的3-4元碳环;[0256] R^3 独立地选自H;氯;氟;任选地被1-3次出现的卤素取代的 C_{1-4} 烷基; C_{3-4} 环烷基; $-CN$;或 C_{1-3} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n$ 替代;[0257] L^1 是H;具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元芳族或非芳族环;或 C_{1-6} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n$ 替代; L^1 各自任选地被 C_{1-4} 脂族基团; $-CN$;卤素; $-OH$;或具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元非芳族环取代;[0258] L^2 是H;具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元芳族或非芳族环;或 C_{1-6} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n$ 替代; L^2 各自任选地被 C_{1-4} 脂族基团; $-CN$;卤素; $-OH$;或具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元非芳族环取代;或[0259] L^1 和 L^2 与它们所连接的氮一起形成环D;环D任选地被0-5次出现的 J^6 取代;

[0260] 环D独立地选自具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元杂环;或具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和或部分不饱和双环;

[0261] J^G 独立地选自卤素; $-N(R^\circ)_2$; 3-6元碳环基; 具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元杂环基; 或 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 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n$ 替代; J^G 各自任选地被0-2次出现的 J^K 取代。

[0262] 同一原子上的2次出现的 J^G 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元环;

[0263] 2次出现的 J^G 与环D一起形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系;

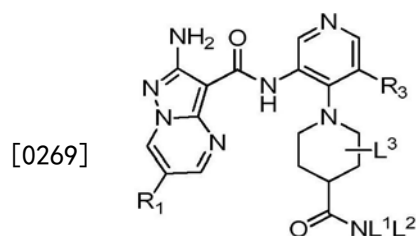
[0264] J^K 是具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子到3-7元芳族或非芳族环;

[0265] L^3 独立地选自H; 氯; 氟; 任选地被1-3次出现的卤素取代的 C_{1-4} 烷基; $-CN$; 或 C_{1-3} 脂族链, 其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n$ 替代;

[0266] n 是0、1或2; 且

[0267] R 和 R° 是H或 C_{1-4} 烷基。

[0268] 本发明的另一个方面提供式I-B的化合物:



I-B

[0270] 或其药学上可接受的盐或前药, 其中:

[0271] R^1 独立地选自氟、氯或 $-C(J^1)_2CN$;

[0272] J^1 独立地选自H或 C_{1-2} 烷基; 或

[0273] 2次出现的 J^1 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的3-4元碳环;

[0274] R^3 独立地选自H; 氯; 氟; 任选地被1-3次出现的卤素取代的 C_{1-4} 烷基; C_{3-4} 环烷基; $-CN$; 或 C_{1-3} 脂族链, 其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n$ 替代;

[0275] L^1 是H; 具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元芳族或非芳族环; 或 C_{1-6} 脂族链, 其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n$ 替代; L^1 各自任选地被 C_{1-4} 脂族基团; $-CN$; 卤素; $-OH$; 或具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元非芳族环取代;

[0276] L^2 是H; 具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元芳族或非芳族环; 或 C_{1-6} 脂族链, 其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n$ 替代; L^2 各自任选地被 C_{1-4} 脂族基团; $-CN$; 卤素; $-OH$; 或具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元非芳族环取代; 或

[0277] L^1 和 L^2 与它们所连接的氮一起形成环D; 环D任选地被0-5次出现的 J^G 取代;

[0278] 环D独立地选自具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元杂环; 或具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和或部分不饱和双环;

[0279] J^G 独立地选自卤素; $-CN$; $-N(R^\circ)_2$; 3-6元碳环基; 具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原

子的3-6元杂环基；或C₁₋₄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-、-C(O)-或-S(O)_n替代；J^G各自任选地被0-2次出现的J^K取代。

[0280] 同一原子上的2次出现的J^G与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元环；

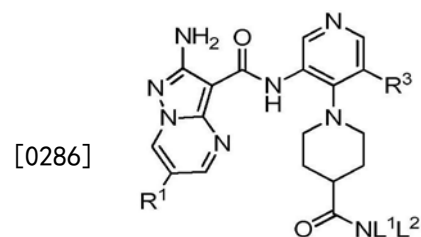
[0281] 2次出现的J^G与环D一起形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系；

[0282] J^K是具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元芳族或非芳族环；

[0283] n是0、1或2；且

[0284] R和R^o是H或C₁₋₄烷基。

[0285] 本发明的另一个方面提供式I-B的化合物：



I-B

[0287] 或其药学上可接受的盐或前药，其中：

[0288] R¹独立地选自氟、氯或-C(J¹)₂CN；

[0289] J¹独立地选自H或C₁₋₂烷基；或

[0290] 2次出现的J¹与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的3-4元碳环；

[0291] R³独立地选自H；氯；氟；任选地被1-3次出现的卤素取代的C₁₋₄烷基；C₃₋₄环烷基；-CN；或C₁₋₃脂族链，其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n替代；

[0292] L¹是H；具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元芳族或非芳族环；或C₁₋₆脂族链，其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n替代；L¹各自任选地被C₁₋₄脂族基团；-CN；卤素；-OH；或具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元非芳族环取代；

[0293] L²是H；具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元芳族或非芳族环；或C₁₋₆脂族链，其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n替代；L²各自任选地被C₁₋₄脂族基团；-CN；卤素；-OH；或具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元非芳族环取代；或

[0294] L¹和L²与它们所连接的氮一起形成环D；环D任选地被0-5次出现的J^G取代；

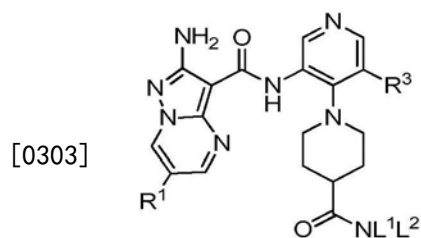
[0295] 环D独立地选自具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元杂环；或具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和或部分不饱和双环；

[0296] J^G独立地选自卤素；→O；-CN；-N(R^o)₂；3-6元碳环基；具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元杂环基；或C₁₋₄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-、-C(O)-或-S(O)_n替代；J^G各自任选地被0-2次出现的J^K取代。

[0297] 同一原子上的2次出现的J^G与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元环；

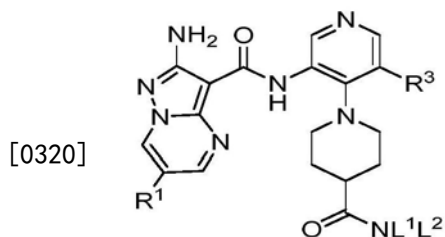
[0298] 2次出现的J^G与环D一起形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系；

- [0299] J^k 是具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元芳族或非芳族环；
 [0300] n 是0、1或2；且
 [0301] R 和 R° 是H或 C_{1-4} 烷基。
 [0302] 本发明的另一个方面提供式I-B的化合物：



I-B

- [0304] 或其药学上可接受的盐或前药，其中：
 [0305] R^1 独立地选自氟、氯或 $-C(J^1)_2CN$ ；
 [0306] J^1 独立地选自H或 C_{1-2} 烷基；或
 [0307] 2次出现的 J^1 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的3-4元碳环；
 [0308] R^3 独立地选自H；氯；氟；任选地被1-3次出现的卤素取代的 C_{1-4} 烷基； C_{3-4} 环烷基；-CN；或 C_{1-3} 脂族链，其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O) $_n$ 替代；
 [0309] L^1 是H；具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元芳族或非芳族环；或 C_{1-6} 脂族链，其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O) $_n$ 替代； L^1 各自任选地被 C_{1-4} 脂族基团；-CN；卤素；-OH；或具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元非芳族环取代；
 [0310] L^2 是H；具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元芳族或非芳族环；或 C_{1-6} 脂族链，其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O) $_n$ 替代； L^2 各自任选地被 C_{1-4} 脂族基团；-CN；卤素；-OH；或具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元非芳族环取代；或
 [0311] L^1 和 L^2 与它们所连接的氮一起形成环D；环D任选地被0-5次出现的 J^6 取代；
 [0312] 环D独立地选自具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元杂环；或具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和或部分不饱和双环；
 [0313] J^6 独立地选自卤素；-N(R°) $_2$ ；3-6元碳环基；具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元杂环基；或 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-、-C(O)-或-S(O) $_n$ 替代； J^6 各自任选地被0-2次出现的 J^k 取代。
 [0314] 同一原子上的2次出现的 J^6 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元环；
 [0315] 2次出现的 J^6 与环D一起形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系；
 [0316] J^k 是具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元芳族或非芳族环；
 [0317] n 是0、1或2；且
 [0318] R 和 R° 是H或 C_{1-4} 烷基。
 [0319] 本发明的另一个方面提供式I-B的化合物：



I-B

[0321] 或其药学上可接受的盐或前药,其中:

[0322] R^1 独立地选自氟、氯或 $-C(J^1)_2CN$;

[0323] J^1 独立地选自H或 C_{1-2} 烷基;或

[0324] 2次出现的 J^1 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的3-4元碳环;

[0325] R^3 独立地选自H;氯;氟;任选地被1-3次出现的卤素取代的 C_{1-4} 烷基; C_{3-4} 环烷基;或 $-CN$;

[0326] L^1 是任选取代的 C_{1-6} 脂族基团;

[0327] L^2 是任选取代的 C_{1-6} 脂族基团;或

[0328] L^1 和 L^2 与它们所连接的氮一起形成环D;环D任选地被0-5次出现的 J^6 取代;

[0329] 环D独立地选自具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元杂环;或具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的8-12元完全饱和或部分不饱和双环;

[0330] J^6 独立地选自 C_{1-4} 烷基、 $-N(R^o)_2$ 或3-5元碳环基;或

[0331] 2次出现的 J^6 与环D一起形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系;且

[0332] R^o 是H或 C_{1-4} 烷基。

[0333] 在另一个实例中,式I-B的 R^1 是氟。在另一个实例中,式I-B的 R^1 是 $-CH_2CN$ 。在其它实例中,式I-B的 R^1 是氯。

[0334] 在一些实施方案中,式I-B的 R^3 独立地选自H、氯、氟、环丙基或 C_{1-4} 烷基。在一个或多个实施方案中,式I-B的 R^3 独立地选自H、氯或氟。在另一个实施方案中,式I-B的 R^3 是H。在其它实施方案中,式I-B的 R^3 是氯。在其它实施方案中,式I-B的 R^3 是氟。

[0335] 在另一个实施方案中,本发明是由结构式I-B表示的化合物,其中 L^1 和 L^2 独立地选自H; $-(C_{1-3}烷基)_0(C_{1-2}烷基)$; $-(C_{1-3}烷基)N(C_{1-2}烷基)_2$; C_{1-4} 烷基;氮杂环丁烷基;哌啶基;氧杂环丁烷基;或吡咯烷基。在另一个实施方案中,本发明是由结构式I-B表示的化合物,其中 L^1 和 L^2 是 C_{1-3} 烷基。

[0336] 在其它实施方案中,本发明是由结构式I-B表示的化合物,其中 L^1 和 L^2 与它们所连接的氮一起形成环D。在另一个实施方案中,本发明是由结构式I-B表示的化合物,其中环D是具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元杂环。在一些实施方案中,本发明是由结构式I-B表示的化合物,其中环D独立地选自哌嗪基、哌啶基、吗啉基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基或1,4-二氮杂庚环基。在另一个实施方案中,本发明是由结构式I-B表示的化合物,其中环D是哌嗪基、哌啶基、1,4-二氮杂庚环基、吡咯烷基或氮杂环丁烷基。在其它实施方案中,本发明是由结构式I-B表示的化合物,其中环D是哌啶基或哌嗪基。在其它实施方案中,环D是哌嗪基。

[0337] 在一个或多个方面,本发明是由结构式I-B表示的化合物,其中环D是具有0-5个选

自氧、氮或硫的杂原子的8-12元完全饱和或部分不饱和双环。在其它实例中,本发明是由结构式I-B表示的化合物,其中环D是八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪或八氢吡咯并[3,4-c]吡咯。在另一个实例中,环D是八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪。

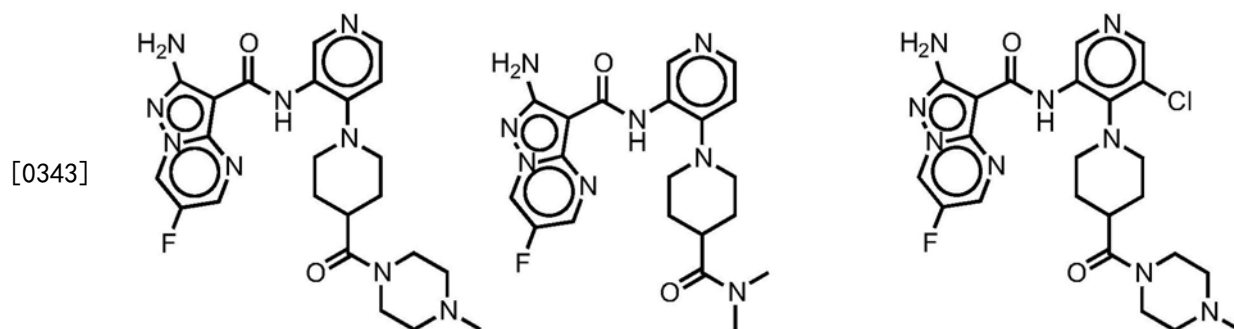
[0338] 在另一个实例中,本发明是由结构式I-B表示的化合物,其中 J^G 是卤素、 C_{1-4} 烷基、-O(C_{1-3} 烷基)、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、-NH(C_{1-3} 烷基)、-OH或-N(C_{1-4} 烷基)₂。在其它实施方案中,本发明是由结构式I-B表示的化合物,其中 J^G 是甲基、-N(C_{1-4} 烷基)₂、乙基、-O(C_{1-3} 烷基)、环丙基、氧杂环丁烷基、环丁基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂环丁烷基。在其它实施方案中,本发明是由结构式I-B表示的化合物,其中 J^G 是甲基、-O(C_{1-3} 烷基)、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂环丁烷基。在另一个实例中,本发明是由结构式I-B表示的化合物,其中 J^G 是 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 环烷基或-N(C_{1-4} 烷基)₂。在其它实施方案中,本发明是由结构式I-B表示的化合物,其中 J^G 是甲基、乙基或环丙基。在一些实施方案中,本发明是由结构式I-B表示的化合物,其中 J^G 是甲基。在其它实施方案中,本发明是由结构式I-B表示的化合物,其中 J^G 是氧杂环丁烷基。

[0339] 在另一个实例中,本发明是由结构式I-B表示的化合物,其中2次出现的 J^G 与环D一起形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系。在一些实例中,本发明是由结构式I-B表示的化合物,其中所述桥连环系是1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬烷、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛烷或2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷。在一些实例中,本发明是由结构式I-B表示的化合物,其中所述桥连环系是1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬烷。

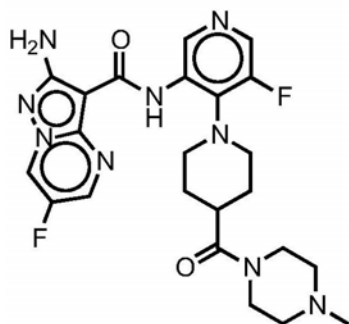
[0340] 在一些实施方案中,本发明是由结构式I-B表示的化合物,其中同一原子上的2次出现的 J^G 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元环。本发明是由结构式I-B表示的化合物,其中在其它实施方案中,由同一原子上的2次出现的 J^G 形成的环选自氧杂环丁烷基或环丙基。

[0341] 在另一个实例中,本发明是由结构式I、I-A和I-B表示的化合物,其中本发明的化合物表示在表4中。

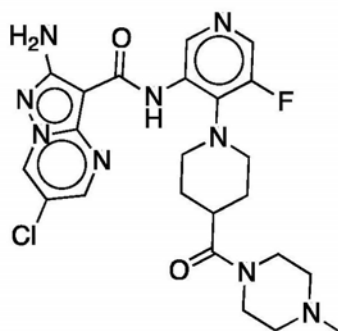
[0342] 表4



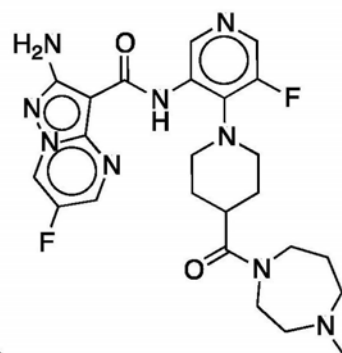
I-G-1



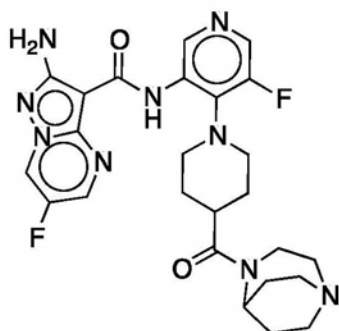
I-G-2



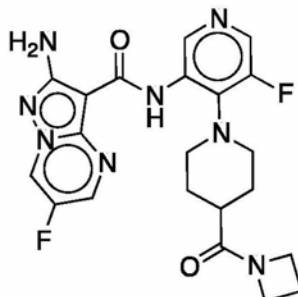
I-G-3



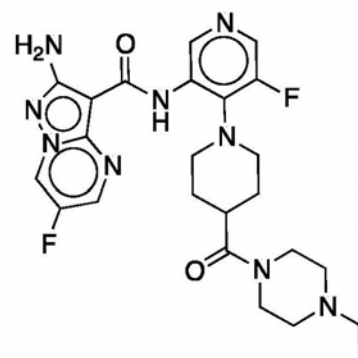
I-G-4



I-G-5

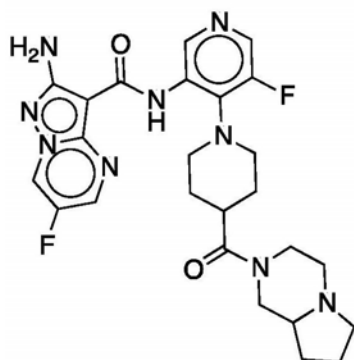


I-G-6

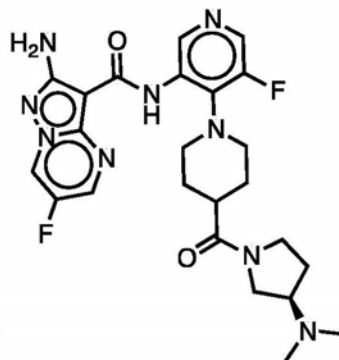


[0344]

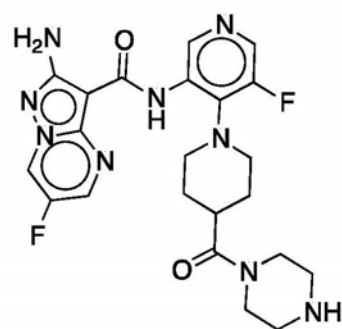
I-G-7



I-G-8



I-G-9



I-G-10

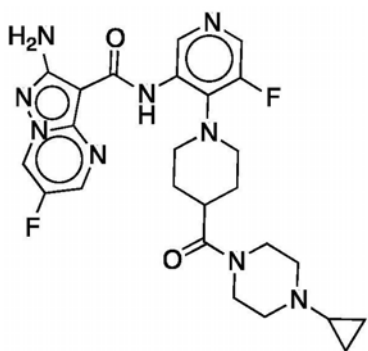


I-G-11

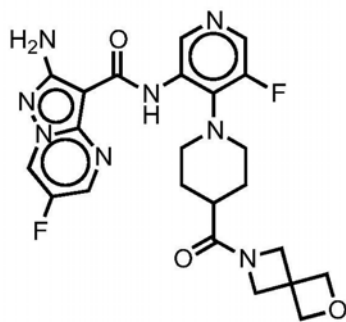


I-G-12

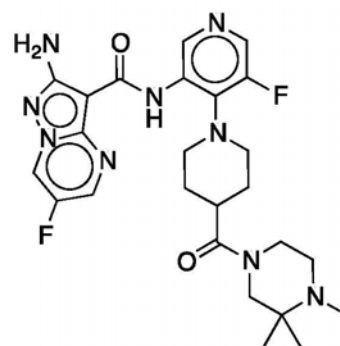




I-G-13

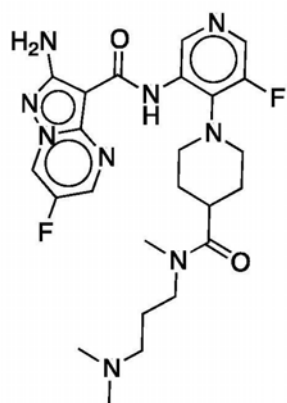


I-G-14

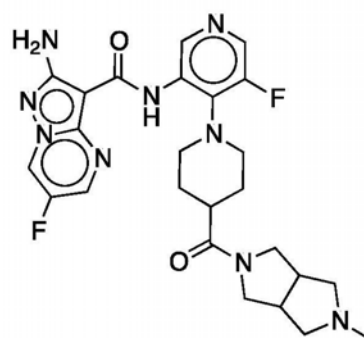


I-G-15

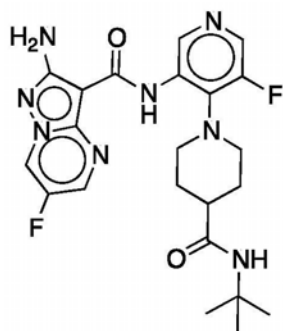
[0345]



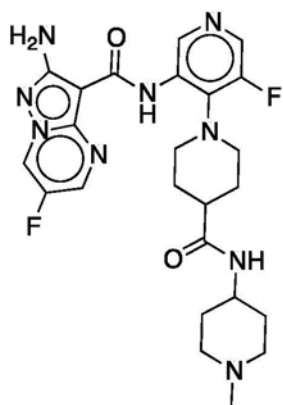
I-G-16



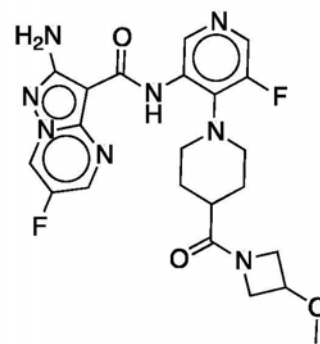
I-G-18



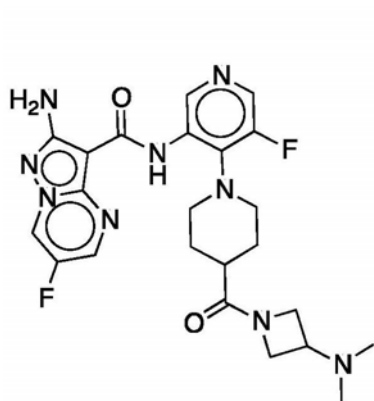
I-G-19



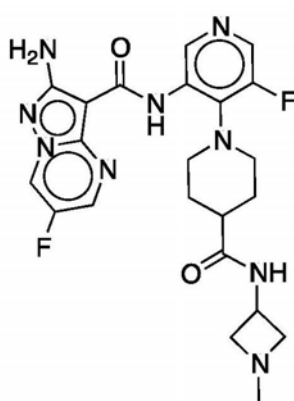
I-G-20



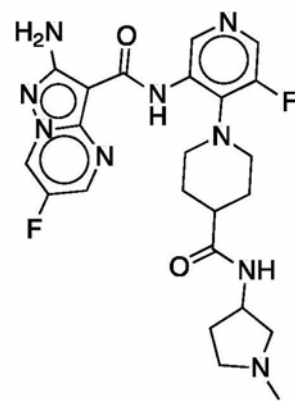
I-G-21



I-G-22

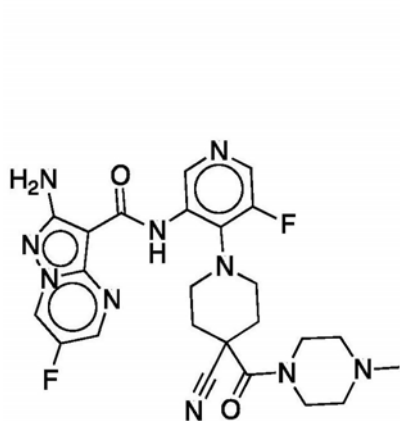


I-G-23

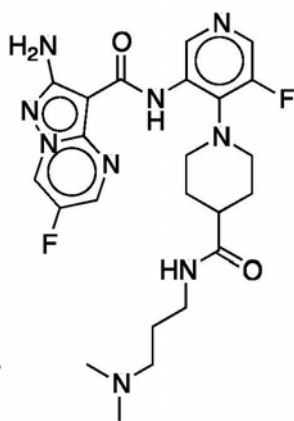


I-G-24

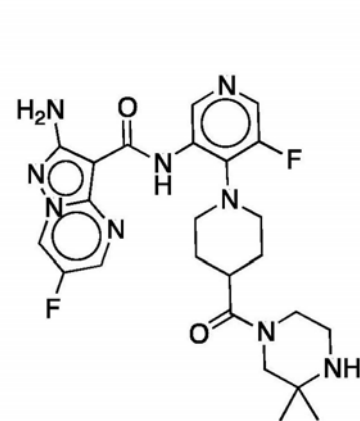
[0346]



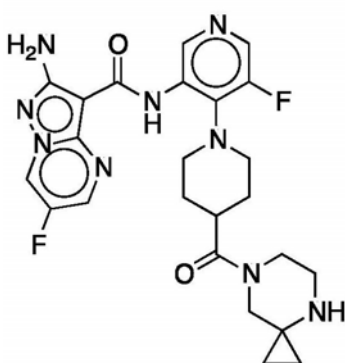
I-G-25



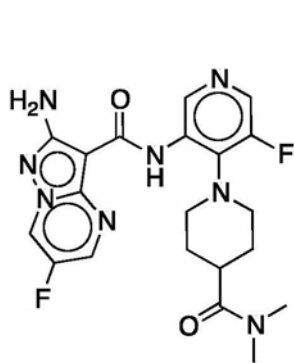
I-G-26



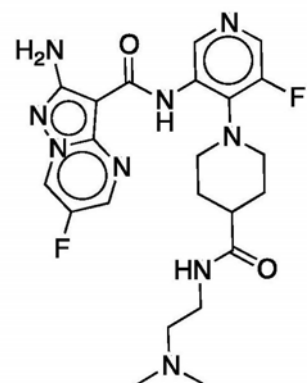
I-G-27



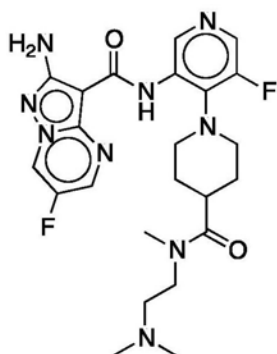
I-G-28



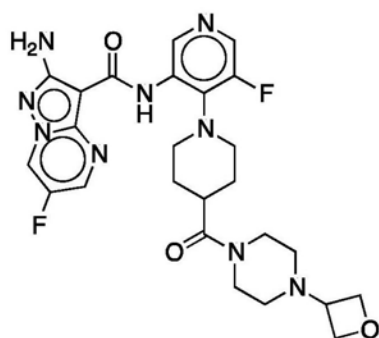
I-G-29



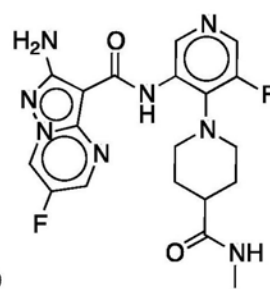
I-G-30



I-G-31

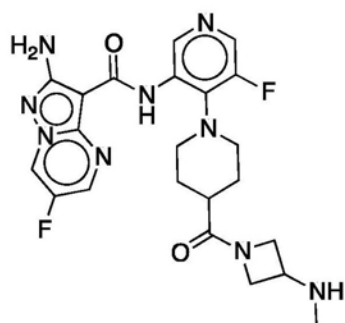


I-G-32

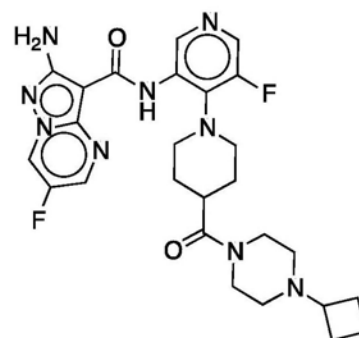


I-G-33

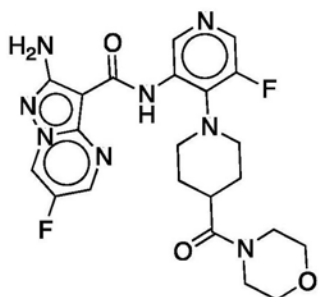
[0347]



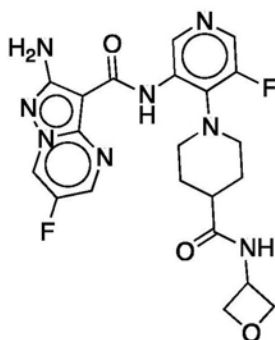
I-G-34



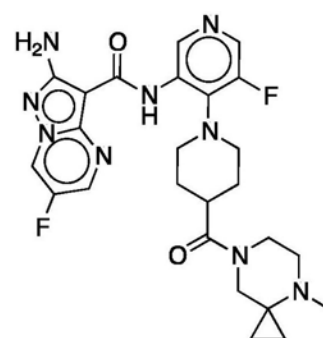
I-G-35



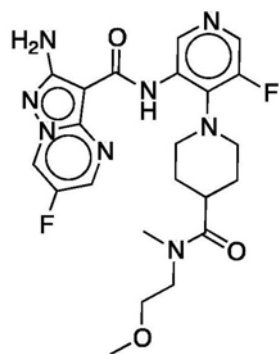
I-G-36



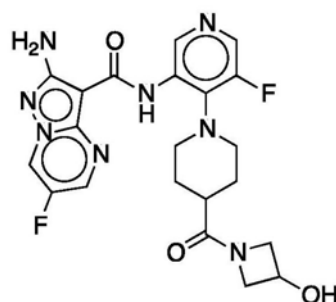
I-G-37



I-G-38

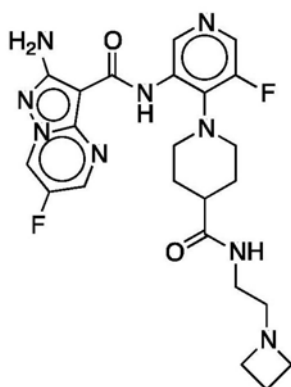


I-G-40

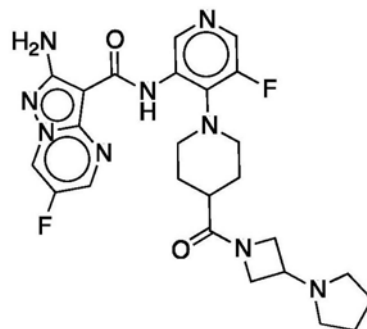


I-G-41

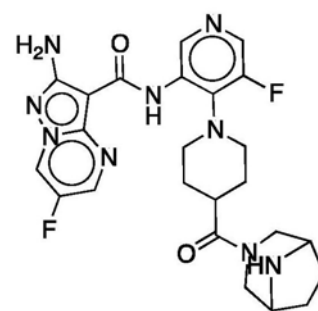
[0348]



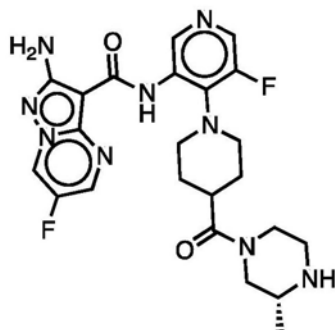
I-G-42



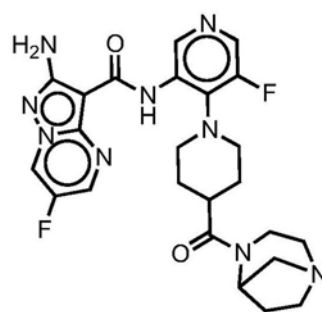
I-G-43



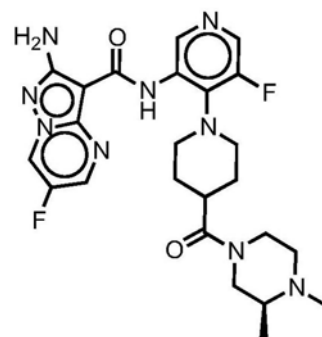
I-G-44



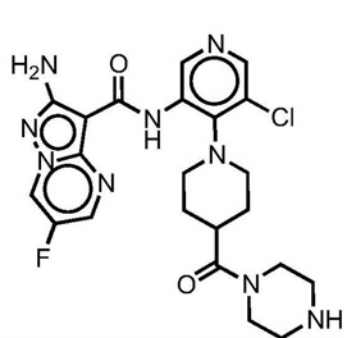
I-G-45



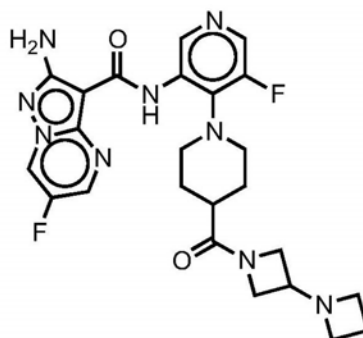
I-G-46



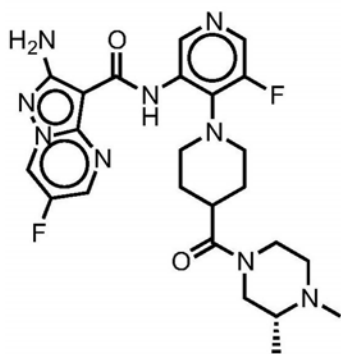
I-G-47



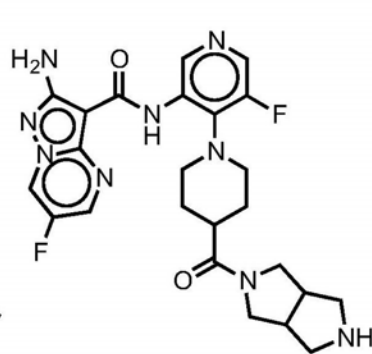
I-G-48



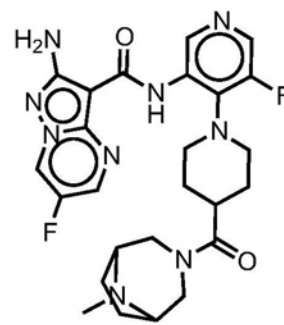
I-G-49



I-G-50

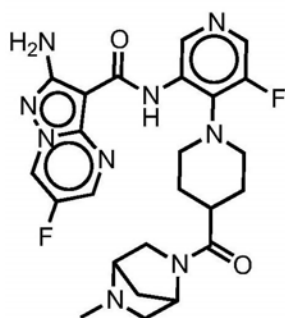


I-G-51

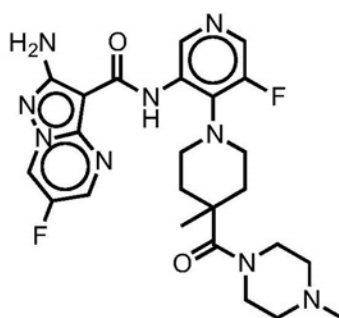


I-G-52

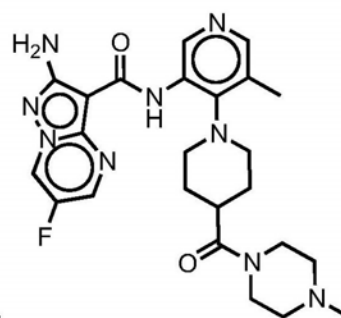
[0349]



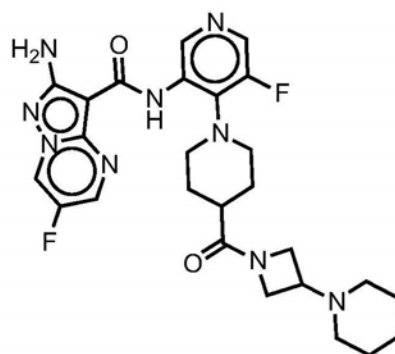
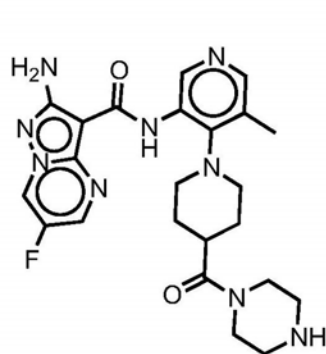
I-G-53



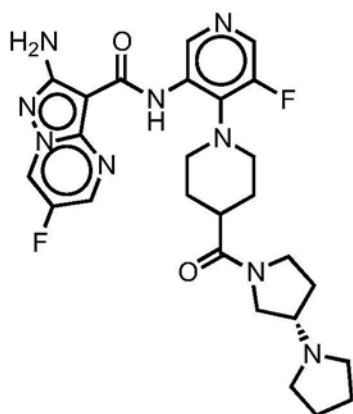
I-G-54



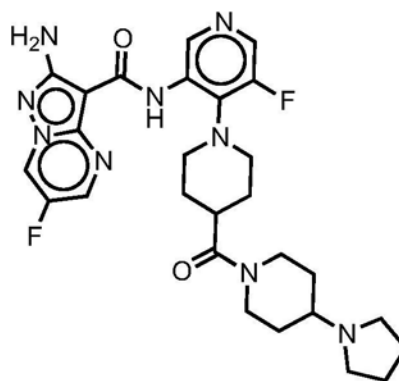
I-G-55



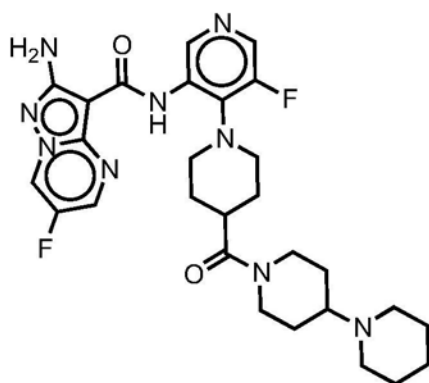
I-G-56



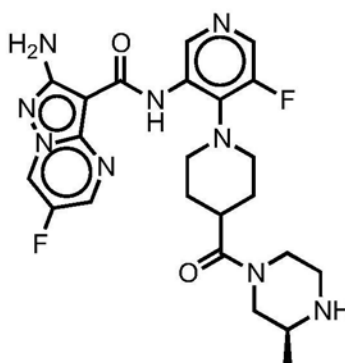
I-G-57



I-G-58

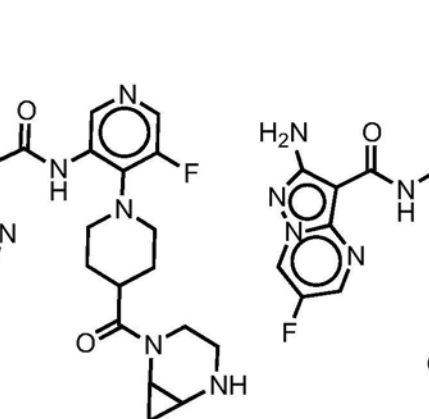


I-G-59

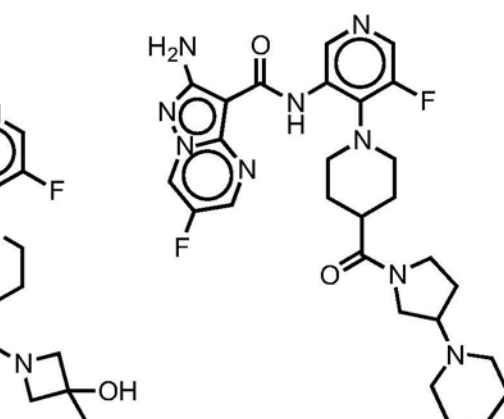


[0350]

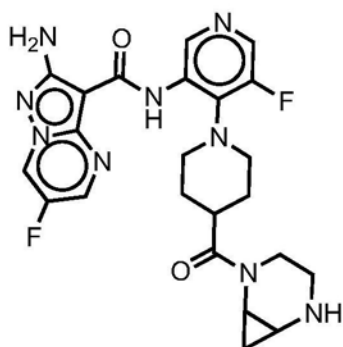
I-G-60



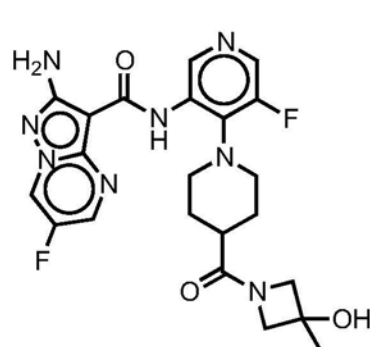
I-G-61



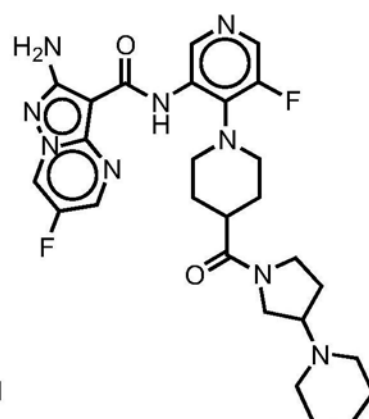
I-G-62

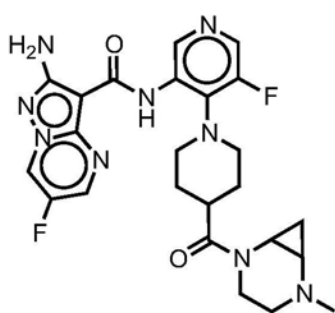


I-G-63

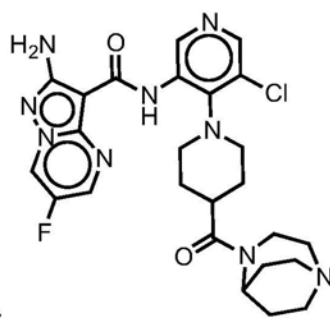


I-G-64

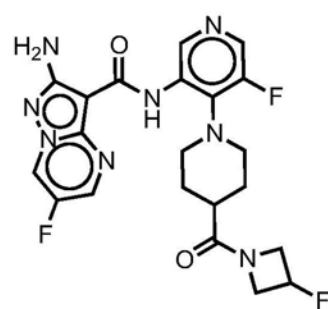




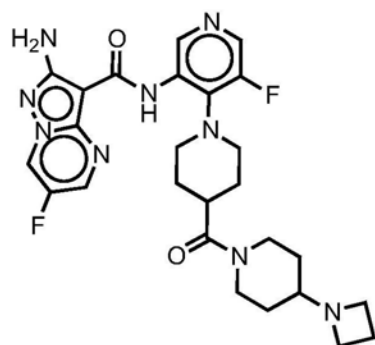
I-G-65



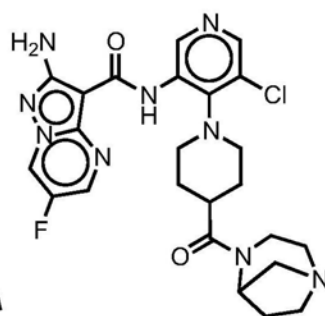
I-G-66



I-G-67

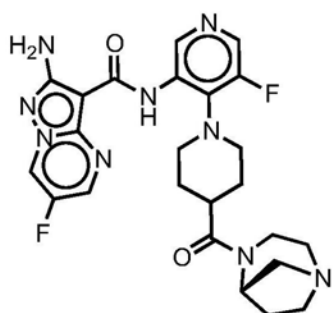


I-G-68

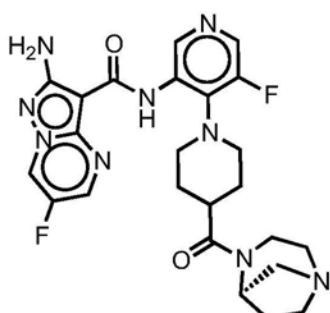


I-G-69

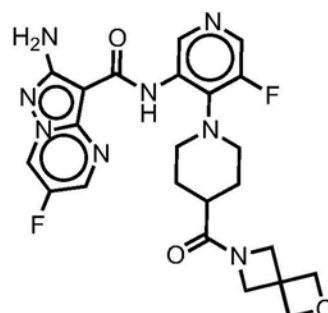
[0351]



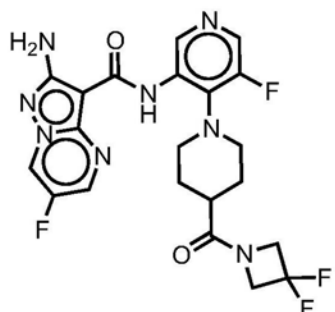
I-G-70



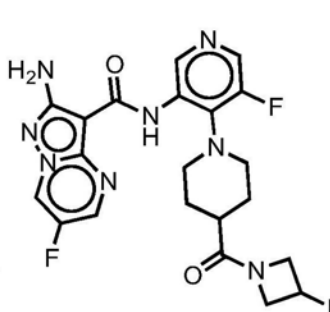
I-G-71



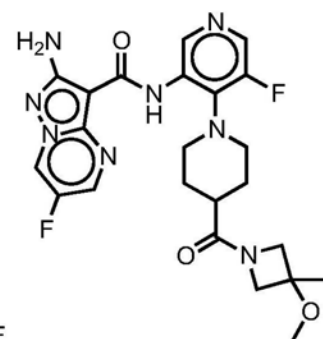
I-G-72



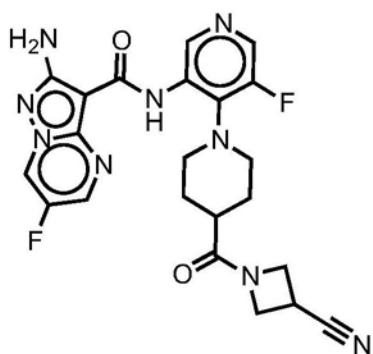
I-G-73



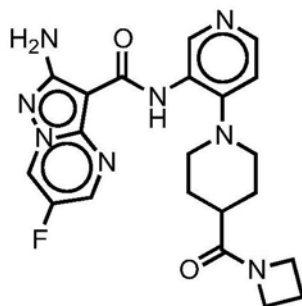
I-G-74



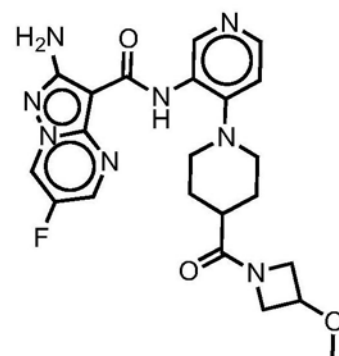
I-G-75



I-G-76

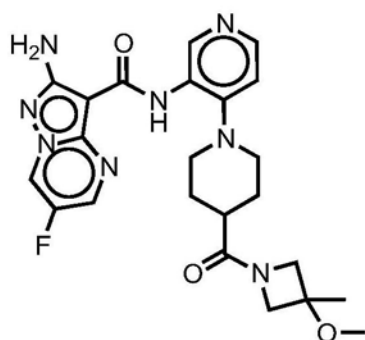


I-G-77

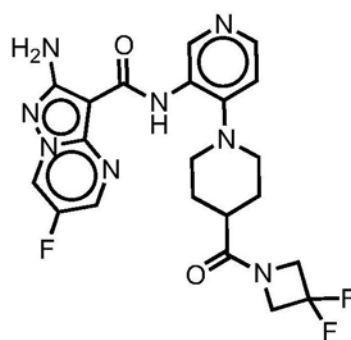


I-G-78

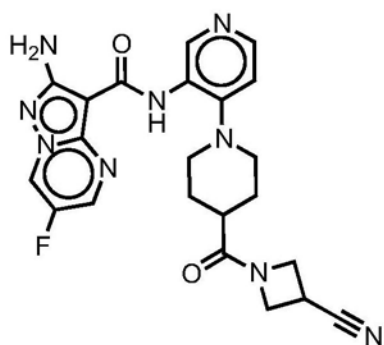
[0352]



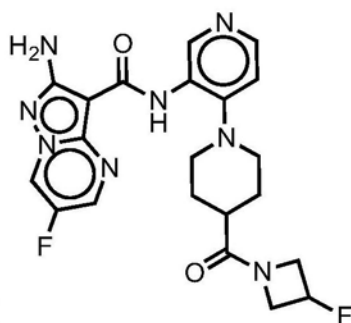
I-G-79



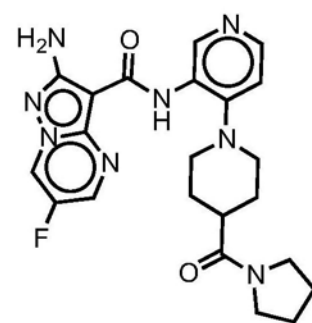
I-G-80



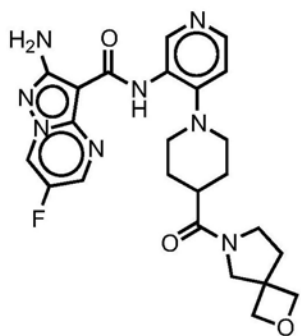
I-G-81



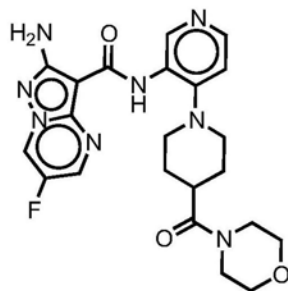
I-G-82



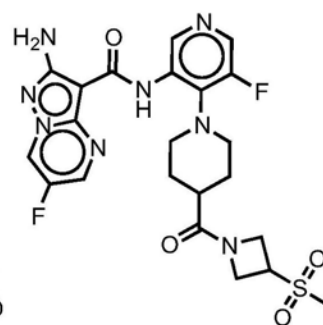
I-G-83



I-G-84

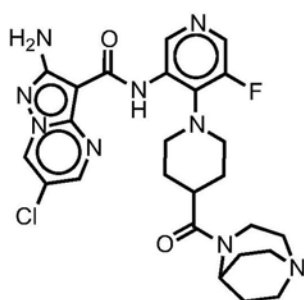


I-G-85

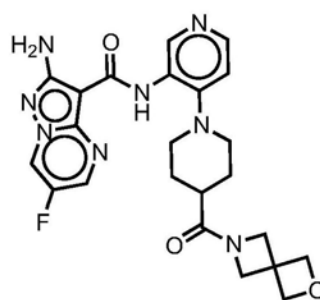


I-G-86

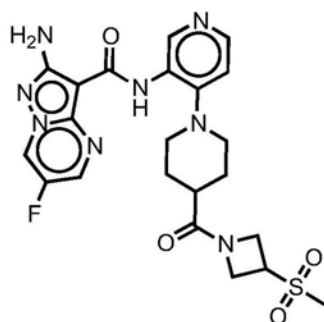
[0353]



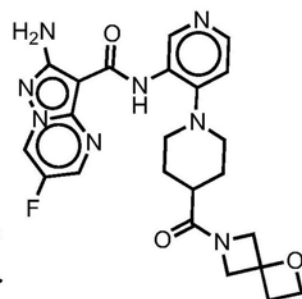
I-G-87



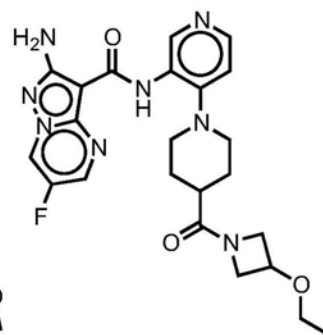
I-G-88



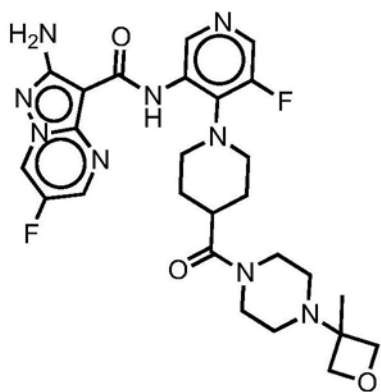
I-G-89



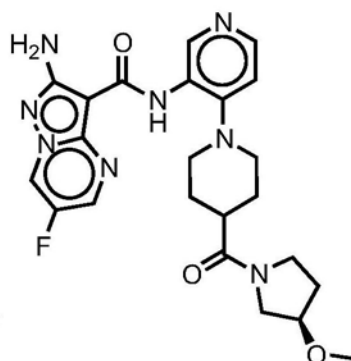
I-G-90



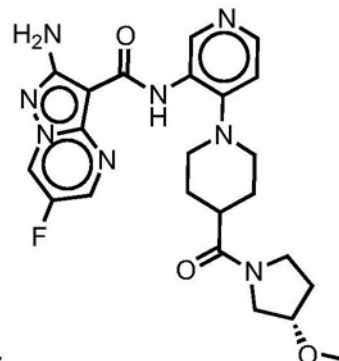
I-G-91



I-G-92

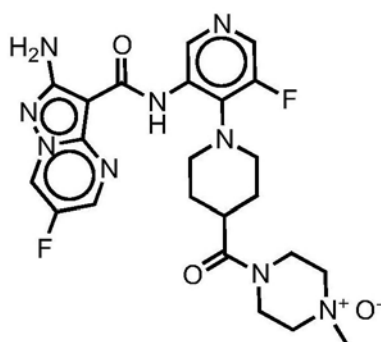


I-G-93

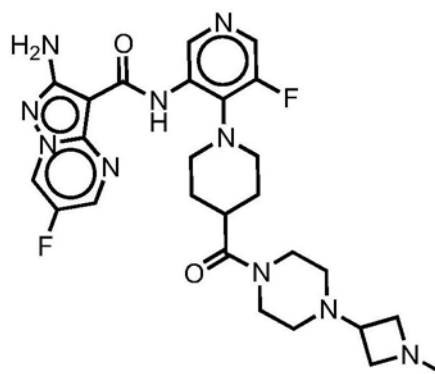


I-G-94

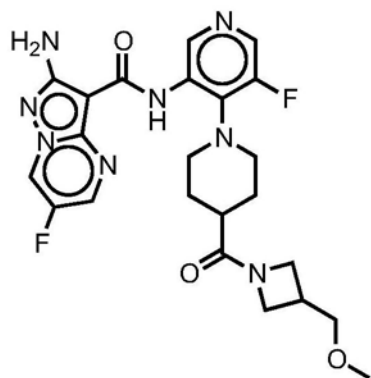
[0354]



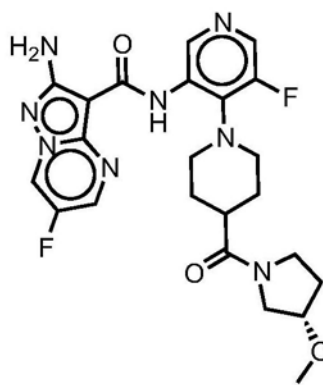
I-G-95



I-G-96



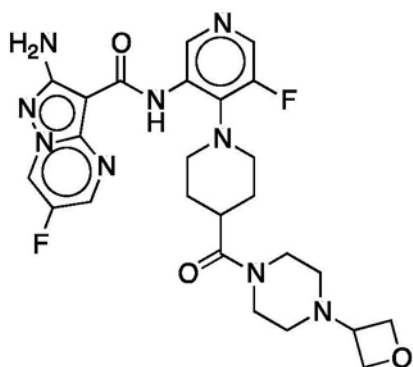
I-G-98



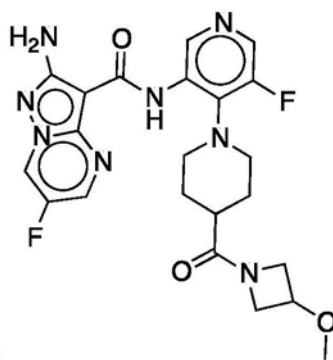
I-G-99。

[0355] 在另一个实施方案中,本发明的化合物选自如下化合物之一:

[0356]



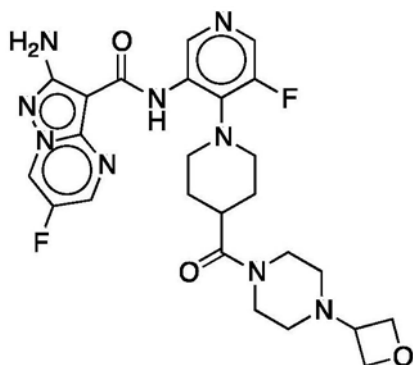
I-G-32



I-G-21。

[0357] 优选地,所述化合物具有结构I-G-32:

[0358]

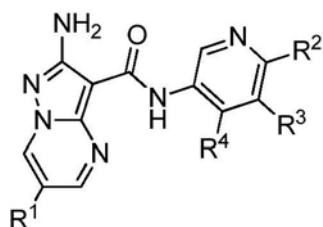


I-G-32

[0359] 或其药学上可接受的盐。

[0360] 本发明的另一个方面包含制备式I-A的化合物的方法:

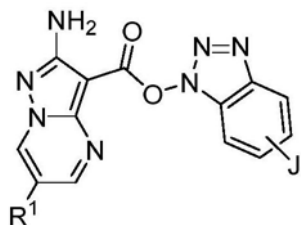
[0361]



I-A

[0362] 其包含使式6的化合物:

[0363]



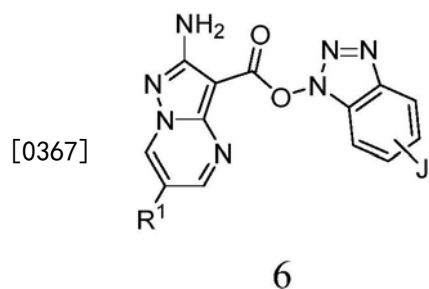
6

[0364] 在适合的条件下反应,形成酰胺键,其中J、R¹、R²、R³和R⁴如本申请中所定义。

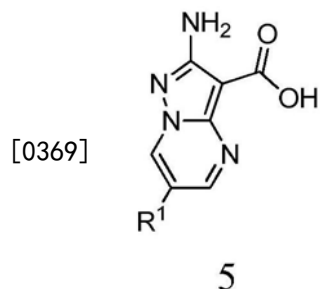
[0365] 在一些实例中,用于形成酰胺键的适合的条件包括使式6的化合物与取代的3-氨基吡啶在非质子溶剂中在加热下反应。在其它实例中,所述非质子溶剂选自NMP、任选取代的吡啶或DMF。在另一个实施方案中,所述非质子溶剂是任选取代的吡啶。在其它实施方案

中,反应温度是至少80℃。在另一个实施方案中,反应温度是至少100℃。

[0366] 在另一个实施方案中,上述方法还包含制备式6的化合物:



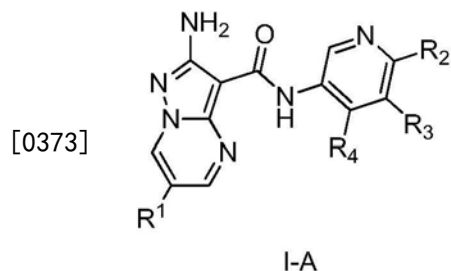
[0368] 其通过使式5的化合物:



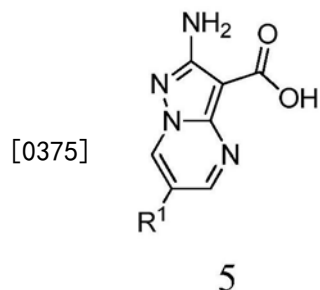
[0370] 在适合的条件下反应形成活化酯来进行,其中J和R¹如本申请中所定义。

[0371] 在一些实施方案中,用于形成活化酯的适合的条件包括使式5的化合物与酰胺偶合剂在有机碱的存在下反应。在其它实施方案中,所述有机碱是脂族胺。在其它实施方案中,所述有机碱独立地选自三乙胺或DIPEA。在一个或多个实施方案中,所述酰胺偶合剂独立地选自EDCI、TBTU、TCTU、HATU、T3P或COMU。在另一个实施方案中,所述酰胺偶合剂独立地选自TBTU或TCTU。在另一个实施方案中,所述酰胺偶合剂是TCTU。

[0372] 本发明的另一个方面包含用于制备式I-A的化合物的方法:

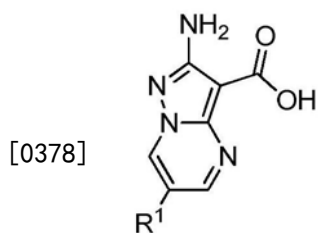


[0374] 其包含使式5的化合物:



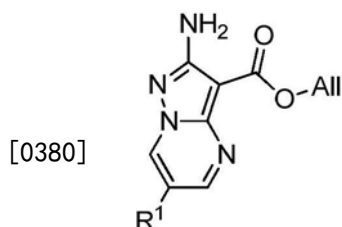
[0376] 在适合的条件下反应形成酰胺键,其中R¹、R²、R³和R⁴如本申请中所定义。

[0377] 本发明的另一个方面包含用于制备式5的化合物的方法:



5

[0379] 其通过使式4的化合物:



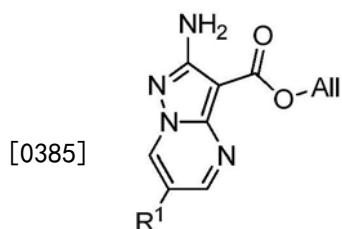
4

[0381] 在适合的水解条件下反应来进行,其中R¹如本申请中所定义。

[0382] 在一些实施方案中,适合的水解条件包括使式4的化合物与硅烷在金属催化剂的存在下反应。在其它实施方案中,硅烷是苯基硅烷。在另一个实施方案中,金属催化剂是钯催化剂。在另一个实施方案中,钯催化剂是Pd(PPh₃)₄。在另一个实施方案中,适合的水解条件包括使式4的化合物与4-甲基苯亚磺酸酯在金属催化剂的存在下反应。

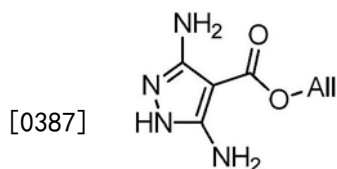
[0383] 在其它实施方案中,适合的水解条件包括使式4的化合物与碱金属水溶液反应。在一些实施方案中,所述碱金属水溶液选自LiOH、NaOH或KOH。

[0384] 本发明的另一个方面包含用于制备式4的化合物的方法:



4

[0386] 其通过使式3的化合物:



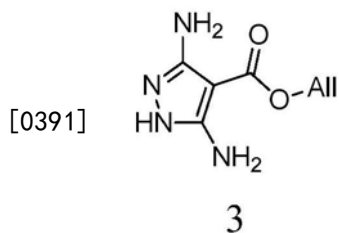
3

[0388] 在适合的缩合条件下反应形成嘧啶环来进行。

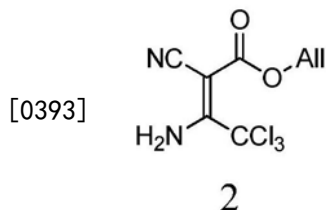
[0389] 在一些实施方案中,形成嘧啶环的适合的缩合条件包括使式3的化合物与1,3-二亲电类物质在溶剂的存在下反应。在另一个实施方案中,1,3-二亲电类物质选自1,3-二醛或3-(二烷基氨基)-丙-2-烯醛。在其它实施方案中,所述溶剂选自DMF或DMSO的水溶液。在其它实施方案中,1,3-二亲电类物质在原位由被保护的1,3-二亲电类物质生成。在另一个

实施方案中,1,3-二亲电类物质在磺酸的存在下由缩酮生成。在另一个实施方案中,磺酸是PTSA。

[0390] 本发明的另一个方面包含用于制备式3的化合物的方法:



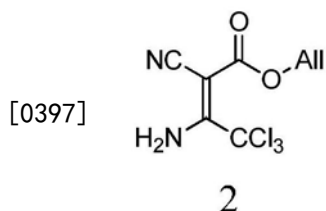
[0392] 其通过使式2的化合物:



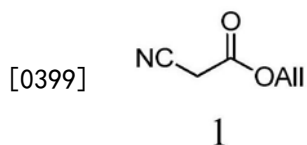
[0394] 在适合的缩合条件下反应形成吡唑环来进行。

[0395] 在一些实施方案中,形成吡唑环的适合的缩合条件包括使式2的化合物与胼或水合胼在非质子溶剂的存在下在碱性条件下反应。在另一个实施方案中,所述非质子溶剂是DMF。在另一个实施方案中,所述碱性条件包括使式2的化合物在乙酸钾或乙酸钠的存在下反应。

[0396] 本发明的另一个方面包含用于制备式2的化合物的方法:



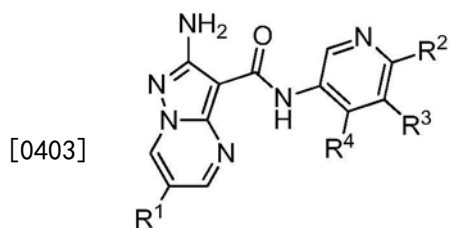
[0398] 其通过使式1的化合物:



[0400] 在适合的阴离子缩合条件下反应来进行。

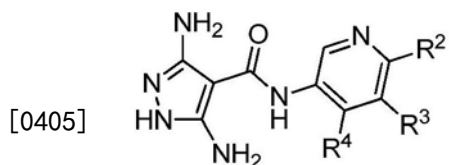
[0401] 在一些实施方案中,适合的阴离子缩合条件包含1) 使式1的化合物与碱在溶剂的存在下反应,生成式1的化合物的阴离子;以及2) 使式1的化合物的阴离子与三氯乙腈反应。在其它实施方案中,所述碱是乙酸钾。在另一个实施方案中,所述溶剂是醇。在其它实施方案中,所述溶剂是异丙醇。

[0402] 本发明的一个实施方案包含用于制备式I-A的化合物的方法:



I-A

[0404] 其包含使式9的化合物:

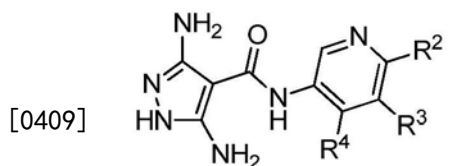


9

[0406] 在适合的缩合条件下反应,形成嘧啶环,其中R¹、R²、R³和R⁴如本申请中所定义。

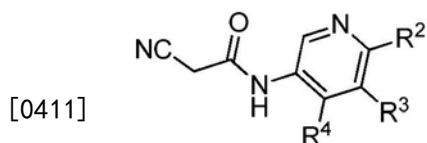
[0407] 在一些实施方案中,形成嘧啶环的适合的缩合条件包括使式9的化合物与1,3-二亲电类物质在溶剂的存在下反应。在另一个实施方案中,1,3-二亲电类物质选自1,3-二醛或3-(二烷基氨基)-丙-2-烯醛。在其它实施方案中,所述溶剂选自DMF或DMSO的水溶液。在其它实施方案中,1,3-二亲电类物质在原位由被保护的1,3-二亲电类物质生成。在另一个实施方案中,1,3-二亲电类物质在磺酸的存在下由缩酮生成。在另一个实施方案中,磺酸是PTSA。

[0408] 本发明的另一个实施方案包含用于制备式9的化合物的方法:



9

[0410] 其通过使式8的化合物:

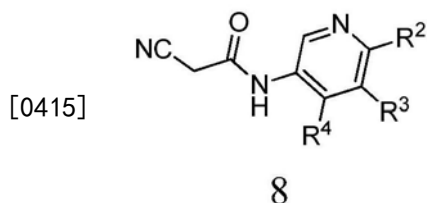


8

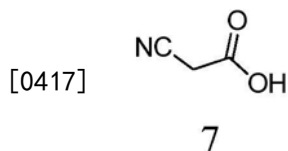
[0412] 在适合的缩合条件下反应形成吡啶环来进行。

[0413] 在一些实施方案中,形成吡啶环的适合的缩合条件包含1) 使式8的化合物与碱在溶剂的存在下反应,生成式1的化合物的阴离子;2) 使所述阴离子与三氯乙腈反应;以及3) 使来自2) 的产物与胂或水合胂在非质子溶剂的存在下反应。在另一个实施方案中,所述非质子溶剂是NMP或DMF。在一些实施方案中,所述碱选自乙酸钠或乙酸钾。

[0414] 本发明的另一个实施方案包含用于制备式8的化合物的方法:



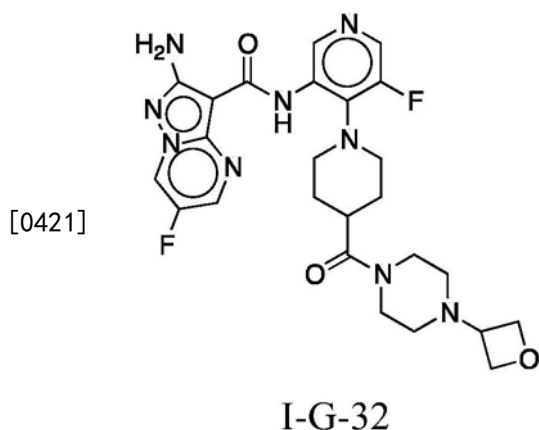
[0416] 其通过使式7的化合物:



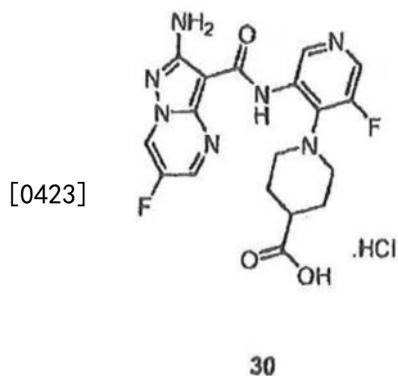
[0418] 在适合的条件下反应,形成酰胺键来进行。

[0419] 在一些实例中,用于形成酰胺键的适合的条件包括使式7的化合物与取代的3-氨基吡啶与酰胺偶合剂在非质子溶剂和有机碱的存在下反应。在其它实例中,所述非质子溶剂选自NMP或DMF。在另一个实施方案中,所述有机碱是脂族胺。在其它实施方案中,所述有机碱独立地选自三乙胺或DIPEA。在另一个实施方案中,所述酰胺偶合剂独立地选自TBTU或TCTU。

[0420] 本发明的另一个方面提供制备式I-G-32的化合物的方法:

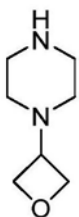


[0422] 其包含使式30的化合物:



[0424] 与式25的化合物:

[0425]

**25**

[0426] 在适合的条件下反应形成酰胺键的步骤。

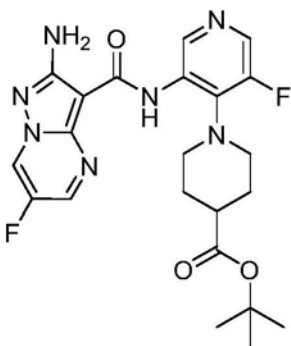
[0427] 本发明的其它实施方案包含提供用于制备式30的化合物的方法：

[0428]

**30**

[0429] 其通过使式28的化合物：

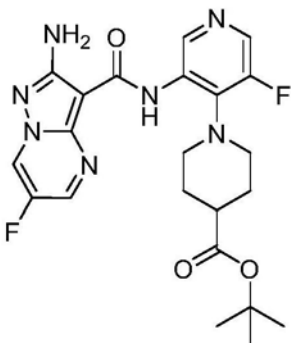
[0430]

**28**

[0431] 在适合的脱保护条件下反应形成羧酸来进行。

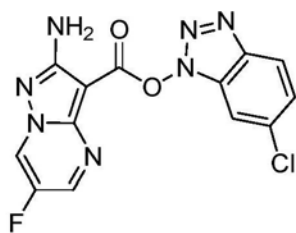
[0432] 另一个实施方案提供用于制备式28的化合物的方法：

[0433]

**28**

[0434] 其通过使式6a*的化合物：

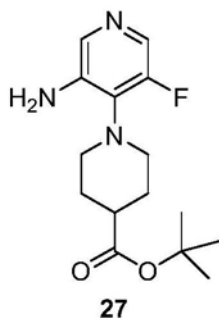
[0435]



6a*

[0436] 与式27的化合物:

[0437]



27

[0438] 在适合的条件下反应形成酰胺键来进行。

[0439] 在一些实施方案中,用于形成酰胺键的适合的条件包括使式29的化合物与式25的化合物在酰胺偶合配偶体、非质子溶剂和碱的存在下反应。在其它实施方案中,所述非质子溶剂独立地选自NMP、DMF或四氢呋喃。在其它实施方案中,所述非质子溶剂是四氢呋喃。在另一个实施方案中,所述碱是脂族胺。在另一个实施方案中,所述碱是DIPEA。在一些实施方案中,所述酰胺偶合配偶体独立地选自TBTU或TCTU。在一个或多个实施方案中,所述酰胺偶合配偶体是TCTU。

[0440] 在其它实施方案中,适合的脱保护条件包括使式28的化合物与酸在溶剂的存在下反应。在一些实施方案中,所述酸是HCl。在另一个实施方案中,所述溶剂是1,4-二噁烷。

[0441] 在另一个实施方案中,用于形成酰胺键的适合的条件包括使式6a*的化合物与式27的化合物在非质子溶剂的存在下在加热下反应。在其它实施方案中,所述非质子溶剂独立地选自NMP、吡啶或DMF。在另一个实施方案中,所述非质子溶剂是吡啶。在一些实施方案中,该反应在至少80℃的温度下进行。

[0442] 本发明的另一个方面提供制备式27的化合物的方法:

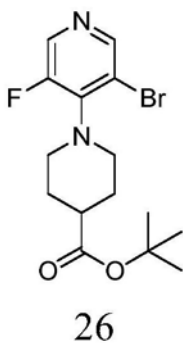
[0443]



27

[0444] 其包含使式26的化合物:

[0445]

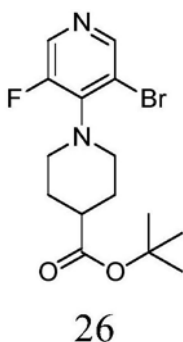


[0446] 在适合条件下反应形成胺的步骤。

[0447] 在一些实施方案中,形成胺的适合的条件包括使式27的化合物在本领域技术人员已知的Buchwald-Hartwig氨基化条件下反应。

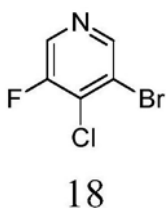
[0448] 另一个实施方案提供用于制备式26的化合物的方法:

[0449]



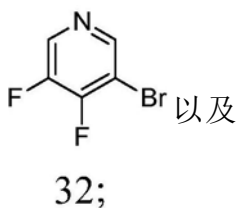
[0450] 其通过如下步骤进行:1) 使式18的化合物:

[0451]



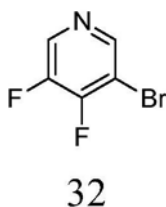
[0452] 在适合的卤素交换条件下反应生成式32的化合物,

[0453]

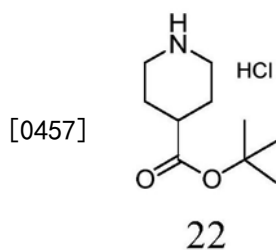


[0454] 2) 使式32的化合物:

[0455]



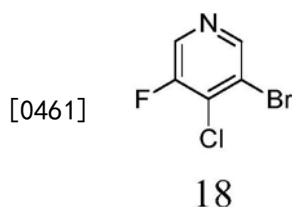
[0456] 与式22的化合物:



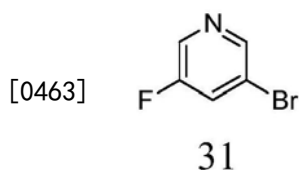
[0458] 在适合的置换条件下反应。

[0459] 在一些实施方案中,适合的卤素交换条件包括使式18的化合物与氟化钾在非质子溶剂和相转移催化剂的存在下反应。在其它实施方案中,所述非质子溶剂独立地选自DMSO、DMF或环丁砜。在其它实施方案中,所述相转移催化剂是Me₄NCI。在其它实施方案中,适合的置换条件包括使式32的化合物与式22的化合物在碱的存在下反应。在另一个实施方案中,所述碱是脂族胺。在一些实施方案中,所述脂族胺是DIPEA。

[0460] 本发明的其它实施方案提供用于制备式18的化合物的方法:



[0462] 其通过使式31的化合物:



[0464] 在适合卤化条件下反应来进行。

[0465] 在一些实施方案中,适合的卤化条件包含1) 使式31的化合物与碱反应,生成阴离子;以及2) 使所述阴离子与氯化剂反应。在另一个实施方案中,所述碱是LDA。在另一个实施方案中,所述氯化剂是1,1,1,2,2,2-六氯乙烷。

[0466] 对于本申请的目的,将被理解的是,实施方案、实施例和方面这几个术语可以互换使用。

[0467] 对于本申请的目的,将被理解的是,当2次出现的J^Q与Q¹一起形成桥连环系时,2次出现的J^Q连接至Q¹的单独的原子。另外,当2次出现的J^R与Q²一起形成桥连环系时,2次出现的J^R连接至Q²的单独的原子。此外,当2次出现的J^T与Q³一起形成桥连环系时,2次出现的J^T连接至Q³的单独的原子。此外,当2次出现的J^W与W一起形成桥连环系时,2次出现的J^W连接至W的单独的原子。最后,当2次出现的J^G与环D一起形成桥连环系时,2次出现的J^G连接至环D的单独的原子。

[0468] 本领域技术人员将会理解,→O中的箭头表示配价键。

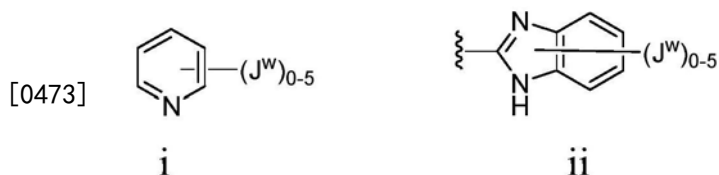
[0469] 本发明的化合物包括本申请中一般性描述的化合物,且它们由本申请中公开的种类、亚类和具体化合物进一步举例说明。如本文所述,除非另有说明,否则应当适用如下定义。对于本发明目的而言,化学元素根据Periodic Table of the Elements,CAS version, Handbook of Chemistry and Physics,75th Ed.(元素周期表,CAS版,《化学与物理手册》,

第75版)标识。另外,有机化学的一般原理在“Organic Chemistry”,Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito:1999(《有机化学》,Thomas Sorrell,大学科学书籍出版社,索萨利托,1999年)和“March's Advanced Organic Chemistry”,5th Ed.,Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York:2001(《马奇高等有机化学》,第5版,Smith, M.B. 和 March, J. 编辑,约翰·威利父子出版公司,纽约,2001年)中有所描述,在此以引用方式将其全部内容并入本申请。

[0470] 如本文所述,原子的指定数量范围包括其中的任何整数。例如,具有1-4个原子的基团可具有1、2、3或4个原子。

[0471] 如本文所述,本发明化合物可任选被一个或多个取代基取代,所述取代基为例如本申请中一般性说明的取代基或以本发明的特别类、亚类和具体取代基所举例说明的取代基。应当理解,短语“任选取代的”与短语“取代的或未取代的”互换使用。一般来讲,术语“取代的”无论前面是否有术语“任选”均表示用特定取代基基团替代给定结构中的氢基团。除非另外指明,否则任选取代的基团可在该基团的每一个可取代的位置上具有取代基,并且当任何给定的结构中不止一个位置可以被不止一个选自指定群组的取代基所取代时,在每个位置上的取代基可能相同或者不同。本发明所预想的取代基组合优选是能够形成稳定的或化学上可行的化合物的取代基组合。

[0472] 除非另外指明,否则从环中心画出的键所连接的取代基意指该取代基可键合至该环中的任何位置上。在如下实例i中,例如, J^w 可键合至吡啶基环上的任何位置。对于双环而言,贯穿两个环画出的键表示该取代基可从该双环的任何位置上键合。在如下实例ii中,例如, J^w 可键合至5元环(例如键合于氮原子上)和键合至6元环。



[0474] 本申请中所用的术语“稳定的”是指这样的化合物,在经受一些使得能够对它们进行制备、检测、回收、纯化以及用于本申请中所公开的一个或多个目的的条件时,该化合物实质上不会发生改变。在一些实施方案中,稳定的化合物或化学上可行的化合物是在没有水分或其它化学反应性条件存在的情况下在40℃或更低的温度下保持至少一周时实质上不会发生改变的化合物。

[0475] 本申请中所用的术语“配价键”定义为在分子种类之间发生相互作用时形成的配位键,所述分子种类之一用作形成的配合物中共有的电子对的供体,而另一个用作其受体。

[0476] 本申请中所用的术语“脂族”或“脂族基团”意指直链(即无支链)、支链或环状的取代或未取代的烃链,该烃链是完全饱和的或含有一个或多个不饱和单元,其与分子其余部分具有单个连接点。

[0477] 除非另外指明,否则脂族基团含有1-20个脂族碳原子。在一些实施方案中,脂族基团含有1-10个脂族碳原子。在其它实施方案中,脂族基团含有1-8个脂族碳原子。在其它实施方案中,脂族基团含有1-6个脂族碳原子,并且在其它实施方案中,脂族基团含有1-4个脂族碳原子。脂族基团可为直链或支链的、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、乙基、正丁烯基、乙炔基和叔丁基。脂族基

团也可以是环状的,或者具有直链或支链基团与环状基团的组合。这些类型的脂族基团的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、 $-\text{CH}_2-$ 环丙基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 环己基。

[0478] 术语“脂环族的”(或者“碳环”或“碳环基”)是指单环 C_3-C_8 烃或双环 C_8-C_{12} 烃,该烃是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元,但其不是芳族的,其与分子的其余部分具有单个连接点,其中所述双环环系中的任何单独的环具有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。具体实例包括但不限于环己基、环丙基和环丁基。

[0479] 本申请中所用的术语“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选择的杂原子。在一些实施方案中,“杂环”、“杂环基”或“杂环”基团具有三至十四个环成员,其中一个或多个环成员是独立选自氧、硫、氮或磷的杂原子,并且系统中的每个环含有3至7个环成员。

[0480] 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-硫代吗啉代、3-硫代吗啉代、4-硫代吗啉代、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-吡唑啉基、3-吡唑啉基、4-吡唑啉基、5-吡唑啉基、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、二氢吡嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并硫杂环戊烷、苯并二噻烷和1,3-二氢-咪唑-2-酮。

[0481] 环状基团(例如脂环族和杂环)可以是线性稠合、桥连或螺环的。

[0482] 术语“杂原子”意指氧、硫、氮、磷或硅中的一者或多者(包括氮、硫、磷或硅的任何氧化形式;任何碱性氮的季铵化形式;或杂环的可取代氮,例如N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或 NR^+ (如在N-取代的吡咯烷基中))。

[0483] 本申请中所用的术语“不饱和的”意指部分具有一个或多个不饱和单元。正如本领域技术人员所知的,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、反芳族或非芳族的。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-甲基吡啶-2(1H)-酮。

[0484] 本申请中所用的术语“烷氧基”或“硫代烷基”是指经由氧(“烷氧基”)或硫(“硫烷基”)原子连接的如先前所定义的烷基。

[0485] 术语“卤代烷基”、“卤代烯基”、“卤代脂族基”和“卤代烷氧基”意指视情况而被一个或多个卤素原子取代的烷基、烯基或烷氧基。该术语包括全氟化烷基,例如 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 。

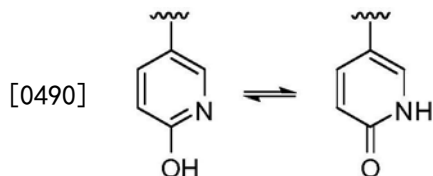
[0486] 术语“卤素”、“卤代基”和“卤”意指F、Cl、Br或I。

[0487] 单独使用或作为如“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”等较大部分中一部分的术语“芳基”是指具有总共五至十四个环成员的单环、双环和三环环系,其中该系统中的至少一个环是芳族的并且其中该系统中的每个环均含有3至7个环成员。术语“芳基”可以与术语“芳环”互换使用。

[0488] 单独使用或作为如“杂芳烷基”或“杂芳基烷氧基”等较大部分中的一部分的术语“杂芳基”是指具有总共五至十四个环成员的单环、双环和三环环系,其中该系统中的至少

一个环是芳族的,该系统中的至少一个环含有一个或多个杂原子,并且其中该系统中的每个环均含有3至7个环成员。术语“杂芳基”可与术语“杂芳基环”或术语“杂芳族的”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)。

[0489] 应当理解,术语“杂芳基”包括某些类型的杂芳基环,这些杂芳基环以在两种不同形式之间的平衡形式存在。更具体地说,例如,例如氢化吡啶和吡啶酮(以及同样的,羟基嘧啶和嘧啶酮)等物质意在涵盖于“杂芳基”的定义内。



[0491] 本申请中所用的术语“保护基”和“保护性基团”可互换使用,并且是指用于暂时封闭具有多个反应位点的化合物中的一个或多个所需官能团的试剂。在某些实施方案中,保护基具有如下特征中的一者或多者或优选为全部:a)以良好收率选择性地加至官能团而产生受保护的底物;b)对于在一个或多个其它反应性位点发生的反应稳定;以及c)可用不会攻击该再生的、去保护的官能团的试剂以良好的收率选择性地移除。本领域的技术人员会理解,在一些情形中,所述试剂不攻击化合物中的其它反应性基团。在其它情况下,所述试剂也可与化合物中的其它反应性基团反应。保护基的实例在Greene, T.W., Wuts, P.G in “Protective Groups in Organic Synthesis”, Third Edition, John Wiley&Sons, New York:1999 (Greene, T.W., Wuts, P.G, 《有机合成中的保护基》, 第三版, 约翰·威利父子出版公司, 纽约, 1999年) (以及该书的其它版本) 中有详细描述, 该文献的全部内容据此以引用方式并入。本申请中所用的术语“氮保护基”是指用于暂时封闭多官能化合物中一个或多个所需氮反应性位点的试剂。优选的氮保护基还具有以上对保护基所示例的特征, 并且某些示例性氮保护基也在Chapter 7 in Greene, T.W., Wuts, P.G in “Protective Groups in Organic Synthesis”, Third Edition, John Wiley&Sons, New York:1999 (Greene, T.W., Wuts, P.G, 《有机合成中的保护基》, 第三版, 约翰·威利父子出版公司, 纽约, 1999年) 的第7章中进行了详细描述, 该文献的全部内容据此以引用方式并入。

[0492] 在一些实施方案中,烷基或脂族链的亚甲基单元任选被另一原子或基团替代。此类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-SO₂-。这些原子或基团可结合以形成更大的基团。这些更大的基团的实例包括但不限于-OC(O)-、-C(O)CO-、-CO₂-、-C(O)NR-、-C(=N-CN)-、-NRCO-、-NRC(O)O-、-

$\text{SO}_2\text{NR}-$ 、 $-\text{NRSO}_2-$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}-$ 和 $-\text{NRSO}_2\text{NR}-$ ，其中R是例如H或 C_{1-6} 脂族基团。应当理解，这些基团可以经由单键、双键或三键与脂族链的亚甲基单元键合。经由双键与脂族链键合的任选替代基团(在这种情况下，是氮原子)的实例是 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}-\text{CH}_3$ 。在一些情况下，尤其是在末端上，任选的替代基团可以经由三键与脂族基团键合。这种情况的一个实例可以是 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$ 。应当理解，在这种情况下，末端氮未与另一个原子键合。

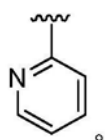
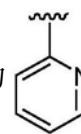
[0493] 还应当理解，术语“亚甲基单元”还可以指支链或取代的亚甲基单元。例如，在异丙基部分 $[-\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ 中，替换第一个所述“亚甲基单元”的氮原子(例如NR)可以产生二甲胺 $[-\text{N}(\text{CH}_3)_2]$ 。在例如这些的情况下，本领域技术人员应当理解，氮原子将不具有任何另外的与其键合的原子，并且在这种情况下来自“NR”的“R”是不存在的。

[0494] 除非另外指明，否则任选的替代形成化学上稳定的化合物。任选的替代可在链内和/或在链的任一端处发生；即，在连接点处和/或也在末端。两个任选的替代也可以在链内彼此相邻，只要其产生化学上稳定的化合物即可。例如， C_3 脂族基团可任选地被2个氮原子替代以形成 $-\text{C}-\text{N}\equiv\text{N}$ 。任选的替代还可完全替代链中的所有碳原子。例如， C_3 脂族基团可任选地被 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 和 $-\text{NR}-$ 替代而形成 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}-$ (脲)。

[0495] 除非另外指明，否则如果替代发生于末端上，那么替代原子与末端上的氢原子键合。例如，如果 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 的亚甲基单元任选被 $-\text{O}-$ 替代，那么所得的化合物可以是 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。在另一个实例中，如果 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 的亚甲基单元任选地被 $-\text{NH}-$ 替代，则得到的化合物可以是 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。应当理解，如果末端原子不含任何自由价电子，则在末端上不需要氢原子(例如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{O}$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$)。

[0496] 除非另外指明，否则本申请中描绘的结构也旨在包括该结构的所有同分异构(例如，对映异构、非对映异构、几何异构、构象异构和旋转异构)形式。例如，每个非对称中心的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内。本领域的技术人员

会理解，取代基可围绕任何可旋转键自由地旋转。例如，画为



[0497] 因此，本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映体、非对映体、几何、构象和旋转混合物均在本发明范围之内。

[0498] 除非另外指明，否则本发明化合物的所有互变异构形式均在本发明范围之内。

[0499] 另外，除非另外指明，否则本申请中描绘的结构也意在包括仅在一个或多个同位素富集原子的存在方面不同的化合物。例如，具有本发明结构，不同的是用氘或氚替换氢或用富含 ^{13}C -或 ^{14}C 的碳替换碳的化合物在本发明范围之内。这种化合物可用作(例如)生物测定法中的分析工具或探针。

[0500] 药学上可接受的盐、溶剂合物、笼形包合物、前药和其它衍生物

[0501] 本申请中所述的化合物可以以游离形式或如果适合作为盐的形式存在。属于药学上可接受的那些盐具有特别意义，因为它们可用于为医疗目的施用下述化合物。非药学上可接受的盐用于制备方法、用于分离和纯化目的，且在一些情况中，用于分离本发明化合物

的立体异构体形式或其中间体。

[0502] 本申请中所用的术语“药学上可接受的盐”是指化合物的盐,在合理的医学判断范围内该盐适用于接触人体和低级动物的组织,而没有副作用,例如毒性、刺激性、过敏反应等,且与合理的有益/风险比相称。

[0503] 药学上可接受的盐是本领域众所周知的。例如,S.M.Berge等在J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19(《药物科学杂志》,1977年,第66卷,第1-19页)中详细描述了药学上可接受盐,该文献以引用方式并入本文。本申请中所述的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碱以及有机酸和碱的盐。可在化合物的最终分离和纯化过程中原位制备这些盐。

[0504] 如果本申请中所述的化合物包含碱性基团或足够碱性的生物电子等排体,则可以通过下列方法制备酸加成盐:1)使纯化的化合物以其游离碱形式与适合的有机酸或无机酸反应;以及2)分离由此形成的盐。实际上,酸加成的盐可能是应用的更便利形式,且应用盐相当于应用游离碱形式。

[0505] 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它方法例如离子交换形成的盐。其它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(digluconate)、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。

[0506] 如果本申请中所述的化合物包含羧基或足够酸性的生物电子等排体,则可以通过下列方法制备碱加成盐:1)使酸形式的纯化化合物与适合的有机碱或无机碱反应;以及2)分离由此形成的盐。实际上,使用碱酸加成盐可能更便利,且应用盐形式内在地相当于应用游离酸形式。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 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 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。

[0507] 碱加成盐包括药学上可接受的金属盐和胺盐。适合的金属盐包括钠、钾、钙、钡、锌、镁和铝盐。通常优选钠盐和钾盐。如果适合,另外药学上可接受的盐包括无毒性的铵、季铵和胺阳离子,其与例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根这样的抗衡离子形成。适合的无机碱加成盐由金属碱制备,包括氢化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化铝、氢氧化锂、氢氧化镁、氢氧化锌等。适合的胺碱加成盐由通常用于医学化学的胺类制备,因为它们的毒性低且对于医学应用而言具有可接受性。氨、乙二胺、N-甲基-葡萄糖胺、赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、二乙醇胺、普鲁卡因、N-苄基苯乙胺、二乙胺、哌嗪、三(羟甲基)-氨基甲烷、氢氧化四甲

基铵、三乙胺、二苄基胺、二苯羟甲胺、去氢枞胺、N-乙基哌啶、苄胺、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、碱性氨基酸、二环己胺等是适合的碱加成盐的实例。

[0508] 其它自身并非药学上可接受的酸和碱可以用于制备盐,这些盐可用作得到本申请中所述的化合物及其药学上可接受的酸加成的盐或碱加成的盐的中间体。

[0509] 应理解本发明包括不同药学上可接受的盐的混合物/组合,并且还包括游离形式和药学上可接受的盐形式的化合物的混合物/组合。

[0510] 本申请中所述的化合物还可以作为药学上可接受的溶剂合物(例如水合物)和笼形包合物存在。本申请中所用的术语“药学上可接受的溶剂合物”是由一种或多种药学上可接受的溶剂分子与本申请中所述的化合物之一结合形成的溶剂合物。术语溶剂合物包括水合物(例如半水合物、一水合物、二水合物、三水合物、四水合物等)。

[0511] 本申请中所用的术语“水合物”是指还包括化学计算量或非化学计算量的通过非共价分子间作用力结合的水的本申请中所述的化合物或其盐。

[0512] 本申请中所用的术语“笼形包合物”是指晶格形式的本申请中所述的化合物或其盐,所述晶格包含具有其中俘获的包嵌分子(例如溶剂或水)的空间(例如通道)。

[0513] 除本申请中所述的化合物外,这些化合物的药学上可接受的衍生物或前药也可以用于治疗或预防本申请中所鉴定的病症的组合物中。

[0514] “药学上可接受的衍生物或前药”包括本申请中所述的化合物的任何药学上可接受的酯、酯的盐或其它衍生物或其盐,在施用于接受者时,它们能够直接或间接提供本申请中所述的化合物或抑制性的活性代谢物或其残留物。特别有利的衍生物或前药是这样的衍生物或前药:当该化合物被施用于患者(例如通过允许口服施用化合物以易于吸收入血液)时,它们增加该化合物的生物利用度,或相对于母体化合物它们增强母体化合物递送至生物隔室(例如脑或淋巴系统)。

[0515] 本申请中所用的且除非另有指定,否则术语“前药”是指可以在生物学条件下(体外或体内)水解、氧化或以其它方式反应以提供本申请中所述的化合物的化合物的衍生物。前药可以在生物学条件下经所述反应变成具有活性,或它们可以以其未反应形式具有活性。本发明关注的前药的实例包括,但不限于本发明化合物的类似物或衍生物,其包含可生物水解的部分,例如生物可水解的酰胺类、生物可水解的酯类、生物可水解的氨基甲酸酯类、生物可水解的碳酸酯类、生物可水解的酰胺类和生物可水解的磷酸酯类似物。其它前药的实例包括本申请中所述的化合物的衍生物,其包含-NO、-NO₂、-ONO或-ONO₂部分。典型地,可以使用众所周知的方法制备前药,例如由BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 第5版)所述的那些方法。

[0516] 缩写

[0517] 使用如下缩写:

[0518] DMSO 二甲亚砜

[0519] DCM 二氯甲烷

[0520] ATP 腺苷三磷酸

[0521] ¹HNMR 质子核磁共振

[0522] HPLC 高效液相色谱法

[0523] LCMS 液相色谱法-质谱测定法

- [0524] Rt 保留时间
- [0525] RT 室温
- [0526] TEA 三乙胺
- [0527] NMP N-甲基-2-吡咯烷酮
- [0528] TFA 三氟乙酸
- [0529] Bp 沸点
- [0530] DMF 二甲基甲酰胺
- [0531] PTSA 对甲苯磺酸
- [0532] DIPEA N,N-二异丙基乙胺
- [0533] mCPBA 间氯过氧苯甲酸
- [0534] HOBt 羟基苯并三唑
- [0535] HATU 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化六氟磷酸盐
- [0536] TBTU 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐
- [0537] T3P 丙基亚膦酸酐
- [0538] COMU 1-[(1-(氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)-二甲基氨基-吗啉代)]脲六氟磷酸盐
- [0539] TCTU [(6-氯苯并三唑-1-基)氧基-(二甲基氨基)亚甲基]-二甲基-铵四氟硼酸盐
- [0540] HBTU O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-脲-六氟-磷酸盐
- [0541] LDA 二异丙基氨基锂
- [0542] EDCI 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺

[0543] 化合物用途

[0544] 本发明的一个方面提供化合物,这些化合物是ATR激酶的抑制剂,并因此可用于治疗受试者或患者的疾病、病症或障碍或减轻其严重性,所述受试者或患者中所述疾病、病症或障碍牵涉ATR。

[0545] 本申请中所用的术语“受试者”和“患者”可以互换使用。术语“受试者”和“患者”是指动物,且更具体地是人。在一个实施方案中,所述受试者是非人的动物,例如家兔或狗。在一个优选的实施方案中,所述受试者是人。

[0546] 本发明的另一个方面提供可用于治疗特征在于过度或异常的细胞增殖的疾病、障碍和病症的化合物。这类疾病包括增殖性或过度增殖性疾病。增殖性和过度增殖性疾病的实例包括而不限于癌和骨髓增殖性病症。

[0547] 在一些实施方案中,所述化合物选自由式I-A的化合物组成的组。在另一个方面,所述化合物由式I-B组成的组。在另一个方面,所述化合物选自由式I或I-A-1组成的组。术语“癌症”包括但不限于如下癌症。口部癌症:口腔癌、唇癌、舌癌、嘴癌、咽癌;心脏癌症: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;肺部癌症:支气管癌症(鳞状细胞癌或表皮样癌、未分化小细胞癌、未分化大细胞癌、腺癌)、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨瘤性错构瘤、间皮瘤;胃肠癌症:食道癌症(鳞状细胞癌、喉癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃癌(上皮细胞癌、淋巴瘤、平滑肌

肉瘤)、胰腺癌症(导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、血管活性肠肽瘤(vipoma))、小肠癌症(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西氏(Karposi's)肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、纤维神经瘤、纤维瘤)、大肠癌症(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤)、结肠癌、结肠-直肠癌、结肠直肠癌;直肠癌;泌尿生殖道癌症:肾癌症(腺癌、维耳姆斯(Wilm's)瘤[肾胚细胞瘤]、淋巴瘤、白血病)、膀胱和尿道癌症(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺癌症(腺癌、肉瘤)、睾丸癌症(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎上皮细胞癌、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);肝脏癌症:肝细胞癌(肝细胞癌)、胆管癌、肝胚细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞性腺瘤、血管瘤、胆道癌;骨癌症:成骨肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏(Ewing's)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、骨软骨纤维瘤(osteochondroma)(骨软骨性外生骨疣)、良性软骨瘤、成软骨细胞瘤、软骨粘液纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤;神经系统癌症:颅骨癌症(骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、畸形性骨炎)、脑膜瘤(脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病)、脑癌(星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤[松果体瘤]、多形性成胶质细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、成视网膜细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤);妇科癌症:子宫癌症(子宫内膜癌)、宫颈癌症(宫颈癌、肿瘤前宫颈非典型增生)、卵巢癌症(卵巢癌[浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类癌瘤]、粒层-卵泡膜细胞瘤、塞-莱二氏(Sertoli-Leydig)细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、外阴癌症(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑素瘤)、阴道癌症(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄样肉瘤(胚胎性横纹肌肉瘤)、输卵管癌症(癌瘤)、乳腺癌;血液学癌症:血液癌症(骨髓性白血病[急性和慢性]、急性成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓增殖性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓发育异常综合征)、霍奇金氏(Hodgkin's)病、非霍奇金氏淋巴瘤[恶性淋巴瘤]、毛细胞癌症;淋巴障碍;皮肤癌症:恶性黑素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西氏肉瘤、角化棘皮瘤、发育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕瘤、牛皮癣;甲状腺癌症:乳头状甲状腺癌、滤泡性甲状腺癌、未分化甲状腺癌、髓样甲状腺癌、2A型多发性内分泌腺瘤、2B型多发性内分泌腺瘤、家族性髓样甲状腺癌、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤;以及肾上腺癌症:成神经细胞瘤。

[0548] 在一些实施方案中,癌症选自肺癌或胰腺癌。在其它实施方案中,癌症选自肺癌、头颈部癌、胰腺癌、胃癌或脑癌。在其它实施方案中,癌症选自非小细胞肺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、胆道癌、头颈部癌、膀胱癌、结肠直肠癌、成胶质细胞瘤、食道癌、乳腺癌、肝细胞癌或卵巢癌。

[0549] 在一些实施方案中,所述癌症是肺癌。在其它实施方案中,所述癌症是非小细胞肺癌或小细胞肺癌。在另一个实施方案中,所述癌症是非小细胞肺癌。在另一个实施方案中,所述非小细胞肺癌是鳞状非小细胞肺癌。

[0550] 因此,如本文所提供的术语“癌细胞”包括受上文所鉴定的病症中的任一种侵害的细胞。在一些实施方案中,所述癌症选自结肠直肠癌、甲状腺癌或乳腺癌。在其它实施方案中,所述癌症是三阴性乳腺癌。

[0551] 术语“骨髓增殖性病症”包括例如以下的障碍:真性红细胞增多症、血小板增多症、伴有骨髓纤维变性的骨髓组织化生、高嗜酸性粒细胞综合征、青少年粒单核细胞白血病、全身性肥大细胞病和造血功能障碍,特别是急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病

(CML)、急性早幼粒细胞性白血病 (APL) 和急性淋巴细胞性白血病 (ALL)。

[0552] 药物组合物

[0553] 本发明还提供可用作ATR激酶抑制剂的化合物和组合物。

[0554] 本发明的一个方面提供了药学上可接受的组合物,所述组合物包含本申请中所述的任何化合物并且任选包含药学上可接受的载体、辅剂或介质。

[0555] 本申请中所用的药学上可接受的载体、辅剂或介质包括任何及所有的适于所需特定剂型的溶剂、稀释剂或其它液体介质、分散或悬浮辅助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) (《雷氏药学大全》,第十六版, E.W. Martin, 宾夕法尼亚州伊斯顿麦克出版有限公司, 1980年) 公开了在配制药学上可接受的组合物中使用的各种载体及其已知的制备技术。除非任何常规的载体介质例如由于会产生任何不合乎需要的生物学效应或以别的方式与药学上可接受的组合物的一种或多种任何其它组分以有害的方式相互作用而与本发明化合物不相容, 否则任何常规载体介质的使用也被认为处于本发明的范围内。

[0556] 可以充当药学上可接受的载体的物质的一些实例包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白如人血清白蛋白、缓冲物质如磷酸盐、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、胶态二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物、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; 粉末状黄蓍胶; 麦芽; 明胶; 滑石; 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、玉米油和大豆油; 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; 藻酸; 无热原的水; 等渗盐水; 林格氏溶液; 乙醇, 和磷酸盐缓冲溶液, 以及其它无毒的相容性润滑剂, 例如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁, 以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂, 而且根据配制人员的判断, 防腐剂和抗氧化剂也可以存在于组合物中。

[0557] 联合疗法

[0558] 本发明的另一个方面涉及治疗有需要的受试者的癌症的方法, 该方法包括施用本发明化合物或其药学上可接受的盐以及另外的治疗剂。在一些实施例中, 所述方法包括依次或共同施用所述化合物或其药学上可接受的盐和另外的治疗剂。

[0559] 本申请中所用的术语“以组合方式”或“共同施用”可以互换使用, 用以指一种以上疗法的应用 (例如一种或多种治疗剂)。该术语的应用不限制其中施用于受试者的疗法 (例如治疗剂) 的次序。

[0560] 在一些实施方案中, 所述另外的治疗剂是抗癌剂。在其它实施方案中, 所述另外的治疗剂是DNA损伤剂。在其它实施方案中, 所述另外的治疗剂选自放射疗法、化学疗法或典型地与放射疗法或化学疗法联合使用的其它药剂 (例如放射增敏剂和化学增敏剂)。在其它实施方案中, 所述另外的治疗剂是电离辐射。

[0561] 正如本领域技术人员所知, 放射增敏剂是可以与放射疗法联合使用的药剂。放射增敏剂以多种不同的方式起作用, 包括但不限于使癌细胞对放射疗法更敏感、与放射疗法

起协同作用以提供改善的协同效应、与放射疗法起累加作用或防止周围的健康细胞受到放射疗法所引起的损伤。同样,化学增敏剂是可以与化学疗法联合使用的药剂。类似地,化学增敏剂以多种不同的方式起作用,包括但不限于使癌细胞对化学疗法更敏感、与化学疗法起协同作用以提供改善的协同效应、与化学疗法起累加作用或防止周围的健康细胞受到化学疗法所引起的损伤。

[0562] 可以与本发明化合物联合使用的DNA损伤剂的实例包括但不限于铂化(Platinating)剂,例如卡铂(Carboplatin)、奈达铂(Nedaplatin)、沙铂(Satraplatin)以及其它衍生物;Topo I抑制剂,例如托泊替康(Topotecan)、伊立替康(irinotecan)/SN38、鲁比替康(rubitecan)以及其它衍生物;抗代谢物,例如叶酸家族(甲氨蝶呤(Methotrexate)、培美曲塞(Pemetrexed)及相关物);嘌呤拮抗剂和嘧啶拮抗剂(硫鸟嘌呤、氟达拉滨(Fludarabine)、克拉屈滨(Cladribine)、阿糖胞苷(Cytarabine)、吉西他滨(Gemcitabine)、6-巯嘌呤、5-氟尿嘧啶(5FU)及相关物);烷化剂,例如氮芥类(环磷酰胺(Cyclophosphamide)、美法仑(Melphalan)、苯丁酸氮芥(Chlorambucil)、双氯乙基甲胺(mechlorethamine)、异环磷酰胺(Ifosfamide)及相关物);亚硝基脲类(例如卡莫司汀(Carmustine));三氮烯类(达卡巴嗪(Dacarbazine)、替莫唑胺(temozolomide));烷基磺酸酯类(例如白消安(Busulfan));丙卡巴肼(Procarbazine)和氮丙啶类(Aziridine);抗生素,例如羟基脲、蒽环类(亚多柔比星(doxorubicin)、柔红霉素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)以及其它衍生物);蒽二酮类(米托蒽醌(Mitoxantrone)及相关物);链霉菌科(博来霉素(Bleomycin)、丝裂霉素C(Mitomycin C)、放线菌素(actinomycin));以及紫外光。

[0563] 可以与本发明的创造性药剂联合使用的其它疗法或抗癌剂包括外科手术、放射疗法(仅举几例,有 γ -放射疗法、中子束放射疗法、电子束放射疗法、质子疗法、近距离放射疗法以及全身性放射性同位素等)、内分泌疗法、生物反应调节剂(干扰素、白细胞介素以及肿瘤坏死因子(TNF)等)、高温和冷冻疗法、减弱任何不良影响的药剂(例如止吐剂),以及其它经过批准的化学治疗药物,包括但不限于本文所列的DNA损伤剂、纺锤体毒素(长春碱(Vinblastine)、长春新碱(Vincristine)、长春瑞滨(Vinorelbine)、紫杉醇(Paclitaxel)、鬼臼毒素(依托泊苷(Etoposide)、伊立替康、托泊替康)、亚硝基脲(卡莫司汀、洛莫司汀(Lomustine))、无机离子(顺铂(Cisplatin)、卡铂)、酶类(天冬酰胺酶),以及激素类(他莫昔芬(Tamoxifen)、亮丙瑞林(Leuprolide)、氟他米特(Flutamide)以及甲地孕酮(Megestrol))、GleevecTM、阿霉素(adriamycin)、地塞米松(dexamethasone)以及环磷酰胺。

[0564] 本发明化合物还可以与如下治疗剂中的任一者联合用于治疗癌症: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[®]);别嘌呤醇(Zyloprim[®]);六甲蜜胺(Hexalen[®]);氨磷汀(Ethyol[®]);阿那曲唑(Arimidex[®]);三氧化二砷(Trisenox[®]);天门冬酰胺酶(Elspar[®]);阿扎胞苷(Vidaza[®]);贝伐单抗(Avastin[®]);蓓萨罗丁胶囊(Targretin[®]);蓓萨罗丁凝胶剂(Targretin[®]);博来霉素(Blenoxane[®]);硼替佐米(Velcade[®]);静脉

用白消安(Busulfex®);口服用白消安(Myleran®);卡普罗酮(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®);塞来考昔(Celebrex®);西妥昔单抗(Erbitux®);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®);更生霉素、放线菌素D(Cosmegen®);达依泊汀α(Aranesp®);柔毛霉素脂质体(DanuoXome®);柔毛霉素、柔红霉素(Daunorubicin®);柔毛霉素、柔红霉素(Cerubidine®);地尼白介素(Ontak®);右雷佐生(Zinecard®);多烯紫杉醇(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®);丙酸屈他雄酮(dromostanolone®);丙酸屈他雄酮(masterone injection®);Elliott's B溶液(Elliott's B Solution®);表柔比星(Ellence®);阿法依泊汀(epogen®);埃罗替尼(Tarceva®);雌莫司汀(Emcyt®);磷酸依托泊苷(Etopophos®);依托泊苷、VP-16(Vepesid®);依西美坦(Aromasin®);非格司亭(Neupogen®);氟尿苷(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®);醋酸组胺瑞林(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®);干扰素α2a(Roferon A®);干扰素α-2b(Intron A®);伊立替康(Camptosar®);来那度胺(Revlimid®);来曲唑(Femara®);亚叶酸(Wellcovorin®, Leucovorin®);醋酸亮丙瑞林(Eligard®);左旋咪唑(Ergamisol®);环己亚硝脲、CCNU(CeeBU®);双氯乙基甲胺、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(Mesnex tabs®);甲氨蝶呤(Methotrexate®);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[®]); 诺莫单抗(Verluma[®]); 奥普瑞白介素(Neumega[®]); 奥沙利铂(Eloxatin[®]); 紫杉醇(Paxene[®]); 紫杉醇(Taxol[®]); 紫杉醇蛋白结合粒子(Abraxane[®]); 帕利夫明(Kepivance[®]); 帕米膦酸盐(Aredia[®]); 培加酶(Adagen(PegademaseBovine)[®]); 培门冬酶(Oncaspar[®]); 培非格司亭(Neulasta[®]); 培美曲塞二钠(Alimta[®]); 喷司他丁(Nipent[®]); 哌泊溴烷(Vercyte[®]); 普卡霉素、光辉霉素(Mithracin[®]); 卟吩姆钠(Photofrin[®]); 丙卡巴肼(Matulane[®]); 奎纳克林(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[®]); 顺丁烯二酸舒尼替尼(Sutent[®]); 滑石(Sclerosol[®]); 他莫昔芬(Nolvadex[®]); 替莫唑胺(Temodar[®]); 替尼泊苷、VM-26(Vumon[®]); 睾内酯(Teslac[®]); 硫鸟嘌呤, 6-TG(Thioguanine[®]); 噻替派(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[®]); 维甲酸、ATRA(Vesanoid[®]); 尿嘧啶氮芥(Uracil Mustard Capsules[®]); 戊柔比星(Valstar[®]); 长春花碱(Velban[®]); 长春新碱(Oncovin[®]); 长春瑞滨(Navelbine[®]); 唑来膦酸盐(Zometa[®]); 和伏立诺他(Zolinza[®])。

[0565] 关于最新癌症疗法的综合性论述, 参见<http://www.nci.nih.gov/>, <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>上的FDA批准的肿瘤药物的列表, 以及The Merck Manual, Seventeenth Ed. 1999《默克诊疗手册》, 第十七版, 1999年), 这些文献的全部内容据此以引用方式并入。

[0566] 用于施用至受试者体内的组合物

[0567] 可以将ATR激酶抑制剂或其药用盐配制成用于施用给动物或人的药物组合物。包含有效治疗或预防本申请中所述的疾病或病症的量的ATR抑制剂和药学上可接受的载体的这些药物组合物是本发明的另一个实施方案。

[0568] 治疗所需的化合物的确切量将在受试者之间有所不同, 这取决于受试者的物种、年龄和一般状况、病症的严重性、具体的药剂、其施用模式等。优选将本发明化合物配制成单位剂型以易于施用和保持剂量均匀。本申请中所用的表达“单位剂型”是指适合于待治疗的患者的药剂的物理离散单元。然而, 应当理解, 本发明的化合物和组合物的总每日用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。用于任何特定患者或生物体的具体有效剂量水平将取决于包括如下各项在内的多种因素: 所治疗的病症和该病症的严重性; 所使用的具体化合物的活性; 所使用的具体组合物; 患者的年龄、体重、总体健康情况、性别和饮食; 所使用的具体化合物的施用时间、施用途径以及排泄速率; 治疗持续时间; 与所使用的具体化合物联合或同时使用的药物, 以及医学领域熟知的类似因素。本申请中所用的术语“患者”

意指动物,优选哺乳动物,并且最优选人。

[0569] 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,化学治疗剂或其它抗增殖剂可以与本发明化合物联合用于治疗增殖性疾病和癌症。可以与这些组合物联合的已知药剂的实例在上文中列于“联合疗法”部分中并且还贯穿于整个说明书中。一些实施方案提供了同时、单独或依次使用组合制剂。

[0570] 给药模式和剂型

[0571] 本发明的药学上可接受的组合物可通过经口、经直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如通过散剂、软膏剂或滴剂)、经颊、以口腔或鼻喷雾剂形式等方式施用给人和其它动物,这取决于所治疗的感染的严重性。在某些实施方案中,本发明化合物可以约0.01mg/kg至约50mg/kg且优选约1mg/kg至约25mg/kg受试者体重/天的剂量水平经口或肠胃外施用,每天一次或多次,以获得所需的治疗效果。或者,本发明化合物的给药方案可变。

[0572] 供口服施用的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除了活性化合物之外,液体剂型还可含有本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂,增溶剂和乳化剂例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苧醇、苯甲酸苧酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(尤其是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、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的脂肪酸酯,以及它们的混合物。除惰性稀释剂外,口服组合物还可包含助剂,例如湿润剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0573] 可根据已知技术使用适合的分散剂或润湿剂和助悬剂配制可注射的制剂,例如无菌可注射水性或油性混悬剂。无菌注射剂也可能是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、混悬液或乳液,例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。可采用的可接受的介质和溶剂有水,林格氏溶液,U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外,常规上将无菌不挥发性油用作溶剂或助悬介质。为此目的,可采用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单脂或甘油二酯。另外,将脂肪酸例如油酸用于制备注射剂。

[0574] 可对注射制剂进行灭菌,例如通过滤过截留细菌的过滤器进行灭菌,或通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂进行灭菌,在使用之前可将该灭菌剂溶于或分散于无菌水或其它无菌可注射介质中。

[0575] 为延长本发明化合物的效果,常常希望减缓化合物从皮下或肌肉注射的吸收。这可通过使用水溶性差的晶体或无定形物质的液体混悬剂来实现。化合物的吸收速率于是取决于其溶解速率,而溶解速率又可取决于晶体大小和晶体形式。或者,通过将化合物溶解或悬浮于油介质中来实现经肠胃外施用的化合物的延迟吸收。通过在可生物降解的聚合物例如聚丙交酯-聚乙交酯中形成化合物的微胶囊基质来制成可注射的储库形式。根据化合物与聚合物之比以及所采用的特定聚合物的性质,可控制化合物发释放速率。其它可生物降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。也可通过将化合物截留在与身体组织相容的脂质体或微乳剂中来制备储库型注射制剂。

[0576] 供直肠或阴道施用的组合物优选为栓剂,其可通过将本发明化合物与适合的非刺激性赋形剂或载体例如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合来制备,所述赋形剂或载体在环境温度下为固体但在体温下为液体并因而在直肠或阴道腔内融化并释放活性化合物。

[0577] 口服固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这种固体剂型中,活性化

合物混有至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体例如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或a) 填料或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸,b) 粘合剂,例如羧基甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯树胶,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、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠,e) 溶液阻滞剂,例如石蜡,f) 吸收加速剂,例如季铵化合物,g) 润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯,h) 吸收剂,例如高岭土和膨润土,和i) 润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠,以及它们的混合物。就胶囊剂、片剂和丸剂而言,剂型也可包含缓冲剂。

[0578] 也可采用类似类型的固体组合物作为软和硬填充明胶胶囊中的填料,所述胶囊使用例如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。片剂、糖锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型可制备有包衣和外壳,例如肠溶衣和药物配制领域众所周知的其它包衣。它们可任选含有遮光剂并且还可具有这样的组成,该组成使得它们仅仅或优先地在肠道的某一部分中释放活性成分,任选地以延迟的方式释放。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。也可采用类似类型的固体组合物作为软和硬填充明胶胶囊中的填料,所述胶囊使用例如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。

[0579] 活性化合物也可具有具有一种或多种上述赋形剂的微胶囊形式。片剂、糖锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型可制备有包衣和外壳,例如肠溶衣、控释包衣以及药物配制领域众所周知的其它包衣。在这种固体剂型中,活性化合物可与至少一种惰性稀释剂例如蔗糖、乳糖或淀粉混合。如一般的做法,这种剂型还可包含非惰性稀释剂的另外的物质,例如压片润滑剂和其它压片辅助剂如硬脂酸镁和微晶纤维素。就胶囊剂、片剂和丸剂而言,剂型也可包含缓冲剂。它们可任选含有遮光剂并且还可具有这样的组成,该组成使得它们仅仅或优先地在肠道的某一部分中释放活性成分,任选地以延迟的方式释放。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。

[0580] 本发明化合物的局部或经皮施用剂型包括软膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶剂、散剂、溶液剂、喷剂、吸入剂或贴片剂。将活性化合物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相混合。眼科制剂、滴耳剂和滴眼剂也被设想到本发明的范围之内。另外,本发明设想使用透皮贴片剂,其具有使化合物控制递送至身体的附加优点。可通过将化合物溶解或分散于恰当的介质中来制备这种剂型。吸收促进剂也可用于提高化合物穿过皮肤的通量。可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。

[0581] 也可以经口、肠胃外的方式、通过吸入喷剂、以局部、直肠、鼻、颊面、阴道的方式或通过植入的贮器施用本发明组合物。本申请中所用的术语“肠胃外”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、病灶内和颅内注射或输注技术。优选地,以经口、腹膜内或静脉内的方式施用组合物。

[0582] 本发明所述组合物的无菌可注射形式可为水性或油性混悬剂。这些混悬剂可根据本领域已知的技术使用适合的分散或润湿剂和助悬剂配制。无菌注射剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液剂或混悬剂,例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。可采用的可接受的介质和溶剂是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,常规上将无菌不挥发性油用作溶剂或助悬介质。为此目的,可采用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单脂或甘油二酯。脂肪酸例如油酸及其甘油酯衍生物可用于制备注射剂,同样的

是天然的药学上可接受的油,例如橄榄油或蓖麻油,尤其是以它们的聚氧乙烯化形式。这些油溶液剂或混悬剂也可含有长链醇稀释剂或分散剂,例如羧甲基纤维素或在配制药学上可接受的剂型(包括乳剂和混悬剂)中常用的类似分散剂。其它常用的表面活性剂,例如吐温、司盘和在生产药学上可接受的固体、液体或其它剂型中常用的其它乳化剂或生物利用度增强剂也可用于配制目的。

[0583] 可以任何口服可接受的剂型,包括但不限于胶囊剂、片剂、水混悬剂或溶液剂,来经口施用本发明药物组合物。就供口服使用的片剂而言,常用载体包括但不限于乳糖和玉米淀粉。通常还加入润滑剂,例如硬脂酸镁。对于以胶囊剂形式口服,可用的稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。当需要水混悬剂进行口服时,将活性成分与乳化剂和助悬剂组合。如果需要,还可加入某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[0584] 或者,可以供直肠施用的栓剂形式施用本发明药物组合物。可通过将该药剂与适合的非刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物,所述赋形剂在室温下为固体,但在直肠温度下为液体,因此将在直肠内融化而释放药物。这种物质包括但不限于可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0585] 本发明的药物组合物还可局部施用,尤其是当治疗目标包括局部施用易于接近的区域或器官(包括眼部、皮肤或下肠道疾病)时。容易制备用于这些区域或器官中的每一者的合适局部用制剂。

[0586] 对下肠道的局部施加可以直肠栓剂制剂(见上文)或以适合的灌肠制剂来实现。也可使用局部透皮贴片剂。

[0587] 对于局部施用而言,可将药物组合物配制为含有悬浮或溶于一种或多种载体中的活性组分的合适软膏剂。用于局部施用本发明化合物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,可将药物组合物配制为含有悬浮或溶于一种或多种药学上可接受的载体中的活性成分的适合洗剂或霜剂。适合的载体包括但不限于矿物油、一硬脂酸脱水山梨醇酯、聚山梨醇酯60、十六醇酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二醇、苧醇和水。

[0588] 对于眼科使用,可使用或不用例如苯扎氯铵的防腐剂,将药物组合物配制为在等渗、经pH调节的无菌盐水中的微粉化混悬剂,或者优选地,制备为在等渗、经pH调节的无菌盐水中的溶液剂。或者,对于眼科使用,可将药物组合物配制在软膏例如凡士林中。

[0589] 本发明的药物组合物还可以通过鼻用气溶胶或吸入施用。这种组合物根据药物配制领域中众所周知的技术制备,并且可采用苧醇或其它适合的防腐剂、增强生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其它常规增溶剂或分散剂制备成在盐水中的溶液剂。

[0590] 可以与载体物质组合以产生单个剂型的蛋白激酶抑制剂的量将根据所治疗的宿主、特定施用模式而变化。优选地,组合物应经过配制以使得可以给接受这些组合物的患者施用0.01-100mg/kg体重/天之间的剂量的抑制剂。或者,可以给接受这些化合物的患者施用0.01-50mg/kg体重/剂量的抑制剂。

[0591] 还应当理解,用于任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于多种因素,包括所使用的具体化合物的活性、年龄、体重、总体健康情况、性别、饮食、施用时间、排泄速率、药物组合和治疗医师的判断以及所治疗的特定疾病的严重性。抑制剂的量还将取决于组合物中的特定化合物。

[0592] 与另外的药剂一起施用

[0593] 取决于有待治疗或预防的特定蛋白激酶介导的病症,可以将通常施用来治疗或预防该病症的另外的药物连同本发明化合物一起施用。

[0594] 那些另外的药剂可以作为多重给药方案的一部分与含有该蛋白激酶抑制剂的化合物或组合物分开施用。或者,那些药剂可以是单个剂型的一部分,与所述蛋白激酶抑制剂一起混合于单个组合物中。

[0595] 本发明的另一个方面涉及在有需要的受试者中治疗癌症的方法,该方法包括依次或共同施用本发明化合物或其药学上可接受的盐和抗癌剂。在一些实施方案中,所述抗癌剂选自铂化剂,例如顺铂、奥沙利铂、卡铂、奈达铂或沙铂和其它衍生物;Topo I抑制剂,例如喜树碱、托泊替康、伊立替康/SN38、鲁比替康和其它衍生物;抗代谢物,例如叶酸家族(甲氨蝶呤、培美曲塞(Pemetrexed)及相关物);嘌呤家族(硫鸟嘌呤、氟达拉滨、克拉屈滨、6-巯嘌呤及相关物);嘧啶家族(阿糖胞苷、吉西他滨、5-氟尿嘧啶及相关物);烷化剂,例如氮芥类(环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥、双氯乙基甲胺、异环磷酰胺及相关物);亚硝基脲类(例如卡莫司汀);三氮烯类(达卡巴嗪、替莫唑胺);烷基磺酸酯类(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、表柔比星和其它衍生物); 蒽二酮类(米托蒽醌及相关物); 链霉菌科(博来霉素、丝裂霉素C、放线菌素)和紫外光。

[0596] 另一个实施方案提供了将本发明化合物与抑制或调节碱基切除修复蛋白的另外的治疗剂一起施用。在一些实施方案中,碱基切除修复蛋白选自UNG、SMUG1、MBD4、TDG、OGG1、MYH、NTH1、MPG、NEIL1、NEIL2、NEIL3 (DNA糖基化酶); APE1、APEX2 (AP核酸内切酶); LIG1、LIG3 (DNA连接酶I和III); XRCC1 (LIG3辅助因子); PNK、PNKP (多核苷酸激酶和磷酸酶); PARP1、PARP2 (多聚(ADP-核糖)聚合酶); PolB、PolG (聚合酶); FEN1 (内切酶)或Aprataxin。在其它实施方案中,碱基切除修复蛋白选自PARP1、PARP2或PolB。在其它实施方案中,碱基切除修复蛋白选自PARP1或PARP2。在一些实施方案中,所述药剂选自奥拉帕尼(Olaparib) (也被称为AZD2281或KU-0059436)、Iniparib (也被称为BSI-201或SAR240550)、Veliparib (也被称为ABT-888)、Rucaparib (也被称为PF-01367338)、CEP-9722、INO-1001、MK-4827、E7016、BMN673或AZD2461。

[0597] 生物样品

[0598] 作为ATR激酶的抑制剂,本发明的化合物和组合物还可用于生物样品中。本发明的一个方面涉及抑制生物样品中的ATR激酶活性,该方法包括使所述生物样品与本申请中所述的化合物或包含所述化合物的组合物接触。本申请中所用的术语“生物样品”意指体外或离体样品,包括但不限于细胞培养物或其提取物;从哺乳动物获得的活组织检查材料或其提取物;以及血液、唾液、尿、粪便、精液、泪液或其它体液或它们的提取物。术语“本申请中所述的化合物”包括式I、I-A、I-A-1和I-B的化合物。

[0599] 生物样品中ATR激酶活性的抑制可用于本领域技术人员公知的各种目的。这样的目的的实例包括,但不限于输血、器官移植和生物样本储存。

[0600] 蛋白激酶的研究

[0601] 本发明的另一个方面涉及对生物学和病理学现象中的蛋白激酶进行研究;对由这些蛋白激酶介导的细胞内信号转导途径进行研究;以及对新的蛋白激酶抑制剂进行对比评价。这些用途的实例包括但不限于生物测定法,例如酶测定法和基于细胞的测定法。

[0602] 可以在体外、体内或在细胞系中对化合物作为蛋白激酶抑制剂的活性进行测定。体外测定法包括测定对活化激酶的激酶活性或ATP酶活性的抑制作用的测定法。备选的体外测定法可定量抑制剂结合蛋白激酶的能力并且可以通过在结合之前对抑制剂进行放射性标记、分离抑制剂/激酶复合体并且测定所结合的放射性标记的量,或者通过进行竞争实验来测量,在所述竞争实验中,将新的抑制剂与结合至已知放射性配体的激酶一起温育。用于测定在本发明中用作ATR抑制剂的化合物的详细条件在下文实施例中示出。

[0603] 本发明的另一个方面提供了通过使本申请中所述的化合物与ATR激酶接触来调节酶活性的方法。

[0604] 治疗方法

[0605] 在一个方面,本发明提供了用于治疗疾病、病症或障碍或减轻其严重性的方法,所述疾病、病症或障碍中牵涉ATR激酶。在另一个方面,本发明提供了用于治疗ATR激酶疾病、病症或障碍或减轻其严重性的方法,其中在所述疾病的治疗中牵涉对酶活性的抑制。在另一个方面,本发明提供了使用通过与ATR激酶结合来抑制酶活性的化合物治疗疾病、病症或障碍或减轻其严重性的方法。另一个方面提供了通过用ATR激酶抑制剂抑制ATR激酶的酶活性来治疗激酶疾病、病症或障碍或减轻其严重性的方法。

[0606] 本发明的一个方面涉及抑制患者中的ATR激酶活性的方法,该方法包括对所述患者施用本申请中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。

[0607] 本发明的另一个方面提供了用于治疗、预防增殖性或过度增殖性疾病或减轻增殖性或过度增殖性疾病的严重性的方法,该方法包括给有需要的受试者施用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一种类型的癌症。在另一个实施方案中,所述癌症选自如下癌症:口部癌症:口腔癌、唇癌、舌癌、嘴癌、咽癌;心脏癌症: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;肺部癌症:支气管癌症(鳞状细胞癌或表皮样癌、未分化小细胞癌、未分化大细胞癌、腺癌)、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨瘤性错构瘤、间皮瘤;胃肠癌症:食道癌症(鳞状细胞癌、喉癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃癌(上皮细胞癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺癌症(导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、血管活性肠肽瘤)、小肠癌症(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、纤维神经瘤、纤维瘤)、大肠癌症(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤)、结肠癌、结肠-直肠癌、结肠直肠癌;直肠癌;泌尿生殖道癌症:肾癌症(腺癌、维耳姆斯瘤[肾胚胎瘤]、淋巴瘤)、膀胱和尿道癌症(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺癌症(腺癌、肉瘤)、睾丸癌症(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎上皮细胞癌、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);肝脏癌症:肝细胞瘤(肝细胞癌)、胆管癌、肝胚胎瘤、血管肉瘤、肝细胞性腺瘤、血管瘤、胆道癌;骨癌症:成骨肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、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、骨软骨纤维瘤(骨软骨性外生骨疣)、良性软骨瘤、成软骨细胞瘤、软骨粘液纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤;神经系统癌症:颅骨癌症(骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、畸形性骨炎)、脑膜癌(脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病)、脑癌(星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质

瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤[松果体瘤]、多形性成胶质细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、成视网膜细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤);妇科癌症:子宫癌症(子宫内膜癌)、宫颈癌症(宫颈癌、肿瘤前宫颈非典型增生)、卵巢癌症(卵巢癌[浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类癌瘤]、粒层-卵泡膜细胞瘤、塞-莱二氏细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、外阴癌症(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑素瘤)、阴道癌症(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄样肉瘤(胚胎性横纹肌肉瘤)、输卵管癌症(癌瘤)、乳腺癌;皮肤癌症:恶性黑素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西氏肉瘤、角化棘皮瘤、发育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕瘤、牛皮癣;甲状腺癌症:乳头状甲状腺癌、滤泡性甲状腺癌、髓样甲状腺癌、2A型多发性内分泌腺瘤、2B型多发性内分泌腺瘤、家族性髓样甲状腺癌、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤;以及肾上腺癌症:成神经细胞瘤。

[0608] 在一些实施方案中,所述癌症选自本申请中所述的癌症。在一些实施方案中,所述癌症是肺癌、头颈部癌、胰腺癌、胃癌或脑癌。在其它实施方案中,所述癌症选自肺癌或胰腺癌。

[0609] 在其它实施方案中,所述癌症选自非小细胞肺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、胆道癌、头颈部癌、膀胱癌、结肠直肠癌、成胶质细胞瘤、食道癌、乳腺癌、肝细胞癌或卵巢癌。

[0610] 在一些实施方案中,所述肺癌是小细胞肺癌,且所述另外的治疗剂是顺铂和依托泊苷。在其它实例中,所述肺癌是非小细胞非癌,且所述另外的治疗剂是吉西他滨和顺铂。在其它实施方案中,所述非小细胞肺癌是鳞状非小细胞肺癌。在另一个实施方案中,所述癌症是乳腺癌,且所述另外的治疗剂是顺铂。在其它实施方案中,所述癌症是三阴性乳腺癌。

[0611] 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量。根据本发明方法,可以使用有效治疗所述疾病或减轻所述疾病的严重性的任何量和任何施用途径来施用所述化合物和组合物。

[0612] 一个方面提供了用于抑制患者中的ATR的方法,该方法包括如本文所述地施用本申请中所述的化合物。另一个实施方案提供了治疗癌症的方法,该方法包括给患者施用本申请中所述的化合物,其中变量是如本申请中所定义的。

[0613] 一些实施方案包括给所述患者施用选自DNA损伤剂的另外的治疗剂;其中所述另外的治疗剂适用于所治疗的疾病;并且所述另外的治疗剂与所述化合物作为单剂量形式一起施用或者作为多剂量形式的部分与所述化合物分开施用。

[0614] 在一些实施方案中,所述DNA损伤剂选自电离辐射、拟辐射新制癌菌素、铂化剂、Topo I抑制剂、Topo II抑制剂、抗代谢物、烷化剂、烷基磺酸酯、抗代谢物或抗生素。在其它实施方案中,所述DNA损伤剂选自电离辐射、铂化剂、Topo I抑制剂、Topo II抑制剂或抗生素。

[0615] 铂化剂的实例包括顺铂、奥沙利铂、卡铂、奈达铂、沙铂和其它衍生物。其它铂化剂包括洛铂(Lobaplatin)和三铂(Triplatin)。其它铂化剂包括四硝酸盐、吡铂(Picoplatin)、沙铂、ProLindac和Aroplatin。

[0616] Topo I抑制剂的实例包括喜树碱、托泊替康、伊立替康/SN38、鲁比替康和其它衍生物。其它Topo I抑制剂包括贝洛替康(Belotecan)。

[0617] 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(Aclarubicin)、表柔比星、伊达比星、氨柔比星(Amrubicin)、吡柔比星(Pirarubicin)、戊

柔比星、佐柔比星 (Zorubicin) 和替尼泊苷。

[0618] 抗代谢物的实例包括叶酸家族、嘌呤家族 (嘌呤拮抗剂) 或嘧啶家族 (嘧啶拮抗剂) 的成员。叶酸家族的实例包括甲氨蝶呤、培美曲塞及相关物; 嘌呤家族的实例包括硫鸟嘌呤、氟达拉滨、克拉屈滨、6-巯嘌呤及相关物; 嘧啶家族的实例包括阿糖胞苷、吉西他滨、5-氟尿嘧啶 (5FU) 及相关物。

[0619] 抗代谢物的一些其它具体实例包括氨基蝶呤、甲氨蝶呤、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。

[0620] 烷化剂的实例包括氮芥类、三氮烯类、烷基磺酸酯类、丙卡巴肼和氮丙啶类。氮芥类的实例包括环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥及相关物; 亚硝基脲类的实例包括卡莫司汀; 三氮烯类的实例包括达卡巴嗪和替莫唑胺; 烷基磺酸酯类的实例包括白消安。

[0621] 烷化剂的其它具体实例包括双氯乙基甲胺、环磷酰胺、异环磷酰胺、曲洛磷胺 (Trofosfamide)、苯丁酸氮芥、美法仑、泼尼莫司汀 (Prednimustine)、苯达莫司汀 (Bendamustine)、乌拉莫司汀 (Uramustine)、雌莫司汀、卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀 (Semustine)、福莫司汀 (Fotemustine)、尼莫司汀 (Nimustine)、雷莫司汀 (Ranimustine)、链佐星、白消安、甘露舒凡 (Mannosulfan)、苏消安 (Treosulfan)、卡波醌 (Carboquone)、噻替派、三氮唑酮 (Triaziquone)、曲他胺 (Triethylamine)、丙卡巴肼、达卡巴嗪、替莫唑胺、六甲蜜胺、二溴甘露醇 (Mitobronitol)、放线菌素、博来霉素、丝裂霉素和普卡霉素。

[0622] 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、表柔比星及其它衍生物; 蒽二酮类的实例包括米托蒽醌及相关物; 链霉菌科的实例包括博来霉素、丝裂霉素C和放线菌素。

[0623] 在某些实施方案中, 所述铂化剂是顺铂或奥沙利铂; 所述Topo I抑制剂是喜树碱; 所述Topo II抑制剂是依托泊苷; 并且所述抗生素是丝裂霉素。在其它实施方案中, 所述铂化剂选自顺铂、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、鲁比替康; 所述Topo II抑制剂选自依托泊苷; 所述抗代谢物选自叶酸家族、嘌呤家族或嘧啶家族; 所述烷化剂选自氮芥类、亚硝基脲类、三氮烯类、烷基磺酸酯类、丙卡巴肼或氮丙啶类; 并且所述抗生素选自羟基脲、蒽环类、蒽二酮类或链霉菌科。

[0624] 在一些实施方案中, 另外的治疗剂是电离辐射。在其它实施方案中, 另外的治疗剂是顺铂或卡铂。在另外的实施方案中, 另外的治疗剂是依托泊苷。在另外的实施方案中, 另外的治疗剂是替莫唑胺。

[0625] 在一些实施方案中, 另外的治疗剂选自如下的一种或多种: 顺铂、卡铂、吉西他滨、依托泊苷、替莫唑胺或电离辐射。

[0626] 另一个实施方案提供了通过与另一种已知的胰腺癌治疗组合施用本申请中所述的化合物来治疗胰腺癌的方法。本发明的一个方面包括与吉西他滨组合施用本申请中所述的化合物。在一些实施方案中, 胰腺癌包含如下细胞系之一: PSN-1、MiaPaCa-2或Panc-1。根据另一个方面, 癌症包含如下原发性肿瘤细胞系中的一种: Panc-M或MRC5。

[0627] 本发明的另一个方面包括与放射疗法组合施用本申请中所述的化合物。另一个方面提供了通过与放射治疗组合施用本申请中所述的化合物来消除放射诱导的G2/M关卡的方法。

[0628] 另一个方面提供了通过与一种或多种癌症疗法的组合将本申请中所述的化合物施用给胰腺癌细胞来治疗胰腺癌的方法。在一些实施方案中,将所述化合物与化学放射疗法、化学疗法和/或放射疗法组合。本领域技术人员将会了解,化学放射治疗是指包括化学疗法(例如吉西他滨)和放射疗法二者在内的治疗方案。在一些实施方案中,化学疗法是吉西他滨。

[0629] 另一个方面提供了通过与所述癌症疗法组合施用本申请中所述的化合物来增加胰腺癌细胞对选自吉西他滨或放射疗法的癌症疗法的敏感性的方法。

[0630] 在一些实施方案中,所述癌症疗法是吉西他滨。在其它实施方案中,所述癌症疗法是放射疗法。在又一个实施方案中,所述癌症疗法是化学放射疗法。

[0631] 另一个方面提供了抑制胰腺癌细胞中的Chk1 (Ser345) 磷酸化的方法,该方法包括在用吉西他滨(100nM) 和/或放射(6Gy) 治疗后给胰腺癌细胞施用本申请中所述的化合物。

[0632] 另一个方面提供了通过与放射疗法组合给肿瘤细胞施用本申请中所述的化合物来使缺氧性PSN-1、MiaPaCa-2或PancM肿瘤细胞对放射敏感的方法。

[0633] 另一个方面提供了通过与吉西他滨组合给肿瘤细胞施用本申请中所述的化合物来使缺氧性PSN-1、MiaPaCa-2或PancM肿瘤细胞敏感的方法。

[0634] 另一个方面提供了通过与化学放射疗法组合给肿瘤细胞施用本申请中所述的化合物来使PSN-1和MiaPaCa-2肿瘤细胞对化学放射疗法敏感的方法。

[0635] 另一个方面提供了通过与放射疗法的组合给胰腺癌细胞施用本申请中所述的化合物来破坏由损伤所诱导的细胞周期关卡的方法。

[0636] 另一个方面提供了通过与如下治疗中的一者或多者组合施用本申请中所述的化合物来抑制胰腺癌细胞中通过同源性重组对DNA损伤进行的修复的方法:化学放射疗法、化学疗法和放射疗法。

[0637] 在一些实施方案中,化学疗法是吉西他滨。

[0638] 另一个方面提供了通过与吉西他滨和放射疗法组合施用本申请中所述的化合物来抑制胰腺癌细胞中通过同源性重组对DNA损伤进行的修复的方法。

[0639] 在一些实施方案中,所述胰腺癌细胞源自选自PSN-1、MiaPaCa-2或Panc-1的胰腺细胞系。

[0640] 在其它实施方案中,所述胰腺癌细胞处于癌症患者中。

[0641] 本发明的另一个方面提供治疗非小细胞肺癌的方法,该方法包括与如下另外的治疗剂中的一者或多者组合对患者施用本申请中所述的化合物:顺铂或卡铂、依托泊苷和电离辐射。一些实施方案包括给患者施用本申请中所述的化合物与顺铂或卡铂、依托泊苷和电离辐射的组合。在一些实施方案中,所述组合是顺铂、依托泊苷和电离辐射。在其它实施方案中,所述组合是卡铂、依托泊苷和电离辐射。

[0642] 另一个实施方案提供了促进癌细胞发生细胞死亡的方法,该方法包括给患者施用本申请中所述的化合物或包含所述化合物的组合物。

[0643] 另一个实施方案提供了防止癌细胞中DNA损伤的细胞修复的方法,该方法包括给患者施用本申请中所述的化合物或包含所述化合物的组合物。另一个实施方案提供了防止癌细胞中由DNA损伤所引起的细胞修复的方法,该方法包括给患者施用本申请中所述的化合物或包含所述化合物的组合物。

[0644] 另一个实施方案提供了使细胞对DNA损伤剂敏感的方法,该方法包括给患者施用本申请中所述的化合物或包含所述化合物的组合物。

[0645] 在一些实施方案中,将所述方法用于在ATM信号级联放大方面具有缺陷的癌细胞。在一些实施方案中,所述缺陷是如下一种或多种的表达或活性发生改变:ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、H2AX、MCPH1/BRIT1、CTIP或SMC1。在其它实施方案中,所述缺陷是如下一种或多种的表达或活性发生改变:ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1或H2AX。根据另一个实施方案,将所述方法用于表达DNA损伤致癌基因的癌症、癌细胞或细胞。

[0646] 在另一个实施方案中,所述细胞是表达DNA损伤致癌基因的癌细胞。在一些实施方案中,所述癌细胞的如下一种或多种的表达或活性发生改变: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。

[0647] 根据另一个实施方案,将所述方法用于在涉及碱基切除修复的蛋白质(“碱基切除修复蛋白”)中具有缺陷的癌症、癌细胞或细胞。存在多种本领域已知用于测定肿瘤是否在碱基切除修复方面具有缺陷的方法。例如,可以对肿瘤样品中每个碱基切除修复基因(例如UNG、PARP1或LIG1)的基因组DNA或mRNA产物进行测序以确定是否存在预期会调节基因产物的功能或表达的突变(Wang等人,Cancer Research 52:4824 (1992) (Wang等人,《癌症研究》,第52卷,第4824页,1992年))。除突变失活之外,肿瘤细胞还可以通过使DNA修复基因的启动子区超甲基化,从而使得基因表达减少来调节DNA修复基因。这最常使用甲基化特异性聚合酶链反应(PCR)来进行评估以对所关注的碱基切除修复基因启动子的甲基化水平进行定量。对碱基切除修复基因启动子甲基化的分析可商购获得(http://www.sabiosciences.com/dna_methylation_product/HTML/MEAH-421A.html)。

[0648] 最后,可以通过分别使用例如定量逆转录酶偶联聚合酶链反应(RT-PCR)和免疫组织化学法(IHC)的标准技术对每个基因的mRNA和蛋白质产物的水平直接进行定量来评估碱基切除修复基因的表达水平(Shinmura等人,Carcinogenesis 25:2311 (2004) (Shinmura等人,《癌发生》,第25卷,第2311页,2004年);Shinmura等人,Journal of Pathology 225:414 (2011) (Shinmura等人,《病理学杂志》,第225卷,第414页,2011年))。

[0649] 在一些实施方案中,碱基切除修复蛋白是UNG、SMUG1、MBD4、TDG、OGG1、MYH、NTH1、MPG、NEIL1、NEIL2、NEIL3 (DNA糖基化酶);APE1、APEX2 (AP核酸内切酶);LIG1、LIG3 (DNA连接酶I和III);XRCC1 (LIG3辅助因子);PNK、PNKP (多核苷酸激酶和磷酸酶);PARP1、PARP2 (多聚(ADP-核糖)聚合酶);PolB、PolG (聚合酶);FEN1 (核酸内切酶)或Aprataxin。

[0650] 在一些实施方案中,碱基切除修复蛋白是PARP1、PARP2或PolB。在其它实施方案中,碱基切除修复蛋白是PARP1或PARP2。

[0651] 上述方法(基因序列、启动子甲基化和mRNA表达)还可以用于表征所关注的其它基因或蛋白质的状态(例如表达或突变),如肿瘤所表达的DNA损伤致癌基因或细胞ATM信号级联放大中的缺陷。

[0652] 另一个实施方案提供了本申请中所述的化合物作为放射增敏剂或化学增敏剂的用途。

[0653] 其它实施方案提供了式I的化合物作为用于治疗癌症的单一药剂(单一疗法)的用途。在一些实施方案中,式I的化合物用于治疗患有具有DNA损伤应答(DDR)缺陷的癌症的患

者。在其它实施方案中,所述缺陷是ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1或H2AX的突变或缺失。

[0654] 供使用的化合物和组合物

[0655] 一个实施方案提供了如本申请中所述的用作放射增敏剂或化学增敏剂的化合物或组合物。另一个实施方案提供了如本申请中所述的用作用于治疗癌症的单一药剂(单一疗法)的化合物或组合物。

[0656] 另一个实施方案提供了如本申请中所述的用于治疗患有具有DNA损伤应答(DDR)缺陷的癌症的患者的化合物或组合物。在一些实施方案中,所述缺陷是ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1或H2AX的突变或缺失。在其它实施方案中,所述缺陷是ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、H2AX、MCPH1/BRIT1、CTIP或SMC1的突变或缺失。

[0657] 另一个实施方案提供了本申请中所述的用于治疗癌症的化合物或组合物。在一些实施方案中,还将所述化合物或组合物与本申请中所述的另外的治疗剂组合。在一些实施方案中,还将所述化合物或组合物与本申请中所述的DNA损伤剂组合。

[0658] 在一些实施方案中,所述癌症在本申请中所述的途径方面具有缺陷。

[0659] 药物的制造

[0660] 一个实施方案提供了本申请中所述的化合物或组合物用于制造用作放射增敏剂或化学增敏剂的药物的用途。另一个实施方案提供了本申请中所述的化合物或组合物用于制造用作用于治疗癌症的单一药剂(单一疗法)的药物的用途。

[0661] 另一个实施方案提供了本申请中所述的化合物或组合物用于制造用于治疗患有具有DNA损伤应答(DDR)缺陷的癌症的患者的药物的用途。

[0662] 在一些实施方案中,所述缺陷是ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1或H2AX的突变或缺失。在其它实施方案中,所述缺陷是ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、H2AX、MCPH1/BRIT1、CTIP或SMC1的突变或缺失。

[0663] 另一个实施方案提供了本申请中所述的化合物或组合物用于制造用于治疗癌症的药物的用途。在一些实施方案中,将所述化合物或组合物与本申请中所述的例如DNA损伤剂的另外的治疗剂组合。在另一个实施方案中,所述癌症在本申请中所述的途径方面具有缺陷。

[0664] 实验材料和方法

[0665] 所有可商购的溶剂和试剂均以收到时的形式使用。使用CEM Discovery微波进行微波反应。例如,使用ISCO[®] Combiflash[®] Companion[™]系统进行急骤色谱法,用0—100% EtOAc/石油醚梯度洗脱。本领域中公知的其它方法也用于进行急骤色谱法。将样品应用预吸附在硅胶上。如所述的,使用Berger Minigram SFC机器进行超临界流体色谱法(SFC)。使用Bruker Avance III 500仪器在500MHz记录全部¹H NMR光谱。使用Waters SQD质谱仪与以正和负离子模式操作的电喷雾电离分析MS样品。使用色谱法将样品导入质谱仪。除非在实验详细描述部分另有指定,否则全部终产物具有≥95%的纯度。使用带有Waters SQD MS仪器的Waters Acquity UPLC系统测定HPLC纯度,所述Waters SQD MS仪器安装有Waters UPLC BEH C8 1.7μm,2.1x50mm柱和a Vanguard BEH C8 1.7μm,2.1x5mm保护柱。

[0666] 本申请中所用的术语“Rt (min)”是指以分钟计的与化合物相关的HPLC保留时间。除非另有指示,否则用于得到报道的保留时间的HPLC方法如下所述:

[0667] HPLC方法A

[0668] 仪器:Waters Acquity UPLC-MS;

[0669] 柱:Waters UPLC BEH C8 1.7 μ m,2.1x50mm,带有Vanguard BEH C8 1.7 μ m,2.1x5mm保护柱;

[0670] 柱温:45℃;

[0671] 流动相A:10mM甲酸铵的水:乙腈95:5的溶液,pH 9;

[0672] 流动相B:乙腈;

[0673] 检测:210-400nm

[0674] 梯度:起始:2%B,0-1.15min:2%B-98%B,1.15-1.35min:保持在98%B,1.35-1.40min:98%B-2%B,1.40-1.50min:保持在2%B;

[0675] 流速:1.0毫升/分钟;

[0676] HPLC方法B

[0677] 仪器:Waters Acquity UPLC-MS;

[0678] 柱:Waters UPLC BEH C8 1.7 μ m,2.1x50mm,带有Vanguard BEH C8 1.7 μ m,2.1x5mm保护柱;

[0679] 柱温:45℃;

[0680] 流动相A:10mM甲酸铵的水:乙腈95:5的溶液,pH 9;

[0681] 流动相B:乙腈;

[0682] 检测:210-400nm;

[0683] 梯度:0-0.40min:2%B,0.40-4.85min:2%B-98%B,4.85-4.90min:98%B-2%B,4.90-5.00min:保持在2%B;

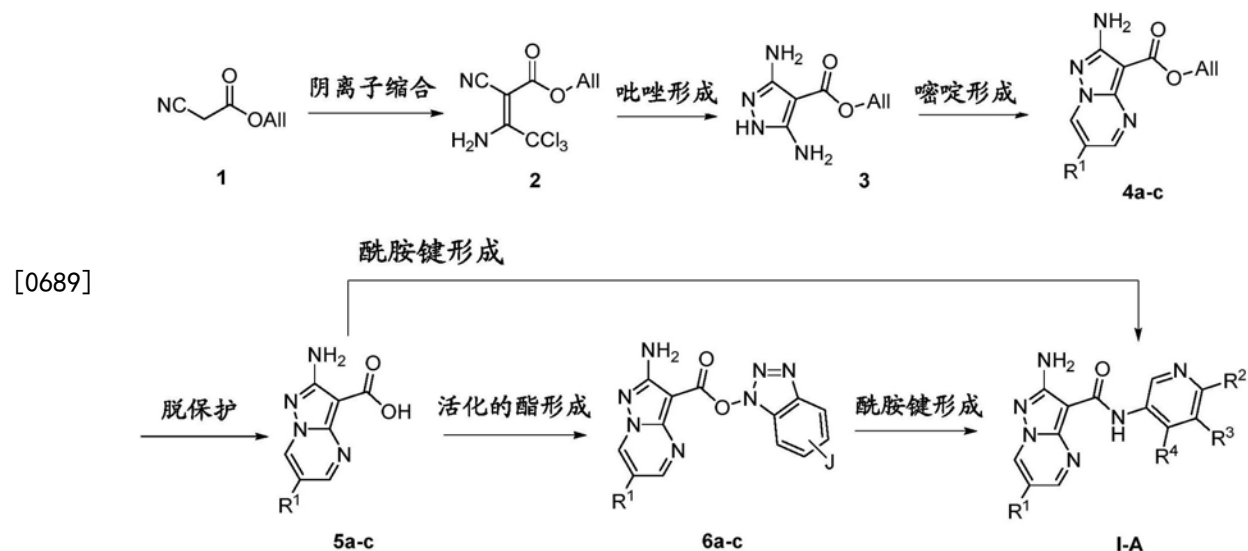
[0684] 流速:0.6毫升/分钟。

[0685] 实施例和方案

[0686] 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申请中公开的化合物。可以通过已知方法分析那些化合物,包括,但不限于LCMS(液相色谱法质谱法)和NMR(核磁共振)。下列一般方案和实施例举例说明如何制备本申请中公开的化合物。实施例仅用于举例说明的目的,而不应被以任何方式解释为限制本发明的范围。

[0687] 可以理解,当本申请中提供的化学结构与相应的名称存在不一致时,以化学结构为准。

[0688] 方案1:制备化合物I-A的通用方法



[0690] 可以根据与方案1中所述类似的方法合成本发明的化合物。

[0691] 可以使商购的氰乙酸烯丙酯1的阴离子与三氯乙腈反应,得到中间体2。在阴离子缩合步骤中,可以使用碱例如乙酸钾在适合的溶剂例如醇(例如异丙醇)中生成商购的氰乙酸烯丙酯1的阴离子。然后使该阴离子与三氯乙腈在室温下反应(具体详细描述在下文的制备例1步骤1中)。

[0692] 然后使中间体2与肼反应,形成二氨基吡唑3。在吡唑形成步骤中,使中间体2与肼(或其水合物)在非质子溶剂例如DMF中反应,得到二氨基吡唑3。该反应在碱性条件下(例如在乙酸钾或AcONa的存在下)使用加热(例如110℃)进行,以确保完全环化(具体详细描述在下文的制备例1步骤2中)。

[0693] 可以使中间体3与二亲电性偶合配偶体进一步缩合,形成嘧啶4a-c。在嘧啶形成步骤中,使中间体3与1,3-二亲电类物质(例如1,3-二醛或3-(二烷基氨基)-丙-2-烯醛)在不同类型的溶剂(例如DMF或DMSO/水)中反应,得到双环核4a-c。当亲电中心的一个或两个被保护/掩蔽时(例如醛被掩蔽为缩酮),需要引入磺酸(例如PTSA)以释放反应性官能团(具体详细描述在下文的制备例4步骤1中)。

[0694] 所述烯丙酯例如通过水解脱保护,得到羧酸5a-c。在脱保护步骤中,使化合物4a-c经受本领域技术人员公知的水解条件。例如,用苯基硅烷或4-甲基苯亚磺酸酯在催化量的钯(例如Pd(PPh₃)₄)的存在下处理4a-c,导致相应的羧酸5a-c形成。或者,可以用碱金属水溶液(例如NaOH、KOH)处理化合物4a-c,产生酸5a-c(具体详细描述在下文的制备例4步骤2中)。

[0695] 在活化酯形成步骤中,使羧酸5a-c与本领域技术人员公知的酰胺偶合剂反应。当适当选择偶合剂时,反应可以在室温下在有机碱(例如三乙胺、DIPEA)的存在下快速地进行(~1h),得到活化酯类6a-c。例如,当使用酰胺偶合剂TBTU[J=H]或TCTU[J=C1]时,易于通过过滤该反应混合物得到化合物6a-c(具体详细描述在下文的制备例4步骤3中)。

[0696] 一般优选在酰胺键形成前形成活化酯类6a-c以制备I-A,尽管将5a-c直接转化成本发明式I-A的化合物也是可能的。还可以使用可替代的活化酯类(分离或在原位形成),且它们是本领域技术人员公知的(例如使用TBTU、TCTU、HATU、T3P、COMU偶合剂)。

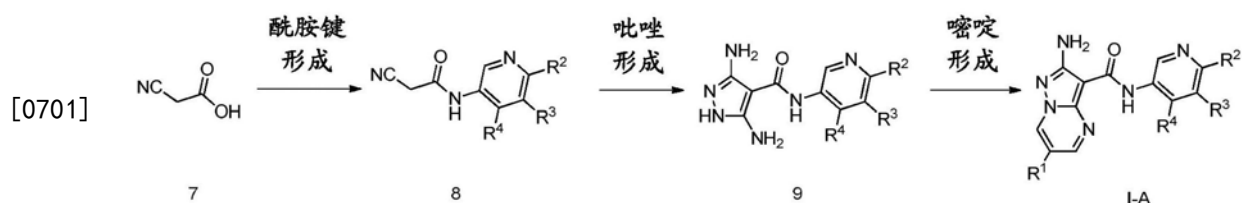
[0697] 在酰胺键形成步骤中,可以使活化酯类6a-c与取代的3-氨基吡啶反应,得到本发

明式I-A的化合物。用于酰胺偶合的反应条件一般是在非质子溶剂(例如NMP、吡啶、DMF等)中使用加热(例如, $\geq 90^{\circ}\text{C}$) (具体详细描述在下文实施例1中)。可以在酰胺键形成后进一步使3-氨基吡啶官能化。

[0698] 或者,可以合并上述两个步骤:羧酸5a-c可以用作用于酰胺键形成的起点,使用与如上所述相同的酰胺偶合剂在原位生成活化酯类。按照与如上所述类似的方式分离本发明的化合物I-A(具体详细描述在下文的实施例3a中)。

[0699] 还可以使用类似方法制备式I、I-A-1和I-B的化合物。

[0700] 方案2:制备化合物I-A的可替代方法



[0702] 或者,可以根据与方案2中所述类似的方法制备本申请中公开的化合物。

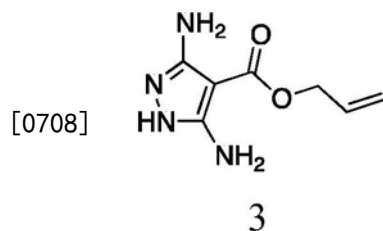
[0703] 可以轻易地由商购氰基乙酸7制备酰胺8。在酰胺键形成步骤中,可以使氰基乙酸7与取代的3-氨基吡啶反应,得到本发明的化合物8。用于酰胺偶合的反应条件一般是在非质子溶剂(例如DCM、NMP、DMF等)中,在有机碱例如脂族胺(例如三乙胺或DIPEA)和本领域技术人员公知的酰胺偶合剂的存在下:例如EDCI、TBTU、COMU、T3P等(具体详细描述在下文的实施例3e步骤1中)。

[0704] 在吡啶形成步骤中,可以使用碱(例如乙酸钾或乙酸钠)在适合的溶剂例如醇(例如乙醇)中生成氰基酰胺8的阴离子。然后使该阴离子与三氯乙腈在室温下反应(具体详细描述在下文实施例3e步骤2中)。然后可以使可过滤采集的得到的固体与胍(或其水合物)在非质子溶剂例如DMF或NMP中反应,得到二氨基吡啶9,后者进一步与二亲电性偶合配偶体缩合,形成本发明式I-A的化合物的嘧啶部分。

[0705] 在嘧啶形成步骤中,使中间体9与1,3-二亲电类物质(例如1,3-二醛或3-(二烷基氨基)-丙-2-烯醛)在不同类型的溶剂(例如iPrOH/水、DMF或DMSO/水)中反应,得到期望的产物I-A。当亲电中心的一个或两个被保护/掩蔽时(例如醛被掩蔽为缩酮),需要引入磺酸(例如PTSA)以释放反应性官能团(具体详细描述在下文的实施例3e步骤3中)。

[0706] 还可以使用类似方法制备式I、I-A-1和I-B的化合物。

[0707] 制备例1:3,5-二氨基-1H-吡啶-4-甲酸烯丙酯



[0709] 步骤1:3-氨基-4,4,4-三氯-2-氰基丁-2-烯酸烯丙酯2

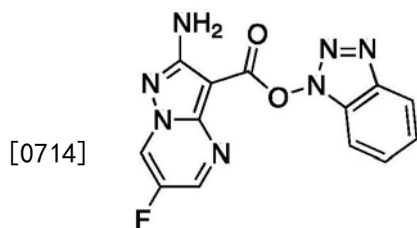
[0710] 向KOAc (589.4g, 6.006mol) 在异丙醇 (3L) 中的溶液中加入氰乙酸烯丙酯 (429.4g, 403.2mL, 3.432mol), 将该反应混合物冷却至 5°C 。分50mL的部分加入三氯乙腈 (495.5g, 3.432mol), 维持温度低于 15°C 。然后将该反应混合物温至 20°C , 搅拌3h。加入水 (~4L) 以溶

解无机物,沉淀出期望的产物。将该混合物搅拌20分钟,通过真空过滤分离固体。过滤该固体,用水(2x0.5L)洗涤,在40℃真空烘箱干燥过夜,得到3-氨基-4,4,4-三氯-2-氰基丁-2-烯酸烯丙酯2,为灰白色粉末(787g,85%)。

[0711] 步骤2:3,5-二氨基-1H-吡唑-4-甲酸烯丙酯3

[0712] 在0℃在15min内向3-氨基-4,4,4-三氯-2-氰基-丁-2-烯酸烯丙酯2(619g, 2.297mol)和K0Ac(676.3g,6.891mol)在DMF(2.476L)中的混悬液中缓慢地加入水合肼(172.5g,167.6mL,3.446mol)。然后将该反应混合物在环境温度搅拌2h,在该阶段¹H NMR显示原料完全耗尽。然后将反应混合物在110℃加热过夜,此后冷却至环境,再搅拌48h。通过垂熔玻璃漏斗过滤该混合物,以除去沉淀的固体,减压蒸发滤液,得到浓稠液体。加入DCM(约2L),再过滤该混合物,以除去沉淀的另外固体。通过1kg硅胶柱纯化滤液(DCM/MeOH梯度作为洗脱剂),除去溶剂,得到橙色固体,将其混悬于乙腈,在约70℃加热直至全部固体溶入溶液,此时让该溶液冷却至环境温度,然后冷却至2℃。通过真空过滤分离形成的沉淀,用冷MeCN(~50mL)洗涤,在真空烘箱内干燥至质量恒定,得到标题化合物,为灰白色粉末(171.2g,41%)。

[0713] 制备例2a:2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基酯



6a

[0715] 步骤1:2-氨基-6-氟-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸烯丙酯4a

[0716] 向3,5-二氨基-1H-吡唑-4-甲酸烯丙酯3(42.72g,234.5mmol)在DMSO(270.8mL)/水(270.8mL)中的混悬液中加入p-TsOH水合物(46.72g,245.6mmol)和3-(二异丙基氨基)-2-氟-丙-2-烯醛(描述在Tetrahedron Letters,33(3),357-60;1992中)(38.69g,223.3mmol)。将该反应混合物加热至100℃3h,在此过程中,固体缓慢地从溶液中沉淀出来。将橙色混悬液冷却至RT过夜。过滤固体,用水洗涤,真空干燥,得到2-氨基-6-氟-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸烯丙酯4a,为砂样固体(45.05g,85%收率)。

[0717] 步骤2:2-氨基-6-氟-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸5a

[0718] 向2-氨基-6-氟-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸烯丙酯4a(45g,190.5mmol)在DCM(1.35L)中的混悬液中加入苯基硅烷(41.23g,46.96mL,381.0mmol),然后加入Pd(PPh₃)₄(8.805g,7.620mmol)。将该反应体系在室温搅拌2h 30min。过滤该反应混合物,用DCM洗涤固体,得到淡黄色固体(43.2g)。再将该固体在RT在DCM(225mL)中研磨45min,然后过滤,真空干燥过夜,得到2-氨基-6-氟-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸5a,为淡黄色固体(37.77g,100%收率)。

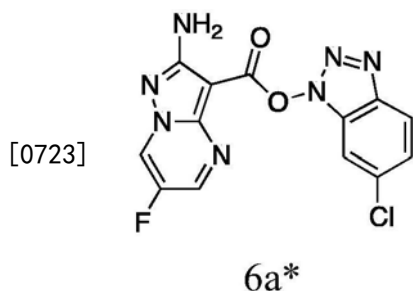
[0719] 在可替代的方法中,将4-甲基苯亚磺酸酯(无水,1.2eqv,22.6g,127mmol)混悬于干DMSO(20vol,500ml)。将搅拌的混合物在氮气气氛中温至30℃。在完全溶解时,加入Pd(PPh₃)₄(2mol%,2.4g,2.1mmol)。将该混合物在25-30℃搅拌10min,此后,出现浑浊黄色溶

液。逐步加入2-氨基-6-氟-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸烯丙酯(25g,105.8mmol),维持温度在25-30℃。一旦添加完成,则将浑浊溶液搅拌至通过HPLC证明反应完成(2-3hrs)。在添加底物后的15分钟后,形成大量沉淀。当反应进行时,该混合物变成浓稠物。用水(125ml)稀释该反应混合物,缓慢地添加2M HCl(66ml),维持温度在25-30℃。将该淤浆搅拌30分钟,然后过滤。过滤缓慢(2hrs)。用水洗涤得到的固体,然后用烧结物干燥。将固体在DCM(8vol)中搅拌成淤浆1hr。过滤固体(快速过滤),用DCM洗涤。将固体在氯仿(8vol)中再搅拌成淤浆1hr。过滤酸,用烧结物干燥。再在真空烘箱中在50℃干燥24hrs。得到产物,为灰白色固体(18.6g,85%);¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ12.14(1H,brs),9.31(1H,dd),8.69(1H,m),6.47(2H,brs);¹⁹F NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ-153.65;MS(ES⁺) 197.1。

[0720] 步骤3:2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基酯6a

[0721] 向2-氨基-6-氟-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸5a(20g,102.0mmol)在氯仿(300mL)中的溶液中加入Et₃N(11.35g,15.63mL,112.2mmol)。将该混悬液搅拌~5mins,然后加入(苯并三唑-1-基氧基-二甲基氨基-亚甲基)-二甲基-铵四氟化硼(32.75g,102.0mmol)。将该混悬液加热至60℃1h,然后使浓稠混悬液冷却至RT。过滤得到的混悬液,用氯仿(200mL)洗涤,真空干燥过夜,得到标题化合物6a,为淡黄色粉末(32.5g,88%)。

[0722] 制备例2b:(6-氯苯并三唑-1-基)-2-氨基-6-氟-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸酯6a*

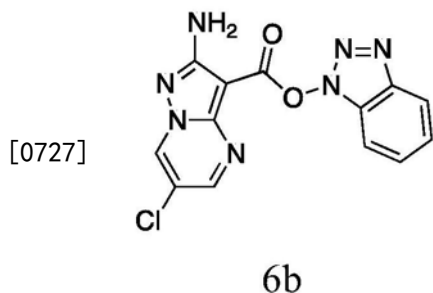


[0724] 在安装了搅拌棒、冷凝器、氮气管和Hanna温度探头的2.5L 3-颈烧瓶中加入2-氨基-6-氟-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸5a(60g,305.9mmol)、氯仿(900.0mL)和三乙胺(32.44g,44.68mL,320.6mmol)。在5mins内逐步加入[(6-氯苯并三唑-1-基)氧基-(二甲基氨基)亚甲基]-二甲基-铵(四氟化硼离子(1))(87.00g,244.7mmol)(添加完成时内部从22.7降至21.5℃)。混合物在60℃(内部温度)加热2H,仍然是乳膏状混悬液。将混合物冷却至室温,然后通过过滤采集固体,用氯仿充分洗涤(直到滤液基本上呈无色为止),通过抽吸干燥,得到产物6a*,为乳膏状固体(82.2g,77%收率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.55(dd,1H),8.91(d,1H),8.22(dd,1H),8.09(dd,1H),7.57(dd,1H)和6.87(s,2H)。MS(ES⁺) 348.1。

[0725] 在可替代的方法中,将2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸5a(30g,153mmol)在乙腈(540ml)中搅拌成淤浆。加入三乙胺(22.5ml,153mmol),然后加入[(6-氯苯并三唑-1-基)氧基-(二甲基氨基)亚甲基]-二甲基铵四氟硼酸盐(TCTU,54.4g,153mmol)。将该混合物在室温搅拌2hrs。通过过滤分离产物-用乙腈(2x60ml)洗涤滤饼(49.3g,93%);¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.55(dd,1H),8.91(d,1H),8.22(dd,1H),8.09(dd,1H),7.57(dd,1H)和6.87(s,2H);¹⁹F NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ-150.1;MS(ES⁺) 348.1。

[0726] 制备例3:2-氨基-6-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基

酯



[0728] 步骤1:2-氨基-6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸酯4b

[0729] 向3,5-二氨基-1H-吡唑-4-甲酸烯丙酯3 (1g, 5.489mmol) 在DMF (5mL) 中的混悬液中加入(Z)-2-氯-3-二甲基氨基-丙-2-亚烯基]-二甲基-铵六氟磷酸盐(1.683g, 5.489mmol), 然后加入三乙胺(722.1mg, 994.6μL, 7.136mmol)。将该反应混合物加热至60℃ 4h, 在此过程中, 固体缓慢地从溶液中沉淀出来。将棕色混悬液冷却至RT。过滤固体, 用水洗涤, 真空干燥, 得到2-氨基-6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸烯丙酯4b, 为棕色固体(1.092g, 72%收率)。

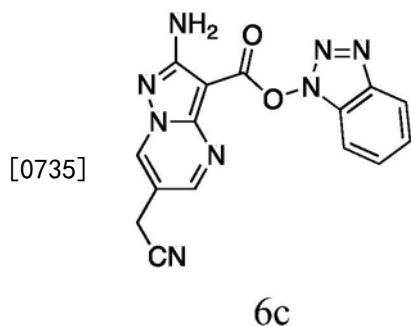
[0730] 步骤2:2-氨基-6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸5b

[0731] 向2-氨基-6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸烯丙酯4b (1g, 3.96mmol) 在DCM (15mL) 中的混悬液中加入苯基硅烷(856.6mg, 0.9756mL, 7.916mmol), 然后加入Pd(PPh₃)₄ (182.9mg, 0.1583mmol)。将该反应体系在室温搅拌7h。过滤该反应混合物, 用DCM洗涤固体, 得到淡黄色固体(43.2g)。将该固体再在DCM(225mL) 中在RT研磨45min, 然后过滤, 真空干燥过夜, 得到2-氨基-6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸5b, 为黄色固体(791m, 94%收率)。

[0732] 步骤3:2-氨基-6-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基酯6b

[0733] 向2-氨基-6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸5b (1.51g, 7.103mmol) 在氯仿(15.1mL) 中的溶液中加入TBTU四氯化硼(2.737g, 8.524mmol) 和TEA(862.5mg, 1.188mL, 8.524mmol)。将该反应混合物在50℃搅拌1小时。过滤得到的混悬液, 在乙酸乙酯中研磨固体, 得到标题化合物6b, 为黄色固体(2.05g, 88%)。

[0734] 制备例4:2-氨基-6-(氰基甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基酯



[0736] 步骤1:2-氨基-6-(氰基甲基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸烯丙酯4c

[0737] 向3,5-二氨基-1H-吡唑-4-甲酸烯丙酯3 (63.49g, 348.5mmol) 在DMSO (340mL) 和水(340mL) 的混合物中的混悬液中加入3-(二甲氧基甲基)-4,4-二甲氧基-丁腈(如下方案3)

(85g, 418.2mmol), 然后加入对甲苯磺酸水合物(1) (11.27g, 59.24mmol)。将该反应混合物加热至85℃, 搅拌过夜。用冰冷却该反应混合物。用EtOAc (680mL) 和饱和NaHCO₃水溶液(1.36L) 稀释该混合物。过滤沉淀, 用水冲洗, 然后用水和EtOAc的混合物冲洗。真空干燥棕色固体, 得到2-氨基-6-(氰基甲基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸烯丙酯4c, 为棕色固体(55.94g, 62%收率)。

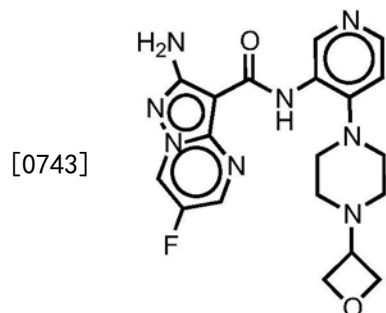
[0738] 步骤2: 2-氨基-6-(氰基甲基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸5c

[0739] 向2-氨基-6-(氰基甲基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸烯丙酯4c (10.2g, 39.65mmol) 在DCM (350mL) 中的混悬液中加入苯基硅烷(8.581g, 9.773mL, 79.3mmol), 然后加入Pd(PPh₃)₄ (1.5g, 1.298mmol)。将该反应体系在室温搅拌2h。过滤该反应混合物, 用DCM洗涤固体, 真空干燥, 得到2-氨基-6-(氰基甲基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸5c, 为黄色固体(8.61g, 100%收率)。

[0740] 步骤3: 2-氨基-6-(氰基甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基酯6c

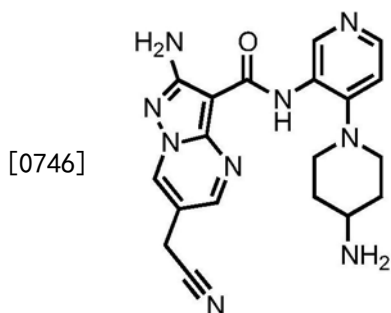
[0741] 向2-氨基-6-(氰基甲基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸5c (5.11g, 23.53mmol) 在DCM (51mL) 中的溶液中加入TBTU四氯化硼(9.067g, 28.24mmol) 和TEA (2.858g, 3.937mL, 28.24mmol)。将该反应化合物在室温搅拌1小时。过滤得到的混悬液, 在热氯仿中研磨固体, 得到标题化合物6c, 为黄褐色固体(6.59g, 84%)。

[0742] 实施例1: 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-1)



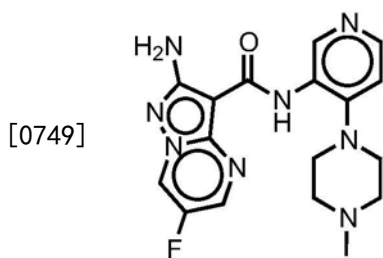
[0744] 向2-氨基-6-氟-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸苯并三唑-1-基酯6a (根据制备例2a中所述类似的方法制备) (5g, 15.62mmol) 在NMP (78.27mL) 中的混悬液中加入4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-3-胺 (根据与下述制备例N-1中所述类似的方法制备) (3.660g, 15.62mmol), 将得到的混合物在100℃加热18小时。将该反应混合物冷却至RT, 然后通过预湿润的SCX柱(2x50g柱), 用甲醇洗涤柱。用2M氨的甲醇溶液洗脱产物, 真空浓缩洗脱液, 得到深色固体, 通过硅胶柱色谱法、使用ISCO柱companion纯化, 用DCM和90:10:1DCM:MeOH:NH₃ (0-100%梯度, 40g柱) 洗脱。合并产物级分, 真空浓缩, 得到产物, 为黄色固体, 然后使其从甲醇中重结晶, 得到纯产物, 为黄色固体。MS (ES⁺) 413.2。

[0745] 实施例2: 2-氨基-N-(4-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-(氰基甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-2)



[0747] 向根据与实施例1中所述类似的方法制备的N-[1-[3-[[2-氨基-6-(氰基甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基]氨基]-4-吡啶基]-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(70mg, 0.1424mmol)在DCM(4mL)中的溶液中加入TFA(1mL, 12.98mmol),将该混合物在环境温度搅拌1.5小时。将该反应混合物蒸发至干,通过HPLC:10-90%CAN的水溶液(TFA调节剂)纯化,冷冻干燥级分。将固体残余物溶于甲醇(1mL),上预湿润的(15mL甲醇)2g SCX-2柱。用甲醇(2x15mL)洗涤柱,然后使用2M氨的甲醇溶液(3x15mL)洗脱作为游离碱的产物。将包含产物的级分蒸发至干,再溶于水/甲醇,冷冻干燥,得到期望的产物,为黄色固体(17mg, 31%)。MS (ES⁺) 391.1。

[0748] 实施例3a:2-氨基-6-氟-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-3)



[0750] 将4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺(根据与下述制备例N-1中所述类似的方法制备)(588.1mg, 3.059mmol)、2-氨基-6-氟-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺5a(根据与制备例2a顺序步骤1-步骤2中所述类似的方法制备)(500mg, 2.549mmol)、TBTU(1.146g, 3.569mmol)和Et₃N(515.9mg, 710.6μL, 5.098mmol)在NMP(7mL)中的混合物在110℃在密封试管中搅拌20h。用EtOAc稀释该反应混合物,用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。用MgSO₄干燥有机层,过滤后浓缩。将固体在DCM中研磨,然后过滤出来。再Fractionlynx HPLC通过纯化,得到标题化合物,为无色固体。MS (ES⁺) 371.3。

[0751] 或者,可以根据方案2、使用实施例3b中所述的方法制备化合物I-N-3。

[0752] 实施例3b:2-氨基-6-氟-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-3)

[0753] 步骤1:2-氰基-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙酰胺8

[0754] 向冰冷的2-氰基乙酸7(1.15g, 13.52mmol)在DCM(40mL)中的溶液中滴加草酰氯(1.3mL, 14.90mmol),然后加入催化量的DMF。将该反应混合物在室温搅拌3h,然后真空浓缩,以除去溶剂。将残余物加入到在THF(40mL)中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺(根据与下述制备例N-1中所述类似的方法制备)(1.3g, 6.762mmol)和Et₃N(1.026g, 1.413mL, 10.14mmol)中,将该反应混合物在室温搅拌18h。用EtOAc稀释该混合物,用饱和碳酸氢钠水

溶液和盐水洗涤。再用DCM (20mL x 2) 萃取水层。用Na₂SO₄干燥合并的有机层, 浓缩, 得到2-氰基-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙酰胺8, 为黄色油状物。MS (ES+) 260.1.

[0755] 步骤2: 3,5-二氨基-N-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-1H-吡唑-4-甲酰胺9

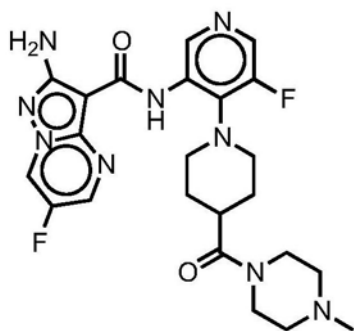
[0756] 向2-氰基-N-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]乙酰胺8 (1.6g, 6.170mmol) 在乙醇 (40mL) 中的混悬液中加入乙酸钠 (1.052g, 12.83mmol), 然后滴加三氯乙腈 (1.042g, 733.8μL, 7.219mmol)。将不均匀混合物在室温在氮气气氛中搅拌18h。真空浓缩该反应混合物, 将残余物溶于NMP (30mL)。加入水合肼 (803mg, 780.4μL, 16.04mmol), 将该反应混合物在室温搅拌3h。真空除去溶剂, 将残余物在DCM中研磨, 形成棕色固体, 通过过滤分离, 得到3,5-二氨基-N-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-1H-吡唑-4-甲酰胺9 (1g, 51%)。MS (ES+) 317.1.

[0757] 步骤3: 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0758] 将(Z)-3-(二异丙基氨基)-2-氟-丙-2-烯醛 (Tetrahedron Letters (1992), 33 (3), 357-60) (22.81mg, 0.1317mmol)、4-甲基苯磺酸(水(1)) (30.05mg, 0.1580mmol)、3,5-二氨基-N-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-1H-吡唑-4-甲酰胺 (50mg, 0.1580mmol) 在DMSO (1mL)/H₂O (0.5mL) 中的混合物在140℃搅拌25min。通过Fractionlynx HPLC纯化粗混合物。合并水性级分, 冻干, 得到2-氨基-6-氟-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (10mg, 21%)。

[0759] 实施例3c: 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (化合物I-G-4)

[0760]

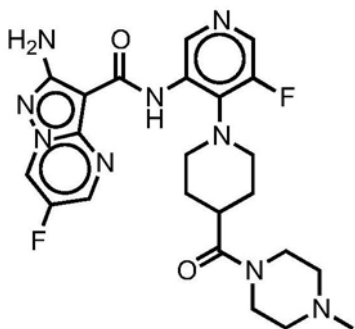


[0761] 将苯并三唑-1-基-2-氨基-6-氟-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺6a (6.271g, 20.02mmol)、[1-(3-氨基-5-氟-4-吡啶基)-4-哌啶基]-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮氢溴酸盐17a (6.98g, 16.68mmol) 和DIPEA (2.802g, 3.776mL, 21.68mmol) 在吡啶 (63mL) 中的混悬液放入密封试管, 在100℃加热24h。将该混合物冷却至室温, 然后真空浓缩。使得到的固体上硅胶, 通过色谱法纯化 (330g SiO₂, 0.5-7.5% MeOH (包含10% 氢氧化铵)/DCM)。将残余物在乙醇中搅拌5mins, 通过过滤采集形成的固体, 用少量乙醇洗涤, 通过抽吸干燥2h, 得到期望的产物, 为淡黄色固体 (4.71g, 56.5%)。MS (ES+) 500.2; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.63 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.47 (dd, J=4.8, 2.5Hz, 1H), 9.25 (dd, J=2.6, 0.7Hz, 1H), 8.25 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 3.60 (t, J=5.0Hz, 2H), 3.55 (t, J=4.9Hz, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.95 (tt, J=11.7, 3.6Hz, 1H), 2.34 (t, J=5.0Hz, 2H), 2.29 (t, J=5.1Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (qd, J=12.4, 3.9Hz, 2H), 1.75-1.72 (m, 2H)。

[0762] 实施例3d: 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-

3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-4)

[0763]

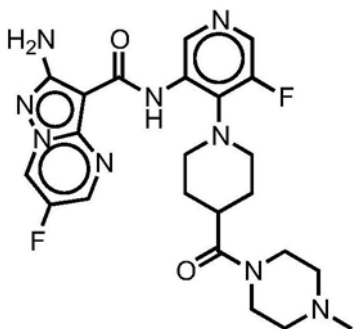


[0764] 在实施例3c中报道的方法的可替代的方法中,可以如下制备化合物I-G-4:

[0765] 向安装了高架搅拌器、空气冷凝器、温度计和氮气管的2L烧瓶中加入2-氨基-6-氟-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸5a (14.19g, 72.36mmol), 然后加入吡啶 (353mL), 随后加入 [(6-氯苯并三唑-1-基) 氧基-(二甲基氨基) 亚甲基]-二甲基-铵三氟硼酸盐 (22.14g, 65.78mmol), 同时在环境温度下搅拌。将该混悬液在0℃加热1h以上期间。然后加入DIPEA (17.85g, 24.06mL, 138.1mmol), 接着加入[1-(3-氨基-5-氟-4-吡啶基)-4-哌啶基]-(4-甲基哌嗪-1-基) 甲酮盐酸盐17b (根据制备例N-14制备) (23.54g, 65.78mmol)。使内部温度升至90℃, 将该反应混合物在该温度下搅拌13h。然后缓慢地冷却该混合物, 真空蒸发溶剂。将残余物在DCM (250mL) 中搅拌成淤浆, 使橙色固体分配在DCM (1L) 和2M碳酸钠 (200mL) 之间。分离有机层, 用2M碳酸钠 (200mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 真空浓缩, 得到橙色固体。将该固体残余物再在EtOH (115mL) 中搅拌成淤浆10mins, 然后通过过滤采集, 再用乙醇 (约100mL) 洗涤, 通过抽吸干燥, 得到产物, 为淡黄色固体, 18.75g, 57%)。

[0766] 实施例3e: 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基) 哌啶-1-基) 吡啶-3-基) 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-4)

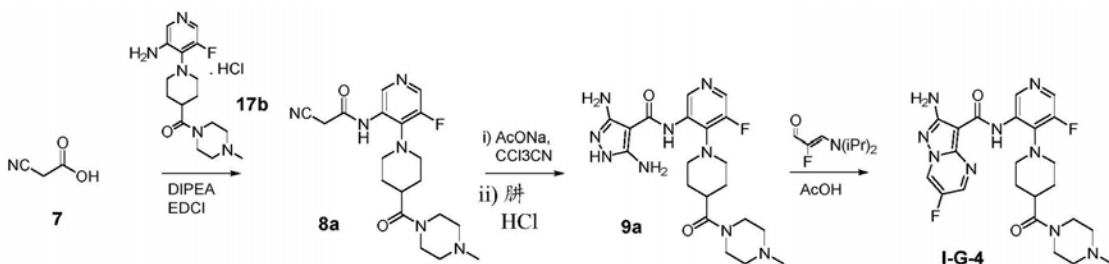
[0767]



[0768] 在实施例3c和3d中报道的方法的可替代的方法中,可以如下制备化合物I-G-4:

[0769] 方案2a:

[0770]



[0771] 步骤1: 2-氨基-N-(5-氟-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基) 哌啶-1-基) 吡啶-3-基) 乙酰

胺8a

[0772] 向[1-(3-氨基-5-氟-4-吡啶基)-4-哌啶基]-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮盐酸盐17b (300mg, 0.8383mmol) 和DIPEA (541.8mg, 730.2μL, 4.192mmol) 在DCM (8mL) 中的溶液中加入氰基乙酸7 (106.9mg, 1.257mmol)。用冰浴冷却该反应混合物, 然后加入EDCI (241.0mg, 1.257mmol)。将该混合物在室温搅拌过夜, 然后回流加热4h。将该反应混合物冷却至室温, 用DCM (30mL) 稀释, 用水 (2x10mL) 洗涤, 然后用饱和碳酸氢钠溶液 (10mL) 洗涤。干燥有机层 (MgSO₄), 过滤, 真空浓缩, 得到期望的产物8a, 为橙色泡沫体 (292mg, 90%)。MS (ES⁺) 389.2。

[0773] 步骤2: 3,5-二氨基-N-(5-氟-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺9a

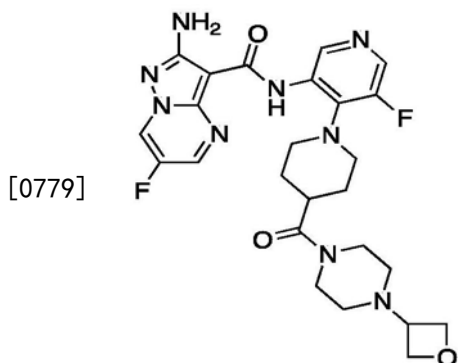
[0774] 将2-氰基-N-[5-氟-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1-哌啶基]-3-吡啶基]乙酰胺8a (290mg, 0.7466mmol) 在乙醇 (3.3mL) 中搅拌成淤浆。加入乙酸钠 (127.4mg, 1.553mmol), 然后加入三氯乙腈 (129.4mg, 91.13μL, 0.8959mmol), 将该反应混合物在室温搅拌1hr, 此后, 灰白色沉淀形成。通过过滤采集固体, 用少量乙醇, 然后用少量水洗涤, 通过抽吸干燥, 得到白色固体 (155mg)。真空浓缩滤液, 以除去乙醇, 然后EtOAc (3x) 后用萃取残留的水溶液。干燥合并的有机层 (MgSO₄), 过滤, 真空浓缩至干, 得到粘性油状物, 将其在EtOAc (5mL) 中研磨, 形成灰白色沉淀, 通过过滤采集, 用少量EtOAc洗涤, 通过抽吸干燥, 得到第二批固体 (49mg)。总计分离204mg (51%) 3-氨基-4,4,4-三氯-2-氰基-N-[5-氟-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1-哌啶基]-3-吡啶基]丁-2-烯酰胺; MS (ES⁺) 532.0。

[0775] 将3-氨基-4,4,4-三氯-2-氰基-N-[5-氟-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1-哌啶基]-3-吡啶基]丁-2-烯酰胺 (4.1g, 7.695mmol) 溶于N-甲基吡咯烷酮 (40mL)。加入水合肼 (1.002g, 973.8μL, 20.01mmol), 将该反应混合物在室温搅拌10mins, 然后在80℃加热3.5h。真空浓缩该混合物, 然后使残余物分配在EtOAc/水之间。用水 (2x)、盐水 (1x) 洗涤有机层, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 真空浓缩, 得到期望的化合物, 为白色固体。 (64%)。MS (ES⁺) 446.1, ¹H NMR (500MHz, DMSO) 11.03 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.52 (d, J=4.7Hz, 1H), 7.36 (br s, 4H), 4.47-4.43 (m, 1H), 4.23-4.21 (m, 1H), 3.50-3.47 (m, 2H), 3.41-3.39 (m, 2H), 3.24-3.15 (m, 2H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.77-2.76 (m, 4H), 1.73-1.71 (m, 4H)。

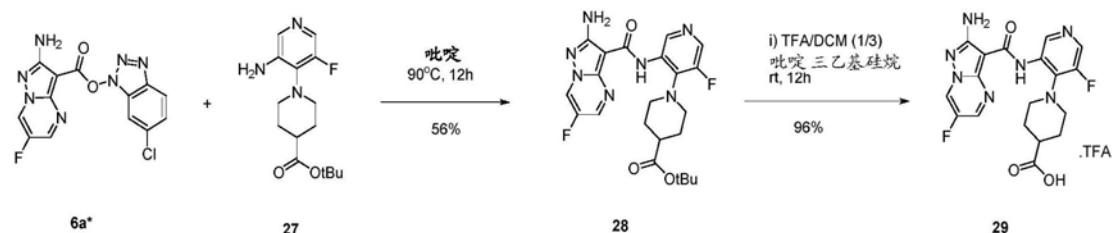
[0776] 步骤3: 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺I-G-4

[0777] 向3,5-二氨基-N-[5-氟-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1-哌啶基]-3-吡啶基]-1H-吡啶-4-甲酰胺9a (106mg, 1.19mmol) 在IPA/水 (1:1, 1mL) 和乙酸 (71.46mg, 67.67μL, 0.1078mmol) 中的混悬液中加入3-(二异丙基氨基)-2-氟-丙-2-烯醛 (41.21mg, 0.2379mmol)。将该反应混合物回流加热6h, 然后冷却至室温过夜。真空除去IPA, 使得到的水溶液分配在DCM与2M碳酸钠溶液之间。用1:1盐水/水洗涤有机层, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 真空浓缩, 得到黄色固体, 将其在乙醇 (0.5mL) 中搅拌成混悬液2h。通过过滤采集固体, 得到期望的化合物I-G-4 (63mg, 53%)。

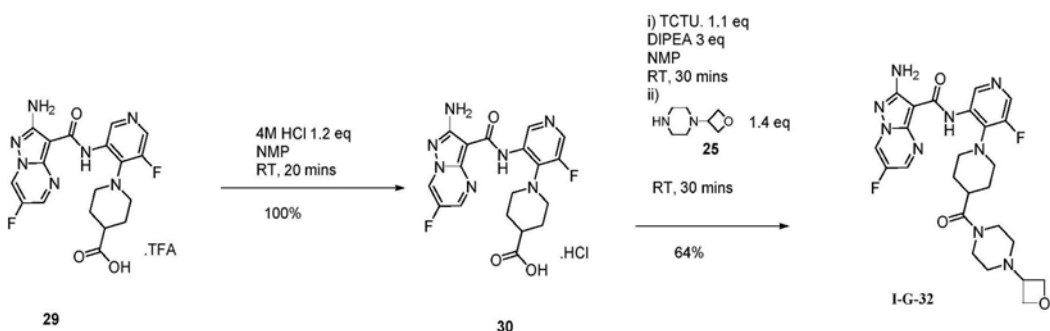
[0778] 实施例3f: 2-氨基-6-氟-N-[5-氟-4-[4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-羰基)-1-哌啶基]-3-吡啶基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (化合物I-G-32)



[0780] 方案2b: 化合物I-G-32的制备



[0781]



[0782] 步骤1: 1-[3-[(2-氨基-6-氟-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)氨基]-5-氟-4-吡啶基]哌啶-4-甲酸叔丁酯28

[0783] 将(6-氯苯并三唑-1-基)2-氨基-6-氟-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸酯6a* (44.02g, 126.6mmol) 和1-(3-氨基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-4-甲酸叔丁酯27 (根据制备例N-15制备) (34g, 115.1mmol) 在吡啶 (510.0mL) 中的混合物在内部95°C下加热过夜 (18h)。将混合物冷却至室温 (产物沉淀), 然后加入乙醇 (340.0mL), 在室温搅拌10mins。通过过滤采集黄色固体, 用乙醇充分洗涤, 通过抽吸干燥, 然后用高度真空管线干燥1h, 得到产物28, 为黄色固体 (32.5g 56%收率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.45 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.51 (dd, 1H), 8.72 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 6.81 (s, 2H), 3.15-2.93 (m, 4H), 2.55-2.47 (掩蔽的信号, 1H), 2.02-1.91 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)。MS (ES⁺) 474.2。

[0784] 步骤2: 1-[3-[(2-氨基-6-氟-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)氨基]-5-氟-4-吡啶基]哌啶-4-甲酸三氟乙酸盐29

[0785] 向1-[3-[(2-氨基-6-氟-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)氨基]-5-氟-4-吡啶基]哌啶-4-甲酸叔丁酯28 (69.7g, 147.2mmol) 在DCM (348.5mL) 和三乙基硅烷 (18.83g, 25.87mL, 161.9mmol) 中的混悬液中加入TFA (151.1g, 102.1mL, 1.325mol) (混合物在最初添加TFA时使固体凝固, 然后在完全添加后形成溶液)。将得到的橙色溶液在室温搅拌过夜。再加入TFA

(16.78g, 11.34mL, 147.2mmol), 将该混合物在室温搅拌2h。然后在40℃将混合物加热20mins以促使反应完成。真空浓缩混合物, 加入氯仿(300mL), 将混合物再真空浓缩, 得到橙色固体混悬液。将混合物在DCM(约200mL)中研磨, 搅拌20mins, 通过过滤采集固体, 用少量DCM洗涤, 通过抽吸干燥, 得到黄色固体。真空浓缩滤液, 将残余物再在DCM(约50mL)中搅拌成淤浆, 搅拌20mins, 然后通过过滤采集固体, 用少量DCM洗涤, 通过抽吸干燥, 得到黄色固体, 与第一批固体合并。真空干燥固体过夜, 得到期望的产物29, 为黄色固体(82.8g, 96%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.44 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.50 (dd, 1H), 8.84 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 3.13-3.10 (m, 4H), 2.57-2.47 (掩蔽的信号, 1H) 和2.08-1.93 (m, 4H)。MS (ES+) 418.1。

[0786] 步骤3: 1-[3-[(2-氨基-6-氟-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)氨基]-5-氟-4-吡啶基]哌啶-4-甲酸盐盐酸盐30

[0787] 向1-[3-[(2-氨基-6-氟-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)氨基]-5-氟-4-吡啶基]哌啶-4-甲酸(三氟乙酸)29(73g, 124.7mmol)在NMP(662.7mL)中的溶液中加入氯化氢(4M的1,4-二噁烷溶液)(37.40mL的4M, 149.6mmol)。几秒钟后, 形成黄色沉淀。将混合物在室温搅拌20mins, 然后通过过滤采集固体, 用少量NMP、然后用MTBE洗涤, 通过抽吸干燥, 得到纯产物30, 为淡黄色固体(59.7g, 定量收率)。MS (ES+) 418.1。

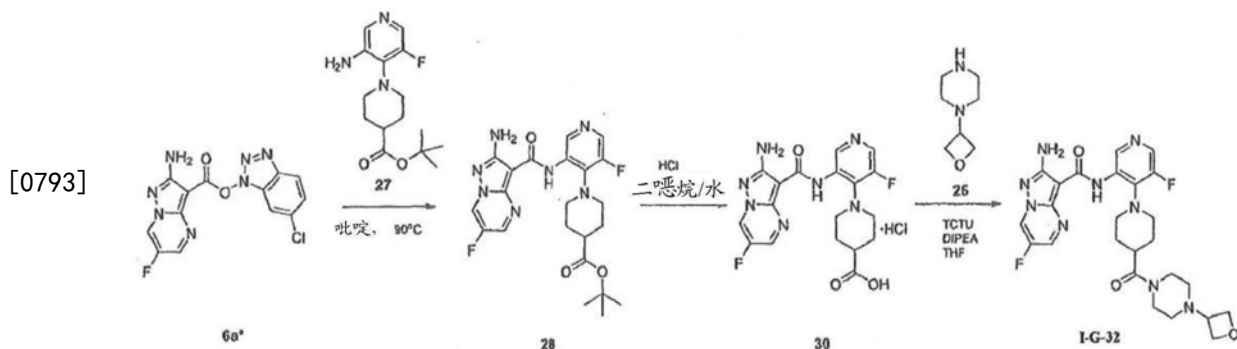
[0788] 步骤4: 2-氨基-6-氟-N-[5-氟-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-羰基]-1-哌啶基]-3-吡啶基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-32)

[0789] 向黄色1-[3-[(2-氨基-6-氟-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)氨基]-5-氟-4-吡啶基]哌啶-4-甲酸(盐酸)30(59.7g, 131.5mmol)在NMP(477.6mL)中的混悬液中加入DIPEA(50.99g, 68.72mL, 394.5mmol), 然后加入[(6-氯苯并三唑-1-基)氧基-(二甲基氨基)亚甲基]-二甲基-铵(四氟化硼离子(1))(51.44g, 144.7mmol)。几分钟后黄色混悬液形成。将该混合物在室温搅拌30mins, 然后加入1-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪25(根据如下制备例N-32制备)(26.18g, 184.1mmol)。乳膏状/黄褐色混悬液变成橙色溶液(放热23.9-29.4℃)。将烧瓶置于冰/水浴上, 直到内部温度在24℃为止, 然后除去冰浴, 此后内部温度稳定在24℃。

[0790] 将该溶液在室温搅拌30mins, 然后用冰/盐/水浴冷却至10℃, 然后分100mL部分添加水(1.015L)。添加下一个100mL水前, 等待放热至17℃-20℃(内部), 然后允许冷却至10-15℃。重复至全部水添加完成。一旦放热停止, 则除去冰/盐/水浴, 将混合物在环境温度搅拌20mins(浓稠黄色/乳膏状混悬液形成)。通过垂熔漏斗过滤采集固体, 用水充分洗涤, 然后通过抽吸干燥10mins。除去真空, 用垂熔漏斗将固体在水中搅拌成淤浆, 然后再施加真空, 通过抽吸将固体干燥过夜, 然后在40℃<10mBar真空烘箱干燥24h。

[0791] 将固体(54.5g)混悬于乙醇(545mL, 10vol eq.), 回流加热2h, 然后在2h内冷却至室温。通过过滤采集固体, 用少量乙醇洗涤, 通过抽吸干燥1h, 得到产物, 为淡黄色固体。将固体在23.5℃和<10mBar放入真空烘箱过夜, 得到产物I-G-32, 为淡黄色固体(51g, 64%收率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.64 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.48 (dd, 1H), 9.26 (dd, 1H), 8.26 (d, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 4.34 (t, 0.7H), 3.61 (dt, 4H), 3.48-3.41 (m, 2.5H), 3.22-3.17 (m, 2H), 3.05-3.03 (m, 2H), 3.99-2.93 (m, 1H), 2.28 (dt, 4H), 2.17-2.10 (m, 2H), 1.74 (d, 2H), 1.07 (t, 2H)。MS (ES+) 542.3。

[0792] 方案2c: 制备化合物I-G-32的可替代方法



[0794] 步骤1: 1-(3-(2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰氨基)-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-甲酸叔丁酯28

[0795] 将2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸6-氯-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-酯6a* (45g, 129.4mmol) 和1-(3-氨基-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-甲酸叔丁酯27 (40.1g, 135.9mmol) 在吡啶 (675ml) 中搅拌成淤浆。将该混合物在95℃在氮气气氛中加热至反应完成(通过HPLC分析测定)。冷却该混合物, 滴加乙醇 (450ml)。过滤该混合物, 用乙醇 (2x70ml) 洗涤滤饼。干燥潮湿饼状物, 得到产物28, 为黄色结晶固体 (47.7g, 78%); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.45 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.51 (dd, 1H), 8.72 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 6.81 (s, 2H), 3.15-2.93 (m, 4H), 2.55-2.47 (掩蔽的信号, 1H), 2.02-1.91 (m, 4H), 1.47 (s, 9H); ¹⁹F NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ -153.5、-136.3; MS (ES+) 474.2.

[0796] 步骤2: 1-(3-(2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰氨基)-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-甲酸盐盐酸盐30

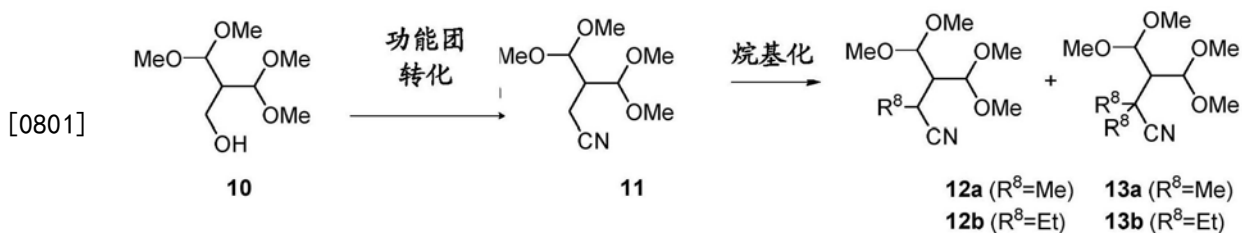
[0797] 将1-(3-(2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰氨基)-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-甲酸叔丁酯28 (36g, 76mmol) 混悬于HCl的1,4-二噁烷溶液 (4M, 670ml)。向快速搅拌的淤浆中滴加水 (36ml)。将该混合物在氮气气氛中搅拌至反应完成(通过HPLC分析测定)。用1,4-二噁烷 (180ml) 稀释该混合物, 过滤。用TBME (2x72ml) 洗涤滤饼。干燥潮湿饼状物, 得到浅棕色固体 (盐酸盐, 32.7g, 95%); ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.34 (s, 1H), 9.53-9.49 (m, 2H), 8.82 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 3.13-3.22 (m, 4H), 2.57-2.47 (掩蔽的信号, 1H) 和 2.08-1.93 (m, 4H); ¹⁹F NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ -152.9、-133.8; MS (ES+) 418.1.

[0798] 步骤3: 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (化合物I-G-32)

[0799] 向1-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪 (525mg, 3.69mmol) 在THF (12ml) 中的溶液中加入DIPEA (1.72ml, 9.91mmol), 然后加入1-(3-(2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰氨基)-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-甲酸 (盐酸盐, 1.5g, 3.3mmol)。加入[(6-氯苯并三唑-1-基)氧基-(二甲基氨基)亚甲基]-二甲基-铵四氟硼酸盐 (TCTU, 1.29g, 3.64mmol), 将该混合物在氮气气氛中搅拌至反应完成(通过HPLC分析测定)。冷却该混合物, 滴加水 (24ml)。将该混合物温至环境, 搅拌3hrs, 然后过滤。用 (3x3ml) 洗涤滤饼。在40℃真空干燥潮湿饼状物 (用氮气流)。得到产物, 为黄色固体 (1.54g, 86%); ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.64 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.48 (dd, 1H), 9.26 (dd, 1H), 8.26 (d, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 4.34 (t, 0.7H), 3.61 (dt, 4H), 3.48-3.41 (m, 2.5H), 3.22-3.17 (m, 2H), 3.05-3.03 (m, 2H), 3.99-2.93 (m, 1H), 2.28 (dt, 4H), 2.17-2.10 (m, 2H), 1.74 (d, 2H), 1.07 (t, 2H); ¹⁹F NMR

(500MHz, DMSO-d₆) δ -152.8、-136.1; MS (ES⁺) 542.3。

[0800] 方案3—丁腈中间体的制备



[0802] 步骤1: 3-(二甲氧基甲基)-4,4-二甲氧基丁腈11

[0803] 将2-(二甲氧基甲基)-3,3-二甲氧基-丙-1-醇10 (Journal of the American Chemical Society (1973), 95 (26), 8741) (92g, 473.7mmol) 溶于干THF (920mL), 用冰浴冷却该混合物。一次加入三乙胺 (143.8g, 198.1mL, 1.421mol), 然后在1h内滴加甲磺酰氯 (59.69g, 40.33mL, 521.1mmol), 保持内部温度低于5℃。将该反应混合物搅拌1h, 然后升温至室温。用乙酸乙酯 (920mL) 和水 (920mL) 稀释该混合物。分离各层, 分离有机层, 用饱和NaHCO₃溶液、然后用盐水洗涤。用MgSO₄干燥有机层, 过滤, 蒸发, 得到[2-(二甲氧基甲基)-3,3-二甲氧基丙基]甲磺酸酯, 为橙色油状物 (125.31g, 97%), 未经进一步纯化直接使用。

[0804] 在10分钟内将氰化四乙基铵 (142.3g, 910.8mmol) 逐步加入到[2-(二甲氧基甲基)-3,3-二甲氧基丙基]甲磺酸酯 (124g, 455.4mmol) 在MeCN (1.24L) 中的溶液中。将该反应混合物在室温搅拌72h, 然后分配在乙酸乙酯 (1.24L) 与水 (1.24L) 之间。分离各层, 分离有机层, 用盐水洗涤。用MgSO₄干燥有机层, 过滤, 蒸发, 得到3-(二甲氧基甲基)-4,4-二甲氧基丁腈11, 为深棕色油状物 (86.1g)。

[0805] 步骤2: 3-(二甲氧基甲基)-4,4-二甲氧基-2-甲基丁腈12a和3-(二甲氧基甲基)-4,4-二甲氧基-2,2-二甲基丁腈13a

[0806] 在-75℃向3-(二甲氧基甲基)-4,4-二甲氧基-丁腈11 (250mg, 1.205mmol) 在THF (3mL) 中的溶液中加入碘甲烷 (513.1mg, 225.0μL, 3.615mmol) 在THF (1mL) 中的溶液。然后加入(双(三甲基甲硅烷基)氨基)钠的THF溶液 (1.808mL的2M, 3.615mmol), 保持温度低于-60℃。添加后, 将该反应混合物在-75℃搅拌2hrs, 然后缓慢地用饱和NH₄Cl水溶液 (5mL) 猝灭。用水用乙醚稀释该混合物, 分离各层。用盐水洗涤有机层, 干燥 (Na₂SO₄), 真空浓缩, 得到黄色油状物, 通过硅胶色谱法纯化, 用石油醚洗脱: 100:0—80:20 EtOAc 梯度。真空浓缩溶剂, 得到澄清油状物 (194mg)。NMR证实该油状物为80%一甲基化合物12a与和20%双甲基化合物13a的混合物。将该混合物在直接用于随后的步骤中。

[0807] 步骤3: 3-(二甲氧基甲基)-2-乙基-4,4-二甲氧基丁腈12b和3-(二甲氧基甲基)-2-二乙基-4,4-二甲氧基丁腈13b

[0808] 当按照与上述方案3步骤2类似的方法用碘乙烷梯度碘甲烷使用时, 分离单取代的化合物12b和二取代的化合物13b的混合物, 直接用于随后的步骤。

[0809] 制备例N-1: 4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺15

[0810] 方案4

[0811]

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 15 from 2-chloro-5-nitropyridine:

2-chloro-5-nitropyridine reacts with N-methylpiperazine (via substitution, 置换) to form intermediate 14 (1-(5-nitro-2-pyridyl)-N-methylpiperazine).

Intermediate 14 is then reduced (via reduction, 还原) to form compound 15 (1-(5-amino-2-pyridyl)-N-methylpiperazine).

[0812] 步骤1:1-甲基-4-(3-硝基-4-吡啶基)哌嗪14

[0181] 用1-甲基哌嗪(1.515g, 1.678mL, 15.13mmol)和DIPEA(2.445g, 3.295mL, 18.92mmol)处理在二噁烷(15mL)中的4-氯-3-硝基-吡啶(2g, 12.61mmol)。将该混合物在80℃搅拌1小时, 冷却至RT。使该混合物分配在EtOAc与饱和NaHCO₃水溶液(40ml)之间。用MgSO₄干燥合并的有机萃取物, 减压浓缩, 得到橙色油状物, 通过硅胶色谱法纯化, 用5-10%MeOH/EtOAc/0.5-1%NH₄OH洗脱, 得到1-甲基-4-(3-硝基-4-吡啶基)哌嗪14, 为深黄色油状物, 静置时结晶(2.56g, 11.52mmol, 91.36%)。MS (ES+) 223.4。

[0814] 步骤2:4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺15

[0815] 用批钨碳(10%wt%Degussa)(300mg)处理在甲醇(200mL)中的1-甲基-4-(3-硝基-4-吡啶基)哌嗪14(2.56g,11.52mmol),在RT在气囊压力下氢化3小时。过滤出催化剂,减压浓缩滤液,得到4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺15,为无色固体(2.124g,11.05mmol,95.89%)。MS(ES⁺)193.1.


[0816] 使用制备例N-1制备了如下3-氨基吡啶中间体:

[0817] 4-吗啉代吡啶-3-胺:

[0818]

Nc1ccnc2c1OCCN2

[0819] 4-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-胺:

[0820] ; Nc1ccncc1N1CCCC1

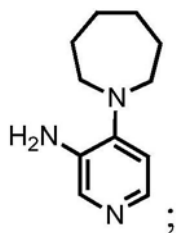
[0821] 4-(哌啶-1-基)吡啶-3-胺:

[0822]

Nc1ccncc1N2CCCCC2

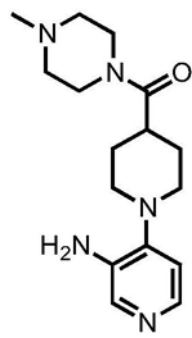
[0823] 4-(氮杂庚环-1-基)吡啶-3-胺:

[0824]

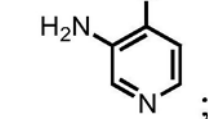


[0825]

(1-(3-氨基吡啶-4-基)哌啶-4-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮:

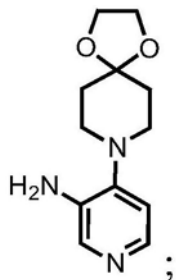


[0826]



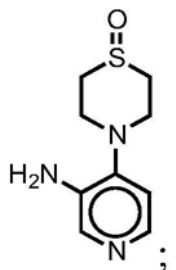
[0827]

4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡啶-3-胺:



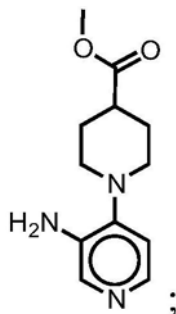
[0828]

4-(3-氨基吡啶-4-基)硫吗啉1-氧化物:



[0830]

1-(3-氨基吡啶-4-基)哌啶-4-甲酸甲酯:

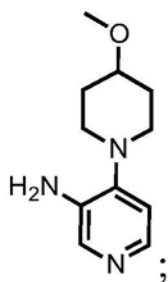


[0832]

4-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-胺:

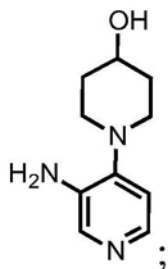
[0833]

[0834]



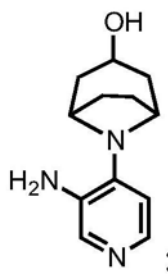
[0835] 1-(3-氨基吡啶-4-基)哌啶-4-醇:

[0836]



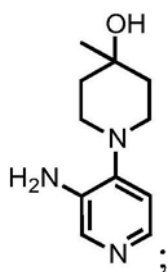
[0837] 8-(3-氨基吡啶-4-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-醇:

[0838]



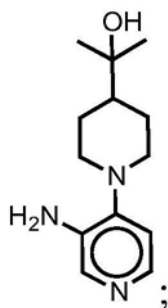
[0839] 1-(3-氨基吡啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-醇:

[0840]



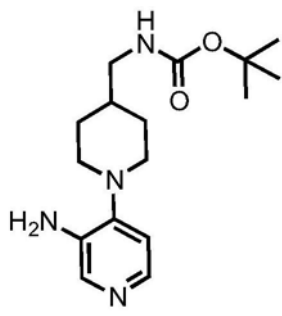
[0841] 2-(1-(3-氨基吡啶-4-基)哌啶-4-基)丙-2-醇:

[0842]



[0843] ((1-(3-氨基吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯:

[0844]

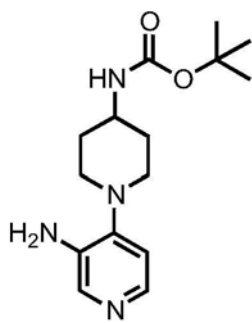


;

[0845]

(1-(3-氨基吡啶-4-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯:

[0846]

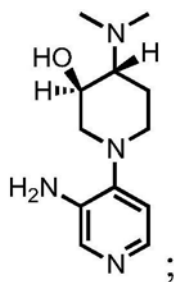


;

[0847]

(3R,4R)-1-(3-氨基吡啶-4-基)-4-(二甲基氨基)哌啶-3-醇:

[0848]

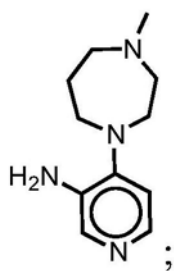


;

[0849]

4-(4-甲基-1,4-二氮杂庚环-1-基)吡啶-3-胺:

[0850]

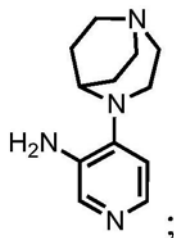


;

[0851]

4-(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)吡啶-3-胺:

[0852]

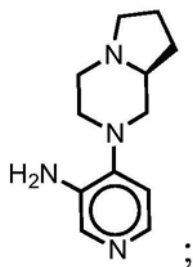


;

[0853]

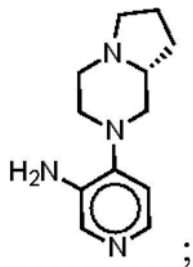
(S)-4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)吡啶-3-胺:

[0854]



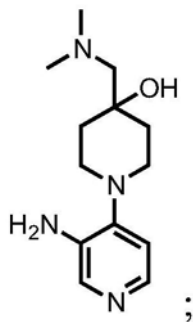
[0855] (R)-4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)吡啶-3-胺:

[0856]



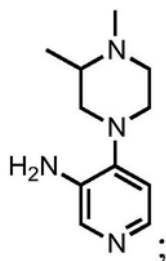
[0857] 1-(3-氨基吡啶-4-基)-4-((二甲基氨基)甲基)哌啶-4-醇:

[0858]



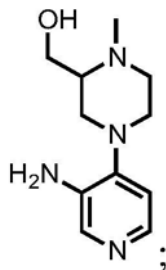
[0859] 4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺:

[0860]



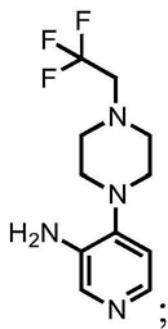
[0861] (4-(3-氨基吡啶-4-基)-1-甲基哌嗪-2-基)甲醇:

[0862]



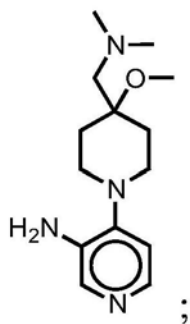
[0863] 4-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-胺:

[0864]



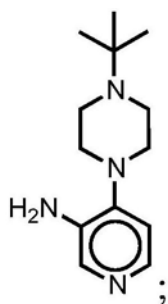
[0865] 4-(4-((二甲基氨基)甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-胺:

[0866]



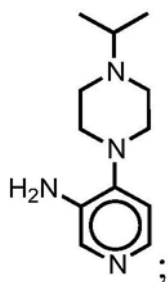
[0867] 4-(4-(叔丁基)哌嗪-1-基)吡啶-3-胺:

[0868]



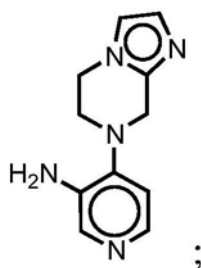
[0869] 4-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺:

[0870]



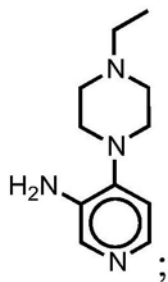
[0871] 4-(5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)吡啶-3-胺:

[0872]



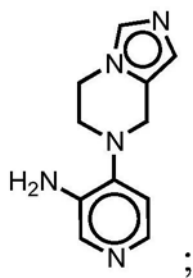
[0873] 4-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺:

[0874]



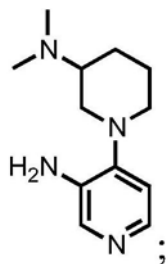
[0875] 4-(5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)吡啶-3-胺:

[0876]



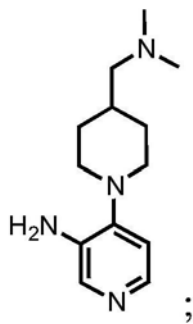
[0877] 4-(3-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺:

[0878]



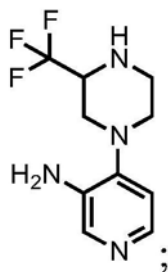
[0879] 4-(4-((二甲基氨基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺:

[0880]



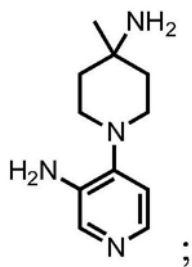
[0881] 4-(3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-胺:

[0882]

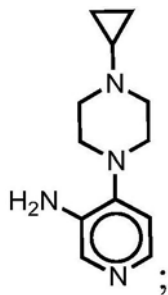


[0883] 4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-胺:

[0884]

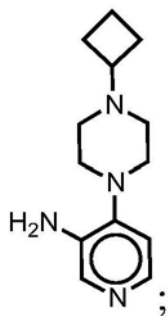


[0885] 4-(4-环丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺:



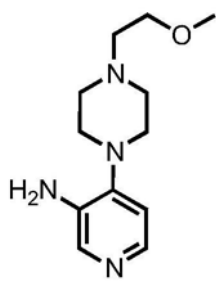
[0886]

[0887] 4-(4-环丁基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺:



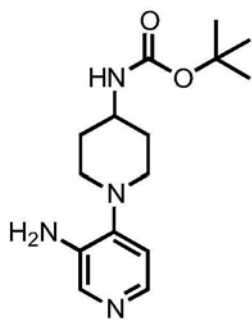
[0888]

[0889] 4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-胺:



[0890]

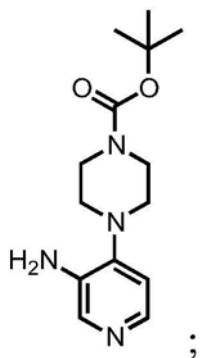
[0891] (1-(3-氨基吡啶-4-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯:



[0892]

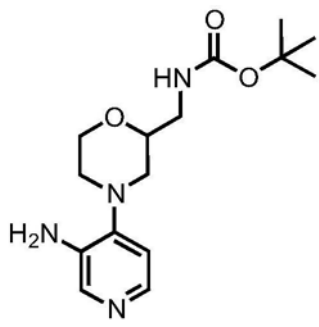
[0893] 4-(3-氨基吡啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:

[0894]



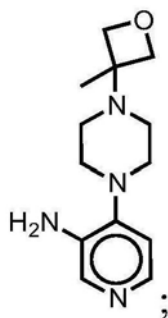
[0895] ((4-(3-氨基吡啶-4-基)吗啉-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯:

[0896]



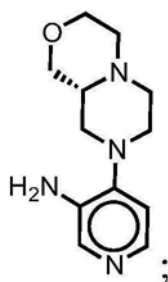
[0897] 4-(4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-胺:

[0898]



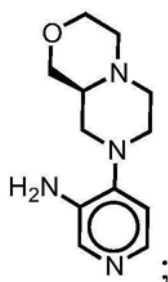
[0899] (R)-4-(六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)吡啶-3-胺:

[0900]

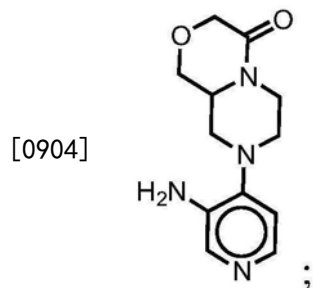


[0901] (S)-4-(六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)吡啶-3-胺:

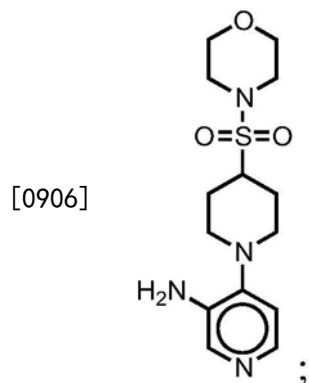
[0902]



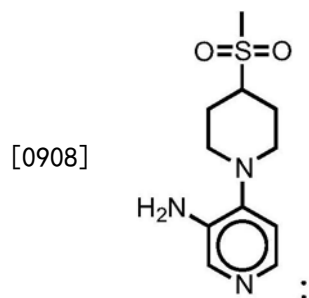
[0903] 8-(3-氨基吡啶-4-基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-4(3H)-酮:



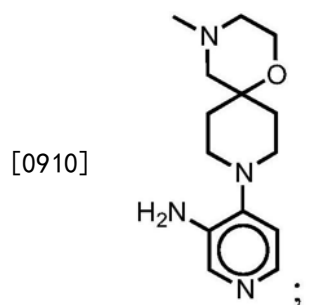
[0905] 4-(4-(吗啉代磺酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺:



[0907] 4-(4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺:

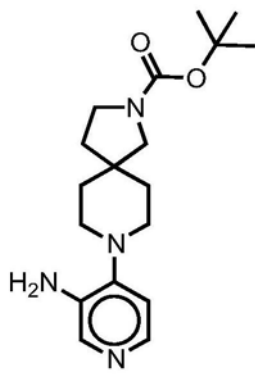


[0909] 4-(4-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)吡啶-3-胺:



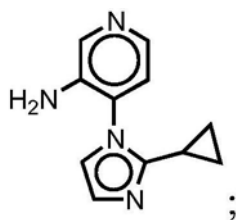
[0911] 8-(3-氨基吡啶-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯:

[0912]



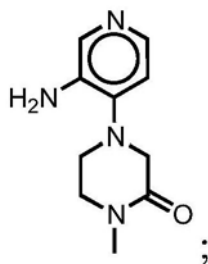
[0913] 4-(2-环丙基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-胺:

[0914]



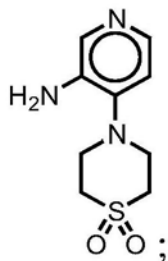
[0915] 4-(3-氨基吡啶-4-基)-1-甲基哌嗪-2-酮:

[0916]



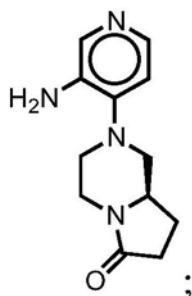
[0917] 4-(3-氨基吡啶-4-基)硫脒1,1-二氧化物:

[0918]



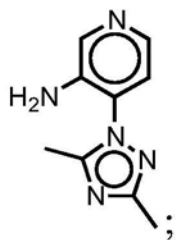
[0919] (R)-2-(3-氨基吡啶-4-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮:

[0920]



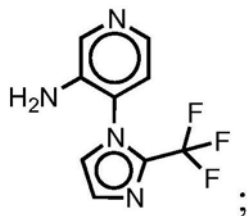
[0921] 4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-胺:

[0922]



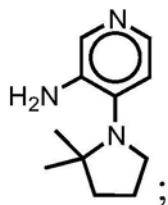
[0923] 4-(2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-胺:

[0924]



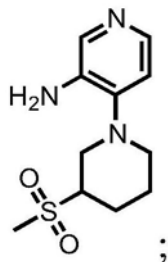
[0925] 4-(2,2-二甲基吡咯烷-1-基)吡啶-3-胺:

[0926]



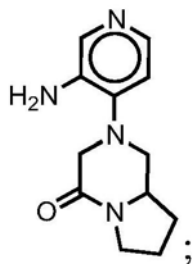
[0927] 4-(3-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺:

[0928]



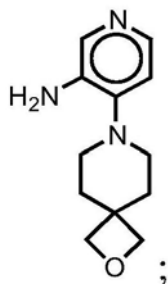
[0929] 2-(3-氨基吡啶-4-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-4(1H)-酮:

[0930]



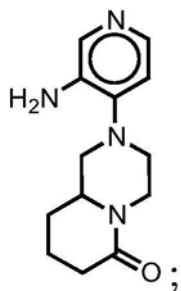
[0931] 4-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)吡啶-3-胺:

[0932]



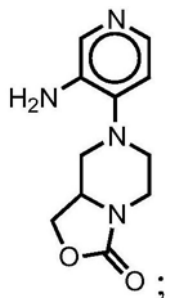
[0933] 2-(3-氨基吡啶-4-基)六氢-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮:

[0934]



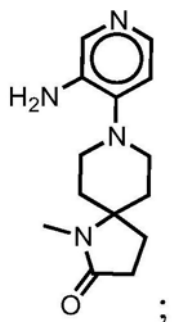
[0935] 7-(3-氨基吡啶-4-基) 四氢-1H-咪唑并[3,4-a]吡嗪-3(5H)-酮:

[0936]



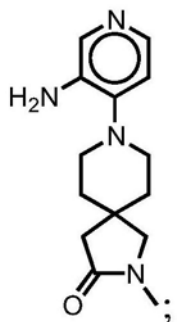
[0937] 8-(3-氨基吡啶-4-基) -1-甲基-1,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮:

[0938]



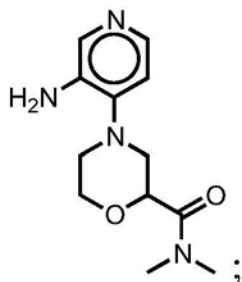
[0939] 8-(3-氨基吡啶-4-基) -2-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮:

[0940]



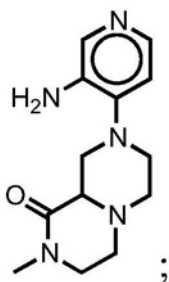
[0941] 4-(3-氨基吡啶-4-基) -N,N-二甲基吗啉-2-甲酰胺:

[0942]



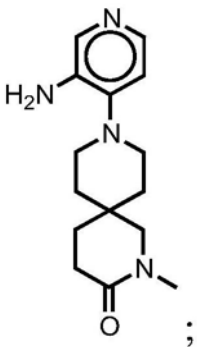
[0943] 8-(3-氨基吡啶-4-基) -2-甲基八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]吡嗪-1-酮:

[0944]



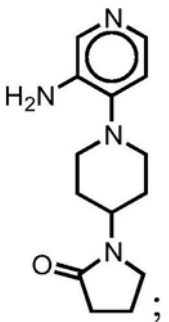
[0945] 9-(3-氨基吡啶-4-基)-2-甲基-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮:

[0946]



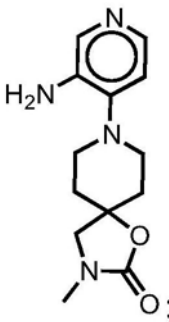
[0947] 1-(1-(3-氨基吡啶-4-基)哌啶-4-基)吡咯烷-2-酮:

[0948]

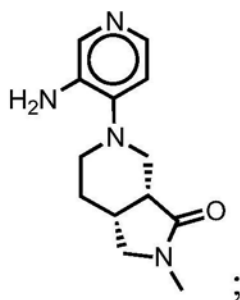


[0949] 8-(3-氨基吡啶-4-基)-3-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮:

[0950]

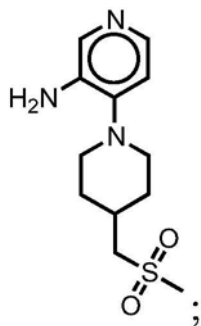
[0951] (3a*S*,7a*S*)-5-(3-氨基吡啶-4-基)-2-甲基六氢-1*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3(2*H*)-酮:

[0952]



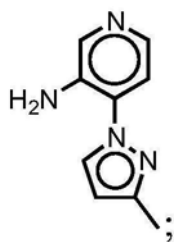
[0953] 4-(4-((甲基磺酰基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺:

[0954]



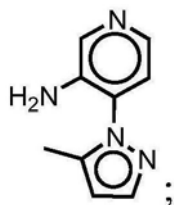
[0955] 4-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-胺:

[0956]



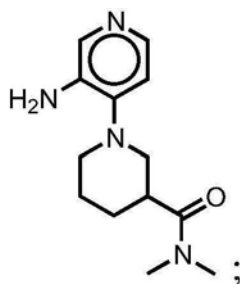
[0957] 4-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-胺:

[0958]



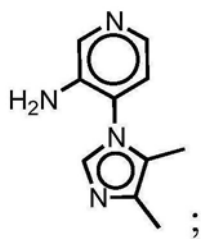
[0959] 1-(3-氨基吡啶-4-基)-N,N-二甲基哌啶-3-甲酰胺:

[0960]



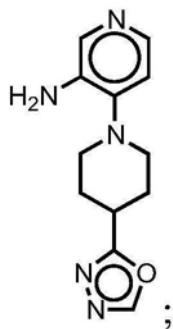
[0961] 4-(4,5-二甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-胺:

[0962]



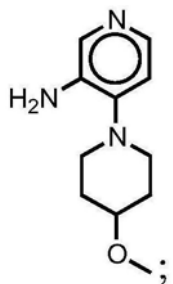
[0963] 4-(4-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-1-基)吡啶-3-胺:

[0964]



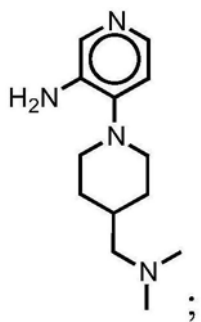
[0965] 4-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-胺:

[0966]



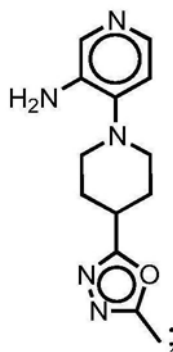
[0967] 4-(4-((二甲基氨基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺:

[0968]

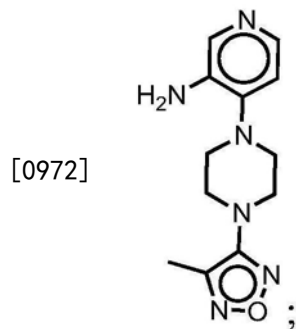


[0969] 4-(4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺:

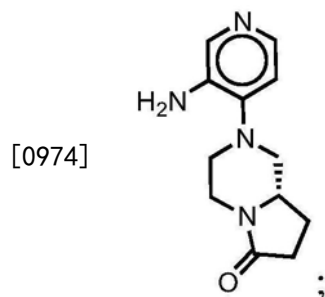
[0970]



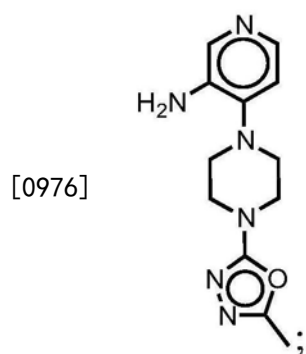
[0971] 4-(4-(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-胺:



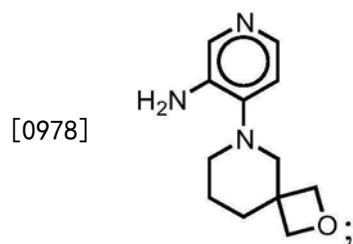
[0973] (S)-2-(3-氨基吡啶-4-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮:



[0975] 4-(4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-胺:

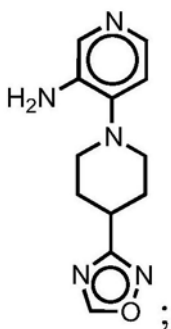


[0977] 4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)吡啶-3-胺:



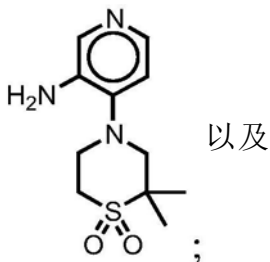
[0979] 4-(4-(1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺:

[0980]



[0981] 4-(3-氨基吡啶-4-基)-2,2-二甲基硫吗啉1,1-二氧化物:

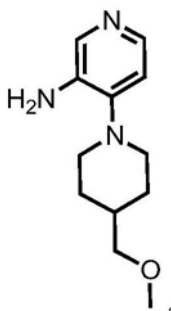
[0982]



以及

[0983] 4-(4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺:

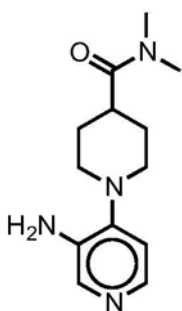
[0984]



[0985] 氨基吡啶类的其它制备

[0986] 制备例N-2: 1-(3-氨基吡啶-4-基)-N,N-二甲基哌啶-4-甲酰胺

[0987]



[0988] 步骤1: 1-(3-氨基-4-吡啶基)哌啶-4-甲酸

[0989] 向微波小瓶中加入1-(3-氨基-4-吡啶基)哌啶-4-甲酸甲酯(根据与制备例N-1中所述类似的方法制备)(176mg, 0.7106mmol)、MeOH(3mL)和H₂O(0.1mL)。加入LiOH(51.06mg, 2.132mmol), 将该混合物在50℃搅拌过夜。通过添加HCl水溶液至达到pH=3-4使反应停止。然后减压浓缩该反应混合物, 得到1-(3-氨基-4-吡啶基)哌啶-4-甲酸, 不经进一步纯化使用。MS (ES⁺) 222.1。

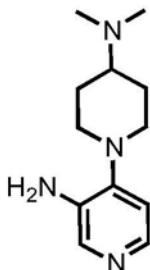
[0990] 步骤2: 1-(3-氨基吡啶-4-基)-N,N-二甲基哌啶-4-甲酰胺

[0991] 向微波小瓶中加入1-(3-氨基-4-吡啶基)哌啶-4-甲酸(125mg, 0.197mmol)、TBTU

(200mg, 0.62mmol) 和N-甲基甲胺 (3.5mL, 2M in MeOH)。密封试管, 将该混合物在120℃搅拌3h。将粗产物再溶于MeOH, 上MeOH预洗涤的SCX柱, 用MeOH冲洗, 用甲醇的氨溶液释放产物。减压浓缩氨萃取物, 得到1-(3-氨基吡啶-4-基)-N,N-二甲基哌啶-4-甲酰胺。MS (ES+) 249.2.

[0992] 制备例N-3: 4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺

[0993]



[0994] 步骤1: (1-(3-氨基吡啶-4-基)哌啶-4-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

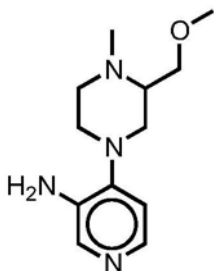
[0995] 在0℃向N-[1-(3-硝基-4-吡啶基)-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯 (2100mg, 6.514mmol) (根据与制备例N-1步骤1中所述类似的方法制备) 和碘甲烷 (4.623g, 2.028mL, 32.57mmol) 在DMF中的溶液中逐步加入氢化钠 (312.7mg, 7.817mmol)。将该反应体系在0℃搅拌1h, 在室温搅拌1h。通过将该反应混合物倾倒在饱和氯化铵水溶液上使反应停止, 然后用乙酸乙酯 (2x50mL) 萃取。用盐水 (2x50mL) 洗涤合并的有机层, 干燥, 蒸发, 得到橙色固体。向溶于MeOH (50mL) 的粗固体中加入Pd/C (10%) (346mg), 将该混合物在氢气气氛中搅拌4h。通过C盐过滤该反应体系, 蒸发, 得到(1-(3-氨基吡啶-4-基)哌啶-4-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯, 为黄色油状物 (600mg, 20%) MS (ES+-tBu) 251.1.

[0996] 步骤2: 4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺

[0997] 在室温将LiAlH₄ (49.57mg, 1.306mmol) 滴加到N-[1-(3-氨基-4-吡啶基)-4-哌啶基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯 (100mg, 0.3264mmol) 在THF中的溶液中。将该反应体系在50℃搅拌3h, 然后在室温搅拌, 通过滴加湿THF使该反应混合物猝灭。使该反应混合物分配在1N NaOH (50mL) 与乙醚 (50mL) 之间。干燥合并的有机层 (MgSO₄), 蒸发, 得到4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺, 为黄色油状物。MS (ES+) 221.1.

[0998] 制备例N-4: 4-(3-(甲氧基甲基)-4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺

[0999]



[1000] 步骤1: 2-(甲氧基甲基)-1-甲基-4-(3-硝基吡啶-4-基)哌嗪

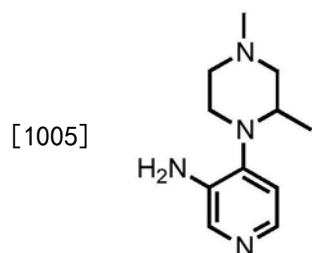
[1001] 在0℃向在DMF (2mL) 中的(1-甲基-4-(3-硝基吡啶-4-基)哌嗪-2-基)甲醇 (根据与制备例N-1步骤1中所述类似的方法制备) (250mg, 0.9910mmol) 中加入NaH (59.43mg, 1.486mmol)。将该反应混合物搅拌10min, 然后滴加MeI (281.3mg, 123.4μL, 1.982mmol)。将该反应混合物温至RT, 搅拌2小时。使该反应混合物上预洗涤的SCX柱, 用MeOH冲洗, 使用甲醇的氨溶液释放产物。减压浓缩氨萃取物。通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 用1-15% MeOH:

DCM洗脱,得到2-(甲氧基甲基)-1-甲基-4-(3-硝基吡啶-4-基)哌嗪(84mg,32%)。MS (ES+) 237.1.

[1002] 步骤2:4-(3-(甲氧基甲基)-4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺

[1003] 向2-(甲氧基甲基)-1-甲基-4-(3-硝基吡啶-4-基)哌嗪(84mg,0.31mmol)在甲醇中的溶液中加入批Pd C(10%,湿的,Degussa)(10mg),将该反应混合物在室温在氢气气囊中搅拌过夜。过滤出催化剂,减压浓缩滤液,得到4-(3-(甲氧基甲基)-4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺,为薄膜状物(72mg,96%)。MS (ES+) 267.1.

[1004] 制备例N-5:4-(2,4-二甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺



[1006] 步骤1:2-甲基-1-(3-硝基-4-吡啶基)哌嗪

[1007] 向3-甲基-4-(3-硝基吡啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(根据与制备例N-1步骤1中所述类似的方法制备)在DCM(5mL)中的溶液中加入TFA(1.445g,976.4μL,12.67mmol)。将该反应混合物在RT搅拌48h,然后减压除去溶剂。将粗产物再溶于MeOH,上MeOH预洗涤的SCX柱,用MeOH冲洗,用甲醇的氨溶液释放产物。减压浓缩氨萃取物,得到2-甲基-1-(3-硝基-4-吡啶基)哌嗪(334mg,71%)。MS (ES+) 223.1.

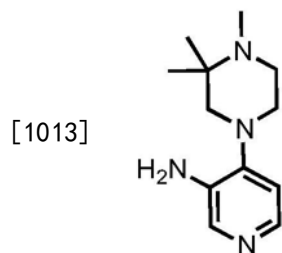
[1008] 步骤2:2,4-二甲基-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌嗪

[1009] 在0℃向在DMF中的2-甲基-1-(3-硝基-4-吡啶基)哌嗪(1.5mL的0.3M,0.4500mmol)中加入NaH(18.00mg,0.4500mmol)。将该反应体系搅拌10mins,然后加入MeI(60.68mg,26.61μL,0.4275mmol)。将该反应混合物在RT搅拌4小时,通过添加水猝灭。使粗产物上MeOH预洗涤的SCX柱,用MeOH冲洗,用甲醇的氨溶液释放产物。减压浓缩氨萃取物。通过柱色谱法纯化残余物,用1-15%MeOH:DCM洗脱,得到2,4-二甲基-1-(3-硝基吡啶-4-基)哌嗪。MS (ES+) 237.2.

[1010] 步骤3:4-(2,4-二甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺

[1011] 将2,4-二甲基-1-(3-硝基-4-吡啶基)哌嗪(89mg,0.3767mmol)在甲醇(4mL)和批Pd C(10%,湿的,Degussa)(20mg)中的溶液在RT在氢气气氛中(气囊)氢化过夜。通过C盐柱过滤出催化剂,用甲醇洗涤。减压浓缩滤液,得到4-(2,4-二甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺(71mg,91%)。MS (ES+) 207.2.

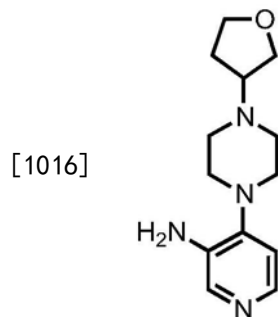
[1012] 制备例N-6:4-(3,3,4-三甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺



[1014] 在0℃向在DMF(2mL)中的4-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺(根据与制备例N-1

中所述类似的方法制备) (120mg, 0.5817mmol) 中加入NaH (20.94mg, 0.5235mmol)。将该反应混合物在0℃搅拌10mins, 然后加入MeI (276.3uL, 0.5526mmol, 2M的TBDME溶液)。将该反应混合物温至RT, 在RT搅拌2小时。使粗产物上MeOH预洗涤的SCX柱, 用MeOH冲洗, 用甲醇的氨溶液释放产物。减压浓缩氨萃取物, 得到4-(3,3,4-三甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺 (128mg, 73%)。MS (ES+) 221.1.

[1015] 制备例N-7: 4-(4-(四氢呋喃-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-胺



[1017] 步骤1: 1-(3-硝基吡啶-4-基)-4-(四氢呋喃-3-基)哌嗪

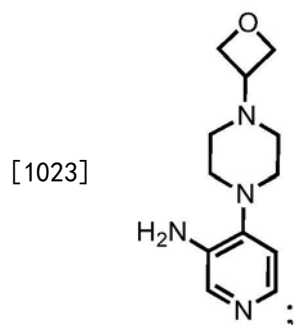
[1018] 向圆底烧瓶中加入在MeCN (4mL) 中的1-(3-硝基-4-吡啶基)哌嗪 (根据与制备例N-1步骤1中所述类似的方法制备)、二氢呋喃-3(2H)-酮 (98mg, 1.13mmol) 和乙酸 (129uL, 2.27mmol)。加入Na(OAc)₃BH (482.4mg, 2.27mmol), 将该反应混合物在RT搅拌1h。使该反应混合物分配在EtOAc与饱和Na₂CO₃水溶液之间。用MgSO₄干燥有机萃取物, 减压浓缩, 得到1-(3-硝基吡啶-4-基)-4-(四氢呋喃-3-基)哌嗪, 为黄色固体。MS (ES+) 279.1.

[1019] 步骤2: 4-(4-(四氢呋喃-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-胺

[1020] 将1-(3-硝基吡啶-4-基)-4-(四氢呋喃-3-基)哌嗪 (316mg, 1.13mmol) 在MeOH (15mL)、批Pd/C (10%, 湿的, Degussa) (120mg) 中的溶液在RT在氢气气氛中 (气囊) 搅拌过夜。通过C盐垫过滤该混合物, 减压浓缩。将粗产物再溶于MeOH, 上MeOH预洗涤的SCX柱, 用MeOH冲洗, 用甲醇的氨溶液释放产物。减压浓缩氨萃取物, 得到4-(4-(四氢呋喃-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-胺, 为固体, 将其不经进一步纯化用于下一步 (300mg, 纯度77%, 收率82%)。MS (ES+) 249.2.

[1021] 根据与制备例N-7中所述类似的方法制备了如下氨基吡啶:

[1022] 4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-胺:



[1024] 4-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-胺:

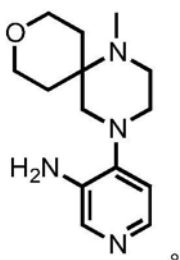
[1025]



[1026]

4-(1-甲基-9-氧杂-1,4-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基)吡啶-3-胺:

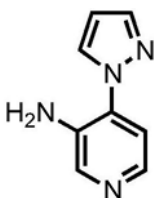
[1027]



[1028]

制备例N-8:4-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-胺

[1029]



[1030] 步骤1:3-硝基-4-(1H-吡唑-1-基)吡啶

[1031] 将吡啶 (150mg, 2.2mmol) 和Cs₂CO₃ (526mg, 1.6mmol) 在无水MeCN (3.5mL) 中的混悬液在惰性气氛中搅拌20min。然后加入4-氯-3-硝基-吡啶 (233mg, 1.47mmol), 在75℃搅拌过夜。过滤出不溶物, 减压浓缩滤液, 得到3-硝基-4-(1H-吡唑-1-基)吡啶, 将其不经进一步纯化使用 (410mg, 98%)。MS (ES+) 191.1.

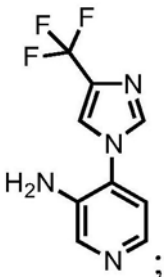
[1032] 步骤2:4-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-胺

[1033] 向3-硝基-4-(1H-吡唑-1-基)吡啶 (410mg, 2.15mmol) 在MeOH (15mL) 中的溶液中加入批Pd/C (10%, 湿的, Degussa) (129mg), 将该反应混合物在RT在氢气气氛中(气囊)剧烈搅拌过夜。过滤出催化剂, 减压浓缩滤液, 得到4-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-胺。(285mg, 82%)。MS (ES+) 161.1.

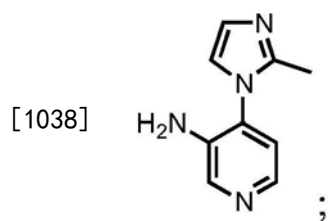
[1034] 根据与制备例N-8中所述类似的方法制备了如下氨基吡啶:

[1035] 4-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-胺:

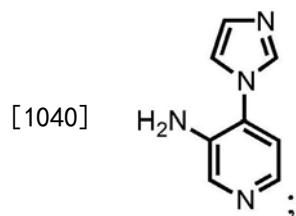
[1036]



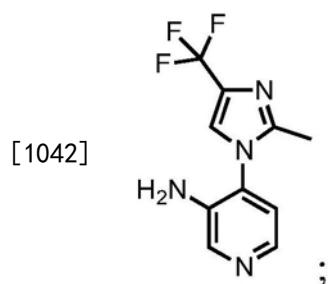
[1037] 4-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-胺:



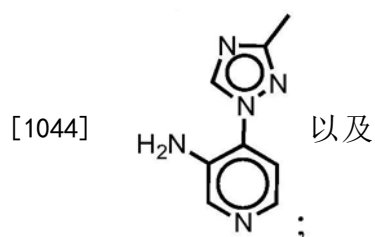
[1039] 4-(1H-咪唑-1-基)吡啶-3-胺:



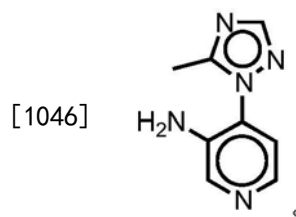
[1041] 4-(2-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-胺:



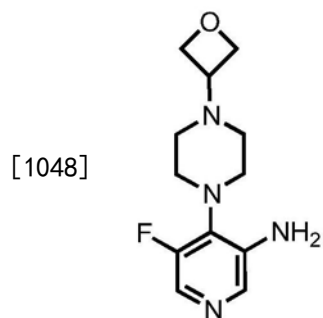
[1043] 4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-胺:



[1045] 4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-胺:



[1047] 制备例N-9:5-氟-4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-胺



[1049] 步骤1:1-(3-氯-5-氟吡啶-4-基)哌嗪

[1050] 在100mL密封反应容器/瓶中,将3-氯-5-氟-4-碘-吡啶(5600mg,21.75mmol)溶于NMP(12mL)。向得到的澄清棕色溶液中加入DIPEA(3.373g,4.546mL,26.10mmol),然后加入哌嗪(2.810g,32.62mmol)。密封容器,在120℃加热18hrs。将该混合物冷却至RT,真空浓缩,得到棕色树胶状物,通过根据色谱法纯化,用DCM-DCM:MeOH:NH₃(90:10:1)100-0-0:100梯度洗脱。采集包含澄清产物的级分,真空浓缩,得到1-(3-氯-5-氟吡啶-4-基)哌嗪,为乳膏状固体(3.52g,75%)。MS(ES⁺)216.0。

[1051] 步骤2:1-(3-氯-5-氟-4-吡啶基)-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪

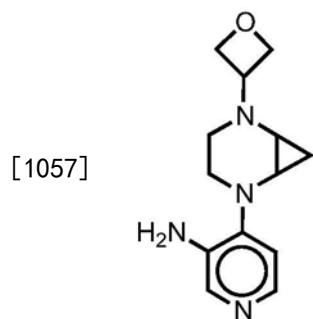
[1052] 向1-(3-氯-5-氟吡啶-4-基)哌嗪(900mg,4.173mmol)在THF(9.000mL)中的混悬液中加入3-氧杂环丁酮(601.4mg,8.346mmol)。在N₂气氛中向该混合物中在5min内逐步加入三乙酰氧基硼氢化钠(2.034g,9.598mmol),将该反应混合物在RT搅拌过夜。将MeOH(2ml)加入到烧瓶中,然后真空浓缩该混合物。使残余物分配在水(50ml)与EtOAc(50ml)之间。用NH₄OH将水相碱化至pH 7-8。用盐水(30ml)洗涤合并的有机层,用Na₂SO₄干燥,过滤,真空浓缩,得到1-(3-氯-5-氟-4-吡啶基)-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪,为乳膏状固体,将其不经进一步纯化用于下一步。MS(ES⁺)272.1。

[1053] 步骤3:5-氟-4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-胺

[1054] 在包含1-(3-氯-5-氟-4-吡啶基)-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪(800mg,2.944mmol)的压力试管中加入二噁烷(6mL)。向该溶液中加入氨基甲酸叔丁酯(517.3mg,4.416mmol)、Cs₂CO₃(1.918g,5.888mmol)、xantphos(85.17mg,0.1472mmol),然后加入Pd₂(dba)₃(134.8mg,0.1472mmol)。密封试管,在115℃加热60h。将该反应混合物冷却至RT,用C盐垫过滤。用EtOAc洗涤饼状物,真空浓缩合并的滤液,得到黑色油状物。将残余物溶于DCM(2ml),加入TFA(3ml)。将得到的深棕色澄清溶液在RT搅拌2h,然后真空浓缩。使残余物上SCX-2(10g)柱。用MeOH(x3,CV)冲洗,然后用2M NH₃的MeOH溶液(x3CV)洗脱期望的产物。真空浓缩碱性洗脱液,得到深棕色油状物,通过硅胶色谱法纯化,用100-0-30:70梯度的DCM-DCM:MeOH:NH₃(90:10:1)洗脱。采集包含产物的级分,真空浓缩,得到5-氟-4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-胺,为浅棕色固体。295mg:MS(ES⁺)253.2。

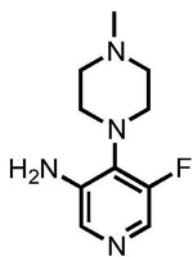
[1055] 根据与制备例N-9中所述类似的方法制备了如下氨基吡啶类:

[1056] 4-(5-(氧杂环丁烷-3-基)-2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚-2-基)吡啶-3-胺:



[1058] 制备例N-10:5-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺

[1059]



[1060] 步骤1: 1-(3-氯-5-氟吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪

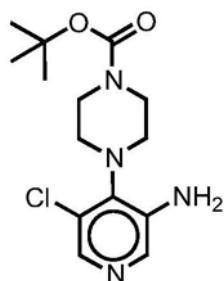
[1061] 将3-氯-5-氟-4-碘-吡啶 (2.18g, 8.468mmol)、1-甲基哌嗪 (1.272g, 1.409mL, 12.70mmol) 和DIPEA (2.189g, 2.950mL, 16.94mmol) 在MeCN (13.08mL) 中的溶液在130℃在微波中加热300min。真空浓缩该反应混合物, 通过硅胶柱色谱法纯化, 用0-10% MeOH/DCM洗脱。合并产物级分, 真空浓缩, 得到1-(3-氯-5-氟吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪, 为黄色/棕色油状物 (1.16g, 59%)。MS (ES+) 230.0.

[1062] 步骤2: 5-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺

[1063] 将氨基甲酸叔丁酯 (709.9mg, 6.060mmol)、Cs₂CO₃ (3.291g, 10.10mmol)、xantphos (146.1mg, 0.2525mmol)、Pd₂(dba)₃ (231.2mg, 0.2525mmol) 和1-(3-氯-5-氟-4-吡啶基)-4-甲基哌嗪 (1.16g, 5.050mmol) 在二噁烷 (11.60mL) 中的混合物在110℃加热1h。在室温加入氨基甲酸叔丁酯 (709.9mg, 6.060mmol)、xantphos (146.1mg, 0.2525mmol) 和Pd₂(dba)₃ (231.2mg, 0.2525mmol), 将该混合物在120℃在微波中再加热1h。然后通过C盐垫过滤该反应混合物, 用甲醇洗涤, 真空浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法、使用ISCO柱companion系统纯化残余物, 用0-10% MeOH/DCM洗脱。合并产物级分, 真空浓缩, 得到5-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺, 为浅棕色粘性油状物 (642mg, 60%)。MS (ES+) 211.1.

[1064] 制备例N-11: 4-(3-氨基-5-氯吡啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1065]



[1066] 步骤1: 4-(3-氯-5-硝基吡啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1067] 将4-溴-3-氯-5-硝基-吡啶 (700mg, 2.948mmol)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (823.6mg, 4.422mmol) 和DIPEA (762.0mg, 1.027mL, 5.896mmol) 在NMP (2.5mL) 中的混合物在RT搅拌过夜。使该反应混合物分配在EtOAc与水之间。用盐水洗涤合并的有机萃取物, 用MgSO₄干燥, 减压浓缩, 得到4-(3-氯-5-硝基吡啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯, 将其不经进一步纯化用于下一步 (1g, 99%)。MS (ES+) 343.1.

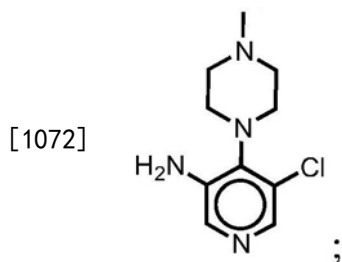
[1068] 步骤2: 4-(3-氨基-5-氯吡啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1069] 向4-(3-氯-5-硝基吡啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (900mg, 2.626mmol) 和ZnBr₂ (118.3mg, 28.16μL, 0.5252mmol) 在甲醇 (27.00mL) 中的溶液中加入批Pd/C (10%, 湿的, Degussa) (300mg)。将该反应混合物在RT在氢气气氛中 (气囊) 搅拌4h。过滤出催化剂, 真空浓缩滤液, 得到4-(3-氨基-5-氯吡啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯, 将其不经进一步纯化使用

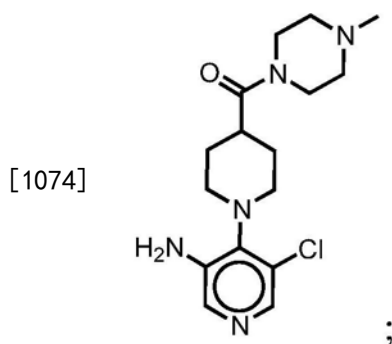
(820mg, 99%)。MS (ES+) 313.2.

[1070] 根据与制备例N-11中所述类似的方法制备了如下氨基吡啶类:

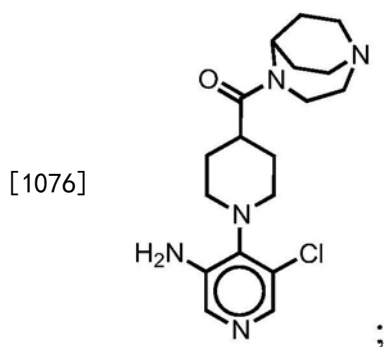
[1071] 5-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺:



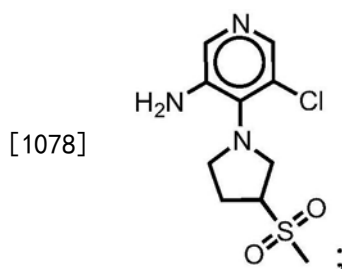
[1073] (1-(3-氨基-5-氯吡啶-4-基)哌啶-4-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮:



[1075] (1-(3-氨基-5-氯吡啶-4-基)哌啶-4-基)(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)甲酮:

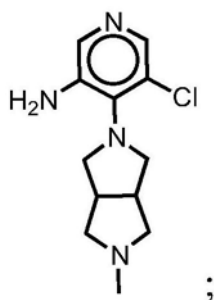


[1077] 5-氯-4-(3-(甲基磺酰基)吡咯烷-1-基)吡啶-3-胺:



[1079] 5-氯-4-(5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-3-胺:

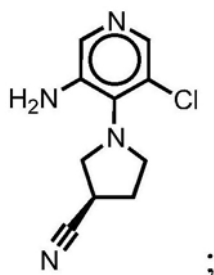
[1080]



;

[1081] (R)-1-(3-氨基-5-氯吡啶-4-基)吡咯烷-3-甲腈:

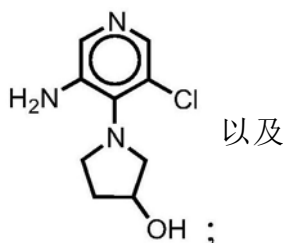
[1082]



;

[1083] 1-(3-氨基-5-氯吡啶-4-基)吡咯烷-3-醇:

[1084]

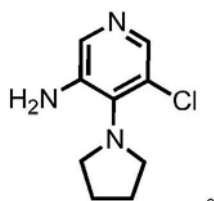


以及

;

[1085] 5-氯-4-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-胺:

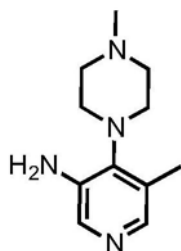
[1086]



。

[1087] 制备例N-12:1-甲基-4-(3-甲基-5-硝基吡啶-4-基)哌嗪

[1088]



[1089] 步骤1:1-甲基-4-(3-甲基-5-硝基-4-吡啶基)哌嗪

[1090] 在氮气气氛中向烘干的烧瓶中加入1-(3-溴-5-硝基-4-吡啶基)-4-甲基-哌嗪(根据与制备例N-1步骤1中所述类似的方法由3-溴-4-氯-5-硝基吡啶合成(750mg, 2.491mmol)、Pd₂dba₃(34.21mg, 0.03736mmol)和X-Phos(35.62mg, 0.07473mmol)。加入无水THF(37.50mL), 然后加入1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷三甲基alumane(638.6mg, 2.491mmol)。将该反应体系回流加热2小时, 然后冷却至环境温度。使该反应混合物分配在

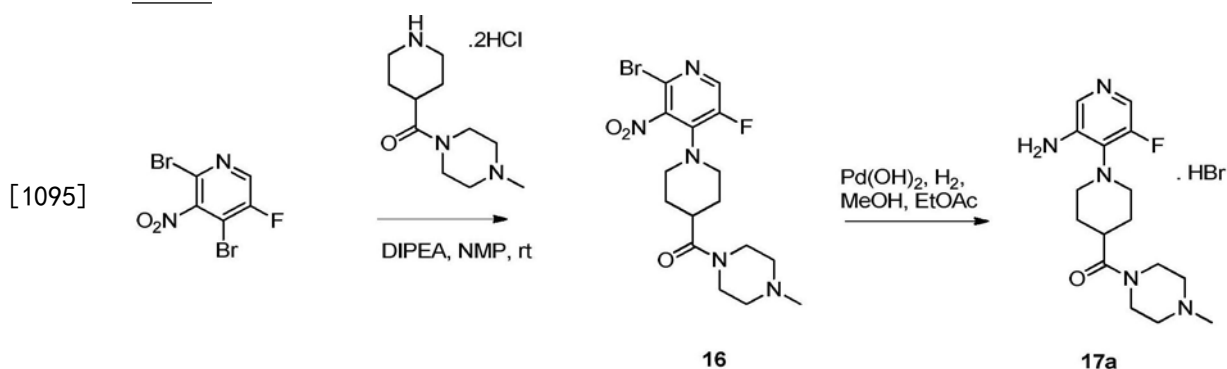
水与EtOAc之间。用盐水洗涤合并的有机萃取物,干燥(MgSO₄),真空浓缩。通过硅胶柱色谱法、使用ISCO柱companion系统(24g柱,乙酸乙酯/石油醚(0-100%EtOAc))纯化残余物,得到1-甲基-4-(3-甲基-5-硝基-4-吡啶基)哌嗪,为黄色油状物(290mg,49%)。MS (ES+) 237.1.

[1091] 步骤2:5-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺

[1092] 将批Pd C, (10%,湿的,Degussa) (130.6mg,0.1227mmol)与1-甲基-4-(3-甲基-5-硝基-4-吡啶基)哌嗪(290mg,1.227mmol)在甲醇(5.800mL)中的混悬液在rt在氢气气氛中(气囊)搅拌过夜。通过C盐垫过滤该反应混合物,用甲醇和乙酸乙酯洗涤,真空浓缩滤液,得到5-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺,为黄色油状物(243mg,96%)。MS (ES+) 207.1.

[1093] 制备例N-13: (1-(3-氨基-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(氢溴酸盐) 17a

[1094] 方案5



[1096] 步骤1: (1-(2-溴-5-氟-3-硝基吡啶-4-基)哌啶-4-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮16

[1097] 向圆底烧瓶中加入在NMP(160mL)中的(4-甲基哌嗪-1-基)-(4-哌啶基)甲酮二盐酸盐(16.45g,57.89mmol)和DIPEA(23.20g,31.27mL,179.5mmol)。加入2,4-二溴-5-氟-3-硝基-吡啶(17.36g,57.89mmol),将该反应混合物在室温在氮气气氛中搅拌过夜。再加入(4-甲基哌嗪-1-基)-(4-哌啶基)甲酮二盐酸盐(1.65g,0.1eq)和DIPEA(1mL,0.1eq),在室温再搅拌3h。用EtOAc稀释该混合物,用水(3x)洗涤。用EtOAc(3x)萃取水层,合并合并的有机萃取物,用盐水洗涤,干燥(硫酸钠),过滤,真空浓缩。通过色谱法纯化粗产物(330g SiO₂,0-5%MeOH(包含10%氢氧化铵)/DCM),得到产物,为黄色固体(20.24g,81%)。MS (ES+) 432.0.

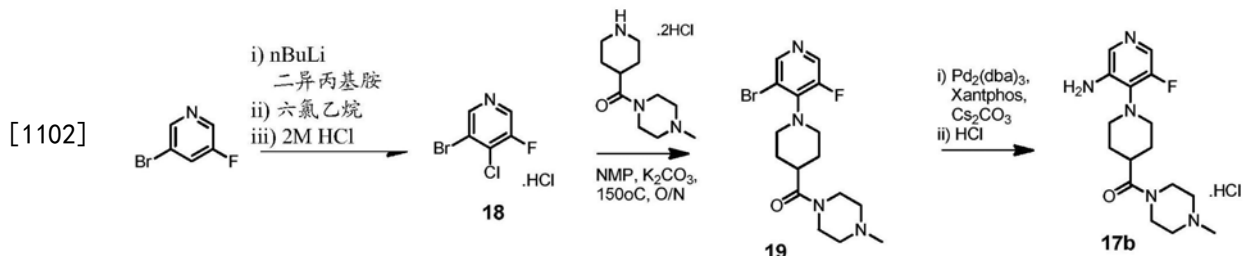
[1098] 步骤2: (1-(3-氨基-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮氢溴酸盐17a

[1099] 将[1-(2-溴-5-氟-3-硝基-4-吡啶基)-4-哌啶基]-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮16(20.24g,47.04mmol)溶于/混悬于MeOH(389mL)/EtOAc(78mL),加入Pd(OH)₂(1.651g,2.352mmol)。通过真空/氮气循环(x5)给得到的混合物脱气,通过真空/氢气循环(x5)交换气体。将该反应混合物在氢气气氛中(气囊)剧烈搅拌6hrs。再加入Pd(OH)₂(4.95g),将该反应混合物在氢气气氛中搅拌过夜。通过C盐过滤该混合物,用甲醇充分洗涤。真空浓缩滤液,得到橙色树胶状物。加入约150mL乙醇,使该混合物在buchi i上选旋转10mins,在此过程中黄色沉淀形成。将该混悬液超声处理5mins,然后通过过滤采集固体,用少量乙醇洗涤,通过抽吸干燥1h,得到产物,为淡黄色固体。通过真空浓缩滤液得到第二批粗产物。然后将残余

物在少量乙醇中搅拌成淤浆,超声处理5mins,然后通过过滤采集固体,通过抽吸干燥,得到第二批产物,为黄色固体。合并两批产物,得到产物,为黄色固体(15.8g,79%)。MS (ES+) 322.2.

[1100] 制备例N-14: (1-(3-氨基-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(盐酸盐) 17b

[1101] 方案6



[1103] 步骤1: 3-溴-4-氯-5-氟吡啶盐酸盐18

[1104] 向冷却至-78℃的二异丙基胺(6.899g, 9.555mL, 68.18mmol)在THF(75mL)中的溶液中加入丁基锂(25mL的2.5M己烷溶液, 62.5mmol)。将该反应混合物温至-20℃, 然后冷却回-78℃。滴加3-溴-5-氟-吡啶(10g, 56.82mmol)在THF(25mL)中的溶液, 保持温度低于-70℃(约30mins)。将该反应混合物在-78℃搅拌30min, 然后滴加1,1,1,2,2,2-六氯乙烷(14.8g, 62.5mmol)在THF(20mL)中的溶液, 保持温度低于-70℃(在约30mins内)。将该混合物在-78℃搅拌20分钟, 温至室温, 冷却回0℃, 用水(100mL)猝灭。然后加入EtOAc(400mL), 分离有机层, 用水(2x)、盐水(1x)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤, 真空浓缩, 得到棕色固体。将固体在戊烷(100mL)中研磨10分钟, 然后过滤。真空浓缩滤液, 得到产物, 为棕色油状物, 静置时变成结晶固体, 11.85g, 89%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.76 (s, 1H)。

[1105] 向3-溴-4-氯-5-氟-吡啶(7.56g, 32.18mmol)在戊烷(100mL)中的溶液中加入氯化氢(2M的乙醚溶液)(17.7mL的2M, 35.4mmol)。即刻形成灰白色沉淀。将该混合物搅拌5分钟, 然后通过过滤采集光标条, 用戊烷洗涤, 通过抽吸干燥, 得到期望的产物, 为灰白色固体(4.79g, 60%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.75 (s, 1H)。

[1106] 步骤2: (1-(3-溴-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮19

[1107] 将(4-甲基哌嗪-1-基)-(4-哌啶基)甲酮二盐酸盐(50.65g, 178.2mmol), 3-溴-4-氯-5-氟-吡啶盐酸盐18(40g, 162mmol)和碳酸二钾(94.04g, 680.4mmol)在NMP(400mL)中的混合物在150℃加热过夜。将该混合物冷却至室温, 然后过滤, 以除去无机盐, 真空浓缩滤液。将残余物溶于EtOAc(800mL), 用盐水(100mL x 4)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤, 真空浓缩, 得到棕色粘性油状物。通过硅胶柱纯化该残余物(约800g硅胶), 使产物上DCM中的硅胶, 然后用3%甲醇(包含10%氢氧化铵)/DCM洗脱, 得到期望的产物, 为棕色油状物, 静置时结晶(27.44g, 44%)。MS (ES+) 387.1.

[1108] 步骤3: (1-(3-氨基-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮盐酸盐 17b

[1109] 在圆底烧瓶中在N₂气氛中将Pd₂(dba)₃(3.818g, 4.169mmol)和Xantphos(4.824g, 8.337mmol)加入到脱气的(3x真空/N₂循环)的二苯基甲亚胺(16.62g, 15.39mL, 91.71mmol)、[1-(3-溴-5-氟-4-吡啶基)-4-哌啶基]-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮19(32.12g,

83.37mmol)、氨基甲酸叔丁酯(3.649g, 31.15mmol)和 Cs_2CO_3 (81.49g, 250.1mmol)在二噁烷(550mL)中的混合物中。通过2x真空/ N_2 循环给该反应混合物充氮气,然后在100℃在气氛中 N_2 搅拌过夜。将该混合物冷却至室温,然后分配在EtOAc(1L)与水(100mL)之间。分离有机层,用水(2x100mL)、盐水(1x100mL)洗涤,干燥(MgSO_4),过滤,真空浓缩,得到深橙色粘性油状物(56.15g)。然后将该粗残余物溶于THF(482mL)和氯化氢(300mL的2M, 600mmol),将该混合物在60℃加热30分钟。真空除去THF,用EtOAc(2x)洗涤剩余的水溶液,然后用2M NaOH溶液(约310mL)碱化至pH=8,用EtOAc(3x)萃取。用盐水(1x)洗涤合并的有机萃取物,干燥(MgSO_4),过滤,真空浓缩,得到橙色固体(25.44g)。将橙色固体溶于二噁烷(300mL),然后在10mins内缓慢地加入4M HCl的二噁烷溶液(19.8mL, 79.16mmol)。将该混合物搅拌20分钟,通过过滤采集形成的沉淀,用二噁烷(约100mL)、乙醚(100mL)洗涤,通过抽吸干燥,得到期望的产物,为白色固体(25.13g, 84%)。MS (ES+) 322.2.

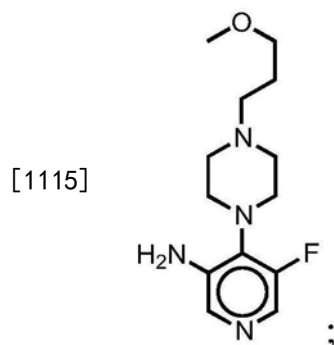
[1110] 步骤3a: (1-(3-氨基-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮17

[1111] 在上述步骤3的可替代方法中,在 N_2 气氛中将三(二亚苄基丙酮)二钯(1.189g, 1.298mmol)和xantphos(1.502g, 2.596mmol)加入到脱气的(3x真空/ N_2 循环)[1-(3-溴-5-氟-4-吡啶基)-4-哌啶基]-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮19(10g, 25.96mmol)和 Cs_2CO_3 (16.92g, 51.92mmol)在二噁烷(150mL)中的混合物中。将该混合物在100℃搅拌过夜。将该反应体系冷却至环境温度,过滤出沉淀,用EtOAc(50mL)洗涤。使滤液分配在EtOAc与水之间。用水、盐水洗涤合并的有机层,干燥(MgSO_4),真空浓缩,得到N-[5-氟-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1-哌啶基]-3-吡啶基]氨基甲酸叔丁酯,为红色固体,将其不经进一步纯化用于下一步。MS (ES+) 422.2.

[1112] 向N-[5-氟-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1-哌啶基]-3-吡啶基]氨基甲酸叔丁酯(3.34g, 7.924mmol)在二噁烷(25mL)中的混悬液中加入HCl(4M的二噁烷溶液)(8mL的4M),将该混合物在40℃加热过夜。将该混合物冷却至RT,通过过滤采集固体,用二噁烷(15mL)、然后用EtOAc(2x20mL)洗涤,真空干燥,得到白色固体,使其分配在EtOAc(70mL)与1M碳酸钠(50mL)之间。干燥合并的有机萃取物,真空浓缩,得到2.26g灰白色固体,将其在MeCN(5mL)中搅拌成淤浆。通过过滤采集固体,用少量MeCN(3-5mL)洗涤,通过抽吸干燥,得到(1-(3-氨基-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮,为白色固体。MS (ES+) 322.1.

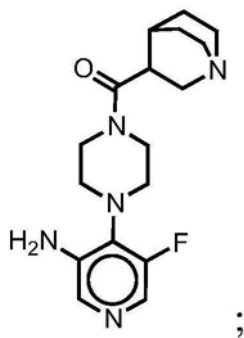
[1113] 使用与制备例N-13或制备例N-14类似的方法制备了如下氨基吡啶中间体:

[1114] 5-氟-4-(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-胺:



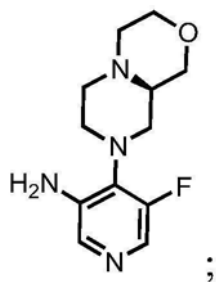
[1116] (4-(3-氨基-5-氟吡啶-4-基)哌嗪-1-基)(奎宁环-3-基)甲酮:

[1117]



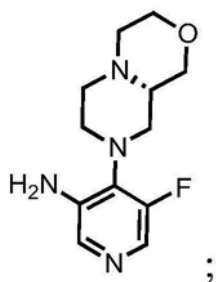
[1118] (R)-5-氟-4-(六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)吡啶-3-胺:

[1119]



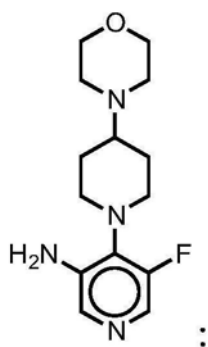
[1120] (S)-5-氟-4-(六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)吡啶-3-胺:

[1121]



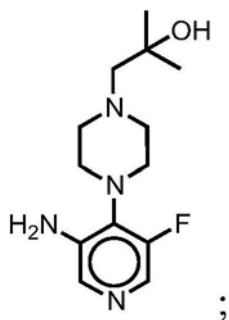
[1122] 5-氟-4-(4-吗啉代哌啶-1-基)吡啶-3-胺:

[1123]

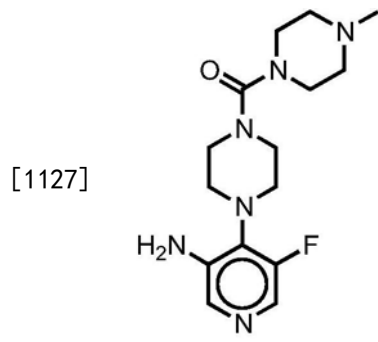


[1124] 1-(4-(3-氨基-5-氟吡啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇:

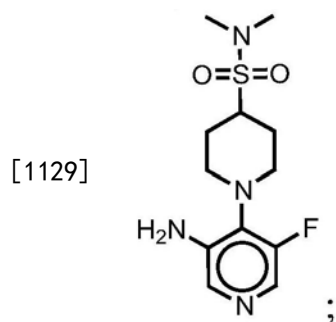
[1125]



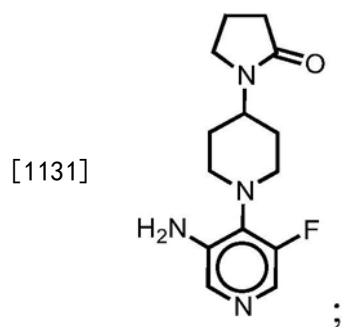
[1126] (4-(3-氨基-5-氟吡啶-4-基)哌嗪-1-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮:



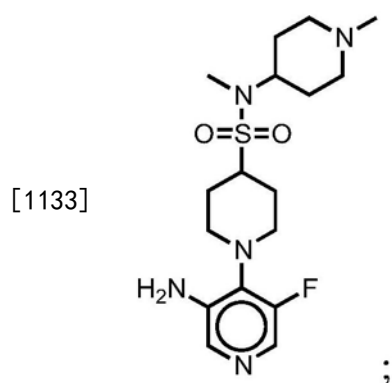
[1128] 1-(3-氨基-5-氟吡啶-4-基)-N,N-二甲基哌啶-4-磺酰胺:



[1130] 1-(1-(3-氨基-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-基)吡咯烷-2-酮:

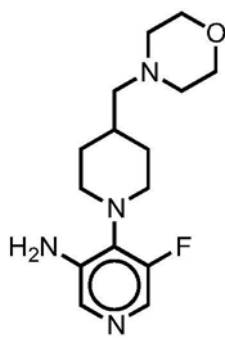


[1132] 1-(3-氨基-5-氟吡啶-4-基)-N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)哌啶-4-磺酰胺:



[1134] 5-氟-4-(4-(吗啉代甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺:

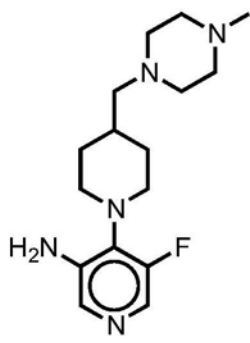
[1135]



;

[1136] 5-氟-4-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺:

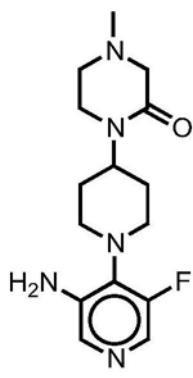
[1137]



;

[1138] 1-(1-(3-氨基-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪-2-酮:

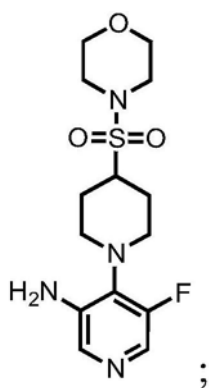
[1139]



;

[1140] 5-氟-4-(4-(吗啉代磺酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺:

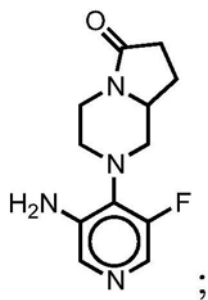
[1141]



;

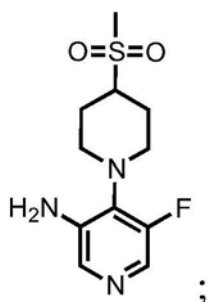
[1142] 2-(3-氨基-5-氟吡啶-4-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮:

[1143]



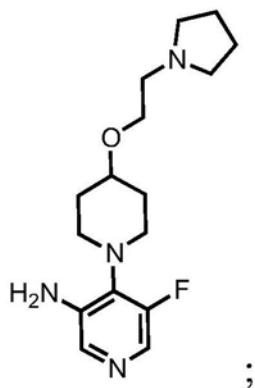
[1144] 5-氟-4-(4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺:

[1145]



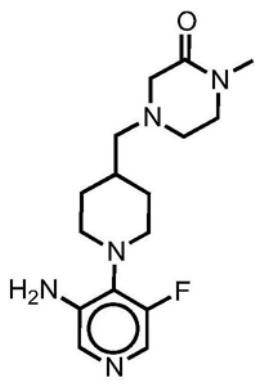
[1146] 5-氟-4-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺:

[1147]



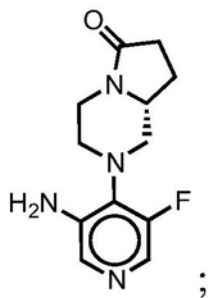
[1148] 4-((1-(3-氨基-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲基)-1-甲基哌嗪-2-酮:

[1149]



[1150] (R)-2-(3-氨基-5-氟吡啶-4-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮:

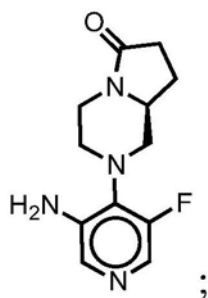
[1151]



[1152]

(S)-2-(3-氨基-5-氟吡啶-4-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮:

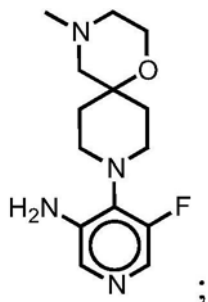
[1153]



[1154]

5-氟-4-(4-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)吡啶-3-胺:

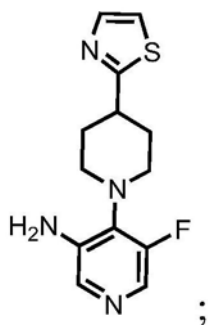
[1155]



[1156]

5-氟-4-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺:

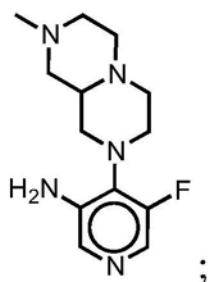
[1157]



[1158]

5-氟-4-(8-甲基六氢-1H-吡嗪并[1,2-a]吡嗪-2(6H)-基)吡啶-3-胺:

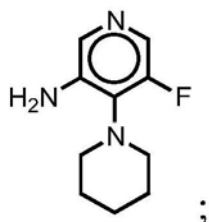
[1159]



[1160]

5-氟-4-(哌啶-1-基)吡啶-3-胺:

[1161]

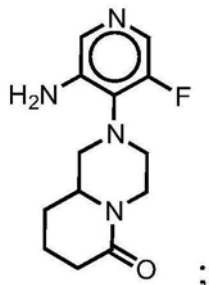


;

[1162]

2-(3-氨基-5-氟吡啶-4-基)六氢-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮:

[1163]

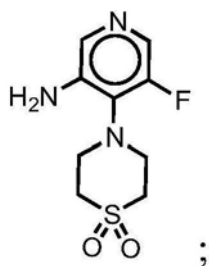


;

[1164]

4-(3-氨基-5-氟吡啶-4-基)硫吗啉1,1-二氧化物:

[1165]

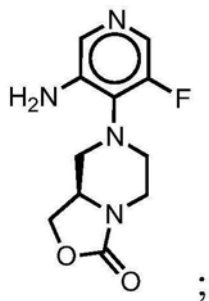


;

[1166]

(R)-7-(3-氨基-5-氟吡啶-4-基)四氢-1H-咪唑并[3,4-a]吡嗪-3(5H)-酮:

[1167]

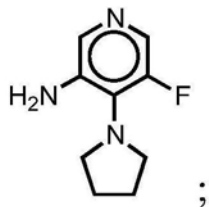


;

[1168]

5-氟-4-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-胺:

[1169]

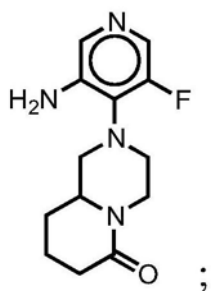


;

[1170]

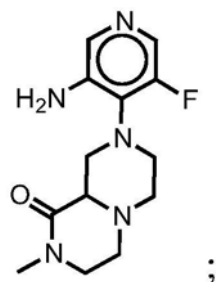
2-(3-氨基-5-氟吡啶-4-基)六氢-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮:

[1171]



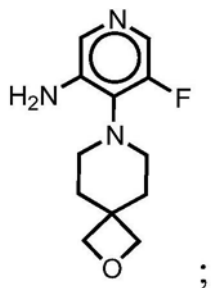
[1172] 8-(3-氨基-5-氟吡啶-4-基)-2-甲基八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]吡嗪-1-酮:

[1173]



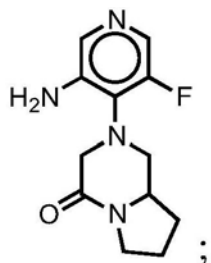
[1174] 5-氟-4-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)吡啶-3-胺:

[1175]



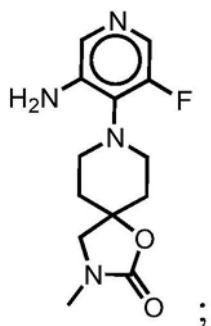
[1176] 2-(3-氨基-5-氟吡啶-4-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-4(1H)-酮:

[1177]



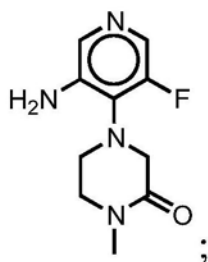
[1178] 8-(3-氨基-5-氟吡啶-4-基)-3-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮:

[1179]



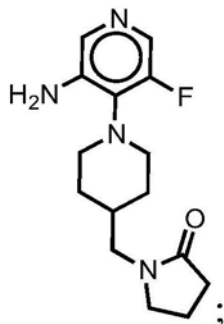
[1180] 4-(3-氨基-5-氟吡啶-4-基)-1-甲基哌嗪-2-酮:

[1181]



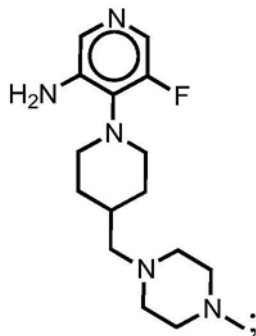
[1182] 1-((1-(3-氨基-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮:

[1183]



[1184] 5-氟-4-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺:

[1185]



[1186] 5-氟-4-(4-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)吡啶-3-胺:

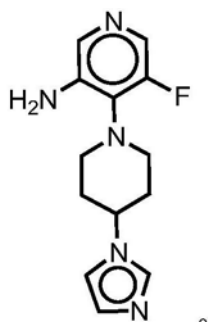
[1187]



以及

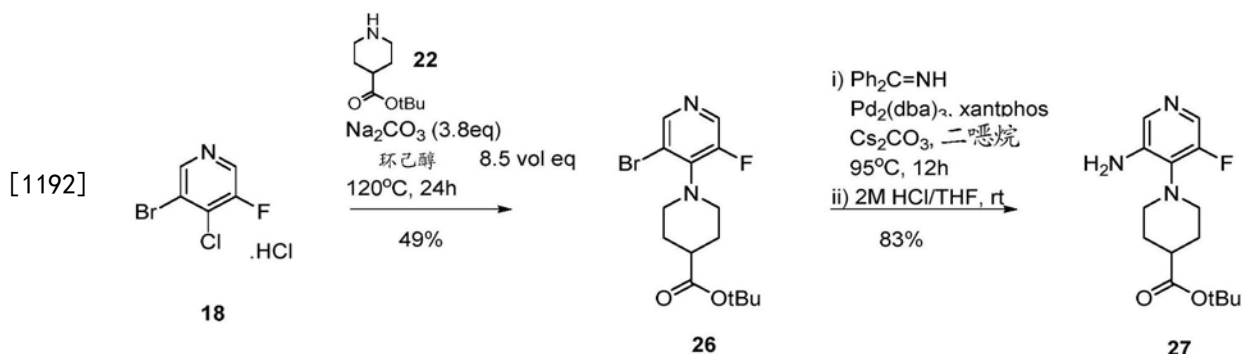
[1188] 4-(4-(1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-胺:

[1189]



[1190] 制备例N-15:1-(3-氨基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-4-甲酸叔丁酯

[1191] 方案7a:



[1193] 步骤1: 1-(3-溴-5-氟-4-吡啶基)哌啶-4-甲酸叔丁酯26

[1194] 将安装了温度计、氮气管和高架搅拌器的3L梨形烧瓶在40°C (外部) 加热, 然后加入环己醇(750mL)、碳酸二钠(129.8g, 1.225mol)、3-溴-4-氯-5-氟-吡啶(盐酸18)(137.5g, 556.8mmol)和用环己醇(350mL)冲洗的哌啶-4-甲酸叔丁酯(123.8g, 668.2mmol)。将混合物加热至120°C内部温度过夜(18h)。从热板上取下反应混合物, 冷却至室温。加入水(687.5mL)和EtOAc(687.5mL), 搅拌10mins, 然后转入分液漏斗。再加入EtOAc(1.238L), 混合, 除去水相。再水(687mL)用洗涤有机相, 除去水相, 采集有机层。合并水相, 用EtOAc(687.5mL)反萃取, 除去水层, 合并有机层与其它有机层。真空浓缩有机层(水浴温度=60°C, 真空降至2mBar), 得到粘性棕色油状物。

[1195] 将油溶于25%EtOAc/石油醚, 然后通过短硅胶柱, 用25%EtOAc/石油醚洗脱至不再有产物出现。真空浓缩滤液, 得到棕色油状物127.1g。通过ISCO companion(1.5Kg硅胶, 上DCM, 洗脱0-20%EtOAc/石油醚)再纯化产物, 合并产物级分, 真空浓缩, 得到期望的产物, 为淡黄色至乳膏状固体(98g, 49%收率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.47(s, 1H), 8.41(d, 1H), 3.39-3.36(m, 2H), 3.12(tt, 2H), 2.49-2.43(m, 1H), 1.91-1.87(m, 2H), 1.71-1.64(m, 2H)和1.43(s, 9H)。MS(ES⁺) 361.0。

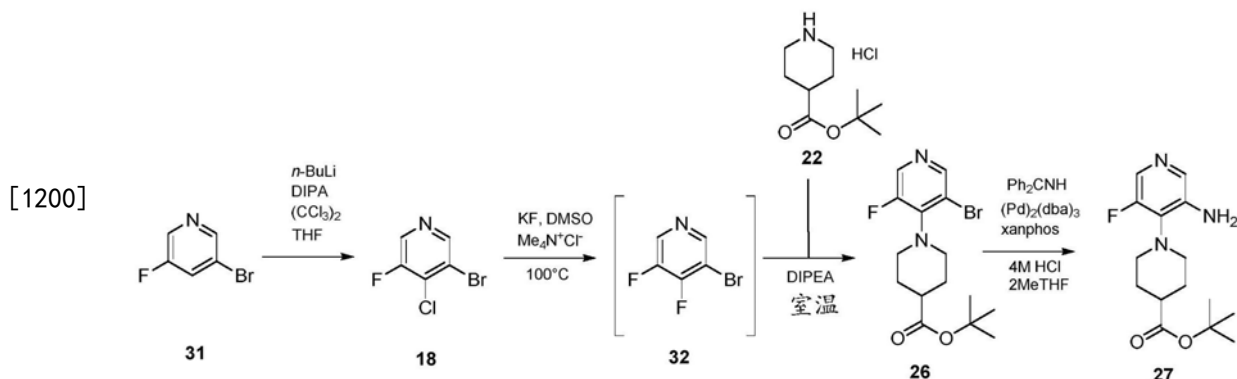
[1196] 步骤2: 1-(3-氨基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-4-甲酸叔丁酯27

[1197] 向1-(3-溴-5-氟-4-吡啶基)哌啶-4-甲酸叔丁酯26(98g, 272.8mmol)、二苯基甲亚胺(59.34g, 54.94mL, 327.4mmol)和Cs₂CO₃(177.8g, 545.6mmol)在二噁烷(1.274L)中的溶液中加入xantphos(15.78g, 27.28mmol)和Pd₂(dba)₃(12.49g, 13.64mmol)。将该混合物在氮气气氛中在95°C搅拌过夜。将该混合物冷却至室温, 然后分配在EtOAc(1000mL, 10vol eq.)与水(490mL, 5vol eq.)之间, 混合, 分离有机层。再用水(1x250mL)、盐水(250mL)洗涤有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤, 真空浓缩。得到粗产物, 为深红色粘性油状物185.3g。

[1198] 将得到的产物油状物(185.3g)溶于THF(882.0mL), 加入HCl(545.5mL的2M, 1.091mol)。将得到的混合物在室温搅拌20mins。真空除去THF, 然后再加入(HCl(2M)(588.0mL)。用EtOAc(294.0mL)将水层洗涤2次。在有机相和水相的萃取过程中形成大量黄色沉淀, 通过过滤采集来自有机相和水相的固体, 通过抽吸干燥。将混合的有机和水滤液加入到分液漏斗中, 用2M HCl(2x200mL)萃取。合并全部水相与烧瓶上采集的固体(产物), 得到混悬液。使用2M NaOH将pH调整至6, 用DCM(3x600mL)萃取。合并有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤, 真空浓缩, 得到淡橙色蜡状固体112.2g。将该固体在MeCN(200mL)中搅拌成淤浆, 搅拌10mins, 然后通过过滤采集, 用少量MeCN洗涤, 通过抽吸干燥, 得到产物27, 为白色固体

(66.8g, 83% 收率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.91 (tt, 2H), 2.36 (tt, 1H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。MS (ES⁺) 297.1。

[1199] 方案7b: 1-(3-氨基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-4-甲酸叔丁酯的可替代合成



[1201] 步骤1: 3-溴-4-氯-5-氟吡啶盐酸盐18

[1202] 将二异丙基胺 (101.2g, 140.2mL, 1.000mol) 在四氢呋喃 (1.148L) 中的溶液冷却至 -25℃ - -20℃。以维持反应温度低于 -20℃ 这样的速率加入丁基锂 (2.5M 的己烷溶液) (400mL 的 2.5M, 1.000mol) (添加 20 分钟)。然后将该混合物在 1 小时内温至 4℃, 再冷却至 -78℃。在 40 分钟内加入在四氢呋喃 (382.5mL) 中的 3-溴-5-氟-吡啶 (153.0g, 869.6mmol)。将该混合物搅拌 90 分钟, 然后在 40 分钟内滴加 1,1,1,2,2,2-六氯乙烷 (205.9g, 869.6mmol) 在四氢呋喃 (350.0mL) 中的溶液。一旦添加完成, 则将该混合物温至环境过夜。将该混合物冷却至 0℃, 然后转入冷水 (2L), 搅拌 20mins, 然后加入 MTBE (2.5L), 剧烈搅拌 30mins, 然后转入分液漏斗, 分离有机层。使水层返回反应容器, 再用 MTBE (2.5L) 萃取, 剧烈搅拌 10mins, 然后转入分液漏斗, 分离有机层。合并有机层, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 浓缩至得到棕色油状物。将该油状物溶于戊烷 (500mL) 和乙醚 (300mL)。在搅拌下缓慢地加入 HCl (2M 的乙醚溶液) (434.8mL 的 2M, 869.6mmol)。在添加完成时, 将该混合物搅拌 20mins, 然后通过过滤采集固体, 用乙醚系得, 真空干燥 1h, 得到产物 18, 为黄褐色固体 (148.9g, 69%); ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (2H, s); ¹⁹F NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ -124.8; MS 210.8。

[1203] 步骤2: 1-(3-溴-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-甲酸叔丁酯 26

[1204] 将 3-溴-4-氯-5-氟-吡啶盐酸盐 18 (62g, 251.1mmol) 混悬于 DCM (600mL), 搅拌。用冰浴冷却该混合物, 缓慢地加入氢氧化钠 (276.2mL 的 1M, 276.2mmol)。将得到的混合物搅拌 1 小时。使该混合物相分离。再加入 DCM/水 以辅助相分离。在水相中保留一些焦油状的颗粒。用盐水洗涤有机相, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 浓缩。将残余物与庚烷一起研磨。通过 florsil 垫过滤庚烷溶液, 用庚烷洗脱。将滤液浓缩至得到油状物, 固化。得到 41g 游离碱。

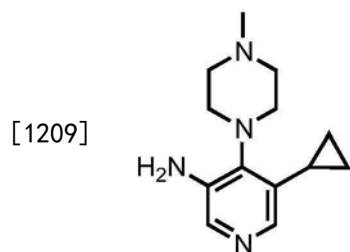
[1205] 将充分搅拌的 3-溴-4-氯-5-氟吡啶游离碱 (55g, 0.26mol)、氟化钾 (31g, 0.53mol) 和 Me₄NCI (5.8g, 53mmol) 在 DMSO (400mL) 中的混合物加热至 130℃ 2 小时。将该反应混合物冷却至室温, 加入哌啶-4-甲酸叔丁酯盐酸盐 22 (66g, 0.30mol) 和 DIPEA (65g, 0.50mol)。将该反应混合物在室温搅拌过夜。真空蒸发溶剂。使残余物分配在 DCM/水 之间。用水 (3x) 洗涤有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 用硅胶过滤, 使用 DCM 作为洗脱剂。蒸发滤液, 得到 1-(3-溴-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-甲酸叔丁酯 26 (61g, 65%), 为淡黄色固体; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.12 (tt, 2H), 2.49-2.43 (m, 1H), 1.91-1.87 (m,

2H), 1.71-1.64 (m, 2H) 和 1.43 (s, 9H); ¹⁹F NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ-135.2; MS (ES⁺) 361.0.

[1206] 步骤3: 1-(3-氨基-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-甲酸叔丁基酯27

[1207] 将1-(3-溴-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-甲酸叔丁酯26 (800g, 2.23mol) 溶于1,4-二噁烷 (7.5L)。一次加入二苯基甲亚胺 (484g, 2.67mol), 然后加入碳酸铯 (1.45Kg, 4.45mol)、xantphos (129g, 223mmol) 和 Pd₂(dba)₃ (102g, 111mmol)。再加入1,4-二噁烷 (2.9L), 将该混合物在氮气气氛中加热至95℃, 直到反应完成为止 (通过HPLC分析测定)。将该混合物冷却至20℃, 加入乙酸乙酯 (8L) 和水 (4L)。分离有机相, 用水 (4L) 和盐水 (3.5L) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤。浓缩滤液, 得到棕色油状物 (1.3Kg)。将该油状物溶于2-甲基四氢呋喃 (7.2L), 在20℃加入2M HCl, 将该混合物搅拌30分钟。分离水层, 用2M HCl (1.2L) 洗涤有机层。用2M NaOH (5.4L, pH 8-9) 中和合并的水层。将产物萃取入2-甲基四氢呋喃 (14L, 然后2x5L)。用水 (1.6L) 洗涤合并的萃取物, 浓缩有机溶液。将残余物在乙腈 (2L) 中搅拌成淤浆, 过滤, 干燥。得到产物27, 为白色固体 (568.7g, 86.5%); ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.82 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.91 (tt, 2H), 2.36 (tt, 1H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); ¹⁹F NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ-140.0; MS (ES⁺) 297.1.

[1208] 制备例N-16: 5-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺



[1210] 步骤1: 1-(3-环丙基-5-硝基吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪

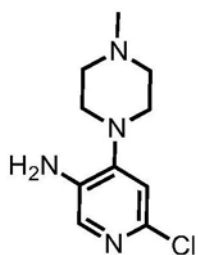
[1211] 给1-(3-溴-5-硝基-4-吡啶基)-4-甲基哌嗪 (由1-甲基哌嗪和3-溴-4-氯-5-硝基吡啶使用制备N-1步骤1的方法合成) (467.4mg, 1.552mmol)、亚铁; 二氯-双[环戊-1,4-二烯-1-基(二苯基)正膦鎓基(phosphoniumyl)]钯(2-); 二氯甲烷 (63.37mg, 0.07760mmol)、碳酸钾 (429.0mg, 3.104mmol) 和环丙基硼酸 (200.0mg, 2.328mmol) 在二噁烷 (5mL) 中的混合物脱气, 充氮气 (x2)。将该反应体系在100℃在密封试管中加热18h。在室温通过C盐过滤该反应混合物, 蒸发至干, 得到1-(3-环丙基-5-硝基吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪, 为深橙色固体, 将其不经进一步纯化直接用于下一步反应 (288mg, 66%)。MS (ES⁺) 263.2

[1212] 步骤2: 5-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺

[1213] 向1-(3-环丙基-5-硝基-4-吡啶基)-4-甲基哌嗪 (220.4mg, 0.8403mmol) 在甲醇 (25mL) 中的混合物中加入批Pd碳 (10%, Degussa, 6.387mg, 0.006002mmol)。将该反应混合物在室温在氢气气囊中搅拌7h。通过C盐垫过滤该反应体系, 用MeOH洗涤, 真空浓缩滤液, 得到5-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺, 为橙色残余物 (194mg, 99%)。

[1214] 制备例N-17: 6-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺

[1215]



[1216] 步骤1: 1-(2-氯-5-硝基吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪

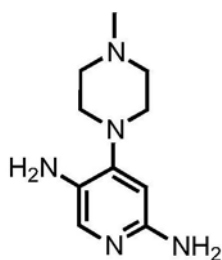
[1217] 在0℃在氮气气氛中将在THF (5mL) 中的1-甲基哌嗪 (298.5mg, 330.6μL, 2.980mmol) 加入到搅拌的2,4-二氯-5-硝基-吡啶 (500mg, 2.591mmol) 和DIPEA (401.8mg, 541.5μL, 3.109mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中。将该反应体系在环境温度搅拌1小时, 然后真空除去溶剂。通过柱色谱法纯化残余物 (ISCO Companion, 40g柱, 用0—10% MeOH/DCM溶液洗脱), 得到1-(2-氯-5-硝基吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪, 为黄色固体 (638mg, 96%收率)。MS (ES+) 257.1.

[1218] 步骤2: 6-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺

[1219] 将1-(2-氯-5-硝基-4-吡啶基)-4-甲基-哌嗪 (580mg, 2.260mmol) 溶于AcOH (20mL) /水 (2mL), 加入Fe (2.524g, 45.20mmol)。将得到的混合物在50℃搅拌30分钟。将该反应体系冷却至环境温度, 然后上50g SCX-2柱 (用MeOH预洗涤)。用DCM/MeOH混合物洗涤柱, 然后用2M NH₃的MeOH/DCM混合物溶液洗脱产物。真空除去溶剂, 得到6-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺, 为紫色固体 (510mg, 99%收率)。MS (ES+) 227.1.

[1220] 制备例N-18: 4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2,5-二胺

[1221]



[1222] 步骤1: 4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基-吡啶-2-胺

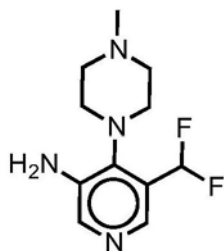
[1223] 在0℃在氮气气氛中将在THF (5mL) 中的1-甲基哌嗪 (265.5mg, 294.0μL, 2.651mmol) 加入到搅拌的4-氯-5-硝基-吡啶-2-胺 (400mg, 2.305mmol) 和DIPEA (357.5mg, 481.8μL, 2.766mmol) 在THF (10mL) 中的混悬液中。将该反应体系在环境温度搅拌90小时, 然后真空除去溶剂。从DCM/MeOH中研磨残余物, 用DCM/MeOH溶液洗涤得到的沉淀。真空除去滤液, 通过柱色谱法纯化残余物 (ISCO Companion, 40g柱, 用0—10% 2M NH₃的MeOH/DCM溶液洗脱), 得到4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基-吡啶-2-胺, 为黄色固体 (355mg, 65%收率)。MS (ES+) 238.1.

[1224] 步骤2: 4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2,5-二胺

[1225] 将披Pd/C (10%, 湿的, Degussa) (140mg, 0.1316mmol) 加入到搅拌的4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基-吡啶-2-胺 (355mg, 1.496mmol) 在EtOAc (5mL) 和EtOH (50mL) 的混合物中的溶液中。将该反应体系放入氢气气氛中, 在环境温度搅拌16小时。通过经C盐垫过滤除去催化剂, 真空浓缩滤液, 得到4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2,5-二胺, 为棕色固体 (291mg, 94%收率)。MS (ES+) 208.1.

[1226] 制备例N-19:5-(二氟甲基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺

[1227]



[1228] 步骤1:5-溴-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺

[1229] 在RT将在DCM (62.50mL) 中的1-甲基哌嗪 (2.109g, 21.06mmol) 加入到搅拌的3-溴-4-氯-5-硝基-吡啶 (5000mg, 21.06mmol) 和DIPEA (3.266g, 4.402mL, 25.27mmol) 在DCM (62.50mL) 中的溶液中。将该反应体系在环境温度搅拌2H, 然后真空浓缩。使残余物分配在饱和NaHCO₃水溶液与DCM之间。干燥合并的有机萃取物, 真空浓缩。将橙色固体混悬于乙酸 (60.00mL), 然后加入铁 (7.059g, 126.4mmol)。将该混合物在50℃温热, 搅拌15min。将该混合物冷却至RT, 将DCM:EtOAc (4:1) (400mL) 加入到该反应体系中。使用预湿润的C盐柱 (25g) 过滤得到的棕色混悬液, 再用DCM:MeOH (4:1) (200mL) 洗涤。真空浓缩合并的滤液, 得到红色/棕色树脂状物, 通过硅胶色谱法纯化 (Rf companion, 80g柱), 用100-0-20:80梯度的DCM-DCM:MeOH:NE₃ (90:10:1) 洗脱。采集包含澄清产物的级分, 真空浓缩, 得到5-溴-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺, 为粘性澄清淡黄色油状物, 静置时固化。MS (ES⁺) 273.1.

[1230] 步骤2:1-(3-溴-5-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪

[1231] 将在乙酸 (20mL) 中的5-溴-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺 (3000mg, 11.06mmol)、己-2,5-二酮 (6.312g, 6.487mL, 55.30mmol) 在70℃加热过夜。真空浓缩该反应混合物, 使残余物分配在EtOAc与饱和NaHCO₃水溶液之间。用盐水洗涤合并的有机萃取物, 干燥 (MgSO₄), 真空浓缩, 得到油状物, 通过硅胶过滤纯化, 得到1-(3-溴-5-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪, 为灰白色固体。MS (ES⁺) 351.1.

[1232] 步骤3:5-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)烟醛

[1233] 将1-[3-溴-5-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-4-吡啶基]-4-甲基哌嗪 (1250mg, 3.579mmol) 在THF (35.79mL) 中的溶液冷却至-78℃, 滴加t-BuLi (2.105mL的1.7M, 3.579mmol)。将该混合物在-78℃搅拌30mins, 然后滴加DMF (261.6mg, 277.1μL, 3.579mmol)。将该混合物在-78℃搅拌2h。用MeOH (5mL) 使反应停止, 温热至室温。用饱和氯化铵水溶液 (50mL) 洗涤该反应体系, 用EtOAc (100mL和50mL) 萃取。干燥合并的有机层 (MgSO₄), 蒸发至得到橙色油状物。通过柱色谱法纯化 (EtOAc-EtOAc:MeOH 20%), 得到5-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)烟醛, 为淡黄色结晶固体。MS (ES⁺) 299.2.

[1234] 步骤4:1-(3-(二氟甲基)-5-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪

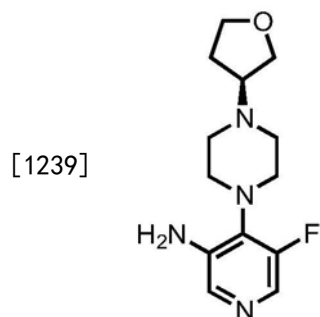
[1235] 在RT向5-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-甲醛 (100mg, 0.3351mmol) 在二氯甲烷 (335.1μL) 中的溶液中加入2-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N-(三氟-{4}-硫烷基)乙胺 (370.8mg, 1.676mmol), 将该混合物回流加热18h。在室温用水 (2mL) 使反应停止, 用二氯甲烷 (2x5mL) 萃取, 得到1-(3-(二氟甲基)-5-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-

基)吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪,为黄色油状物。MS (ES+) 321.2.

[1236] 步骤5: 5-(二氟甲基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺

[1237] 将1-[3-(二氟甲基)-5-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-4-吡啶基]-4-甲基-哌嗪 (80mg, 0.2497mmol) 和NH₂OH (165.0mg, 4.994mmol) 在三乙胺 (101.1mg, 139.3μL, 0.9988mmol)、乙醇 (1mL) 和H₂O (0.25mL) 的混合物中的溶液回流加热20h。冷却至RT后,通过直接上SCX-2柱使反应停止,用MeOH、然后用NH₃/MeOH洗脱。真空浓缩碱性级分,得到5-(二氟甲基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺,将其不经进一步纯化用于下一步。MS (ES+) 243.1.

[1238] 制备例N-20: (S)-5-氟-4-(4-(四氢呋喃-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-胺



[1240] 步骤1: (S)-1-(3-氯-5-氟吡啶-4-基)-4-(四氢呋喃-3-基)哌嗪

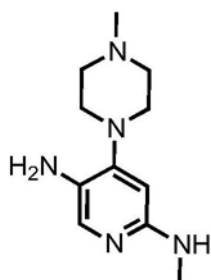
[1241] 在0℃将MsCl (393.3mg, 265.7μL, 3.433mmol) 加入到(3R)-四氢呋喃-3-醇 (275mg, 3.121mmol) 和Et₃N (379.0mg, 522.0μL, 3.745mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液中,将得到的溶液在RT搅拌过夜。用水 (5mL) 和DCM (5mL) 稀释该反应混合物,分离各层。再用DCM (2x5mL) 萃取水层,用饱和碳酸氢钠水溶液 (1x5mL) 洗涤合并的有机萃取物,用MgSO₄干燥,真空浓缩。将残余物溶于n-BuOH (5mL),加入1-(3-氯-5-氟-4-吡啶基)哌嗪 (1.010g, 4.682mmol),将该反应混合物在118℃加热过夜。将该反应混合物冷却至RT,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物 (24g柱, 0-100% EtOAc/石油醚)。合并产物级分,真空浓缩,得到(S)-1-(3-氯-5-氟吡啶-4-基)-4-(四氢呋喃-3-基)哌嗪,为灰白色固体。MS (ES+) 288.1.

[1242] 步骤2: (S)-5-氟-4-(4-(四氢呋喃-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-胺

[1243] 将BrettPhos预催化剂 (pre-catalyst) (4.183mg, 0.005250mmol) 和BrettPhos (2.818mg, 0.005250mmol) 加入到氨基甲酸叔丁酯 (153.7mg, 1.312mmol)、叔丁醇钠物 (128.7mg, 1.339mmol) 和1-(3-氯-5-氟-4-吡啶基)-4-[(3S)-四氢呋喃-3-基]哌嗪 (75mg, 0.2625mmol) 在甲苯 (1.500mL) 中的溶液中,密封得到的混合物 (反应体系在微波试管中),在100℃放入预热的干燥合成 (drysyn) 块,加热6h。再加入BrettPhos预催化剂 (4.183mg, 0.005250mmol) 和BrettPhos (2.818mg, 0.005250mmol),再密封该反应混合物,在100℃加热过夜。将该反应混合物冷却至RT,通过添加饱和NH₄Cl水溶液猝灭,然后通过C盐垫过滤,用乙酸乙酯洗涤。用乙酸乙酯 (2x5mL) 萃取滤液,用MgSO₄干燥合并的有机萃取物,真空浓缩,得到淡黄色油状物 (102mg)。将残余物溶于DCM (2mL),加入TFA (299.3mg, 202.2μL, 2.625mmol),将得到的溶于在rt搅拌2h。真空浓缩该混合物,使其通过SCX柱,用2M氨的甲醇溶液洗脱产物。真空浓缩滤液,通过硅胶柱色谱法纯化,用0-20% MeOH/DCM洗脱4g柱。合并产物级分,真空浓缩,得到产物,为无色油状物。MS (ES+) 267.2.

[1244] 制备例N-21: N2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2,5-二胺

[1245]



[1246] 步骤1:1-(2-氯-5-硝基吡啶-4-基)-4-甲基哌嗪

[1247] 在0℃在氮气气氛中将在THF (1.5mL) 中的1-甲基哌嗪 (119.3mg, 132.6μL, 1.191mmol) 加入到搅拌的2,4-二氯-5-硝基-吡啶 (200mg, 1.036mmol) 和DIPEA (160.6mg, 216.4μL, 1.243mmol) 在THF (3.000mL) 中的溶液中。将该反应体系在环境温度搅拌过夜。使该反应混合物分配在乙酸乙酯与NaHCO₃ (饱和水溶液) 之间。用盐水洗涤合并的有机层, 用MgSO₄干燥, 减压浓缩, 得到1-(2-氯-5-硝基-4-吡啶基)-4-甲基-哌嗪。(100%) MS (ES+) 257.1.

[1248] 步骤2:N-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基-吡啶-2-胺

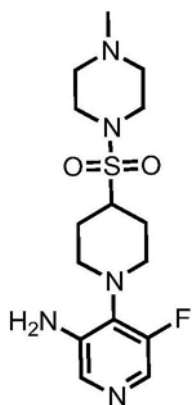
[1249] 将1-(2-氯-5-硝基-4-吡啶基)-4-甲基-哌嗪 (265.9mg, 1.036mmol) 和2M在THF中的甲胺 (2.590mL的2M, 5.180mmol) 在密封试管中在60℃加热过夜。通过硅胶色谱法纯化该混合物 (Companion 12g), 用0.5-15% MeOH:DCM洗脱, 得到N-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基-吡啶-2-胺 (243mg, 93%)。MS (ES+) 252.1.

[1250] 步骤3:N2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2,5-二胺

[1251] 将N-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基-吡啶-2-胺 (243mg, 0.9670mmol) 溶于甲醇 (10mL), 加入披Pd C湿的Degussa (50mg, 0.4698mmol)。将该反应体系抽真空, 充3次氢气, 保持在RT搅拌过夜。过滤出催化剂, 减压除去溶剂, 得到N2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2,5-二胺 (173mg, 81%)。MS (ES+) 222.1.

[1252] 制备例N-22:5-氟-4-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺

[1253]



[1254] 步骤1:1-(3-氯-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-醇

[1255] 向3-氯-5-氟-4-碘-吡啶 (1g, 3.885mmol) 在NMP (1mL) 中的溶液中加入DIPEA (753.1mg, 1.015mL, 5.828mmol) 和哌啶-4-醇 (589.4mg, 5.828mmol), 将该混合物加热至120℃4小时。用乙酸乙酯 (30mL) 稀释该混合物, 用水 (20mL) 和盐水洗涤2次。用MgSO₄干燥有机层, 真空浓缩, 得到黄色固体, 通过柱色谱法纯化, 使用DCM且然后使用2% MeOH/DCM作为洗脱剂, 得到1-(3-氯-5-氟-4-吡啶基)哌啶-4-醇。MS (ES+) 231.0.

[1256] 步骤2:S-乙硫代酸(1-(3-氯-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-基)酯

[1257] 在-20℃将(NE)-N-异丙氧基羰基亚氨基氨基甲酸异丙酯(723.1mg,3.576mmol)滴加到1-(3-氯-5-氟-4-吡啶基)哌啶-4-醇(750mg,3.251mmol)和三苯膦(937.9mg,828.5μL,3.576mmol)在THF中的溶液中。搅拌15mins后,加入乙硫代S-酸(272.2mg,255.6μL,3.576mmol),将该混合物温至室温,再搅拌30分钟。然后用乙酸乙酯(30ml)稀释该混合物,用水(20ml)和盐水洗涤2次。用MgSO₄干燥有机层,真空浓缩,得到黄色固体,通过柱色谱法纯化,用5/95乙醚/石油醚洗脱,以洗脱副产物,然后用10/90乙醚/石油醚洗脱,合并相关级分,真空浓缩,得到S-乙硫代酸(1-(3-氯-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-基)酯,为绿色固体。MS (ES+) 289.0.

[1258] 步骤3:1-(3-氯-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-磺酰氯

[1259] 向HCl(1.038mL的2M,2.077mmol)和MeCN(8mL)的混合物中加入NCS(693.4mg,5.193mmol),将该混合物冷却至10℃,搅拌至大部分NCS(693.4mg,5.193mmol)溶解。滴加S-乙硫代酸[1-(3-氯-5-氟-4-吡啶基)-4-哌啶基]酯(500mg,1.731mmol)在MeCN(8mL)中的溶液。将该溶液在10℃搅拌30分钟,用乙醚稀释,用稀盐水洗涤。用MgSO₄干燥有机层,真空浓缩,得到1-(3-氯-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-磺酰氯,为黄色固体。MS (ES+) 313.0.

[1260] 步骤4:1-((1-(3-氯-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-基)磺酰基)-4-甲基哌嗪

[1261] 向1-(3-氯-5-氟-4-吡啶基)哌啶-4-磺酰氯(400mg,1.277mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入TEA(129.2mg,178.0μL,1.277mmol),然后加入1-甲基哌嗪(255.8mg,2.554mmol)。将该混合物在室温搅拌1h。用乙酸乙酯(30ml)稀释该混合物,用水(20ml)和盐水洗涤2次。用MgSO₄干燥有机层,真空浓缩,得到黄色固体。通过柱色谱法纯化产物,用5/95甲醇/DCM洗脱。合并相关级分,真空浓缩得到1-((1-(3-氯-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-基)磺酰基)-4-甲基哌嗪,为绿色固体。MS (ES+) 377.1.

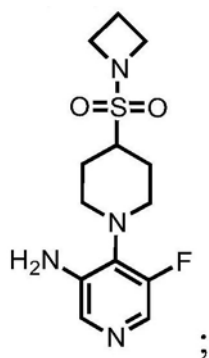
[1262] 步骤5:5-氟-4-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺

[1263] 用真空/氮气循环(x5)给氨基甲酸叔丁酯(211.3mg,1.804mmol)、叔丁醇钠(173.4mg,1.804mmol)、BrettPhos预催化剂(143.7mg,0.1804mmol)和BrettPhos(96.83mg,0.1804mmol)脱气。加入1-[1-(3-氯-5-氟-4-吡啶基)-4-哌啶基]磺酰基]-4-甲基哌嗪(340mg,0.9022mmol)在干甲苯(9.884mL)中的溶液,将得到的混合物加热至80℃。在80℃5分钟后,将该反应体系冷却至RT,分配在乙酸乙酯与水之间。用MgSO₄干燥合并的有机层,真空浓缩,得到黄色固体。通过柱色谱法纯化黄色固体,使用1%MeOH/DCM洗脱副产物,然后5-10%MeOH/DCM洗脱产物。合并相关级分,真空浓缩,得到黄色固体。将其溶于DCM(10mL),然后添加TFA(1.029g,695.3μL,9.022mmol)。将该混合物在室温搅拌2小时。真空浓缩该混合物,得到5-氟-4-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺,为淡橙色固体。MS (ES+) 358.1.

[1264] 根据与方法N-22中所述类似的方法制备了如下胺类:

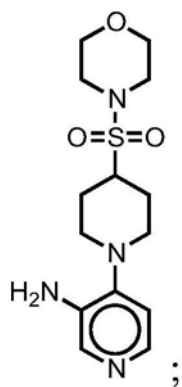
[1265] 4-(4-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-胺:

[1266]



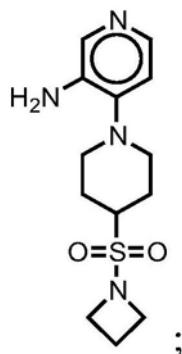
[1267] 4-(4-(吗啉代磺酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺:

[1268]



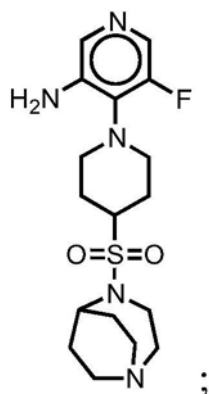
[1269] 4-(4-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺:

[1270]



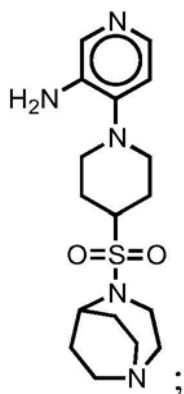
[1271] 4-(4-(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基磺酰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-胺:

[1272]



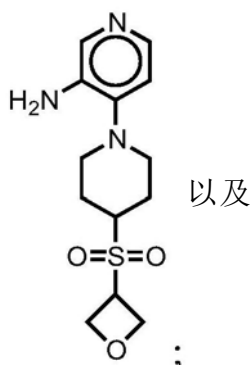
[1273] 4-(4-(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基磺酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺:

[1274]



[1275] 4-(4-(氧杂环丁烷-3-基磺酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺:

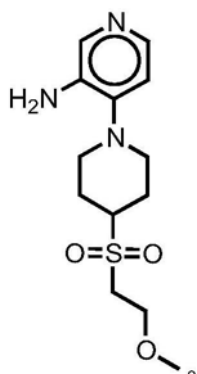
[1276]



以及

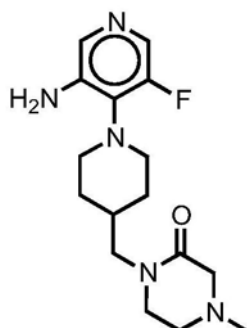
[1277] 4-(4-((2-甲氧基乙基)磺酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺:

[1278]



[1279] 制备例N-23:1-((1-(3-氨基-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲基)-4-甲基哌嗪-2-酮

[1280]



[1281] 步骤1:4-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1282] 在0℃将甲磺酰氯(186.3mg,125.9μL,1.626mmol)滴加到搅拌的4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(350mg,1.626mmol)和DIPEA(222.8mg,300.3μL,1.724mmol)在DCM(5mL)

中的溶液中。将该反应混合物在16小时内温至环境温度,然后用水处理。分离各相,用DCM(x 3)萃取水相。干燥(MgSO₄)合并的有机萃取物,过滤,真空浓缩,得到小标题化合物,为白色固体(505mg, >100%收率),直接使用,推定100%收率和纯度。MS (ES+-t-Bu) 238.0.

[1283] 步骤2: 4-((4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1284] 将60%氢化钠的分散液(84.55mg, 2.114mmol)加入到搅拌的4-甲基哌嗪-2-酮(241.3mg, 2.114mmol)在DMF(10mL)中的溶液中,将该反应体系在环境温度搅拌30分钟。滴加在DMF(5mL)中的4-(甲基磺酰基氧基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(477mg, 1.626mmol),将该反应体系在环境温度再搅拌92小时,然后在50℃再搅拌20小时。将该反应体系冷却至环境温度,通过添加水使反应停止,用EtOAc萃取该混合物(x 3)。用盐水(x 3)洗涤合并的有机萃取物,干燥(MgSO₄),过滤,真空浓缩。通过柱色谱法纯化残余物(ISCO Companion, 40g柱, 用0-10%MeOH/DCM洗脱, 载入DCM),得到4-((4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯产物,为无色油状物(99mg, 20%收率)。MS (ES+) 312.2.

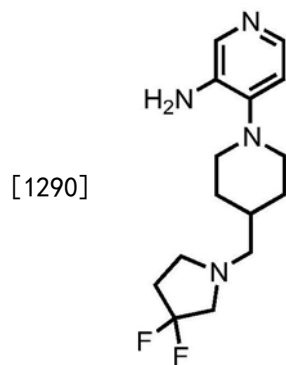
[1285] 步骤3: 4-甲基-1-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-2-酮

[1286] 将TFA(1mL, 12.98mmol)加入到搅拌的4-[(4-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基)甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(98mg, 0.3147mmol)在DCM(2mL)中的溶液中,将该反应体系在环境温度搅拌16小时。真空除去溶剂,将残余物与DCM(x 2)和乙醚(x 2)一起共沸。使残余物通过5g SCX-2柱,用MeOH/DCM混合物洗涤。通过用2M NH₃的MeOH/DCM混合物的溶液洗涤柱洗脱产物。真空除去溶剂,得到4-甲基-1-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-2-酮,为无色油状物(65mg, 98%收率)。MS (ES+) 212.0.

[1287] 步骤4: 4-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1288] 遵循制备例N-13。MS (ES+) 322.1.

[1289] 制备例N-24: 4-(4-((3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺



[1291] 步骤1: 4-((3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1292] 将3,3-二氟吡咯烷酮(盐酸(1))(965mg, 6.722mmol), 4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.720g, 8.066mmol)、DIPEA(955.6mg, 1.288mL, 7.394mmol)和碎4A MS(965mg,)在DCE(30mL)中的混合物在环境温度搅拌3小时。加入NaBH(OAc)₃(钠离子(1))(2.848g, 13.44mmol),将该反应体系在环境温度再搅拌16小时。通过C盐过滤该混合物(用DCM洗涤),真空浓缩滤液。通过柱色谱法纯化残余物(ISCO Companion, 80g柱, 用0-10%MeOH/DCM洗脱, 载入DCM),得到4-((3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,为无色油状物,直接脱保护,推定100%收率和纯度。MS (ES+) 305.1.

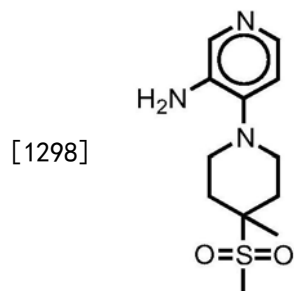
[1293] 步骤2: 4-((3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基)哌啶

[1294] 将TFA (766.5mg, 517.9 μ L, 6.722mmol) 加入到搅拌的4-[(3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2.046g, 6.722mmol) 在DCM (15mL) 中的溶液中, 将该反应体系在环境温度搅拌66小时。真空除去溶剂, 将残余物与DCM (x 2) 和乙醚 (x 2) 一起共沸。使残余物通过50g SCX-2柱, 用MeOH/DCM混合物洗涤。通过用2M NH₃的MeOH/DCM混合物的溶液洗涤柱洗脱产物。真空除去溶剂, 得到4-[(3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基]哌啶, 为灰白色固体 (1.15g, 2步内84%收率)。MS (ES⁺) 205.1.

[1295] 步骤3: 4-(4-[(3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基]哌啶-1-基)吡啶-3-胺

[1296] 遵循制备例N-1。MS (ES⁺) 297.2.

[1297] 制备例N-25: 4-(4-甲基-4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺



[1299] 步骤1: 1-硫杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯

[1300] 向1-氧杂-8-氮杂螺[2.5]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (1g, 4.689mmol) 和硫脲 (356.9mg, 4.689mmol) 的混合物中加入水, 将该混合物在室温搅拌72h。使该反应混合物分配在DCM与水之间, 用盐水洗涤有机萃取物, 干燥 (MgSO₄), 浓缩, 得到1-硫杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸酯, 为淡黄色油状物, 静置时固化 (910mg, 84%)。MS (ES⁺-t-Bu) 173.9.

[1301] 步骤2: 4-巯基-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1302] 向1-硫杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯 (430mg, 1.875mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中加入LiAlH₄ (锂离子(1)) (0.9375mL的2M, 1.875mmol), 将该溶液在室温搅拌1h。通过谨慎地滴加水 (2mL) 使反应停止, 搅拌10mins, 然后使该反应混合物分配在水与EtOAc之间。用盐水洗涤有机萃取物, 干燥 (MgSO₄), 浓缩, 得到4-甲基-4-硫烷基-哌啶-1-甲酸叔丁酯, 为无色油状物 (380mg, 87%)。MS (ES⁻) 231.0.

[1303] 步骤3: 4-甲基-4-(甲硫基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1304] 向冷却至-78℃的4-甲基-4-硫烷基-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (380mg, 1.642mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中加入LiHMDS (1.724mL的1M, 1.724mmol), 将该溶液搅拌10mins, 然后加入MeI (256.3mg, 0.1124mL, 1.806mmol), 将该溶液在约1h内温至0℃。然后谨慎地通过添加饱和氯化铵使反应停止, 萃取入EtOAc。再用EtOAc萃取水层, 用盐水洗涤合并的有机层, 干燥 (MgSO₄), 浓缩, 得到黄色油状物 (390mg, 96%)。

[1305] 步骤4: 4-甲基-4-(甲基磺酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1306] 将4-甲基-4-甲基硫烷基-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (380mg, 1.549mmol) 在DCM (15mL) 中的溶液冷却至0℃, 在约10mins内逐步加入3-氯过氧苯甲酸 (867.8mg, 3.872mmol)。将该溶液搅拌30mins, 然后温至室温, 再搅拌1h。用饱和碳酸氢钠 (4mL) 和饱和硫代硫酸钠 (4mL) 使反应停止, 剧烈搅拌5mins。除去DCM层, 在用DCM萃取水层。用饱和碳酸钠和盐水洗涤合并的有机层, 干燥 (MgSO₄), 浓缩, 得到4-甲基-4-(甲基磺酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯, 为粘性油状物, 静置时固化 (450mg, 100%)。

[1307] 步骤5: 4-甲基-4-(甲基磺酰基)哌啶

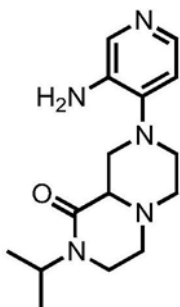
[1308] 向4-甲基-4-(甲基磺酰基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯(430mg, 1.550mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入TFA(3mL, 38.94mmol), 将该溶液在室温搅拌1h。浓缩该反应体系, 与DCM一起共沸2次, 得到4-甲基-4-(甲基磺酰基)哌啶, 为粘性油状物, 将其不经进一步纯化用于下一步。MS (ES+) 178.0.

[1309] 步骤6: 4-(4-甲基-4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺

[1310] 遵循制备例N-1。MS (ES+) 270.1.

[1311] 制备例N-26: 8-(3-氨基吡啶-4-基)-2-异丙基八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]吡嗪-1-酮

[1312]



[1313] 步骤1: 2-异丙基-8-(3-硝基吡啶-4-基)八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]吡嗪-1-酮

[1314] 在N₂气氛中将NaH(15.87mg, 0.3967mmol)、然后将2-碘丙烷(73.56mg, 43.19μL, 0.4327mmol)加入到2-(3-硝基-4-吡啶基)-3,4,6,7,8,9a-六氢-1H-吡嗪并[1,2-a]吡嗪-9-酮(100mg, 0.3606mmol)(根据与制备例N-1步骤1类似的方法制备)在THF(5mL)中的溶液中。将该反应混合物回流搅拌24h, 然后使其分配在EtOAc与饱和碳酸氢钠水溶液之间。用盐水洗涤合并的有机萃取物, 用MgSO₄干燥, 真空浓缩, 产生油状物, 将其不经进一步纯化用于下一步。MS (ES+) 320.1.

[1315] 步骤2: 8-(3-氨基吡啶-4-基)-2-异丙基八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]吡嗪-1-酮

[1316] 遵循制备例N-1的步骤2。MS (ES+) 290.2

[1317] 制备例N-27: (S)-5-(3-氨基吡啶-4-基)六氢-2H-异噻唑并[2,3-a]吡嗪1,1-二氧化物

[1318] 步骤1: (S)-4-(甲基磺酰基)-3-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1319] 在0℃在氮气气氛中向(3S)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.5g, 11.56mmol)在DCM(16.25mL)中的溶液中加入TEA(1.872g, 2.579mL, 18.50mmol), 然后滴加MsCl(2.913g, 1.968mL, 25.43mmol)。将该反应体系温至环境温度, 在此搅拌18小时。使该混悬液分配在DCM(2x50mL)与水(50mL)之间, 用盐水(50mL)洗涤合并的有机层, 干燥(Na₂SO₄), 真空浓缩, 得到淡蜜黄色油状物(4.9g)。通过ISCO Companion (ELSD) 柱色谱法纯化残余物, 用DCM(A): 甲醇(B) (0-10% (B), 80g, 16.0CV, 60mL/min)洗脱, 得到产物混合物(2.3g)。再通过ISCO Companion (ELSD) 柱色谱法纯化油状残余物, 用DCM(A): 乙酸乙酯(B) (0-50% (B), 40g, 25.0CV, 40mL/min)洗脱, 得到(S)-4-(甲基磺酰基)-3-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯, 为无色油状物(1.58g, 37%)。MS (ES+) 317.0.

[1320] 步骤2: (S)-四氢-2H-异噻唑并[2,3-a]吡嗪-5(3H)-甲酸叔丁酯1,1-二氧化物

[1321] 在-78℃向(3S)-4-甲基磺酰基-3-(甲基磺酰基氧基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(500mg, 1.342mmol)在无水THF(10mL)中的溶液中滴加LiHMDS(1M的THF溶液)(1.476mL的

1.0M, 1.476mmol)。搅拌该反应混合物, 允许缓慢地在90mins内达到环境温度, 在此搅拌18小时。再将该反应体系冷却至-78℃, 向其中滴加LiHMDS (1M的THF溶液) (1.476mL的1.0M, 1.476mmol)。搅拌该反应混合物, 允许缓慢地在90mins内达到环境温度, 在此再搅拌2小时。用水 (5mL) 使反应停止, 分配在水与乙酸乙酯 (3x50mL) 之间。干燥合并的有机层 (Na₂SO₄), 真空浓缩, 得到橙色油状物 (490mg)。通过柱ISCO Companion (ELSD) 色谱法纯化残余物, 用石油醚 (A): 乙酸乙酯 (B) (0-40% (B)), 12g, 21.0min, 30mL/min) 洗脱, 得到 (S)-四氢-2H-异噻唑并[2,3-a]吡嗪-5 (3H)-甲酸叔丁酯1,1-二氧化物, 为灰白色乳膏状固体 (361mg, 97%)。MS (ES+-t-Bu) 221.0

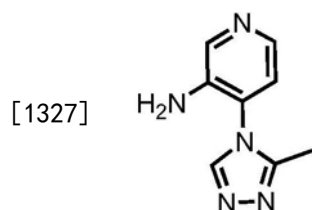
[1322] 步骤3: (S)-六氢-2H-异噻唑并[2,3-a]吡嗪1,1-二氧化物

[1323] 在0℃向 (3aS)-1,1-二氧代-2,3,3a,4,6,7-六氢异噻唑并[2,3-a]吡嗪-5-甲酸叔丁酯 (360mg, 1.303mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液中滴加TFA (1.25mL, 16.22mmol), 搅拌该反应体系, 在45mins内缓慢地温至环境温。真空浓缩该反应混合物, 使残余物吸附在预润湿的 (甲醇/DCM (1:1), 10mL) SCX-2柱 (10g) 上, 用DCM/甲醇 (1:1, 50mL) 冲洗, 然后用2M氨的甲醇溶液 (50mL) 洗脱碱性组分。蒸发碱性洗脱液至干, 得到 (S)-六氢-2H-异噻唑并[2,3-a]吡嗪1,1-二氧化物, 为无色油状物 (192mg, 84%)。

[1324] 步骤4: (S)-5-(3-氨基吡啶-4-基)六氢-2H-异噻唑并[2,3-a]吡嗪1,1-二氧化物

[1325] 遵循制备例N-1。MS (ES+) 269.1

[1326] 制备例N-28: 4-(3-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)吡啶-3-胺



[1328] 步骤1: 3-溴-4-异硫氰酸根合吡啶

[1329] 将3-溴吡啶-4-胺 (5g, 28.90mmol) 混悬于干甲苯 (100mL) 用冰浴冷却。在25mins内滴加硫光气 (6.646g, 4.407mL, 57.80mmol) 在干甲苯 (100mL) 中的溶液中。将得到的橙色/红色混悬液回流搅拌过夜。将红色混悬液冷却至RT, 减压浓缩, 得到深棕色/红色固体。使该物质分配在饱和NaHCO₃与DCM之间。再用DCM (3x50mL) 萃取水层, 用Na₂SO₄干燥合并的有机层, 过滤, 减压浓缩, 得到深红色固体/树脂状物。将该物质混悬于MeOH/DCM, 减压吸附在硅胶上, 通过柱色谱法纯化 (75% EtOAc的己烷溶液, ~300mL硅胶), 得到3-溴-4-异硫氰酸根合吡啶, 为红色油状物, 静置时固化 (3.513g, 57%收率)。MS (ES+) 216.9.

[1330] 步骤2: 2-乙酰基-N-(3-溴吡啶-4-基)肼硫代甲酰胺 (carbothioamide)

[1331] 将3-溴-4-异硫氰酸根合-吡啶 (1g, 4.650mmol) 和乙酰肼 (344.5mg, 4.650mmol) 溶于干1,4-二噁烷 (10mL), 在80℃搅拌0.75hrs。将橙色混悬液冷却至RT。用乙醚稀释粘性混悬液, 通过过滤采集固体, 用乙醚 (3x5mL) 洗涤, 得到2-乙酰基-N-(3-溴吡啶-4-基)肼硫代甲酰胺, 为橙红色-粉红色固体 (1.2187g, 91%收率)。MS (ES-) 288.9.

[1332] 步骤3: 4-(3-溴吡啶-4-基)-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇

[1333] 将2-乙酰基-N-(3-溴吡啶-4-基)肼硫代甲酰胺 (200mg, 0.6917mmol) 溶于碳酸氢钠 (4mL), 在50℃搅拌2hrs, 在100℃搅拌5hrs。然后将该反应混合物在RT静置48h, 然后谨

慎地用稀HCl中和,用10%MeOH的DCM溶液分配。再用10%MeOH的DCM溶液(3x10mL)萃取水层,用Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤,减压浓缩,得到4-(3-溴吡啶-4-基)-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇,为橙色固体(152.6mg)。MS (ES⁺) 272.9.

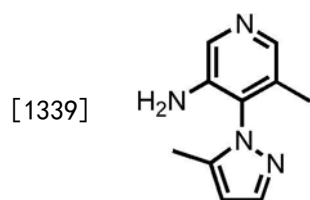
[1334] 步骤4:3-溴-4-(3-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)吡啶

[1335] 将4-(3-溴-4-吡啶基)-5-甲基-1,2,4-三唑-3-硫醇(145mg,0.5348mmol)混悬于干DCM(4mL),用冰浴冷却。缓慢地滴加过氧化氢(133.5μL的30%w/v,1.177mmol)在AcOH(1.5mL)中的溶液,将得到的混合物在RT搅拌2hrs。用冰浴冷却该反应混合物,通过缓慢添加2M NaOH猝灭,用DCM分配。再用DCM(3x10mL)萃取水层,用Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤,减压浓缩,得到黄色树胶状物/固体(112.5mg)。将该物质再溶于MeOH/DCM,减压吸附在硅胶上,通过柱色谱法纯化(7.5%MeOH的DCM溶液,~75mL硅胶),得到3-溴-4-(3-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)吡啶,为乳膏状固体(82.3mg,64%收率)。MS (ES⁺) 240.9.

[1336] 步骤5:4-(3-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)吡啶-3-胺

[1337] 使用与制备例N-14步骤3a类似的方法。

[1338] 制备例N-29:5-甲基-4-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-胺



[1340] 步骤1:3-溴-4-胍基-5-硝基吡啶

[1341] 将3-溴-4-氯-5-硝基-吡啶(500mg,2.106mmol)、水合肼(158.1mg,153.6μL,3.159mmol)在乙醇(5.000mL)中的溶液在RT搅拌1h。过滤淡黄色沉淀,用甲醇洗涤,真空干燥,得到3-溴-4-胍基-5-硝基吡啶(390mg,79.5%)。MS (ES⁻) 232.8.

[1342] 步骤2:3-溴-4-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-硝基吡啶

[1343] 将2-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)乙醛(320mg,2.459mmol)和(3-溴-5-硝基-4-吡啶基)肼(286.4mg,1.229mmol)在乙醇(2.864mL)中回流加热过夜。真空浓缩该反应混合物,使残余物分配在DCM与饱和碳酸氢钠水溶液之间。用MgSO₄干燥合并的有机萃取物,真空浓缩,得到3-溴-4-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-硝基吡啶,为黄色油状物(200mg,85%)。MS (ES⁺) 284.9.

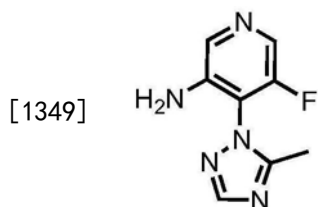
[1344] 步骤3:3-甲基-4-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-硝基吡啶

[1345] 在氮气气氛中向烘干的烧瓶中加入3-溴-4-(5-甲基吡唑-1-基)-5-硝基-吡啶(200mg,0.6005mmol)、Pd₂dba₃(8.249mg,0.009008mmol)和X-Phos(8.590mg,0.01802mmol)。加入无水THF(1.700mL),然后加入1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷;三甲基alumine(153mg,0.6005mmol)。将该反应体系回流加热2小时,然后冷却至环境温度,然后通过添加水猝灭。用EtOAc(x 3)萃取该混合物,用盐水洗涤合并的有机萃取物,干燥(MgSO₄),真空浓缩,得到3-甲基-4-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-硝基吡啶和4-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-硝基吡啶的3/1混合物,不经进一步纯化用于下一步(140mg产物,分离为混合物)。MS (ES⁺) 219.0.

[1346] 步骤4:5-甲基-4-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-胺

[1347] 根据制备例N-1步骤2进行还原。MS (ES⁺) 189.0.

[1348] 制备例N-30:5-氟-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-胺



[1350] 步骤1:3-溴-5-氟-4-肼基吡啶

[1351] 将在环己醇中的3-溴-4-氯-5-氟-吡啶 (500mg, 2.376mmol)、肼 (761.4mg, 745.7μL, 23.76mmol)、Na₂CO₃ (503.7mg, 4.752mmol) 在100℃加热过夜。用C盐过滤该反应混合物, 上SCX柱, 用DCM/MeOH混合物洗涤, 用2M NH₃的MeOH溶液洗脱。真空浓缩滤液, 将3-溴-5-氟-4-肼基吡啶和3-溴-4-氯-5-肼基吡啶的3/1混合物不经进一步纯化用于下一步。MS (ES+) 205.9.

[1352] 步骤2:3-溴-5-氟-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶

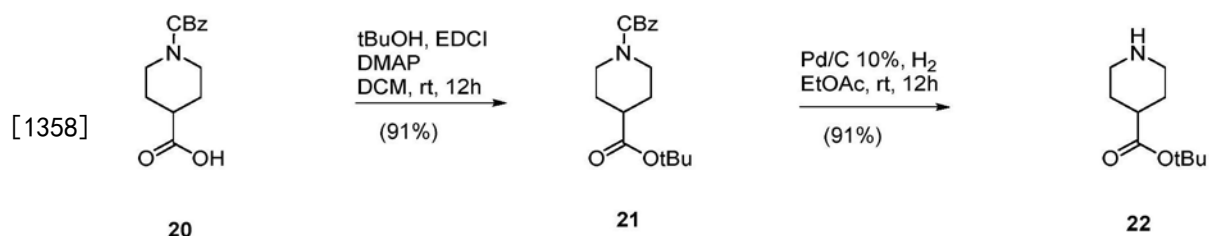
[1353] 可在二噁烷中的乙酰胺 (136.7mg, 2.315mmol)、1,1-二甲氧基-N,N-二甲基-甲胺 (382.0mg, 425.9μL, 3.206mmol) 在45-50℃在150mm Hg真空中加热2h。真空浓缩该反应混合物。向残余物中加入 (3-溴-5-氟-4-吡啶基) 肼 (367mg, 1.781mmol) 和二噁烷-乙酸 (1/1), 将该混合物在130℃加热1h, 然后在160℃加热2h。在RT, 使残余物上SCX柱, 用MeOH/DCM混合物洗脱。真空浓缩滤液, 得到纯3-溴-5-氟-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基) 吡啶, 为深色油状物。MS (ES+) 257.0.

[1354] 步骤3:5-氟-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-胺

[1355] 根据与制备例N-14步骤3类似的方法进行氨基化反应。MS (ES+) 194.0.

[1356] 制备例N-31:哌啶-4-甲酸叔丁酯

[1357] 方案8



[1359] 步骤1:哌啶-1,4-二甲酸O1-苄基O4-叔丁酯21

[1360] 在5L梨形烧瓶中加入在DCM (500.0mL) 中的1-苄氧基羰基哌啶-4-甲酸20 (200g, 759.6mmol), 然后再加入DCM (2.000L)、叔丁醇 (140.8g, 181.7mL, 1.899mol) 和DMAP (46.40g, 379.8mmol)。用冰/盐/水浴冷却该混合物 (内部-3.4℃)。在15mins内逐步加入3-(乙基氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺 (盐酸(1)) (145.6g, 759.6mmol), 用DCM (500.0mL) 冲洗加液漏斗。在冰浴上将混合物搅拌约2h。然后除去冰浴 (内部3℃), 温至室温过夜。用5%柠檬酸 (2x500mL)、然后用饱和NaHCO₃ (500mL)、水 (500mL) 洗涤混合物, 用MgSO₄ 干燥有机层, 然后过滤, 真空浓缩, 得到产物21, 为粘性淡黄色油状物, 静置时变成白色固体 (246.1g, 101%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.40-7.31 (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 3.90 (dt, 2H), 2.93 (br s, 2H), 2.43 (tt, 1H), 1.80-1.76 (m, 2H) 和1.45-1.37 (m, 11H)。

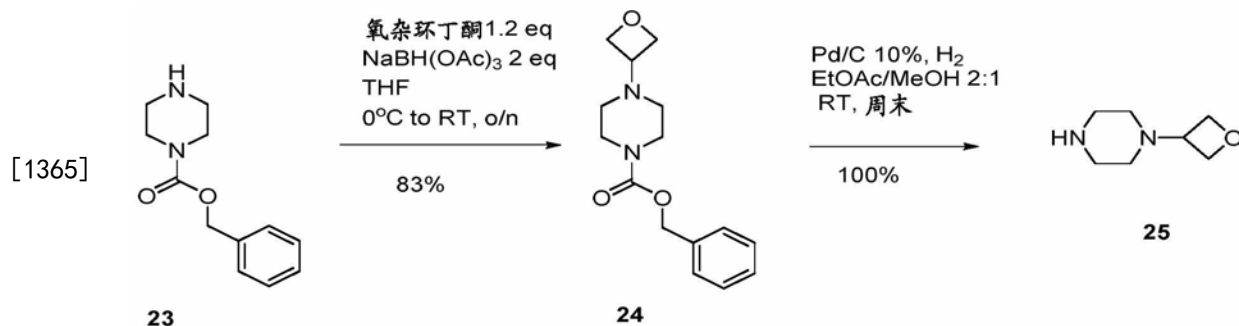
[1361] 步骤2:哌啶-4-甲酸叔丁酯22

[1362] 在氮气气氛中向3L florentine中加入披Pd C湿Degussa (10%Pd, 50%WATER)

(8.120g, 76.30mmol), 然后加入EtOAc (1.706L)。通过N₂/真空循环(3x)给该混合物脱气, 然后加入哌啶-1,4-二甲酸O¹-苄基O⁴-叔丁酯21 (243.7g, 763.0mmol) 在EtOAc (243.7mL) 中的溶液。将混合物在氢气气氛中搅拌过夜。充满氢气, 将混合物再搅拌3.5h。加入甲醇(60mL)以辅助沉淀溶解, 然后通过C盐过滤, 用甲醇充分洗涤。真空浓缩滤液。得到棕色油状物与白色固体的带有适度混悬液138.6g。通过过滤除去固体, 用少量EtOAc洗涤。真空浓缩滤液, 得到期望的产物, 为浅棕色油状物(129g, 91%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2.88 (dt, 2H), 2.44 (td, 2H), 2.23 (tt, 1H), 1.69-1.64 (m, 2H) 和 1.41-1.33 (m, 11H)。

[1363] 制备例N-32:1-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪

[1364] 方案9



[1366] 步骤1:4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-甲酸苄酯24

[1367] 将哌嗪-1-甲酸苄酯23 (27.3mL, 142.2mmol) 溶于干THF (313.1mL), 加入氧杂环丁烷-3-酮 (12.29g, 10.93mL, 170.6mmol)。用冰浴冷却得到的溶液。在30mins内逐步加入NaBH(OAc)₃ (59.99g, 284.4mmol)。具体约四分之一。从冰浴中取出混合物, 温至室温, 然后在30mins内逐步持续添加NaBH(OAc)₃。在添加完成时, 观察到22°C缓慢地放热至32°C, 由此随后用冰浴冷却该混合物, 直到达到内部为22°C。除去冰浴, 该反应混合物的内部温度稳定在22°C。将该混合物在室温搅拌过夜。

[1368] 通过添加2M碳酸钠溶液(约150mL) (pH=8) 使得到的白色混悬液猝灭, 减压浓缩以除去THF。然后用EtOAc (3x250mL) 萃取产物。合并有机层, 用MgSO₄干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到产物24, 为白色固体 (32.7g 83%收率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.39-7.30 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 4.52 (t, 2H), 4.42 (t, 2H), 3.43-3.39 (m, 5H) 和 2.22 (t, 4H)。MS (ES⁺) 276.8。

[1369] 步骤2:1-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪25

[1370] 在氮气气氛中在1L florentine中加入Pd(OH)₂ (1.661g, 2.366mmol)。加入MeOH (130.8mL) 和EtOAc (261.6mL), 通过真空/氮气循环(3x)给该混合物脱气。然后加入4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-甲酸苄酯24 (32.7g, 118.3mmol), 将该混合物在氢气气氛中搅拌一个周末。通过C盐垫过滤混合物, 用EtOAc、然后用甲醇充分洗涤。真空浓缩滤液, 得到产物25, 为橙色油状物 (8.1g, 定量收率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 4.51 (t, 2H), 4.41 (t, 2H), 3.36-3.30 (掩蔽的信号, 1H), 2.69 (t, 4H) 和 2.14 (br s, 4H)。

[1371] 使用与实施例1或实施例3a-3e类似的方法成功地制备了如下化合物:

[1372] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-4);

[1373] 2-氨基-N-(5-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-5);

- [1374] 2-氨基-N-(5-氯-4-(8-甲基六氢-1H-吡嗪并[1,2-a]吡嗪-2(6H)-基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-6)；
- [1375] N-(4-(1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-7)；
- [1376] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(2-(甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-8)；
- [1377] 2-氨基-N-(4-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-9)；
- [1378] (R)-2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(四氢呋喃-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-10)；
- [1379] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-11)；
- [1380] (S)-2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(四氢呋喃-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-12)；
- [1381] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-13)；
- [1382] 2-氨基-6-氯-N-(5-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-14)；
- [1383] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-15)；
- [1384] 2-氨基-6-氟-N-(5-甲基-4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-16)；
- [1385] 2-氨基-N-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-17)；
- [1386] N-(4-(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-18)；
- [1387] (R,S)-2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(四氢呋喃-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-19)；
- [1388] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-20)；
- [1389] (S)-2-氨基-6-氟-N-(4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-21)；
- [1390] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-22)；
- [1391] (R)-2-氨基-6-氟-N-(4-(2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-23)；
- [1392] (S)-2-氨基-6-氟-N-(4-(2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-24)；
- [1393] 2-氨基-6-氯-N-(4-(4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并

[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-25)；

[1394] N-(4-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-26)；

[1395] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-27)；

[1396] 2-氨基-6-氟-N-(4-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-28)；

[1397] N-(4-(1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)-2-氨基-6-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-29)；

[1398] 2-氨基-6-氟-N-(4-(2-甲基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-30)；

[1399] 2-氨基-6-氟-N-(4-(5-(氧杂环丁烷-3-基)-2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚-2-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-31)；

[1400] 2-氨基-N-(5-环丙基-4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-32)；

[1401] 2-氨基-N-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-33)；

[1402] 2-氨基-N-(4-(4-(叔丁基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-34)；

[1403] 2-氨基-6-氯-N-(4-((3S,4S)-4-(二甲基氨基)-3-羟基哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-35)；

[1404] 2-氨基-6-氯-N-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-4-羟基哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-36)；

[1405] 2-氨基-6-氯-N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-37)；

[1406] 2-氨基-6-氯-N-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-39)；

[1407] 2-氨基-6-氯-N-(4-(3-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-40)；

[1408] 2-氨基-6-氯-N-(5-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-41)；

[1409] 2-氨基-6-氯-N-(4-(3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-42)；

[1410] 2-氨基-6-氯-N-(4-(4-甲基-1,4-二氮杂庚环-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-43)；

[1411] 2-氨基-6-氯-N-(4-(5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-44)；

[1412] 2-氨基-6-氯-N-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-45)；

- [1413] 2-氨基-6-氯-N-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-46) ;
- [1414] 2-氨基-6-氯-N-(4-(3-(甲氧基甲基)-4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-47) ;
- [1415] 2-氨基-6-氯-N-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-48) ;
- [1416] 2-氨基-6-氯-N-(4-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-49) ;
- [1417] 2-氨基-N-(6-氨基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-50) ;
- [1418] 2-氨基-6-氯-N-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-51) ;
- [1419] 2-氨基-6-氯-N-(6-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-52) ;
- [1420] 2-氨基-6-氯-N-(4-(3,3,4-三甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-53) ;
- [1421] 2-氨基-6-氯-N-(4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-54) ;
- [1422] 2-氨基-N-(4-(3-氨基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-55) ;
- [1423] N-(4-(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)吡啶-3-基)-2-氨基-6-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-56) ;
- [1424] 2-氨基-6-氯-N-(5-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-57) ;
- [1425] 2-氨基-6-氯-N-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-58) ;
- [1426] 2-氨基-6-氯-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-59) ;
- [1427] 2-氨基-6-氯-N-(4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-60) ;
- [1428] 2-氨基-6-氯-N-(4-(8-甲基六氢-1H-吡嗪并[1,2-a]吡嗪-2(6H)-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-61) ;
- [1429] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-62) ;
- [1430] 2-氨基-6-氯-N-(4-(3-(羟基甲基)-4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-63) ;
- [1431] 2-氨基-6-氯-N-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-64) ;
- [1432] (R)-2-氨基-6-氯-N-(4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)吡啶-3-基)吡唑并

- [1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-65) ;
- [1433] 2-氨基-6-氯-N-(4-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-66) ;
- [1434] 2-氨基-6-氯-N-(4-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-67) ;
- [1435] 2-氨基-6-氯-N-(4-(1-氧化硫代吗啉代)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-68) ;
- [1436] 2-氨基-6-氯-N-(4-(4-(2-羟基丙-2-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-69) ;
- [1437] 2-氨基-6-氯-N-(4-(3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-70) ;
- [1438] (S)-2-氨基-6-氯-N-(4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-71) ;
- [1439] 2-氨基-6-氯-N-(4-(2,4-二甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-72) ;
- [1440] 2-氨基-6-氯-N-(4-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-73) ;
- [1441] 甲基-1-(3-(2-氨基-6-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰氨基)吡啶-4-基)哌啶-4-甲酸酯(化合物I-N-74) ;
- [1442] 2-氨基-6-氯-N-(4-(5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-75) ;
- [1443] 2-氨基-6-(2-氰基丙-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-76) ;
- [1444] 2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(4-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-77) ;
- [1445] 2-氨基-6-(1-氰基乙基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-78) ;
- [1446] 2-氨基-N-(4-(氮杂庚环-1-基)吡啶-3-基)-6-(氰基甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-79) ;
- [1447] 2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(5-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-80) ;
- [1448] 2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(4-吗啉代吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-81) ;
- [1449] 2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-82) ;
- [1450] 2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(4-(4-羟基哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-83) ;
- [1451] 2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(4-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-84) ;

- [1452] 2-氨基-N-(5-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-85) ;
- [1453] 2-氨基-N-(5-(二氟甲基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-111)
- [1454] 2-氨基-6-氟-N-(4-(5-(氧杂环丁烷-3-基)-2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚-2-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-112) ;
- [1455] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(8-甲基六氢-1H-吡嗪并[1,2-a]吡嗪-2(6H)-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-114) ;
- [1456] (S)-2-氨基-6-氟-N-(4-(六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-115) ;
- [1457] (R)-2-氨基-6-氟-N-(4-(六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-116) ;
- [1458] 2-氨基-6-氯-N-(5-氟-4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-117) ;
- [1459] (S)-2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(四氢呋喃-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-125) ;
- [1460] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-127) ;
- [1461] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(奎宁环-3-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-130) ;
- [1462] 2-氨基-6-氟-N-(4-(1-甲基-9-氧杂-1,4-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-133) ;
- [1463] (R)-2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-135) ;
- [1464] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-136) ;
- [1465] (S)-2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-137) ;
- [1466] 2-氨基-6-(2-氰基丙-2-基)-N-(5-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-138) ;
- [1467] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-139) ;
- [1468] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-140) ;
- [1469] 2-氨基-6-氟-N-(4-吗啉代吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-141) ;
- [1470] 2-氨基-6-(2-氰基丙-2-基)-N-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-142) ;

- [1471] 2-氨基-6-(1-氰基乙基)-N-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-143)；
- [1472] 2-氨基-6-(1-氰基乙基)-N-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-144)；
- [1473] 2-氨基-6-(2-氰基丙-2-基)-N-(5-氟-4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-145)；
- [1474] 2-氨基-N-(4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-146)；
- [1475] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-147)；
- [1476] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)氨磺酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-148)；
- [1477] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(吗啉代甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-149)；
- [1478] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-150)；
- [1479] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-151)；
- [1480] 2-氨基-6-氟-N-(4-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-152)；
- [1481] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(吗啉代磺酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-155)；
- [1482] 2-氨基-6-氟-N-(4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-161)；
- [1483] 2-氨基-6-氟-N-(4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-162)；
- [1484] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-163)；
- [1485] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-165)；
- [1486] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-166)；
- [1487] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-167)；
- [1488] 2-氨基-N-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-169)；
- [1489] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(吗啉代磺酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-170)；
- [1490] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-((4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡

啉-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-171)；

[1491] 2-氨基-6-(1-氰基环丙基)-N-(5-氟-4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-180)；

[1492] (R)-2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-182)；

[1493] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-183)；

[1494] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(噻唑-2-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-184)；

[1495] (R)-2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-186)；

[1496] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙酰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-187)；

[1497] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-吗啉代哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-189)；

[1498] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-190)；

[1499] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-191)；

[1500] 2-氨基-6-(1-氰基环丙基)-N-(5-氟-4-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-192)；

[1501] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-((4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-193)；

[1502] N-(4-(4-(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基磺酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-196)；

[1503] 2-氨基-N-(4-(4-((3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-197)；

[1504] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基磺酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-200)；

[1505] 2-氨基-N-(4-(2-环丙基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-202)；

[1506] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-((2-甲氧基乙基)磺酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-208)；

[1507] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-209)；

[1508] 2-氨基-N-(4-(1,1-二氧化硫代吗啉代)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-210)；

[1509] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-212)；

- [1510] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-213) ;
- [1511] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-((甲基磺酰基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-215) ;
- [1512] 2-氨基-6-氟-N-(4-(3-甲基-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-216) ;
- [1513] (S)-2-氨基-6-氟-N-(4-(6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-217) ;
- [1514] 2-氨基-N-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-218) ;
- [1515] 2-氨基-6-氟-N-(4-(2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-219) ;
- [1516] 2-氨基-N-(4-(2,2-二甲基吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-220) ;
- [1517] 2-氨基-6-氟-N-(4-(3-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-221) ;
- [1518] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-222) ;
- [1519] 2-氨基-6-氟-N-(4-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-223) ;
- [1520] 2-氨基-6-氟-N-(4-((3aR,7aR)-2-甲基-3-氧代六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H)-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-224) ;
- [1521] 2-氨基-6-氟-N-(4-(3-甲基-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-225) ;
- [1522] N-(4-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-226) ;
- [1523] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(3-甲基-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-229) ;
- [1524] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-230) ;
- [1525] 2-氨基-6-氟-N-(4-(2-甲基-3-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-231) ;
- [1526] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-232) ;
- [1527] 2-氨基-6-氟-N-(4-(8-甲基-9-氧代六氢-1H-吡嗪并[1,2-a]吡嗪-2(6H)-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-233) ;
- [1528] 4-(3-(2-氨基-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰氨基)吡啶-4-基)-N,N-二甲基吗啉-2-甲酰胺(化合物I-N-234) ;
- [1529] 2-氨基-6-氟-N-(4-(1-甲基-2-氧代-1,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡啶-3-基)吡

唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-235) ;

[1530] 2-氨基-6-氟-N-(4-(2-甲基-3-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-236) ;

[1531] 2-氨基-6-氟-N-(4-(3-氧代四氢-1H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7(3H)-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-238) ;

[1532] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-239) ;

[1533] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(8-甲基-9-氧代六氢-1H-吡嗪并[1,2-a]吡嗪-2(6H)-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-240) ;

[1534] N-(4-(4-(1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-241) ;

[1535] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-242) ;

[1536] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-甲基-4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-243) ;

[1537] 2-氨基-6-氟-N-(4-(6-氧代六氢-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2(6H)-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-244) ;

[1538] 2-氨基-6-氟-N-(4-(8-异丙基-9-氧代六氢-1H-吡嗪并[1,2-a]吡嗪-2(6H)-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-245) ;

[1539] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-246) ;

[1540] (S)-2-氨基-N-(4-(1,1-二氧化四氢-2H-异噻唑并[2,3-a]吡嗪-5(3H)-基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-247) ;

[1541] (S)-2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(3-氧代四氢-1H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7(3H)-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-248) ;

[1542] 2-氨基-N-(4-(1,1-二氧化硫代吗啉代)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-250) ;

[1543] 2-氨基-N-(4-(2,2-二甲基-1,1-二氧化硫代吗啉代)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-252) ;

[1544] N-(4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-253) ;

[1545] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-256) ;

[1546] (R)-2-氨基-6-氟-N-(4-(6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-258) ;

[1547] 2-氨基-6-氟-N-(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-259) ;

[1548] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡

唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-260)；

[1549] 2-氨基-6-氟-N-(4-(3-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-263)；

[1550] 2-氨基-N-(4-(氮杂庚环-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-264)；

[1551] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-265)；

[1552] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-266)；

[1553] 2-氨基-N-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-267)；

[1554] N-(4-(4-(1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-268)；

[1555] 2-氨基-N-(4-(4,5-二甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-269)；

[1556] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-270)；

[1557] 2-氨基-N-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-271)；

[1558] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-272)；

[1559] N-(4-(4-(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基磺酰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-273)；

[1560] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(6-氧代六氢-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2(6H)-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-277)；

[1561] (S)-2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(6-氧代六氢-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2(6H)-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-279)；

[1562] (R)-2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(6-氧代六氢-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2(6H)-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-280)；

[1563] 2-氨基-N-(5-氯-4-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-281)；

[1564] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-282)；

[1565] 2-氨基-6-氟-N-(4-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-283)；

[1566] 2-氨基-N-(5-氯-4-(3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-284)；

[1567] (R)-2-氨基-N-(5-氯-4-(3-氰基吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]

嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-285)；

[1568] 2-氨基-N-(5-氯-4-(5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-3-基)-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-286)；

[1569] 2-氨基-N-(5-氯-4-(3-(甲基磺酰基)吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-287)；

[1570] N-(4-(4-(1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-288)

[1571] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-289)；

[1572] 2-氨基-N-(4-(3-(二甲基氨基甲酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-290)；

[1573] 2-氨基-6-氟-N-(5'-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-3'-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-82)；

[1574] 2-氨基-6-氟-N-(4-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-83)；

[1575] 2-氨基-N-(4-环丙基-5-甲氧基吡啶-3-基)-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-84)；

[1576] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-1)；

[1577] 2-氨基-N-(4-(4-(二甲基氨基甲酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-2)；

[1578] 2-氨基-N-(5-氯-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-3)；

[1579] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-4)；

[1580] 2-氨基-6-氯-N-(5-氟-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-5)；

[1581] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(4-甲基-1,4-二azepane-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-6)；

[1582] N-(4-(4-(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-4-羰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-7)；

[1583] 2-氨基-N-(4-(4-(4-环丙基哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-13)；

[1584] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(3,3,4-三甲基哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-15)；

[1585] 2-氨基-N-(4-(4-氰基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-25)；

[1586] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-54)；

[1587] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(5-甲基-2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚烷-2-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-65);且

[1588] N-(4-(4-(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-4-羰基)哌啶-1-基)-5-氯吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-66)。

[1589] 根据与实施例2中所述的程序所述的方法类似的方法制备了下面的化合物:

[1590] 2-氨基-N-(4-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-86);

[1591] 2-氨基-6-氯-N-(4-(4-(甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-87);

[1592] 2-氨基-6-氯-N-(4-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-88);

[1593] 2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(4-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-89);

[1594] 2-氨基-N-(4-(2-(氨基甲基)吗啉代)吡啶-3-基)-6-(氰基甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-90);

[1595] 2-氨基-N-(4-(4-(氨基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-91);

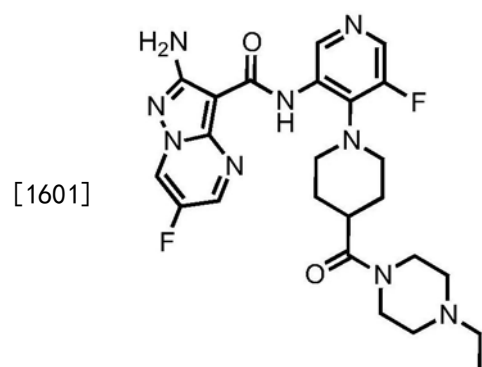
[1596] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-118);

[1597] 2-氨基-N-(5-氯-4-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-126);

[1598] 2-氨基-6-氟-N-(6-(甲基氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-129);且

[1599] N-(4-(2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-255)。

[1600] 实施例4:2-氨基-N-(4-(4-(4-乙基哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-9)



[1602] 步骤1:1-(3-(2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰氨基)-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-甲酸(化合物I-N-92)

[1603] 将根据与实施例1中所述的方法类似的方法制备的1-(3-(2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰氨基)吡啶-4-基)哌啶-4-甲酸叔丁酯溶于DCM(5mL)。添加TFA(1mL,

12.98mmol) 并在RT搅拌混合物5hr。浓缩反应混合物以得到1-(3-(2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰氨基)-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-甲酸,为米色固体,未经进一步纯化,将其用于下一步骤中。MS (ES+) 418.1。

[1604] 步骤2:2-氨基-N-(4-(4-(4-乙基哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1605] 在室温搅拌1-(3-(2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰氨基)吡啶-4-基)哌啶-4-甲酸(三氟乙酸(2))(30mg,)、(苯并三唑-1-基氧基-二甲基氨基-亚甲基)-二甲基-铵(四氟化硼离子(1))(46.17mg,0.1438mmol)和TEA(33.07mg,45.55μL,0.3268mmol)在DMF中的混合物5分钟,接着添加1-乙基哌嗪(13.68mg,0.1198mmol)。在室温搅拌混合物1小时。将混合物过滤并通过fractionlynx直接纯化,得到2-氨基-N-(4-(4-(4-乙基哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺。收率38%MS (ES+) 514.0。

[1606] 使用与实施例4类似的方法成功地制备了下面的化合物:

[1607] 2-氨基-N-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-8);

[1608] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-10);

[1609] (R)-2-氨基-N-(4-(4-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-11);

[1610] N-(4-(4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-14);

[1611] 2-氨基-N-(4-(4-((3-(二甲基氨基)丙基)(甲基)氨基甲酰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-16);

[1612] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(5-甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-18);

[1613] 2-氨基-N-(4-(4-(叔丁基氨基甲酰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-19);

[1614] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基甲酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-20);

[1615] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-21);

[1616] 2-氨基-N-(4-(4-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-22);

[1617] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-23);

[1618] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氨基甲酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-24);

[1619] 2-氨基-N-(4-(4-((3-(二甲基氨基)丙基)氨基甲酰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-26);

[1620] 2-氨基-N-(4-(4-(二甲基氨基甲酰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡唑并

[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-29)；

[1621] 2-氨基-N-(4-(4-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基甲酰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-30)；

[1622] 2-氨基-N-(4-(4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基甲酰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-31)；

[1623] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-32)；

[1624] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(甲基氨基甲酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-33)；

[1625] 2-氨基-N-(4-(4-(4-环丁基哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-35)；

[1626] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(吗啉-4-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-36)；

[1627] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(氧杂环丁烷-3-基氨基甲酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-37)；

[1628] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(4-甲基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-38)；

[1629] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基甲酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-40)；

[1630] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-41)；

[1631] 2-氨基-N-(4-(4-((2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)氨基甲酰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-42)；

[1632] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(3-(吡咯烷-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-43)；

[1633] N-(4-(4-(1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-4-羰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-46)；

[1634] (S)-2-氨基-N-(4-(4-(3,4-二甲基哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-47)；

[1635] N-(4-(4-([1,3'-二氮杂环丁烷]-1'-羰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-49)；

[1636] (R)-2-氨基-N-(4-(4-(3,4-二甲基哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-50)；

[1637] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-52)；

[1638] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-53)；

[1639] 2-氨基-6-氟-N-(5-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-55)；

- [1640] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(3-(哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-57)；
- [1641] (S)-N-(4-(4-([1,3'-二吡咯烷]-1'-羰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-58)；
- [1642] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-59)；
- [1643] N-(4-(4-([1,4'-二哌啶]-1'-羰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-60)；
- [1644] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-63)；
- [1645] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(3-(哌啶-1-基)吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-64)；
- [1646] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-67)；
- [1647] 2-氨基-N-(4-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-68)；
- [1648] N-(4-(4-(1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-4-羰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-69)；
- [1649] N-(4-(4-((5S)-1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-4-羰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-70)；
- [1650] N-(4-(4-((5R)-1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-4-羰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-71)；
- [1651] N-(4-(4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-72)；
- [1652] 2-氨基-N-(4-(4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-73)；
- [1653] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-74)；
- [1654] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-75)；
- [1655] 2-氨基-N-(4-(4-(3-氰基氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-76)；
- [1656] 2-氨基-N-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-77)；
- [1657] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-78)；
- [1658] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-79)；
- [1659] 2-氨基-N-(4-(4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡

唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-80)；

[1660] 2-氨基-N-(4-(4-(3-氰基氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-81)；

[1661] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-82)；

[1662] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-83)；

[1663] N-(4-(4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-84)；

[1664] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(吗啉-4-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-85)；

[1665] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(3-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-86)；

[1666] N-(4-(4-(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-4-羰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-87)；

[1667] N-(4-(4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-88)；

[1668] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(3-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-89)；

[1669] N-(4-(4-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-90)；

[1670] 2-氨基-N-(4-(4-(3-乙氧基氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-91)；

[1671] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-92)；

[1672] (R)-2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(3-甲氧基吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-93)；

[1673] (S)-2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(3-甲氧基吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-94)；

[1674] 4-(1-(3-(2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰氨基)-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-羰基)-1-甲基哌嗪1-氧化物(化合物I-G-95)；

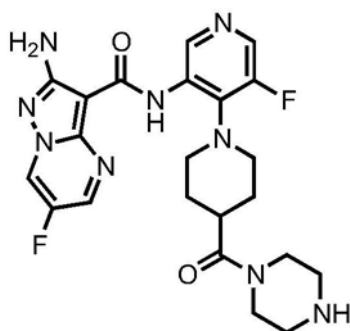
[1675] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(4-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-96)；

[1676] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-98)；且

[1677] (S)-2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(3-甲氧基吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-99)。

[1678] 实施例5:2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-12)

[1679]



[1680] 将使用与实施例4类似的方法制备的4-(1-(3-(2-氨基-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰氨基)-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯溶于DCM(5mL)/TFA(1mL, 12.98mmol)的混合物中,并在RT搅拌90分钟,然后真空浓缩。通过fractionlynx纯化残余物。冻干清洁的级分,得到2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺。MS(ES⁺) 486.2.

[1681] 使用与实施例5类似的方法成功地制备了下面的化合物:

[1682] 2-氨基-N-(4-(4-(3,3-二甲基哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-27);

[1683] N-(4-(4-(4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-羰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-28);

[1684] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-34);

[1685] N-(4-(4-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-44);

[1686] (R)-2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(3-甲基哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-45);

[1687] 2-氨基-N-(5-氯-4-(4-(哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-48);

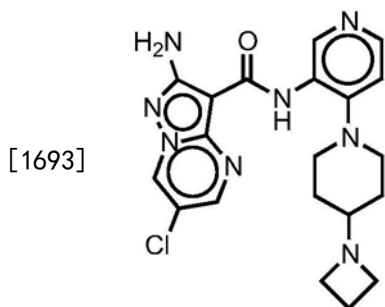
[1688] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-51);

[1689] 2-氨基-6-氟-N-(5-甲基-4-(4-(哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-56);

[1690] (S)-2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(3-甲基哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-61);且

[1691] N-(4-(4-(2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚烷-2-羰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-G-62)。

[1692] 实施例6:2-氨基-N-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-氯吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-93)



[1694] 步骤1: 2-氨基-6-氯-N-(4-(4-氧代哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1695] 向2-氨基-6-氯-N-[4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-吡啶基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(根据与实施例1类似的方法制备)(420mg, 0.9771mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中加入HCl(4.886mL, 2M, 9.771mmol)。在室温将得到的混合物搅拌过夜。将得到的反应混合物用水(100mL)稀释, 用2.5N氢氧化钠水溶液使其变成碱性并用二氯甲烷(100mL)萃取三次。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到2-氨基-6-氯-N-(4-(4-氧代哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺, 为淡黄色固体, 未经进一步纯化使用它。MS (ES+) 386.1.

[1696] 步骤2: 2-氨基-N-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1697] 用Dean-Stark装置将2-氨基-6-氯-N-[4-(4-氧代-1-哌啶基)-3-吡啶基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(50mg, 0.1296mmol)、氮杂环丁烷(盐酸(1))(12.12mg, 0.1296mmol)和甲酸铵(8.172mg, 0.1296mmol)在甲苯中的溶液中回流加热1h。将反应冷却至室温并蒸发。将得到的黄色固体溶于DMSO并通过fractionlynx纯化, 得到2-氨基-N-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺, 为白色固体。(27mg, 31%)。MS (ES+) 427.2.

[1698] 使用与实施例6类似的方法成功地制备了下面的化合物:

[1699] 2-氨基-6-氯-N-(4-(4-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-94);

[1700] 2-氨基-6-氯-N-(4-(4-(3-甲氧基吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-95);

[1701] N-(4-(4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2-氨基-6-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-96);

[1702] 2-氨基-6-氯-N-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-97);

[1703] (R)-2-氨基-6-氯-N-(4-(4-(3-氟吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-98);

[1704] N-(4-(4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2-氨基-6-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-99);

[1705] 2-氨基-6-氯-N-(4-(4-(1-氧化硫代吗啉代)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-100);

[1706] 2-氨基-6-氯-N-(4-(4-(5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-101);

[1707] 2-氨基-6-氯-N-(4-(4-(5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-102);

[1708] (S)-2-氨基-6-氯-N-(4-(4-(3-氟吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-103);

[1709] 2-氨基-6-氯-N-(4-(4-吗啉代哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-104);

[1710] 2-氨基-6-氯-N-(4-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-105);

[1711] 2-氨基-6-氯-N-(4-(4-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-106);

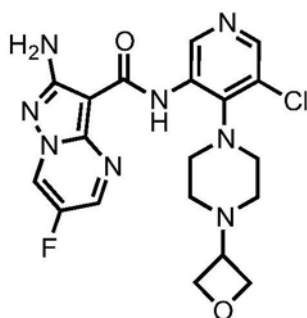
[1712] 2-氨基-6-氯-N-(4-(4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-107);

[1713] 2-氨基-6-氯-N-(4-(4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-108);且

[1714] N-(4-(4-(6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2-氨基-6-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-109)。

[1715] 实施例7:2-氨基-N-(5-氯-4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-110)

[1716]



[1717] 向2-氨基-N-(5-氯-4-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(51mg,0.13mmol)(根据与实施例2类似的方法合成)在THF(4mL)中的溶液中加入氧杂环丁烷-3-酮(14.31mg,11.63μL,0.1986mmol)和三乙酰氧基硼氢化物(钠离子(1))(56.12mg,0.2648mmol),并在室温搅拌混合物4h。将反应混合物分配在NaHCO₃饱和水溶液和乙酸乙酯之间。将有机萃取物用盐水洗涤,用MgSO₄干燥并减压浓缩。通过fractionlynx纯化残余物,得到2-氨基-N-(5-氯-4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺。MS(ES⁺)447.2。

[1718] 根据与实施例7类似的方法合成了下面的化合物:

[1719] 2-氨基-N-(5-氯-4-(8-(氧杂环丁烷-3-基)六氢-1H-吡嗪并[1,2-a]吡嗪-2(6H)-基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-38);

[1720] (R)-2-氨基-N-(5-环丙基-4-(4-(四氢呋喃-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-119);

[1721] (S)-2-氨基-N-(5-环丙基-4-(4-(四氢呋喃-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-120);

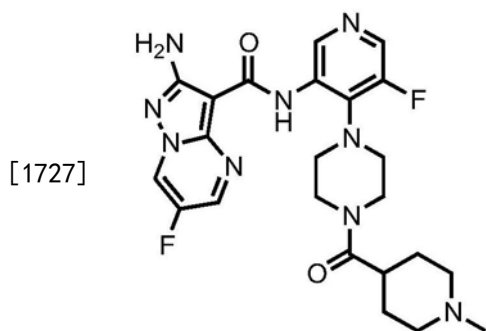
[1722] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-121);

[1723] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(四氢呋喃-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-122);

[1724] 2-氨基-6-氟-N-(5-甲基-4-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-123);且

[1725] 2-氨基-N-(5-氯-4-(4-(四氢呋喃-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-124)。

[1726] 实施例8:2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(1-甲基哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-128)



[1728] 将NMP(0.5mL)中的2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-哌嗪-1-基-3-吡啶基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(79mg,0.2110mmol)(根据与实施例2类似的方法合成)、1-甲基哌啶-4-甲酸(盐酸(1))(37.90mg,0.2110mmol)、TBTU(74.52mg,0.2321mmol)、Et₃N(46.97mg,64.70μL,0.4642mmol)装入微波瓶,将所述管密封并在100℃搅拌过夜。将混合物冷却至RT并装入MeOH预洗涤的SCX柱,用MeOH冲洗并用甲醇氨释放。减压下浓缩氨萃取物,得到110mg棕色油/胶状物,通过Fraction Lynx反相柱色谱法纯化它。将清洁的级分合并并冻干,得到2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(1-甲基哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺。MS(ES⁺) 500.2.

[1729] 根据与实施例8类似的方法合成了下面的化合物:

[1730] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(奎宁环-4-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-134);

[1731] 2-氨基-N-(4-(4-(2-(二甲基氨基)乙酰基)哌嗪-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-153);

[1732] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(1-甲基吡咯烷-3-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-156);

[1733] (S)-2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(1-甲基吡咯烷-2-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-157);

[1734] 2-氨基-N-(4-(4-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙酰基)哌嗪-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-160);

[1735] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(1-甲基哌啶-2-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑

并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-173)；

[1736] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(4-甲基吗啉-2-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-174)；

[1737] (R)-2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(1-甲基吡咯烷-2-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-181)；

[1738] 2-氨基-N-(4-(4-(1-乙基吡咯烷-2-羰基)哌嗪-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-185)；

[1739] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙酰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-187)；

[1740] (S)-2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(1-甲基吡咯烷-2-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-198)；

[1741] (R)-2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(1-甲基吡咯烷-2-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-

[1742] yl)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-199)；

[1743] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(八氢吲哚-2-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-203)；

[1744] 2-氨基-N-(4-(4-(1-乙基哌啶-2-羰基)哌嗪-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-204)；

[1745] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(1-异丙基吡咯烷-2-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-205)；

[1746] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(1-异丙基吡咯烷-3-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-206)；

[1747] 2-氨基-N-(4-(4-(1-乙基吡咯烷-3-羰基)哌嗪-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-207)；

[1748] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-211)；

[1749] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(1-甲基哌啶-2-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-214)；

[1750] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(4-甲基吗啉-3-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-227)；

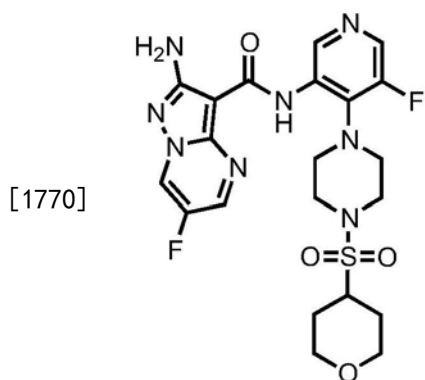
[1751] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-254)；

[1752] N-(4-(2-乙酰基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-251)；

[1753] N-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-254)；

[1754] N-(4-(2-乙酰基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-257)；

[1755] 甲基-4-(3-(2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰氨基)-5-氟吡啶-4-基)哌嗪-1-甲酸酯(化合物I-N-261)；



[1771] 将四氢吡喃-4-磺酰氯 (16.28mg, 0.08815mmol) 加入 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-哌嗪-1-基-3-吡啶基) 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (30mg, 0.08014mmol) (根据与实施例2类似的方法合成) 和 Et₃N (12.16mg, 16.75μL, 0.1202mmol) 在 DMF (0.2mL) 中的混悬液中。通过 fractionlynx HPLC 纯化粗制混合物。将清洁的含水级分合并并冻干, 得到 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基) 磺酰基) 哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺。MS (ES⁺) 523.1。

[1772] 根据与实施例10中所述的程序中所述方法类似的方法合成了下面的化合物:

[1773] 2-氨基-N-(4-(4-(环丙基磺酰基) 哌嗪-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (化合物 I-N-159);

[1774] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-((1-甲基哌啶-4-基) 磺酰基) 哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (化合物 I-N-175);

[1775] 2-氨基-N-(4-(4-(环丙基磺酰基) 哌嗪-1-基) 吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (化合物 I-N-176);

[1776] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基) 磺酰基) 哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (化合物 I-N-177);

[1777] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(甲基磺酰基) 哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (化合物 I-N-178);

[1778] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-((四氢呋喃-3-基) 磺酰基) 哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (化合物 I-N-179);

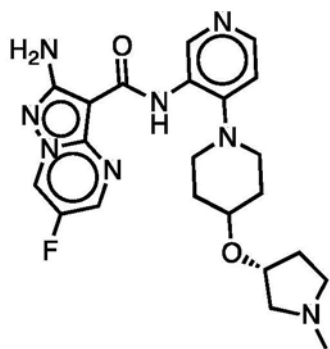
[1779] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-((1-甲基哌啶-4-基) 磺酰基) 哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (化合物 I-N-188);

[1780] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基磺酰基) 哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (化合物 I-N-195); 且

[1781] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(氧杂环丁烷-3-基磺酰基) 哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (化合物 I-N-202)。

[1782] 实施例11: 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基) 磺酰基) 哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (化合物 I-N-131)

[1783]



[1784] 将(R)-2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(吡咯烷-3-基氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(根据与实施例2类似的方法合成)溶解在DCE (5.0mL) 和AcOH (0.050mL) 中。添加甲醛(37%水溶液, 47.46mg, 0.5848mmol) 并在RT搅拌混合物30分钟。分次添加三乙酰氧基硼氢化物(borane) (钠离子(1)) (186mg, 0.8772mmol)。在RT搅拌混合物1小时并通过添加水和甲醇将其淬灭。减压浓缩混合物并通过fractionlynx纯化残余物, 得到2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)磺酰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺。MS (ES+) 455.2.

[1785] 根据与实施例11类似的方法合成了下面的化合物:

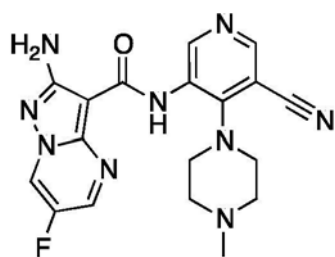
[1786] (R)-2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-132);

[1787] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-154); 且

[1788] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-164)。

[1789] 实施例12: 2-氨基-N-(5-氰基-4-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-113)

[1790]



[1791] 将根据与实施例1类似的方法合成的2-氨基-N-[5-溴-4-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-6-氟-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(80.4mg, 0.1790mmol)、Pd₂(dba)₃ (6.557mg, 0.007160mmol)、氰化锌(18.92mg, 10.23μL, 0.1611mmol) 和xantphos (8.286mg, 0.01432mmol) 的混合物置入密封的微波管中、抽真空并用氮气冲洗。添加溶剂DMF (1.6mL) 并使氮气通过反应鼓泡(用针作为出口和入口) 5分钟。在120℃加热反应1小时。LCMS显示反应接近完全, 因此将其冷却至室温并装上SCX-2筒, 用MeOH然后用NH₃/MeOH洗脱。将碱性级分蒸发并通过fractionlynx纯化和冻干, 得到2-氨基-N-(5-氰基-4-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺, 为白色固体。MS (ES+) 396.2.

[1792] 实施例13: 2-氨基-N-(4-(4-(氮杂环丁烷-3-羰基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-194);

[1793] 在RT将2-氨基-N-[4-[4-(氮杂环丁烷-3-羰基)哌嗪-1-基]-5-氟-3-吡啶基]-6-氟-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(三氟乙酸(2))(20mg,0.02918mmol),(根据实施例9合成)和甲醛(3.552μL of 37%w/v,0.04377mmol)在DMF(1mL)中的溶液搅拌1小时。添加三乙氧基硼氢化物(钠离子(1))(9.277mg,0.04377mmol)并在RT搅拌反应混合物2小时,然后通过添加甲醇将其淬灭。通过fractionlynx HPLC纯化粗制混合物。将含水级分合并并冻干,得到2-氨基-N-(4-(4-(氮杂环丁烷-3-羰基)哌嗪-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(3mg,21%)。MS(ES+) 472.1.

[1794] 实施例14:2-氨基-N-(4-(4-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-N-228)

[1795] 将1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氯乙酮(12.03mg,0.09003mmol)加入2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-哌嗪-1-基-3-吡啶基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(三氟乙酸(3))(50mg,0.06002mmol)(根据与实施例2类似的方法合成)和Et₃N(30.37mg,41.83μL,0.3001mmol)在DMF(2mL)中的溶液。在RT搅拌溶液18小时。

[1796] 通过fractionlynx HPLC纯化粗制混合物。将含水级分合并并冻干,得到2-氨基-N-(4-(4-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(30mg,71%)。MS(ES+) 472.1.

[1797] 化合物分析数据

[1798]

化合物 编号	LCMS ES +	LCMS (Rt 分)	HNMR
I-N-1	413.3	0.58	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.77 (s, 1H), 9.46 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.58 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.60 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 2.98 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.50 (t, J = 3.5 Hz, 4H)。
I-N-2	392.1	0.51	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.94 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 5.3 Hz), 6.77 (s, 3H), 4.14 (s, 2H), 3.14 (dt, J = 12.9, 3.5 Hz, 2H), 2.77 (dd, J = 9.8, 5.2 Hz, 1H), 2.72 (td, J = 11.8, 11.4, 2.8 Hz, 2H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.67 - 1.55 (m, 2H)。
I-N-3	371.2	1.82*	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 2.43 (3H、s), 2.75-2.75 (4H、m), 3.1-3.13 (4H、m), 7.22-7.23 (1H, d), 8.21-8.22 (1H, d), 8.72-8.73 (1H, d), 9.02-9.04 (1H, dd), 9.42 91H, s)。
I-N-4	399.2	2.16*	-----
I-N-5	411.3	2.16*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.82 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.80 (br, 2H), 3.23 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.52 (br, 4H), 2.13 (m, 1H), 1.09 (m, 2H), 0.92 (m, 2H)。
I-N-6	460.2	0.67	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.64 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 3.82 (td, J = 11.5, 2.9 Hz, 1H), 3.53 - 3.43 (m, 1H), 3.04 - 2.88 (m, 5H), 2.90 - 2.74 (m, 3H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.42 - 2.36 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.02 - 1.92 (m, 1H)。

[1799]

I-N-7	339.2	0.51	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.62 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 9.35 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 9.03 (dd, J = 4.4, 2.5 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 2.6, 0.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 1.9, 1.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 1.9, 1.3 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 5.2, 0.6 Hz, 1H)。
I-N-8	396.3	0.55	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 10.04 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.89 (dd, J = 4.4, 2.6 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 6.1, 0.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 2H), 3.05 (dd, J = 8.0, 7.2 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H)。
I-N-9	410.3	0.67	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 10.06 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.93 - 8.87 (m, 1H), 8.64 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 6.2, 0.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.51 - 3.44 (m, 2H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 2.99 (s, 6H)。
I-N-10	427.3	0.59	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.42 (s, 1H), 9.06 - 8.98 (m, 1H), 8.77 - 8.70 (m, 1H), 8.22 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.00 (td, J = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 8.8, 6.8 Hz, 1H), 3.83 (td, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 8.8, 6.5 Hz, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 4H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 1H)。
I-N-11			¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.39 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 9.05 (dd, J = 4.4, 2.6 Hz, 1H), 8.74 - 8.68 (m, 1H), 8.23 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 5.5, 0.5 Hz, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 2H), 3.53 - 3.43 (m, 2H), 3.18 - 3.09 (m, 4H), 2.93 - 2.83 (m, 4H), 2.60 (tt, J = 11.3, 3.8 Hz, 1H), 1.93 (dm, 2H), 1.60 (qd, J = 12.2, 4.5 Hz, 2H)。

[1800]

I-N-12	427.3	0.59	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.42 (s, 1H), 9.06 - 8.98 (m, 1H), 8.77 - 8.70 (m, 1H), 8.22 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.00 (td, J = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 8.8, 6.8 Hz, 1H), 3.83 (td, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 8.8, 6.5 Hz, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 4H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 1H)。
I-N-13	431.0	0.62	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.26 (s, 1H), 9.49 (q, J = 2.3 Hz, 2H), 8.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.60 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.63 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 3.13 (m, 4H), 2.50 (m, 4H)。
I-N-14	405.1	0.7	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.97 (3H, s), 3.21 (2H, m), 3.41 (4H, m), 3.60 (掩蔽的信号), 6.86 (2H, br s), 8.32 (1H, d), 8.83 (1H, m), 9.47 (2H, m) 和 10.00 (2H, m) ppm。
I-N-15	389.0	0.65	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.27 (s, 1H), 9.50 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 3.10 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.59 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.33 (s, 3H)。
I-N-16	427.2	1.87*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.1 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.80, (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.78 (br, 2H), 4.59 (m, 2H), 4.45 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.12 (br, 4H) 2.52 (br, 4H), 2.40 (s, 3H)。
I-N-17	385.2	1.99*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.26-1.28 (3H, m), 3.20-3.40 (4H, masked), 3.60-3.80 (6H, m), 6.80 (2H, s), 7.49-7.51 (1H, d), 8.44-8.45 (1H, d), 9.01-9.02 (1H, dd), 9.42 (1H, s), 9.54-9.55 (1H, dd), 9.65 (1H, s), 9.90-10.05 (1H, br s)。
I-N-18	397.0	1.74*	-----

[1801]

I-N-19			¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d4) δ 9.43 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 9.14 (dd, J = 4.3, 2.5 Hz, 1H), 8.84 (dd, J = 2.6, 0.6 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 6.6, 1.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 11.0, 3.4 Hz, 1H), 4.11 (td, J = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 10.8, 6.1 Hz, 1H), 3.87 - 3.70 (m, 5H), 3.57 - 3.43 (m, 4H), 2.52 - 2.39 (m, 1H), 2.24 (ddd, J = 10.5, 6.2, 2.9 Hz, 1H)。
I-N-20	439.2	2.52*	-----
I-N-21	397.2	2.04*	-----
I-N-22	415.4	0.62	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.61 (2H, t), 2.68 (4H, m), 2.95 (4H, m), 3.26 (3H, s), 3.48 (2H, t), 6.77 (2H, br s), 7.17 (1H, m), 8.22 (1H, d), 8.81 (1H, m), 9.42 (1H, s), 9.48 (1H, dd)和 9.79 (1H, s) ppm.
I-N-23	427.3	0.61	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.33 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.47 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.61 (dt, J = 17.9, 6.5 Hz, 2H), 4.52 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.61 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.86 - 2.73 (m, 2H), 2.71 - 2.59 (m, 1H), 2.41 - 2.27 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 0.83 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。1H 多重峰隐蔽在水峰下。
I-N-24	427.3	0.64	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.33 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.47 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.61 (dt, J = 17.9, 6.5 Hz, 2H), 4.52 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.61 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.88 - 2.73 (m, 2H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.41 - 2.26 (m, 1H), 2.06 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 0.82 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。1H 多重峰隐蔽在水峰下。

[1802]

I-N-25	443.0	0.68	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.60 (s, 1H), 9.49 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.21 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 6.5, 1.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.69 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.59 (s, 4H), 3.01 (s, 4H), 1.54 (s, 3H)。
I-N-26	339.1	0.61	¹ H NMR (500 MHz, 丙酮-d ₆) δ 11.17 (s, 2H), 9.80 (t, J = 0.5 Hz, 1H), 8.99 (dd, J = 4.6, 2.6 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 2.5, 0.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 1.9, 0.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 5.3, 0.5 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 2.5, 1.8 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H)。
I-N-27	407.1	0.69	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.79 (s, 1H), 9.02 (dd, J = 4.4, 2.5 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 1.2, 0.7 Hz, 1H), 8.10 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H)。
I-N-28	353.2	0.55	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.66 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 9.08 (dd, J = 4.4, 2.5 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 2.5, 0.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 5.2, 0.6 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H)。
I-N-29	355.1	0.56	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.63 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 5.3, 0.6 Hz, 1H)。
I-N-30	421.2	0.72	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 10.01 - 9.94 (m, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.03 (dd, J = 4.4, 2.5 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.27 (ddd, J = 2.6, 1.2, 0.5 Hz, 1H), 7.89 (q, J = 1.4 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 5.1, 0.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H)。

[1803]

I-N-31	425.3	0.54	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.45 (dd, J = 4.8, 2.6 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.80 (dd, J = 2.5, 0.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.13 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 4.60 - 4.50 (m, 4H), 3.70 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 3.42 - 3.27 (m, 1H), 3.17 (ddd, J = 12.6, 10.4, 2.7 Hz, 1H), 2.76 (ddd, J = 8.1, 6.6, 4.2 Hz, 1H), 2.66 (ddd, J = 11.0, 4.1, 2.5 Hz, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 1H), 0.61 (td, J = 5.6, 4.2 Hz, 1H), 0.37 (td, J = 6.8, 5.8 Hz, 1H)。
I-N-32	453.3	0.66	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.07 (s, 1H), 9.48 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.59 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.45 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.66 - 3.51 (m, 1H), 3.31 - 3.18 (m, 4H), 2.51 (p, J = 1.9 Hz, 4H), 2.13 (tt, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 1.11 - 1.01 (m, 2H), 0.90 - 0.78 (m, 2H)。
I-N-33	397.2	2.25*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.65 (s, 1H), 9.55 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.80 (br, 2H), 2.90 (br, 8H), 0.87 (m, 2H), 0.80 (m, 2H)。
I-N-34	429.3	0.8	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.81 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 5.3, 0.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 2.93 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.72 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 1.07 (s, 9H)。

[1804]

I-N-35	431.2	0.6	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.65 (s, 1H), 9.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 5.3, 0.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 3.77 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 3.18 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.76 - 2.60 (m, 1H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 1.81 - 1.57 (m, 2H)。
I-N-36	445.2	0.7	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.07 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 5.3, 0.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.02 (td, J = 11.5, 10.3, 3.9 Hz, 2H), 2.87 (dd, J = 11.3, 4.2 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.31 (s, 2H), 2.07 (td, J = 12.5, 4.2 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 12.8 Hz, 2H)。
I-N-37	415.2	0.7	-----
I-N-38	502.2	1.97*	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 10.30 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 3.8, 2.5 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.66 (dt, J = 19.3, 6.5 Hz, 2H), 4.57 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.62 - 3.39 (m, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.65 - 2.44 (m, 2H), 2.28 (s, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.67 (s, 2H)。
I-N-39	415.2	0.75	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.77 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 2.95 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.72 - 2.63 (m, 3H), 1.04 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。

[1805]

I-N-40	415.2	0.72	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.68 (s, 1H), 9.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.34 - 3.19 (m, 1H), 3.09 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.69 - 2.47 (m, 3H), 2.09 (d, J = 5.2 Hz, 6H), 1.99 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.90 - 1.70 (m, 2H), 1.28 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1H)。
I-N-41	421.1	0.75	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.32 (3H, s), 2.60 (4H, m), 3.25 (4H, m), 6.85 (2H, br s), 8.26 (1H, s), 8.59 (1H, m), 9.44 (1H, m), 9.53 (1H, s)和 10.28 (1H, br s) ppm.
I-N-42	414.1	0.65	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.05 - 4.01 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 2H), 2.22 - 2.14 (m, 2H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 1.89 - 1.82 (m, 2H)。
I-N-43	401.1	0.63	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 2H), 3.39 - 3.31 (m, 2H), 2.72 - 2.67 (m, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.93 - 1.85 (m, 2H)。
I-N-44	410.1	0.6	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.15 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 2H), 6.93 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.24 - 4.10 (m, 4H), 3.62 - 3.50 (m, 2H)。
I-N-45	429.2	2.29*	-----

[1806]

I-N-46	459.2	0.8	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.02 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.94 - 2.83 (m, 4H), 2.40 (s, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.84 - 1.73 (m, 2H)。
I-N-47	431.2	0.66	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.71 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 5.4, 0.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.50 (dd, J = 9.9, 4.1 Hz, 1H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 11.0, 2.3 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.07 - 3.00 (m, 1H), 2.89 - 2.77 (m, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.50 - 2.45 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)。
I-N-48	427.2	0.79	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.76 (s, 1H), 9.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 2.94 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.50 - 2.46 (m, 4H), 1.99 (ddtd, J = 11.2, 8.7, 4.5, 2.6 Hz, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 2H), 1.66 (tdd, J = 10.9, 6.0, 2.1 Hz, 2H)。
I-N-49	444.2	0.66	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.74 (s, 1H), 9.46 - 9.36 (m, 2H), 8.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 2.94 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.69 - 2.62 (m, 4H), 2.53 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.38 (dd, J = 7.8, 5.8 Hz, 2H), 2.17 (s, 6H)。
I-N-50	402.1	0.61	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 4H), 2.50 (s, 4H), 2.24 (s, 3H)。

[1807]

I-N-51	401.1	0.71	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.75 (s, 1H), 9.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 2.97 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.64 (d, J = 9.5 Hz, 4H), 2.50 - 2.43 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。
I-N-52	421.0	0.75	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.70 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 3.65 - 3.48 (m, 4H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 3.15 - 3.04 (m, 2H), 2.97 (s, 3H)。
I-N-53	415.2	0.71	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.52 (s, 1H), 9.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 5.4, 0.5 Hz, 1H), 6.84 (s, 2H), 2.88 - 2.81 (m, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.61 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.14 (s, 6H)。
I-N-54	401.2	0.39	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.74 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.11 - 2.99 (m, 2H), 2.90 - 2.75 (m, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 0.99 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
I-N-55	387.1	1.92*	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.27 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 6.3, 0.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.46 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.38 - 3.22 (m, 2H), 3.13 - 3.02 (m, 1H), 2.95 (dd, J = 11.9, 9.7 Hz, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.95 - 1.80 (m, 3H), 1.57 (dtd, J = 12.9, 10.5, 5.0 Hz, 2H)。

[1808]

I-N-56	413.1	0.65	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.59 (ddd, J = 5.8, 3.8, 1.9 Hz, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 2H), 3.74 - 3.67 (m, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 3.50 (ddd, J = 14.3, 11.3, 6.4 Hz, 2H), 2.51 - 2.41 (m, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 2H)。
I-N-57	401.2	0.68	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.30 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.57 (4H, m), 3.09 (4H, m), 6.83 (2H, br s), 8.05 (1H, s), 8.60 (1H, m), 9.34 (1H, s), 9.43 (1H, s)和 10.12 (1H, br s) ppm
I-N-58	429.1	0.62	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.40 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 5.5, 0.5 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.65 (dd, J = 6.5, 5.9 Hz, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.15 (t, J = 4.9 Hz, 5H), 2.65 (t, J = 4.8 Hz, 5H)。
I-N-59	387.0	0.67	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.73 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 5.3, 0.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 2.96 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.56 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.28 (s, 3H)。
I-N-60	431.2	0.68	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.75 (s, 1H), 9.44 - 9.39 (m, 2H), 8.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 3.49 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.95 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.68 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 2.61 (t, J = 5.6 Hz, 2H)。
I-N-61	442.3	0.59	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.39 (s, 1H), 9.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 6.7, 1.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.10 - 2.97 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.86 - 2.58 (m, 5H)。

[1809]

I-N-62	427.0	0.63	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.60 (s, 1H), 9.54 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.21 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 6.5, 1.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.68 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.58 (s, 4H), 2.98 (s, 4H), 1.54 (s, 3H)。
I-N-63	417.1	0.47	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.77 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 5.3, 0.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.43 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.63 (ddd, J = 11.0, 5.6, 3.9 Hz, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 2.93 - 2.75 (m, 2H), 2.54 (ddd, J = 11.1, 3.6, 1.8 Hz, 2H), 2.37 (H, J = 1.7 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H)。
I-N-64	413.2	0.77	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.77 (s, 1H), 9.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 2.90 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.77 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 1.80 (pd, J = 6.6, 4.2, 3.4 Hz, 1H), 0.45 (dq, J = 6.6, 4.3, 3.8 Hz, 2H), 0.36 - 0.29 (m, 2H)。
I-N-65	413.1	1.61*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.75 (s, 1H), 9.46 - 9.39 (m, 2H), 8.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.26 - 3.20 (m, 1H), 3.14 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.05 - 2.96 (m, 2H), 2.78 (td, J = 11.4, 3.1 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.20 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 3H), 1.35 (tt, J = 14.8, 7.2 Hz, 1H)。

[1810]

I-N-66	402.1	0.67	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.42 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 5.5, 0.5 Hz, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 2H), 3.06 (dd, J = 11.1, 5.6 Hz, 2H), 1.94 (ddd, J = 13.6, 9.8, 4.0 Hz, 2H), 1.85 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.37 (s, 3H)。
I-N-67	455.1	0.84	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.89 (4H, m), 2.97 (4H, m), 3.37 掩蔽的信号, 6.82 (2H, br s), 7.20 (1H, m), 8.22 (1H, m), 8.70 (1H, m), 9.43 (2H, m) 和 9.75 (1H, s) ppm.
I-N-68	406.2	0.53	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.45 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 6.6, 1.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.02 (ddd, J = 13.6, 11.1, 2.0 Hz, 2H), 3.83 - 3.75 (m, 2H), 3.33 - 3.28 (m, 2H), 3.16 - 3.08 (m, 2H)。
I-N-69	430.2	0.75	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.23 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.00 (dt, J = 13.0, 2.8 Hz, 2H), 3.15 - 3.03 (m, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.74 (qd, J = 12.6, 3.8 Hz, 2H), 1.66 - 1.60 (m, 1H), 1.25 (s, 6H)。
I-N-70	441.1	0.71	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.77 (s, 1H), 9.50 - 9.40 (m, 2H), 8.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 5.3, 0.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.84 - 3.65 (m, 1H), 3.22 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.12 - 2.90 (m, 3H), 2.81 (dd, J = 10.9, 10.1 Hz, 1H), 2.76 - 2.59 (m, 1H)。

[1811]

I-N-71	413.1	0.72	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.75 (s, 1H), 9.44 - 9.38 (m, 2H), 8.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 5.4, 0.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.31 - 3.20 (m, 2H), 3.14 (dd, J = 10.8, 2.9 Hz, 1H), 3.07 - 2.96 (m, 2H), 2.78 (td, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.19 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 1.73 (tdd, J = 13.4, 7.9, 4.2 Hz, 3H), 1.35 (td, J = 10.5, 5.8 Hz, 1H)。
I-N-72	401.2	0.69	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.29 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.81 - 2.73 (m, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.24 - 2.11 (m, 1H), 0.82 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。 (一个质子隐藏在 DMSO 峰下)。
I-N-73	402.1	0.76	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.83 (s, 1H), 9.50 - 9.35 (m, 2H), 8.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.44 (dt, J = 7.9, 4.0 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.12 - 3.03 (m, 2H), 2.79 (ddd, J = 11.8, 8.8, 3.1 Hz, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.75 (dtd, J = 12.2, 8.5, 3.4 Hz, 2H)。
I-N-74	430.2	0.8	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 6.7, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.84 - 3.79 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.23 - 3.14 (m, 2H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 2.22 - 2.06 (m, 4H)。

[1812]

I-N-75	410.1	0.57	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.13 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 5.3, 0.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.66 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.34 - 4.11 (m, 4H), 3.59 - 3.44 (m, 2H)。
I-N-76	420.2	0.67	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.85 (6H,s), 2.95 (3H,s), 3.2-3.4 (4H,m), 3.6-3.8 (4H,m), 6.8 (1H,brs), 7.47 (1H,d), 8.47 (1H,d), 9.05 (1H,s), 9.15 (1H,s), 9.45 (1H,s), 9.75 (1H,s), 10.0 (1H,brs)。
I-N-77	363.1	1.89*	-----
I-N-78	406.2	0.62	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.7 (3H,d), 2.95 (3H,s), 3.2-3.4 (4H,m), 3.6-3.8 (4H,m), 4.5 (1H,q), 6.8 (1H,brs), 7.49 (1H,d), 8.47 (1H,d), 8.95 (1H,s), 9.18 (1H,s), 9.40 (1H,s), 9.75 (1H,s), 10.1 (1H,brs)。
I-N-79	391.2	2.32*	-----
I-N-80	410.1	0.65	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.99 (3H、br s), 3.18 (2H, m), 3.37-3.44 (4H、m), 3.67 (2H, m), 4.15 (2H, s), 6.80 (2H, br s), 8.32 (1H, d), 8.76 (1H, d), 9.12 (1H, d), 9.51 (1H, s), 9.86 (1H, br s)和 10.19 (1H, s) ppm.
I-N-81	379.2	1.79*	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.79 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.87 - 3.83 (m, 4H), 3.33 - 3.29 (m, 4H)。
I-N-82	92.2	1.74*	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.71 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.12 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.90 - 3.68 (m, 4H), 3.68 - 3.55 (m, 3H), 2.96 (s, 3H)。

[1813]

I-N-83	393.2	0.53	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.92 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.06 (dt, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.73 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.12 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.73 (t, J = 9.2 Hz, 2H)。
I-N-84	377.2	2.38*	-----
I-N-85	405.2	0.69	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.56 (s, 1H), 9.07 (dd, J = 4.3, 2.6 Hz, 1H), 8.82 - 8.77 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 3.38 - 3.36 (m, 4H), 2.84 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 2.50 (s, 3H)。
I-N-86	387.1	0.56	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.30 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.81 (td, J = 10.9, 5.5 Hz, 1H), 2.71 (td, J = 12.0, 2.4 Hz, 2H), 1.87 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.66 (qd, J = 12.1, 3.8 Hz, 2H), 3.26 - 3.23 (m, 2H)。
I-N-87	401.1	1.85*	-----
I-N-88	373.0	1.16*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.82 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 2.93 (dd, J = 6.2, 3.3 Hz, 4H), 2.85 (dd, J = 6.1, 3.2 Hz, 4H)。
I-N-89	378.1	0.97	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.90 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.06 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.95 (d, J = 4.7 Hz, 4H), 2.88 - 2.85 (m, 4H)。

[1814]

I-N-90	408.2	0.51	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.90 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 9.51 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 9.04 (dd, J = 22.0, 2.2 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 24.9, 2.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 13.7, 5.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.14 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.99 - 3.79 (m, 2H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.20 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.16 - 3.00 (m, 1H), 2.90 - 2.73 (m, 1H), 2.71 - 2.53 (m, 3H)。
I-N-91	401.1	0.6	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.47 (2H, m), 1.82 (3H, m), 2.85 (2H, m), 2.96 (2H, m), 3.66 (2H, m), 6.83 (2H, br s), 7.46 (1H, d), 7.90 (3H, br s), 8.40 (1H, m), 8.76 (1H, s), 9.27 (1H, s), 9.47 (1H, m)和 9.57 (1H, s) ppm.
I-N-92			¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.39 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.45 - 3.40 (m, 2H), 7.40 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 3.04 - 2.86 (m, 2H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.05 - 1.85 (m, 4H)。
I-N-93	427.2	2.2*	-----
I-N-94	470.2	2.15*	-----
I-N-95	471.2	2.27*	-----
I-N-96	469.3	0.66	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.86 (s, 1H), 9.52 - 9.31 (m, 2H), 8.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 5.3, 0.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.63 (s, 4H), 3.27 (s, 4H), 3.13 - 3.02 (m, 2H), 2.76 - 2.66 (m, 2H), 2.14 (dq, J = 8.3, 4.4, 3.8 Hz, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 2H), 1.57 - 1.41 (m, 2H)。

[1815]

I-N-97	470.3	0.64	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.56 (s, 1H), 9.49 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 6.5, 1.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.77 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.25 - 3.11 (m, 3H), 3.11 - 3.00 (m, 3H), 3.00 - 2.89 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.58 - 2.53 (m, 2H), 2.49 - 2.45 (m, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 2H), 1.77 - 1.59 (m, 2H)。
I-N-98	459.2	2.43*	-----
I-N-99	483.3	0.69	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.43 (s, 1H), 9.53 - 9.46 (m, 2H), 9.34 - 9.23 (m, 1H), 8.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 6.5, 1.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.84 (s, 2H), 4.70 - 4.42 (m, 3H), 4.04 - 3.90 (m, 2H), 3.89 - 3.74 (m, 3H), 3.24 - 3.09 (m, 1H), 3.10 - 2.90 (m, 2H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.33 - 2.12 (m, 3H), 2.00 - 1.73 (m, 2H)。2个质子信号被水隐蔽。
I-N-100	489.2	0.61	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.35 (s, 1H), 9.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 3.12 - 3.00 (m, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.90 - 2.79 (m, 2H), 2.74 - 2.63 (m, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 2.04 - 1.86 (m, 4H), 1.36 (d, J = 19.8 Hz, 4H)。
I-N-101	493.2	1.4*	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.18 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 2H), 4.10 - 3.98 (m, 4H), 3.29 - 3.17 (m, 4H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 2H), 1.39 - 1.26 (m, 1H), 0.92 (d, J = 7.0 Hz, 1H)。

[1816]

I-N-102	493.2	1.4*	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.16 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (q, J = 2.1 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.06 (dm, J = 13.0 Hz, 2H), 3.33 - 3.19 (m, 4H), 2.99 - 2.93 (m, 1H), 2.14 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 2H), 1.39 - 1.29 (m, 3H), 0.95 - 0.89 (m, 1H)。
I-N-103	459.2	2.42*	-----
I-N-104	457.3	0.67	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.25 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.49 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.23 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 6.4, 1.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 4.20 - 3.93 (m, 2H), 3.91 - 3.79 (m, 2H), 3.30 - 3.09 (m, 1H), 3.03 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.27 - 2.13 (m, 2H), 1.86 (qd, J = 12.5, 3.7 Hz, 2H)。6个质子的其余信号在水峰下。
I-N-105	441.0	2.26*	-----
I-N-106	484.3	2.29*	-----
I-N-107	457.2	2.24*	-----
I-N-108	463.2	2.55*	-----
I-N-109	469.3	0.69	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.54 - 9.45 (m, 2H), 9.31 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 6.4, 1.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.94 - 6.73 (m, 2H), 5.51 - 4.98 (m, 1H), 4.85 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.83 - 4.51 (m, 1H), 3.93 - 3.66 (m, 6H), 3.09 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.76 - 2.54 (m, 1H), 2.32 - 1.57 (m, 4H)。(脂族基团信号宽且未限定)。
I-N-110	447.2	0.67	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.31 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.50 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.70 - 3.51 (m, 1H), 3.44 - 3.20 (m, 4H), 2.60 - 2.45 (m, 4H)。

[1817]

I-N-111	421.2	2.1*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.73 (1H, br), 9.68 (1H, s), 9.54 (1H, d, <i>J</i> = 5.0 Hz), 8.95 (1 H, d, <i>J</i> = 5.0 Hz), 8.55 (1 H, s), 7.37 (1H, t, <i>J</i> = 55 Hz), 6.79 (2H, br), 2.88 (3H, s) 3.47-3.22 (8 H, br)。
I-N-112	425.3	1.67*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.45 (dd, <i>J</i> = 4.8, 2.6 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.80 (dd, <i>J</i> = 2.5, 0.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 4.60 - 4.50 (m, 4H), 3.70 (p, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.42 - 3.27 (m, 1H), 3.17 (ddd, <i>J</i> = 12.6, 10.4, 2.7 Hz, 1H), 2.76 (ddd, <i>J</i> = 8.1, 6.6, 4.2 Hz, 1H), 2.66 (ddd, <i>J</i> = 11.0, 4.1, 2.5 Hz, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 1H), 0.61 (td, <i>J</i> = 5.6, 4.2 Hz, 1H), 0.37 (td, <i>J</i> = 6.8, 5.8 Hz, 1H)。
I-N-113	396.2	1.93*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.82 (1H, br), 9.71 (1 H, d, <i>J</i> = 2.2 Hz), 9.54 (1H, dd, <i>J</i> = 5.0, 2.2 Hz), 9.46 (1 H, s), 8.98 (1H, s), 8.66 (1 H, s), 6.77 (2 H, br), 3.63-3.41 (6 H, br), 3.17 (2 H, br), 2.92 (3 H, s)。
I-N-114	444.3	1.96*	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 10.41 (s, 1H), 9.57 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 9.08 (dd, <i>J</i> = 4.4, 2.4 Hz, 1H), 8.87 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.43 - 3.39 (m, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 3H), 3.02 (dt, <i>J</i> = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 2.99 - 2.92 (m, 1H), 2.92 - 2.85 (m, 1H), 2.85 - 2.78 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.71 - 2.66 (m, 1H), 2.63 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H)。
I-N-115	413.2	1.82*	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.49 (s, 1H), 9.06 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 3.93 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 3.83 - 3.62 (m, 2H), 3.46 - 3.25 (m, 2H), 3.24 - 3.00 (m, 2H), 2.94 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 2.83 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 2.80 - 2.66 (m, 2H), 2.65 - 2.48 (m, 2H)。

[1818]

I-N-116	413.2	1.82*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.77 (s, 1H), 9.48 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.83 - 8.78 (m, 1H), 8.21 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 5.3, 0.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 3.79 (dm, J = 10.9 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 3.53 (td, 1H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 2.97 (dm, 1H), 2.86 (td, 1H), 2.78 (dm, J = 11.1 Hz, 1H), 2.68 (dm, J = 11.5 Hz, 1H), 2.63 (p, J = 1.8 Hz, 1H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.40 (dd, J = 11.5, 3.3 Hz, 1H), 2.36 (p, J = 1.9 Hz, 1H)。
I-N-117	447.1	2.10*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.22 (s, 1H), 2.54 - 2.51 (m, 2H), 9.47 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 4.60 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.08 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 3.15 - 3.08 (m, 4H)。
I-N-118	375.1	1.84*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.34 (m, 8H), 6.83 (2H, br s), 8.32 (1H, m), 8.74 (2H, br s), 8.94 (1H, m), 9.55 (1H, m), 9.61 (1H, s)和 10.32 (1H, s) ppm.
I-N-119	467.3	2.18*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.07 (s, 1H), 9.48 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 3.91 - 3.76 (m, 2H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.32 - 3.12 (m, 4H), 3.09 - 2.92 (m, 1H), 2.80 - 2.66 (m, 2H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.19 - 1.97 (m, 2H), 1.84 - 1.63 (m, 1H), 1.09 - 0.97 (m, 2H), 0.90 - 0.77 (m, 2H)。

[1819]

I-N-120	467.3	2.18*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.07 (s, 1H), 9.48 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 3.90 - 3.76 (m, 2H), 3.76 - 3.63 (m, 1H), 3.55 - 3.42 (m, 1H), 3.31 - 3.12 (m, 4H), 2.99 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.17 - 1.95 (m, 2H), 1.79 - 1.64 (m, 1H), 1.08 - 0.99 (m, 2H), 0.89 - 0.78 (m, 2H)。
I-N-121	459.2	2.13*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.65-1.73 (2H, m), 2.09 (2H, m), 3.16 (2H, m), 3.38 (5H, m), 3.49 (3H, m), 3.72 (1H, m), 4.02 (2H, m), 6.80 (2H, br s), 8.33 (1H, d), 8.96 (1H, d), 9.46 (1H, s), 9.54 (1H, m), 9.78 (1H, br s)和 10.09 (1H, s) ppm.
I-N-122	445.2	1.99*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.12-2.17 (1H, m), 2.35-2.42 (1H, m), 3.22-3.47 (6H, m), 3.73 掩蔽的信号, 3.95-4.09 (5H, m), 6.81 (2H, br s), 8.33 (1H, d), 8.97 (1H, m), 9.50 (1H, s), 9.54 (1H, d)和 10.09 (2H, m) ppm.
I-N-123	455.3	1.97*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.05 (1 H, br), 9.48 (1 H, d, J = 5.2 Hz), 9.24 (1 H, m), 8.79 (1 H, br), 8.06 (1 H, d, J = 5.2 Hz), 6.77 (2 H, br), 3.92 (2 H, br), 3.35-3.32 (7 H, br), 2.70 (4 H, br), 2.39 (3 H, s), 1.78 (2 H, br), 1.55 (2 H, br)。
I-N-124	461.2	2.11*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.1-2.12 (1H,m), 2.4-2.5 (1H,m), 3.2-3.4 (4H,m), 3.6-3.85 (5H,m), 3.9-4.1 (4H,m), 6.78 (2H,brs), 8.35 (1H,s), 8.92 (1H,s), 9.5-9.6 (2H,m), 10.0-10.15 (2H,m)。
I-N-125	445.2	1.99*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.12-2.17 (1H, m), 2.35-2.42 (1H, m), 3.22-3.47 (6H, m), 3.73 掩蔽的信号, 3.95-4.09 (5H, m), 6.81 (2H, br s), 8.32 (1H, d), 8.98 (1H, m), 9.50 (1H, s), 9.54 (1H, d)和 10.09 (2H, m) ppm.

[1820]

I-N-126	391.1	1.97*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.55 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 8.93 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 3.43 - 3.27 (m, 4H), 2.58 - 2.45 (m, 4H)。
I-N-127	433.2	2.11*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.64 (2H, t), 2.70 (4H, m), 3.09 (4H, m), 3.27 (3H, s), 3.51 (2H, t, J = 5 Hz), 6.80 (2H, br s), 8.25 (1H, d), 8.77 (1H, m), 9.50 (2H, m)和 10.30 (1H, s) ppm.
I-N-128	500.1	2.13*	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.54 (bs, 1H), 9.07 (dd, J = 4.3, 2.5 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.34 (bs, 1H), 4.02 - 3.85 (m, 4H), 3.62 (dm, J = 12.6 Hz, 2H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 3.17 - 3.03 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.05 (2m, 4H)。
I-N-129	400.2	1.88*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (s, 1H), 9.52 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.05 (dd, J = 2.6, 0.6 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.86 - 3.03 (m, 8H、在水峰下), 2.95 (s, 3H), 2.94 (s, 3H)。
I-N-130	512.2	2.18*	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 10.26 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.03 (dd, J = 4.3, 2.5 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 2.5, 0.5 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.03 - 3.82 (m, 5H), 3.58 - 3.51 (m, 1H), 3.49 - 3.37 (m, 5H), 3.30 - 3.27 (m, 3H), 2.35 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 2.01 - 1.87 (m, 2H)。

[1821]

I-N-131	455.2	2.23*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.88 (s, 1H), 9.49 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.18 (ddt, J = 7.6, 6.3, 3.7 Hz, 1H), 3.56 (tt, J = 7.9, 3.8 Hz, 1H), 3.13 - 3.01 (m, 2H), 2.79 (ddt, J = 12.2, 8.4, 3.1 Hz, 2H), 2.67 (dd, J = 9.7, 6.3 Hz, 1H), 2.54 - 2.51 (m, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.13 - 1.94 (m, 3H), 1.83 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.61 (m, 1H)。
I-N-132	473.2	2.52*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.50 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.54 - 9.46 (m, 1H), 8.70 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.23 (ddt, J = 7.4, 6.3, 3.6 Hz, 1H), 3.64 (dt, J = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 3.07 - 2.97 (m, 2H), 2.72 (dd, J = 9.7, 6.2 Hz, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.47 - 2.34 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.15 - 1.98 (m, 3H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 1H)。
I-N-133	441.2	1.78*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.35 (s, 2H), 9.55 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.81 (m, 4H), 3.54 (d, J = 28.4 Hz, 4H), 3.29 (d, J = 65.1 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.15 (dd, J = 58.8, 17.3 Hz, 4H)。
I-N-134	512.2	1.84*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.36 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.51 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 3.98 - 3.81 (m, 4H), 3.38 - 3.25 (m, 6H), 3.09 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.22 - 2.11 (m, 6H)。

[1822]

I-N-135	431.2	1.94*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.29 (s, 1H), 9.54 - 9.48 (m, 2H), 8.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.07 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 3.64 - 3.49 (m, 2H), 3.29 - 3.24 (m, 1H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 2.99 (dm, J = 11.9 Hz, 1H), 2.90 - 2.77 (m, 2H), 2.73 (dm, J = 11.8 Hz, 2H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.41 (td, J = 11.6, 3.3 Hz, 1H)。
I-N-136	427.2	1.12*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.90 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.47 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.99 - 8.94 (m, 1H), 8.23 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.98 (dd, J = 11.8, 4.7 Hz, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 11.8, 7.0 Hz, 1H), 3.25 - 3.15 (m, 2H), 3.04 (td, J = 12.5, 2.9 Hz, 1H), 2.73 - 2.65 (m, 2H)。
I-N-137	431.2	1.94*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.29 (s, 1H), 9.54 - 9.48 (m, 2H), 8.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.07 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 3.64 - 3.49 (m, 2H), 3.29 - 3.24 (m, 1H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 2.99 (dm, J = 11.9 Hz, 1H), 2.90 - 2.77 (m, 2H), 2.73 (dm, J = 11.8 Hz, 2H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.41 (td, J = 11.6, 3.3 Hz, 1H)。
I-N-138	438.2	2.21*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.84 (6H、s), 2.33 (3H、s), 2.64 (4H、br d), 3.11 (4H、br s), 6.81 (2H,s), 8.26 (1H,d), 8.815 (1H,d), 9.16 (1H, d), 9.52 (1H,d), 10.46 (1H,s)。
I-N-139	447.1	2.35*	-----
I-N-140	501.1	2.04*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.10-2.15 (3H、s), 2.35-2.40 (2H, m), 2.50-2.60 (2H, 被掩蔽), 2.66 (2H, br s), 2.81 (4H、br s), 3.15 (2H, br s), 7.51-7.52 (1H, d), 7.88-7.89 (1H, s), 8.21-8.23 (1H, d), 8.77 (1H, s)。

[1823]

I-N-141	357.0	1.89*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.65 (s, 1H), 9.52 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.31 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 2.5, 0.5 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 6.6, 1.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 3.86 - 3.81 (m, 4H), 3.39 - 3.33 (m, 4H)。
I-N-142	463.1	1.94*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.69 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.56 - 8.43 (m, 1H), 7.57 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.79 - 4.59 (m, 4H), 4.20 (s, 1H), 3.57 (d, J = 6.0 Hz, 5H), 3.08 (s, 4H), 1.85 (s, 6H)。
I-N-143	448.2	1.81*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.71 (s, 1H), 9.32 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.16 (dd, J = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 6.5, 1.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.88 - 6.70 (m, 2H), 4.65 - 4.69 (m, 5H), 4.51 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.51 (s, 4H), 2.96 (br s, 3H), 1.71 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。
I-N-144	480.2	2.12*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.13 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.87 - 4.67 (m, 4H), 4.42 - 4.27 (br m, 9H), 1.87 (s, 6H)。
I-N-145	466.1	2.00*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.20 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.19 (dd, J = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.86 - 4.70 (m, 4H), 4.52 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.71 (5H), 3.41 (s, 4H), 1.73 (d, J = 7.3 Hz, 3H)。
I-N-146	481.1	2.44*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.05-2.12 (4H,m), 2.9 (6H,s), 3.15-3.22 (4H,m), 3.55-3.62 (1H,m), 8.29 (1H,d), 8.96 (1H,d), 9.50-9.53 (1H,m), 9.65 (1H,s), 10.42 (1H,s)。
I-N-147	457.1	2.1*	-----

[1824]

I-N-148	564.2	2.42*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.88-1.92 (2H,m), 1.96-2.05 (2H,m), 2.06-2.15 (4H,m), 2.77-2.83 (6H,m), 3.1-3.22 (6H,m), 3.47-3.60 (3H,m), 3.85-3.95 (1H,m), 8.29 (1H,d), 8.96 (1H,d), 9.40 (1H,s), 9.50-9.53 (1H,m), 9.65 (1H,s), 10.42 (1H,s)。
I-N-149	473.2	2.60*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.22 (s, 1H), 9.53 (dd, J = 4.9, 2.5 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.01 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.13 (d, J = 7.7 Hz, 5H), 2.08 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.90 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.56 (q, J = 18.7, 14.9 Hz, 2H)。
I-N-150	486.2	2.41*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.22 (s, 1H), 9.52 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.47 (br s, 6H), 3.19 - 2.94 (m, 5H), 2.86 - 2.78 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.86 (d, J = 12.8 Hz, 4H), 1.52 (dd, J = 16.7, 8.1 Hz, 2H)。
I-N-151	486.2	1.96*	-----
I-N-152	354.0	2.59*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.61 (s, 1H), 9.52 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 3.32 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 1.77 - 1.69 (m, 4H), 1.65 (td, J = 6.3, 3.5 Hz, 2H)。
I-N-153	460.2	2.01*	-----
I-N-154	469.2	2.16*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.42-1.50 (2H, m), 1.72-1.81 (4H, m), 1.96-2.04 (5H, m), 2.14 (3H, s), 2.61 (2H, m), 2.81 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.40-3.47 (1H, m), 3.67-3.72 (1H, m), 6.77 (2H, br s), 7.17 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.73 (1H, d), 9.44 (1H, s), 9.49 (1H, m)和 9.91 (1H, br s) ppm。

[1825]

I-N-155	523.2	2.37*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.02-2.18 (4H,m), 3.12-3.22 (4H,m), 3.26-3.40 (8H,m), 3.57-3.63 (1H,m), 3.62-3.68 (4H,m), 8.27 (1H,d), 8.95 (1H,d), 9.48-9.52 (1H,m), 9.64 (1H,s), 10.42 (1H,s)。
I-N-156	486.2	1.97*	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 2.09-2.20 (2H, m), 2.41 (2H, s), 2.52-2.57 (1H, m), 2.70-2.82 (2H, m), 2.93-2.97 (1H, m), 3.17-3.22 (3H, m), 3.40-3.45 (1H, m), 3.88-3.97 (1H, m), 8.18 (1H, d), 8.71 (1H, dd), 9.58 (1H, s),
I-N-157	486.2	2.03*	-----
I-N-158	523.1	2.25*	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.92-2.05 (3H, m), 2.07-2.12 (2H, m), 3.26-3.28 (4H, m), 3.45 (2H, m), 3.61-3.63 (4H, m), 5.89 (2H, s), 8.25 (1H, d), 8.54 (1H, dd), 8.61 (1H, d), 9.70 (1H, s), 10.25 (1H, s)。
I-N-159	479.1	2.34*	-----
I-N-160	472.1	1.96*	-----
I-N-161	354.0	1.70*	-----
I-N-162	354.0	1.63*	-----
I-N-163	429.1	1.93*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.52-1.62 (2H, m), 1.12-1.18 (1H, m), 2.22-2.25 (1H, m), 2.32-2.37 (1H, m), 2.85-2.92 (1H, m), 2.94-2.98 (1H, m), 3.03-3.18 (2H, m), 3.22-3.27 (1H, m), 3.95 (1H, 被掩蔽), 6.85 (2H, br s), 8.29 (1H, d), 8.81 (1H, d), 9.48 (1H, dd), 9.55 (1H, s), 10.42 (1H, s)。
I-N-164	441.2	2.02*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.70-1.76 (2H, m), 1.94-1.97 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.75-2.81 (4H, m), 3.04-3.08 (2H, m), 3.53-3.57 (3H, m), 4.10-4.15 (1H, m), 6.77 (2H, br s), 7.18 (1H, d), 8.21 (1H, d), 8.75 (1H, d), 9.42 (1H, s), 9.49 (1H, m)和 9.86 (1H, br s) ppm.

[1826]

I-N-165	452.0	1.48*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.49 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 3.45 (ddt, J = 12.2, 7.5, 3.8 Hz, 1H), 3.25 - 3.10 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.23 - 2.16 (m, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 2H)。
I-N-166	536.1	2.33*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.02-2.18 (5H,m), 2.47 (3H,s), 3.12-3.32 (7H,m), 3.48-3.53 (2H,m), 3.65-3.71 (1H,m), 3.85-3.92 (4H,m), 8.27 (1H,d), 8.91 (1H,d), 9.51-9.53 (1H,m), 9.65 (1H,s), 9.72 (1H,brs), 10.43 (1H,s)。
I-N-167	487.2	2.38*	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.60 (s, 1H), 9.05 (dd, J = 4.4, 2.5 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.65 (dt, J = 9.1, 4.8 Hz, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 3.16 (dt, J = 11.4, 2.6 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.72 (d, J = 6.9 Hz, 4H), 2.19 (dt, J = 13.0, 4.0 Hz, 2H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.90 - 1.84 (m, 4H)。
I-N-168	458.2	1.70*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.39 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.51 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.30 - 4.08 (m, 4H), 4.07 - 3.92 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.08 (dt, J = 10.8, 4.7 Hz, 4H)。
I-N-169	493.1	2.51*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.01-2.12 (2H,m), 2.12-2.18 (2H,m), 2.22-2.28 (2H,m), 3.16-3.21 (4H,m), 3.38-3.46 (1H,m), 3.92-3.97 (4H,m), 5.8 (2H,brs), 8.29 (1H,d), 8.93 (1H,d), 9.50-9.53 (1H,m), 9.63 (1H,s), 10.41 (1H,s)。
I-N-170	505.1	2.12*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.02-2.18 (3H,m), 2.98-3.08 (2H,m), 3.25-3.31 (4H,m), 3.57-3.71 (8H,m), 6.82 (2H,brs), 7.5 (1H,d), 8.42 (1H,d), 8.81 (1H,d), 9.44 (1H,s), 9.54-9.57 (1H,m), 9.80 (1H,s)。

[1827]

I-N-171	500.1	2.31*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.24 (s, 1H), 9.57 - 9.47 (m, 2H), 8.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.42 (s, 1H), 3.24 (s, 1H), 3.12 (s, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.11 (s, 1H), 1.88 (s, 2H), 1.63 - 1.45 (m, 2H)。
I-N-172	488.1	1.8*	-----
I-N-173	501.0	2.26*	-----
I-N-174	502.2	1.94*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.15-2.30 (4H、m), 2.65-2.75 (1H, br s), 2.78-2.88 (1H, br s), 3.02-3.14 (5H、m), 3.55-3.65 (2H, br s), 3.70-3.75 (1H, br s), 3.82-3.90 (3H、br s), 4.30-4.38 (1H, br s), 6.80 (2H, s), 8.27 (1H, d), 8.82 (1H, d), 9.49 (1H, dd), 9.55 (1H, d), 10.40 (1H, s)。
I-N-175	536.0	2.26*	-----
I-N-176	461.0	2.14*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 0.94-1.03 (4H、m), 2.80-2.83 (1H, m), 3.37 (4H、m), 3.42 (4H、m), 6.79 (2H, s), 7.51-7.52 (1H, d), 8.44-8.45 (1H, d), 8.88 (1H, d), 9.32 (1H, s), 9.55 (1H, dd), 9.77 (1H, s)。
I-N-177	505.0	2.08*	-----
I-N-178	435.0	1.9*	-----
I-N-179	491.0	2.03*	-----
I-N-180	478.0	1.87*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.66 - 1.70 (2H, m), 1.80 - 1.85 (2H, m), 2.59 (4H、brs), 3.12 (4H、brs), 3.58 - 3.64 (1H, m), 4.48 - 4.52 (2H, m), 3.58 - 3.62 (2H, m), 6.78 (2H, s), 8.24 (1H, s), 8.71 (1H, s), 9.08 (1H, s), 9.49 (1H, s), 10.36 (1H, s)。
I-N-181	486.0	2.07*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.85-2.03 (2H, m), 2.06-2.13 (1H, m), 2.86 (3H、d), 3.11-3.13 (4H、m), 3.19-3.24 (1H, m), 3.63-3.68 (3H、m), 3.75-3.80 (1H, m), 3.82-3.85 (1H, m), 4.63-4.65 (2H, m), 6.80 (2H, br s), 8.30 (1H, d), 8.90 (1H, d), 9.51-9.53 (1H, dd), 9.56 (2H, m), 10.37 (1H, s)。

[1828]

I-N-182	429.0	1.97*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.52-1.62 (2H, m), 1.12-1.18 (1H, m), 2.22-2.25 (1H, m), 2.32-2.37 (1H, m), 2.85-2.92 (1H, m), 2.94-2.98 (1H, m), 3.03-3.18 (2H, m), 3.22-3.27 (1H, m), 3.95 (1H, 被掩蔽), 6.85 (2H, br s), 8.29 (1H, d), 8.81 (1H, d), 9.48 (1H, dd), 9.55 (1H, s), 10.42 (1H, s)。
I-N-183	441.4	2.12*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.77-1.82 (2H, m), 1.99 (2H, m), 2.23 (3H, m), 2.37 (3H, m), 2.93 (4H, m), 3.68 (2H, m), 6.77 (2H, br s), 7.19 (1H, d, J = 5Hz), 8.20 (1H, d), 8.80 (1H, m), 9.41 (1H, s), 9.41 (1H, m)和 9.79 (1H, br s) ppm.
I-N-184	457.1	2.74*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.52 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.49 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 8.99 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 1H), 3.27 - 3.22 (m, 2H), 3.16 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 2.12 (d, J = 12.5 Hz, 2H)。
I-N-185	500.0	2.16*	-----
I-N-186	429.0	1.97*	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 1.52-1.62 (1H, m), 2.11-2.17 (1H, m), 2.22-2.25 (1H, m), 2.32-2.37 (1H, m), 2.85-2.88 (1H, m), 2.90-2.92 (1H, m), 3.02-3.05 (1H, m), 3.10-3.13 (1H, m), 3.22-3.27 (1H, m), 3.93-3.95 (2H, m), 6.79 (2H, br s), 8.29 (1H, d), 8.81 (1H, d), 9.48 (1H, dd), 9.55 (1H, s), 10.42 (1H, s)。
I-N-187	486.0	2.19*	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 10.34 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.54-8.55 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 5.89 (s, 2H), 3.90 (s, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.18 (s, 4H), 2.71 (s, 4H)。 1.86 (s, 4H)。

[1829]

I-N-188	518.0	2.05*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.80-1.87 (2H, m), 2.20-2.25 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.92-2.97 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.48-3.56 (8H, m), 6.80 (2H, s), 7.45 (1H, m), 8.41 (1H, d), 8.90 (1H, d), 9.31 (1H, s), 9.53-9.55 (1H, d), 9.73 (1H, s)。
I-N-189	459.0	2.36*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆)δ 1.85-1.88 (2H, m), 2.17-2.19 (2H, m), 3.14-3.21 (3H, m), 3.27-3.30 (2H, m), 3.53-3.55 (2H, m), 3.73-3.76 (2H, m), 4.04-4.07 (2H, m), 6.75-6.6.85 (2H, s), 7.41-7.44 (1H, m), 7.54-7.56 (1H, m), 7.72-7.74 (1H, d), 7.99-8.00 (1H, d), 8.29 (1H, d), 8.94 (1H, d), 9.41 (1H, s), 9.52-9.54 (1H, m), 9.60-9.80 (1H, m), 10.05 (1H, s)。
I-N-190	434.0	0.6	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.90 (s, 0.5H), 9.62 (d, 1H), 9.1-9.07 (m, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.35 - 2.26 (m, 4H)
I-N-191	486.2	1.89*	-----
I-N-192	533.0	2.44*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.37 (1H, s), 9.48 (1H, s), 9.08 (1H, d), 8.68 (1H, d), 8.28 (1H, d), 6.77 (2H, brs), 3.08 – 3.19 (6H, m), 2.80 (3H, s), 1.85 – 1.88 (2H, m), 1.76 – 1.81 (2H, m), 1.70 – 1.73 (2H, m), 1.52 – 1.55 (2H, m) (n.b 一些信号被宽水峰掩蔽)。
I-N-193	500.1	2.24*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.31 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.51 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.59 (d, J = 4.7 Hz, 4H), 3.45 (s, 2H), 3.17 - 3.00 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 1.93 (dtd, J = 15.7, 8.3, 7.6, 3.8 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.55 (qd, J = 12.1, 4.4 Hz, 2H)。

[1830]

I-N-194	472.1	1.85*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.57 (s, 1H), 9.04-9.05 (dd, 1H), 9.70 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.68-3.71 (m, 5H), 3.49 (m, 2H), 3.18-3.20 (m, 4H), 2.42 (s, 3H)。
I-N-195	477.1	1.97*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.80 (s, 1H), 9.50-9.51 (dd, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.23-7.24 (d, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.93-4.97 (m, 1H), 4.84-4.88 (m, 2H), 4.73-4.76 (m, 2H), 3.35 (s, 4H), 3.03 (s, 4H)。
I-N-196	544.1	2.04*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.97-2.18 (9H,m), 2.92-3.00 (2H,m), 3.30-3.50 (5H,m), 3.55-3.65 (3H,m), 3.67-3.72 (2H,m), 4.22-4.26 (1H,m), 6.70-6.88 (2H,m), 7.45 (1H,d), 8.40 (1H,d), 8.78 (1H,s), 9.45 (1H,s), 9.52-9.54 (1H,m), 9.8 (1H,brs), 10.35 (1H,s)。
I-N-197	475.1	2.83*	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.69 (s, 1H), 9.20 (dd, 1H), 9.11 (dd, 1H), 8.76 (dd, 1H), 8.36 - 8.22 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H), 3.98 (d, 2H), 3.71 (br t, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.19 - 3.16 (m, 2H), 3.13 (dd, 2H), 2.59 (tt, 2H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 1.98 (d, 2H), 1.62 (qd, 2H)。
I-N-198	468.1	1.83*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.88 (s, 1H), 9.46-9.49 (m, 2H), 8.94 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.76 (s, 2H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.80-3.87 (m, 2H), 3.60-3.67 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.15-3.25 (m, 1H), 2.85-3.00 (m, 4H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.10-2.15 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 2H)。
I-N-199	468.2	1.83*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.88 (s, 1H), 9.46-9.49 (m, 2H), 8.94 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.76 (s, 2H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.80-3.87 (m, 2H), 3.60-3.67 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.15-3.25 (m, 1H), 2.85-3.00 (m, 4H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.10-2.15 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 2H)。

[1831]

I-N-200	476.1	1.9*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.97-2.12 (4H,m), 2.92-3.00 (2H,m), 3.44-3.56 (1H,m), 3.60-3.67 (2H,m), 4.75-4.79 (2H,m), 4.83-4.86 (2H,m), 6.80 (2H,brs), 7.50 (1H,d), 8.42 (1H,d), 8.81-8.83 (1H,m), 9.47 (1H,s), 9.54-9.58 (1H,m), 9.8 (1H,brs)。
I-N-201	495.0	2.13*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.24 (s, 1H), 9.52 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.84 - 8.80 (m, 1H), 8.30 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 5.07 - 4.97 (m, 1H), 4.85 (dd, J = 8.1, 7.0 Hz, 2H), 4.75 (dd, J = 7.1, 6.1 Hz, 2H), 3.45 (dd, J = 6.1, 3.4 Hz, 4H), 3.18 - 3.12 (m, 4H)。
I-N-202	379.1	1.88*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.80 (s, 1H), 9.49 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 18.1, 2.1 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 1.87 (ddd, J = 10.6, 8.2, 5.3 Hz, 1H), 1.11 - 0.93 (m, 4H)。
I-N-203	526.1	2.26*	-----
I-N-204	514.0	2.41*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.51-9.52 (dd, 1H), 9.38-9.46 (m, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.56-4.61 (m, 1H), 3.92-3.95 (m, 1H), 3.82-3.85 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.55-3.58 (m, 1H), 3.08-3.20 (m, 5H), 2.98-3.05 (m, 1H), 2.89-2.95 (m, 1H), 2.12-2.15 (m, 1H), 1.78-1.90 (m, 3H), 1.50-1.65 (m, 2H), .25-1.28 (t, 3H)。
I-N-205	514.0	2.23*	-----
I-N-206	514.1	2.18*	-----
I-N-207	500.1	2.09*	-----

[1832]

I-N-208	478.2	2.04*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.99-2.10 (2H,m), 2.18-2.25 (2H,m), 2.95-3.05 (2H,m), 3.32 (3H,s), 3.40-3.50 (4H,m), 3.62-3.68 (2H,m), 3.75-3.78 (2H,m), 6.80 (2H,brs), 7.55 (1H,d), 8.43 (1H,d), 8.81-8.82 (1H,m), 9.48 (1H,s), 9.54-9.57 (1H,m), 9.8 (1H,brs)。
I-N-209	385.1	1.61*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.62 (s, 1H), 9.53 (dd, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.40 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.75 (br t, 2H), 3.48 (br t, 1H), 2.94 (s, 3H)。
I-N-210	406.0	1.65*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.77 (s, 1H), 9.55 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.33 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.86 - 8.81 (m, 1H), 8.47 (dd, J = 6.2, 0.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 3.77 - 3.71 (m, 4H), 3.46 - 3.40 (m, 8H)。
I-N-211	542.1	2.02*	-----
I-N-212	403.1	1.8*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.50 (t, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 6.76 (br s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.53 - 3.50 (m, 2H), 3.46 - 3.44 (m, 2H), 3.01 (s, 3H)。
I-N-213	471.1	2.44*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.26 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.50 (dd, 1H), 8.99 (d,1H), 8.28 (d, 1H), 6.79 (br s, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.22 (d, 2H), 3.12 - 3.02 (m, 4H), 2.26 (t, 2H), 1.98 - 1.92 (m, 2H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.68 (dd, 2H), 1.52 (qd, 2H)。
I-N-214	500.1	2.49*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.38 (s, 1H), 9.49-9.56 (m, 2H), 8.77 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.02-4.25 (m, 2H), 3.80-3.90 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 4H), 2.88-2.90 (m, 1H), 2.19 (s, 2H), 1.90-2.05 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 3H), 1.50-1.55 (s, 1H), 1.30-1.40 (m, 1H)。

[1833]

I-N-215	448.1	1.91*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.62-1.70 (2H,m), 1.96-2.03 (2H,m), 2.20-2.28 (1H,m), 3.00-3.08 (5H,m), 3.28 (2H,d), 3.62-3.68 (2H,m), 6.80 (2H,brs), 7.48 (1H,d), 8.42 (1H,d), 8.97 (1H,d), 9.32 (1H,s), 9.53-9.56 (1H,m), 9.63 (1H,brs)。
I-N-216	441.0	1.95*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.65 (s, 1H), 9.53 (dd, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.43-8.45 (dd, 1H), 7.57-7.58 (d, 1H), 6.79 (s, 2H), 3.45-3.50 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.30-3.45 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.97-2.08 (m, 4H)。
I-N-217	411.1	1.74*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.78 (s, 1H), 9.52 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.40 - 9.34 (m, 1H), 8.99 - 8.92 (m, 1H), 8.43 (dd, J = 6.3, 0.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 2H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 3.62 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 2.87 (td, J = 12.3, 3.5 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 12.1, 10.9 Hz, 1H), 2.37 - 2.21 (m, 2H), 2.09 (dddd, J = 12.8, 9.8, 7.7, 4.0 Hz, 1H), 1.63 - 1.52 (m, 1H)。
I-N-218	368.1	1.66*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.81 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.45 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 5.1, 0.6 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。
I-N-219	407.0	2.1*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.85 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.45 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H)。
I-N-220	370.1	2.63*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.48 (dd, J = 4.8, 2.6 Hz, 1H), 9.26 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 1.5, 0.7 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 3.80 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 4H), 1.54 (s, 6H)。

[1834]

I-N-221	434.0	1.88*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.69 (1H, s), 9.53 (1H, dd), 9.35 (1H, s), 9.00 (1H, dd), 8.45 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 6.79 (2H, brs), 3.92 (1H, d), 3.52 – 3.58 (2H, m), 3.16 – 3.21 (1H, t), 2.99 (3H, s), 2.88 – 2.93 (1H, m), 2.30 – 2.33 (1H, m), 1.83 – 1.93 (2H, m), 1.67 – 1.71 (1H, m)。
I-N-222	411.1	1.8*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.60 (s, 1H), 9.52 (dd, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.24 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 1H), 3.53 - 3.48 (m, 1H), 3.41 - 3.36 (m, 1H), 3.18 (dd, 1H), 1.95 - 1.90 (m, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.47 - 1.38 (m, 1H)。
I-N-223	353.1	1.97*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.26 (3H, s), 6.47 (1H, m), 6.70 (2H, br s), 7.59 (1H, m), 7.94 (1H, m), 8.48 (1H, m), 8.60 (1H, m), 9.41 (1H, m), 9.79 (1H, s)和 10.14 (1H, s) ppm.
I-N-224	425.1	1.81*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.51 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.92 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.50 (ddd, J = 13.8, 11.4, 5.6 Hz, 2H), 3.10 (ddd, J = 13.4, 10.7, 2.7 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 9.9, 1.7 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 2.71 (dt, J = 7.5, 4.1 Hz, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.59 (dtd, J = 13.7, 10.1, 3.6 Hz, 1H)。
I-N-225	352.9	2.07*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.32 (3H, s), 6.46 (1H, m), 6.73 (2H, br s), 7.64 (1H, m), 8.37-8.40 (2H, m), 8.76 (1H, m), 9.40-9.42 (2H, m)和 11.10 (1H, s) ppm.

[1835]

I-N-226	398.1	2.0*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.81 (s, 1H), 9.47 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.39 (s, 4H), 2.86 - 2.80 (m, 4H), 2.02 (t, J = 5.5 Hz, 4H)。
I-N-227	502.0	1.99*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.51 (dd, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 6.80 (br s, 2H), 4.80-4.85 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.01-4.09 (m, 2H), 3.88-3.91 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 2H), 3.57-3.62 (m, 1H), 3.49-3.53 (t, 1H), 3.42-3.45 (d, 1H), 3.20 (m, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.83 (s, 3H)。
I-N-228	472.0	2.06*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.11 (s, 1H), 9.52-9.54 (m, 2H), 9.07 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 6.80 (br s, 2H), 4.22-4.24 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.99-4.00 (t, 2H), 3.25-3.70 (m, 8H), 2.29-2.37 (s, 2H)。
I-N-229	459.0	2.18*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.31 (s, 1H), 9.51-9.52 (dd, 2H), 8.67 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 6.80 (br s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.22-3.28 (m, 2H), 3.02-3.08 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.02-2.07 (m, 4H)。
I-N-230	439.0	1.92*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.76 (s, 1H), 9.49 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.93 - 8.88 (m, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.84 (tt, J = 12.1, 3.9 Hz, 1H), 3.48 - 3.44 (m, 1H), 3.27 - 3.21 (m, 2H), 2.80 (td, J = 12.2, 2.2 Hz, 2H), 2.25 (dd, J = 8.6, 7.5 Hz, 2H), 2.09 - 1.91 (m, 4H), 1.69 - 1.62 (m, 2H)。
I-N-231	453.1	2.01*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.52-9.55 (m, 2H), 9.15 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.41-8.43 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.77 (s, 2H), 3.40 (m, 4H), 3.23 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.20-2.25 (m, 2H), 1.74-1.77 (m, 2H), 1.63-1.71 (m, 4H)。

[1836]

I-N-232	429.1	2.02*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.39 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.50 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 6.76 (s, 2H), 3.78 - 3.56 (m, 5H), 3.50 - 3.45 (m, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 2H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.54 - 1.45 (m, 1H)。
I-N-233	440.1	1.7*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.68 (s, 1H), 9.52-9.53 (dd, 1H), 9.32 (d, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.47-8.48 (dd, 1H), 7.57-7.58 (d, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.03-4.06 (dd, 1H), 3.66-3.69 (m, 1H), 3.45-3.50 (m, 1H), 3.23-3.26 (m, 1H), 3.06-3.15 (m, 4H), 2.97-3.03 (m, 1H), 2.95-2.97 (m, 4H), 2.62-2.65 (m, 1H)。
I-N-234	429.1	1.75*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.66 (s, 1H), 9.52-9.53 (dd, 1H), 9.24 (d, 1H), 8.96-8.97 (dd, 1H), 8.40-8.42 (dd, 1H), 7.51-7.52 (d, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.51-4.54 (dd, 1H), 3.96-3.98 (m, 1H), 3.56-3.58 (m, 2H), 3.18-3.23 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)。
I-N-235	439.1	1.83*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.65 (s, 1H), 9.50 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.85 (dd, J = 2.6, 0.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 5.3, 0.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 3.23 - 3.16 (m, 2H), 2.89 (dd, J = 13.1, 11.0 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 0.7 Hz, 3H), 2.26 (dd, J = 8.4, 7.4 Hz, 2H), 2.14 (td, J = 12.7, 4.2 Hz, 2H), 1.97 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 12.4 Hz, 2H)。
I-N-236	439.1	1.88*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.61 (s, 1H), 9.53 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.21 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 6.7, 1.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 4H), 3.27 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.29 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 1.77 (dtdd, J = 17.2, 10.7, 7.1, 3.8 Hz, 4H)。
I-N-237	367.1	2.11*	-----

[1837]

I-N-238	413.1	1.72*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.84 (s, 1H), 9.53 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.47 - 9.40 (m, 1H), 9.00 (dd, J = 2.6, 0.6 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 6.2, 0.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.18 (dddd, J = 10.9, 8.6, 5.0, 3.7 Hz, 1H), 3.98 - 3.94 (m, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 2H), 3.52 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.35 (ddd, J = 13.3, 12.0, 3.5 Hz, 1H), 3.02 - 2.89 (m, 2H)。
I-N-239	416.1	2.27*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.26 (s, 1H), 9.49 (q, J = 2.3 Hz, 2H), 8.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.44 (s, 4H), 3.00 (dd, J = 6.8, 4.1 Hz, 4H), 2.04 (t, J = 5.4 Hz, 4H)。
I-N-240	458.1	1.88*	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d4) δ 9.48 (s, 1H), 9.07-9.09 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.43-8.44 (d, 1H), 3.91-3.96 (m, 1H), 3.62-3.68 (m, 1H), 3.53-3.56 (m, 1H), 3.30-3.45 (m, 4H), 3.25-3.28 (m, 1H), 2.88-3.04 (m, 5H)。
I-N-241	424.1	2.24*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.05-2.15 (4H,m), 3.15-3.20 (2H,m), 3.23-3.32 (1H,m), 3.62-3.68 (2H,m), 6.80 (2H,brs), 7.52 (1H,d), 8.42 (1H,d), 8.87 (1H,d), 9.38 (1H,s), 9.53-9.56 (1H,m), 9.63 (1H,brs), 9.79 (1H,s)。
I-N-242	372.0	1.85*	-----
I-N-243	448.0	1.96*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.71 (1H, s), 9.54 (1H, dd), 9.44 (1H, s), 8.88 (1H, d), 8.50 (1H, dd), 7.62 (1H, d), 6.81 (2H, brs), 3.59 - 3.63 (2H, m), 3.17 - 3.22 (2H, m), 2.97 (3H, s), 2.37 - 2.42 (2H, m), 1.78 - 1.81 (2H, m), 1.53 (3H, s)。
I-N-244	425.0	1.93*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.70 (s, 1H), 9.52-9.53 (dd, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.99 (d, 1H), 8.43-8.44 (d, 1H), 7.50-7.52 (d, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.47-4.50 (m, 1H), 3.62-3.78 (m, 2H), 2.94-2.97 (m, 2H), 2.86 (t, 1H), 2.18-2.22 (m, 2H), 2.81-2.83 (m, 1H), 2.64-2.78 (m, 2H), 1.35-1.47 (m, 1H)。

[1838]

I-N-245	468.1	2.05*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.67 (s, 1H), 9.51-9.53 (dd, 1H), 9.31 (d, 1H), 8.94 (d, 1H), 8.44-8.45 (dd, 1H), 7.54-7.55 (d, 1H), 4.50-4.55 (m, 1H) 3.91-3.96 (m, 1H), 3.62-3.68 (m, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 2.90-3.15 (m, 4H), 2.50-2.80 (m, 4H). 1.03-1.06 (t, 6H)。
I-N-246	360.1	2.44*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.82-1.92 (4H,m), 3.6-3.7 (4H,m), 6.85 (2H,s), 8.45 (1H,d), 8.59 (1H,s), 8.80-8.82 (1H,m), 9.48-9.53 (2H,m)。
I-N-247	447.1	1.89*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.86 (s, 1H), 9.54 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 6.1, 0.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 1H), 3.57 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.47 (tdd, J = 9.8, 6.7, 3.0 Hz, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 3.33 - 3.29 (m, 1H), 3.12 (td, J = 11.5, 3.0 Hz, 1H), 3.02 (td, J = 12.0, 3.0 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 12.0, 10.2 Hz, 1H), 2.36 (dddd, J = 12.6, 9.3, 5.8, 3.6 Hz, 1H), 1.97 (dtd, J = 12.5, 10.3, 8.2 Hz, 1H)。
I-N-248	431.0	1.91*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.41 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.50 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.43 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.20 (ddd, J = 12.1, 9.5, 4.4 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 8.9, 5.0 Hz, 1H), 3.73 (dt, J = 13.0, 2.6 Hz, 1H), 3.42 - 3.31 (m, 1H), 3.23 (dd, J = 11.4, 3.9 Hz, 1H), 3.07 - 2.99 (m, 3H)。
I-N-249	441.0	1.76*	-----
I-N-250	424.0	1.90*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.32 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.55 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 3.60 - 3.42 (m, 8H)。

[1839]

I-N-251	439.0	1.94*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.82 (s, 1H), 9.47-9.48 (dd, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.77 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.87 (m, 4H), 1.93-1.95 (m, 4H), 1.78 (s, 3H)。
I-N-252	434.1	1.91*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.55 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 3.51 (m, 6H), 1.46 (s, 6H)。
I-N-253	397.9	2.05*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.51-9.52 (d, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 7.51-7.53 (d, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.43 (d, 2H), 4.31 (d, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.08 (m, 2H), 1.87-1.89 (m, 2H), 1.65-1.67 (m, 2H)。
I-N-254	399.1	1.72*	-----
I-N-255	411.2	1.8*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.62 (s, 1H), 9.54 (dd, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.88 (br s, 2H), 8.40 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.80 (s, 2H), 3.34 - 3.25 (m, 6H), 3.12 (t, 2H), 1.91 (t, 2H), 1.83 - 1.73 (m, 4H)。
I-N-256	439.1	1.89*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) (TFA salt) δ 2.37 (3H,s), 3.43-3.48 (4H,m), 3.63-3.67 (4H,m), 6.80 (2H,brs), 7.57 (1H,d), 8.48 (1H,d), 9.02 (1H,d), 9.37 (1H,s), 9.53-9.56 (1H,m), 9.63 (1H,brs), 9.77 (1H,s)。
I-N-257	453.1	2.05*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.60 (d, 1H), 9.53 (ddd, 1H), 9.19 (t, 1H), 8.90 (t, 1H), 8.41 (dt, 1H), 7.50 (dd, 1H), 6.78 (s, 2H), 3.50 (t, 1H), 3.43 - 3.31 (m, 6H), 3.27 (s, 1H), 1.94 (d, 3H), 1.90 (t, 1H), 1.81 (t, 1H), 1.74 - 1.70 (m, 4H)。

[1840]

I-N-258	411.1	1.8*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.79 (s, 1H), 9.52 (dd, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.96 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.51 (d,1H), 6.78 (s, 2H), 3.92 - 3.87 (m, 2H), 3.72 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.10 (td, 1H), 2.87 (td, 1H), 2.77 (t, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 2H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 1.61 - 1.54 (m, 1H)。
I-N-259	326.1	1.81*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.99 (s, 1H), 9.52-9.54 (d, 1H), 9.16 (d, 1H), 8.87 (m, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.22 (d, 3H)。
I-N-260	439.1	2.4*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.41 (3H,s), 3.43-3.47 (4H,m), 3.53-3.57 (4H,m), 6.80 (2H,brs), 7.51 (1H,d), 8.45 (1H,d) , 8.87 (1H,d) , 9.37 (1H,s) , 9.52-9.56 (1H,m), 9.63 (1H,brs), 9.77 (1H,s)。
I-N-261	433.1	2.29*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6)δ 10.37 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.47-9.49 (dd, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.27 (s,1H), 6.79 (s, 2H), 3.64-3.66 (m, 7H), 3.05-3.07 (m, 4H)。
I-N-262	453.2	2.29*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.67 (s, 1H), 9.51 (dd, J = 4.7, 2.6 Hz, 1H), 9.40 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 9.19 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 6.7, 1.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.51 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.21 (td, J = 12.8, 3.9 Hz, 2H), 3.08 - 2.94 (m, 2H), 2.01 (d, J = 6.9 Hz, 5H), 1.81 (p, J = 6.8 Hz, 2H), 1.42 (dd, J = 12.6, 2.2 Hz, 2H)。
I-N-263	354.1	1.34*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.74 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.46 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.27 (s, 3H)。
I-N-264	371.0	2.49*	在 d6-DMSO 中运行

[1841]

I-N-265	438.1	2.02*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.02-2.18 (4H,m), 2.37 (3H,s), 3.21-3.27 (2H,m), 3.30-3.37 (1H,m), 3.68-3.75 (2H,m), 6.80 (2H,brs), 7.58 (1H,d), 8.48 (1H,d), 8.87 (1H,d), 9.33 (1H,s), 9.53-9.56 (1H,m), 9.72 (1H,brs)。
I-N-266	387.2	2.18*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.63 (s, 1H), 9.52 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.22 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 6.6, 1.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 3.49 (dt, J = 11.8, 7.5, 3.6 Hz, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.26 - 3.12 (m, 2H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.80 - 1.61 (m, 2H)。
I-N-267	413.1	2.14*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.79 (s, 1H), 9.48 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.16 (dt, J = 12.0, 3.3 Hz, 2H), 2.68 (td, J = 11.8, 2.4 Hz, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.79 (dd, J = 13.3, 3.6 Hz, 2H), 1.63 (s, 1H), 1.49 - 1.41 (m, 2H)。
I-N-268	424.1	1.93*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.02-2.13 (2H,m), 2.14-2.24 (2H,m), 3.21-3.27 (2H,m), 3.38-3.42 (1H,m), 3.68-3.75 (2H,m), 6.80 (2H,brs), 7.58 (1H,d), 8.48 (1H,d), 8.85 (1H,d), 9.22 (1H,s), 9.33 (1H,s), 9.53-9.55 (1H,m), 9.72 (1H,brs)。
I-N-269	367.1	1.89*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.75 (s, 1H), 9.50 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 2.38 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.04 (d, J = 1.0 Hz, 3H)。
I-N-270	374.1	2.88*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.41 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.49 (dd, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 6.79 (s, 2H), 3.03 (br t, 4H), 1.80 - 1.76 (m, 4H), 1.669 - 1.65 (m, 2H)。

[1842]

I-N-271	475.1	2.21*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.01-2.12 (2H,m), 2.12-2.18 (2H,m), 2.22-2.28 (2H,m), 2.92-3.02 (2H,m), 3.38-3.46 (2H,m), 3.52-3.60 (3H,m), 3.92-3.97 (4H,m), 6.82 (2H,brs), 7.45-7.48 (1H,m), 8.40 (1H,brs), 8.80 (1H,d), 9.45-9.50 (1H,m), 9.53- 9.56 (1H,m), 9.83 (1H,s)。
I-N-272	459.1	2.38*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.83 (2H, m), 2.02 (2H, m), 3.19 (3H、s), 2.30 (4H、m), 2.89-2.91 (2H, m), 3.25 (2H, m), 3.70 (2H, m), 6.80 (2H, br s), 8.24 (1H, d), 8.71 (1H, d), 9.49 (2H, m)和 10.31 (1H, br s) ppm.
I-N-273	562.1	2.25*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.0-2.2 (10H,m), 2.90-3.05 (3H,m), 3.35-3.42 (2H,m), 3.42-3.53 (3H,m), 3.60-3.68 (1H,m), 3.75-3.79 (2H,m), 4.30-4.33 (1H,m), 8.28 (1H,d), 8.94 (1H,d), 9.50-9.53 (1H,m), 9.66 (1H,s), 10.23 (1H,brs), 10.43 (1H,s)。
I-N-274	473.0	2.03*	-----
I-N-275	417.1	1.96*	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 1.03 (s, 1H), 9.52 (d, 1H), 9.05 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 3.85-3.91 (m, 4H), 3.35-3.40 (masked, 4H), 2.15 (s, 3H)。
I-N-276	443.0	2.24*	-----
I-N-277	443.1	2.1*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.39 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.49 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.60 (dd, J = 12.1, 2.7 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 3.05 - 2.89 (m, 3H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 1.93 (dt, J = 13.5, 4.7 Hz, 1H), 1.75 (p, J = 4.1 Hz, 2H), 1.51 - 1.40 (m, 1H)。
I-N-278	459.0	1.94*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (s, 1H), 9.53-9.55 (d, 1H), 9.48-9.49 (dd, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.71-4.76 (m, 4H), 4.17-4.23 (m, 1H), 3.75(m, 2H), 3.741-3.43 (m, 2H), 3.05-3.07 (m, 2H)。

[1843]

I-N-279	443.1	2.09*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.39 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.49 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.84 - 6.74 (m, 2H), 4.63 - 4.56 (m, 1H), 3.74 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 3.05 - 2.89 (m, 3H), 2.29 (dd, J = 9.7, 4.8 Hz, 2H), 1.93 (dt, J = 13.5, 4.6 Hz, 1H), 1.75 (dq, J = 10.2, 4.4 Hz, 2H), 1.51 - 1.40 (m, 1H)。
I-N-280	443.1	2.1*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.38 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.49 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.63 - 4.56 (m, 1H), 3.75 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 3.17 - 3.06 (m, 2H), 3.06 - 2.89 (m, 3H), 2.29 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.93 (dq, J = 13.4, 4.5, 4.0 Hz, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.45 (dtd, J = 14.2, 9.5, 4.7 Hz, 1H)。
I-N-281	376.0	2.87*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.28 (s, 1H), 9.53 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 3.52 - 3.45 (m, 4H), 2.12 - 2.04 (m, 4H)。
I-N-282	400.0	2.46*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.68 (s, 1H), 9.52 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.28 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 6.6, 1.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 3.65 (dt, J = 13.2, 3.4 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 13.4 Hz, 6H), 2.98 (td, J = 12.5, 2.5 Hz, 2H), 1.91 - 1.67 (m, 3H), 1.66 - 1.46 (m, 2H)。
I-N-283	353.1	1.75*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.82 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.42 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 5.0, 0.6 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 2.01 (d, J = 1.1 Hz, 3H)。

[1844]

I-N-284	392.1	2.03*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.13 (s, 1H), 9.48-9.49 (m, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.45-4.48 (m, 1H), 3.78-3.80 (m, 1H), 3.70-3.73 (m, 1H), 3.41-3.45 (m, 1H), 3.35-3.37 (m, 1H), 2.10-2.15 (m, 1H), 1.88-1.93 (m, 1H)。
I-N-285	401.0	2.4*	-----
I-N-286	431.1	2.25*	-----
I-N-287	454.0	2.11*	-----
I-N-288	440.3	2.16*	-----
I-N-289	500.0	2.2*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.50-1.60 (1H, m), 1.75-1.95 (2H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 2.70-2.90 (5H, m), 3.00-3.15 (5H, m), 3.20-3.45 (2H, m), 3.85-3.97 (2H, m), 4.40-4.45 (1H, m), 6.85-6.93 (2H, br s), 8.28 (1H, d), 8.94 (1H, d), 9.51-9.53 (2H, dd), 9.60-9.70 (1H, s), 10.30-10.33 (1H, s)。
I-N-290	427.0	2.02*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.60 (s, 1H), 9.52-9.54 (dd, 1H), 9.09 (d, 1H), 8.94 (dd, 1H), 8.36-8.38 (dd, 1H), 6.77 (s, 2H), 3.74-3.77 (m, 2H), 3.11-3.18 (m, 1H), 2.90-3.05 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.95-1.98 (m, 1H), 1.77-1.79 (m, 2H), 1.46-1.51 (m, 1H)。
I-G-1	482.3	0.63	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.06 (dd, J = 4.3, 2.5 Hz, 1H), 8.88 (dd, J = 2.6, 0.5 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 6.6, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.78 (dm, J = 13.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.22 - 3.01 (m, 5H), 2.95 (s, 3H), 2.20 (dm, J = 12.2 Hz, 2H), 1.91 (dm, 2H)。
I-G-2	427.2	0.65	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.60 (s, 1H), 9.02 (dd, J = 2.6, 0.6 Hz, 1H), 9.00 (dd, J = 4.3, 2.5 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.29 (dt, J = 11.6, 2.6 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.95 (tt, J = 11.7, 3.8 Hz, 1H), 2.87 (td, J = 12.1, 2.3 Hz, 2H), 2.25 (qd, 2H), 1.87 (dm, 2H)。

[1845]

I-G-3	516.2	0.77	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ 10.65 (s, 1H), 9.81 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.21 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 9.04 (dd, J = 4.3, 2.6 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 4.57 - 4.28 (m, 2H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.69 - 3.45 (m, 4H), 3.25 - 3.07 (m, 4H), 3.03 (dt, J = 12.2, 3.6 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.40 - 2.23 (m, 2H), 1.91 (dm, J = 12.7 Hz, 2H)。
I-G-4	500.2	0.72	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ 10.67 (s, 1H), 9.69 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 9.20 (dd, J = 2.7, 0.6 Hz, 1H), 9.01 (dd, J = 4.3, 2.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.74 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 3.34 - 3.28 (m, 2H), 3.18 (tt, J = 12.0, 2.4 Hz, 2H), 3.06 - 2.95 (m, 1H), 2.60 - 2.45 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 1.91 - 1.79 (m, 2H)。
I-G-5	516.2	2.34*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.59 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.32 - 8.24 (m, 1H), 6.85 (s, 2H), 4.47 (dd, J = 115.4, 12.9 Hz, 2H), 3.48 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 13.5 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.10 - 2.94 (m, 6H), 2.85 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 2.12 (dd, J = 43.1, 13.1 Hz, 2H), 1.84 - 1.73 (m, 2H)。
I-G-6	514.2	2.28*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.7-1.8 (2H,m), 2.1-2.25 (4H,m), 2.85-3.0 (4H,m), 3.05-3.12 (3H,m), 3.2-3.3 (3H,m), 3.4-3.55 (3H,m), 3.6-3.75 (2H,m), 4.05-4.15 (1H,m), 6.8 (2H,brs), 8.28 (1H,d), 9.25 (1H,d), 9.5-9.6 (2H,m), 9.7 (1H,d), 10.63-10.66 (1H,m)。
I-G-7	526.2	2.21*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ , 370 K) δ 10.50 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.27 (dd, J = 4.7, 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 3.78 - 3.67 (m, 2H), 3.22 (tm, J = 11.6 Hz, 2H), 3.09 (dm, 2H), 3.02 - 2.83 (m, 8H), 2.29 - 2.14 (m, 3H), 1.96 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.64 (m, 2H)。

[1846]

I-G-8	457.1	2.35*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.7-1.75 (2H,m), 2.05-2.15 (2H,m), 2.2-2.28 (2H,m), 2.4-2.5 (1H,m), 3.03-3.18 (4H,m), 3.95 (2H,t), 4.25 (2H,t), 8.28 (1H,d), 9.38 (1H,d), 9.47-9.50 (1H,m), 9.7 (1H,s), 10.65 (1H,s)。
I-G-9	514.0	2.40*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.23 (3H,t), 1.75-1.81 (2H,m), 2.05-2.20 (2H,m), 2.97-3.1 (5H,m), 3.15-3.25 (4H,m), 3.4-3.57 (3H,m), 4.35-4.4 (1H,m), 4.6-4.65 (1H,m), 8.28 (1H,d), 9.18 (1H,d), 9.48-9.56 (2H,m), 9.68 (1H,s), 10.65 (1H,s)。
I-G-10	526.2	2.46*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.5-1.6 (1H,m), 1.70-1.81 (3H,m), 1.90-2.25 (5H,m), 2.90-3.1 (4H,m), 3.18-3.37 (4H,m), 3.4-3.5 (1H,m), 3.6-3.9 (3H,m), 3.9-4.0 (1H,m), 6.6-6.85 (2H,m), 8.26 (1H,d), 9.1-9.2 (1H,m), 9.47-9.51 (2H,m), 9.68 (1H,s), 10.1 (1H,brs), 10.67 (1H,s)。
I-G-11	514.2	2.30*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.78-1.84 (2H,m), 2.00-2.18 (4H,m), 2.28-2.4 (2H,m), 2.45-2.55 (1H,m), 2.70-2.80 (1H,m), 2.80-2.90 (6H,m), 3.05-3.12 (2H,m), 3.12-3.22 (3H,m), 4.35-4.4 (1H,m), 4.6-4.65 (1H,m), 6.78 (2H,brs), 8.28 (1H,d), 9.35 (1H,d), 9.48-9.50 (1H,m), 9.70 (1H,s), 9.75-9.85 (1H,m), 10.67-10.69 (1H,m)。
I-G-12	486.2	1.99*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.75-1.80 (2H,m), 2.08-2.15 (2H,m), 2.92-3.00 (1H,m), 3.05-3.25 (8H,m), 3.72-3.78 (2H,m), 3.80-3.85 (2H,m), 6.79 (2H,brs), 8.23 (1H,d), 8.72 (2H,brs), 9.15 (1H,d), 9.48 (1H,d), 9.65 (1H,s), 10.63 (1H,s)。
I-G-13	526.1	2.62*	¹ H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 0.57 (4H、br s), 1.82-1.85 (2H、d), 2.03 (21H、s), 2.33-2.35 (2H、m), 2.60-2.85 (4H、m), 3.13-3.15 (2H、m), 3.24-3.29 (2H、m), 3.70 (4H、br s), 5.84 (2H、s), 8.20 (2H、d), 8.48-8.49 (1H、d), 9.34 (1H、d), 9.80 (1H、s), 10.6 (1H、s)。

[1847]

I-G-14	498.4	2.13*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.63 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.47-9.48 (dd, 1H), 9.35 (dd, 1H), 8.25-8.26 (d, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.69 (s, 4H), 4.41 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.10-3.13 (m, 2H), 3.02-3.05 (m, 2H), 2.45-2.50 (m, 2H), 2.04-2.08 (m, 2H), 1.72- 1.75 (m, 2H)。
I-G-15	528.2	2.43*	-----
I-G-16	516.3	2.29*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.75-1.95 (3H,m), 2.10-2.25 (2H,m), 2.78-2.85 (5H,m), 2.90-3.00 (1H,m), 3.02-3.15 (5H,m), 3.17-3.26 (2H,m), 3.43-3.52 (2H,m), 8.27-8.29 (1H,m), 9.22 (1H,s), 9.27 (1H,d), 9.48-9.53 (1H,m), 9.68-9.71 (1H,m), 10.64-10.68 (1H,s)。
I-G-18	526.2	2.30*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.75-1.90 (2H,m), 2.10-2.22 (2H,m), 2.70-2.82 (1H,m), 2.85-2.93 (4H,m), 2.96-3.12 (3H,m), 3.12-3.22 (2H,m), 3.23-3.35 (2H,m), 3.40-3.55 (2H,m), 3.59-3.75 (2H,m), 3.78-3.90 (2H,m), 6.75-6.90 (1H,m), 8.28 (1H,d), 9.37 (1H,d), 9.48-9.53 (1H,m), 9.69 (1H,s), 9.74-9.88 (1H,m), 10.66 (1H,s)。
I-G-19	473.2	2.78*	-----
I-G-20	514.2	2.14*	-----
I-G-21	487.1	2.31*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.68-1.75 (2H, m), 2.01-2.14 (2H, m), 2.35-2.40 (1H, 被掩蔽), 3.05-3.15 (4H、 m), 3.24 (3H、 s), 3.71-3.74 (1H, m), 4.05-4.12 (2H, m), 4.22-4.24 (1H, m), 4.41-4.44 (1H, m), 6.70-7.00 (2H, br s), 8.29 (1H, d), 9.36 (1H, dd), 9.47-9.49 (1H, dd), 9.67 (1H, s), 10.62 (1H, s)。
I-G-22	500.2	2.23*	-----
I-G-23	486.1	2.04*	-----
I-G-24	500.2	2.14*	-----

[1848]

I-G-25	525.2	2.35*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.22-2.25 (2H, m), 2.35-2.50 (6H, masked), 2.87 (3H, s), 3.05-3.25 (4H, m), 3.30-3.35 (2H, m), 4.70-4.80 (2H, m), 6.77-6.92 (2H, br s), 8.32 (1H, d), 8.69 (1H, dd), 9.51-9.53 (1H, dd), 9.64 (1H, s), 9.80-9.95 (1H, br s), 10.37 (1H, s)。
I-G-26	502.0	2.07*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.77-1.83 (4H, m), 2.10-2.18 (2H, m), 2.36-2.42 (1H, m), 2.78-2.80 (6H, m), 3.05-3.09 (6H, m), 3.18-3.22 (2H, m), 6.80 (2H, br s), 8.16-8.18 (1H, m), 8.27 (1H, d), 9.34-9.36 (2H, m), 9.49-9.50 (1H, d), 9.67 (1H, s), 10.62 (1H, s)。
I-G-27	514.2	2.19*	-----
I-G-28	512.2	2.2*	-----
I-G-29	445.0	2.37*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.74-1.77 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.88-2.91 (4H, m), 3.03-3.05 (2H, m), 3.11 (3H, s), 3.15-3.22 (2H, m), 6.79 (1H, s), 8.25 (1H, d), 9.34 (1H, dd), 9.47-9.49 (1H, dd), 9.68 (1H, s), 10.66 (1H, s)。
I-G-30	489.2	2.12*	-----
I-G-31	502.1	2.33*	-----
I-G-32	542.3	2.14*	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 1.87 (2H, m), 2.27-2.33 (2H, m), 2.55 (4H, m), 2.97-3.03 (1H, m), 3.18 (2H, m), 3.70-3.85 (4H, m), 4.67-4.70 (2H, m), 4.75-4.78 (2H, m), 8.16 (1H, d), 9.00 (1H, dd), 9.17 (1H, dd), 9.68 (1H, s), 10.65 (1H, s)。
I-G-33	432.1	2.07*	-----
I-G-34	486.1	2.07*	-----
I-G-35	540.2	2.74*	-----
I-G-36	487.0	2.34*	-----
I-G-37	473.1	2.04*	-----
I-G-38	526.2	2.39*	-----
I-G-40	489.2	2.45*	-----

[1849]

I-G-41	473.1	1.97*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.87 (2H, m), 2.25 (2H, m), 2.61 (1H, m), 3.84 (1H, m), 4.10 (1H, m), 4.28 (1H, m), 4.55 (1H, m), 4.62 (1H, m), 4.80 (3H, masked), 8.32 (1H, d), 9.05 (1H, dd), 9.24 (1H, d), 9.69 (1H, s), 10.56 (1H, s)。
I-G-42	500.2	2.11*	-----
I-G-43	526.0	2.43*	-----
I-G-44	512.0	2.18*	-----
I-G-45	500.0	2.14*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.14-1.17 (3H, m), 1.83-1.86 (2H, m), 2.22-2.34 (2H, m), 2.37-2.45 (1H, m), 2.75-2.88 (3H, m), 2.92-3.12 (2H, m), 3.11-3.20 (3H, m), 3.28-3.335 (1H, 被掩蔽), 4.01-4.08 (1H, m), 4.46-4.54 (1H, m), 8.14 (1H, s), 8.99-9.00 (1H, m), 9.19 (1H, m), 9.67 (1H, s)。
I-G-46	512.1	2.15*	-----
I-G-47	514.2	2.37*	-----
I-G-48	504.1	2.15*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.69 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.46 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 3.58 - 3.44 (m, 6H), 2.95 - 2.84 (m, 3H), 2.68 (dt, J = 22.8, 4.7 Hz, 4H), 2.40 (s, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 1.77 - 1.70 (m, 2H)。
I-G-49	512.1	2.29*	-----
I-G-50	514.2	2.38*	-----
I-G-51	512.1	2.03*	-----
I-G-52	526.2	2.46*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.72-1.76 (1H, m), 1.83-1.85 (1H, m), 1.92-1.98 (3H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 2.15-2.25 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.89 (1H, m), 3.05-3.25 (7H, m), 3.45-3.47 (2H, m), 4.78-4.80 (2H, m), 6.82 (2H, br s), 8.27 (1H, d), 9.27 (1H, d), 9.49-9.51 (1H, dd), 9.68 (1H, s), 10.65 (1H, s)。
I-G-53	512.1	2.18*	-----

[1850]

I-G-54	514.2	2.29*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.51 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.50 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.28 - 3.10 (m, 4H), 3.10 - 2.89 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.30 (ddd, J = 13.1, 8.9, 3.4 Hz, 2H), 1.86 - 1.67 (m, 2H), 1.40 (s, 3H)。
I-G-55	496.2	2.17*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.57 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.45 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 3.64 (d, J = 37.4 Hz, 4H), 3.16 - 3.07 (m, 1H), 3.01 - 2.87 (m, 3H), 2.70 - 2.56 (m, 5H), 2.41 (s, 6H), 2.23 - 2.09 (m, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.3 Hz, 1H)。
I-G-56	482.2	1.94*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.63 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.50 (dd, J = 4.8, 2.6 Hz, 1H), 9.38 - 9.30 (m, 1H), 8.08 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 3.61 (dt, J = 26.1, 5.2 Hz, 4H), 2.97 (tt, J = 11.8, 3.6 Hz, 3H), 2.85 (dt, J = 23.8, 5.0 Hz, 4H), 2.46 (s, 5H), 2.28 - 2.15 (m, 2H), 1.77 (dd, J = 12.2, 3.4 Hz, 2H)。
I-G-57	540.0	2.69*	-----
I-G-58	540.0	2.57*	-----
I-G-59	554.0	2.45*	-----
I-G-60	568.0	2.58*	-----
I-G-61	500.2	2.14*	-----
I-G-62	498.0	2.17*	-----
I-G-63	487.0	2.17*	-----
I-G-64	554.0	2.75*	-----
I-G-65	512.0	2.41*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.64-0.78 (2H, m), 1.75-1.88 (2H, m), 2.05-2.24 (3H, m), 2.34-2.35 (3H, m), 2.50-2.55 (1H, 被掩蔽), 2.61-2.63 (1H, m), 2.71-2.74 (1H, m), 3.05-3.20 (6H, m), 4.07-4.09 (1H, m), 6.79 (2H, s), 8.26 (1H, d), 9.45 (1H, d), 9.48 (1H, dd), 9.69 (1H, s), 10.68 (1H, s)。

[1851]

I-G-66	542.1	2.41*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.71 (d, J = 19.7 Hz, 1H), 9.82 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 9.47 (dt, J = 4.7, 2.9 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.24 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.54 - 4.23 (m, 1H), 3.73 (dt, J = 31.9, 5.7 Hz, 2H), 3.59 - 3.50 (m, 2H), 2.96 - 2.79 (m, 9H), 2.20 (dd, J = 26.6, 13.3 Hz, 2H), 1.87 (d, J = 13.8 Hz, 3H), 1.76 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.65 (tt, J = 10.1, 4.8 Hz, 1H)。
I-G-67	474.4	2.42*	-----
I-G-68	542.0	2.42*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.05-1.25 (2H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 1.95-1.98 (2H, m), 2.05-2.25 (3H, m), 2.340-2.45 (2H, 被掩蔽), 2.60 (1H, m), 2.95-3.10 (4H, m), 3.15-3.22 (2H, m), 3.35-3.40 (1H, m), 4.04-4.08 (2H, m), 4.15-4.27 (3H, m), 4.52-4.55 (1H, m), 6.80 (2H, br s), 8.27 (1H, d), 9.22 (1H, dd), 9.48-9.50 (1H, dd), 9.67 (1H, s), 9.90-10.00 (1H, s), 10.62 (1H, s)。
I-G-69	528.1	2.30*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.33 - 9.28 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 3.55 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.26 - 2.11 (m, 4H), 3.01 - 2.93 (m, 3H), 2.80 (s, 2H), 2.47 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.77 (d, J = 13.6 Hz, 3H), 2.39 - 2.34 (m, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 2H)。
I-G-70	512.0	2.11*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.70-1.80 (2H, m), 1.81-1.97 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.40-2.50 (2H, 被掩蔽), 2.55-2.60 (1H, m), 2.78-2.83 (2H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.72-3.74 (1H, m), 3.96-3.98 (1H, m), 4.51 (1H, m), 5.05 (1H, m), 6.79 (2H, s), 8.25 (1H, m), 9.31 (1H, d), 9.35 (1H, d), 9.45 (1H, m), 9.67 (1H, d), 10.60 (1H, d)。

[1852]

I-G-71	512.0	2.11*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.70-1.80 (2H, m), 1.81-1.97 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.40-2.50 (1H, 被掩蔽), 2.55-2.60 (1H, m), 2.78-2.83 (2H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.72-3.74 (1H, m), 3.96-3.98 (1H, m), 4.51 (1H, m), 5.05 (1H, m), 6.79 (2H, s), 8.25 (1H, m), 9.31 (1H, d), 9.35 (1H, d), 9.45 (1H, m), 9.67 (1H, d), 10.60 (1H, d)。
I-G-72	499.1	2.13*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.63 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.47-9.48 (dd, 1H), 9.35 (dd, 1H), 8.25-8.26 (d, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.69 (s, 4H), 4.41 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.10-3.13 (m, 2H), 3.02-3.05 (m, 2H), 2.45-2.50 (m, 2H), 2.04-2.08 (m, 2H), 1.72- 1.75 (m, 2H)。
I-G-73	493.0	2.63*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.62 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.48-9.50 (dd, 1H), 9.27 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 6.80 (br s, 2H), 4.76 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.08-3.11 (m, 2H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.03-2.15 (m, 2H), 1.82-1.84 (m, 2H)。
I-G-74	475.1	2.42*	-----
I-G-75	501.0	2.5*	-----
I-G-76	482.1	2.22*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.61 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.48-9.50 (dd, 1H), 9.30 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 6.80 (br s, 2H), 4.55-4.56 (m, 1H), 4.46-4.49 (m, 1H), 4.21-4.25 (m, 1H), 4.07-4.11 (m, 1H), 3.81-3.85 (m, 1H), 3.05-3.17 (m, 4H), 2.50-2.55 (被掩蔽, 1H), 2.03-2.09 (m, 2H), 1.75-1.81 (m, 2H)。
I-G-77	439.1	2.02*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.86 (s, 1H), 9.53 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.45 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.02 (dd, J = 2.6, 0.6 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 6.5, 1.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.21 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.58 (dt, J = 12.3, 3.2 Hz, 2H), 3.02 (td, J = 12.5, 2.5 Hz, 2H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 2H)。

[1853]

I-G-78	469.1	1.99*	-----
I-G-79	483.0	2.12*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.83 (s, 1H), 9.53 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.45 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.00 (dd, J = 2.5, 0.6 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 6.5, 1.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 10.0, 1.2 Hz, 1H), 3.60 (dt, J = 12.5, 3.3 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.06 - 2.98 (m, 2H), 2.57 (ddt, J = 11.7, 8.3, 4.2 Hz, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.42 (s, 3H)。
I-G-80	475.1	2.24*	-----
I-G-81	464.1	1.92*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.82 (s, 1H), 9.54 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.44 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.96 (dd, J = 2.5, 0.5 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 6.5, 1.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.55 - 4.41 (m, 2H), 4.19 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 9.6, 6.1 Hz, 1H), 3.81 (tt, J = 9.1, 6.1 Hz, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.02 (td, J = 12.4, 2.6 Hz, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 2H), 1.80 (dd, J = 30.8, 12.9 Hz, 2H)。
I-G-82	457.1	2.04*	-----
I-G-83	453.1	2.21*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.86 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.53 (ddd, J = 4.9, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 9.46 (dd, J = 2.5, 1.1 Hz, 1H), 9.06 - 9.01 (m, 1H), 8.46 (ddd, J = 6.4, 2.5, 1.1 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 6.6, 1.7 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 3.62 (dt, J = 12.8, 3.2 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.33 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.05 (td, J = 12.5, 2.4 Hz, 2H), 2.77 (tt, J = 11.5, 3.9 Hz, 1H), 2.05 (qd, J = 12.7, 3.9 Hz, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 4H)。

[1854]

I-G-84	495.1	1.94*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.84 (q, J = 1.7 Hz, 1H), 9.54 (ddd, J = 4.7, 2.6, 2.0 Hz, 1H), 9.45 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 9.06 - 8.96 (m, 1H), 8.46 (ddd, J = 6.5, 2.6, 1.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.55 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.52 - 4.34 (m, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.71 - 3.24 (m, 6H), 3.11 - 2.99 (m, 2H), 2.76 (dddd, J = 21.0, 17.3, 12.3, 6.9 Hz, 1H), 2.21 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.13 - 1.97 (m, 3H), 1.82 (td, J = 13.2, 6.7 Hz, 2H)。
I-G-85	469.1	1.97*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.79 (s, 1H), 9.54 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.41 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.97 - 8.90 (m, 1H), 8.45 (dd, J = 6.6, 1.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 3.68 - 3.54 (m, 8H), 3.50 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.16 - 2.94 (m, 3H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 2H)。
I-G-86	535.0	2.12*	-----
I-G-87	542.0	2.33*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.28 (1H, brs), 10.56 (0.4H, s), 10.52 (0.6H, s), 9.66 (0.4H, s), 9.63 (0.6H, s), 9.44 (1H, d), 9.22 (0.4H, d), 8.99 (0.6H, d), 8.38 (1H, dd), 4.72 (0.6H, brs), 4.58 (0.4H, brs), 3.96 - 3.99 (2H, m), 3.20 - 3.40 (8H, m), 3.11 - 3.12 (2H, m), 1.98 - 2.15 (7H, m), 1.77 - 1.80 (2H, m)。
I-G-88	481.1	1.86*	-----
I-G-89	517.1	1.81*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.16 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.47 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.06 (dd, J = 2.5, 0.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 5.2, 0.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.59 - 4.52 (m, 1H), 4.43 (dd, J = 9.5, 4.9 Hz, 1H), 4.31 (tt, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 10.4, 8.5 Hz, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 3.14 - 3.08 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.75 (tdd, J = 11.9, 6.5, 2.4 Hz, 2H), 2.48 (dt, J = 11.8, 4.0 Hz, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 2H), 1.76 (dt, J = 12.5, 3.0 Hz, 2H)。

[1855]

I-G-90	481.1	1.96*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.83 (s, 1H), 9.52 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.44 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 6.5, 1.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.49 - 4.38 (m, 3H), 4.33 (dd, J = 10.0, 1.7 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 11.3, 1.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.2, 1.7 Hz, 1H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 3.01 (tt, J = 12.5, 3.2 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 1.97 (qq, J = 12.5, 4.8, 4.3 Hz, 2H), 1.81 - 1.73 (m, 2H)。
I-G-91	483.1	2.18*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.86 (s, 1H), 9.53 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.45 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 9.04 - 8.98 (m, 1H), 8.43 (dd, J = 6.4, 1.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.40 (ddd, J = 9.1, 6.5, 1.3 Hz, 1H), 4.30 (tt, J = 6.5, 4.0 Hz, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 2H), 3.70 - 3.66 (m, 1H), 3.56 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.43 (qd, J = 7.0, 2.3 Hz, 2H), 3.05 - 2.96 (m, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 1.99 (qt, J = 12.6, 3.5 Hz, 2H), 1.79 (q, J = 12.8, 11.8 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。
I-G-92	556.0	2.37*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.62 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.49-9.50 (dd, 1H), 9.19 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.30-4.90 (m, 7H), 2.98-3.21 (m, 10H), 2.15-2.20 (m, 2H), 1.78-1.80 (m, 2H), 1.58 (m, 3H)。
I-G-93	483.1	2.07*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.88 - 9.83 (m, 1H), 9.53 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.45 (dd, J = 2.2, 1.1 Hz, 1H), 9.02 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 6.4, 1.1 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 6.5, 1.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 3.99 (dtt, J = 37.7, 4.6, 2.3 Hz, 1H), 3.71 - 3.43 (m, 5H), 3.41 - 3.27 (m, 1H), 3.25 (d, J = 11.0 Hz, 3H), 3.05 (tq, J = 12.4, 2.5 Hz, 2H), 2.78 (qt, J = 11.6, 3.9 Hz, 1H), 2.12 - 1.76 (m, 6H)。

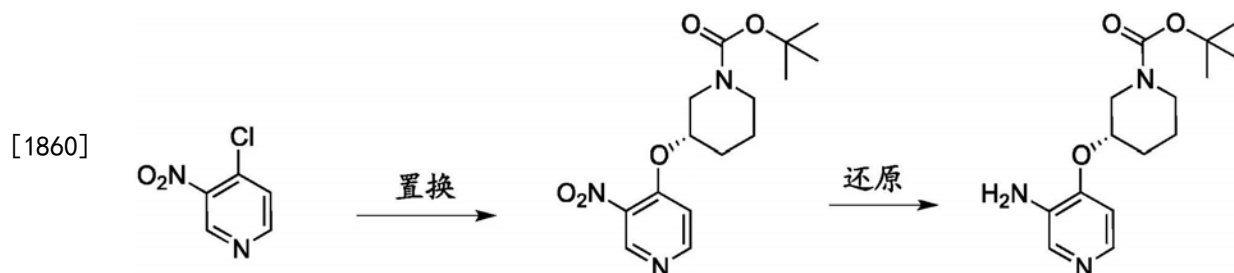
[1856]

I-G-94	483.0	2.07*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.87 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.54 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.46 (dd, J = 2.2, 1.0 Hz, 1H), 9.02 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 6.4, 1.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 6.5, 1.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 3.99 (dt, J = 37.8, 4.5, 2.3 Hz, 1H), 3.71 - 3.43 (m, 5H), 3.40 - 3.27 (m, 1H), 3.25 (d, J = 10.9 Hz, 3H), 3.03 (dddd, J = 12.9, 8.3, 3.9, 2.3 Hz, 2H), 2.77 (qt, J = 11.0, 3.7 Hz, 1H), 2.12 - 1.86 (m, 4H), 1.80 (dt, J = 13.6, 6.9 Hz, 2H)。
I-G-95	516.1	1.79*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.50 (dd, 1H), 9.17 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.54 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 5H), 3.53 (s, 3H), 3.36 - 3.30 (m, 1H), 3.24 - 3.18 (m, 2H), 3.09 - 3.01 (m, 3H), 2.21 - 2.07 (m, 2H), 1.79 (br d, 2H)。
I-G-96	555.2	2.13*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.64 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.48 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.29 - 9.18 (m, 1H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 3.65 - 3.50 (m, 4H), 3.38 (s, 1H), 3.19 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 31.4 Hz, 3H), 2.65 (p, J = 1.9 Hz, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.37 (p, J = 1.9 Hz, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 7H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 2H), 1.25 (s, 2H)。
I-G-98	501.0	2.44*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.63 (s,1H), 9.67 (s, 1H), 9.47-9.49 (dd, 1H), 9.38 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.27-4.30 (m, 1H),3.93-3.97 (m, 2H), 3.61-3.64 (m, 1H), 3.49-3.51 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.15-3.16 (m, 2H), 3.10-3.11 (m, 2H), 2.80-2.83 (m, 1H), 2.35-2.40 (被掩蔽, 1H), 2.00-2.10 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H)。
I-G-99	501.1	2.45*	-----

[1857] (*)表示保留时间,它是使用上文实验材料和方法部分中所述的HPLC方法B测定的。对于其余全部化合物,保留时间是使用HPLC方法A测定的。

[1858] 制备例0-1: (S)-3-((3-氨基吡啶-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1859] 方案7



[1861] 步骤1: (3S)-3-[(3-硝基-4-吡啶基)氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

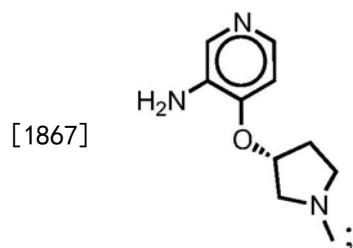
[1862] 将氢化钠(492.0mg, 12.30mmol)加入到(3S)-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.095g, 10.41mmol)在THF(20mL)中的溶液中, 将该反应体系在0℃搅拌15分钟。加入4-氯-3-硝基吡啶(1.5g, 9.461mmol)在THF(10mL)中的混悬液, 将该反应体系在2小时内缓慢地升温至环境温度。用水使反应停止, 使该混合物分配在EtOAc与盐水之间。用盐水洗涤合并的有机萃取物, 干燥(MgSO₄), 过滤, 真空浓缩。通过柱色谱法纯化残余物(ISC0 Companion, 80g柱, 用0—100%EtOAc/石油醚洗脱), 得到(3S)-3-[(3-硝基-4-吡啶基)氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯, 为淡黄色固体(2.65g, 87%收率, 93%ee)。MS (ES⁺) 324.1。

[1863] 步骤2: (S)-3-[(3-氨基吡啶-4-基)氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

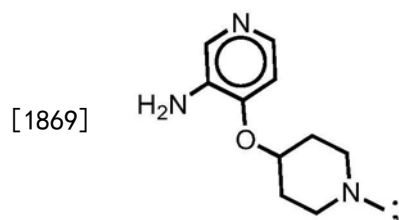
[1864] 将C上Pd(10%, 湿的, Degussa)(1g, 0.9397mmol)加入到搅拌的(3S)-3-[(3-硝基-4-吡啶基)氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.65g, 8.196mmol)在EtOAc(30mL)/EtOH(15mL)中的溶液中。将该反应体系放入氢气气氛中, 在环境温度搅拌16小时。通过经C盐垫过滤除去催化剂, 真空浓缩滤液, 得到小标题化合物, 为灰白色固体(2.46g, >100%收率)。MS (2ES⁺) 587.3。

[1865] 使用制备例0-1制备了如下氨基吡啶类:

[1866] (R)-4-[(1-甲基吡咯烷-3-基)氧基]吡啶-3-胺:

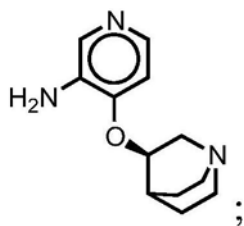


[1868] 4-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]吡啶-3-胺:



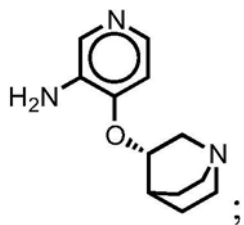
[1870] (R)-4-(奎宁环-3-基氧基)吡啶-3-胺:

[1871]



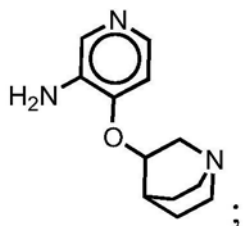
[1872] (S)-4-((奎宁环-3-基氧基)吡啶-3-胺):

[1873]



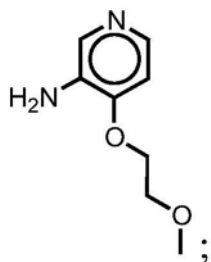
[1874] 4-((奎宁环-3-基氧基)吡啶-3-胺):

[1875]



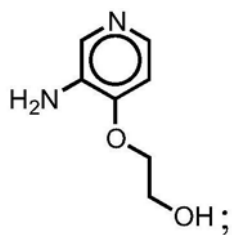
[1876] 4-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-胺:

[1877]



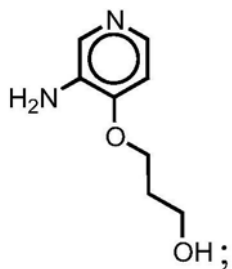
[1878] 2-((3-氨基吡啶-4-基)氧基)乙醇:

[1879]



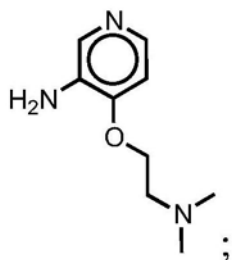
[1880] 3-((3-氨基吡啶-4-基)氧基)丙-1-醇:

[1881]



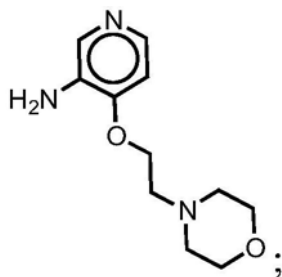
[1882] 4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-胺:

[1883]



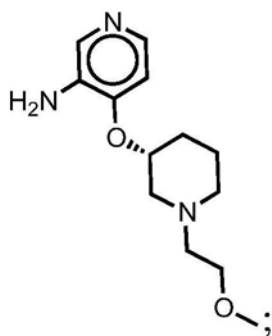
[1884] 4-(2-吗啉代乙氧基)吡啶-3-胺:

[1885]



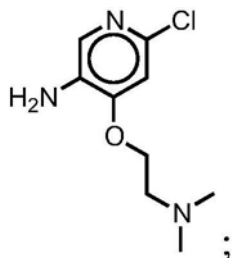
[1886] (R)-4-((1-(2-甲氧基乙基)哌啶-3-基)氧基)吡啶-3-胺:

[1887]



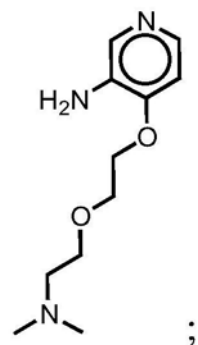
[1888] 6-氯-4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-胺:

[1889]



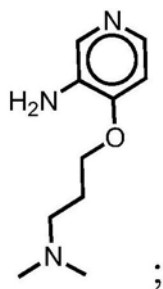
[1890] 4-(2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)乙氧基)吡啶-3-胺:

[1891]



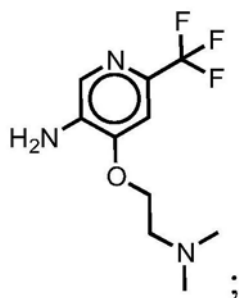
[1892] 4-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-胺:

[1893]



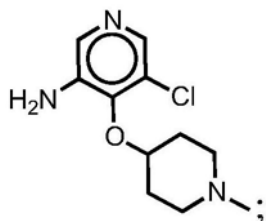
[1894] 4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺:

[1895]



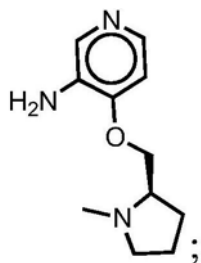
[1896] 5-氯-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)吡啶-3-胺:

[1897]



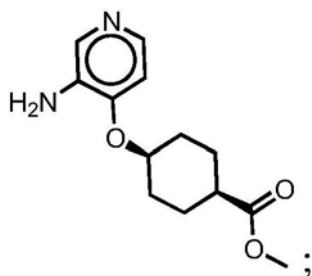
[1898] (R)-4-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶-3-胺:

[1899]



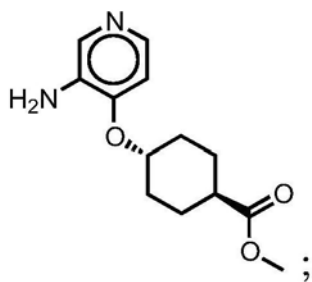
[1900] (1s,4s)-甲基4-((3-氨基吡啶-4-基)氧基)环己烷甲酸酯:

[1901]



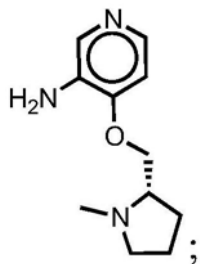
[1902] (1r,4r)-4-((3-氨基吡啶-4-基)氧基)环己烷甲酸甲酯:

[1903]



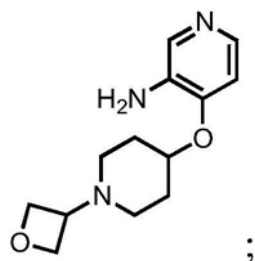
[1904] (S)-4-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶-3-胺:

[1905]



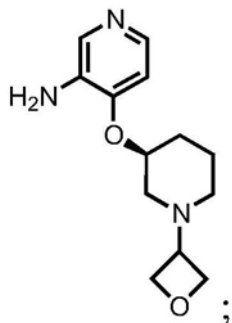
[1906] 4-((1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)氧基)吡啶-3-胺:

[1907]



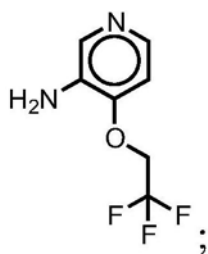
[1908] (S)-4-((1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)氧基)吡啶-3-胺:

[1909]

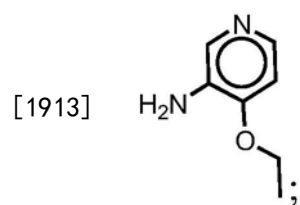


[1910] 4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-胺:

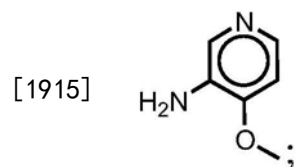
[1911]



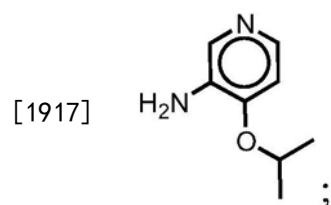
[1912] 4-乙氧基吡啶-3-胺:



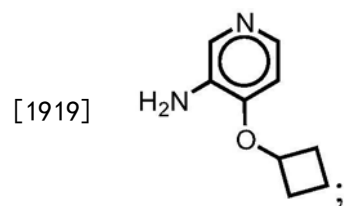
[1914] 4-甲氧基吡啶-3-胺:



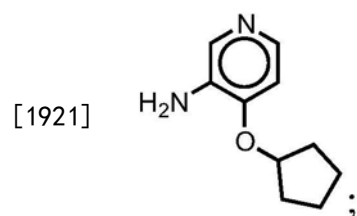
[1916] 4-异丙氧基吡啶-3-胺:



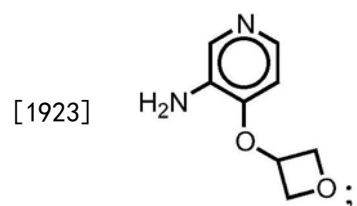
[1918] 4-环丁氧基吡啶-3-胺:



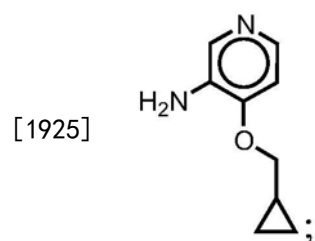
[1920] 4-(环戊基氧基)吡啶-3-胺:



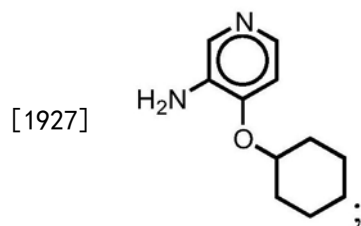
[1922] 4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)吡啶-3-胺:



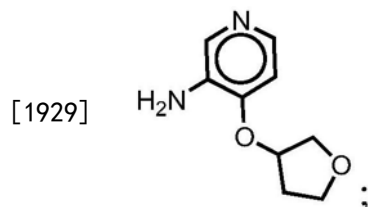
[1924] 4-(环丙基甲氧基)吡啶-3-胺:



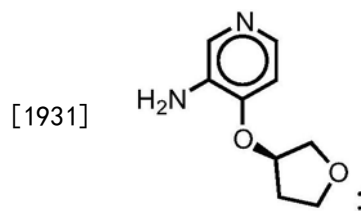
[1926] 4-(环己基氧基)吡啶-3-胺:



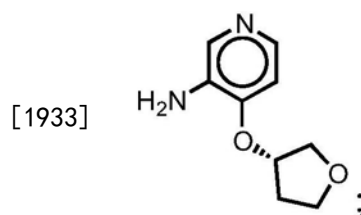
[1928] 4-((四氢呋喃-3-基)氧基)吡啶-3-胺:



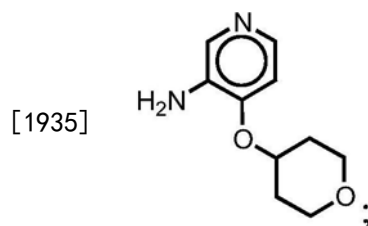
[1930] (R)-4-((四氢呋喃-3-基)氧基)吡啶-3-胺:



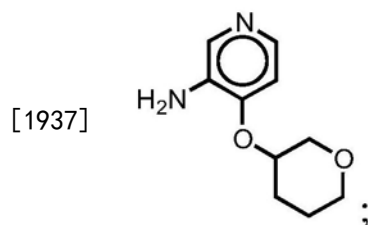
[1932] (S)-4-((四氢呋喃-3-基)氧基)吡啶-3-胺:



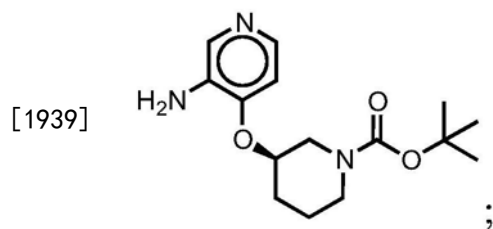
[1934] 4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-3-胺:



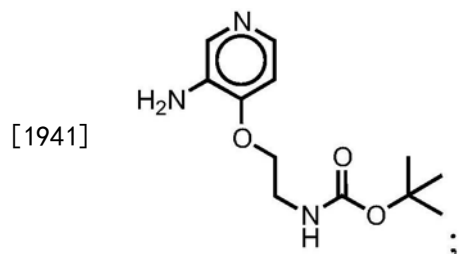
[1936] 4-((四氢-2H-吡喃-3-基)氧基)吡啶-3-胺:



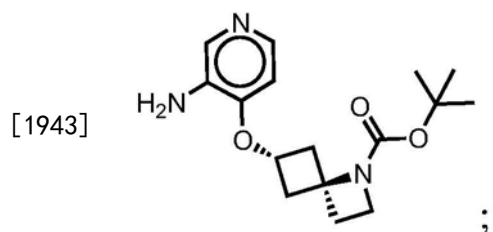
[1938] (R)-叔丁基3-((3-氨基吡啶-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸酯:



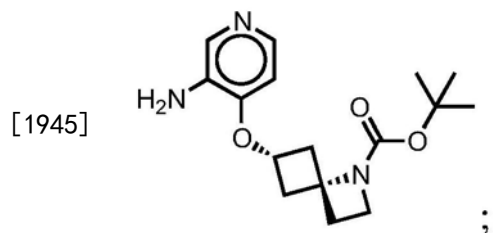
[1940] 叔丁基 2-((3-氨基吡啶-4-基)氧基)乙基)氨基甲酸酯:



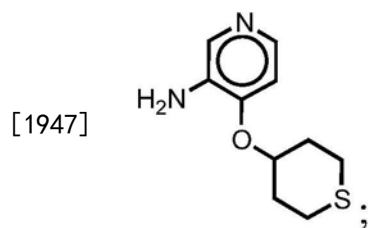
[1942] (4r,6s)-叔丁基6-((3-氨基吡啶-4-基)氧基)-1-氮杂螺[3.3]庚烷-1-甲酸酯:



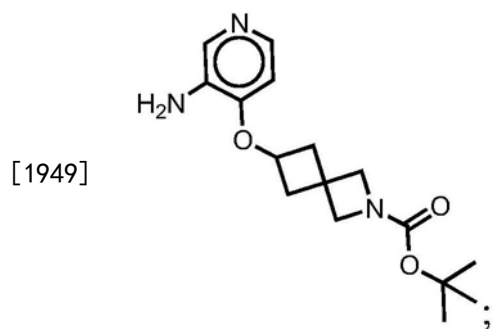
[1944] (4s,6r)-叔丁基6-((3-氨基吡啶-4-基)氧基)-1-氮杂螺[3.3]庚烷-1-甲酸酯:



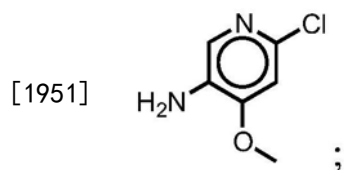
[1946] 4-((四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)吡啶-3-胺:



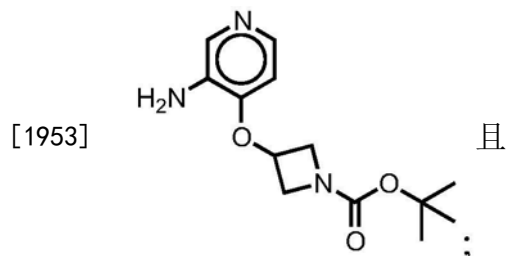
[1948] 叔丁基6-((3-氨基吡啶-4-基)氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯:



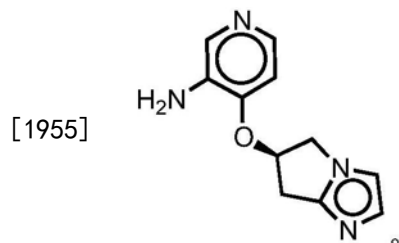
[1950] 6-氯-4-甲氧基吡啶-3-胺:



[1952] 叔丁基3-((3-氨基吡啶-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯:

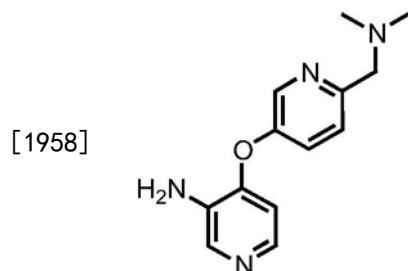


[1954] (R)-4-((6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-6-基)氧基)吡啶-3-胺:



[1956] 氨基吡啶类的其它制备例

[1957] 制备例0-2:4-((6-((二甲基氨基)甲基)吡啶-3-基)氧基)吡啶-3-胺



[1959] 步骤1:6-((二甲基氨基)甲基)吡啶-3-醇

[1960] 将6-(氨基甲基)吡啶-3-醇(150mg, 1.208mmol)、甲酸(1mL, 26.51mmol)、甲醛(1mL, 36.30mmol)在100℃加热过夜。真空浓缩混合物,得到6-((二甲基氨基)甲基)吡啶-3-醇,未经进一步纯化,将其用于下一步骤中。

[1961] 步骤2:N,N-二甲基-1-(5-((3-硝基吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)甲胺

[1962] 向6-((二甲基氨基)甲基)吡啶-3-醇在DMF(5mL)中的溶液中添加K₂CO₃(834.8mg, 6.040mmol)并在RT搅拌混合物10分钟,然后添加4-氯-3-硝基-吡啶(191.5mg, 1.208mmol)。在RT搅拌混合物60小时。将反应混合物分配在EtOAc和NH₄Cl饱和水溶液之间。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并真空浓缩,得到油状物,通过SCX柱纯化所述油状物,得到N,N-二甲基-1-(5-((3-硝基吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)甲胺,为无色油状物。MS(ES⁺) 275.1。

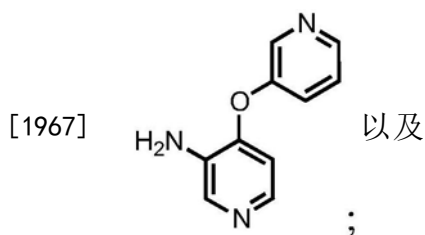
[1963] 步骤3:4-((6-((二甲基氨基)甲基)吡啶-3-基)氧基)吡啶-3-胺

[1964] 在RT在氢气(气球)下,将N,N-二甲基-1-(5-((3-硝基吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-

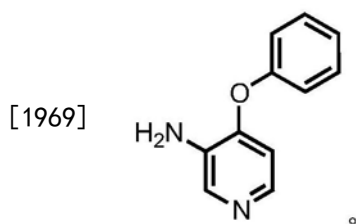
基) 甲胺 (150mg, 0.5469mmol)、Pd/C (10%) (58.20mg, 0.5469mmol) 在 MeOH (15mL) 中搅拌过夜。过滤出催化剂并真空浓缩滤液, 得到标题产物, 为透明油状物。MS (ES+) 245.2.

[1965] 使用制备例0-2的步骤2和步骤3合成了下面的氨基吡啶:

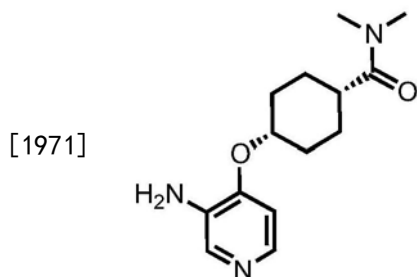
[1966] 4-(吡啶-3-基氧基) 吡啶-3-胺:



[1968] 4-苯氧基吡啶-3-胺:



[1970] 制备例0-3: (1s, 4s)-4-((3-氨基吡啶-4-基) 氧基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺



[1972] 步骤1: 4-[(3-硝基-4-吡啶基) 氧基] 环己烷甲酸

[1973] 在RT搅拌甲基4-[(3-硝基-4-吡啶基) 氧基] 环己烷甲酸酯 (250.0mg, 0.8920mmol) (根据制备例0-1的步骤1中所述方法类似的方法制备) 的 THF (2.748mL)、水 (2.748mL) 和 MeOH (1.5mL) 溶液并用氢氧化锂一水合物 (水 (1)) (224.6mg, 5.352mmol) 处理。在RT搅拌混合物过夜, 然后减压浓缩以除去有机物。在冰浴中冷却水溶液, 然后用 HCl (5.352mL, 1M, 5.352mmol) 酸化至 pH 4-5。然后添加乙酸乙酯并分离层。再用乙酸乙酯 (2x5mL) 萃取含水层, 将合并的有机层用 MgSO₄ 干燥并真空浓缩, 得到 4-[(3-硝基-4-吡啶基) 氧基] 环己烷甲酸, 为黄色油状物。未经进一步纯化, 将其用于下一步骤。MS (ES+) 267.0.

[1974] 步骤2: N,N-二甲基-4-[(3-硝基-4-吡啶基) 氧基] 环己烷甲酰胺

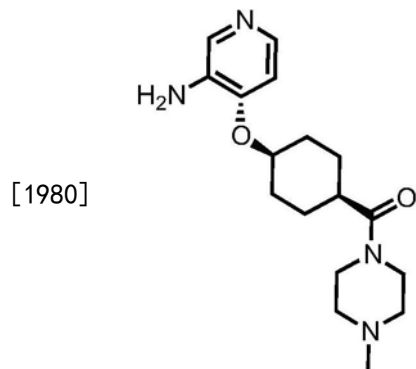
[1975] 将 TBTU (630.0mg, 1.962mmol) 和二甲基胺 (1.784mL 的 2M, 3.568mmol) 添加到 4-[(3-硝基-4-吡啶基) 氧基] 环己烷甲酸 (475mg, 1.784mmol) 和 DIPEA (253.6mg, 341.8μL, 1.962mmol) 在 THF (9.500mL) 中的溶液中并将得到的溶液在 RT 搅拌过夜。将反应混合物分配在 EtOAc 和水之间, 将合并的有机萃取物用 MgSO₄ 干燥并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 用 0-100% EtOAc/石油醚洗脱, 使用 ISCO 柱 companion 系统 (12g 柱)。将清洁的级分合并并真空浓缩, 得到 N,N-二甲基-4-[(3-硝基-4-吡啶基) 氧基] 环己烷甲酰胺, 为浅黄色油状物。 (180mg, 34%)。MS (ES+) 294.3.

[1976] 步骤3: (1s, 4s)-4-((3-氨基吡啶-4-基) 氧基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺

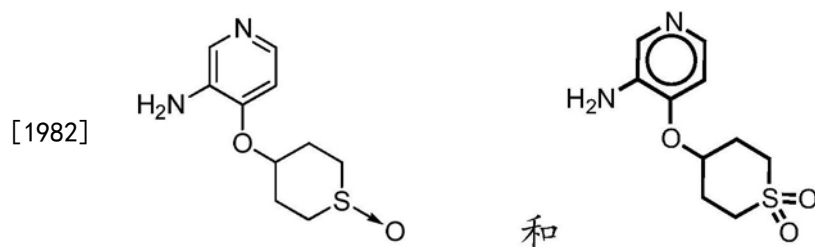
[1977] 将C上Pd (10%, 湿的, Degussa) (65.31mg, 0.06137mmol) 加入N,N-二甲基-4-[(3-硝基-4-吡啶基) 氧基] 环己烷甲酰胺 (180mg, 0.6137mmol) 在甲醇 (6.300mL) 中的溶液中, 并在氢气氛围下搅拌反应混合物过夜。滤出催化剂并真空浓缩滤液, 得到标题产物, 为黄色油状物 (160mg, 99%), MS (ES+) 264.3.

[1978] 根据与制备例0-3中所述方法类似的方法, 合成了下面的氨基吡啶:

[1979] ((1s, 4s)-4-((3-氨基吡啶-4-基) 氧基) 环己基) (4-甲基哌嗪-1-基) 甲酮:



[1981] 制备例0-4: 4-((3-氨基吡啶-4-基) 氧基) 四氢-2H-噻喃1-氧化物和4-((3-氨基吡啶-4-基) 氧基) 四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物

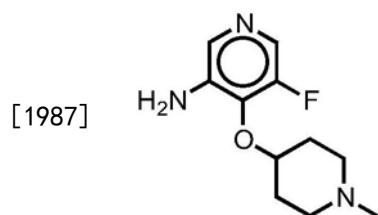


[1983] 在RT, 将一定量的mCPBA (513.0mg, 2.081mmol) 加入3-硝基-4-((四氢-2H-噻喃-4-基) 氧基) 吡啶 (根据与制备例0-1中所述方法类似的方法制备) (400mg, 1.665mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液。在RT搅拌混合物过夜, 然后添加5mL的NaHCO₃饱和水溶液和5mL的Na₂S₂O₃饱和水溶液。在RT将混合物搅拌30分钟, 分配在DCM和水之间。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并真空浓缩得到油状物, 将其溶于MeOH (15mL)。添加Pd/C 10% (177.2mg, 1.665mmol) 并氢化混合物 (H²气球) 过夜。滤出催化剂并真空浓缩滤液, 得到“亚砷和砷氨基吡啶”中间体的1/1混合物, 未经进一步纯化, 将其用于下一步骤中。

[1984] MS (ES+) 227.1 (亚砷); 以及

[1985] MS (ES+) 243.1 (砷)。

[1986] 制备例0-5: 5-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基) 氧基) 吡啶-3-胺



[1988] 步骤1: 2-溴-5-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基) 氧基) -3-硝基吡啶

[1989] 在0℃, 将NaH (86.67mg, 2.167mmol) 分批加入1-甲基哌啶-4-醇 (192.0mg, 1.667mmol) 在THF (5.000mL) 中的溶液中, 并将得到的溶液搅拌15分钟, 然后添加THF

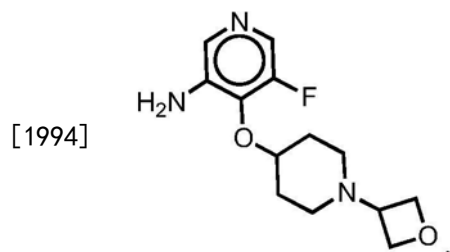
(5.000mL)中的2,4-二溴-5-氟-3-硝基-吡啶(500mg,1.667mmol),并在RT将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物分配在水(10mL)和乙酸乙酯(10mL)之间。将合并的有机萃取物用MgSO₄干燥并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,用乙酸乙酯/石油醚(24g柱,0-100%EtOAc)洗脱,使用ISCO柱companion系统。将产物级分合并并真空浓缩,得到产物,为黄色油状物,放置使其固化(125mg)。MS (ES+) 334.0 336.0.

[1990] 步骤2:5-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)吡啶-3-胺

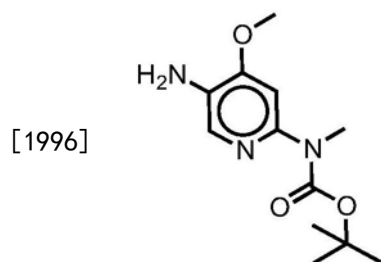
[1991] 将2-溴-5-氟-4-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]-3-硝基-吡啶(96mg,0.2873mmol)、ZnBr₂(12.94mg,3.080μL,0.05746mmol)和C上Pd,湿的,Degussa(31mg)在甲醇(5mL)中的溶液用氢气冲洗,抽真空(3x),然后在氢气氛围下搅拌过夜。通过C盐垫滤出催化剂,用甲醇和乙酸乙酯混合物洗涤,并真空浓缩滤液,得到浅黄色油状物,未经进一步纯化,将其用于下一步骤中。MS (ES+) 226.1。

[1992] 使用制备0-5的步骤1和步骤2,制备了下面的氨基吡啶:

[1993] 5-氟-4-((1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)氧基)吡啶-3-胺:



[1995] 制备例0-6: (5-氨基-4-甲氧基吡啶-2-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯



[1997] 步骤1:叔丁基(5-碘-4-甲氧基吡啶-2-基)(甲基)氨基甲酸酯

[1998] 将氢化钠(37.70mg,0.9425mmol)加入叔丁基N-(5-碘-4-甲氧基-2-吡啶基)氨基甲酸酯(300mg,0.8568mmol)在DMF(3mL)中的搅拌混合物中并在0℃将反应搅拌15分钟。添加MeI(145.9mg,63.99μL,1.028mmol)并在1小时期间让反应升温至环境温度。通过添加水淬灭混合物,用EtOAc稀释并分离层。将有机层用饱和NaHCO₃水溶液(x 1)、盐水(x 2)洗涤,干燥(MgSO₄)、过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化残余物(ISCO Companion,40g柱,用0~30%EtOAc/石油醚洗脱,载入DCM),得到叔丁基(5-碘-4-甲氧基吡啶-2-基)(甲基)氨基甲酸酯,为无色油状物(269mg,86%收率)。MS (ES+-t-Bu) 309.4.

[1999] 步骤2:叔丁基(5-((二苯基亚甲基)氨基)-4-甲氧基吡啶-2-基)(甲基)氨基甲酸酯

[2000] 将Pd₂(dba)₃(33.70mg,0.03680mmol)和Xantphos(42.58mg,0.07359mmol)加入密封管,该密封管含有二噁烷(2.5mL)中的叔丁基N-(5-碘-4-甲氧基-2-吡啶基)-N-甲基-氨基甲酸酯(268mg,0.7359mmol)、二苯基甲亚胺(173.4mg,160.6μL,0.9567mmol)和Cs₂CO₃

(719.4mg, 2.208mmol)。将反应置于氮气氛围下并在100℃加热4小时。在RT,通过C盐过滤反应混合物并真空浓缩滤液。通过柱色谱法 (ISCO Companion, 40g柱, 用0~30% EtOAc/石油醚洗脱, 载入DCM) 纯化残余物, 得到叔丁基 (5-((二苯基亚甲基)氨基)-4-甲氧基吡啶-2-基) (甲基)氨基甲酸酯, 为黄色固体 (213mg, 69%收率)。MS (ES+) 418.2。

[2001] 步骤3: 叔丁基 (5-氨基-4-甲氧基吡啶-2-基) (甲基)氨基甲酸酯

[2002] 将HCl (100μL of 2 M, 0.2000mmol) 加入叔丁基N-[5-(亚二苯基氨基)-4-甲氧基-2-吡啶基]-N-甲基-氨基甲酸酯 (212mg, 0.5078mmol) 在THF (2mL) 中的搅拌的溶液中并在环境温度搅拌反应18小时。过滤分离得到的沉淀并在环境温度再搅拌滤液6小时。用1M HCl稀释反应并用Et₂O (x 3) 萃取。添加NaHCO₃饱和水溶液使水层变成碱性并用DCM (x 3) 萃取。干燥合并的有机萃取物 (MgSO₄)、过滤并真空浓缩, 得到叔丁基 (5-氨基-4-甲氧基吡啶-2-基) (甲基)氨基甲酸酯, 为红色油状物 (98.2mg, 76%收率)。MS (ES+) 254.1。

[2003] 使用与实施例1或实施例3a类似的方法合成了如下化合物:

[2004] (S)-2-氨基-6-氟-N-(4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (化合物I-0-1);

[2005] (R,S)-2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(4-(哌啶-3-基氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (化合物I-0-2);

[2006] 2-氨基-N-(4-((6-((二甲基氨基)甲基)吡啶-3-基)氧基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (化合物I-0-3);

[2007] 2-氨基-6-氟-N-(4-甲氧基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (化合物I-0-4);

[2008] (R)-2-氨基-6-氟-N-(4-(奎宁环-3-基氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (化合物I-0-5);

[2009] (R,S)-2-氨基-6-氟-N-(4-(奎宁环-3-基氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (化合物I-0-6);

[2010] 2-氨基-6-氟-N-(4-(吡啶-3-基氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (化合物I-0-7);

[2011] 4-((3-(2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰氨基)吡啶-4-基)氧基)环己烷甲酸 (化合物I-0-8);

[2012] (S)-2-氨基-6-氟-N-(4-((1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-3-基)氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (化合物I-0-9);

[2013] (S)-2-氨基-6-氟-N-(4-(奎宁环-3-基氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (化合物I-0-10);

[2014] 2-氨基-6-氟-N-(4-((1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (化合物I-0-11);

[2015] 2-氨基-6-氟-N-(4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (化合物I-0-12);

[2016] (1r,4r)-甲基4-((3-(2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰氨基)吡啶-4-基)氧基)环己烷甲酸酯 (化合物I-0-13);

[2017] 2-氨基-N-(4-乙氧基吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (化合物I-

0-14) ;

[2018] (R,S)-2-氨基-6-氟-N-(4-((四氢呋喃-3-基)氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-15) ;

[2019] (S)-2-氨基-N-(4-((6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-6-基)氧基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-16) ;

[2020] 2-氨基-N-(4-(((1s,4s)-4-(二甲基氨基甲酰基)环己基)氧基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-17) ;

[2021] (1s,4s)-甲基4-((3-(2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰氨基)吡啶-4-基)氧基)环己烷甲酸酯(化合物I-0-18) ;

[2022] 2-氨基-6-氟-N-(4-(((1s,4s)-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)环己基)氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-19) ;

[2023] 2-氨基-6-(1-氰基丙基)-N-(4-甲氧基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-20) ;

[2024] 2-氨基-6-(1-氰基乙基)-N-(4-甲氧基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-21) ;

[2025] (R,S)-2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(4-(奎宁环-3-基氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-22) ;

[2026] 2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-23) ;

[2027] 2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-24) ;

[2028] 2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(4-苯氧基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-25) ;

[2029] 2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(4-甲氧基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-26) ;

[2030] 2-氨基-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-6-(氰基甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-27) ;

[2031] 2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(4-乙氧基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-28) ;

[2032] 2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(4-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-29) ;

[2033] 2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-30) ;

[2034] (R)-2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(4-((四氢呋喃-3-基)氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-31) ;

[2035] 2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(4-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-32) ;

[2036] 2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(4-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-33) ;

- [2037] 2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-34) ;
- [2038] 2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(4-异丙氧基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-35) ;
- [2039] 2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(4-环丁氧基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-36) ;
- [2040] (R,S)-2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(4-((四氢呋喃-3-基)氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-37) ;
- [2041] 2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-38) ;
- [2042] 2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(4-(环己基氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-39) ;
- [2043] 2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(4-(3-羟基丙氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-40) ;
- [2044] 2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(4-((四氢-2H-吡喃-3-基)氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-41) ;
- [2045] (S)-2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(4-((四氢呋喃-3-基)氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-42) ;
- [2046] 2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(4-(环戊基氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-43) ;
- [2047] 2-氨基-6-氟-N-(4-((1-氧化四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-44) ;
- [2048] 2-氨基-N-(4-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-45) ;
- [2049] 2-氨基-6-氯-N-(5-氯-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-46) ;
- [2050] 2-氨基-6-氯-N-(4-(2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)乙氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-47) ;
- [2051] 2-氨基-6-氯-N-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-48) ;
- [2052] (R)-2-氨基-6-氯-N-(4-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-49) ;
- [2053] (S)-2-氨基-6-氯-N-(4-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-50) ;
- [2054] 2-氨基-6-氯-N-(4-((1-甲基哌啶-3-基)氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-51) ;
- [2055] 2-氨基-6-氯-N-(4-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-52) ;
- [2056] 2-氨基-6-氯-N-(4-(3-羟基丙氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

(化合物I-0-53) ;

[2057] (R)-2-氨基-6-氯-N-(4-((四氢呋喃-3-基)氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-54) ;

[2058] 2-氨基-6-氯-N-(4-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-55) ;

[2059] 2-氨基-6-氯-N-(4-乙氧基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-56) ;

[2060] 2-氨基-6-氯-N-(4-甲氧基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-57) ;

[2061] (S)-2-氨基-6-氯-N-(4-((四氢呋喃-3-基)氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-58) ;

[2062] 2-氨基-6-氯-N-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-59) ;

[2063] 2-氨基-6-氯-N-(4-(2-吗啉代乙氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-60) ;

[2064] 2-氨基-6-氯-N-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-61) ;

[2065] 2-氨基-6-氯-N-(4-(奎宁环-3-基氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-62) ;

[2066] (R)-2-氨基-6-氯-N-(4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-63) ;

[2067] 2-氨基-6-氯-N-(4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-64) ;

[2068] 2-氨基-6-氯-N-(4-((四氢-2H-吡喃-3-基)氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-65) ;

[2069] 2-氨基-6-氯-N-(4-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-66) ;

[2070] (S)-2-氨基-6-氯-N-(4-((1-(2-甲氧基乙基)哌啶-3-基)氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-67) ;

[2071] 2-氨基-6-氯-N-(6-氯-4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-68) ;

[2072] (S)-2-氨基-6-氯-N-(4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-69) ;

[2073] 2-氨基-6-氯-N-(4-(吡啶-3-基氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-70) ;

[2074] 2-氨基-6-氯-N-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-71) ;

[2075] 2-氨基-N-(4-(叔丁氧基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-88) ;

[2076] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-89);

[2077] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-((1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-91);以及

[2078] 2-氨基-6-氟-N-(4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-92)。

[2079] 使用与实施例2类似的方法制备了如下化合物:

[2080] N-(4-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基氧基)吡啶-3-基)-2-氨基-6-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-72);

[2081] 2-氨基-N-(4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)吡啶-3-基)-6-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-73);

[2082] (S)-2-氨基-6-氯-N-(4-(哌啶-3-基氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-74);

[2083] 2-氨基-6-氯-N-(4-(哌啶-3-基氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-75);

[2084] (S)-2-氨基-6-氯-N-(4-(吡咯烷-3-基氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-76);

[2085] (R)-2-氨基-6-氯-N-(4-(吡咯烷-3-基氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-77);

[2086] N-(4-((4s,6r)-1-氮杂螺[3.3]庚-6-基氧基)吡啶-3-基)-2-氨基-6-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-78);

[2087] N-(4-((4r,6s)-1-氮杂螺[3.3]庚-6-基氧基)吡啶-3-基)-2-氨基-6-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-79);

[2088] 2-氨基-6-氯-N-(4-(哌啶-4-基氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-80);

[2089] (R)-2-氨基-6-氯-N-(4-(哌啶-3-基氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-81);

[2090] 2-氨基-N-(4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)吡啶-3-基)-6-(氰基甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-82);

[2091] 2-氨基-N-(4-(2-氨基乙氧基)吡啶-3-基)-6-(氰基甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-83);

[2092] 2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(4-(哌啶-4-基氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-84);

[2093] (S)-2-氨基-6-氟-N-(4-(哌啶-3-基氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-85);

[2094] (S)-2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(4-(吡咯烷-3-基氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-86);

[2095] (R)-2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(4-(吡咯烷-3-基氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-0-87);以及

[2096] 2-氨基-6-氟-N-(4-甲氧基-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-O-90)。

[2097] 化合物分析数据

[2098]

化合物 编号	LCMS ES +	LCMS (Rt 分)	HNMR
I-O-1	372.2	0.60	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.4-10.6 (s, 1H), 10.05-10.15 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.54-9.56 (dd, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.47-8.48 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 5.50-5.60 (m, 1H), 4.10-4.15 (s< 1H), 3.85-3.95 (s, 2H), 3.20-3.60 (m, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.80-2.90 (s, 1H)。
I-O-2	393.1	0.56	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.05 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.06 (dt, J = 2.0, 0.7 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.63 - 4.53 (m, 1H), 4.15 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 2H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.86 - 1.70 (m, 2H), 1.59 - 1.44 (m, 1H)。
I-O-3	423.0	0.62	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.20 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.50 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 8.77 (dd, J = 2.9, 0.6 Hz, 1H), 8.73 - 8.66 (m, 1H), 8.39 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.84 (s, 6H)。

[2099]

I-O-4	303.1	0.60	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 4.03 (2H, s), 6.71 (2H, s), 7.15-7.16 (1H, dd), 8.22-8.23 (1H, s), 8.87 (1H, d), 9.44 (1H, s), 9.45-9.46 (1H, m), 9.96 (1H, s)。
I-O-5	398.0	0.61	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.13 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.55 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 8.83 - 8.79 (m, 1H), 8.50 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 5.30 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.98 (ddd, J = 14.0, 8.3, 2.2 Hz, 1H), 3.50 - 3.24 (m, 5H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.95 (d, J = 7.2 Hz, 2H)。
I-O-6	398.2	0.64	-----
I-O-7	366.1	0.63	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 6.80-6.90 (2H, s), 7.23-7.24 (1H, d), 7.62-7.65 (1H, dd), 7.87-7.89 (1H, m), 8.43-8.44 (1H, d), 8.61-8.63 (1H, d), 8.72-8.76 (1H, m), 9.50 (1H, d), 8.78 (1H, (1H, s), 10.48 (1H, s)
I-O-8	415.3	0.43	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.20 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.62 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 9.53 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 2.22 (dd, J = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 2.15 - 2.01 (m, 2H), 1.81 - 1.53 (m, 4H)。
I-O-9	428.3	0.63	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.19 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.55 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.68 - 4.65 (m, 5H), 4.57 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.20 (s, 2H), 1.92 (s, 2H)。

[2100]

I-O-10	398.0	0.61	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.90 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.48 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.72 (dt, J = 7.3, 3.1 Hz, 1H), 3.38 (ddd, J = 14.3, 7.9, 2.1 Hz, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.82 - 2.64 (m, 3H), 2.22 (q, J = 3.2 Hz, 1H), 2.01 (ddt, J = 13.0, 9.8, 4.0 Hz, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.66 - 1.55 (m, 1H), 1.51 - 1.42 (m, 1H)。
I-O-11	428.2	0.59	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.2-2.36 (4H、m), 3.25 掩蔽的信号, 4.39 (1H, m), 4.73-4.78 (4H、m), 5.18 (1H, m), 6.81 (2H, br s), 7.71 (1H, m), 8.55 (1H, m), 8.78 (1H, m), 9.56 (1H, m), 9.66 (1H, s) 和 10.18 (1H, br s) ppm
I-O-12	386.1	0.59	-----
I-O-13	429.2	0.78	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.40-1.76 (4H、m), 2.07 (2H, m), 2.21 (2H, m), 2.63 (1H, m), 3.65 (3H、s), 4.91 (1H, m), 6.76 (2H, br s), 7.73 (1H, m), 8.50 (1H, m), 8.92 (1H, s), 9.52 (1H, m), 9.62 (1H, m)和 10.34 (1H, s) ppm
I-O-14	317.1	0.60	-----
I-O-15	359.1	1.86*	-----
I-O-16	395.0	0.55	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.03 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.57 - 9.43 (m, 1H), 8.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 6.1, 2.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 6.77 (s, 2H), 6.09 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 13.3, 5.3 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 13.4, 1.1 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 18.2, 6.2 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 18.2 Hz, 1H)。
I-O-17	442.2	0.69	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.67 (2H, m), 1.85-2.00 (4H、m), 2.12 (2H, m), 2.84 (4H、m), 3.09 (3H、s), 5.22 (1H, m), 6.80 (2H, br s), 7.75 (1H, m), 8.56 (1H, m), 9.11 (1H, m), 9.52 (1H, m), 9.69 (1H, s)和 10.09 (1H, s) ppm

[2101]

I-O-18	429.2	0.76	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.75-1.84 (4H, m), 1.91-2.03 (4H, m), 2.57 掩蔽的信号, 3.58 (3H, s), 4.92 (1H, s), 6.54 (1H, s), 6.78 (2H, br s), 7.26 (1H, m), 8.21 (1H, m), 8.68 (1H, m), 9.51 (2H, m)和 9.81 (1H, s) ppm
I-O-19	497.3	0.66	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.68 (2H, m), 1.85-1.98 (4H, m), 2.12 (2H, m), 2.84 (3H, s), 2.91 (1H, m), 4.42 掩蔽的信号, 5.24 (1H, m), 6.81 (2H, br s), 7.72 (1H, m), 8.57 (1H, m), 9.03 (1H, m), 9.53 (1H, m), 9.70 (1H, s)和 10.05 (1H, s) ppm
I-O-20	352.1	0.69	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d4) δ 1.2 (3H,t), 1.2-2.0 (2H,m), 3.8 (1H,t), 4.45 (3H,s), 7.7 (1H,d), 8.4-8.6 (3H,m), 8.7 (1H,s), 8.9 (1H,s), 9.7 (1H,s),
I-O-21	338.1	1.97*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.7 (3H,d), 4.3 (3H,s), 4.55 (1H,q), 6.68-6.8 (2H,m), 7.2 (0.5H,d), 7.5 (0.5H,d), 7.7 (1H,d), 8.15 (1H,d), 8.8 (1H,s), 9.2 (1H,s), 9.7 (1H,s), 10.5 (1H,s)。
I-O-22	419.0	0.63	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.27 (s, 1H), 10.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.13 (dd, J = 1.6, 0.9 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 5.33 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 3.48 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.39 (m, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.14 - 1.90 (m, 3H)。
I-O-23	407.2	0.58	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.05 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.06 (dt, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.68 (dq, J = 8.5, 4.6, 4.2 Hz, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 2H), 2.81 - 2.66 (m, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 2H)。

[2102]

I-O-24	381.1	0.57	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.07 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.80 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 2.94 (s, 6H)。
I-O-25	386.1	0.74	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.56 (s, 1H), 9.76 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 9.08 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 6.3, 0.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 3H), 7.12 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.07 (s, 2H)。
I-O-26	324.1	0.56	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.40 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 4.14 (s, 2H)。
I-O-27	358.0	0.68	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.06 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.71 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.08 (s, 3H)。
I-O-28	338.1	0.62	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.51 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.51 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 1.63 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。
I-O-29	368.2	0.57	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.47 (s, 1H), 9.64 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.10 (dt, J = 1.5, 0.7 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 6.4, 1.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.72 - 4.53 (m, 2H), 4.22 - 4.11 (m, 2H), 4.02 - 3.86 (m, 2H), 3.42 (s, 3H)。

[2103]

I-O-30	394.2	0.60	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 9.68 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.11 (dt, J = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 6.6, 1.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.23 (tt, J = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.02 (ddd, J = 11.4, 5.9, 3.9 Hz, 2H), 3.66 (ddd, J = 11.5, 8.3, 3.1 Hz, 2H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 1.88 (dtd, J = 12.2, 8.1, 3.8 Hz, 2H)。
I-O-31	380.1	0.57	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (s, 1H), 9.63 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.08 (dt, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 8.60 - 8.53 (m, 2H), 7.68 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.56 (ddd, J = 5.7, 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 4.13 - 3.98 (m, 3H), 3.93 (td, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 2.50 - 2.40 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 1H)。
I-O-32	364.1	0.69	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.52 (s, 1H), 9.65 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.11 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 - 8.48 (m, 1H), 7.60 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.34 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 1.50 (pt, J = 7.5, 4.7 Hz, 1H), 0.86 - 0.74 (m, 2H), 0.58 - 0.46 (m, 2H)。
I-O-33	354.1	0.49	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.58 (s, 1H), 9.63 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 9.10 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.50 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.00 (t, J = 4.7 Hz, 2H)。
I-O-34	392.1	0.65	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.41 (s, 1H), 9.72 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 9.09 (dt, J = 2.0, 0.7 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 6.2, 0.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.27 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.22 - 4.14 (m, 2H)。

[2104]

I-O-35	352.2	0.67	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.69 - 10.33 (m, 1H), 9.64 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 9.23 - 9.02 (m, 1H), 8.80 - 8.64 (m, 1H), 8.55 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.19 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 4.29 - 4.03 (m, 2H), 1.67 - 1.44 (m, 6H)。
I-O-36	364.1	0.71	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.48 (s, 1H), 9.63 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 9.11 (dt, J = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 6.4, 1.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.29 - 5.13 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.73 - 2.59 (m, 2H), 2.40 - 2.27 (m, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 1H), 1.80 (dt, J = 10.9, 9.8, 8.3 Hz, 1H)。
I-O-37	380.2	0.57	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (s, 1H), 9.64 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 9.10 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.58 - 8.52 (m, 1H), 7.66 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.57 (ddd, J = 5.6, 3.5, 1.7 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 4.13 - 4.00 (m, 3H), 3.93 (td, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 1H)。
I-O-38	366.0	0.54	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.49 (s, 1H), 9.67 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 9.11 (dt, J = 1.9, 0.7 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 6.3, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.75 (tt, J = 5.8, 4.4 Hz, 1H), 5.14 (ddd, J = 7.8, 5.9, 1.1 Hz, 2H), 4.80 (ddd, J = 7.8, 4.4, 1.0 Hz, 2H), 4.16 - 4.11 (m, 2H)。
I-O-39	392.2	0.79	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (s, 1H), 9.67 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.12 (dt, J = 2.0, 0.7 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 6.6, 1.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.03 (tt, J = 8.0, 3.6 Hz, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 2.15 - 2.01 (m, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 2H), 1.83 - 1.69 (m, 2H), 1.66 - 1.38 (m, 4H)。

[2105]

I-O-40	368.1	0.52	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.38 (s, 1H), 9.64 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.09 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.69 - 8.47 (m, 2H), 7.68 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.52 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 3.81 (q, J = 7.0, 6.5 Hz, 2H), 2.14 (p, J = 6.0 Hz, 2H)。
I-O-41	394.1	0.62	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.46 (s, 1H), 9.69 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.10 (dt, J = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 6.5, 1.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.03 (H, J = 3.7, 3.2 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 3.97 - 3.85 (m, 2H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.69 (ddd, J = 11.3, 8.1, 3.1 Hz, 1H), 2.16 (tt, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 2.11 - 1.92 (m, 2H), 1.73 - 1.59 (m, 1H)。
I-O-42	380.1	0.57	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.43 (s, 1H), 9.63 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 9.09 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.59 - 8.55 (m, 2H), 7.68 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.57 (ddd, J = 5.9, 3.8, 1.7 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 4.13 - 3.99 (m, 3H), 3.93 (td, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 2.50 - 2.41 (m, 1H), 2.27 - 2.21 (m, 1H)。
I-O-43	378.1	0.74	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 9.64 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.11 (dt, J = 1.9, 0.7 Hz, 1H), 8.63 - 8.49 (m, 2H), 7.68 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.39 (dq, J = 5.8, 3.7, 2.9 Hz, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.96 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.66 (m, 2H)。

[2106]

I-O-44	405.0	0.5	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.95 (s, 1H), 9.69 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.54 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 8.77 - 8.69 (m, 1H), 8.58 (dd, J = 6.5, 1.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 5.34 - 5.26 (m, 1H), 3.10 (td, J = 13.7, 12.2, 3.0 Hz, 2H), 3.01 - 2.90 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.14 (dd, J = 15.1, 4.3 Hz, 2H)。
I-O-45	421.0	0.56	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.93 (s, 1H), 9.68 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 9.55 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 6.5, 1.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 5.34 - 5.27 (m, 1H), 3.50 (ddd, J = 14.4, 10.8, 3.7 Hz, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 2.50 - 2.34 (m, 4H)。
I-O-46	436.1	0.8	¹ H NMR (500MHz, 甲醇-d ₄) δ 2.10 (6H、m), 2.27 (3H、s), 2.90 (2H, m), 4.75 (1H, m), 8.28 (1H, s), 8.75 (1H, d), 9.02 (1H, m)和 9.61 (1H, s) ppm
I-O-47	420.1	0.65	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.03 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.37 - 4.31 (m, 2H), 3.95 - 3.89 (m, 2H), 3.60 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H)。
I-O-48	376.1	0.66	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.93 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.62 - 8.56 (m, 1H), 8.20 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.30 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.26 (s, 6H)。
I-O-49	402.1	0.73	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.72 (3H、m), 2.09 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.39 (3H、s), 2.79 (1H, m), 2.97 (1H, m), 4.00 (1H, m), 4.25 (1H, m), 6.79 (2H, br s), 7.18 (1H, m), 8.19 (1H, m), 8.54 (1H, m), 9.42 (1H, d), 9.47 (1H, s)和 9.81 (1H, s) ppm

[2107]

I-O-50	402.2	0.76	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.72 (3H, m), 2.11 (1H, m), 2.27 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.78 (1H, m), 2.97 (1H, m), 4.00 (1H, m), 4.25 (1H, m), 6.79 (2H, br s), 7.19 (1H, m), 8.20 (1H, m), 8.54 (1H, m), 9.42 (1H, m), 9.47 (1H, s)和 9.81 (1H, s) ppm
I-O-51	402.1	0.74	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.98 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.69 (s, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.59 - 2.47 (m, 1H), 2.35 - 2.12 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.07 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.73 - 1.51 (m, 2H)。
I-O-52	390.1	0.68	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.06 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.22 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.06 (p, J = 6.6 Hz, 2H)。
I-O-53	365.1	0.59	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.24 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.47 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.12 (p, J = 6.2 Hz, 2H)。
I-O-54	375.0	0.66	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 10.29 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.47 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.20 (dt, J = 11.0, 1.0 Hz, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 2H), 3.93 (td, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.27 - 2.18 (m, 1H)。

[2108]

I-O-55	363.0	0.67	^1H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 10.44 (s, 1H), 9.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 6.7, 1.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.60 - 4.55 (m, 2H), 3.96 - 3.90 (m, 2H), 3.39 (s, 3H)。
I-O-56	333.0	0.74	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.06 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.25 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.54 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。
I-O-57	319.1	0.67	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 4.28 (3H, s), 6.81 (2H, br s), 7.68 (1H, d), 8.60 (1H, d), 8.81 (1H, d), 9.47 (1H, d), 9.61 (1H, s)和 10.34 (1H, s) ppm
I-O-58	375.0	0.66	^1H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 10.31 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.51 - 5.45 (m, 1H), 4.20 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 2H), 3.93 (td, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 1H)。
I-O-59	387.0	0.78	^1H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 10.41 (s, 1H), 9.79 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.94 (dd, J = 2.1, 0.4 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 6.6, 1.1 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.10 - 5.01 (m, 2H)
I-O-60	418.1	0.63	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.91 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.35 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.90 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.52 - 2.50 (掩蔽的信号, 4H)。

[2109]

I-O-61	389.0	0.68	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 10.28 (s, 1H), 9.75 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 6.7, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.15 (dt, J = 7.9, 4.0 Hz, 1H), 4.05 (ddd, J = 10.8, 6.1, 3.9 Hz, 2H), 3.66 (ddd, J = 11.6, 8.2, 3.3 Hz, 2H), 2.22 - 2.14 (m, 2H), 1.92 (ddt, J = 13.2, 8.5, 4.0 Hz, 2H)。
I-O-62	414.0	0.69	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.86 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.75 - 4.66 (m, 1H), 3.38 (d, J = 4.0 Hz, 0H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.82 - 2.64 (m, 4H), 2.21 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 1.97 (ddd, J = 14.8, 11.1, 3.5 Hz, 1H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.66 - 1.55 (m, 1H), 1.48 - 1.39 (m, 1H)。
I-O-63	388.0	0.69	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.00 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.11 - 5.07 (m, 1H), 2.93 (dd, J = 10.7, 6.0 Hz, 1H), 2.79 - 2.76 (m, 2H), 2.45 - 2.40 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.02 - 1.96 (m, 1H)。
I-O-64	402.0	0.66	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.93 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.66 (dq, J = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 2.71 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 2.26 (t, J = 10.3 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.12 - 2.01(m, 2H), 1.82 (dtd, J = 12.6, 8.8, 3.6 Hz, 2H)。

[2110]

I-O-65	389.0	0.73	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 10.47 (s, 1H), 9.74 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.37 - 8.32 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 6.8, 2.1 Hz, 1H), 4.95 - 4.88 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 12.6, 3.8 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 12.5, 2.3 Hz, 1H), 3.82 (dt, J = 11.1, 4.0 Hz, 1H), 3.64 (ddd, J = 11.3, 9.4, 2.8 Hz, 1H), 2.10 (dt, J = 9.1, 4.3 Hz, 2H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.59 (dddd, J = 12.8, 7.6, 4.6, 2.7 Hz, 1H)。
I-O-66	349.0	0.56	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.18 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.92 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.94 (q, J = 4.9 Hz, 2H)。
I-O-67	446.2	0.74	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.00 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.71 - 4.56 (m, 1H), 3.44 (dd, J = 6.5, 4.8 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.11 (dd, J = 12.8, 2.5 Hz, 1H), 2.76 - 2.46 (m, 4H), 2.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.13 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.71 - 1.57 (m, 1H), 1.57 - 1.45 (m, 1H)。
I-O-68	410.0	0.76	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.80 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.74 - 4.61 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.92 (s, 6H)。

[2111]

I-O-69	388.0	0.69	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.00 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.11 - 5.07 (m, 1H), 2.93 (dd, J = 10.7, 6.0 Hz, 1H), 2.79 - 2.76 (m, 2H), 2.45 - 2.40 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.02 - 1.96 (m, 1H)。
I-O-70	382.0	0.67	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.29 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 2.9, 0.6 Hz, 1H), 8.66 - 8.55 (m, 2H), 8.41 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 8.4, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.4, 4.8, 0.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H)。
I-O-71	444.1	0.84	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.01 (s, 1H), 9.70 (br s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 4.84 - 4.69 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.92 (s, 6H)。
I-O-72	400.0	0.54	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.18 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.49 (dt, J = 2.8, 1.4 Hz, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.72 (dd, J = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 5.06 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 3.1 Hz, 4H), 2.99 (dd, J = 13.8, 6.7 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 5.6 Hz, 2H)。
I-O-73	360.0	0.56	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.07 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 5.32 (tt, J = 6.5, 4.5 Hz, 1H), 4.64 - 4.56 (m, 2H), 4.22 - 4.15 (m, 2H)。

[2112]

I-O-74	388.2	0.62	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 6.7, 1.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.37 (dt, J = 7.8, 4.0 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 2.49 (ddq, J = 13.6, 8.9, 4.5 Hz, 1H), 2.35 (ddt, J = 25.5, 11.3, 5.0 Hz, 2H), 2.22 - 2.06 (m, 1H)。
I-O-75	388.1	0.65	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 6.7, 1.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.24 (td, J = 5.1, 2.7 Hz, 1H), 3.63 - 3.50 (m, 2H), 3.37 - 3.28 (m, 1H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 2.40 (dd, J = 9.5, 4.7 Hz, 1H), 2.29 - 2.14 (m, 2H), 2.01 (dd, J = 10.3, 4.2 Hz, 1H)。
I-O-76	374.2	0.56	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 6.7, 1.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.79 (q, J = 4.4, 3.5 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 13.8, 4.7 Hz, 1H), 3.87 - 3.69 (m, 3H), 2.75 - 2.64 (m, 2H)。
I-O-77	374.0	0.58	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.01 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.17 - 5.10 (m, 1H), 3.30 - 3.18 (m, 2H), 3.12 - 2.99 (m, 2H), 2.90 (ddd, J = 10.8, 8.0, 4.4 Hz, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H)。
I-O-78	400.0	0.6	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.00 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.64 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 3.33 (m, 2H), 2.93 (ddd, J = 9.9, 6.7, 3.3 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.24 (ddd, J = 10.0, 7.2, 3.5 Hz, 2H)。

[2113]

I-O-79	400.0	0.6	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.55 (s, 1H), 9.45 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 5.04 (tt, J = 6.7, 4.7 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.27 (dd, J = 14.7, 6.8 Hz, 2H), 2.66 - 2.56 (m, 4H)。
I-O-80	388.0	0.56	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.98 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.77 (tt, J = 7.9, 3.5 Hz, 1H), 3.11 - 3.03 (m, 2H), 2.65 (ddd, J = 12.4, 9.0, 3.1 Hz, 2H), 1.98 (ddt, J = 12.9, 6.5, 3.6 Hz, 2H), 1.65 (dtt, J = 12.4, 9.2, 3.4 Hz, 2H)。
I-O-81	388.2	0.62	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 6.7, 1.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.42 - 5.31 (m, 1H), 3.69 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 3.48 - 3.35 (m, 2H), 2.49 (ddq, J = 13.5, 8.8, 4.5 Hz, 1H), 2.43 - 2.25 (m, 2H), 2.21 - 2.08 (m, 1H)。
I-O-82	365.1	0.49	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.34 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.20 - 9.01 (m, 2H), 8.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 5.56 - 5.38 (m, 1H), 4.66 (p, J = 6.5, 6.1 Hz, 2H), 4.25 (dd, J = 13.6, 6.9 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H)。
I-O-83	353.1	0.49	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.25 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.11 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 3H), 7.59 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.61 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.49 (q, J = 5.2, 4.6 Hz, 2H)。

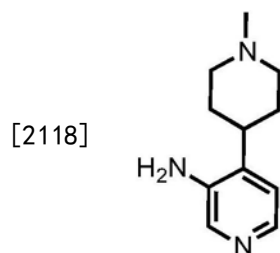
[2114]

I-O-84	393.1	0.52	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.09 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.06 (dt, J = 1.5, 0.7 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.77 (tt, J = 7.7, 3.5 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.13 - 3.02 (m, 2H), 2.74 - 2.62 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 2H)。
I-O-85	372.2	0.60	-----
I-O-86	377.1	0.51	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.08 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.04 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 5.12 (ddt, J = 6.7, 4.6, 2.0 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.20 (dd, J = 12.6, 5.1 Hz, 1H), 3.12 - 3.01 (m, 2H), 2.90 (ddd, J = 10.9, 8.1, 4.5 Hz, 1H), 2.12 (dtd, J = 14.0, 8.0, 6.2 Hz, 1H), 1.97 (dq, J = 13.4, 4.3, 2.0 Hz, 1H)。
I-O-87	379.1	0.51	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.07 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 5.18 - 5.07 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 3.15 - 3.02 (m, 2H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.21 - 2.07 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H)。
I-O-88	345.0	1.16*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.74 (9H,s), 6.79 (2H, s), 7.82-7.83 (1H, d), 8.45-8.46 (1H, d), 8.74-8.75 (1H, d), 9.53-9.54 (1H, dd), 9.68-9.69 (1H, d), 10.29 (1H, s)。
I-O-89	404.1	2.23*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.99-2.15 (2H, m), 2.27-2.37 (2H, m), 2.76-2.79 (3H, m), 3.09-3.30 (2H, m), 3.46-3.57 (2H, m), 4.74 (1H, m), 6.78 (2H, br s), 8.36 (1H, d), 8.83-8.88 (1H, m), 9.45-9.54 (2H, m), 9.77 (1H, m)和 10.09 (1H, s) ppm 观察到旋转异构体

[2115]	I-O-90	332.1	1.88*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.47 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.50 (dd, J = 4.8, 2.6 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.94 (d, J = 4.7 Hz, 3H)。
	I-O-91	446.1	2.06*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.85 (2H, m), 1.92-2.08 (4H, m), 2.67 (2H, m), 4.40 (2H, m), 4.49 (2H, m), 4.61 (1H, m), 6.77 (2H, br s), 8.30 (1H, m), 8.82 (1H, m), 9.47 (1H, s), 9.52 (1H, m)和 10.03 (1H, s) ppm 氧杂环丁烷 CH 未观察到
	I-O-92	345.0	1.76*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.34 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.53 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.96 - 8.85 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.71 (tt, J = 5.9, 4.5 Hz, 1H), 5.10 (ddd, J = 7.8, 5.9, 1.1 Hz, 2H), 4.79 (ddd, J = 7.9, 4.5, 1.0 Hz, 2H)。

[2116] 将使用实验方法和材料部分中所述的HPLC方法B测定的保留时间指定为(*)。对于所有其它化合物,使用HPLC方法A测定保留时间。

[2117] 制备例C-1:4-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-3-胺



[2119] 步骤1:4-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-3-硝基-吡啶

[2120] 向4-氯-3-硝基-吡啶 (350mg, 2.208mmol) 在甲苯 (7.00mL)、乙醇 (1.75mL) 和碳酸钠溶液 (水溶液) (2.21mL的1M, 2.21mmol) 中的溶液中加入1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶 (985.3mg, 4.416mmol)、Pd₂(dba)₃ (60.66mg, 0.07mmol) 和三苯膦 (115.8mg, 102.3μL, 0.44mmol)。将该混合物在75℃ (回流) 搅拌18小时。将该反应混合物蒸发至干,使残余物分配在水 (30mL) 与DCM (2x30mL) 之间。用水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤合并的有机层,干燥,蒸发至干,得到深棕色油状物,通过硅胶柱色谱法纯化深棕色油状物,用石油醚(A):乙酸乙酯(B) (20-100% (B)), 24g, 30.0CV, 35mL/min)、然后用乙酸乙酯(A):甲醇(B) (0-10% (B)) 洗脱,得到4-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-3-硝基-吡啶,为红色油状物 (305mg, 63%)。MS (ES⁺) 220.1。

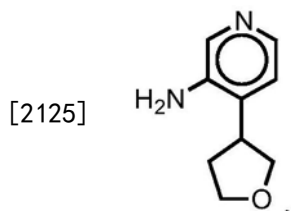
[2121] 步骤2:4-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-3-胺

[2122] 向4-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-3-硝基-吡啶 (300mg, 1.37mmol) 在甲醇 (3.00mL) 中的溶液中加入批Pd C, (10%, 湿的, Degussa) (29.12mg, 0.274mmol), 将该混合物在环境温度在氢气气氛中搅拌18小时。过滤出催化剂,真空浓缩滤液,得到4-(1-甲基哌

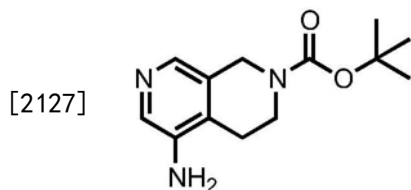
啉-4-基)吡啶-3-胺。MS (ES+) 192.1.

[2123] 根据制备例C-1合成了如下氨基吡啶:

[2124] 4-(四氢呋喃-3-基)吡啶-3-胺:



[2126] 制备例C-2:5-氨基-3,4-二氢-2,7-萘啶-2(1H)-甲酸叔丁酯



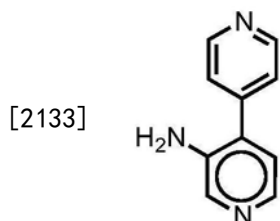
[2128] 步骤1:7-叔丁氧基羰基-6,8-二氢-5H-2,7-萘啶-4-甲酸

[2129] 向5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-4-甲酸(盐酸(2))(1g,3.982mmol)在NaHCO₃(1.673g,19.91mmol)在水(20.00mL)和二噁烷(20.00mL)中的混合物中的溶液中加入Boc₂O(869.1mg,914.8μL,3.982mmol),将该混合物在RT搅拌过夜。真空浓缩该反应混合物。将残余物溶于乙酸乙酯和水混合物,使用硫酸氢钠溶液将水相的pH调整至pH4。分离有机层和水层,用盐水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,减压浓缩,得到7-叔丁氧基羰基-6,8-二氢-5H-2,7-萘啶-4-甲酸(440mg,40%)。MS (ES+) 279.2.

[2130] 步骤2:5-氨基-3,4-二氢-2,7-萘啶-2(1H)-甲酸叔丁酯

[2131] 在室温在氮气气氛中向7-叔丁氧基羰基-6,8-二氢-5H-2,7-萘啶-4-甲酸(440mg,1.581mmol)在NMP(6mL)中的溶液中加入TEA(207.9mg,286.4μL,2.055mmol),然后加入二苯基磷酰剂叠氮化物(478.6mg,374.8μL,1.739mmol)。将该反应体系加热至90℃2小时。在RT,使该反应混合物分配在饱和NaHCO₃水溶液与EtOAc之间。用盐水洗涤合并的有机萃取物,用MgSO₄干燥,减压浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物,用1-15%MeOH:DCM洗脱,得到5-氨基-3,4-二氢-2,7-萘啶-2(1H)-甲酸叔丁酯(397mg,100.7%)。MS (2ES+) 501.2.

[2132] 制备例C-3:[4,4'-联吡啶]-3-胺



[2134] 将在二噁烷(3mL)中的4-氯-3-硝基-吡啶(100mg,0.6307mmol)、4-吡啶基硼酸(77.52mg,0.6307mmol)、钯、三苯基正膦(36.45mg,0.03154mmol)、K₃PO₄(946.0μL的2M,1.892mmol)在130℃在微波中加热30min。使该混合物上SCX柱,用MeOH洗涤。用2MNH₃的MeOH溶液洗脱产物。真空浓缩滤液。将残余物溶于MeOH(20mL),加入Pd/C 10%(42.04mg,0.3950mmol),将该混合物氢化(H₂气囊)过夜。过滤出催化剂,真空浓缩滤液,得到[4,4'-联

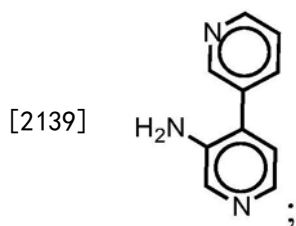
吡啶]-3-胺,将其不肼进一步纯化用于下一步。MS (ES+) 172.1.

[2135] 制备例C-4:3'-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-胺

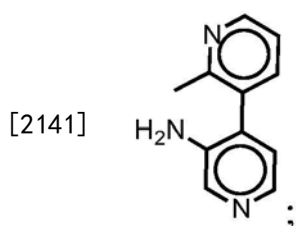
[2136] 将在噁烷(4.000mL)中的[3-(叔丁氧基羰基氨基)-4-吡啶基]硼酸(100mg, 0.4201mmol)、钯、三苯基正膦(48.55mg, 0.04201mmol)、4-溴-3-甲基-吡啶(113.9mg, 0.5461mmol)、K₃PO₄(630.0μL of 2 M, 1.260mmol)在130℃在MW中加热30min。使该反应混合物分配在水与DCM之间。干燥合并的有机萃取物,真空浓缩。将残余物溶于DCM(10mL),加入TFA(2mL)。1h后,真空浓缩该反应混合物。使残余物上SCX柱,用MeOH洗涤。用2M NH₃的MeOH溶液洗脱产物,真空浓缩滤液,得到3'-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-胺,将其不经(w/o)进一步纯化用于下一步反应(90mg)。MS (ES+) 172.1.

[2137] 使用与制备例C-3或制备例C-4类似的方法制备了如下氨基吡啶:

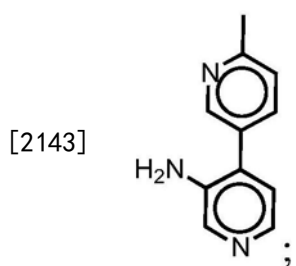
[2138] [3,4'-联吡啶]-3'-胺:



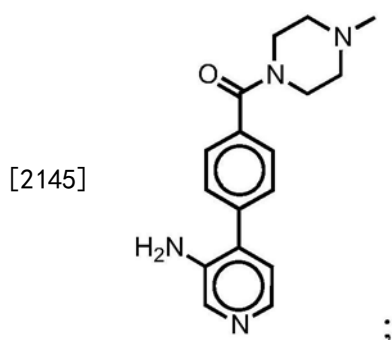
[2140] 2-甲基-[3,4'-联吡啶]-3'-胺:



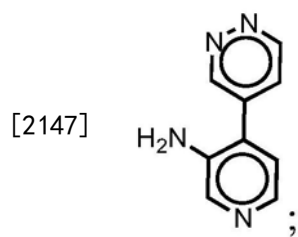
[2142] 6-甲基-[3,4'-联吡啶]-3'-胺:



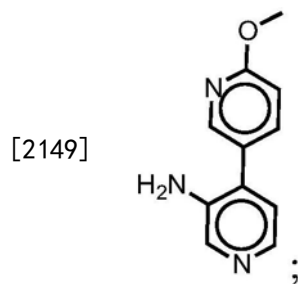
[2144] (4-(3-氨基吡啶-4-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮:



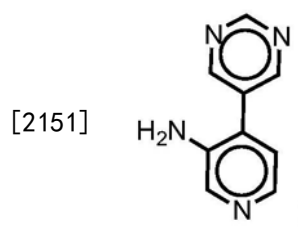
[2146] 4-(哒嗪-4-基)吡啶-3-胺:



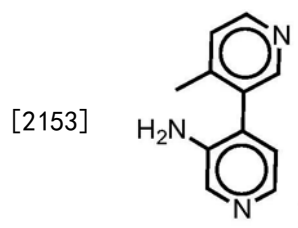
[2148] 6-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-3'-胺:



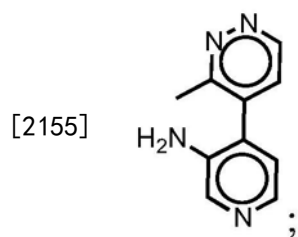
[2150] 4-(嘧啶-5-基)吡啶-3-胺:



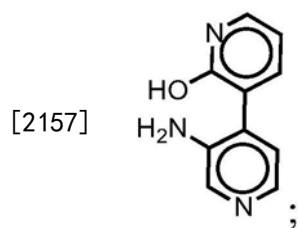
[2152] 4-甲基-[3,4'-联吡啶]-3'-胺:



[2154] 4-(3-甲基哒嗪-4-基)吡啶-3-胺:

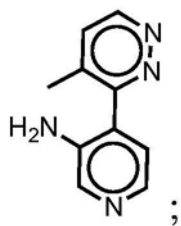


[2156] 3'-氨基-[3,4'-联吡啶]-2-醇:



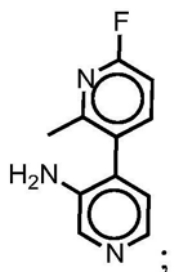
[2158] 4-(4-甲基哒嗪-3-基)吡啶-3-胺:

[2159]



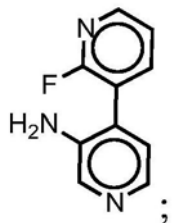
[2160] 6-氟-2-甲基-[3,4'-联吡啶]-3'-胺:

[2161]



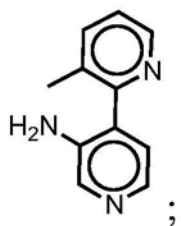
[2162] 2-氟-[3,4'-联吡啶]-3'-胺:

[2163]



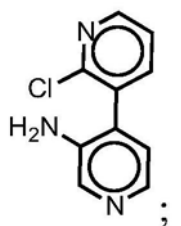
[2164] 3-甲基-[2,4'-联吡啶]-3'-胺:

[2165]



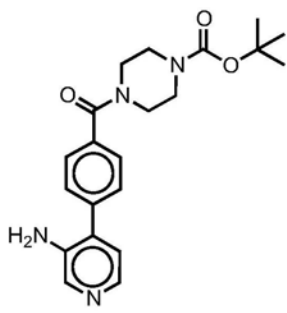
[2166] 2-氯-[3,4'-联吡啶]-3'-胺:

[2167]



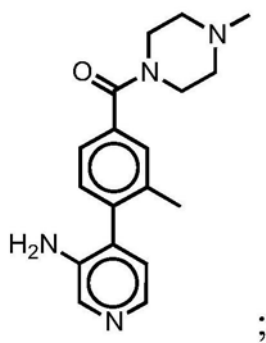
[2168] 4-(4-(3-氨基吡啶-4-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:

[2169]



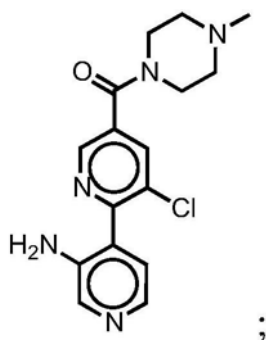
[2170] (4-(3-氨基吡啶-4-基)-3-甲基苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮:

[2171]



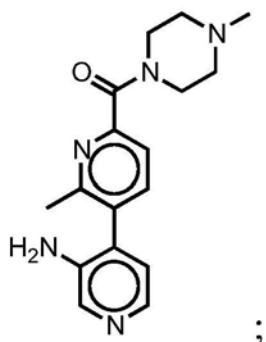
[2172] (3'-氨基-3-氯-[2,4'-联吡啶]-5-基) (4-甲基哌嗪-1-基) 甲酮:

[2173]



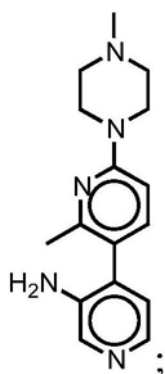
[2174] (3'-氨基-2-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基) (4-甲基哌嗪-1-基) 甲酮:

[2175]



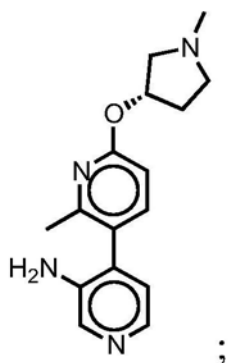
[2176] 2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-[3,4'-联吡啶]-3'-胺:

[2177]



[2178] (S)-2-甲基-6-((1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)-[3,4'-联吡啶]-3'-胺:

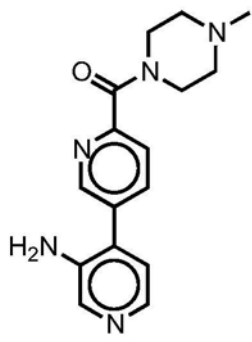
[2179]



;

[2180] (3'-氨基-[3,4'-联吡啶]-6-基) (4-甲基哌嗪-1-基) 甲酮:

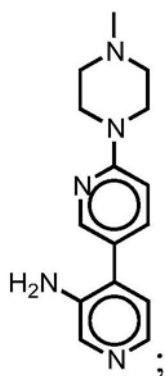
[2181]



;

[2182] 6-(4-甲基哌嗪-1-基)-[3,4'-联吡啶]-3'-胺:

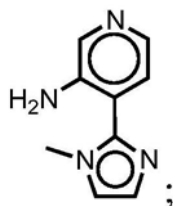
[2183]



;

[2184] 4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)吡啶-3-胺:

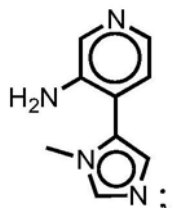
[2185]



;

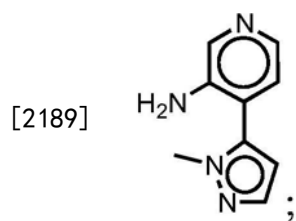
[2186] 4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶-3-胺:

[2187]

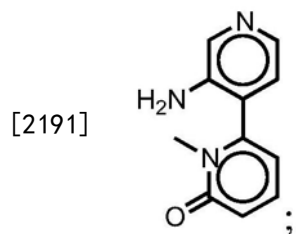


;

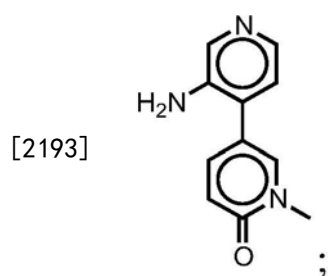
[2188] 4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-胺:



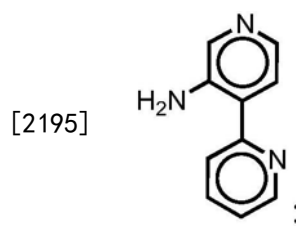
[2190] 3'-氨基-1-甲基-[2,4'-联吡啶]-6(1H)-酮:



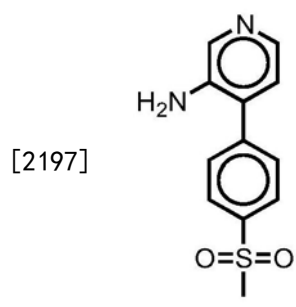
[2192] 3'-氨基-1-甲基-[3,4'-联吡啶]-6(1H)-酮:



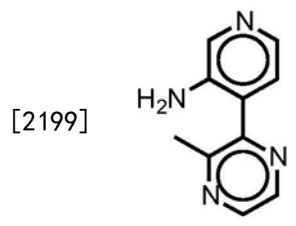
[2194] [2,4'-联吡啶]-3'-胺:



[2196] 4-(4-(甲基磺酰基)苯基)吡啶-3-胺:

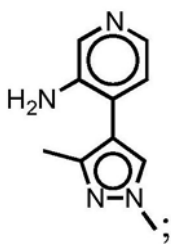


[2198] 4-(3-甲基吡啶-2-基)吡啶-3-胺:



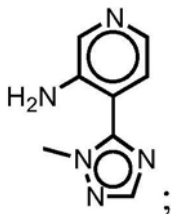
[2200] 4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-胺:

[2201]



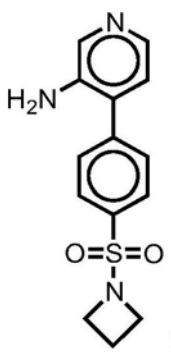
[2202] 4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)吡啶-3-胺:

[2203]



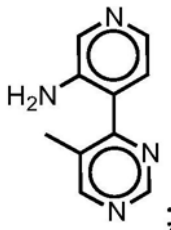
[2204] 4-(4-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)苯基)吡啶-3-胺:

[2205]



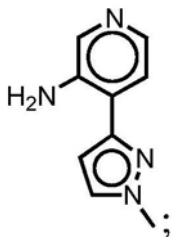
[2206] 4-(5-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-胺:

[2207]



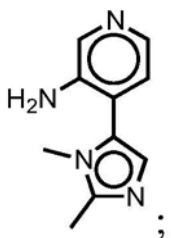
[2208] 4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-胺:

[2209]

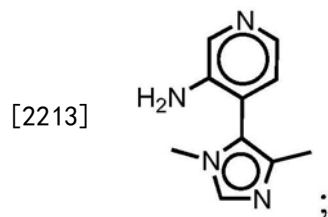


[2210] 4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶-3-胺:

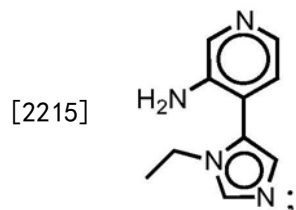
[2211]



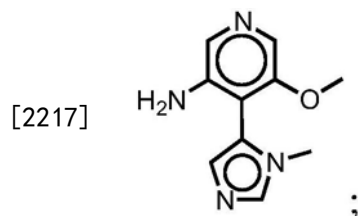
[2212] 4-(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶-3-胺:



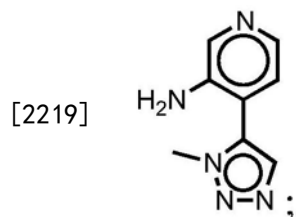
[2214] 4-(1-乙基-1H-咪唑-5-基)吡啶-3-胺:



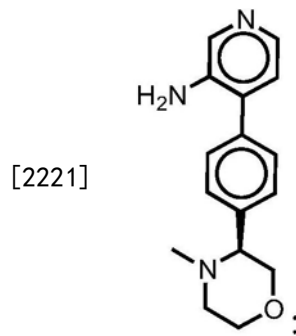
[2216] 5-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶-3-胺:



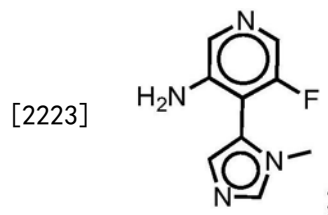
[2218] 4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-胺:



[2220] (S)-4-(4-(4-甲基吗啉-3-基)苯基)吡啶-3-胺:

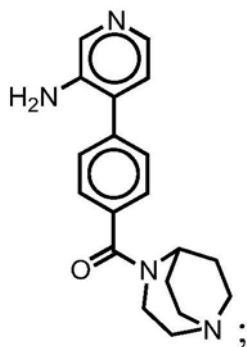


[2222] 5-氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶-3-胺:



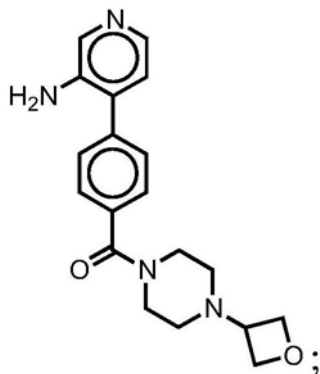
[2224] (4-(3-氨基吡啶-4-基)苯基)(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)甲酮:

[2225]



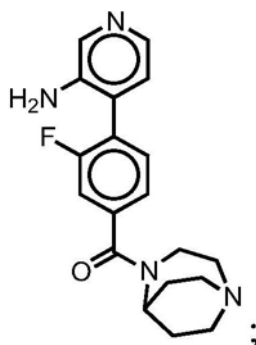
[2226] (4-(3-氨基吡啶-4-基)苯基)(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲酮:

[2227]



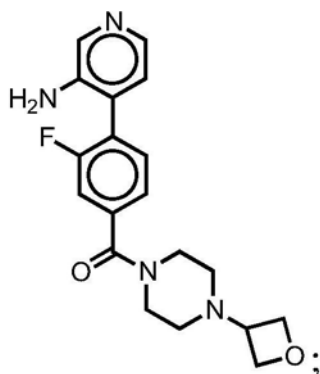
[2228] (4-(3-氨基吡啶-4-基)-3-氟苯基)(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)甲酮:

[2229]



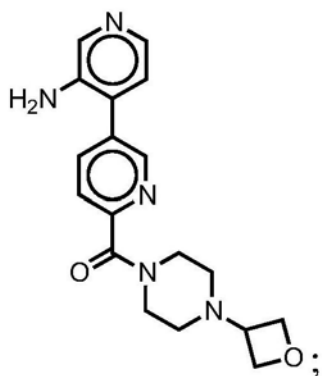
[2230] (4-(3-氨基吡啶-4-基)-3-氟苯基)(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲酮:

[2231]



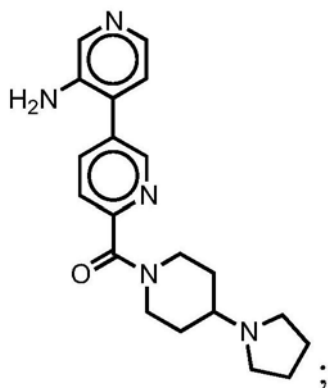
[2232] (3'-氨基-[3,4'-联吡啶]-6-基)(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲酮:

[2233]



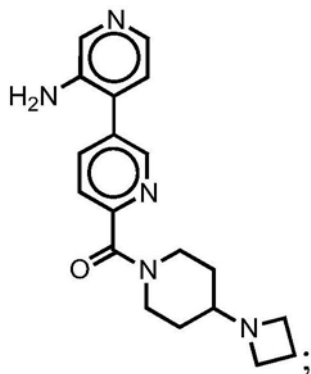
[2234] (3'-氨基-[3,4'-联吡啶]-6-基) (4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基) 甲酮:

[2235]



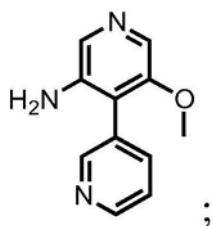
[2236] (3'-氨基-[3,4'-联吡啶]-6-基) (4-(氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基) 甲酮:

[2237]



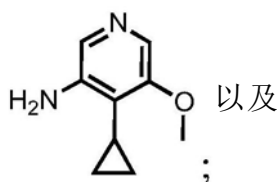
[2238] 5'-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-3'-胺:

[2239]

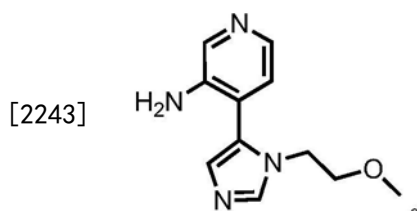


[2240] 4-环丙基-5-甲氧基吡啶-3-胺:

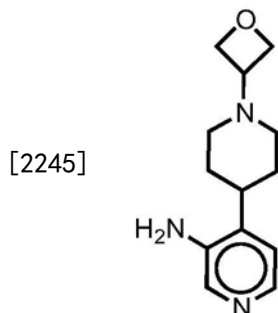
[2241]



[2242] 4-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-3-胺:



[2244] 制备例C-5:4-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡啶-3-胺



[2246] 步骤1:叔丁基3'-硝基-5,6-二氢-[4,4'-联吡啶]-1(2H)-甲酸酯

[2247] 使用3x真空/氮气循环,将DME(20.00mL)中的4-氯-3-硝基-吡啶(1g,6.307mmol),叔丁基4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸酯(2.145g,6.938mmol)和PdCl₂(PPh₃)₂(221.4mg,0.3154mmol)脱气。添加Na₂CO₃(9.460mL的2M,18.92mmol),接着再脱气并在80℃将反应加热18小时。将反应冷却至环境温度并用EtOAc/水稀释。分离层并用EtOAc(x 3)萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水(x1)洗涤、干燥(MgSO₄)、过滤并真空浓缩。通过柱色谱法(ISC0 Companion,120g柱,用0~70%EtOAc/石油醚洗脱,干的装载)纯化残余物,得到叔丁基3'-硝基-5,6-二氢-[4,4'-联吡啶]-1(2H)-甲酸酯,为淡黄色固体(884mg,46%收率)。MS(ES Na⁺) 328.1.

[2248] 步骤2:3'-硝基-1,2,3,6-四氢-4,4'-联吡啶

[2249] 将TFA(2mL,25.96mmol)加入叔丁基4-(3-硝基-4-吡啶基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸酯(883mg,2.892mmol)在DCM(10mL)中搅拌的溶液并在环境温度下将反应搅拌15小时。真空除去溶剂并将残余物与DCM(x 2)和乙醚(x 2)共沸。使残余物通过25g SCX-2筒并用MeOH/DCM混合物洗涤。洗脱产物通过用2M NH₃在MeOH/DCM中的混合物洗涤所述筒并真空浓缩,得到3'-硝基-1,2,3,6-四氢-4,4'-联吡啶,为橙色油状物(523mg,88%收率)。MS(ES⁺) 206.1.

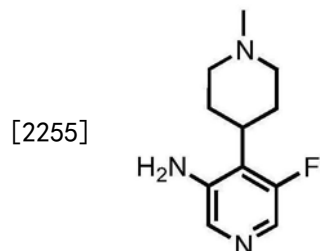
[2250] 步骤3:3'-硝基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1,2,3,6-四氢-4,4'-联吡啶

[2251] 在0℃氮气氛围下,将三乙酰氧基硼氢化钠(钠离子(1))(1.189g,5.608mmol)分批加入3-硝基-4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)吡啶(523mg,2.549mmol)和3-氧杂环丁酮(312.2mg,277.8μL,4.333mmol)在THF(10mL)中搅拌的溶液中。让反应升温至环境温度并搅拌16小时。逐滴加入MeOH(2mL)并在环境温度下将混合物搅拌30分钟。真空浓缩混合物并将残余物分配在水和EtOAc之间。通过添加NH₄OH将水层的pH调节至pH 7-8并分离层。用EtOAc(x 3)萃取水层并将合并的有机萃取物用水(x 1)洗涤、干燥(MgSO₄)、过滤并真空浓缩,得到3'-硝基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1,2,3,6-四氢-4,4'-联吡啶,为红色油状物(615mg,92%收率)。MS(ES⁺) 262.1.

[2252] 步骤4:4-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡啶-3-胺

[2253] 将C上Pd,湿的, Degussa (240mg, 0.2255mmol) 加入3-硝基-4-[1-(氧杂环丁烷-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]吡啶 (614mg, 2.350mmol) 在EtOAc (20mL) /EtOH (20mL) 中搅拌的溶液中。将反应置于氢气氛围下并在环境温度搅拌15小时。通过C盐垫过滤除去催化剂并真空浓缩滤液,得到4-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡啶-3-胺,为淡黄色固体 (518mg, 95%收率)。MS (ES+) 234.2.

[2254] 制备例C-6:5-氟-4-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-3-胺



[2256] 步骤1:3'-氯-5'-氟-1-甲基-1,2,3,6-四氢-4,4'-联吡啶

[2257] 使用3 x 真空/氮气循环将DME (10.00mL) 中的3-氯-5-氟-4-碘-吡啶 (500mg, 1.942mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶 (476.6mg, 2.136mmol) 和Pd (PPh₃)₂Cl₂ (68.15mg, 0.09710mmol) 脱气。加入Na₂CO₃ (2.913mL 的2M, 5.826mmol), 接着再脱气并在80℃将反应加热18小时。将反应冷却至环境温度并用EtOAc/水稀释。分离层并用EtOAc (x 3) 萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水 (x1) 洗涤、干燥 (MgSO₄)、过滤并真空浓缩。将残余物通过10g SCX-2筒并用MeOH/DCM混合物洗涤。通过用MeOH/DCM混合物中的2M NH₃洗涤筒来洗脱产物并真空浓缩。通过柱色谱法 (ISCO Companion, 40g柱, 用0~10% MeOH/DCM+1% NH₄OH洗脱, 载入DCM) 纯化残余物, 得到3'-氯-5'-氟-1-甲基-1,2,3,6-四氢-4,4'-联吡啶, 为红色固体 (378mg, 86%收率)。MS (ES+) 227.1.

[2258] 步骤2:叔丁基(5-氟-1'-甲基-1',2',3',6'-四氢-[4,4'-联吡啶]-3-基)氨基甲酸酯

[2259] 将3-氯-5-氟-4-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)吡啶 (377mg, 1.663mmol)、叔丁基氨基甲酸酯 (974.1mg, 8.315mmol)、叔丁醇钠 (815.1mg, 8.481mmol)、BrettPhos预催化剂 (66.25mg, 0.08315mmol) 和BrettPhos (44.63mg, 0.08315mmol) 置于可密封管中并用真空/氮气循环 (x 5) 脱气。添加无水二噁烷 (10mL) 并将得到的混合物置于在100℃预加热的模块中并在该温度下搅拌16小时。添加另外部分的BrettPhos预催化剂 (66.25mg, 0.08315mmol) 和BrettPhos (44.63mg, 0.08315mmol) 并在100℃将反应加热8小时。将反应混合物冷却至环境温度并用饱和的NH₄Cl淬灭。使混合物通过预润湿的 (EtOAc) 硅藻土筒 (2.5g)。用EtOAc/饱和NH₄Cl洗涤所述筒并分离滤液的层。用EtOAc (x 3) 萃取水层并将合并的有机萃取物用盐水 (x 1) 洗涤、干燥 (MgSO₄)、过滤并真空浓缩。通过柱色谱法 (ISCO Companion, 40g柱, 用0~10% MeOH/DCM洗脱, 载入DCM) 纯化残余物, 得到叔丁基(5-氟-1'-甲基-1',2',3',6'-四氢-[4,4'-联吡啶]-3-基)氨基甲酸酯。MS (ES+) 308.2.

[2260] 步骤3:5-氟-1'-甲基-1',2',3',6'-四氢-[4,4'-联吡啶]-3-胺

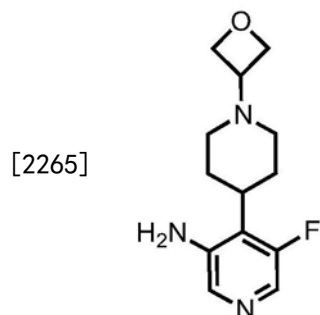
[2261] 将TFA (2mL, 25.96mmol) 加入叔丁基N-[5-氟-4-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-3-吡啶基]氨基甲酸酯 (483mg, 1.571mmol) 在DCM (10mL) 中搅拌的溶液中并在环境温度

下将反应搅拌6小时。真空除去溶剂并将残余物与DCM(x 2)和乙醚(x 2)共沸。将残余物通过10g SCX-2筒并用MeOH/DCM混合物洗涤。通过用MeOH/DCM混合物中的2M NH₃洗涤筒来洗脱产物并真空浓缩。通过柱色谱法(ISCO Companion, 40g柱, 用0~10% MeOH/DCM+1% NH₄OH洗脱, 载入DCM)纯化残余物, 得到5-氟-1'-甲基-1', 2', 3', 6'-四氢-[4, 4'-联吡啶]-3-胺, 为灰白色固体(61mg, 19%收率, 2步)。MS (ES+) 208.1.

[2262] 步骤4: 5-氟-4-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-3-胺

[2263] 将C上Pd, 湿的, Degussa (25mg, 0.1175mmol) 加入5-氟-4-(1-甲基-3, 6-二氢-2H-吡啶-4-基)吡啶-3-胺(61mg, 0.2943mmol) 在EtOAc (5mL) /EtOH (5mL) 中搅拌的溶液中。将反应置于氢气氛围下并在环境温度搅拌15小时。添加另外部分的C上Pd, 湿的, Degussa (25mg, 0.1175mmol) 并将反应置于氢气氛围下并在环境温度搅拌24小时。通过C盐垫过滤除去催化剂并真空浓缩滤液, 得到5-氟-4-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-3-胺, 为灰白色固体(58mg, 95%收率)。MS (ES+) 210.1.

[2264] 制备C-7: 5-氟-4-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡啶-3-胺



[2266] 步骤1: 叔丁基3'-氯-5'-氟-5, 6-二氢-[4, 4'-联吡啶]-1 (2H)-甲酸酯

[2267] 使用3x真空/氮气循环, 将DME (15mL) 中的3-氯-5-氟-4-碘-吡啶(750mg, 2.913mmol)、叔丁基4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-3, 6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸酯(990.7mg, 3.204mmol) 和Pd(PPh₃)₂Cl₂ (102.2mg, 0.1456mmol) 脱气。Na₂CO₃ (4.370mL的2M, 8.739mmol) 加入, 接着再脱气并在90℃将反应加热2小时。将反应冷却至环境温度并用EtOAc/水稀释。分离层并用EtOAc(x 3)萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水(x1)洗涤、干燥(MgSO₄)、过滤并真空浓缩。通过柱色谱法(ISCO Companion, 80g柱, 用0~20% EtOAc/石油醚洗脱, 载入DCM)纯化残余物, 得到叔丁基3'-氯-5'-氟-5, 6-二氢-[4, 4'-联吡啶]-1 (2H)-甲酸酯, 为灰白色固体(708mg, 78%收率)。MS (ES+) 313.1.

[2268] 步骤2: 3'-氯-5'-氟-1, 2, 3, 6-四氢-4, 4'-联吡啶

[2269] 将TFA (2mL, 25.96mmol) 加入叔丁基4-(3-氯-5-氟-4-吡啶基)-3, 6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸酯(708mg, 2.264mmol) 在DCM (10mL) 中搅拌的溶液中并在环境温度下将反应搅拌2小时。真空除去溶剂并将残余物于DCM(x 2)和乙醚(x 2)共沸。将残余物通过10g SCX-2筒并用MeOH/DCM混合物洗涤。通过用MeOH/DCM混合物中的2M NH₃洗涤筒来洗脱产物并真空浓缩, 得到3'-氯-5'-氟-1, 2, 3, 6-四氢-4, 4'-联吡啶, 为灰白色固体(468mg, 97%收率)。MS (ES+) 213.1.

[2270] 步骤3: 3'-氯-5'-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1, 2, 3, 6-四氢-4, 4'-联吡啶

[2271] 在0℃氮气氛围下, 将三乙酰氧基硼氢化钠(钠离子(1)) (1.026g, 4.842mmol) 分批加入3-氯-5-氟-4-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶-4-基)吡啶(468mg, 2.201mmol) 和3-氧杂环丁酮

(269.7mg, 239.9 μ L, 3.742mmol) 在THF (10mL) 中搅拌的溶液中。用16小时让反应升温至环境温度。逐滴加入MeOH (2mL) 中的混悬液中并在环境温度下将混合物搅拌30分钟。真空浓缩混合物并分配在水和EtOAc之间。通过添加NH₄OH将水层的pH调节至pH 7-8并分离层。用EtOAc (x 3) 萃取水层并将合并的有机萃取物用盐水 (x 1) 洗涤、干燥 (MgSO₄)、过滤并真空浓缩, 得到3'-氯-5'-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1,2,3,6-四氢-4,4'-联吡啶, 为白色固体 (573mg, 97%收率)。MS (ES+) 269.1.

[2272] 步骤4: 叔丁基 (5-氟-1'-(氧杂环丁烷-3-基)-1',2',3',6'-四氢-[4,4'-联吡啶]-3-基) 氨基甲酸酯

[2273] 将3-氯-5-氟-4-[1-(氧杂环丁烷-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]吡啶 (572mg, 2.129mmol)、叔丁基氨基甲酸酯 (1.246g, 10.64mmol)、叔丁醇钠 (1.044g, 10.86mmol)、BrettPhos预催化剂 (84.78mg, 0.1064mmol) 和BrettPhos (57.11mg, 0.1064mmol) 置于可密封管中并通过真空/氮气循环 (x5) 脱气。添加无水二噁烷 (10mL) 并将得到的混合物置于在100℃预加热的模块中并在该温度下搅拌16小时。将反应混合物冷却至环境温度并用饱和NH₄Cl淬灭。使混合物通过预润湿的 (EtOAc) 硅藻土筒 (2.5g)。用EtOAc/饱和NH₄Cl洗涤所述筒并分离滤液的层。用EtOAc (x 3) 萃取水层并将合并的有机萃取物干燥 (Na₂SO₄)、过滤并真空浓缩。通过柱色谱法 (ISCO Companion, 80g柱, 用0~100%EtOAc/石油醚洗脱, 载入DCM) 纯化残余物, 得到叔丁基 (5-氟-1'-(氧杂环丁烷-3-基)-1',2',3',6'-四氢-[4,4'-联吡啶]-3-基) 氨基甲酸酯, 为淡黄色固体 (180mg, 24%收率)。同时分离了197mg的SM和产物的混合物。MS (ES+) 350.2.

[2274] 步骤5: 叔丁基 (5-氟-4-(1-(氧杂环丁烷-3-基) 哌啶-4-基) 吡啶-3-基) 氨基甲酸酯

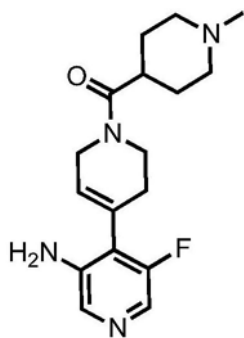
[2275] 将C上Pd, 湿的, Degussa (70mg, 0.06578mmol) 加入叔丁基N-[5-氟-4-[1-(氧杂环丁烷-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-3-吡啶基]氨基甲酸酯 (180mg, 0.5152mmol) 在EtOH (5mL) /EtOAc (5mL) 中搅拌的溶液中。将反应置于氢气氛围下并在环境温度搅拌46小时。通过C盐垫过滤除去催化剂并真空浓缩滤液, 得到叔丁基 (5-氟-4-(1-(氧杂环丁烷-3-基) 哌啶-4-基) 吡啶-3-基) 氨基甲酸酯, 为灰白色固体 (175mg, 97%收率)。MS (ES+) 352.2.

[2276] 步骤6: 5-氟-4-(1-(氧杂环丁烷-3-基) 哌啶-4-基) 吡啶-3-胺

[2277] 将TFA (1mL, 12.98mmol) 加入叔丁基N-[5-氟-4-[1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-哌啶基]-3-吡啶基]氨基甲酸酯 (174mg, 0.4951mmol) 在DCM (5mL) 中搅拌的溶液中并在环境温度下将反应搅拌4小时。真空除去溶剂并将残余物于DCM (x 2) 和乙醚 (x 2) 共沸。将残余物通过5g SCX-2筒并用MeOH/DCM混合物洗涤。通过用MeOH/DCM混合物中的2M NH₃洗涤筒来洗脱产物并真空浓缩, 得到5-氟-4-(1-(氧杂环丁烷-3-基) 哌啶-4-基) 吡啶-3-胺, 为黄色油状物 (109mg, 88%收率)。MS (ES+) 252.1.

[2278] 制备例C-8: (3'-氨基-5'-氟-5,6-二氢-[4,4'-联吡啶]-1(2H)-基) (1-甲基哌啶-4-基) 甲酮

[2279]



[2280] 步骤1: (3'-氯-5'-氟-5,6-二氢-[4,4'-联吡啶]-1(2H)-基) (1-甲基哌啶-4-基) 甲酮

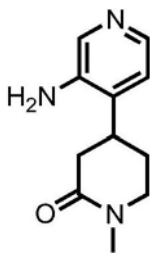
[2281] 向3-氯-5-氟-4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)吡啶(540mg, 2.539mmol) (根据与制备例C-7的步骤1和步骤2中所述方法类似的方法制备) 在NMP (5mL) 中的溶液中加入TBTU (1.223g, 3.809mmol)、1-甲基哌啶-4-甲酸(盐酸(1)) (547.4mg, 3.047mmol) 和DIPEA (656.3mg, 884.5μL, 5.078mmol) 并在环境温度搅拌反应2小时。将反应混合物吸附在预润湿的(甲醇, 20mL) SCX-2筒(10g) 上并用DCM/甲醇(1:1, 2x20mL) 冲洗, 然后用甲醇(2x20mL) 中的2M氨洗脱碱性组分。将碱性洗脱液蒸发至干, 得到浅橙色油状物(744mg)。将残余物在DCM (2mL) 中研磨并滤出白色固体。通过硅胶柱色谱法纯化滤液, 用DCM(A):DCM/甲醇/NH₄OH (90:10:1, (B)) (0-100% (B), 40g, 20.0CV, 40mL/min) 洗脱, 得到(3'-氯-5'-氟-5,6-二氢-[4,4'-联吡啶]-1(2H)-基) (1-甲基哌啶-4-基) 甲酮, 为浅橙色油状物(410mg, 48%)。MS (ES⁺) 338.5.

[2282] 步骤2: (3'-氨基-5'-氟-5,6-二氢-[4,4'-联吡啶]-1(2H)-基) (1-甲基哌啶-4-基) 甲酮

[2283] 在氮气氛围下, 将[4-(3-氯-5-氟-4-吡啶基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]-(1-甲基-4-哌啶基) 甲酮(400mg, 1.184mmol)、叔丁基氨基甲酸酯(693.5mg, 5.920mmol)、BrettPhos (63.55mg, 0.1184mmol)、BrettPhos预催化剂(94.34mg, 0.1184mmol) 和叔丁醇钠(580.3mg, 6.038mmol) 加入Schlenk管。通过真空/氮气循环(x5) 将固体混合物脱气, 然后添加无水甲苯(8.000mL), 将得到的混合物置于在100℃预加热的模块中并搅拌4小时。将反应混合物冷却至环境温度, 用饱和NH₄Cl溶液淬灭并分配在DCM/MeOH (9:1, 2x50mL) 和水(50mL) 之间。将合并的有机物用盐水(50mL) 洗涤、干燥并真空浓缩, 得到浅橙色油状物(456mg)。通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 用DCM(A):DCM/MeOH/NH₄OH (90:10:1, (B)) (0-100% (B), 40g, 20.0CV, 40mL/min) 洗脱, 得到(3'-氨基-5'-氟-5,6-二氢-[4,4'-联吡啶]-1(2H)-基) (1-甲基哌啶-4-基) 甲酮(200mg)。将其溶于DCM(2.000mL), 添加TFA(1.0mL) 并在环境温度将混合物搅拌过夜。真空浓缩反应混合物, 将残余装载至预润湿(DCM/甲醇(1:1) 10mL) 的SCX-2筒(5g) 上, 并用DCM/甲醇(1:1, 25mL) 冲洗, 然后用甲醇(20mL) 中的2M氨洗脱碱性组分。将碱性洗脱液蒸发至干, 得到浅黄色油状物(325mg), 通过硅胶柱色谱法纯化所述油状物, 用DCM(A):DCM/甲醇/NH₄OH (90:10:1, (B)) (50-100% (B), 24g, 20.0CV, 35mL/min) 洗脱, 得到(3'-氨基-5'-氟-5,6-二氢-[4,4'-联吡啶]-1(2H)-基) (1-甲基哌啶-4-基) 甲酮, 为无色油状物(55mg, 12%)。MS (ES⁺) 319.2.

[2284] 制备例C-9: 4-(3-氨基吡啶-4-基)-1-甲基哌啶-2-酮

[2285]



[2286] 步骤1: (1'-甲基-2'-氧代-1',2'-二氢-[4,4'-联吡啶]-3-基) 氨基甲酸叔丁酯

[2287] 向[3-(叔丁氧基羰基氨基)-4-吡啶基]硼酸(200mg, 0.8402mmol)、4-溴-1-甲基-吡啶-2-酮(158.0mg, 0.8402mmol)和Pd(PPh₃)₄(48.55mg, 0.04201mmol)在二噁烷(2mL)中的混悬液中加入Na₂CO₃(840.0μL的2M, 1.680mmol),在80℃加热过夜。将该反应混合物冷却至环境温度,通过预湿的(甲醇,5mL)C盐柱(2.5g)过滤,用甲醇(35mL)洗涤。真空浓缩滤液,得到浅棕色油状物(500mg)。使残余物分配在DCM(2x30mL)与饱和碳酸氢钠溶液(30mL)之间。干燥合并的有机层(相分离柱),真空浓缩,得到橙色油状物(280mg)。通过ISCO Companion柱色谱法纯化残余物,用DCM(A):DCM/甲醇/NH₄OH(90:10:1,(B))(0-100%(B),12g,16.0CV,30mL/min),得到(1'-甲基-2'-氧代-1',2'-二氢-[4,4'-联吡啶]-3-基)氨基甲酸叔丁酯,为淡黄色油状物(121mg,48%)。MS(ES⁺)302.1.

[2288] 步骤2: (4-(1-甲基-2-氧代哌啶-4-基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

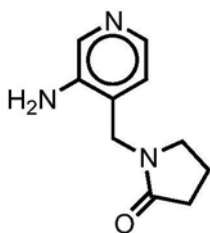
[2289] 在50C和50巴使0.05M N-[4-(1-甲基-2-氧代-4-吡啶基)-3-吡啶基]氨基甲酸叔丁酯(120mg, 0.3982mmol)在乙醇(8mL)中溶液在H-立方体中以0.5mL/min的流速通过Pd/C CatCart。将该过程重复3次以上。真空浓缩产物溶液,得到(4-(1-甲基-2-氧代哌啶-4-基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯,为无色油状物(74mg,61%)。MS(ES⁺)306.1.

[2290] 步骤3: 4-(3-氨基吡啶-4-基)-1-甲基哌啶-2-酮

[2291] 将TFA(0.75mL, 9.735mmol)加入到N-[4-(1-甲基-2-氧代-4-哌啶基)-3-吡啶基]氨基甲酸叔丁酯(74mg, 0.2423mmol)在DCM(2mL)中的溶液中,在环境温度搅拌2小时。使该反应混合物吸附在预润湿的(甲醇/DCM(1:1),2mL)SCX-2柱(2g)上,用DCM/甲醇(1:1,20mL)冲洗,然后用2M氨的甲醇溶液(20mL)洗脱碱性组分。将碱性洗脱液蒸发至干,得到4-(3-氨基吡啶-4-基)-1-甲基哌啶-2-酮,为淡黄色油状物(50mg,97%)。MS(ES⁺)206.1.

[2292] 制备例C-10: 1-((3-氨基吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮

[2293]



[2294] 步骤1: 1-((3-溴吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮

[2295] 溶液A: 将氢化钠(141.5mg, 3.537mmol)加入到吡咯烷-2-酮(316.1mg, 282.2μL, 3.714mmol)在THF(5mL)中的溶液中,将该溶液搅拌30mins。

[2296] 溶液B: 在0℃向(3-溴-4-吡啶基)甲醇(665mg, 3.537mmol)在DCM(20mL)中的溶液中加入三乙胺(0.467mL, 3.351mmol)和甲磺酰氯(0.287mL, 3.708mmol),将该溶液温至室温,搅拌1h。

[2297] 将溶液B加入到溶液A中,将该混合物搅拌2h。使该反应混合物分配在水与EtOAc之间。用盐水洗涤合并的有机萃取物,干燥(MgSO₄),真空浓缩(在RT),得到油状物,通过硅胶色谱法纯化(用2-4%MeOH的EtOAc溶液洗脱),得到1-((3-溴吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮,为黄色油状物。MS (ES⁺) 211.0。

[2298] 步骤2:1-((3-氨基吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮

[2299] 根据与制备例N-14步骤3类似的方法制备。MS (ES⁺) 192.0。

[2300] 使用与实施例1或实施例3a类似的方法形成了如下酰胺类:

[2301] 2-氨基-6-氟-N-(4-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-1);

[2302] 2-氨基-6-氯-N-(4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-2);

[2303] 2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-3);

[2304] 2-氨基-6-氟-N-(4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-4);

[2305] 2-氨基-6-氟-N-(4-苯基吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-5);

[2306] 2-氨基-6-(氰基甲基)-N-(4-苯基吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-6);

[2307] 2-氨基-6-氟-N-(5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-7);

[2308] 2-氨基-6-氟-N-(4-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-10);

[2309] 2-氨基-6-氯-N-(4-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-11);

[2310] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-1'-(氧杂环丁烷-3-基)-1',2',3',6'-四氢-[4,4'-联吡啶]-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-12);

[2311] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-13);

[2312] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-14);

[2313] N-([3,4'-联吡啶]-3'-基)-2-氨基-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-15);

[2314] 2-氨基-6-氟-N-(6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-[3,4'-联吡啶]-3'-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-19);

[2315] 2-氨基-6-氟-N-(2-甲基-[3,4'-联吡啶]-3'-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-20)

[2316] 2-氨基-6-氟-N-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)-[3,4'-联吡啶]-3'-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-21);

- [2317] 2-氨基-6-氟-N-(6-甲基-[3,4'-联吡啶]-3'-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-22) ;
- [2318] 2-氨基-6-(2-氰基丙-2-基)-N-(4-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-23) ;
- [2319] N-([4,4'-联吡啶]-3-基)-2-氨基-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-24) ;
- [2320] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-25) ;
- [2321] 2-氨基-6-氟-N-(4-(哒嗪-4-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-26) ;
- [2322] 2-氨基-6-氟-N-(6-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-3'-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-27) ;
- [2323] 2-氨基-6-氟-N-(4-(嘧啶-5-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-28) ;
- [2324] 2-氨基-6-氟-N-(3'-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(I-C-29) ;
- [2325] 2-氨基-6-氟-N-(4-甲基-[3,4'-联吡啶]-3'-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-30) ;
- [2326] 2-氨基-6-氟-N-(4-(3-甲基哒嗪-4-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-31) ;
- [2327] 2-氨基-6-氟-N-(2-羟基-[3,4'-联吡啶]-3'-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-32) ;
- [2328] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-甲基哒嗪-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-33) ;
- [2329] 2-氨基-6-氟-N-(6-氟-2-甲基-[3,4'-联吡啶]-3'-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-34) ;
- [2330] 2-氨基-6-氟-N-(2-氟-[3,4'-联吡啶]-3'-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-35) ;
- [2331] 2-氨基-6-氟-N-(3-甲基-[2,4'-联吡啶]-3'-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-36) ;
- [2332] 2-氨基-N-(2-氯-[3,4'-联吡啶]-3'-基)-6-氟吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-37) ;
- [2333] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-1'-(1-甲基哌啶-4-羰基)-1',2',3',6'-四氢-[4,4'-联吡啶]-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-38) ;
- [2334] 2-氨基-6-氟-N-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-[3,4'-联吡啶]-3'-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-39) ;
- [2335] 2-氨基-6-氟-N-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-[3,4'-联吡啶]-3'-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-40) ;
- [2336] (R)-2-氨基-6-氟-N-(2-甲基-6-((1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)-[3,4'-联吡啶]-

3'-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-41);

[2337] 2-氨基-N-(4-环丙基吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-42);

[2338] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-43);

[2339] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(哌嗪-1-羰基)苯基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-44);

[2340] 2-氨基-6-氟-N-(4-(2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-45);

[2341] 2-氨基-N-(3-氯-5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-[2,4'-联吡啶]-3'-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-46);以及

[2342] 2-氨基-N-(4-(1-(环丙基磺酰基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-47);

[2343] N-(4-(4-(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-4-羰基)苯基)吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-48);

[2344] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-羰基)苯基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-49);

[2345] N-(4-(4-(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-4-羰基)-2-氟苯基)吡啶-3-基)-2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-50);

[2346] 2-氨基-6-氟-N-(4-(2-氟-4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-羰基)苯基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-51);

[2347] 2-氨基-6-氟-N-(6-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-羰基)-[3,4'-联吡啶]-3'-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-52);

[2348] 2-氨基-6-氟-N-(6-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-羰基)-[3,4'-联吡啶]-3'-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-53);

[2349] 2-氨基-N-(6-(4-(氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-羰基)-[3,4'-联吡啶]-3'-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-54);

[2350] 2-氨基-6-氟-N-(4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-55);

[2351] 2-氨基-6-氟-N-(4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-56);

[2352] 2-氨基-6-氟-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-57);

[2353] 2-氨基-6-氟-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-[2,4'-联吡啶]-3'-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-58);

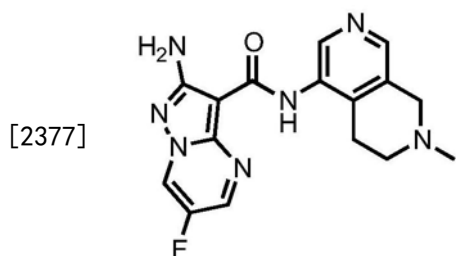
[2354] 2-氨基-6-氟-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-[3,4'-联吡啶]-3'-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-59);

[2355] N-([2,4'-联吡啶]-3'-基)-2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-60);

- [2356] 2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(甲基磺酰基)苯基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-61)；
- [2357] 2-氨基-6-氟-N-(4-(3-甲基吡嗪-2-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-62)；
- [2358] 2-氨基-N-(4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-63)；
- [2359] 2-氨基-N-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)苯基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-64)；
- [2360] 2-氨基-6-氟-N-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-65)；
- [2361] (S)-2-氨基-6-氟-N-(4-(4-(4-甲基吗啉-3-基)苯基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-66)；
- [2362] 2-氨基-6-氟-N-(4-(5-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-67)；
- [2363] 2-氨基-6-氟-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-68)；
- [2364] 2-氨基-6-氟-N-(4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-72)；
- [2365] 2-氨基-6-氟-N-(4-(1-甲基-2-氧代哌啶-4-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-73)；
- [2366] 2-氨基-6-氟-N-(4-(四氢呋喃-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-75)；
- [2367] 2-氨基-6-氟-N-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-76)；
- [2368] 2-氨基-N-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-77)；
- [2369] 2-氨基-N-(4-(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-78)；
- [2370] 2-氨基-6-氟-N-(5-氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-79)；
- [2371] 2-氨基-N-(4-(1-乙基-1H-咪唑-5-基)吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-80)；
- [2372] 2-氨基-6-氟-N-(5-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-81)；
- [2373] 2-氨基-6-氟-N-(5'-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-3'-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-82)；
- [2374] 2-氨基-6-氟-N-(4-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-83)；以及
- [2375] 2-氨基-N-(4-环丙基-5-甲氧基吡啶-3-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

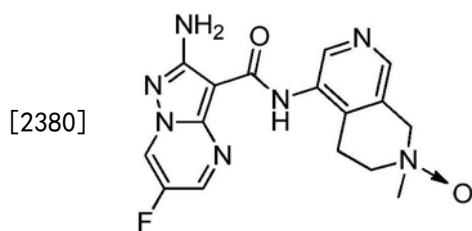
(化合物I-C-84)。

[2376] 实施例15:2-氨基-6-氟-N-(7-甲基-5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-8)



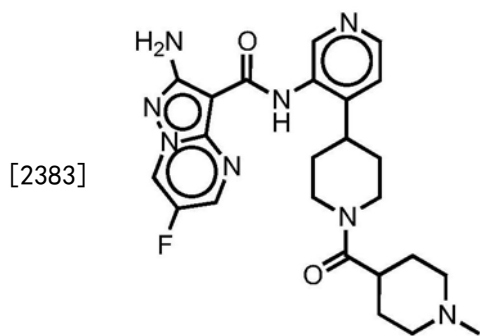
[2378] 将5-(2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰氨基)-3,4-二氢-2,7-萘啶-2(1H)-甲酸叔丁酯溶于MeOH(8mL)。依次加入乙酸(91.88mg,87.01 μ L,1.530mmol)、甲醛(37%的水溶液,99.33mg,91.13 μ L,1.224mmol)和NaBH(OAc)₃(324.3mg,1.530mmol),将该混合物在RT搅拌1小时。使该反应混合物分配在饱和NaHCO₃溶液DCM与之间。过滤出不溶物,干燥合并的有机萃取物,真空浓缩。合并不溶物和残余物,通过fractionlynx纯化,得到2-氨基-6-氟-N-(7-甲基-5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺。MS(ES⁺) 342.2.

[2379] 实施例16:5-(2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰氨基)-2-甲基-1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶2-氧化物(化合物I-C-9)



[2381] 向在DCM(2mL)中的2-氨基-6-氟-N-(7-甲基-5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(12mg,0.03516mmol)中加入mCPBA(5.764mg,0.03340mmol),将该混合物在RT搅拌2h,然后真空除去溶剂。通过FractionLynx纯化残余物,得到5-(2-氨基-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰氨基)-2-甲基-1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶2-氧化物。MS(ES⁺) 358.2.

[2382] 实施例17:2-氨基-6-氟-N-(4-(1-(1-甲基哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-16)



[2384] 步骤1:2-氨基-6-氟-N-(4-(哌啶-4-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[2385] 向4-[3-[(2-氨基-6-氟-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)氨基]-4-吡啶基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(555mg,1.218mmol)(使用与实施例2类似的方法制备)在MeOH(2.135mL)和DCM(2.135mL)中的溶液中加入TFA(6.2g,4.2mL,54mmol),将得到的溶液在rt搅拌96h。真空浓缩该反应混合物,溶于甲醇和DCM,使器通过25g SCX柱,用甲醇(3个柱体积)冲洗,然后用2M氨的甲醇溶液(3个柱体积)冲洗,以洗脱产物。真空浓缩滤液,得到2-氨基-6-氟-N-(4-(哌啶-4-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺,为黄色固体,将其不经进一步纯化直接用于下一步。MS (ES+) 356.1.

[2386] 步骤2:2-氨基-6-氟-N-(4-(1-(1-甲基哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[2387] 将TBTU(154.5mg,0.4812mmol)和DIPEA(82.92mg,111.8μL,0.6416mmol)加入到2-氨基-6-氟-N-[4-(4-哌啶基)-3-吡啶基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(114mg,0.3208mmol)和1-甲基哌啶-4-甲酸(盐酸(1))(69.16mg,0.3850mmol)在NMP(2.280mL)中的溶液中,将得到的溶液在RT搅拌2h。使其通过SCX柱,用2M氨的甲醇溶液冲洗期望的产物,真空浓缩滤液。通过fractionlynx HPLC纯化残余物,合并产物级,冷冻干燥,得到2-氨基-6-氟-N-(4-(1-(1-甲基哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺,为黄色结晶固体。MS (ES+) 481.3.

[2388] 使用与实施例17类似的方法形成了如下化合物:

[2389] 2-氨基-6-氟-N-(4-(1-(4-甲基哌啶-1-羰基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-17);以及

[2390] 2-氨基-6-氟-N-(4-(1-(奎宁环-4-羰基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-18)。

[2391] 实施例18:2-氨基-6-氟-N-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(化合物I-C-74)

[2392] 在N₂气氛中将NaH(3.958mg,0.09894mmol)加入到2-氨基-6-氟-N-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(28mg,0.08995mmol)(根据与实施例1或实施例3a类似的方法合成)和MeI(11.49mg,5.039μL,0.08096mmol)在DMF(3mL)中的混悬液中。将该混悬液在RT搅拌5h,然后加入水(2滴)。通过fractionlynx HPLC纯化粗混合物。冻干澄清级分,得到2-氨基-6-氟-N-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(5mg,16%)。MS (ES+) 326.1.

[2393] 化合物分析数据

[2394]	化合物 编号	LCMS ES +	LCMS (Rt 分)	HNMR

[2395]

I-C-1	370.2	0.57	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.55 (s, 1H), 9.49 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 2.93 (dt, J = 12.0, 2.9 Hz, 2H), 2.81 (tq, J = 7.4, 3.8, 3.4 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (td, J = 11.7, 2.6 Hz, 2H), 1.82 - 1.66 (m, 4H)。
I-C-2	303.1	0.94	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.81 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 2.57 (s, 3H)。
I-C-3	308.1	0.58	-----
I-C-4	287.1	0.62	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.89 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.55 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.91 (dd, J = 2.6, 0.5 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.91 - 7.73 (m, 1H), 6.77 (s, 2H), 2.61 (s, 3H)。
I-C-5	349.0	2.48*	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7.53-7.55 (2H, m), 7.67-7.73 (3H, m), 7.87 (1H, s), 8.45-8.46 (1H, d), 7.61-8.62 (1H, d), 9.96 91H, s), 10.28 (1H, s)。
I-C-6	370.0	0.74	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.68 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.97 - 8.93 (m, 1H), 8.38 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 3H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 4.8, 0.7 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 4.06 (s, 2H)。
I-C-7	328.1	0.49	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.56 (s, 1H), 9.53 (dd, J = 4.8, 2.6 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.85 (dd, J = 2.6, 0.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.73 (s, 2H), 4.49 - 4.34 (m, 2H), 3.57 - 3.49 (m, 2H), 3.04 (t, J = 6.2 Hz, 2H)。

[2396]

I-C-8	342.2	0.58	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.05 (s, 1H), 9.59 - 9.47 (m, 2H), 9.24 (s, 1H), 8.83 (dd, J = 2.6, 0.5 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.73 (s, 2H), 4.74 - 4.58 (m, 1H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 3.91 - 3.71 (m, 1H), 3.51 - 3.37 (m, 1H), 3.24 - 3.12 (m, 1H), 3.12 - 3.03 (m, 1H), 3.00 (s, 3H)。
I-C-9	358.2	0.38	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.54 (s, 1H), 9.50 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.75 - 6.67 (m, 3H), 4.77 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.73 (td, J = 11.5, 5.1 Hz, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 1H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 3.02 - 2.90 (m, 1H)。隐藏在水峰下面的甲基单峰。
I-C-10	412.2	1.78*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.55 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.55 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.89 - 4.71 (m, 4H), 4.51 (s, 1H), 3.59 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.37 - 3.09 (m, 1H), 3.08 - 2.84 (m, 2H), 2.17 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.97 (q, J = 13.2 Hz, 2H)。
I-C-11	428.1	1.95*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.79 (p, J = 8.0 Hz, 4H), 4.51 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.27 - 3.15 (m, 1H), 2.98 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 2.16 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.95 (q, J = 10.6, 8.2 Hz, 2H)。
I-C-12	428.2	1.99*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.56 - 9.52 (m, 2H), 9.45 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.79 (s, 4H), 4.40 - 3.35 (极宽 m, 7H)。

[2397]

I-C-13	430.2	1.82*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.64 (s, 1H), 9.51 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 4.55 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.52 - 3.43 (m, 1H), 3.09 - 2.91 (m, 1H), 2.86 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.11 (q, J = 13.0, 12.4 Hz, 2H), 1.85 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 12.3 Hz, 2H)。
I-C-14	388.2	1.82*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.57 (s, 1H), 9.53 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 3.56 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.03 (q, J = 12.0, 11.5 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.26 (q, J = 13.8, 12.8 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 13.7 Hz, 2H)。
I-C-15	350.0	1.84*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 6.8 (2H, br s), 7.68-7.69 (1H, d), 7.75-7.77 (1H, dd), 8.14-8.16 (1H, dd), 8.21-8.22 (1H, d), 8.56-8.57 (1H, dd), 8.82-8.83 (1H, d), 8.87-8.88 (1H, d), 9.41-9.42 (1H, d), 9.67 (1H, s), 9.77 (1H, s)。
I-C-16	481.3	1.80*	¹ H NMR (DMSO-d6, 500 MHz) δ 1.42-1.65 (6H, m), 1.91 (2H, m), 2.10 (1H, m), 2.29 (3H, br s), 2.64-2.71 (2H, m), 2.89 (2H, m), 3.12-3.21 (3H, m), 4.09 (1H, m), 4.63 (1H, m), 6.72 (2H, br s), 7.34 (1H, d, J = 5 Hz), 8.29 (1H, d, J = 5 Hz), 8.93 (1H, m), 9.28 (1H, s), 9.51 (1H, dd)和 9.62 (1H, s) ppm.
I-C-17	482.2	1.85*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.67-1.75 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.85 (3H, s), 3.01-3.22 (7H, m), 3.41 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.86 (2H, m), 6.77 (2H, br s), 7.65 (1H, d, J = 5 Hz), 8.47 (1H, d), 8.95 (1H, d), 9.49 (1H, s), 9.55 (1H, m), 9.83 (1H, s)和 9.95 (1H, br s) ppm.

[2398]

I-C-18	493.2	1.69*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.50-1.59 (2H, m), 1.73 (6H, m), 1.87 (2H, m), 2.76 (6H, m), 2.93 (2H, m), 3.15 (1H, m), 4.61 (2H, m), 6.72 (2H, br s), 7.34 (1H, d), 8.29 (1H, d), 8.93 (1H, d), 9.26 (1H, s), 9.50 (1H, dd)和 9.62 (1H, s) ppm.
I-C-19	476.0	1.74*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.93 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.42 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.75 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.36 - 8.32 (m, 1H), 8.22 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 4.9, 0.7 Hz, 1H), 6.70 (m, 2H), 4.68 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.16 (m, 3H), 2.87 (s, 3H)。
I-C-20	364.0	1.92*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.80 (s, 0H), 9.42 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 0H), 9.35 (s, 0H), 8.86 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 0H), 8.57 (d, J = 5.1 Hz, 0H), 8.07 (d, J = 2.5 Hz, 0H), 7.99 (d, J = 7.5 Hz, 0H), 7.68 (dd, J = 7.7, 5.2 Hz, 0H), 7.63 (d, J = 5.1 Hz, 0H), 2.35 (s, 1H)。
I-C-21	448.0	1.94*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.15 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.47 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.0, 0.9 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.89 (s, 3H)。
I-C-22	364.0	1.97*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.72 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.44 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.81 (dd, J = 2.4, 0.9 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.69 (dd, J = 5.2, 0.6 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H)。

[2399]

I-C-23	419.1	2.01*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.86 (6H, s), 1.90 - 2.00 (2H, br m), 2.07 (2H, d), 2.79 (3H,s), 3.0-3.1 (1H,m), 3.52 (2H,br s), 6.63 (2H,s), 7.32 (1H,s), 8.40 (1H,d), 8.81 (1H,d), 9.09 (2H,d), 9.51 (1H,s)。
I-C-24	350.0	1.80*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.62 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.43 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.91 - 8.86 (m, 2H), 8.54 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 2H), 7.59 (d, J = 5.0 Hz, 1H)。
I-C-25	475.0	1.99*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.34 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.40 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.0 to 4.0 (m, 6H), 2.86 (s, 3H)。
I-C-26	351.0	1.47*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.49 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.48 (dd, J = 5.3, 1.3 Hz, 1H), 9.44 (dd, J = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 9.42 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 5.3, 2.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 5.0, 0.7 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H)。
I-C-27	380.0	2.23*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.78 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.45 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 5.2, 0.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H)。
I-C-28	351.0	1.58*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.54 (s, 1H), 9.42 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H)。

[2400]

I-C-29	364.0	1.95*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.75 (s, 1H), 9.41 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.71 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 6.70 (bs, 1h), 2.12 (s, 3H)。
I-C-30	364.0	1.97*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.80 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 9.41 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.79 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.54 (dd, J = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 2.19 (d, J = 0.7 Hz, 3H)。
I-C-31	365.0	1.58*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.73 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 9.41 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.38 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H)。
I-C-32	366.0	1.53*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.15 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.43 (dd, J = 4.8, 2.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.60 (m, 2H), 7.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.43 (t, J = 6.6 Hz, 1H)。
I-C-33	365.0	1.58*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.82 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.40 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.37 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 5.1, 1.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 1H), 2.21 (d, J = 0.8 Hz, 3H)。
I-C-34	382.0	2.24*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.77 (s, 1H), 9.44 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 2.23 (s, 3H)。

[2401]

I-C-35	368.0	2.03*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.71 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.43 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.55 (ddd, J = 4.9, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.19 (ddd, J = 9.6, 7.4, 2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 7.1, 4.9, 1.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 5.0 Hz, 1H)。
I-C-36	364.0	2.03*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.94 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.40 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.77 (ddd, J = 4.8, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.95 (ddd, J = 7.8, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H)。
I-C-37	384.0	2.08*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.77 (s, 1H), 9.42 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.74 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.72 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H)。
I-C-38	497.2	2.02*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.58 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.32 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 6.08 (dt, J = 3.3, 1.9 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 2.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.90 (s, 4H)。
I-C-39	490.0	1.89*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.13 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.39 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.33 (d, J = 118.2 Hz, 5H), 2.87 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

[2402]

I-C-40	462.0	2.33*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.72 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.40 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 4.8, 0.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 3.63 (d, J = 33.6 Hz, 4H), 2.47 (s, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。
I-C-41	463.0	2.35*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.68 (s, 1H), 9.41 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.38 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 4.8, 0.7 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 2.86 (dd, J = 10.5, 6.1 Hz, 1H), 2.73 (td, J = 8.2, 5.7 Hz, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.41 (td, J = 7.9, 6.1 Hz, 1H), 2.37 - 2.31 (m, 0H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.93 - 1.83 (m, 1H)。
I-C-42	313.0	2.22*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.29 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.52 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.51 - 8.40 (m, 1H), 7.58 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 2.18 (tt, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 1.39 - 1.33 (m, 2H), 1.01 - 0.94 (m, 2H)。
I-C-43	493.0	2.22*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.64 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.22 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 2.5, 0.6 Hz, 1H), 7.69 - 7.54 (m, 4H), 6.49 (s, 2H), 3.66 (s, 4H), 2.74 (s, 4H), 2.48 (s, 3H)。
I-C-44	461.0	1.79*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.70 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.37 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.41 - 8.38 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 4.8, 0.7 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.73 (d, J = 55.4 Hz, 4H)。

[2403]

I-C-45	489.0	2.16*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.82 (s, 1H), 9.34 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 4.7, 0.7 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 3.73 (bs, 2H), 3.42 (bs, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 4H), 2.08 (s, 3H)。
I-C-46	510.0	2.00*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.78 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.41 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 2.6, 0.6 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 5.0, 0.7 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 2.86 (s, 3H)。
I-C-47	460.1	2.13*	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 1.09-1.15 (4H, m), 1.99 (2H, m), 2.15-2.17 (2H, m), 2.64-2.69 (1H, m), 3.17-3.19 (2H, m), 3.31-3.34 (1H, 被掩蔽), 4.03-4.06 (2H, m), 7.94-7.95 (1H, d), 8.50-8.51 (1H, d), 8.78 (1H, dd), 9.13-9.14 (1H, dd), 9.74 (1H, s)。
I-C-48	501.0	2.01*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.27 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.40 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.72 (bs, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.77 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.33 (s, 1H), 2.20 (d, J = 69.6 Hz, 4H), 1.96 (s, 1H)。
I-C-49	517.0	1.93*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.69 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.38 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.44 - 8.32 (m, 2H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 4.8, 0.7 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 4.56 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.47 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.38 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.27 (s, 2H)。

[2404]

I-C-50	519.0	2.08*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.73 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.39 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.46 – 8.38 (m, 2H), 7.63 – 7.54 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 4.8, 0.7 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 4.57 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.46 – 2.35 (m, 3H), 2.29 (m, 2H)。
I-C-51	535.0	2.00*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.73 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.39 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.46 - 8.39 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 6.70 (s, 2H), 4.57 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.39 (s, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.29 (s, 2H)。
I-C-52	518.0	1.7*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.67 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.39 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 4.56 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.58 - 3.40 (m, 3H), 2.42 (s, 2H), 2.29 (s, 2H)。
I-C-53	530.0	1.98*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.68 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.40 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.41 - 8.40 (m, 1H), 8.12 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 4.8, 0.7 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 4.37 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.18 - 3.03 (m, 2H), 2.56 (s, 4H), 2.37 (s, 1H), 1.98 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 1.47 (td, J = 20.6, 17.0, 10.5 Hz, 2H)。

[2405]

I-C-54	516.2	1.98*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.57 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.43 (dd, J = 4.8, 2.6 Hz, 1H), 8.96 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.69 (s, 1H), 3.55 - 3.38 (m, 1H), 3.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.45 (dt, J = 11.6, 9.3 Hz, 1H), 2.24 (ddd, J = 12.4, 7.8, 4.6 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.37 (s, 2H)。
I-C-55	353.0	1.66*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.81 (s, 1H), 9.72 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 9.40 (dd, J = 4.9, 2.6 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 5.0, 0.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 3.72 (s, 3H)。
I-C-56	353.0	1.66*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.86 - 9.70 (m, 1H), 9.35 - 9.28 (m, 1H), 8.52 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 2.5, 0.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 5.0, 0.7 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 0.6 Hz, 3H)。
I-C-57	353.1	1.88*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 3.65 (3H, s), 6.55 (1H, d), 6.71 (2H, br s), 7.44 (1H, m), 7.75 (1H, m), 8.35 (1H, m), 8.42 (1H, m), 9.41 (1H, m), 9.56 (1H, s)和 9.77 (1H, s) ppm.
I-C-58	380.0	1.67*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 3.16 (3H, s), 6.34 (1H, m), 6.70 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.59-7.62 (1H, m), 8.24 (1H, m), 8.49 (1H, d), 9.39 (1H, s), 9.45 (1H, m)和 9.79 (1H, s) ppm.
I-C-59	380.1	1.52*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 3.47 (3H, s), 6.57 (1H, m), 6.72 (2H, br s), 7.36 (1H, m), 7.58 (1H, m), 8.06 (1H, m), 8.26 (1H, m), 8.36 (1H, m), 9.44 (1H, m)和 9.52 (1H, s) ppm.

[2406]

I-C-60	350.0	1.98*	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 6.73 (2H, br s), 7.54 (1H, m), 7.72 (1H, m), 7.96 (1H, m), 8.04 (1H, m), 8.42 (1H, m), 8.89 (1H, m), 9.40 (1H, m), 9.58 (1H, s)和 11.85 (1H, s) ppm.
I-C-61	427.0	1.98*	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.37 (3H, s), 6.70 (2H, br s), 7.40 (1H, m), 7.81 (2H, m), 8.14-8.17 (2H, m), 8.43 (1H, m), 9.39 (1H, m), 9.47 (1H, s)和 9.64 (1H, s) ppm.
I-C-62	365.0	1.74*	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.92 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.43 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.88 (dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 2.46 (d, J = 0.7 Hz, 3H)。
I-C-63	367.8	1.83*	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.06 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.72 (2H, br s), 7.27 (1H, m), 7.91 (1H, s), 8.30 (1H, m), 8.37 (1H, m), 9.42 (1H, m)和 9.59 (2H, m) ppm.
I-C-64	468.0	2.29*	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.02-2.08 (2H, m), 3.78 (4H, m), 6.69 (2H, br s), 7.44 (1H, m), 7.82 (2H, m), 8.01 (2H, m), 8.21 (1H, m), 8.44 (1H, m), 9.40 (1H, m), 9.48 (1H, s)和 9.57 (1H, s) ppm.
I-C-65	354.0	1.51*	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.41 (s, 1H), 9.82 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 9.43 (dd, J = 4.9, 2.5 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.91 (s, 3H)。

[2407]

I-C-66	448.1	2.26*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.59 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.40 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 4.8, 0.7 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 2H), 3.17 (dd, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 2.85 (dt, J = 11.8, 1.9 Hz, 1H), 2.32 (td, J = 11.7, 3.4 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 11.0 Hz, 3H)。
I-C-67	365.1	1.69*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.90 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.46 - 9.39 (m, 2H), 9.00 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 2.23 (t, J = 0.7 Hz, 3H)。
I-C-68	353.1	1.93*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.31 (s, 1H), 9.49 - 9.36 (m, 2H), 8.86 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 3.92 (s, 3H)。
I-C-69	398.0	1.76*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.88 (s, 1H), 9.53-9.55 (m, 2H), 8.99 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.71-7.73 (d, 1H), 6.80 3(s, 2H), 4.63-4.66 (m, 1H), 4.03-4.05 (m, 1H), 3.25-3.28 (m, 2H), 2.70-2.75 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.85-1.95 (m, 2H), 1.75-1.80 (m, 1H), 1.55-1.60 (m, 1H)。
I-C-70	424.0	2.04*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.90 (s, 1H), 9.53-9.55 (m, 2H), 9.00 (dd, 1H), 8.50 (dd, 1H), 7.73-7.74 (d, 1H), 6.80 3(s, 2H), 4.65-4.70 (m, 1H), 4.50-4.55 (m, 1H), 3.25-3.33 (m, 2H), 2.85-2.88 (m, 1H), 1.85- 2.06 (m, 3H), 1.55-1.80 (m, 2H), 0.71-0.77 (m, 4H)。
I-C-71	449.0	2.07*	-----

[2408]

I-C-72	354.1	1.61*	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.72 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.45 (dd, J = 4.8, 2.6 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 4.9, 0.7 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 3.91 (s, 3H)。
I-C-73	384.1	1.58*	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.72 (s, 1H), 9.53 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 3.38 (dt, J = 12.4, 4.5 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 2H)。
I-C-74	326.1	1.97*	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.02 (s, 1H), 9.51-9.52 (dd, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.00 (dd, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.74-6.75 (m, 3H), 3.97 (s, 3H)。
I-C-75	343.1	1.81*	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.87 (s, 1H), 9.53 (dd, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.91 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.09 (dd, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 3H), 3.81 -3.76 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 1H)。
I-C-76	370.0	1.53*	在 D6-DMSO 中运行
I-C-77	367.1	1.68*	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 15.03 (s, 1H), 9.76 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 9.52 - 9.46 (m, 2H), 8.55 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 4.9, 0.7 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.72 (s, 3H)。
I-C-78	367.1	1.71*	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ ? 9.80 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.42 (dd, J = 4.8, 2.6 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 4.8, 0.7 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)。

[2409]

I-C-79	371.0	1.84*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 9.70 (s, 2H), 09.44 (dd, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.79 - 6.64 (m, 2H), 3.47 (s, 3H)。
I-C-80	367.1	1.76*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 9.76 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.41-9.43 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.71 (s, 2H), 3.79-3.83 (qd, 2H), 1.09-1.12 (t, 3H)。
I-C-81	383.1	1.7*	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) 3.90 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.65 (s, 3H)。
I-C-82	380.1	1.92*	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.49 (s, 1H), 9.39-9.40 (d, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.87-8.89 (d, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.02-8.05 (m, 1H), 7.78-7.80 (m, 1H), 6.80 (br s, 2H), 3.89 (s, 3H)。
I-C-83	397.1	1.69*	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.95 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.47-8.48 (m, 1H), 8.43-8.44 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.20-7.30 (掩蔽的, 2H), 5.73 (s, 2H), 3.91-3.93 (t, 2H), 3.40-3.42 (t, 2H), 3.14 (s, 3H)。
I-C-84	343.1	2.3*	-----

[2410] 将使用上述实验方法和材料部分中所述的HPLC方法B测定的保留时间指定为(*)。对于所有其它化合物,使用HPLC方法A测定保留时间。

[2411] 实施例19:细胞ATR抑制试验:

[2412] 使用免疫荧光显微镜测试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)中铺平板,该培养基补充了10%胎牛血清(JRHBiosciences 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%CO₂中粘附过夜。然后将化合物加入到从25μM的终浓度开始3-倍连续稀释的细胞培养基中,并且将细胞在37℃在5%CO₂中温育。15min后,添加羟基脲(Sigma H8627)至终浓度为2mM。

[2413] 在用羟基脲处理45min后,在PBS中洗涤细胞,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、并且在0.5%Triton X-100的PBS溶液中进行渗透化处理10min,全部在室温下进行。然后用洗涤缓冲液将细胞洗涤一次,在室温在用洗涤缓冲液稀释的10%山羊血清(Sigma G9023)(封闭缓冲液)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稀释的一次抗体(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 Fluor488缀合抗体;Invitrogen A11029)和Hoechst染料(Invitrogen H3570)的混合物中温育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。

[2414] 使用BD Pathway 855Bioimager和Attovision软件(BD Biosciences,1.6/855版本)使细胞进行Alexa Fluor 488和Hoechst强度成像,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-阳性细胞核的百分比。将磷酸化H2AX-阳性细胞核定义为所关注的Hoechst-阳性区,其包含的Alexa Fluor 488强度是未用羟基脲处理的细胞中平均Alexa Fluor 488强度的1.75-倍。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 DiegoCalifornia,USA)测定胞内ATR抑制的IC₅₀。

[2415] 还可以根据本领域公知的其它方法测试本申请中所述的化合物(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);以及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))。

[2416] 实施例20:ATR抑制试验:

[2417] 使用放射性磷酸盐掺入试验筛选化合物抑制ATR激酶的能力。在50mM Tris/HCl(pH 7.5)、10mM MgCl₂和1mM DTT的混合物中进行试验。最终底物浓度为10μM[γ-33P]ATP(3mCi 33P ATP/mmol ATP,PerkinElmer)和800μM靶肽(ASELPASQPQPFSAKKK)。

[2418] 在25℃、在5nM全长ATR的存在下进行试验。制备包含除ATP和所关注待测化合物之外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。

[2419] 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终止后的试验混合物。用5x200μL 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)。

[2420] 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)由初始比率数据的非线性回归分析来计算K_i(app)数据。

[2421] 下表5显示了本申请中公开的化合物的ATR抑制Ki值。用“+++”标记具有<0.01μM的Ki值的化合物。用“++”标记具有>0.01μM但<1μM的Ki值的化合物。用“+”标记具有>1μM但<5μM的Ki值的化合物。

[2422] 表5

[2423]

化合物 编号	ATR Ki
I-N-1	++
I-N-2	++
I-N-3	++
I-N-4	++
I-N-5	++
I-N-6	-----
I-N-7	++
I-N-22	++
I-N-23	++
I-N-24	++
I-N-25	++
I-N-26	++
I-N-27	++
I-N-28	++
I-N-29	++
I-N-30	++
I-N-31	+
I-N-32	++
I-N-33	++
I-N-34	+
I-N-35	+
I-N-36	+
I-N-37	+
I-N-38	++
I-N-39	++
I-N-40	++
I-N-41	++
I-N-42	++

化合物 编号	ATR Ki
I-N-8	+
I-N-9	+
I-N-10	++
I-N-11	++
I-N-12	++
I-N-13	++
I-N-14	++
I-N-54	++
I-N-55	++
I-N-56	++
I-N-57	++
I-N-58	++
I-N-59	++
I-N-60	++
I-N-61	++
I-N-62	++
I-N-63	++
I-N-64	++
I-N-65	++
I-N-66	++
I-N-67	++
I-N-68	++
I-N-69	++
I-N-70	++
I-N-71	++
I-N-72	++
I-N-73	++
I-N-74	++

化合物 编号	ATR Ki
I-N-15	++
I-N-16	++
I-N-17	++
I-N-18	++
I-N-19	++
I-N-20	++
I-N-21	++
I-N-86	++
I-N-87	++
I-N-88	++
I-N-89	++
I-N-90	++
I-N-91	+++
I-N-92	+
I-N-93	++
I-N-94	++
I-N-95	++
I-N-96	-----
I-N-97	++
I-N-98	++
I-N-99	++
I-N-100	++
I-N-101	++
I-N-102	++
I-N-103	++
I-N-104	++
I-N-105	++
I-N-106	++

[2424]

I-N-43	++
I-N-44	++
I-N-45	++
I-N-46	++
I-N-47	++
I-N-48	++
I-N-49	++
I-N-50	++
I-N-51	++
I-N-52	+
I-N-53	++
I-N-118	++
I-N-119	++
I-N-120	++
I-N-121	++
I-N-122	++
I-N-123	++
I-N-124	++
I-N-125	++
I-N-126	++
I-N-127	++
I-N-128	++
I-N-129	++
I-N-130	++
I-N-131	++
I-N-132	++
I-N-133	++
I-N-134	++
I-N-135	++
I-N-136	++
I-N-137	++
I-N-138	+
I-N-139	++
I-N-140	++
I-N-141	++
I-N-142	+
I-N-143	++

I-N-75	++
I-N-76	+
I-N-77	++
I-N-78	++
I-N-79	++
I-N-80	++
I-N-81	++
I-N-82	+++
I-N-83	+++
I-N-84	+++
I-N-85	++
I-N-150	++
I-N-151	+
I-N-152	++
I-N-153	-----
I-N-154	++
I-N-155	++
I-N-156	++
I-N-157	++
I-N-158	++
I-N-159	++
I-N-160	++
I-N-161	++
I-N-162	++
I-N-163	++
I-N-164	++
I-N-165	++
I-N-166	++
I-N-167	++
I-N-168	++
I-N-169	++
I-N-170	++
I-N-171	++
I-N-172	++
I-N-173	++
I-N-174	++
I-N-175	++

I-N-107	++
I-N-108	++
I-N-109	++
I-N-110	-----
I-N-111	+
I-N-112	+
I-N-113	+
I-N-114	-----
I-N-115	++
I-N-116	++
I-N-117	++
I-N-182	++
I-N-183	++
I-N-184	++
I-N-185	++
I-N-186	++
I-N-187	++
I-N-188	++
I-N-189	++
I-N-190	++
I-N-191	+
I-N-192	++
I-N-193	++
I-N-194	++
I-N-195	++
I-N-196	++
I-N-197	++
I-N-198	++
I-N-199	++
I-N-200	++
I-N-201	++
I-N-202	++
I-N-203	++
I-N-204	++
I-N-205	++
I-N-206	++
I-N-207	++

[2425]

I-N-144	+
I-N-145	++
I-N-146	++
I-N-147	++
I-N-148	++
I-N-149	++
I-N-214	++
I-N-215	++
I-N-216	++
I-N-217	++
I-N-218	++
I-N-219	++
I-N-220	++
I-N-221	++
I-N-222	++
I-N-223	++
I-N-224	++
I-N-225	++
I-N-226	++
I-N-227	++
I-N-228	++
I-N-229	++
I-N-230	++
I-N-231	++
I-N-232	++
I-N-233	++
I-N-234	++
I-N-235	++
I-N-236	++
I-N-237	++
I-N-238	++
I-N-239	++
I-N-240	++
I-N-241	++

I-N-176	++
I-N-177	++
I-N-178	++
I-N-179	++
I-N-180	++
I-N-181	++
I-N-245	-----
I-N-246	++
I-N-247	++
I-N-248	++
I-N-249	++
I-N-250	++
I-N-251	++
I-N-252	++
I-N-253	++
I-N-254	++
I-N-255	++
I-N-256	++
I-N-257	++
I-N-258	++
I-N-259	+
I-N-260	++
I-N-261	++
I-N-262	++
I-N-263	++
I-N-264	+
I-N-265	++
I-N-266	++
I-N-267	++
I-N-268	++
I-N-269	++
I-N-270	++
I-N-271	++
I-N-272	++

I-N-208	++
I-N-209	++
I-N-210	++
I-N-211	++
I-N-212	++
I-N-213	++
I-N-276	++
I-N-277	++
I-N-278	++
I-N-279	++
I-N-280	++
I-N-281	++
I-N-282	++
I-N-283	++
I-N-284	++
I-N-285	++
I-N-286	++
I-N-287	++
I-N-288	++
I-N-289	+
I-N-290	++
I-O-1	++
I-O-2	+++
I-O-3	++
I-O-4	++
I-O-5	++
I-O-6	++
I-O-7	++
I-O-8	++
I-O-9	++
I-O-10	++
I-O-11	++
I-O-12	++
I-O-13	++

[2426]

化合物 编号	ATR Ki
I-N-242	-----
I-N-243	++
I-N-244	++
I-O-17	++
I-O-18	++
I-O-19	++
I-O-20	++
I-O-21	++
I-O-22	++
I-O-23	++
I-O-24	+++
I-O-25	+++
I-O-26	+++
I-O-27	+++
I-O-28	+++
I-O-29	+++
I-O-30	+++
I-O-31	+++
I-O-32	+++
I-O-33	+++
I-O-34	+++
I-O-35	+++
I-O-36	+++
I-O-37	+++
I-O-38	+++
I-O-39	+++
I-O-40	+++
I-O-41	+++

化合物 编号	ATR Ki
I-N-273	++
I-N-274	++
I-N-275	++
I-O-46	+
I-O-47	++
I-O-48	++
I-O-49	++
I-O-50	++
I-O-51	++
I-O-52	+
I-O-53	++
I-O-54	++
I-O-55	++
I-O-56	++
I-O-57	++
I-O-58	++
I-O-59	++
I-O-60	++
I-O-61	++
I-O-62	++
I-O-63	++
I-O-64	++
I-O-65	++
I-O-66	++
I-O-67	++
I-O-68	++
I-O-69	++
I-O-70	++

化合物 编号	ATR Ki
I-O-14	++
I-O-15	++
I-O-16	++
I-O-75	++
I-O-76	++
I-O-77	++
I-O-78	++
I-O-79	-----
I-O-80	++
I-O-81	++
I-O-82	+++
I-O-83	+++
I-O-84	+++
I-O-85	++
I-O-86	+++
I-O-87	++
I-O-88	++
I-O-89	++
I-O-90	++
I-O-91	++
I-O-92	++
I-C-1	+
I-C-2	+
I-C-3	++
I-C-4	++
I-C-5	++
I-C-6	++
I-C-7	++

[2427]

化合物 编号	ATR Ki
I-O-42	+++
I-O-43	+++
I-O-44	++
I-O-45	++
I-C-12	++
I-C-13	+
I-C-14	+
I-C-15	++
I-C-16	++
I-C-17	++
I-C-18	++
I-C-19	++
I-C-20	++
I-C-21	++
I-C-22	++
I-C-23	+
I-C-24	++
I-C-25	++
I-C-26	++
I-C-27	++
I-C-28	++
I-C-29	++
I-C-30	++
I-C-31	++
I-C-32	++
I-C-33	++
I-C-34	++
I-C-35	++

化合物 编号	ATR Ki
I-O-71	++
I-O-72	++
I-O-73	++
I-O-74	++
I-C-41	++
I-C-42	++
I-C-43	++
I-C-44	++
I-C-45	++
I-C-46	++
I-C-47	++
I-C-48	++
I-C-49	++
I-C-50	++
I-C-51	++
I-C-52	++
I-C-53	++
I-C-54	++
I-C-55	++
I-C-56	++
I-C-57	++
I-C-58	++
I-C-59	++
I-C-60	++
I-C-61	++
I-C-62	++
I-C-63	++
I-C-64	++

化合物 编号	ATR Ki
I-C-8	++
I-C-9	++
I-C-10	++
I-C-11	++
I-C-70	++
I-C-71	++
I-C-72	++
I-C-73	++
I-C-74	++
I-C-75	++
I-C-76	+
I-C-77	++
I-C-78	++
I-C-79	++
I-C-80	++
I-C-81	+++
I-C-82	++
I-C-83	++
I-C-84	++
I-G-1	++
I-G-2	++
I-G-3	++
I-G-4	++
I-G-5	++
I-G-6	++
I-G-7	++
I-G-8	++
I-G-9	++

[2428]

化合物 编号	ATR Ki
I-C-36	++
I-C-37	+
I-C-38	++
I-C-39	++
I-C-40	++
I-G-15	++
I-G-16	++
I-G-17	+
I-G-18	++
I-G-19	++
I-G-20	++
I-G-21	++
I-G-22	++
I-G-23	++
I-G-24	++
I-G-25	++
I-G-26	++
I-G-27	++
I-C-28	++
I-G-29	++
I-G-30	++
I-G-31	++
I-G-32	++
I-G-33	++
I-G-34	++
I-G-35	++
I-G-36	++
I-G-37	++

化合物 编号	ATR Ki
I-C-65	++
I-C-66	++
I-C-67	++
I-C-68	++
I-C-69	++
I-G-45	++
I-G-46	+
I-G-47	++
I-G-48	++
I-G-49	++
I-G-50	++
I-G-51	++
I-G-52	++
I-G-53	++
I-G-54	++
I-G-55	++
I-G-56	++
I-G-57	++
I-G-58	++
I-G-59	++
I-G-60	++
I-G-61	++
I-G-62	++
I-G-63	++
I-G-64	++
I-G-65	++
I-G-66	++
I-G-67	+++

化合物 编号	ATR Ki
I-G-10	++
I-G-11	++
I-G-12	++
I-G-13	++
I-G-14	+++
I-G-74	++
I-G-75	++
I-G-76	++
I-G-77	++
I-G-78	++
I-G-79	++
I-G-80	++
I-G-81	++
I-G-82	++
I-G-83	++
I-G-84	++
I-G-85	++
I-G-86	++
I-G-87	++
I-G-88	++
I-G-89	++
I-G-90	++
I-G-91	++
I-G-92	++
I-G-93	++
I-G-94	++
I-G-95	++
I-G-96	++

[2429]

化合物 编号	ATR Ki
I-G-38	++
I-G-40	++
I-G-41	+
I-G-42	++
I-G-43	++
I-G-44	++

化合物 编号	ATR Ki
I-G-68	+++
I-G-69	++
I-G-70	++
I-G-71	++
I-G-72	++
I-G-73	++

化合物 编号	ATR Ki
I-G-98	++
I-G-99	++

[2430] 实施例21:顺铂增敏试验

[2431] 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/孔将在对顺铂的ATM信号传导方面存在缺陷的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 μ l McCoy's 5A培养基 (Sigma M8403) 中铺平板,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%CO₂中粘附过夜。然后将化合物和顺铂同时加入到细胞培养基中 (从作为在200 μ l最终细胞体积中的完整基质浓度的10 μ M的最高终浓度开始2-倍连续稀释),然后将细胞在37 $^{\circ}$ C在5%CO₂中温育。96h之后,将40 μ l MTS试剂 (Promega G358a) 加入到每一孔,并将细胞在37 $^{\circ}$ C在5%CO₂中温育1h。最后,使用SpectraMax Plus 384读数器 (Molecular Devices) 在490nm测定吸光度,并且报告将仅有顺铂的样品的IC₅₀降低到至多三分之一 (到小数第1位) 所需的化合物浓度。

[2432] 下表6显示本申请中公开的化合物的顺铂增敏值。用“+++”标记具有<0.02 μ M的顺铂增敏值的化合物。用“++”标记具有>0.02 μ M但<0.2 μ M的顺铂增敏值的化合物。用“+”标记具有>0.2 μ M但<5 μ M的顺铂增敏值的化合物。

[2433] 表6

[2434]

<u>化合物 编号</u>	<u>顺铂增敏 试验</u>
I-N-1	++
I-N-2	+++
I-N-3	+++
I-N-4	+++
I-N-5	++
I-N-6	-----
I-N-7	++
I-N-22	-----
I-N-23	+++
I-N-24	+++
I-N-25	-----
I-N-26	+
I-N-27	++
I-N-28	+++
I-N-29	++
I-N-30	++
I-N-31	+
I-N-32	++
I-N-33	+
I-N-34	++
I-N-35	+
I-N-36	++
I-N-37	++
I-N-38	++
I-N-39	++
I-N-40	++
I-N-41	+++
I-N-42	-----
I-N-43	++
I-N-44	++
I-N-45	++
I-N-46	+++
I-N-47	++
I-N-48	++
I-N-49	+++

<u>化合物 编号</u>	<u>顺铂增敏 试验</u>
I-N-8	+
I-N-9	+
I-N-10	++
I-N-11	++
I-N-12	+++
I-N-13	+++
I-N-14	+++
I-N-54	+++
I-N-55	++
I-N-56	++
I-N-57	+++
I-N-58	++
I-N-59	++
I-N-60	+++
I-N-61	+++
I-N-62	++
I-N-63	++
I-N-64	+++
I-N-65	+
I-N-66	+++
I-N-67	+++
I-N-68	+++
I-N-69	+++
I-N-70	++
I-N-71	+++
I-N-72	+++
I-N-73	+++
I-N-74	+++
I-N-75	+++
I-N-76	+++
I-N-77	+
I-N-78	-----
I-N-79	++
I-N-80	++
I-N-81	+++

<u>化合物 编号</u>	<u>顺铂增敏 试验</u>
I-N-15	+++
I-N-16	+++
I-N-17	+++
I-N-18	++
I-N-19	+++
I-N-20	+++
I-N-21	+++
I-N-86	+++
I-N-87	++
I-N-88	++
I-N-89	++
I-N-90	+
I-N-91	++
I-N-92	+
I-N-93	-----
I-N-94	+++
I-N-95	++
I-N-96	-----
I-N-97	+++
I-N-98	+++
I-N-99	+++
I-N-100	++
I-N-101	++
I-N-102	++
I-N-103	+++
I-N-104	+++
I-N-105	+++
I-N-106	+++
I-N-107	+++
I-N-108	+++
I-N-109	+++
I-N-110	-----
I-N-111	++
I-N-112	+
I-N-113	+

[2435]

I-N-50	+
I-N-51	-----
I-N-52	++
I-N-53	++
I-N-118	+++
I-N-119	++
I-N-120	+++
I-N-121	+++
I-N-122	++
I-N-123	++
I-N-124	+++
I-N-125	+++
I-N-126	+++
I-N-127	+++
I-N-128	+++
I-N-129	-----
I-N-130	++
I-N-131	+++
I-N-132	+++
I-N-133	++
I-N-134	+
I-N-135	+++
I-N-136	++
I-N-137	++
I-N-138	++
I-N-139	+++
I-N-140	+++
I-N-141	+++
I-N-142	++
I-N-143	++
I-N-144	+++
I-N-145	-----
I-N-146	+++
I-N-147	+++
I-N-148	+++
I-N-149	+++
I-N-214	++

I-N-82	++
I-N-83	++
I-N-84	+++
I-N-85	++
I-N-150	+++
I-N-151	+
I-N-152	+++
I-N-153	++
I-N-154	+++
I-N-155	+++
I-N-156	+++
I-N-157	++
I-N-158	+++
I-N-159	+++
I-N-160	+++
I-N-161	+
I-N-162	++
I-N-163	+++
I-N-164	+++
I-N-165	+++
I-N-166	+++
I-N-167	+++
I-N-168	+
I-N-169	+++
I-N-170	+++
I-N-171	+++
I-N-172	+++
I-N-173	+++
I-N-174	+++
I-N-175	+++
I-N-176	+++
I-N-177	+++
I-N-178	+++
I-N-179	+++
I-N-180	-----
I-N-181	+++
I-N-246	++

I-N-114	-----
I-N-115	+++
I-N-116	++
I-N-117	+++
I-N-182	++
I-N-183	+++
I-N-184	++
I-N-185	++
I-N-186	+++
I-N-187	+++
I-N-188	+++
I-N-189	+++
I-N-190	+++
I-N-191	+
I-N-192	+++
I-N-193	+++
I-N-194	+++
I-N-195	+++
I-N-196	+++
I-N-197	+++
I-N-198	++
I-N-199	+++
I-N-200	+++
I-N-201	+++
I-N-202	+++
I-N-203	+++
I-N-204	-----
I-N-205	++
I-N-206	+++
I-N-207	-----
I-N-208	+++
I-N-209	+++
I-N-210	+++
I-N-211	++
I-N-212	+++
I-N-213	+++
I-N-278	+++

[2436]

化合物 编号	顺铂增敏 试验
I-N-215	+++
I-N-216	+++
I-N-217	++
I-N-218	+
I-N-219	+++
I-N-220	++
I-N-221	++
I-N-222	++
I-N-223	++
I-N-224	+
I-N-225	++
I-N-226	+++
I-N-227	+++
I-N-228	+++
I-N-229	+++
I-N-230	+++
I-N-231	+++
I-N-232	++
I-N-233	++
I-N-234	+
I-N-235	++
I-N-236	+++
I-N-237	+
I-N-238	++
I-N-239	+++
I-N-240	++
I-N-241	+++
I-N-242	+
I-N-243	+++
I-N-244	+++
I-N-245	++
I-O-20	++
I-O-21	++

化合物 编号	顺铂增敏 试验
I-N-247	+++
I-N-248	++
I-N-249	+++
I-N-250	++
I-N-251	+++
I-N-252	+++
I-N-253	+++
I-N-254	+++
I-N-255	++
I-N-256	++
I-N-257	+++
I-N-258	++
I-N-259	+
I-N-260	+++
I-N-261	+++
I-N-262	+++
I-N-263	+
I-N-264	+
I-N-265	++
I-N-266	+++
I-N-267	+++
I-N-268	+++
I-N-269	++
I-N-270	+++
I-N-271	+++
I-N-272	+++
I-N-273	+++
I-N-274	+++
I-N-275	+++
I-N-276	+++
I-N-277	+++
I-O-47	+
I-O-48	++

化合物 编号	顺铂增敏 试验
I-N-279	+++
I-N-280	+++
I-N-281	+++
I-N-282	+++
I-N-283	++
I-N-284	+++
I-N-285	++
I-N-286	++
I-N-287	+++
I-N-288	+++
I-N-289	++
I-N-290	++
I-O-1	+++
I-O-2	++
I-O-3	++
I-O-4	++
I-O-5	+++
I-O-6	+++
I-O-7	++
I-O-8	+
I-O-9	++
I-O-10	+++
I-O-11	+++
I-O-12	+++
I-O-13	+++
I-O-14	+++
I-O-15	+++
I-O-16	+++
I-O-17	+++
I-O-18	-----
I-O-19	+++
I-O-74	++
I-O-75	++

[2437]

<u>化合物 编号</u>	<u>顺铂增敏 试验</u>
I-O-22	-----
I-O-23	+++
I-O-24	++
I-O-25	+++
I-O-26	++
I-O-27	++
I-O-28	+++
I-O-29	+++
I-O-30	+++
I-O-31	+++
I-O-32	+++
I-O-33	++
I-O-34	++
I-O-35	+++
I-O-36	+++
I-O-37	+++
I-O-38	+++
I-O-39	+++
I-O-40	++
I-O-41	+++
I-O-42	+++
I-O-43	+++
I-O-44	++
I-O-45	+++
I-O-46	+
I-C-9	+
I-C-10	+++
I-C-11	+++

<u>化合物 编号</u>	<u>顺铂增敏 试验</u>
I-O-49	+
I-O-50	+
I-O-51	-----
I-O-52	+
I-O-53	+++
I-O-54	+++
I-O-55	++
I-O-56	+++
I-O-57	+++
I-O-58	+++
I-O-59	+++
I-O-60	++
I-O-61	+++
I-O-62	+++
I-O-63	++
I-O-64	+++
I-O-65	+++
I-O-66	+
I-O-67	++
I-O-68	++
I-O-69	++
I-O-70	+++
I-O-71	+
I-O-72	+
I-O-73	+
I-C-36	+++
I-C-37	+++
I-C-38	++

<u>化合物 编号</u>	<u>顺铂增敏 试验</u>
I-O-76	++
I-O-77	++
I-O-78	+
I-O-79	++
I-O-80	+++
I-O-81	++
I-O-82	++
I-O-83	+++
I-O-84	++
I-O-85	+++
I-O-86	++
I-O-87	++
I-O-88	+++
I-O-89	++
I-O-90	+
I-O-91	++
I-O-92	+++
I-C-1	++
I-C-2	++
I-C-3	-----
I-C-4	++
I-C-5	+++
I-C-6	+++
I-C-7	++
I-C-8	+
I-C-63	+++
I-C-64	+++
I-C-65	++

[2438]

化合物 编号	顺铂增敏 试验
I-C-12	+++
I-C-13	++
I-C-14	+
I-C-15	++
I-C-16	+
I-C-17	++
I-C-18	+
I-C-19	++
I-C-20	+++
I-C-21	+++
I-C-22	++
I-C-23	+
I-C-24	+++
I-C-25	+++
I-C-26	++
I-C-27	++
I-C-28	-----
I-C-29	+++
I-C-30	+++
I-C-31	+++
I-C-32	-----
I-C-33	+
I-C-34	+++
I-C-35	+++
I-G-6	+++
I-G-7	+++
I-G-8	+++
I-G-9	+++

化合物 编号	顺铂增敏 试验
I-C-39	+++
I-C-40	+++
I-C-41	+++
I-C-42	++
I-C-43	+++
I-C-44	+++
I-C-45	+++
I-C-46	+
I-C-47	+++
I-C-48	+++
I-C-49	+++
I-C-50	+++
I-C-51	++
I-C-52	++
I-C-53	+++
I-C-54	+++
I-C-55	+
I-C-56	+++
I-C-57	+++
I-C-58	+++
I-C-59	++
I-C-60	++
I-C-61	+++
I-C-62	++
I-G-33	+++
I-G-34	+++
I-G-35	+++
I-G-36	+++

化合物 编号	顺铂增敏 试验
I-C-66	+++
I-C-67	++
I-C-68	+
I-C-69	+++
I-C-70	+++
I-C-71	+++
I-C-72	+++
I-C-73	++
I-C-74	+
I-C-75	++
I-C-76	+
I-C-77	+++
I-C-78	++
I-C-79	+++
I-C-80	+++
I-C-81	+++
I-C-82	+++
I-C-83	++
I-C-84	++
I-G-1	+++
I-G-2	+++
I-G-3	+++
I-G-4	+++
I-G-5	+++
I-G-61	+++
I-G-62	+++
I-G-63	+++
I-G-64	+++

[2439]

<u>化合物 编号</u>	<u>顺铂增敏 试验</u>
I-G-10	+++
I-G-11	+++
I-G-12	+++
I-G-13	+++
I-G-14	+++
I-G-15	+++
I-G-16	+++
I-G-17	+
I-G-18	+++
I-G-19	++
I-G-20	+
I-G-21	+++
I-G-22	+++
I-G-23	+++
I-G-24	+++
I-G-25	+++
I-G-26	++
I-G-27	++
I-G-28	+++
I-G-29	+++
I-G-30	+++
I-G-31	+++
I-G-32	+++
I-G-88	+++
I-G-89	+
I-G-90	+++
I-G-91	+++
I-G-92	+++

<u>化合物 编号</u>	<u>顺铂增敏 试验</u>
I-G-37	++
I-G-38	+++
I-G-40	+++
I-G-41	+++
I-G-42	+++
I-G-43	+++
I-G-44	+++
I-G-45	+++
I-G-46	+++
I-G-47	+++
I-G-48	+++
I-G-49	+++
I-G-50	+++
I-G-51	+++
I-G-52	+++
I-G-53	+++
I-G-54	+++
I-G-55	+++
I-G-56	+++
I-G-57	+++
I-G-58	+++
I-G-59	+++
I-G-60	+++
I-G-96	+++
I-G-98	+++
I-G-99	+++

<u>化合物 编号</u>	<u>顺铂增敏 试验</u>
I-G-65	+++
I-G-66	+++
I-G-67	+++
I-G-68	+++
I-G-69	+++
I-G-70	-----
I-G-71	-----
I-G-72	+++
I-G-73	+++
I-G-74	+++
I-G-75	+++
I-G-76	+++
I-G-77	+++
I-G-78	+++
I-G-79	+++
I-G-80	+++
I-G-81	+++
I-G-82	+++
I-G-83	+++
I-G-84	+++
I-G-85	+++
I-G-86	+++
I-G-87	+++

[2440]	化合物 编号	顺铂增敏 试验	化合物 编号	顺铂增敏 试验	化合物 编号	顺铂增敏 试验
	I-G-93	+++				
	I-G-94	+++				
	I-G-95	+++				

[2441] 实施例22:单一活性剂HCT116活性

[2442] 使用96h细胞存活 (MTS) 试验筛选化合物对HCT116结肠直肠癌细胞的单一活性剂活性。以470个细胞/孔将HCT116在96-孔聚苯乙烯培养板 (Costar 3596) 中的150μl McCoy's 5A培养基 (Sigma M8403) 中铺平板, 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%CO₂中粘附过夜。然后将化合物加入到细胞培养基中 (从作为在200μl最终细胞体积中的完整基质浓度的10μM的最高终浓度开始2-倍连续稀释), 然后将细胞在37℃在5%CO₂中温育。96h之后, 将40μl MTS试剂 (Promega G358a) 加入到每一孔, 并将细胞在37℃在5%CO₂中温育1h。最后, 使用SpectraMax Plus 384阅读器 (Molecular Devices) 在490nm测定吸光度, 并且计算IC₅₀值。

[2443] 实施例23:ATR复合物抑制试验

[2444] 使用放射性磷酸盐掺入试验在配偶体蛋白ATRIP、CLK2和TopBP1的存在下筛选化合物抑制ATR激酶的能力。在50mM Tris/HCl (pH 7.5)、10mM MgCl₂和1mM DTT的混合物中进行试验。最终底物浓度为10μM [γ-³²P]ATP (3.5μCi ³²P ATP/nmol ATP, Perkin Elmer, Massachusetts, USA) 和800μM靶肽 (ASELPASQPQPFSAKKK, Isca Biochemicals, Cambridgeshire, UK)。

[2445] 在25℃、在4nM全长ATR、40nM全长ATRIP、40nM全长CLK2和600nM TopBP1 (A891-S1105) 的存在下进行试验。制备包含除靶肽、ATP和所关注待测化合物之外的全部上述举出的试剂的酶储备缓冲溶液。将这种酶储备溶液在25℃预温育30分钟。将8.5μL该酶储备溶液放入96孔培养板, 然后添加5μl靶肽和包含顺序稀释的测试化合物的2μL DMSO储备溶液 (典型地使用2.5-倍顺序稀释液, 从1.5μM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-³²P]ATP (终浓度10μM) 启动反应。

[2446] 20小时后通过添加30μL包含2mM ATP的0.3M磷酸终止反应。用100μL 0.1M磷酸预处理多磷酸纤维素滤膜96-孔培养板 (Multiscreen HTS MAPHNOB50, Merck-Millipore, Massachusetts, USA), 然后添加45μL终止后的试验混合物。用5x200μL 0.1M磷酸洗涤培养板。干燥后, 将50μL Optiphase 'SuperMix' 液体闪烁混合物 (Perkin Elmer, Massachusetts, USA) 加入到该孔中, 然后进行闪烁计数 (Wallac 1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter, Perkin Elmer, Massachusetts, USA)。

[2447] 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 6.0c版本, GraphPad Software, San Diego California, USA) 由初始比率数据的非线性回归分析来计算K_i (app) 数据。

[2448] 下表7是显示本公开文本的化合物的顺铂增敏值。用“+++”标记具有<0.02μM的顺铂增敏值的化合物。用“++”标记具有>0.02μM、但<0.2μM的K_i值的化合物。用“+”标记具有>

0.2 μ M、但<5 μ M的Ki值的化合物。

[2449] 表7

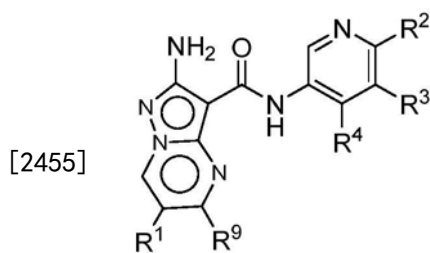
[2450]	化合物编号	ATR Ki
	I-N-1	+++
	I-N-13	+++
	I-N-58	+++
	I-N-118	+++
	I-N-166	+++
	I-N-186	+++

[2451]	化合物编号	ATR Ki
	I-N-275	+++
	I-C-25	+++
	I-C-31	+++
	I-C-43	+++
	I-C-79	+++
	I-G-4	+++
	I-G-7	+++
	I-G-12	+++
	I-G-21	+++
	I-G-32	+++

[2452] 尽管我们已经描述了本发明的许多实施方案,但显而易见,可以改变我们的基础实例以提供使用本发明化合物、方法和工艺的其它实施方案。因此,应当理解本发明的范围由随附权利要求而非本文已借助实施例来体现的具体实施方案限定。

[2453] 本发明的部分技术方案如下。

[2454] 1.具有式I的化合物:



I

[2456] 或其药学上可接受的盐或前药,其中:

[2457] R^1 独立地选自 $-C(J^1)_2CN$ 、卤素、 $-(L)_k-W$ 或M;

[2458] R^9 独立地选自H、 $-C(J^1)_2CN$ 、卤素、 $-(L)_k-W$ 或M;

[2459] J^1 独立地选自H或 C_{1-2} 烷基;或

[2460] 2次出现的 J^1 与它们所连接的碳原子一起形成3-4元任选取代的碳环;

[2461] k是0或1;

[2462] M和L是 C_{1-8} 脂族基团,其中至多3个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代,M和L各自任选地被0-3次出现的 J^{LM} 取代;

[2463] J^{LM} 独立地选自卤素、 $-CN$ 或 C_{1-4} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代;

[2464] W独立地选自具有0-3个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环;或具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环;其中W任选地被0-5次出现的 J^W 取代;

[2465] J^W 独立地选自 $-CN$ 、卤素、 $-CF_3$; C_{1-4} 脂族基团,其中至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代;或具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元非芳族环;

[2466] R^2 独立地选自H;卤素; $-CN$; NH_2 ;任选地被0-3次出现的氟取代的 C_{1-2} 烷基;或 C_{1-3} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代;

[2467] R^3 独立地选自H;卤素;任选地被1-3次出现的卤素取代的 C_{1-4} 烷基; C_{3-4} 环烷基;3-4元杂环基; $-CN$;或 C_{1-3} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代;

[2468] R^4 独立地选自 Q^1 或 C_{1-10} 脂族链,其中所述脂族链的至多4个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代; R^4 各自任选地被0-5次出现的 J^Q 取代;或

[2469] R^3 和 R^4 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的5-6元芳族或非芳族环;由 R^3 和 R^4 形成的环任选地被0-3次出现的 J^7 取代;

[2470] Q^1 独立地选自3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环,该3-7元环具有0-3个选自氧、氮或硫的杂原子;或具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环;

[2471] J^2 独立地选自 C_{1-6} 脂族基团、 $=O$ 、卤素或 $\rightarrow O$;

[2472] J^Q 独立地选自 $-CN$;卤素; $=O$; Q^2 ;或 C_{1-8} 脂族链,其中所述脂族链的至多3个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代;每次出现的 J^Q 任选地被0-3次出现的 J^R 取代;或

[2473] 同一原子上的2次出现的 J^Q 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或

硫的杂原子的3-6元环;其中由2次出现的 J^Q 形成的环任选地被0-3次出现的 J^X 取代;或

[2474] 2次出现的 J^Q 与 Q^1 一起形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系;

[2475] Q^2 独立地选自具有0-3个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环;或具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环;

[2476] J^R 独立地选自-CN;卤素; $=O$; $\rightarrow O$; Q^3 ;或 C_{1-6} 脂族链,其中所述脂族链的至多3个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代; J^R 各自任选地被0-3次出现的 J^T 取代;或

[2477] 同一原子上的2次出现的 J^R 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元环;其中由2次出现的 J^R 形成的环任选地被0-3次出现的 J^X 取代;或

[2478] 2次出现的 J^R 与 Q^2 一起形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系;

[2479] Q^3 是具有0-3个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环;或具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环;

[2480] J^X 独立地选自-CN; $=O$;卤素;或 C_{1-4} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代;

[2481] J^T 独立地选自卤素、-CN; $\rightarrow O$; $=O$; -OH; C_{1-6} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n-替代;或具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元非芳族环;每次出现的 J^T 任选地被0-3次出现的 J^M 取代;或

[2482] 同一原子上的2次出现的 J^T 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元环;或

[2483] 2次出现的 J^T 与 Q^3 一起形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系;

[2484] J^M 独立地选自卤素或 C_{1-6} 脂族基团;

[2485] n是0、1或2;且

[2486] R独立地选自H或 C_{1-4} 脂族基团。

[2487] 2. 项目1的化合物,其中 R^9 是H。

[2488] 3. 项目1-2任一项的化合物,其中 R^9 是M。

[2489] 4. 项目3的化合物,其中M是 C_{1-8} 脂族基团,其中至多3个亚甲基单元任选地被-O-或-NR-替代。

[2490] 5. 项目4的化合物,其中M是 C_{1-4} 烷基、-(C_{1-4} 烷基)O(C_{1-3} 脂族基团)、-(C_{1-3} 烷基)OH、-O(C_{1-4} 烷基)N(C_{1-2} 烷基)₂、-NH(C_{1-4} 烷基)或-(C_{1-4} 烷基)NH(C_{1-4} 烷基)。

[2491] 6. 项目5的化合物,其中M是 C_{1-4} 烷基。

[2492] 7. 项目4-6任一项的化合物,其中 J^{LM} 是卤素。

[2493] 8. 项目1-2任一项的化合物,其中 R^9 是-(L^1)_k-W。

[2494] 9. 项目8的化合物,其中k是0。

[2495] 10. 项目8的化合物,其中k是1。

[2496] 11. 项目10的化合物,其中L是 C_{1-8} 脂族基团,其中至多3个亚甲基单元任选地被-O-或-NR-替代。

[2497] 12. 项目11的化合物,其中L是-O-、-O(C_{1-4} 脂族基团)-或-NR(C_{1-3} 烷基)-。

[2498] 13. 项目8-12任一项的化合物,其中W是具有0-3个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7

元完全饱和、部分不饱和或芳族单环。

[2499] 14. 项目13的化合物, 其中W是3-7元杂环基。

[2500] 15. 项目14的化合物, 其中W独立地选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂环丁烷基或氮杂环丁烷基。

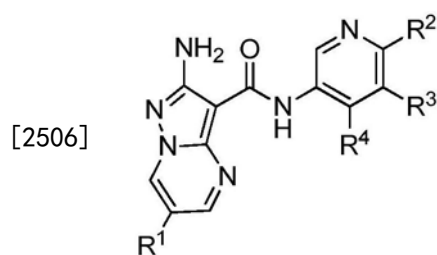
[2501] 16. 项目8-12任一项的化合物, 其中W是具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环。

[2502] 17. 项目8-16任一项的化合物, 其中J^W选自C₁₋₃烷基或CF₃。

[2503] 18. 项目8-16任一项的化合物, 其中同一原子上的2次出现的J^W与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元环。

[2504] 19. 项目18的化合物, 其中由同一原子上的2次出现的J^W形成的环是氧杂环丁烷基。

[2505] 20. 具有式I-A的化合物:



[2507] I-A

[2508] 或其药学上可接受的盐或前药, 其中:

[2509] R¹独立地选自氟、氯或-C(J¹)₂CN;

[2510] J¹独立地选自H或C₁₋₂烷基; 或

[2511] 2次出现的J¹与它们所连接的碳原子一起形成3-4元任选取代的碳环;

[2512] R²独立地选自H; 卤素; -CN; NH₂; 任选地被0-3次出现的氟取代的C₁₋₂烷基; 或C₁₋₃脂族链, 其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n替代;

[2513] R³独立地选自H; 卤素; 任选地被1-3次出现的卤素取代的C₁₋₄烷基; C₃₋₄环烷基; -CN; 或C₁₋₃脂族链, 其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n替代;

[2514] R⁴独立地选自Q¹或C₁₋₁₀脂族链, 其中所述脂族链的至多4个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n替代; R⁴各自任选地被0-5次出现的J^Q取代; 或

[2515] R³和R⁴与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的5-6元芳族或非芳族环; 由R³和R⁴形成的环任选地被0-3次出现的J⁷取代;

[2516] Q¹独立地选自3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环, 该3-7元环具有0-3个选自氧、氮或硫的杂原子; 或具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环;

[2517] J²独立地选自C₁₋₆脂族基团、=O、卤素或→O;

[2518] J^Q独立地选自-CN; 卤素; =O; Q²; 或C₁₋₈脂族链, 其中所述脂族链的至多3个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n替代; 每次出现的J^Q任选地被0-3次出现的J^R取代; 或

[2519] 同一原子上的2次出现的 J^Q 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元环;其中由2次出现的 J^Q 形成的环任选地被0-3次出现的 J^X 取代;或

[2520] 2次出现的 J^Q 与 Q^1 一起形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系;

[2521] Q^2 独立地选自具有0-3个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环;或具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环;

[2522] J^R 独立地选自-CN;卤素; $=O$; $\rightarrow O$; Q^3 ;或 C_{1-6} 脂族链,其中所述脂族链的至多3个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代; J^R 各自任选地被0-3次出现的 J^T 取代;或

[2523] 同一原子上的2次出现的 J^R 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元环;其中由2次出现的 J^R 形成的环任选地被0-3次出现的 J^X 取代;或

[2524] 2次出现的 J^R 与 Q^2 一起形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系;

[2525] Q^3 是具有0-3个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环;或具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环;

[2526] J^X 独立地选自-CN; $=O$;卤素;或 C_{1-4} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代;

[2527] J^T 独立地选自卤素、-CN; $=O$; C_{1-6} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代;或具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元非芳族环;每次出现的 J^T 任选地被0-3次出现的 J^M 取代;或

[2528] 同一原子上的2次出现的 J^T 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元环;或

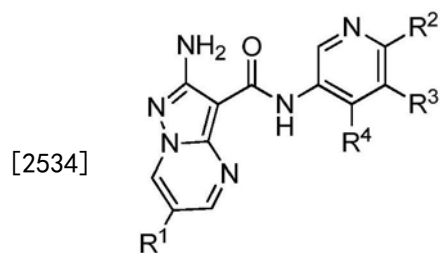
[2529] 2次出现的 J^T 与 Q^3 一起形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系;

[2530] J^M 独立地选自卤素或 C_{1-6} 脂族基团;

[2531] R独立地选自H或 C_{1-4} 脂族基团。

[2532] n是0、1或2;且

[2533] 21.具有式I-A的化合物:



I-A

[2535] 或其药学上可接受的盐或前药,其中:

[2536] R^1 独立地选自氟、氯或 $-C(J^1)_2CN$;

[2537] J^1 独立地选自H或 C_{1-2} 烷基;或

[2538] 2次出现的 J^1 与它们所连接的碳原子一起形成3-4元任选取代的碳环;

[2539] R^2 独立地选自H;卤素;-CN; NH_2 ;任选地被0-3次出现的氟取代的 C_{1-2} 烷基;或 C_{1-3} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代;

[2540] R^3 独立地选自H;卤素;任选地被1-3次出现的卤素取代的 C_{1-4} 烷基; C_{3-4} 环烷基;-CN;或 C_{1-3} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n替代;

[2541] R^4 独立地选自 Q^1 或 C_{1-10} 脂族链,其中所述脂族链的至多4个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n替代; R^4 各自任选地被0-5次出现的 J^Q 取代;或

[2542] R^3 和 R^4 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的5-6元非芳族环;由 R^3 和 R^4 形成的环任选地被0-3次出现的 J^Z 取代;

[2543] Q^1 独立地选自3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环,该3-7元环具有0-3个选自氧、氮或硫的杂原子;或具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环;

[2544] J^Z 独立地选自 C_{1-6} 脂族基团、=O、卤素或→O;

[2545] J^Q 独立地选自-CN;卤素;=O; Q^2 ;或 C_{1-8} 脂族链,其中所述脂族链的至多3个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n替代;每次出现的 J^Q 任选地被0-3次出现的 J^R 取代;或

[2546] 同一原子上的2次出现的 J^Q 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元环;其中由2次出现的 J^Q 形成的环任选地被0-3次出现的 J^X 取代;或

[2547] 2次出现的 J^Q 与 Q^1 一起形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系;

[2548] Q^2 独立地选自具有0-3个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环;或具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环;

[2549] J^R 独立地选自-CN;卤素;=O;→O; Q^3 ;或 C_{1-6} 脂族链,其中所述脂族链的至多3个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n替代; J^R 各自任选地被0-3次出现的 J^T 取代;或

[2550] 同一原子上的2次出现的 J^R 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元环;其中由2次出现的 J^R 形成的环任选地被0-3次出现的 J^X 取代;或

[2551] 2次出现的 J^R 与 Q^2 一起形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系;

[2552] Q^3 是具有0-3个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环;或具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环;

[2553] J^X 独立地选自-CN;卤素;或 C_{1-4} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n替代;

[2554] J^T 独立地选自-CN;=O;-OH; C_{1-6} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n替代;或具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元非芳族环;每次出现的 J^T 任选地被0-3次出现的 J^M 取代;或

[2555] 同一原子上的2次出现的 J^T 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元环;

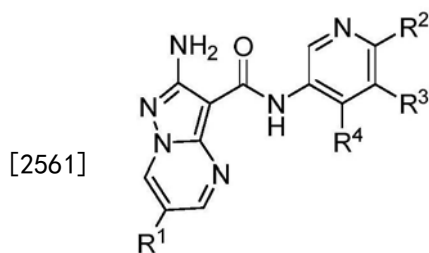
[2556] 2次出现的 J^T 与 Q^3 一起形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系;

[2557] J^M 独立地选自卤素或 C_{1-6} 脂族基团;

[2558] n是0、1或2;且

[2559] R独立地选自H或 C_{1-4} 脂族基团。

[2560] 22. 具有式I-A的化合物:



I-A

[2562] 或其药学上可接受的盐或前药,其中:

[2563] R^1 独立地选自氟、氯或 $-C(J^1)_2CN$;

[2564] J^1 独立地选自H或 C_{1-2} 烷基;或

[2565] 2次出现的 J^1 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的3-4元碳环;

[2566] R^2 独立地选自H;氯; NH_2 ;或任选地被氟取代的 C_{1-2} 烷基;

[2567] R^3 独立地选自H;氯;氟;任选地被1-3次出现的卤素取代的 C_{1-4} 烷基; C_{3-4} 环烷基;或-CN;

[2568] R^4 独立地选自 Q^1 或 C_{1-10} 脂族链,其中所述脂族链的至多3个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-或-S-替代; R^4 各自任选地被0-5次出现的 J^Q 取代;或

[2569] R^3 和 R^4 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的5-6元非芳族环;由 R^3 和 R^4 形成的环任选地被0-3次出现的 J^7 取代;

[2570] Q^1 独立地选自具有0-3个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环;或具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环;

[2571] J^2 独立地选自 C_{1-6} 脂族基团、=O、卤素或 $\rightarrow O$;

[2572] J^Q 独立地选自卤素;=O; Q^2 ;或 C_{1-8} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-S-、-C(O)-或-S(O) $_n$ -替代;每次出现的 J^Q 任选地被0-3次出现的 J^R 取代;或

[2573] 同一原子上的2次出现的 J^Q 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元环;其中由2次出现的 J^Q 形成的环任选地被0-3次出现的 J^X 取代;或

[2574] 2次出现的 J^Q 与 Q^1 一起形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系;

[2575] Q^2 独立地选自具有0-3个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环;或具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的8-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环;

[2576] J^R 独立地选自卤素;=O; $\rightarrow O$;具有0-3个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环;或 C_{1-4} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-S-、-C(O)-或-S(O) $_n$ -替代; J^R 各自任选地被0-3次出现的 J^T 取代;或

[2577] 同一原子上的2次出现的 J^R 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元环;其中由2次出现的 J^R 形成的环任选地被0-3次出现的 J^X 取代;或

[2578] 2次出现的 J^R 与 Q^2 一起形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系;

[2579] J^X 独立地选自卤素或 C_{1-4} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地

被-O-、-NR-、-S-、-C(O)-或-S(O)_n-替代;或

[2580] J^T独立地选自C₁₋₆脂族基团或具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元非芳族环;每次出现的J^T任选地被0-3次出现的J^M取代;

[2581] J^M独立地选自卤素或C₁₋₆脂族基团;

[2582] n是1或2;且

[2583] R独立地选自H或C₁₋₄脂族基团。

[2584] 23. 项目1-22任一项的化合物,其中R¹是氟。

[2585] 24. 项目1-22任一项的化合物,其中R¹是-CH₂CN、-C(CH₃)₂CN或-CH(C₁₋₂烷基)CN。

[2586] 25. 项目1-22任一项的化合物,其中R¹是氯。

[2587] 26. 项目1-25任一项的化合物,其中R²独立地选自-CF₃、-NH(C₁₋₂烷基)、氯或H。

[2588] 27. 项目26的化合物,其中R²是H。

[2589] 28. 项目26的化合物,其中R²是-氯。

[2590] 29. 项目1-28任一项的化合物,其中R³独立地选自H、氯、氟、CHF₂、-CN、环丙基或C₁₋₄烷基。

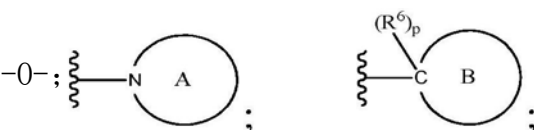
[2591] 30. 项目29的化合物,其中R³独立地选自H、氯或氟。

[2592] 31. 项目30的化合物,其中R³是H。

[2593] 32. 项目30的化合物,其中R³是氯。

[2594] 33. 项目30的化合物,其中R³是氟。

[2595] 34. 项目1-33任一项的化合物,其中R⁴独立地选自:

[2596] ; 或-CH₂-R⁷, 其中:

[2597] -O-被1个J^Q取代;

[2598] 环A独立地选自具有1-3个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环;或具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环;

[2599] 环B独立地选自具有0-3个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环;或具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环;

[2600] R⁶是H;

[2601] R⁷独立地选自H或C₁₋₈脂族链,其中所述脂族链的至多3个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-S-、-C(O)-或-S(O)_n-替代;且

[2602] p是0或1。

[2603] 35. 项目34的化合物,其中R⁴是-O-。

[2604] 36. 项目35的化合物,其中J^Q独立地选自-(C₁₋₄烷基)、-(C₁₋₄烷基)N(C₁₋₄烷基)₂、-(C₁₋₃烷基)O(C₁₋₂烷基)N(C₁₋₃烷基)₂、(C₁₋₄烷基)OH、-(C₁₋₄烷基)NH₂或-(C₁₋₄烷基)O(C₁₋₄烷基)。

[2605] 37. 项目35的化合物,其中J^Q是Q²。

[2606] 38. 项目37的化合物,其中Q²是具有0-3个选自氧、硫或氮的杂原子的3-7元完全饱

和、部分不饱和或芳族单环。

[2607] 39. 项目38的化合物, 其中 Q^2 独立地选自5-6元芳基、5-6元杂芳基、4-6元脂环族基团或3-7元杂环基。

[2608] 40. 项目39的化合物, 其中 Q^2 独立地选自4-7元脂环族基团或3-7元杂环基。

[2609] 41. 项目40的化合物, 其中 Q^2 是3-7元杂环基。

[2610] 42. 项目41的化合物, 其中 Q^2 独立地选自吡咯烷基、哌啶基、氮杂庚环基、吡唑烷基、异噁唑烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-噁嗪烷基、1,3-噻嗪烷基、二氢吡啶基、二氢咪唑基、1,3-四氢嘧啶基、二氢嘧啶基、1,4-二氮杂庚环基、1,4-氧杂氮杂庚环基、1,4-硫杂氮杂庚环基、四氢噻喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基和氧杂环丁烷基。

[2611] 43. 项目42的化合物, 其中 Q^2 独立地选自四氢噻喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢吡喃基或氮杂环丁烷基。

[2612] 44. 项目43的化合物, 其中 Q^2 是哌啶基。

[2613] 45. 项目39的化合物, 其中 Q^2 是5-6元杂芳基。

[2614] 46. 项目45的化合物, 其中 Q^2 独立地选自咪唑基、吡咯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡唑基、1,2,3-三唑基或1,2,4-三唑基。

[2615] 47. 项目46的化合物, 其中 Q^2 是吡啶基。

[2616] 48. 项目39的化合物, 其中 Q^2 是4-6元脂环族基团。

[2617] 49. 项目48的化合物, 其中 Q^2 独立地选自环丁基或环己基。

[2618] 50. 项目39的化合物, 其中 Q^2 是苯基。

[2619] 51. 项目37的化合物, 其中 Q^2 是具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环。

[2620] 52. 项目51的化合物, 其中 Q^2 是6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑。

[2621] 53. 项目36-52任一项的化合物, 其中 J^R 是 C_{1-6} 脂族链, 其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n-$ 替代。

[2622] 54. 项目53的化合物, 其中 J^R 独立地选自 C_{1-4} 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_{1-4}烷基)$ 、 $-C(O)N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-(C_{1-4}烷基)O(C_{1-4}烷基)$ 或 $-C(O)-$ 。

[2623] 55. 项目54的化合物, 其中 J^R 是 C_{1-4} 烷基。

[2624] 56. 项目36-52任一项的化合物, 其中 J^R 是 Q^3 。

[2625] 57. 项目56的化合物, 其中 Q^3 是具有0-3个选自氧、硫或氮的杂原子的3-6元完全饱和、部分不饱和或芳族单环、

[2626] 58. 项目57的化合物, 其中 Q^3 是具有1-3个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元杂环基。

[2627] 59. 项目58的化合物, 其中 Q^3 独立地选自氧杂环丁烷基、哌啶基、氮杂环丁烷基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基。

[2628] 60. 项目59的化合物, 其中 Q^3 是氧杂环丁烷基。

[2629] 61. 项目57的化合物, 其中 Q^3 是环丙基。

[2630] 62. 项目39-43任一项的化合物, 其中 J^R 是 $=O$ 或卤素。

[2631] 63. 项目39-43的化合物, 其中同一原子上的2次出现的 J^R 与它们所连接的原子一

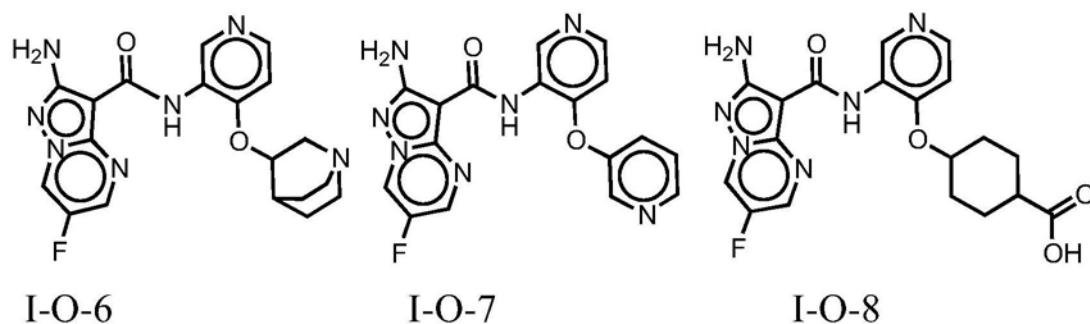
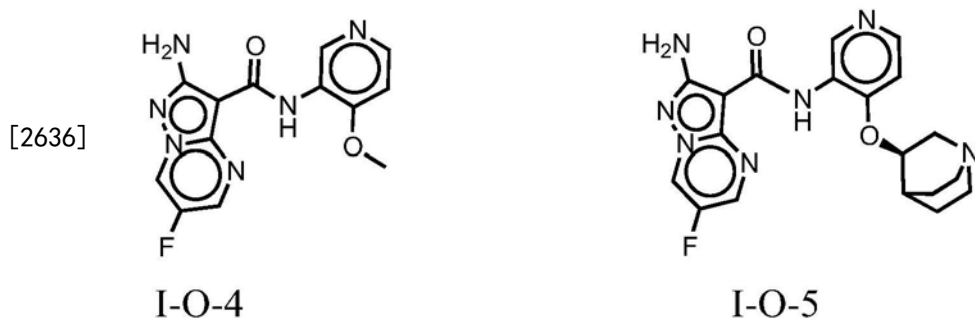
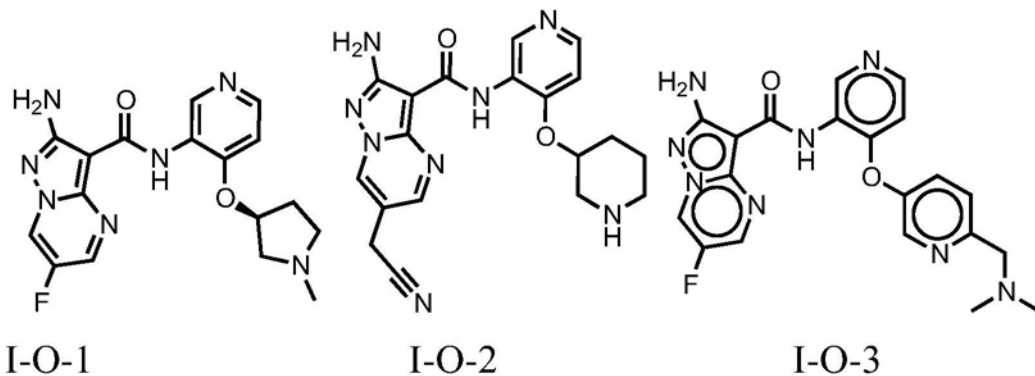
起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元非芳族环。

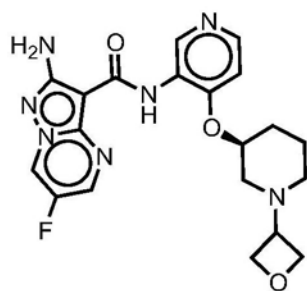
[2632] 64. 项目63的化合物, 其中由同一原子上的2次出现的 J^R 与它们所连接的原子一起形成的环选自氧杂环丁烷基、环丁基或氮杂环丁烷基。

[2633] 65. 项目56-61任一项的化合物, 其中 J^T 是具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的4-6元杂环。

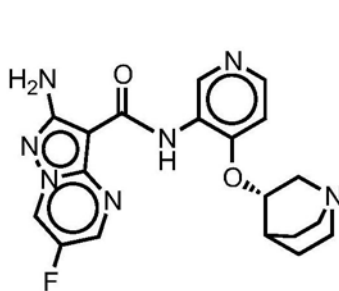
[2634] 66. 项目65的化合物, 其中 J^T 是哌嗪基。

[2635] 67. 项目34-66任一项的化合物, 其独立地选自:

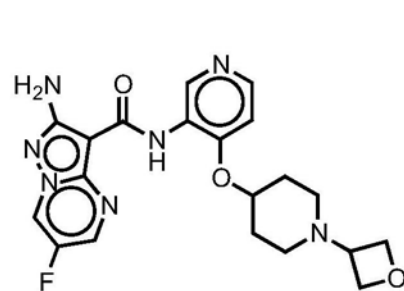




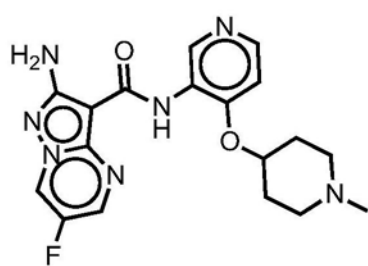
I-O-9



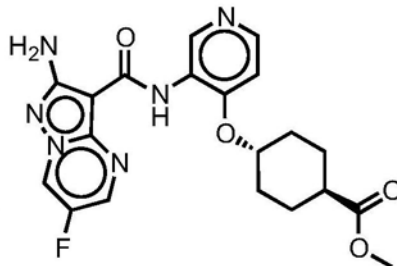
I-O-10



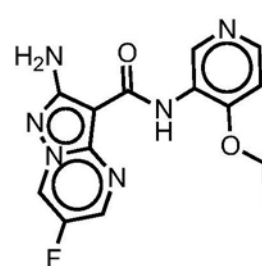
I-O-11



I-O-12

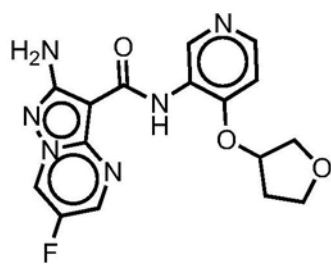


I-O-13

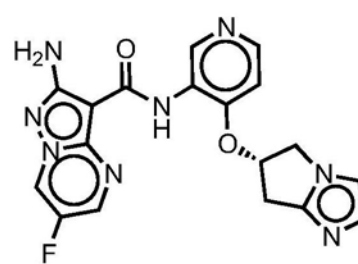


I-O-14

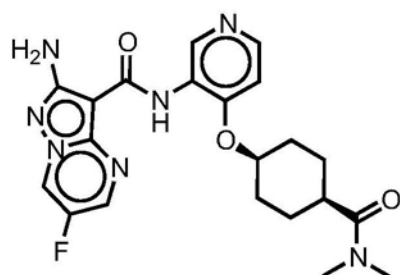
[2637]



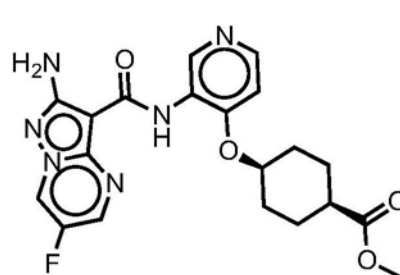
I-O-15



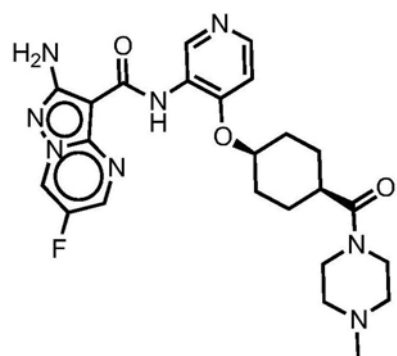
I-O-16



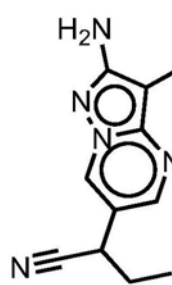
I-O-17



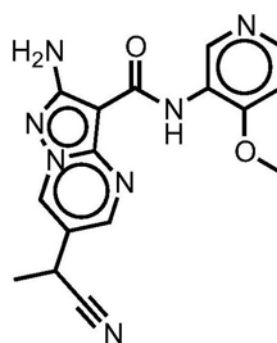
I-O-18



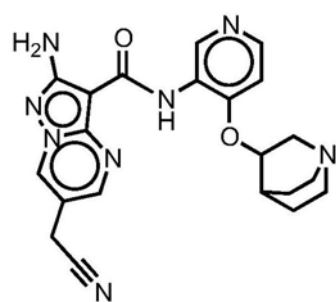
I-O-19



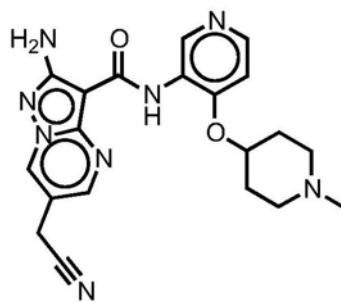
I-O-20



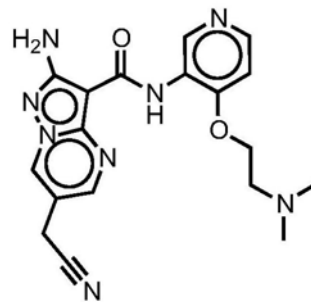
I-O-21



I-O-22

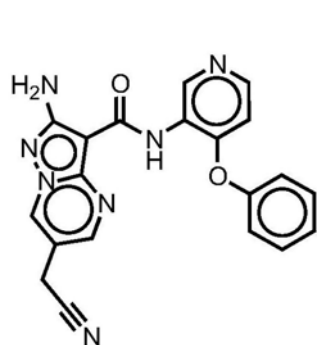


I-O-23

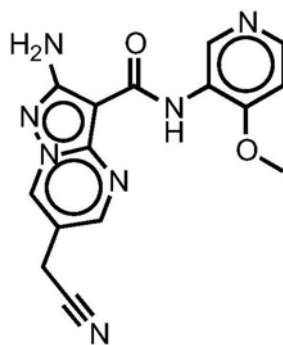


I-O-24

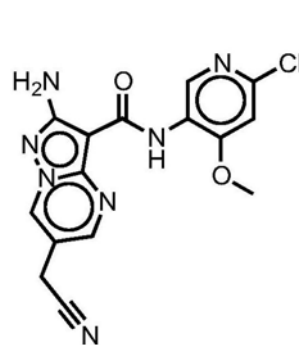
[2638]



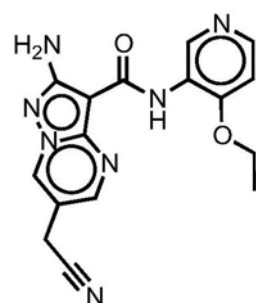
I-O-25



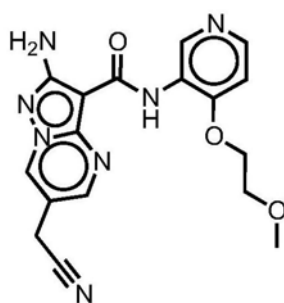
I-O-26



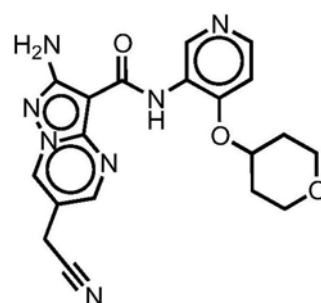
I-O-27



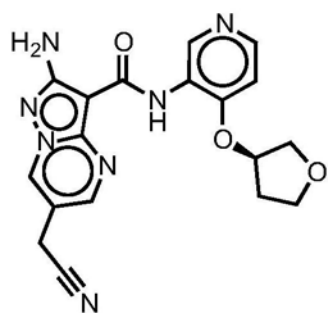
I-O-28



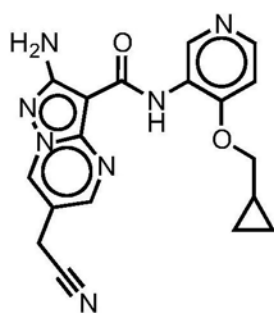
I-O-29



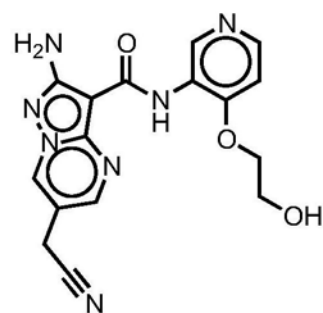
I-O-30



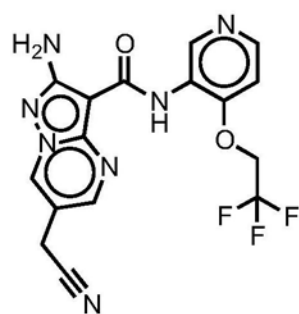
I-O-31



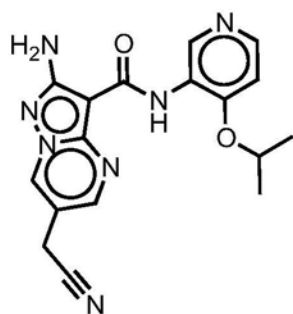
I-O-32



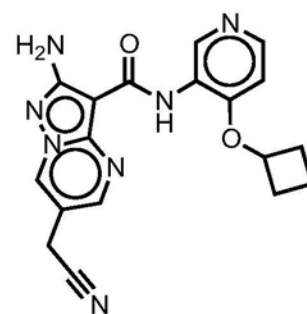
I-O-33



I-O-34

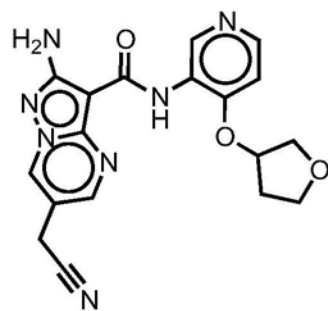


I-O-35

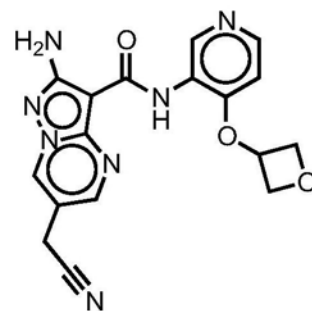


I-O-36

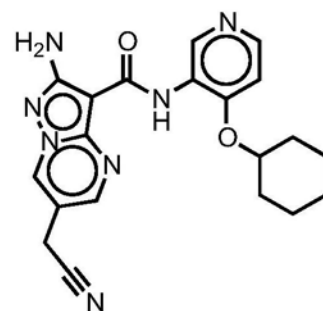
[2639]



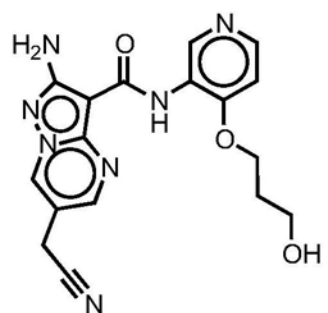
I-O-37



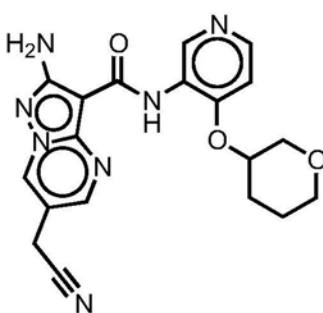
I-O-38



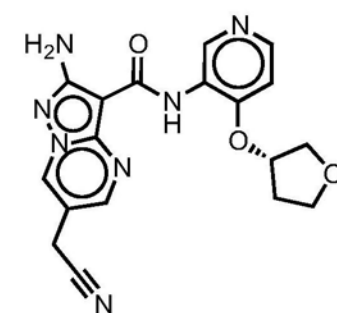
I-O-39



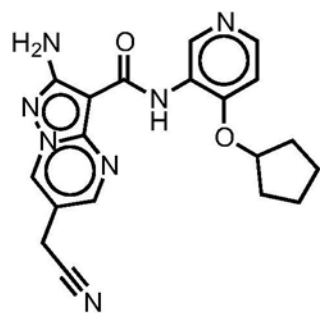
I-O-40



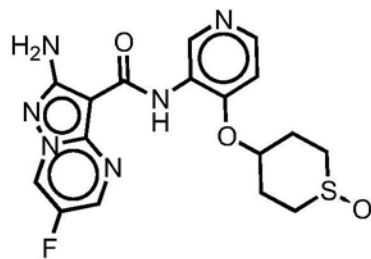
I-O-41



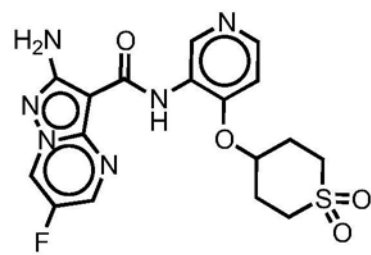
I-O-42



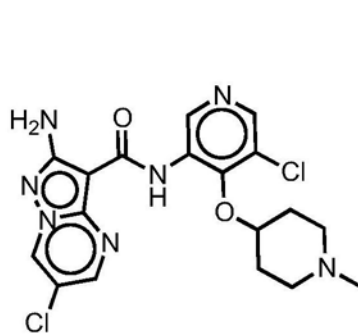
I-O-43



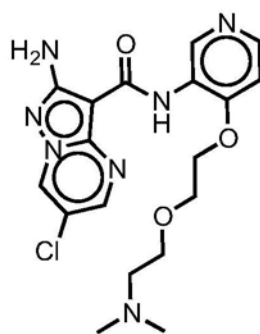
I-O-44



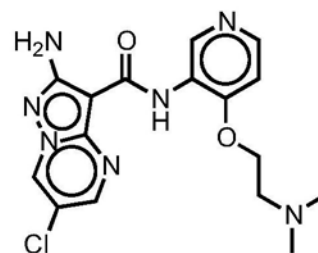
I-O-45



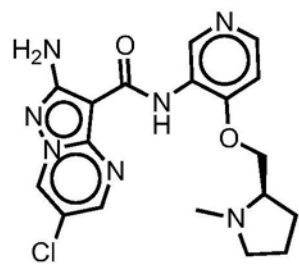
[2640] I-O-46



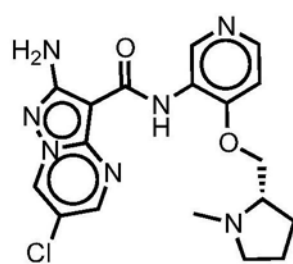
I-O-47



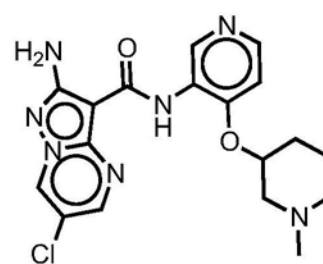
I-O-48



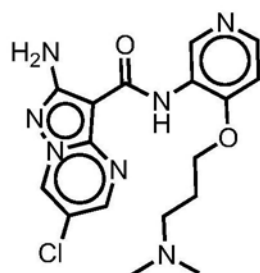
I-O-49



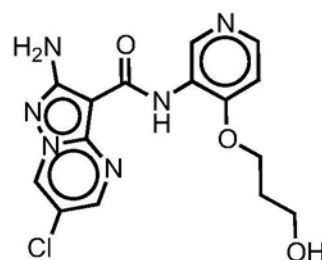
I-O-50



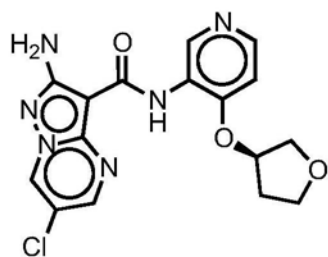
I-O-51



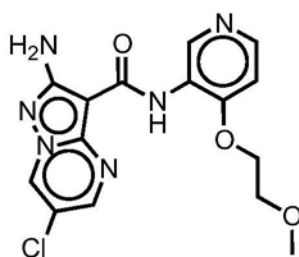
I-O-52



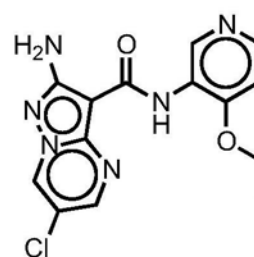
I-O-53



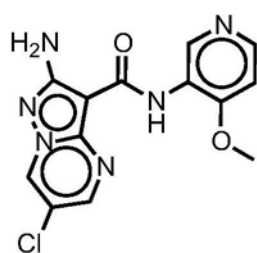
I-O-54



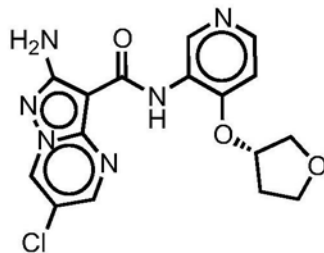
I-O-55



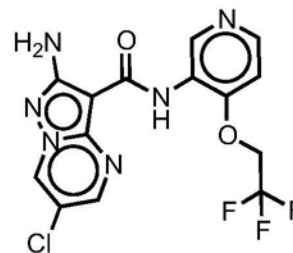
I-O-56



I-O-57

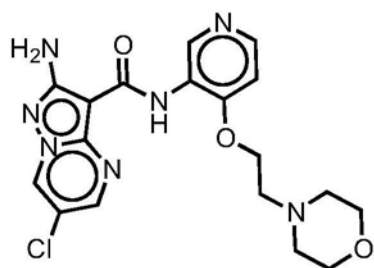


I-O-58

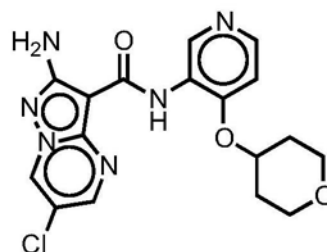


I-O-59

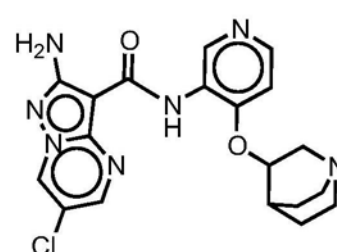
[2641]



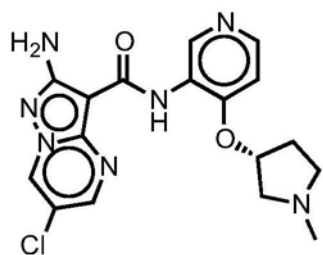
I-O-60



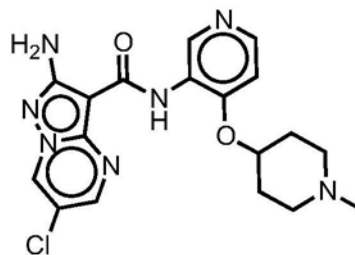
I-O-61



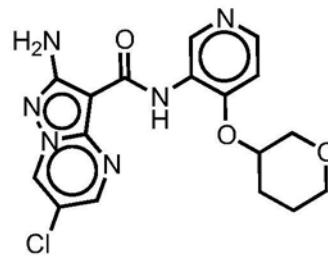
I-O-62



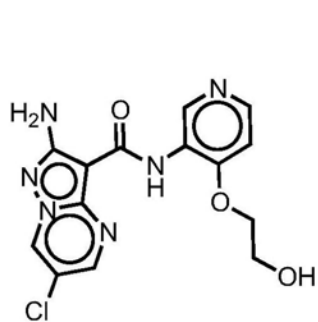
I-O-63



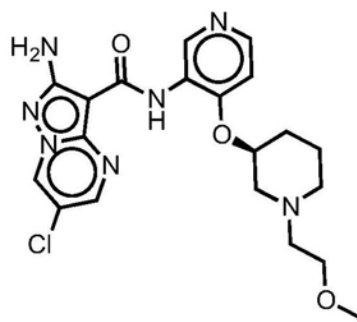
I-O-64



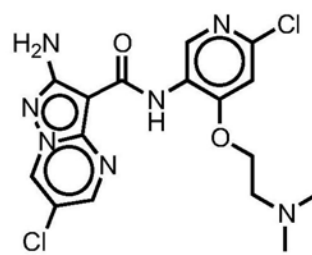
I-O-65



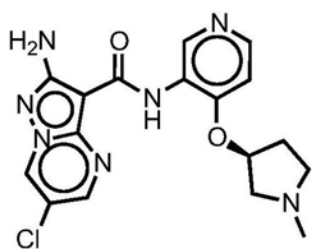
I-O-66



I-O-67

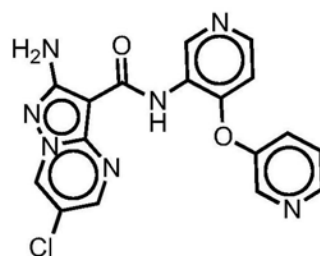


I-O-68

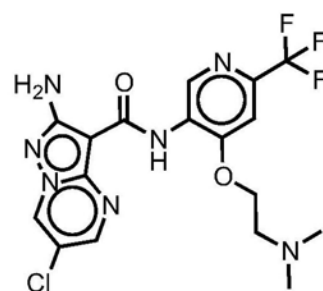


[2642]

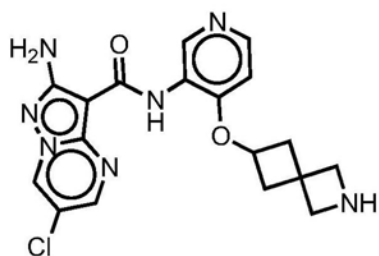
I-O-69



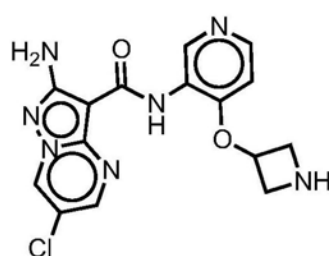
I-O-70



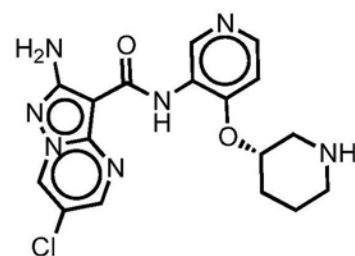
I-O-71



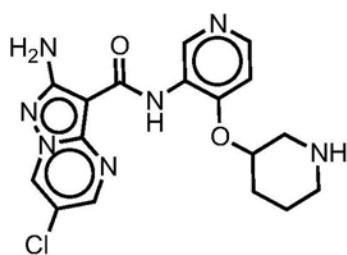
I-O-72



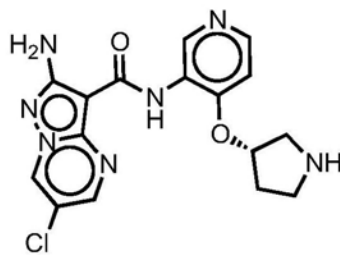
I-O-73



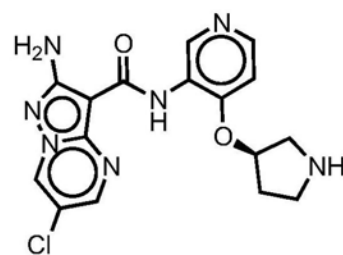
I-O-74



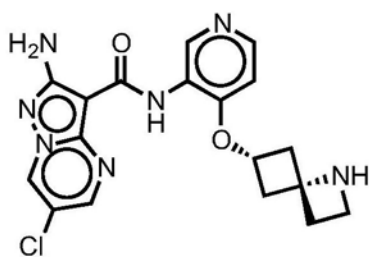
I-O-75



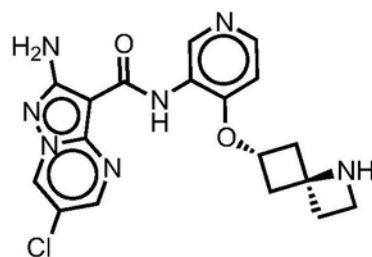
I-O-76



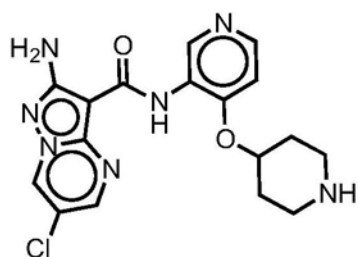
I-O-77



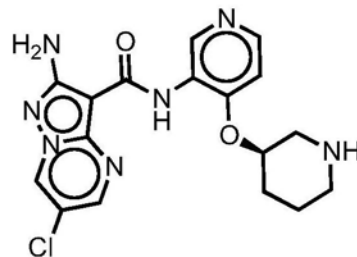
I-O-78



I-O-79

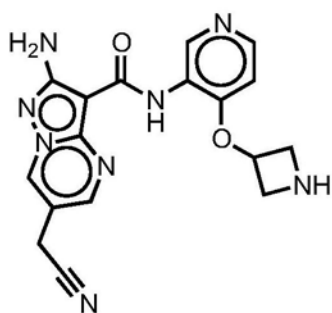


I-O-80

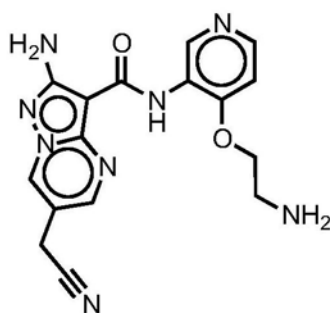


I-O-81

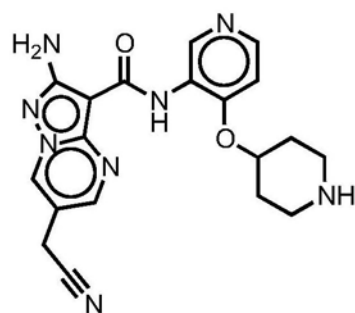
[2643]



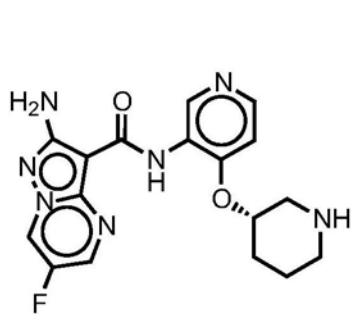
I-O-82



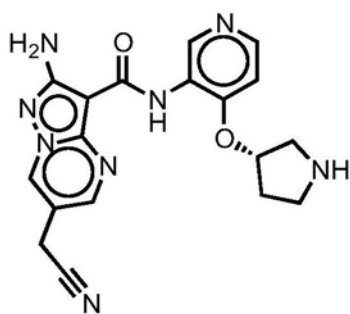
I-O-83



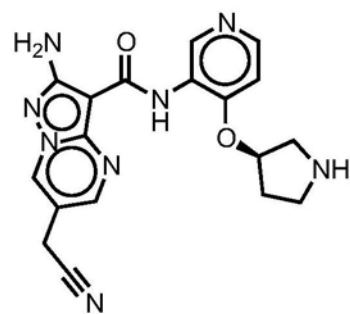
I-O-84



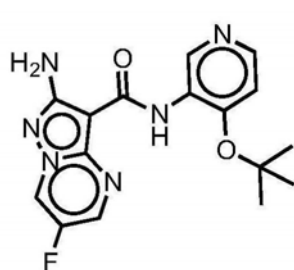
I-O-85



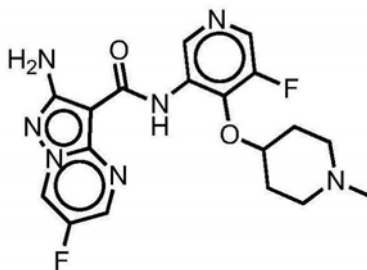
I-O-86



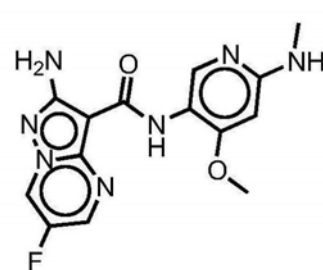
I-O-87



I-O-88

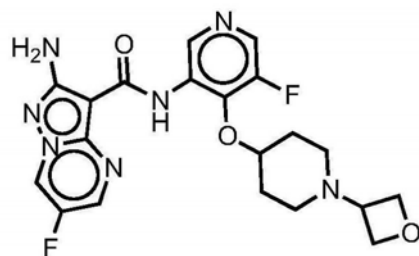


I-O-89

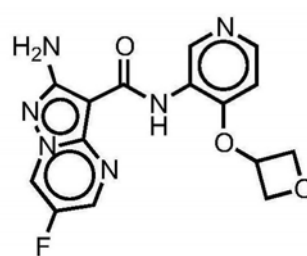


I-O-90

[2644]



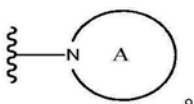
I-O-91



I-O-92。

[2645] 68. 项目34的化合物,其中R⁴是:

[2646]



[2647] 69. 项目68的化合物,其中环A是具有1-3个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元完全饱和、部分不饱和或芳族单环。

[2648] 70. 项目69的化合物,其中环A是3-7元杂环基。

[2649] 71. 项目70的化合物,其中环A独立地选自吡咯烷基、哌啶基、氮杂庚环基、吡唑烷基、异噁唑烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-噁唑烷基、1,3-噻唑烷基、二氢吡啶基、二氢咪唑基、1,3-四氢嘧啶基、二氢嘧啶基、1,4-二氮杂庚环基、1,4-氧杂氮杂庚环基、1,4-硫杂氮杂庚环基和氮杂环丁烷基。

[2650] 72. 项目71的化合物,其中环A独立地选自哌啶基、哌嗪基、1,4-二氮杂庚环基、硫代吗啉基、吡咯烷基、氮杂庚环基、吗啉基。

[2651] 73. 项目72的化合物,其中环A独立地选自哌嗪基或哌啶基。

[2652] 74. 项目69的化合物,其中环A是5元杂芳基。

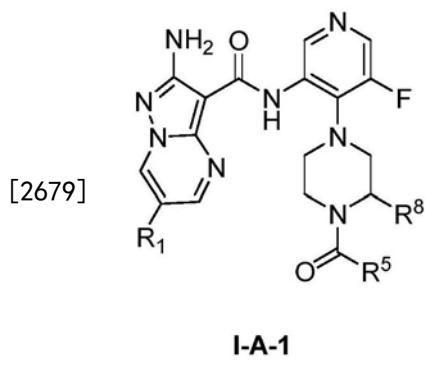
[2653] 75. 项目74的化合物,其中环A独立地选自吡咯基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基或1,2,4-三唑基。

[2654] 76. 项目75的化合物,其中环A独立地选自吡唑基或咪唑基。

[2655] 77. 项目68的化合物,其中环A是具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环。

[2656] 78. 项目77的化合物,其中环A独立地选自八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶基、八氢-1H-吡嗪并[1,2-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪基、2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚烷或八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪基。

- [2657] 79. 项目68-76任一项的化合物,其中 J^Q 是 C_{1-8} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-或-C(O)-替代。
- [2658] 80. 项目79的化合物,其中 J^Q 独立地选自-O-、-C(O)-、-S(O)₂-、 C_{1-4} 烷基、-(C_{0-4} 烷基)NH₂、-(C_{0-4} 烷基)NH(C_{1-4} 烷基)、-(C_{0-4} 烷基)N(C_{1-4} 烷基)₂、-(C_{0-4} 烷基)OH、-(C_{0-4} 烷基)O(C_{1-4} 烷基)、-C(O)OH、-S(O)₂N(C_{1-3} 烷基)-、-C(O)(C_{1-4} 烷基)-、-(O)C(C_{1-4} 烷基)N(C_{1-2} 烷基)₂或-C(O)O(C_{1-4} 烷基)。
- [2659] 81. 项目80的化合物,其中 J^Q 是 C_{1-4} 烷基、-O-或-C(O)-。
- [2660] 82. 项目68-78任一项的化合物,其中 J^Q 是 Q^2 。
- [2661] 83. 项目82的化合物,其中 Q^2 是3-7元杂环基或碳环基;所述杂环基具有1-3个选自氧、氮或硫的杂原子。
- [2662] 84. 项目83的化合物,其中 Q^2 独立地选自氧杂环丁烷基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、环丙基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌嗪基、环丁基、硫代吗啉基或吗啉基。
- [2663] 85. 项目84的化合物,其中 Q^2 独立地选自氧杂环丁烷基、四氢吡喃基或四氢呋喃基。
- [2664] 86. 项目85的化合物,其中 Q^2 是氧杂环丁烷基。
- [2665] 87. 项目86的化合物,其中 Q^2 是具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和、部分不饱和或芳族双环。
- [2666] 88. 项目87的化合物,其中 Q^2 独立地选自5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪基或5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪基。
- [2667] 89. 项目68-73任一项的化合物,其中2次出现的 J^Q 与环A一起形成桥连环系。
- [2668] 90. 项目68-78任一项的化合物,其中 J^Q 是=O或→O。
- [2669] 91. 项目79-89任一项的化合物,其中 J^R 是具有1-3个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元杂环基。
- [2670] 92. 项目91的化合物,其中 J^R 独立地选自氧杂环丁烷基、哌啶基、氮杂环丁烷基、哌嗪基、吡咯烷基或吗啉基。
- [2671] 93. 项目92的化合物,其中 J^R 是哌嗪基。
- [2672] 94. 项目79-89任一项的化合物,其中 J^R 独立地选自卤素、=O、-OH、 C_{1-4} 烷基、-(C_{0-4} 烷基)N(C_{1-4} 烷基)₂或-(C_{0-4} 烷基)O(C_{1-4} 烷基)。
- [2673] 95. 项目82-89任一项的化合物,其中同一原子上的2次出现的 J^R 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元芳族或非芳族环。
- [2674] 96. 项目95的化合物,其中 J^R 独立地选自氧杂环丁烷基或氮杂环丁烷基。
- [2675] 97. 项目82-84任一项的化合物,其中2次出现的 J^R 与环A一起形成桥连环系。
- [2676] 98. 项目93的化合物,其中 J^T 是具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元非芳族环。
- [2677] 99. 项目98的化合物,其中 J^T 是氧杂环丁烷基。
- [2678] 100. 项目34的化合物,其具有式I-A-1:



[2680] 其中：

[2681] R^5 选自 C_{1-4} 脂族基团、3-6元环烷基或具有1-2个选自氧或硫的杂原子的3-6元杂环基；

[2682] R^8 选自H或 C_{1-3} 烷基；或

[2683] R^5 和 R^8 与它们所连接的原子一起形成具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的5-6元非芳族环。

[2684] 101. 项目100的化合物，其中 R^1 是氟。

[2685] 102. 项目101的化合物，其中 R^5 是 C_{1-4} 脂族基团。

[2686] 103. 项目102的化合物，其中 R^5 独立地选自甲基或乙基。

[2687] 104. 项目100的化合物，其中 R^5 是3-6元环烷基。

[2688] 105. 项目104的化合物，其中 R^5 是环丙基。

[2689] 106. 项目100的化合物，其中 R^5 是具有1-2个选自氧或硫的杂原子的3-6元杂环基。

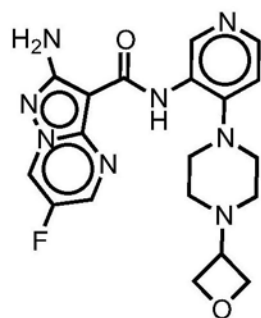
[2690] 107. 项目106的化合物，其中 R^5 是四氢呋喃基或氧杂环丁烷基。

[2691] 108. 项目100的化合物，其中 R^5 和 R^6 与它们所连接的原子一起形成具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的5-6元非芳族环。

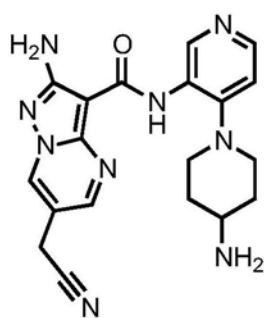
[2692] 109. 项目108的化合物，其中由 R^5 和 R^6 形成的环是5元环。

[2693] 110. 项目108的化合物，其中由 R^5 和 R^6 形成的环是6元环。

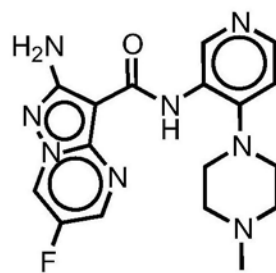
[2694] 111. 项目68-110任一项的化合物，其独立地选自：



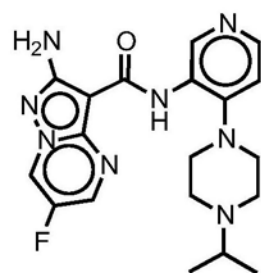
I-N-1



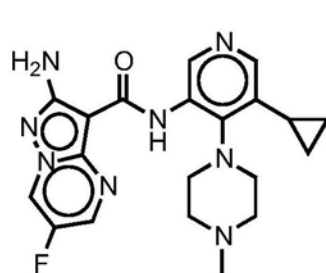
I-N-2



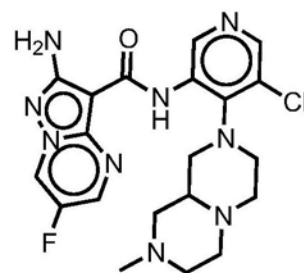
I-N-3



I-N-4

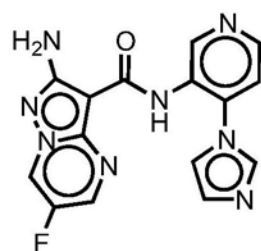


I-N-5

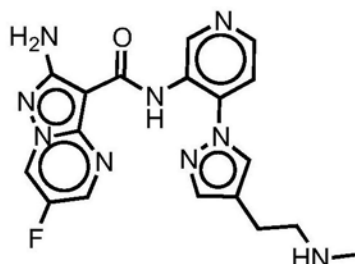


I-N-6

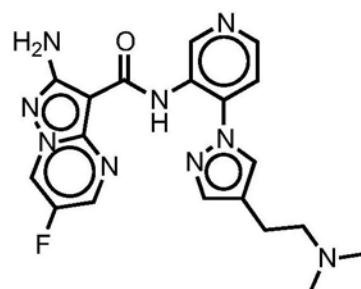
[2695]



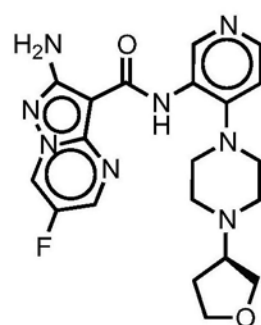
I-N-7



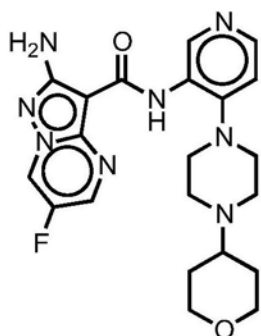
I-N-8



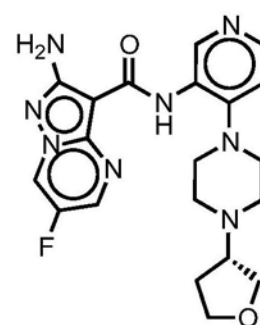
I-N-9



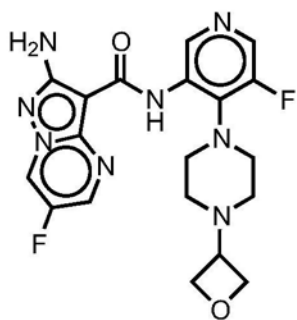
I-N-10



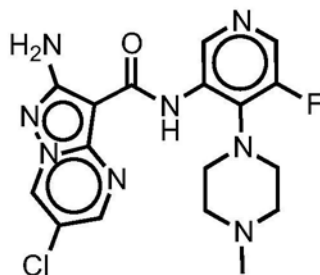
I-N-11



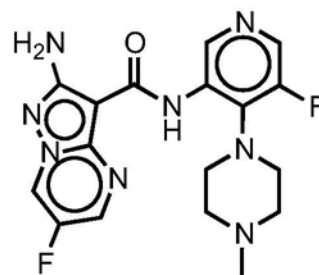
I-N-12



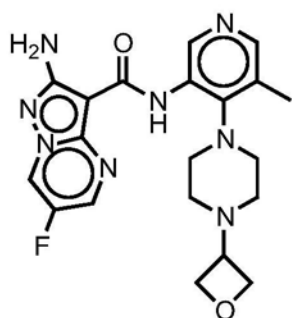
I-N-13



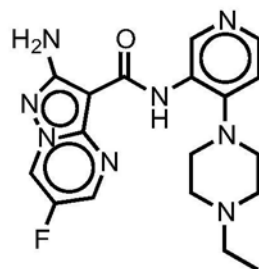
I-N-14



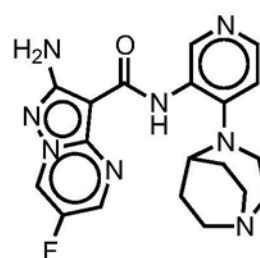
I-N-15



I-N-16

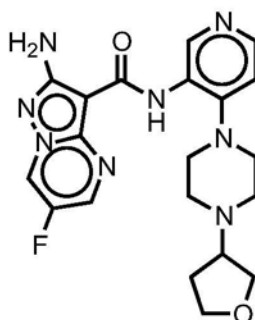


I-N-17

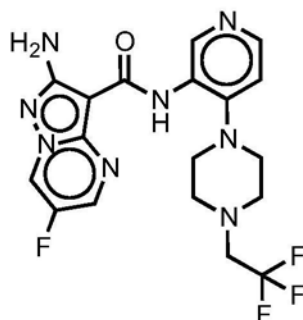


I-N-18

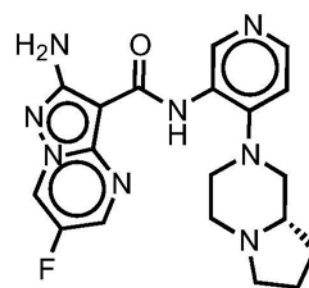
[2696]



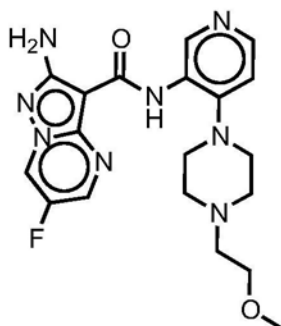
I-N-19



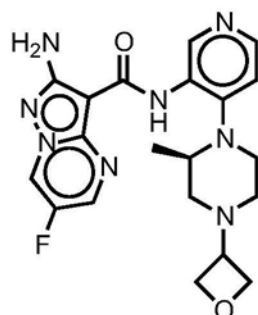
I-N-20



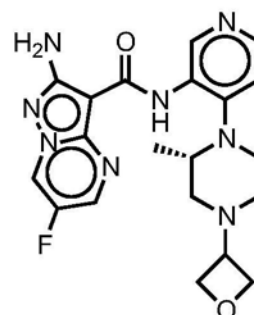
I-N-21



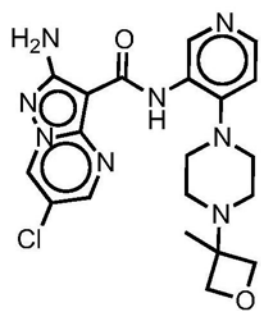
I-N-22



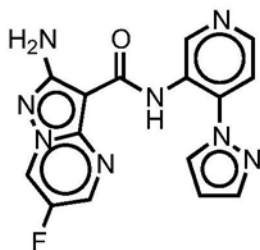
I-N-23



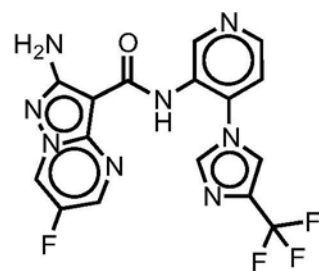
I-N-24



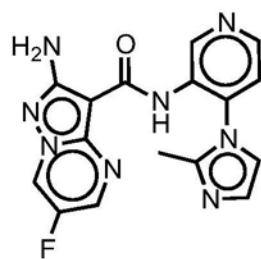
I-N-25



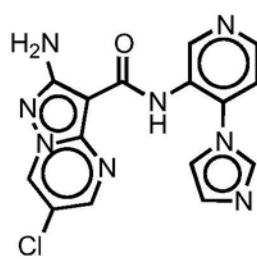
I-N-26



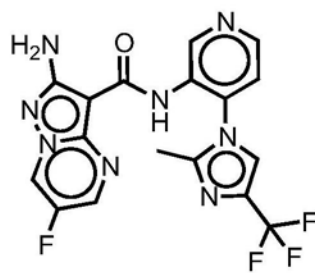
I-N-27



I-N-28

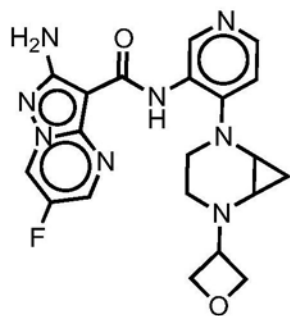


I-N-29

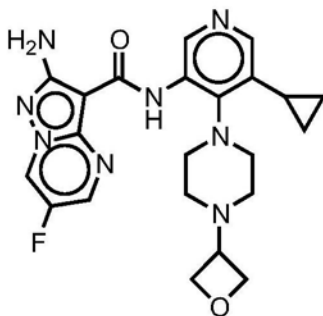


I-N-30

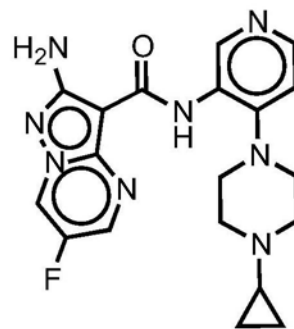
[2697]



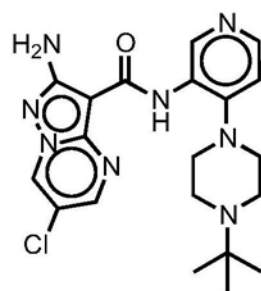
I-N-31



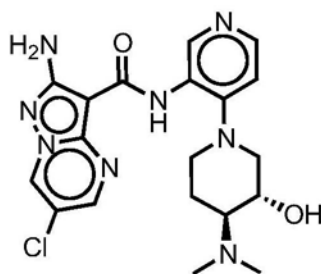
I-N-32



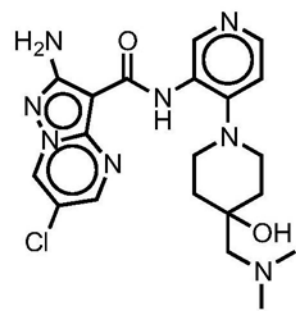
I-N-33



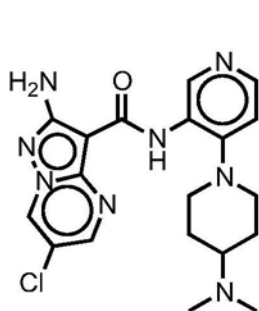
I-N-34



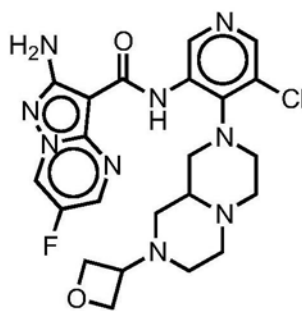
I-N-35



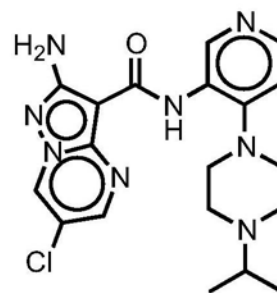
I-N-36



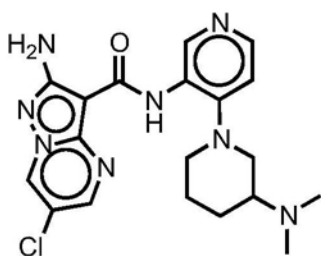
I-N-37



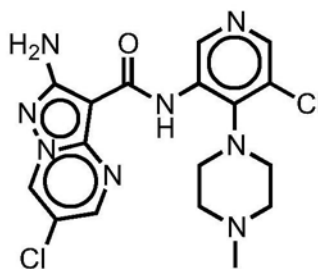
I-N-38



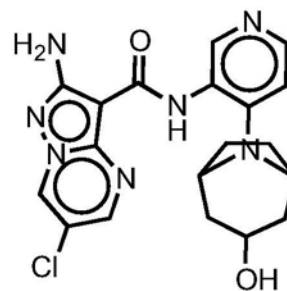
I-N-39



I-N-40

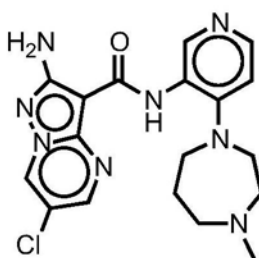


I-N-41

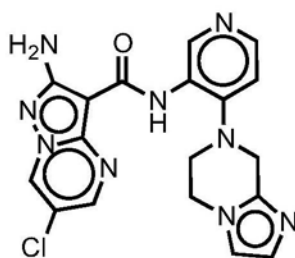


I-N-42

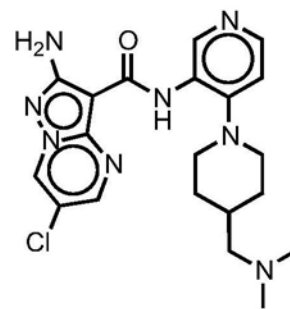
[2698]



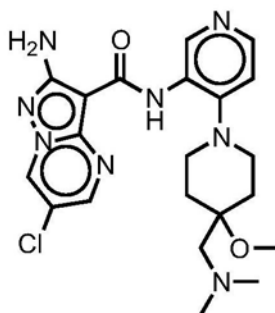
I-N-43



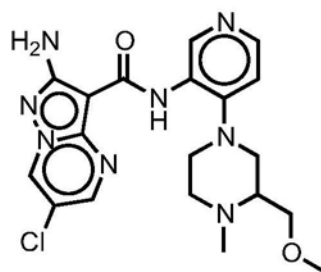
I-N-44



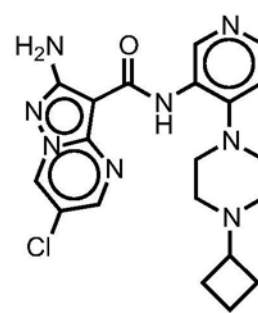
I-N-45



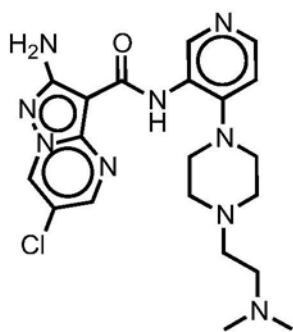
I-N-46



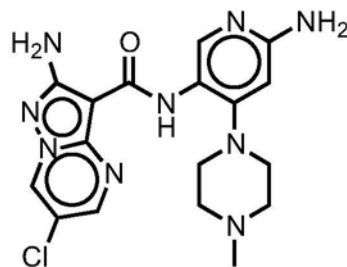
I-N-47



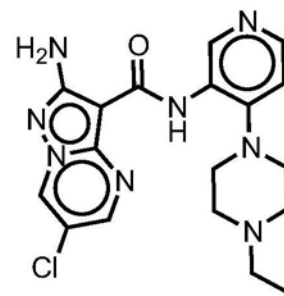
I-N-48



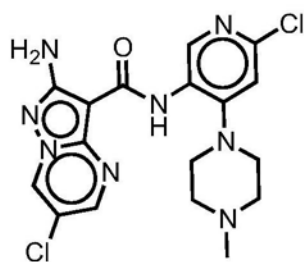
I-N-49



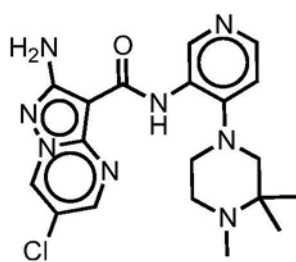
I-N-50



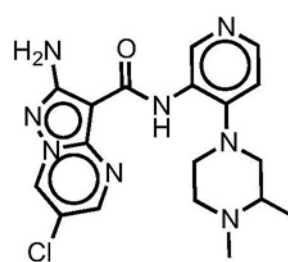
I-N-51



I-N-52

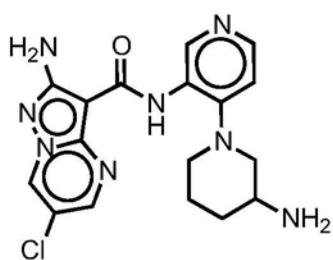


I-N-53

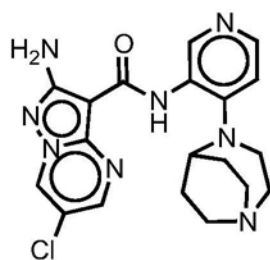


I-N-54

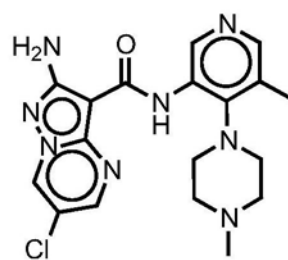
[2699]



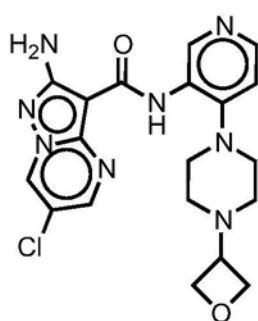
I-N-55



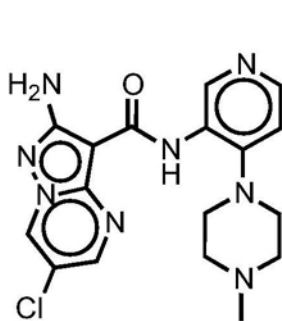
I-N-56



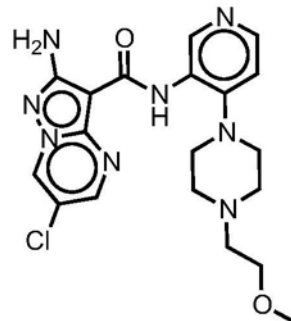
I-N-57



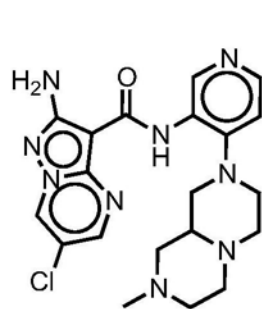
I-N-58



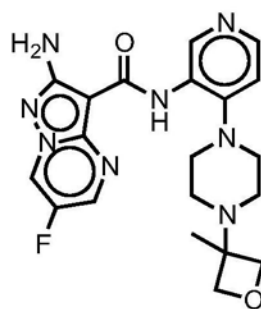
I-N-59



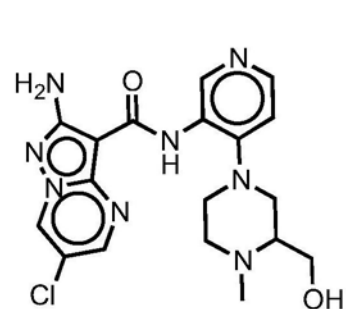
I-N-60



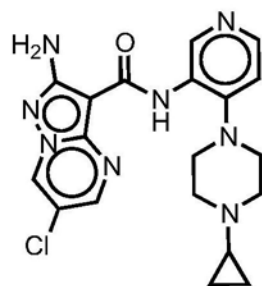
I-N-61



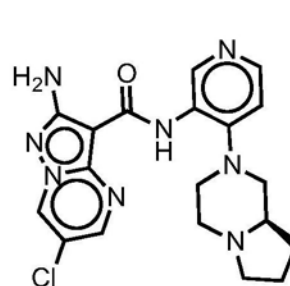
I-N-62



I-N-63

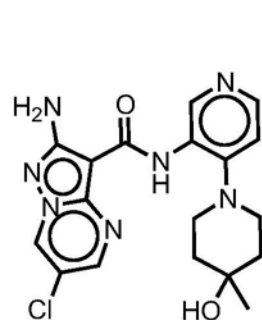


I-N-64

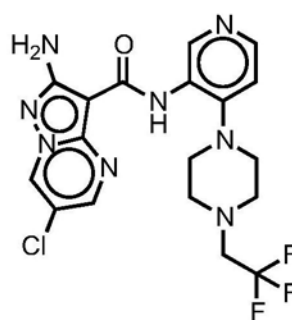


I-N-65

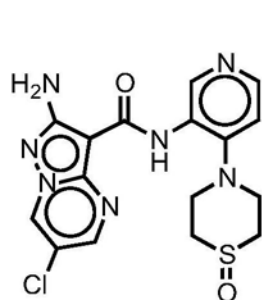
[2700]



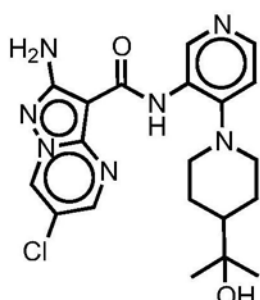
I-N-66



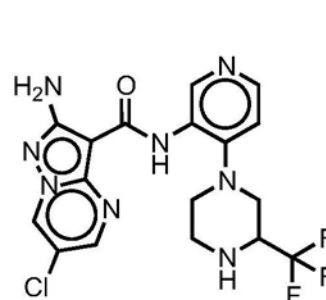
I-N-67



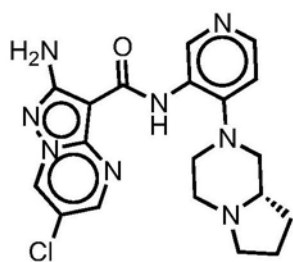
I-N-68



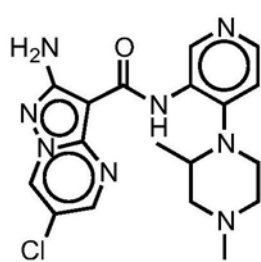
I-N-69



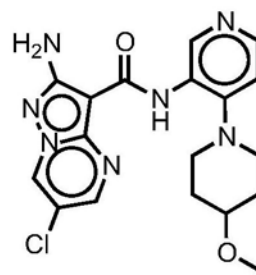
I-N-70



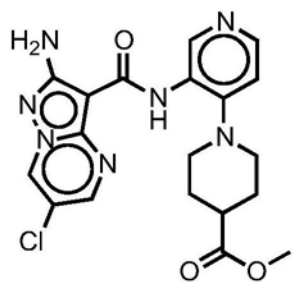
I-N-71



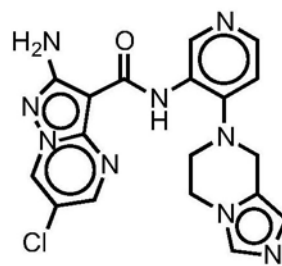
I-N-72



I-N-73

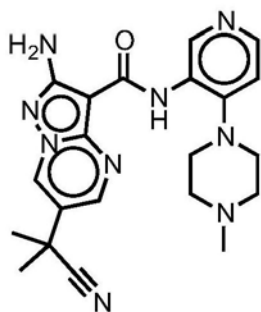


I-N-74

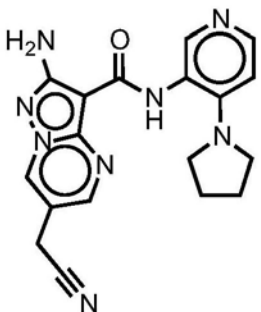


I-N-75

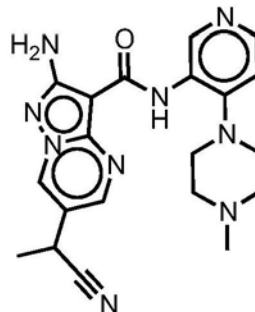
[2701]



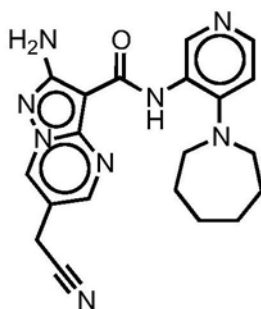
I-N-76



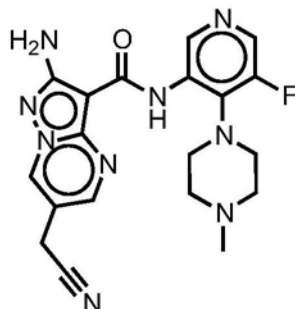
I-N-77



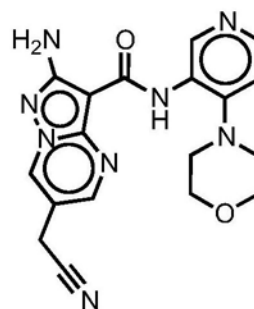
I-N-78



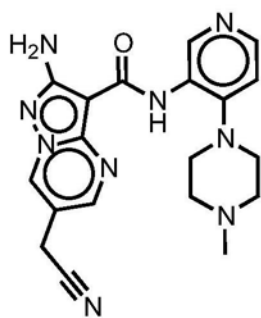
I-N-79



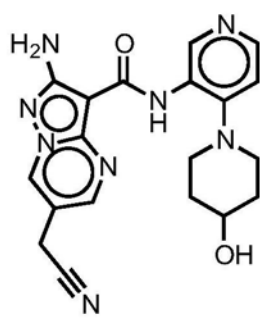
I-N-80



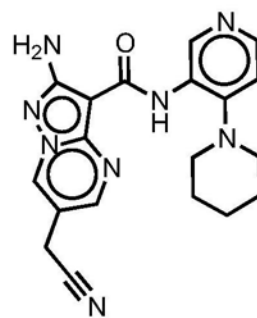
I-N-81



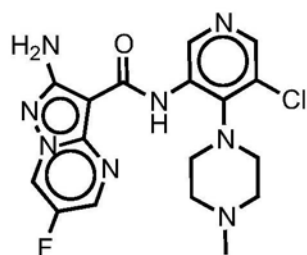
I-N-82



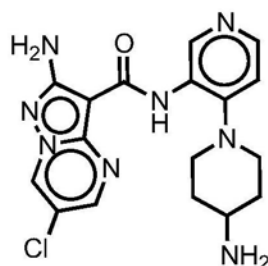
I-N-83



I-N-84

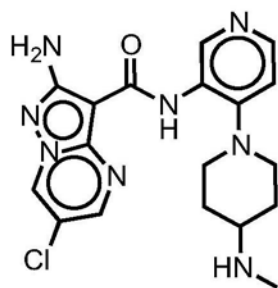


I-N-85

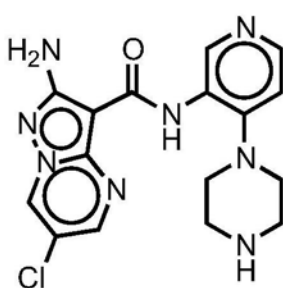


I-N-86

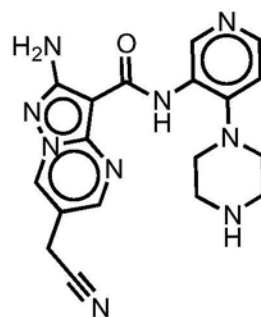
[2702]



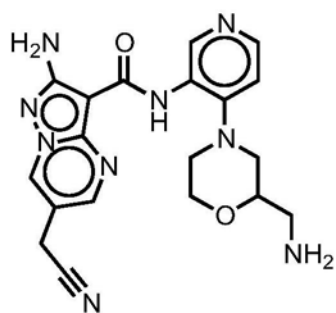
I-N-87



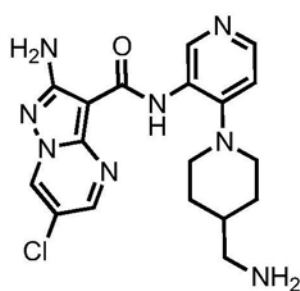
I-N-88



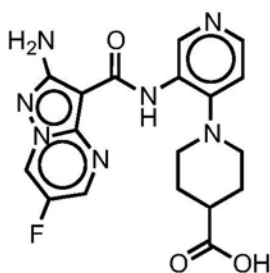
I-N-89



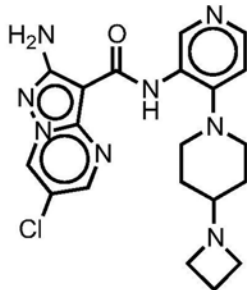
I-N-90



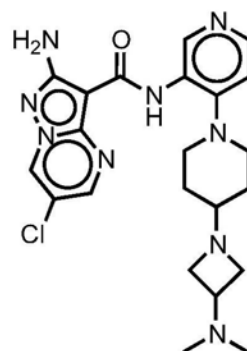
I-N-91



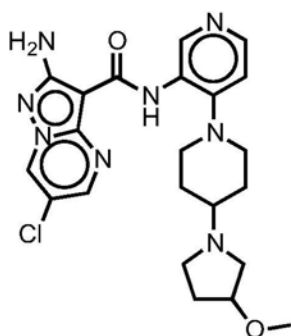
I-N-92



I-N-93

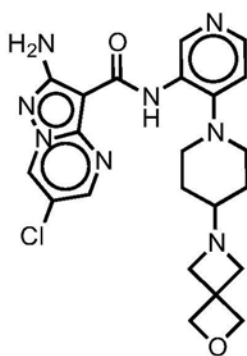


I-N-94

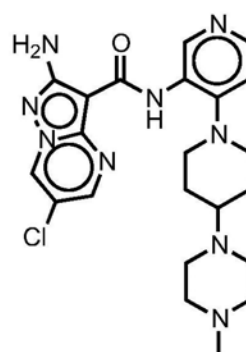


[2703]

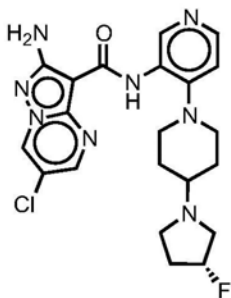
I-N-95



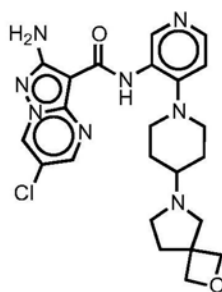
I-N-96



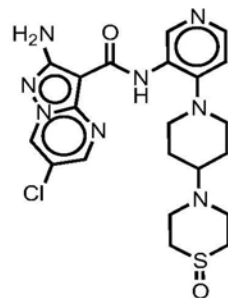
I-N-97



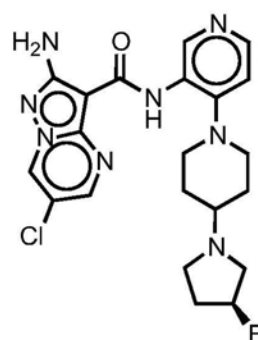
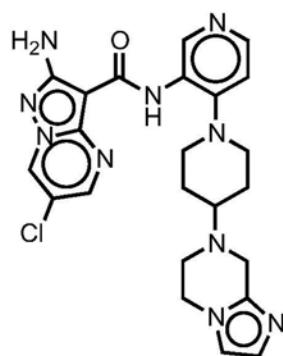
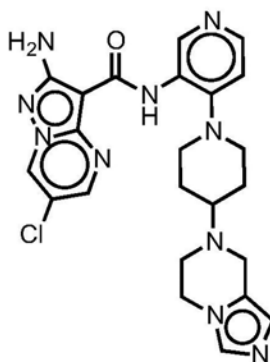
I-N-98



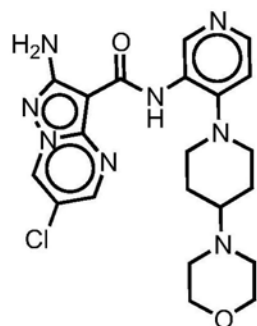
I-N-99



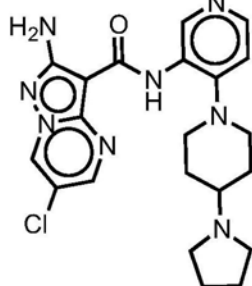
I-N-100



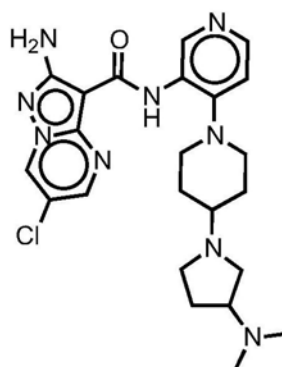
I-N-101



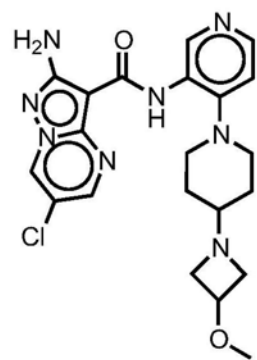
I-N-102



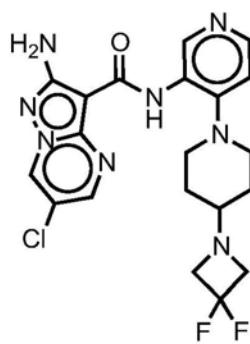
I-N-103



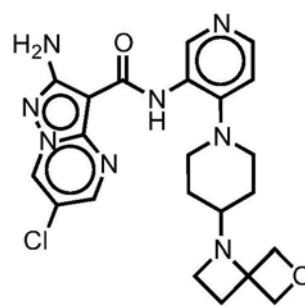
I-N-104



I-N-105

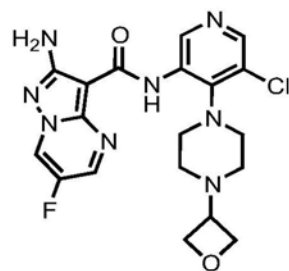


I-N-106

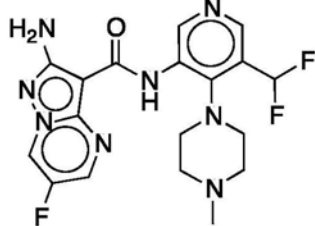


[2704]

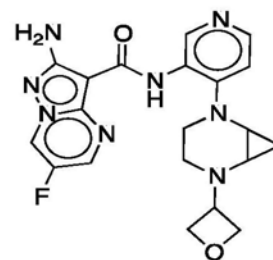
I-N-107



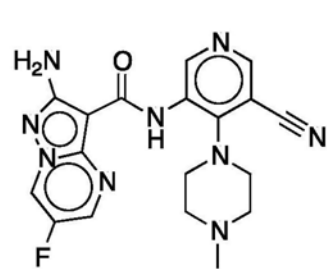
I-N-108



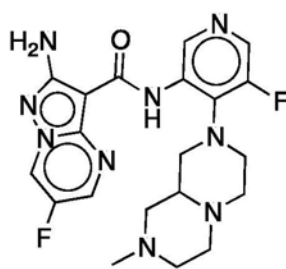
I-N-109



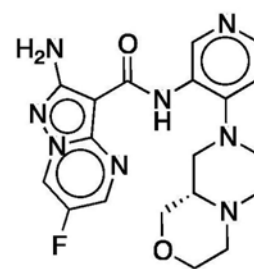
I-N-110



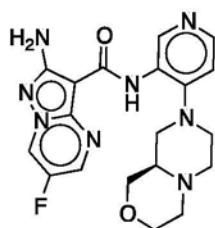
I-N-111



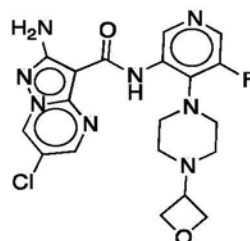
I-N-112



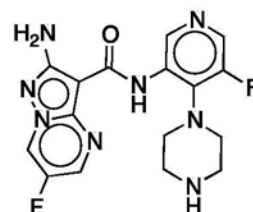
I-N-113



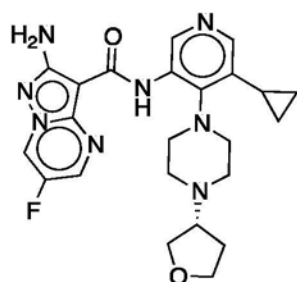
I-N-114



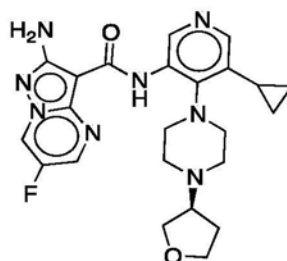
I-N-115



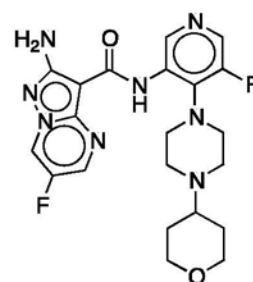
I-N-116



I-N-117

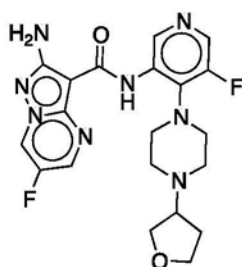


I-N-118

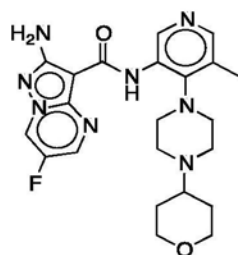


[2705]

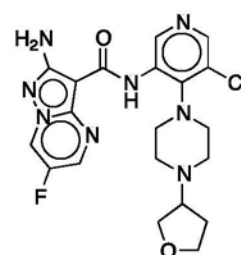
I-N-119



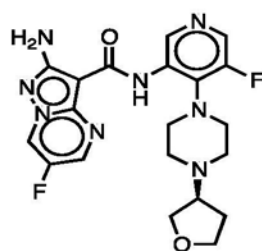
I-N-120



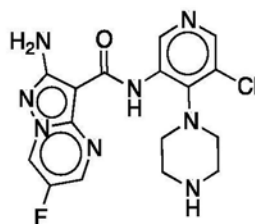
I-N-121



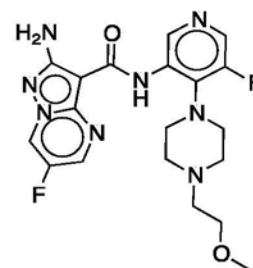
I-N-122



I-N-123



I-N-124



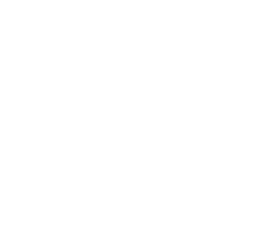
I-N-125

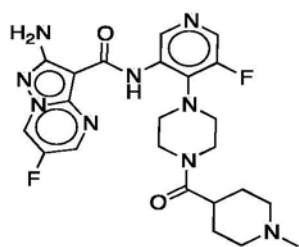


I-N-126

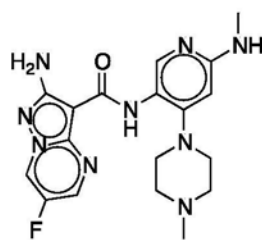


I-N-127

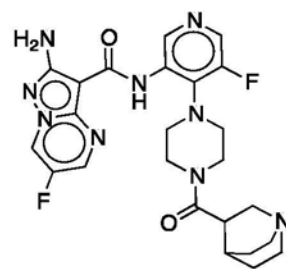




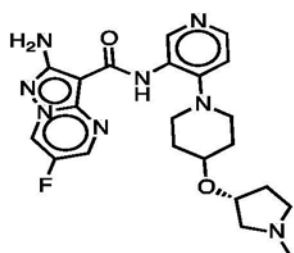
I-N-128



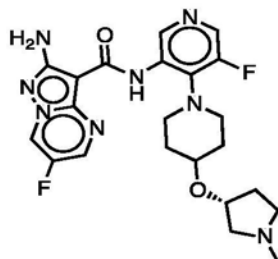
I-N-129



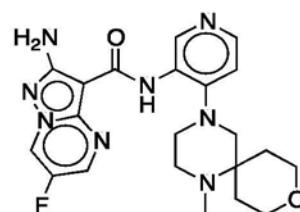
I-N-130



I-N-131

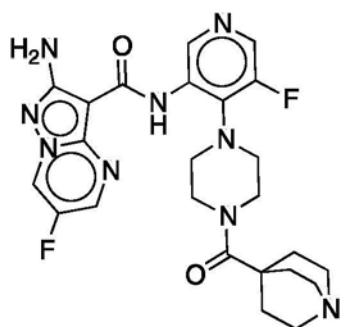


I-N-132

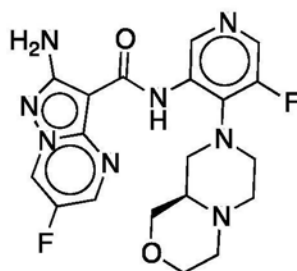


I-N-133

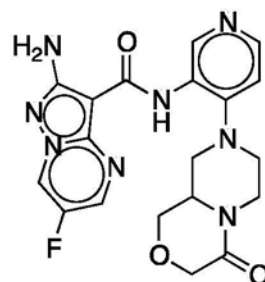
[2706]



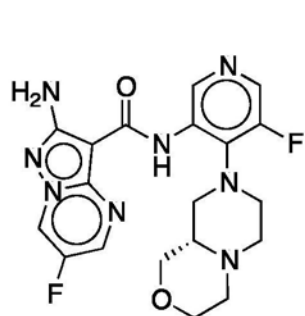
I-N-134



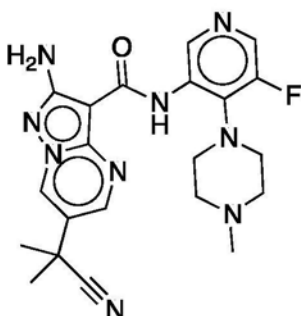
I-N-135



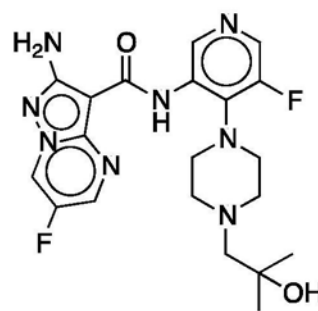
I-N-136



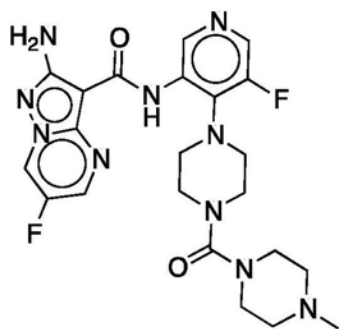
I-N-137



I-N-138



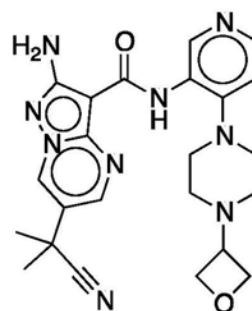
I-N-139



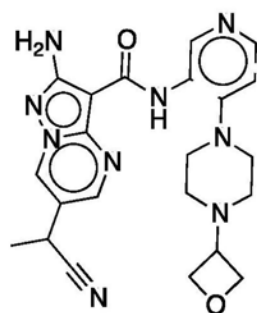
I-N-140



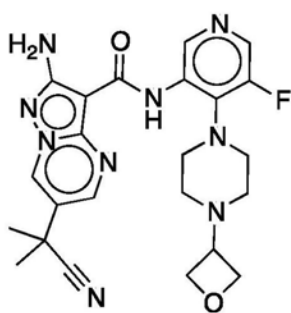
I-N-141



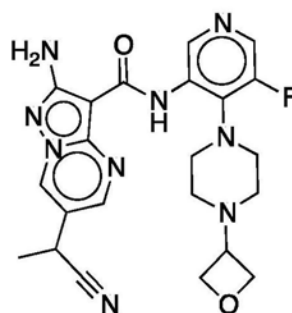
I-N-142



I-N-143

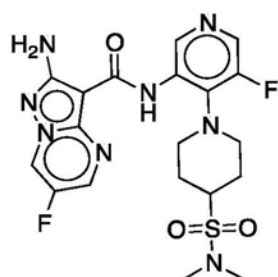


I-N-144

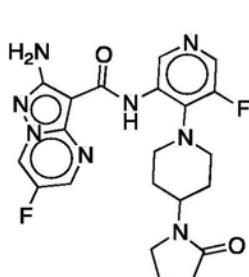


I-N-145

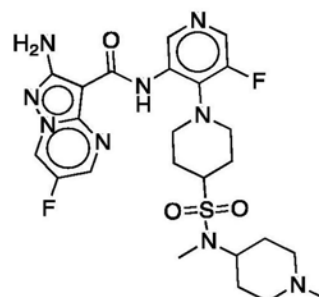
[2707]



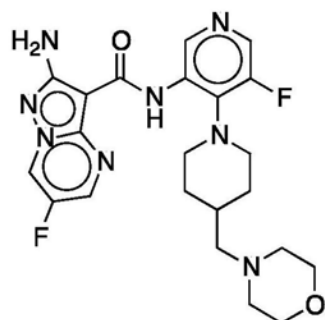
I-N-146



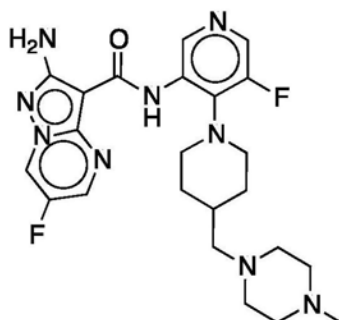
I-N-147



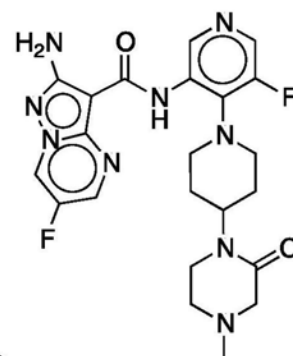
I-N-148



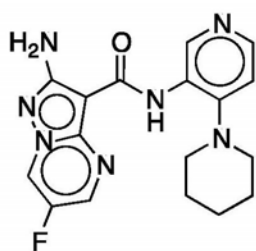
I-N-149



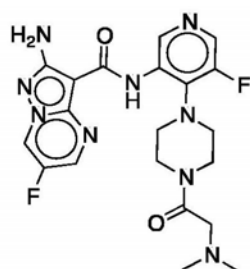
I-N-150



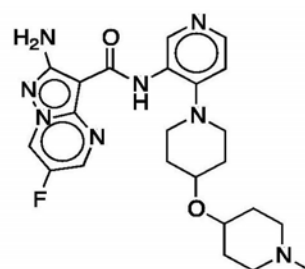
I-N-151



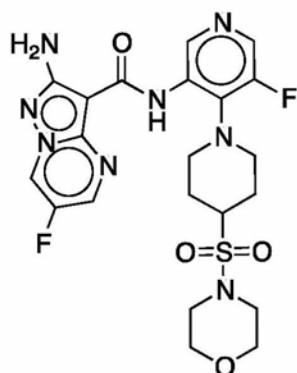
I-N-152



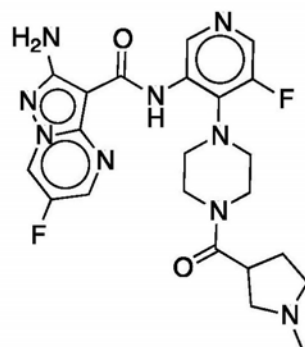
I-N-153



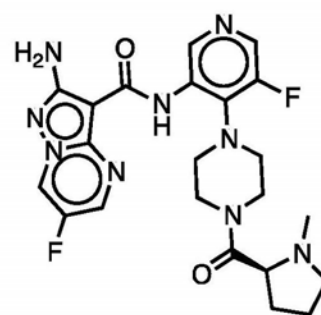
I-N-154



I-N-155

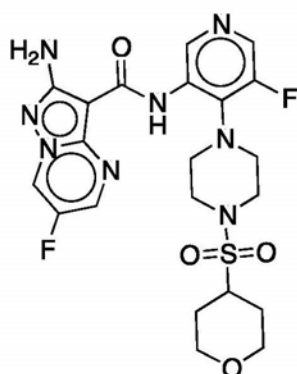


I-N-156

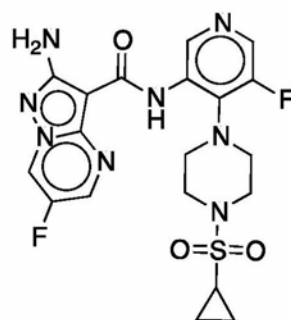


I-N-157

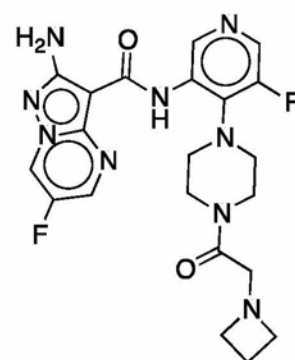
[2708]



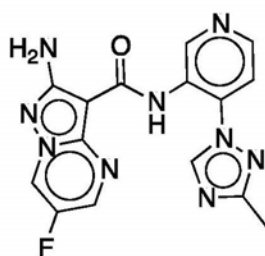
I-N-158



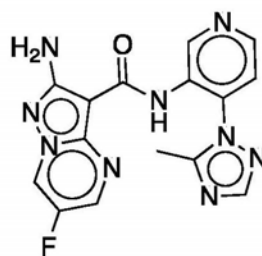
I-N-159



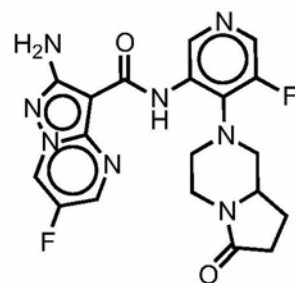
I-N-160



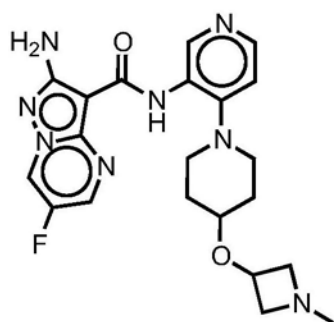
I-N-161



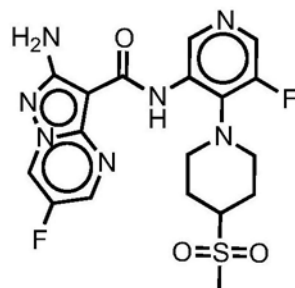
I-N-162



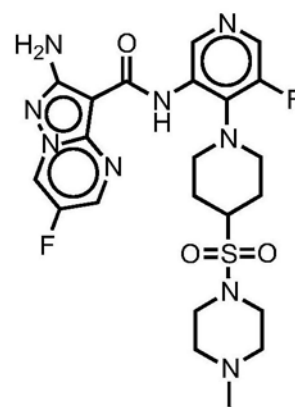
I-N-163



I-N-164

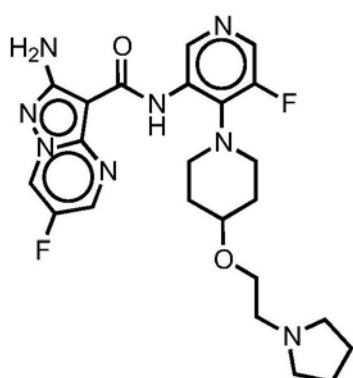


I-N-165

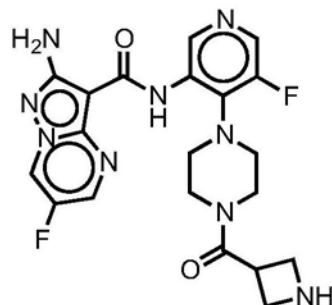


I-N-166

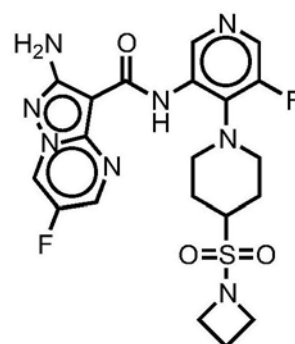
[2709]



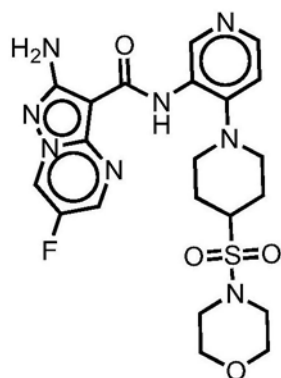
I-N-167



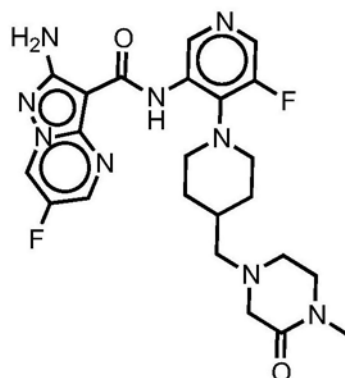
I-N-168



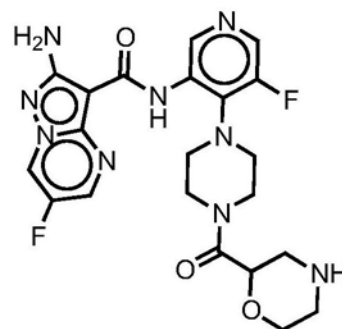
I-N-169



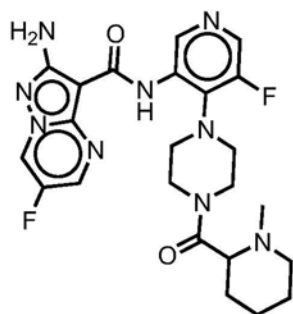
I-N-170



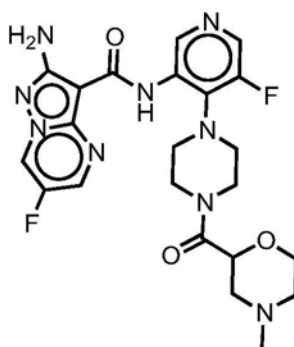
I-N-171



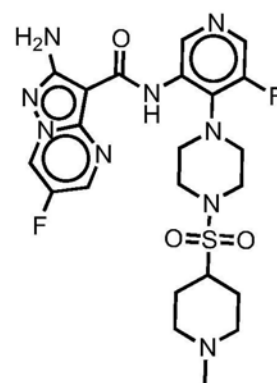
I-N-172



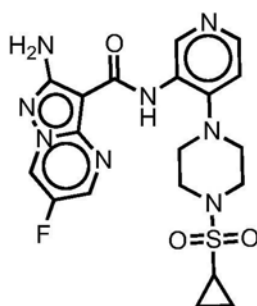
I-N-173



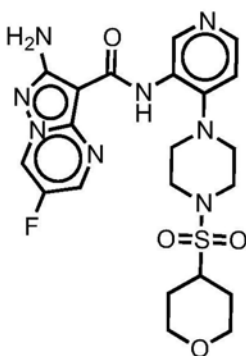
I-N-174



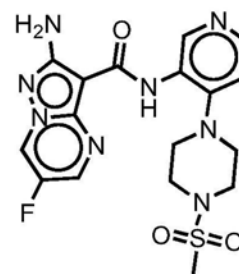
I-N-175



I-N-176

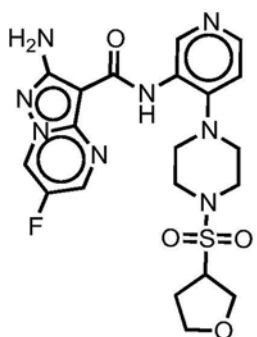


I-N-177

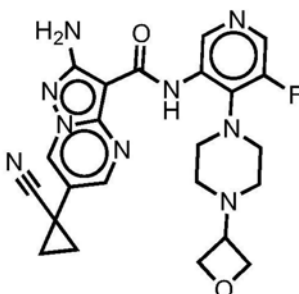


I-N-178

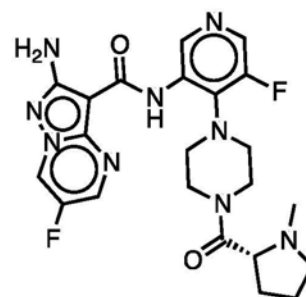
[2710]



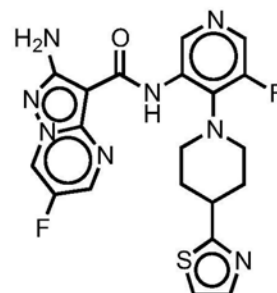
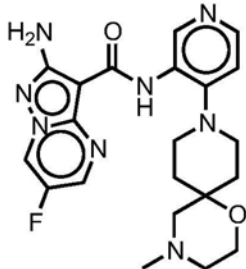
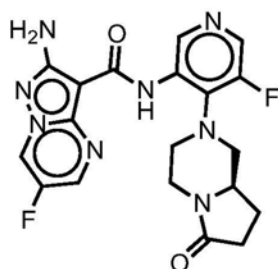
I-N-179



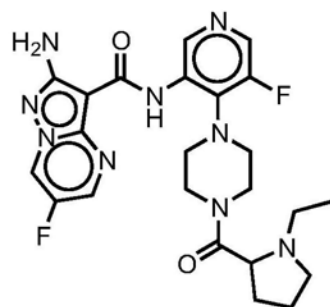
I-N-180



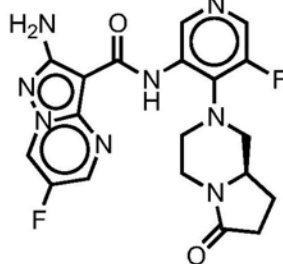
I-N-181



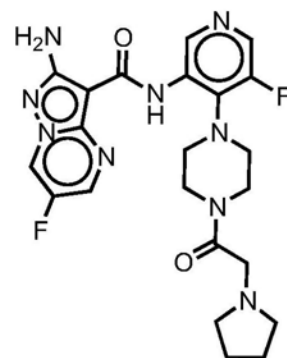
I-N-182



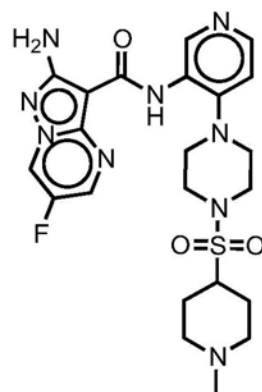
I-N-183



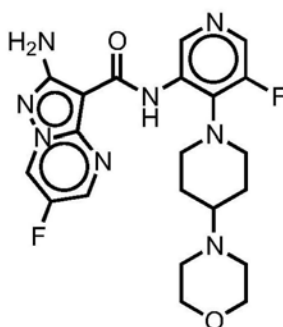
I-N-184



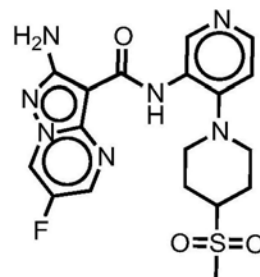
I-N-185



I-N-186

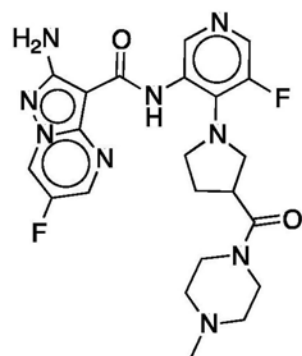


I-N-187

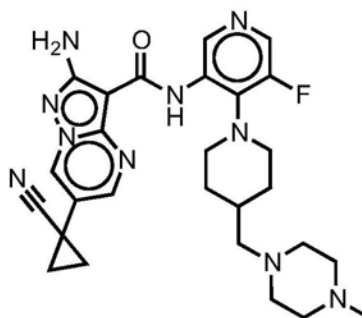


[2711]

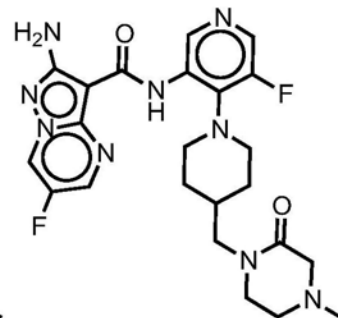
I-N-188



I-N-189



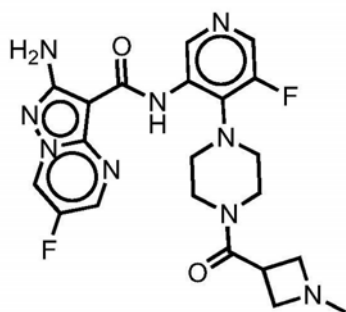
I-N-190



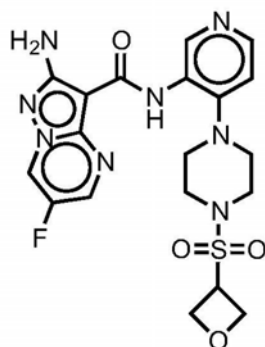
I-N-191

I-N-192

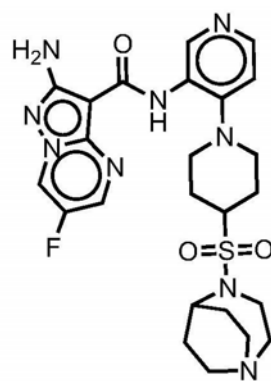
I-N-193



I-N-194

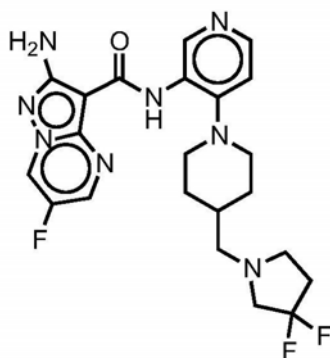


I-N-195

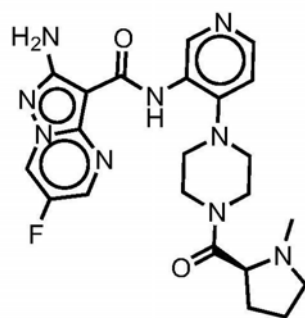


I-N-196

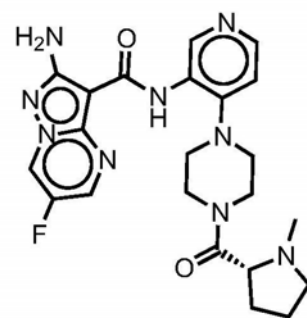
[2712]



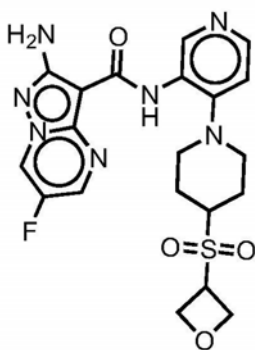
I-N-197



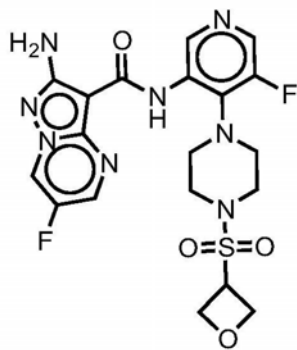
I-N-198



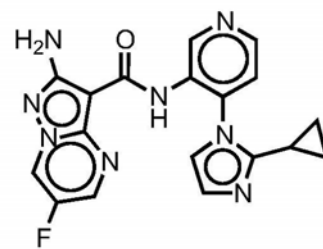
I-N-199



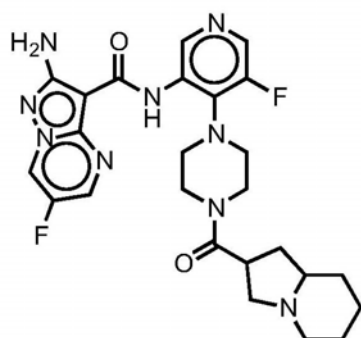
I-N-200



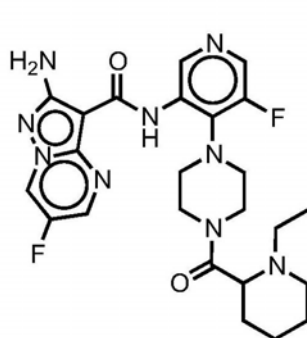
I-N-201



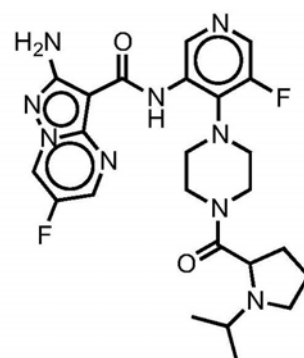
I-N-202



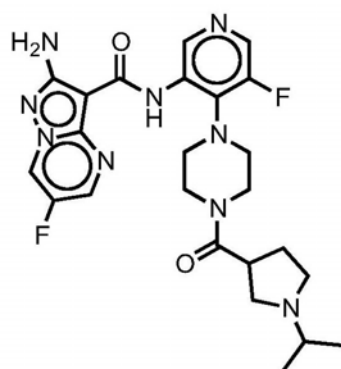
I-N-203



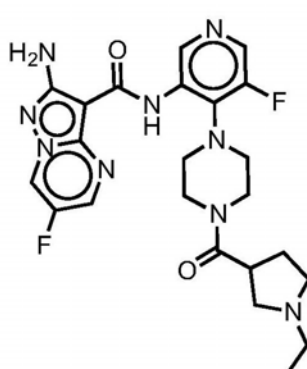
I-N-204



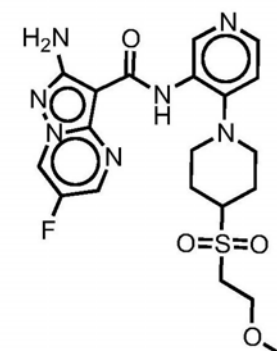
I-N-205



I-N-206

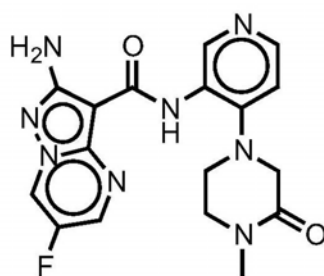


I-N-207

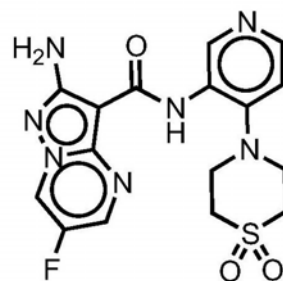


I-N-208

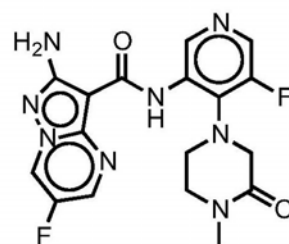
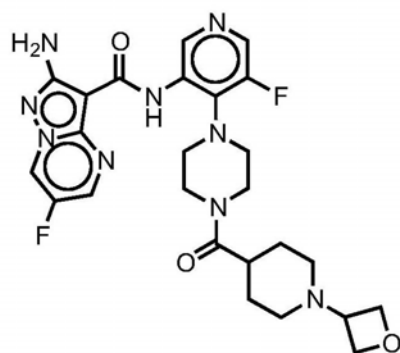
[2713]



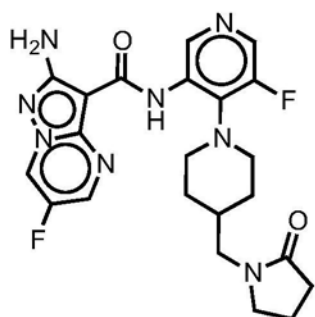
I-N-209



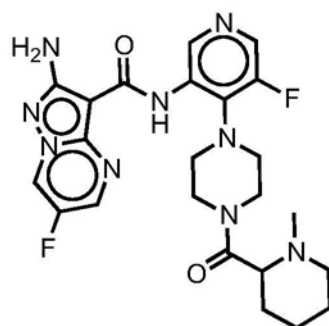
I-N-210



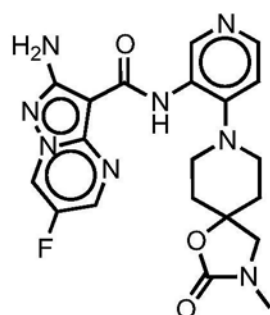
I-N-211



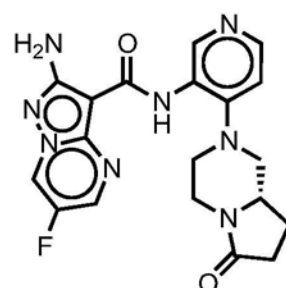
I-N-212



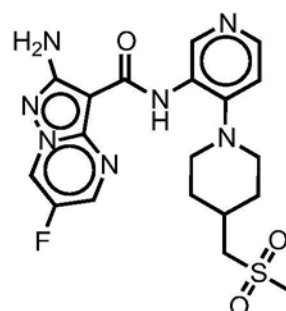
I-N-213



I-N-214

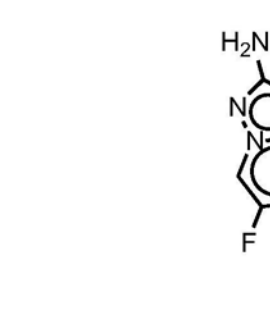


I-N-215

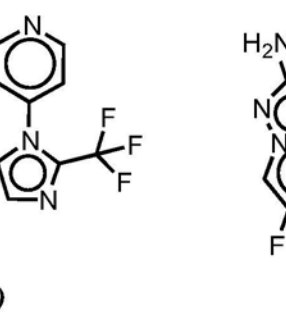


[2714]

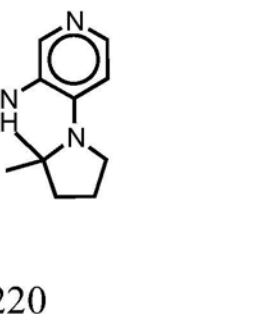
I-N-216



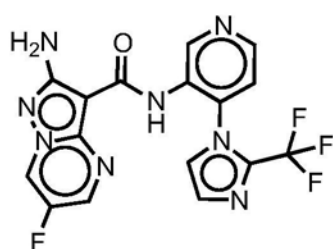
I-N-217



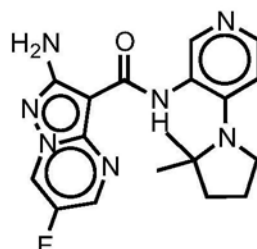
I-N-218



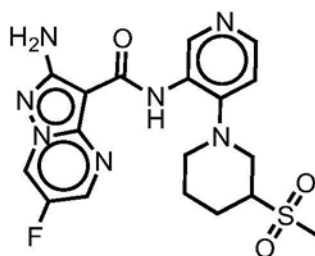
I-N-219



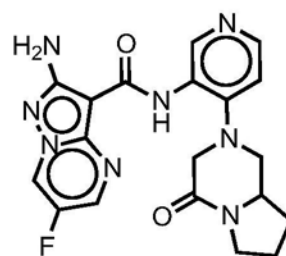
I-N-220



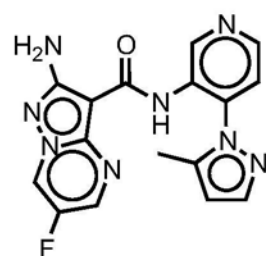
I-N-221

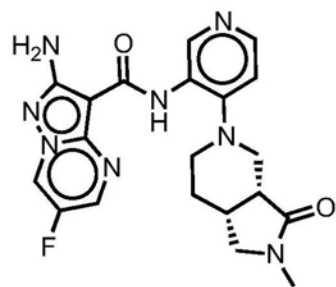


I-N-222

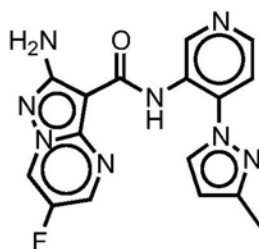


I-N-223

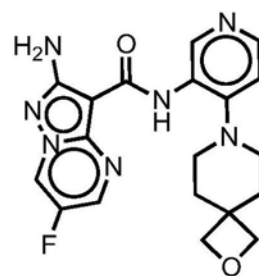




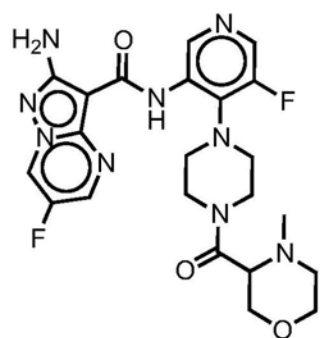
I-N-224



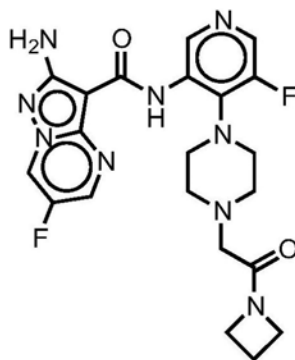
I-N-225



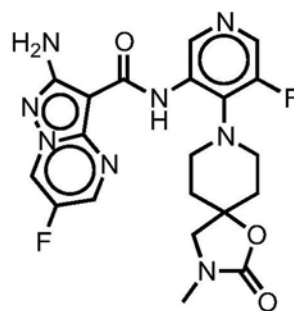
I-N-226



I-N-227

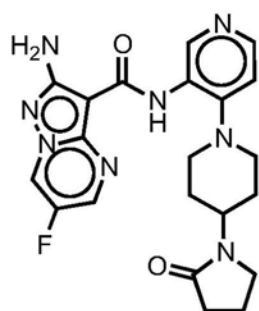


I-N-228

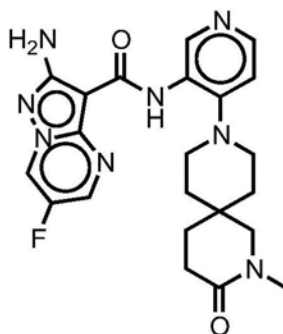


I-N-229

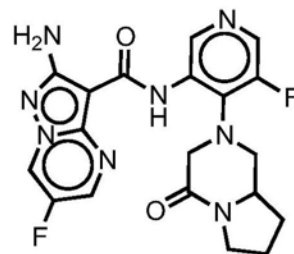
[2715]



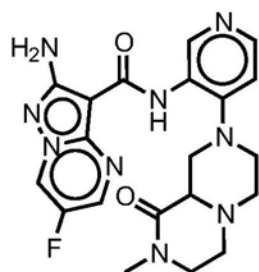
I-N-230



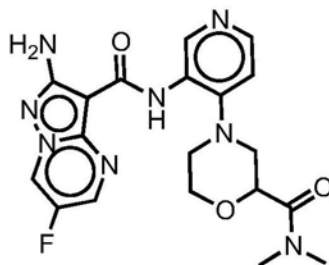
I-N-231



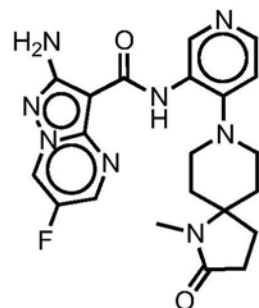
I-N-232



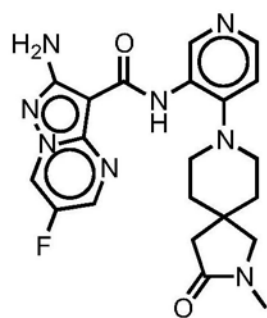
I-N-233



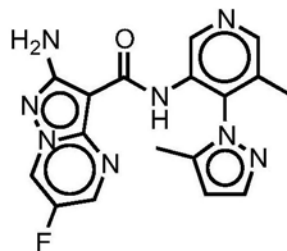
I-N-234



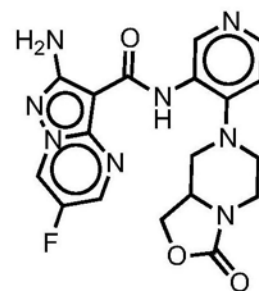
I-N-235



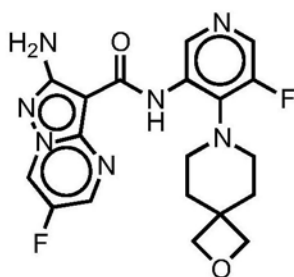
I-N-236



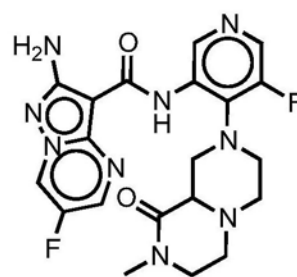
I-N-237



I-N-238

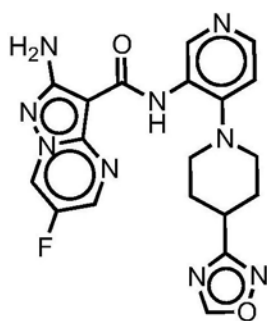


I-N-239

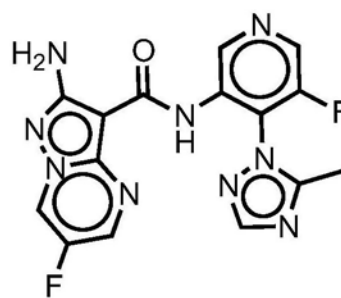


I-N-240

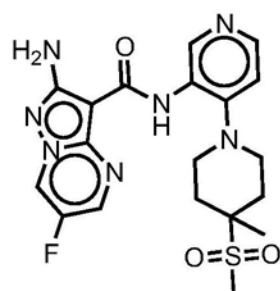
[2716]



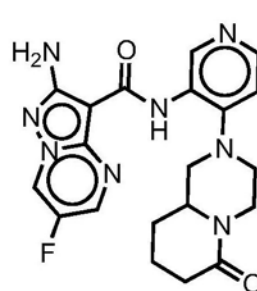
I-N-241



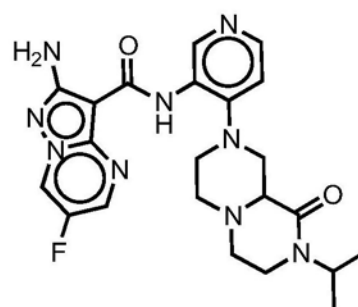
I-N-242



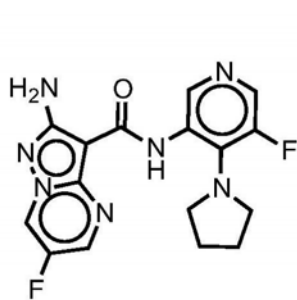
I-N-243



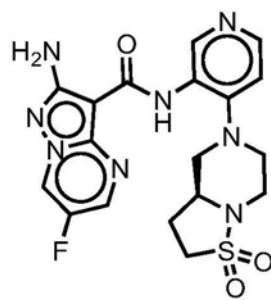
I-N-244



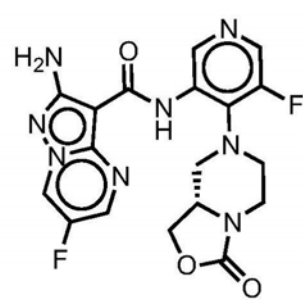
I-N-245



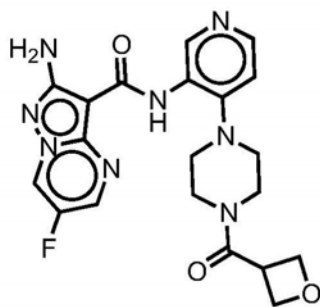
I-N-246



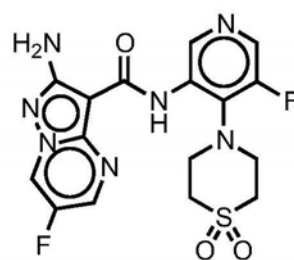
I-N-247



I-N-248

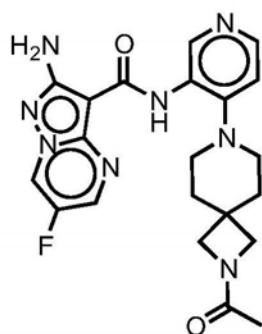


I-N-249

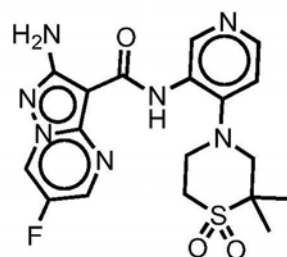


I-N-250

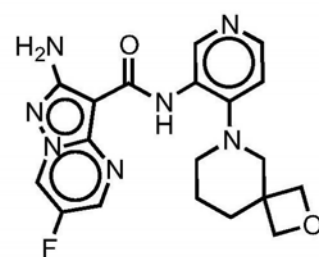
[2717]



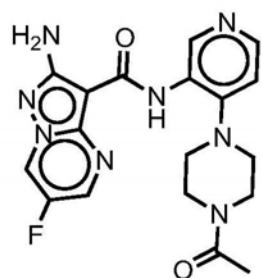
I-N-251



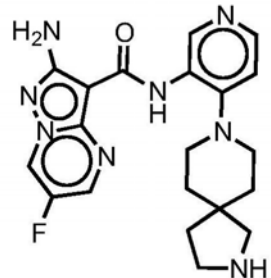
I-N-252



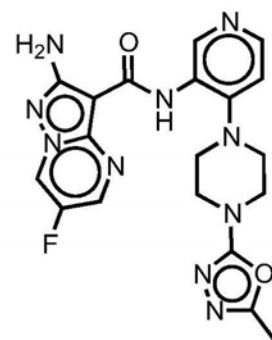
I-N-253



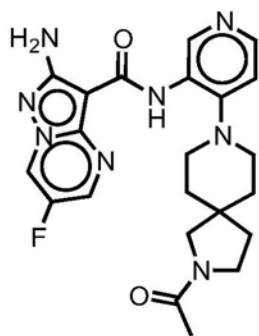
I-N-254



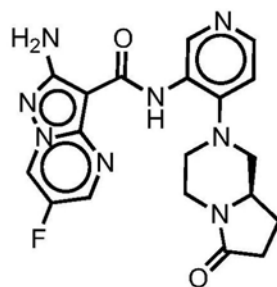
I-N-255



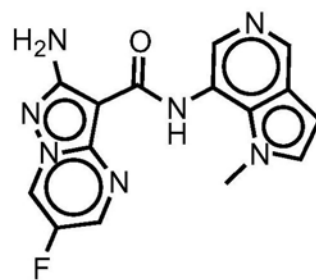
I-N-256



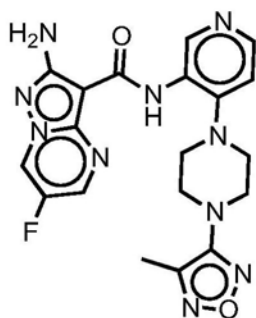
I-N-257



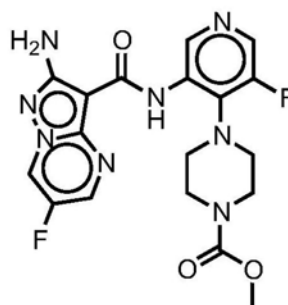
I-N-258



I-N-259

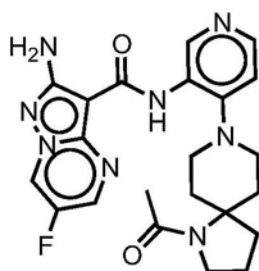


I-N-260

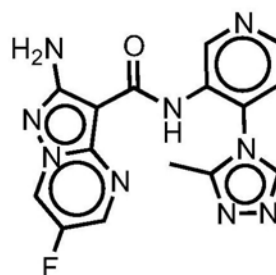


I-N-261

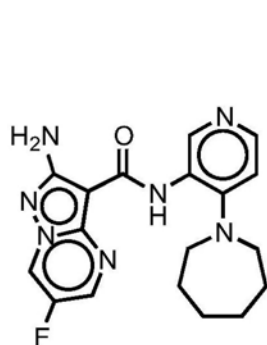
[2718]



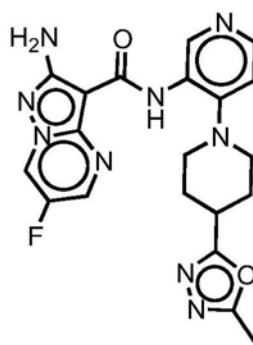
I-N-262



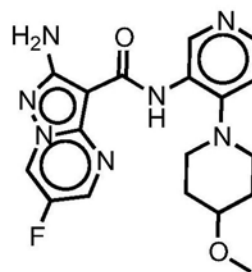
I-N-263



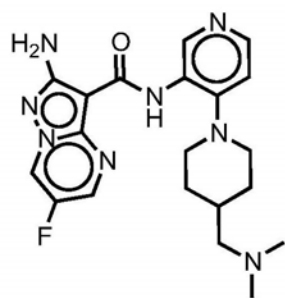
I-N-264



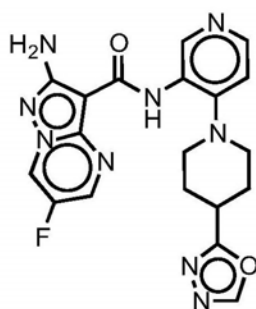
I-N-265



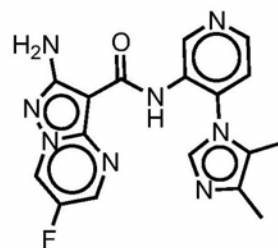
I-N-266



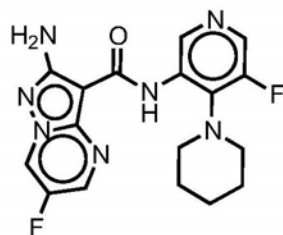
I-N-267



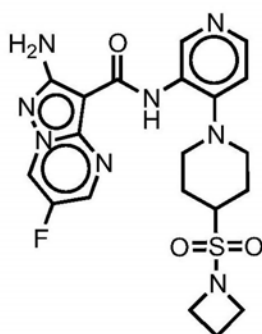
I-N-268



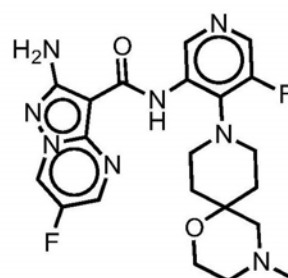
I-N-269



I-N-270

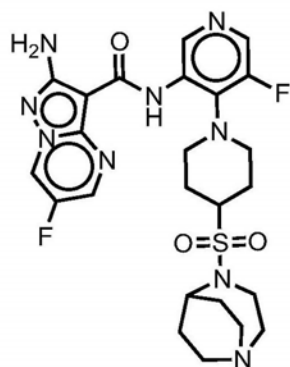


I-N-271

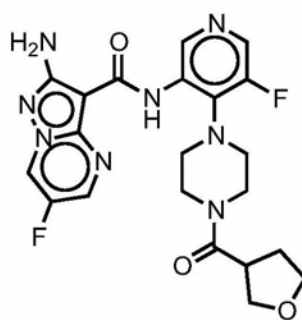


I-N-272

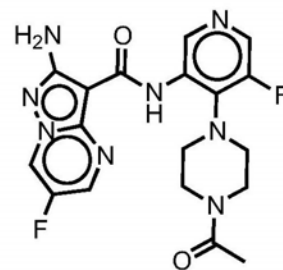
[2719]



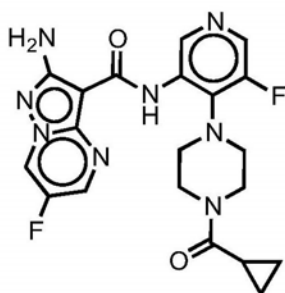
I-N-273



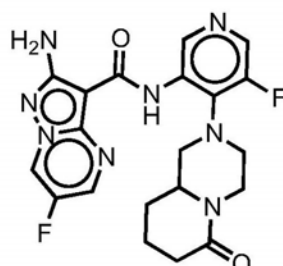
I-N-274



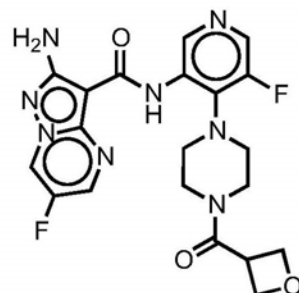
I-N-275



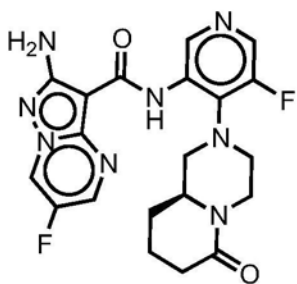
I-N-276



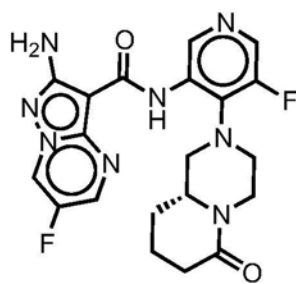
I-N-277



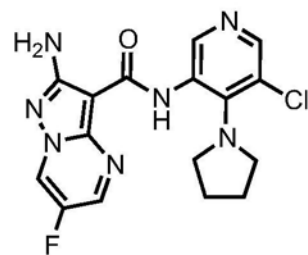
I-N-278



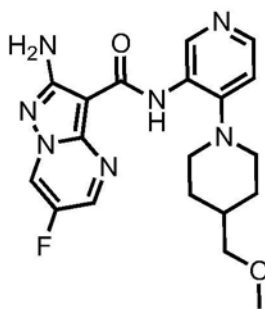
I-N-279



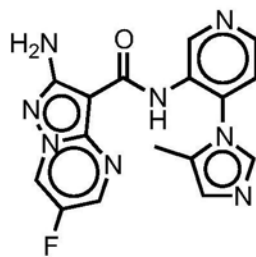
I-N-280



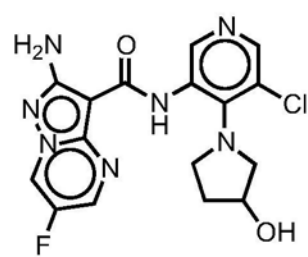
I-N-281



I-N-282

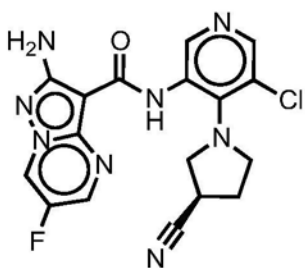


I-N-283

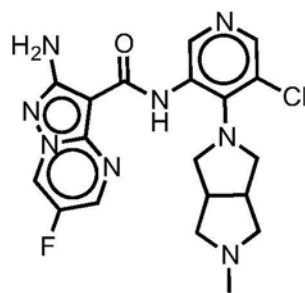


I-N-284

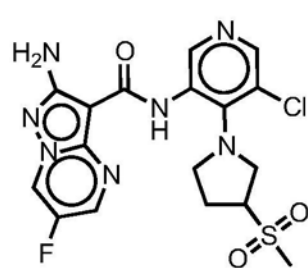
[2720]



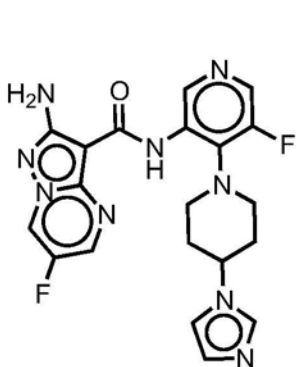
I-N-285



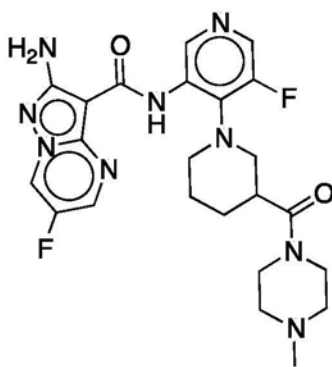
I-N-286



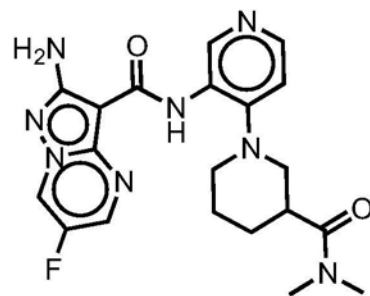
I-N-287



I-N-288

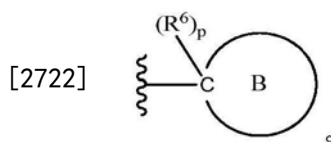


I-N-289



I-N-290.

[2721] 112. 项目34的化合物, 其中R⁴是:



[2723] 113. 项目112的化合物, 其中p是1。

[2724] 114. 项目113的化合物, 其中环B是具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元脂环族环或杂环。

[2725] 115. 项目114的化合物, 其中环B独立地选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂庚环基、吡唑烷基、异噁唑烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-噁嗪烷基、1,3-噻嗪烷基、二氢吡啶基、二氢咪唑基、1,3-四氢嘧啶基、二氢嘧啶基、1,4-二氮杂庚环基、1,4-氧杂氮杂庚环基、1,4-硫杂氮杂庚环基、1,2,3,6-四氢吡啶和氮杂环丁烷基。

[2726] 116. 项目115的化合物, 其中环B是哌啶基。

[2727] 117. 项目112-116任一项的化合物, 其中 J^Q 是-C(0)-或 C_{1-4} 烷基。

[2728] 118. 项目112-116任一项的化合物, 其中 J^Q 是 Q^2 。

[2729] 119. 项目118的化合物, 其中 Q^2 独立地选自氧杂环丁烷基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、环丙基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、环丁基、硫代吗啉基或吗啉基。

[2730] 120. 项目119的化合物, 其中 Q^2 是氧杂环丁烷基。

[2731] 121. 项目112的化合物, 其中p是0。

[2732] 122. 项目121的化合物, 其中环B独立地选自苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、四氢吡啶基、哒嗪基或吡唑基。

[2733] 123. 项目122的化合物, 其中环B独立地选自苯基或吡啶基。

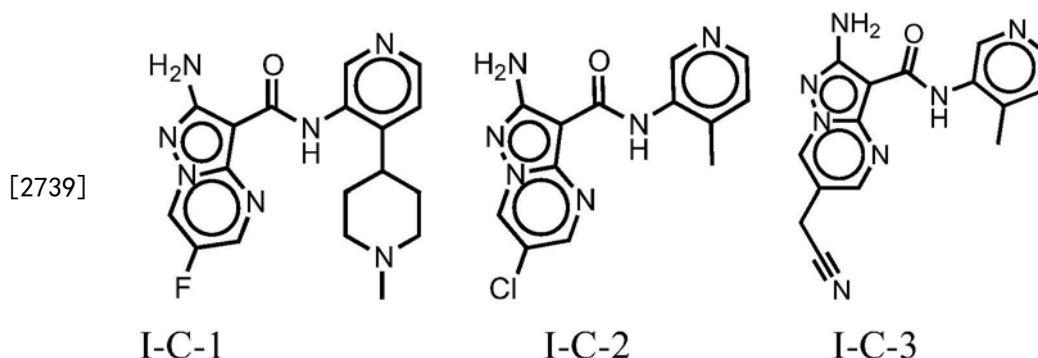
[2734] 124. 项目34的化合物, 其中 R^4 是 $-CH_2-R^7$ 。

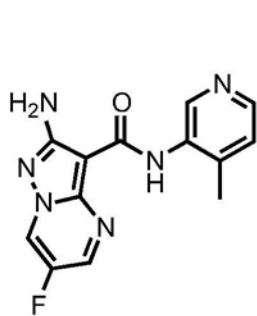
[2735] 125. 项目124的化合物, 其中 R^7 是H。

[2736] 126. 项目22-29任一项的化合物, 其中 R^3 和 R^4 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧的杂原子的5-6元非芳族环。

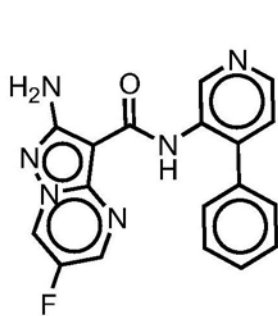
[2737] 127. 项目124的化合物, 其中 J^Z 独立地选自 $\rightarrow O$ 或 C_{1-4} 烷基。

[2738] 128. 项目112-127任一项的化合物, 其独立地选自:

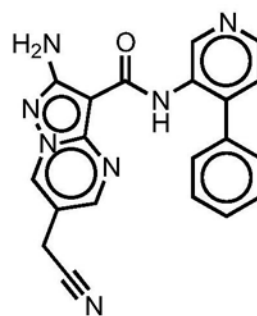




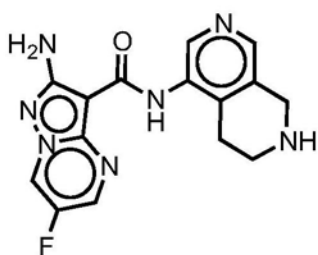
I-C-4



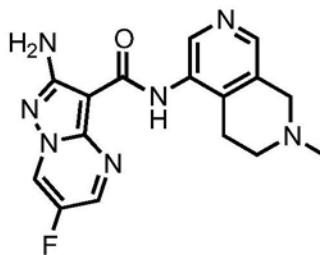
I-C-5



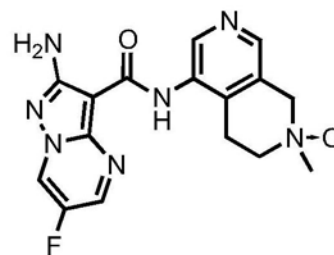
I-C-6



I-C-7

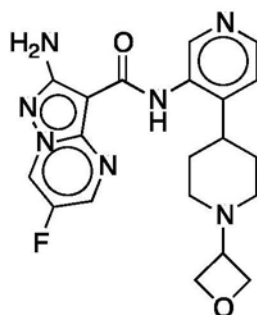


I-C-8

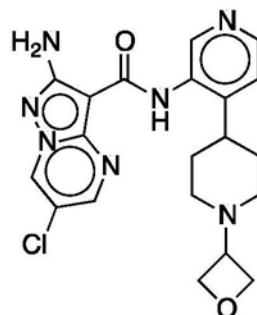


I-C-9

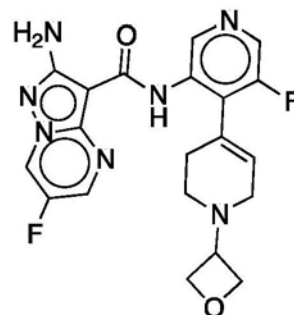
[2740]



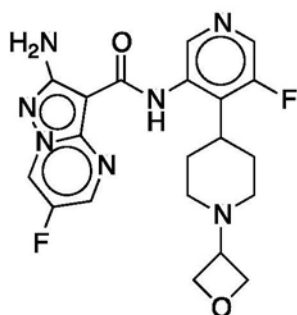
I-C-10



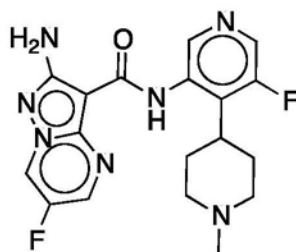
I-C-11



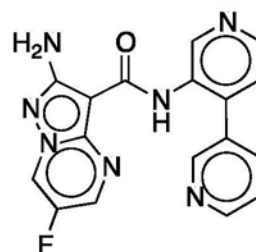
I-C-12



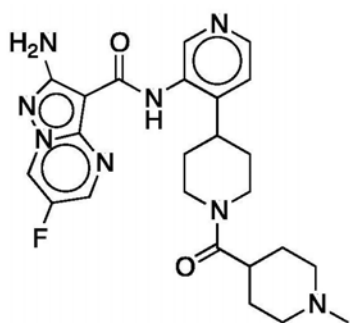
I-C-13



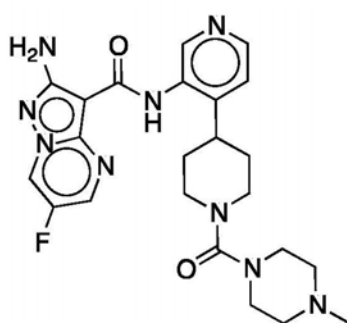
I-C-14



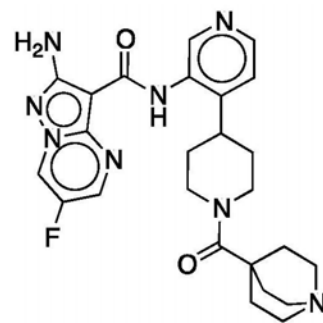
I-C-15



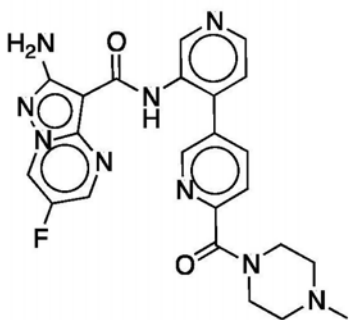
I-C-16



I-C-17



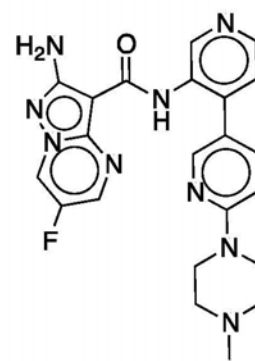
I-C-18



I-C-19

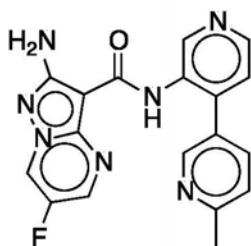


I-C-20

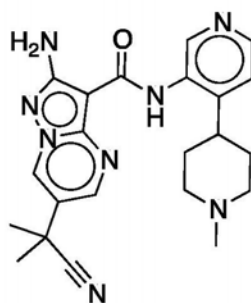


I-C-21

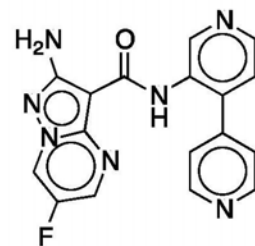
[2741]



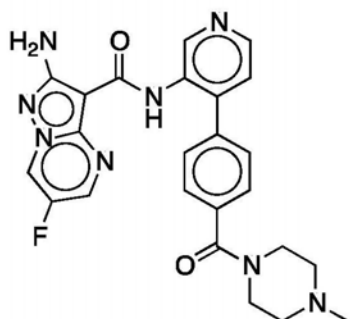
I-C-22



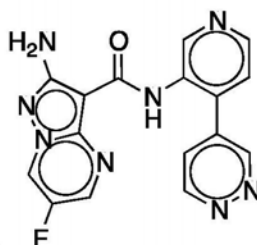
I-C-23



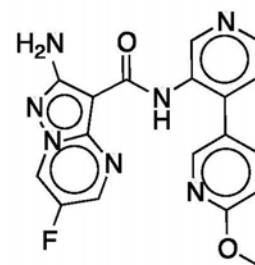
I-C-24



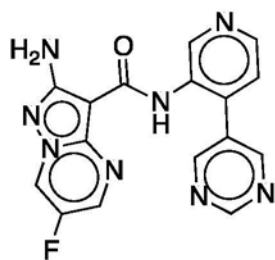
I-C-25



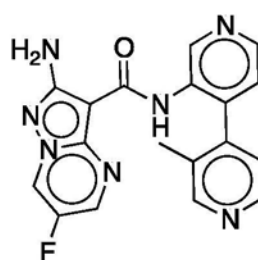
I-C-26



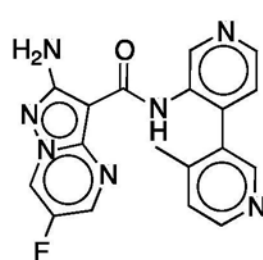
I-C-27



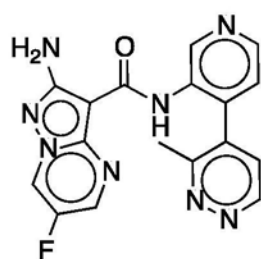
I-C-28



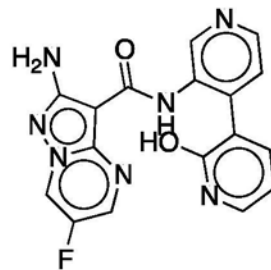
I-C-29



I-C-30



I-C-31

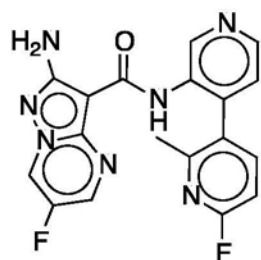


I-C-32

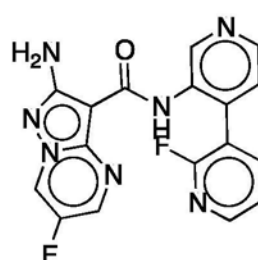


I-C-33

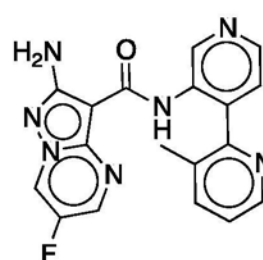
[2742]



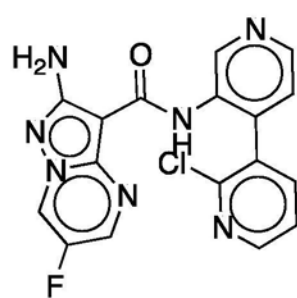
I-C-34



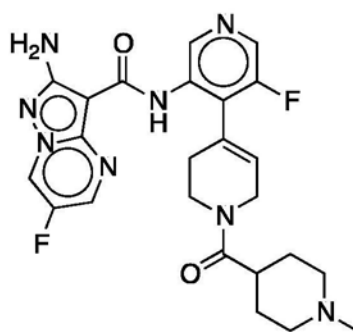
I-C-35



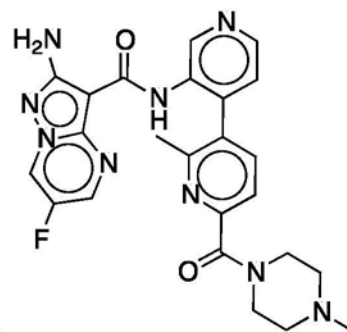
I-C-36



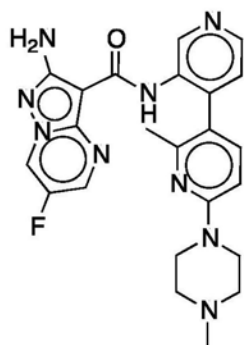
I-C-37



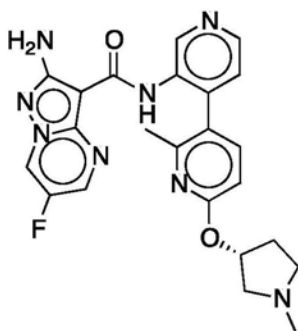
I-C-38



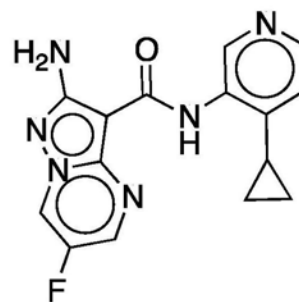
I-C-39



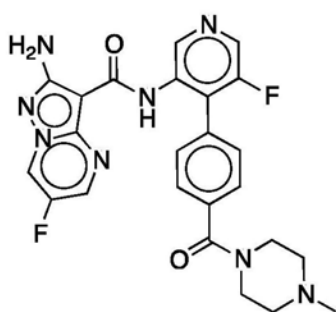
I-C-40



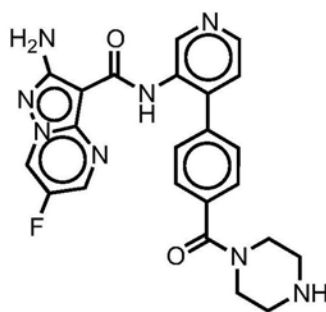
I-C-41



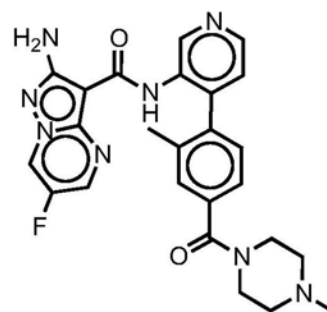
I-C-42



I-C-43

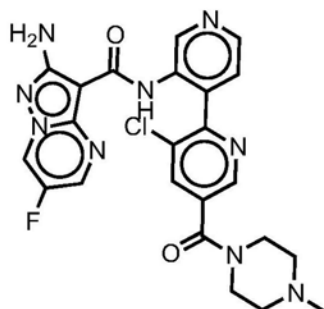


I-C-44

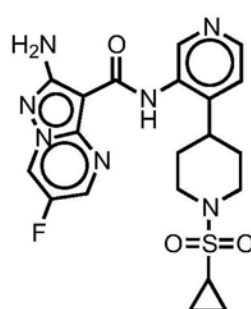


I-C-45

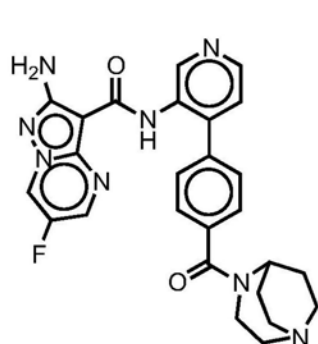
[2743]



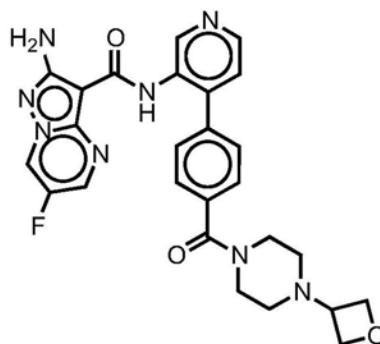
I-C-46



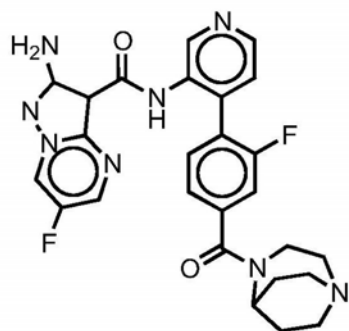
I-C-47



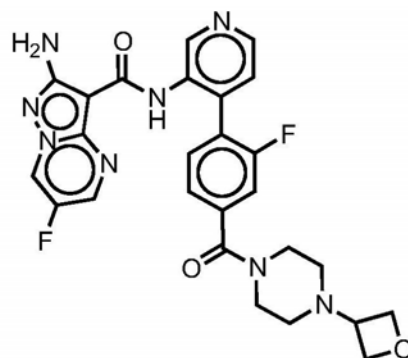
I-C-48



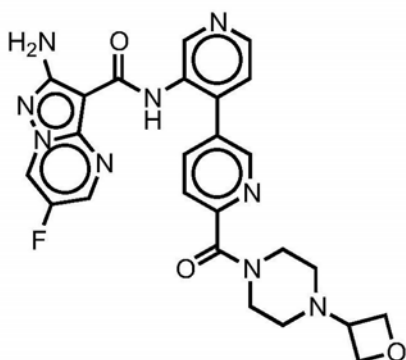
I-C-49



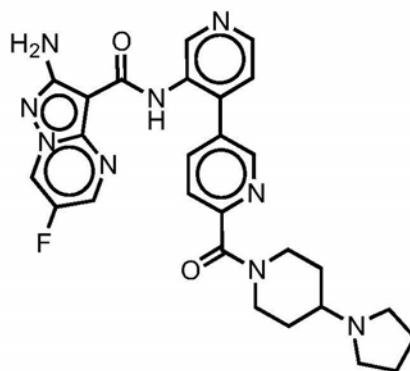
I-C-50



I-C-51

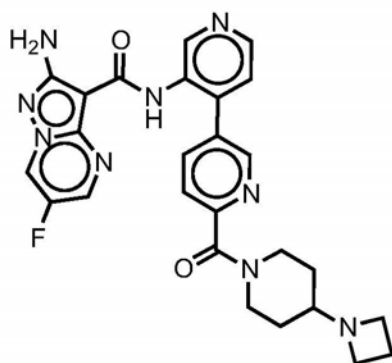


I-C-52

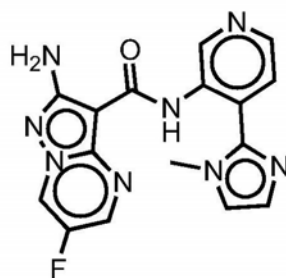


I-C-53

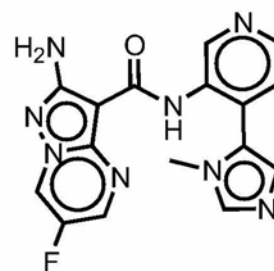
[2744]



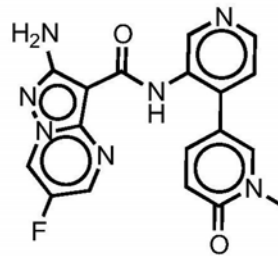
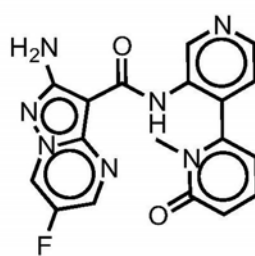
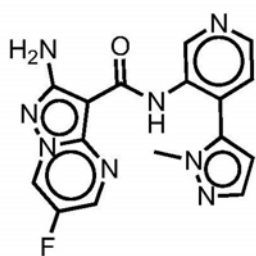
I-C-54



I-C-55



I-C-56



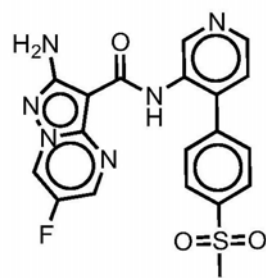
I-C-57

I-C-58

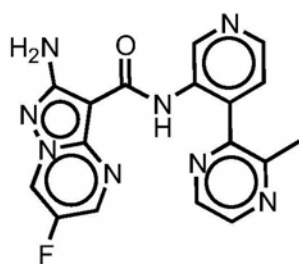
I-C-59



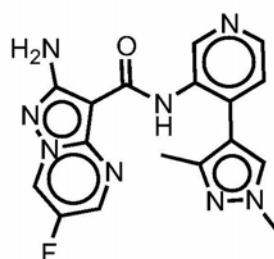
I-C-60



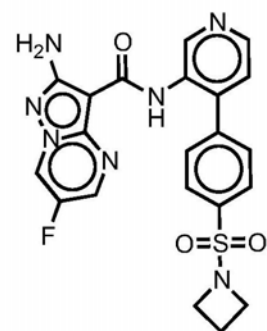
I-C-61



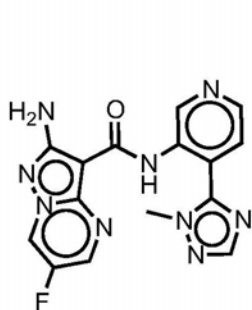
[2745] I-C-62



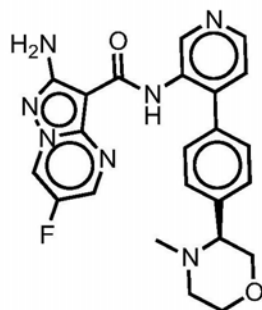
I-C-63



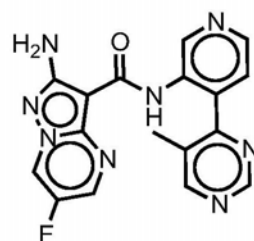
I-C-64



I-C-65



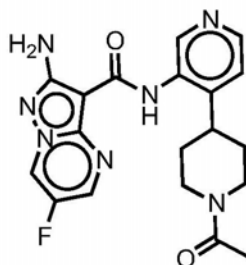
I-C-66



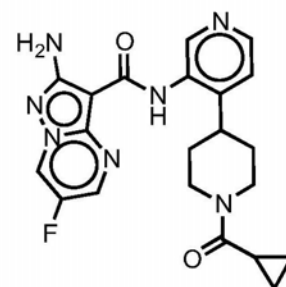
I-C-67



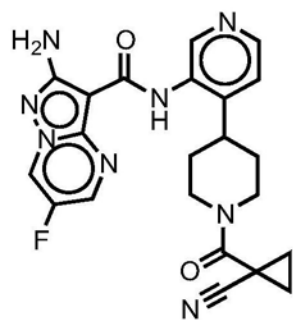
I-C-68



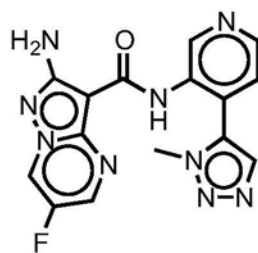
I-C-69



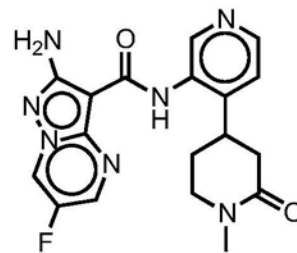
I-C-70



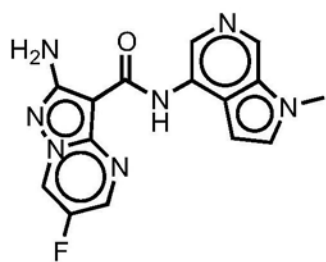
I-C-71



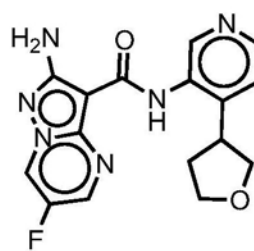
I-C-72



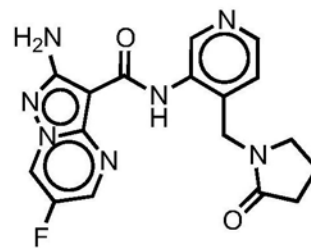
I-C-73



I-C-74

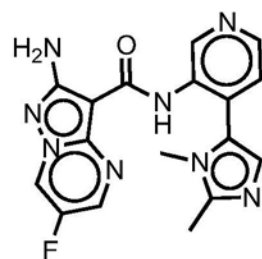


I-C-75

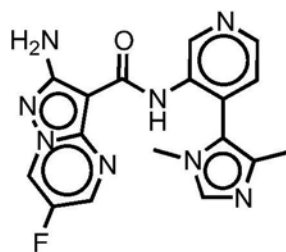


I-C-76

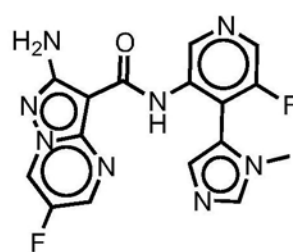
[2746]



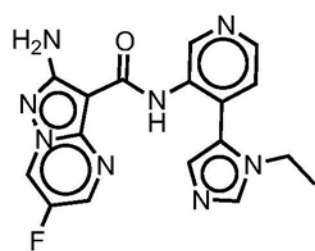
I-C-77



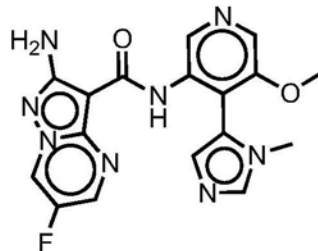
I-C-78



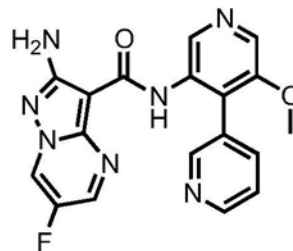
I-C-79



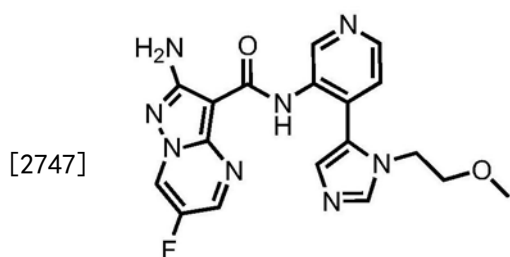
I-C-80



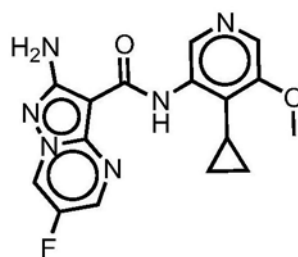
I-C-81



I-C-82

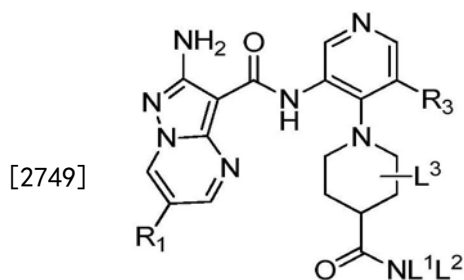


I-C-83



I-C-84。

[2748] 129. 具有式I-B的化合物:



I-B

[2750] 或其药学上可接受的盐或前药,其中:

[2751] R^1 独立地选自氟、氯或 $-C(J^1)_2CN$;

[2752] J^1 独立地选自H或 C_{1-2} 烷基;或

[2753] 2次出现的 J^1 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的3-4元碳环;

[2754] R^3 独立地选自H;氯;氟;任选地被1-3次出现的卤素的取代 C_{1-4} 烷基; C_{3-4} 环烷基; $-CN$;或 C_{1-3} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n$ 替代;

[2755] L^1 是H;具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元芳族或非芳族环;或 C_{1-6} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n$ 替代; L^1 各自任选地被 C_{1-4} 脂族基团; $-CN$;卤素; $-OH$;或具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元非芳族环取代;

[2756] L^2 是H;具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元芳族或非芳族环;或 C_{1-6} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n$ 替代; L^2 各自任选地被 C_{1-4} 脂族基团; $-CN$;卤素; $-OH$;或具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元非芳族环取代;或

[2757] L^1 和 L^2 与它们所连接的氮一起形成环D;环D任选地被0-5次出现的 J^6 取代;

[2758] 环D独立地选自具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元杂环;或具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和或部分不饱和双环;

[2759] J^6 独立地选自卤素; $-N(R^o)_2$;3-6元碳环基;具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元杂环基;或 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 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n$ 替代; J^6 各自任选地被0-2次出现的 J^k 取代。

[2760] 同一原子上的2次出现的 J^6 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元环;

[2761] 2次出现的 J^6 与环D一起形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系;

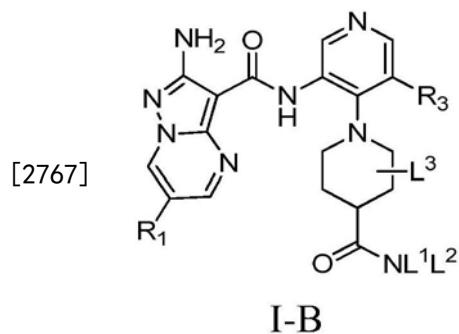
[2762] J^k 是具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元芳族或非芳族环；

[2763] L^3 独立地选自H；氯；氟；任选地被1-3次出现的卤素取代的 C_{1-4} 烷基；-CN；或 C_{1-3} 脂族链，其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O) $_n$ 替代；

[2764] n 是0、1或2；且

[2765] R和 R° 是H或 C_{1-4} 烷基。

[2766] 130. 具有式I-B的化合物：



[2768] 或其药学上可接受的盐或前药，其中：

[2769] R^1 独立地选自氟、氯或-C(J^1) $_2$ CN；

[2770] J^1 独立地选自H或 C_{1-2} 烷基；或

[2771] 2次出现的 J^1 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的3-4元碳环；

[2772] R^3 独立地选自H；氯；氟；任选地被1-3次出现的卤素取代的 C_{1-4} 烷基； C_{3-4} 环烷基；-CN；或 C_{1-3} 脂族链，其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O) $_n$ 替代；

[2773] L^1 是H；具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元芳族或非芳族环；或 C_{1-6} 脂族链，其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O) $_n$ 替代； L^1 各自任选地被 C_{1-4} 脂族基团；-CN；卤素；-OH；或具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元非芳族环取代；

[2774] L^2 是H；具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元芳族或非芳族环；或 C_{1-6} 脂族链，其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O) $_n$ 替代； L^2 各自任选地被 C_{1-4} 脂族基团；-CN；卤素；-OH；或具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元非芳族环取代；或

[2775] L^1 和 L^2 与它们所连接的氮一起形成环D；环D任选地被0-5次出现的 J^6 取代；

[2776] L^3 是H； C_{1-3} 脂族基团；或CN；

[2777] 环D独立地选自具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元杂环；或具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和或部分不饱和双环；

[2778] J^6 独立地选自卤素；-CN；-N(R°) $_2$ ； $\rightarrow O$ ；3-6元碳环基；具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元杂环基；或 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-、-C(O)-或-S(O) $_n$ 替代； J^6 各自任选地被0-2次出现的 J^k 取代。

[2779] 同一原子上的2次出现的 J^6 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元环；

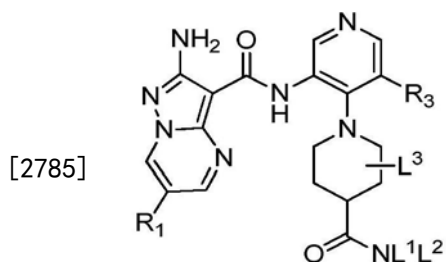
[2780] 2次出现的 J^6 与环D一起形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系；

[2781] J^k 是具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元芳族或非芳族环；

[2782] n是0、1或2；且

[2783] R和R°是H或C₁₋₄烷基。

[2784] 131. 具有式I-B的化合物：



I-B

[2786] 或其药学上可接受的盐或前药，其中：

[2787] R¹独立地选自氟、氯或-C(J¹)₂CN；

[2788] J¹独立地选自H或C₁₋₂烷基；或

[2789] 2次出现的J¹与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的3-4元碳环；

[2790] R³独立地选自H；氯；氟；任选地被1-3次出现的卤素取代的C₁₋₄烷基；C₃₋₄环烷基；-CN；或C₁₋₃脂族链，其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n替代；

[2791] L¹是H；具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元芳族或非芳族环；或C₁₋₆脂族链，其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n替代；L¹各自任选地被C₁₋₄脂族基团；-CN；卤素；-OH；或具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元非芳族环取代；

[2792] L²是H；具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元芳族或非芳族环；或C₁₋₆脂族链，其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被-O-、-NR-、-C(O)-或-S(O)_n替代；L²各自任选地被C₁₋₄脂族基团；-CN；卤素；-OH；或具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元非芳族环取代；或

[2793] L¹和L²与它们所连接的氮一起形成环D；环D任选地被0-5次出现的J^G取代；

[2794] 环D独立地选自具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元杂环；或具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和或部分不饱和双环；

[2795] J^G独立地选自卤素；-CN；-N(R°)₂；3-6元碳环基；具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元杂环基；或C₁₋₄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-、-C(O)-或-S(O)_n替代；J^G各自任选地被0-2次出现的J^K取代。

[2796] 同一原子上的2次出现的J^G与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元环；

[2797] 2次出现的J^G与环D一起形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系；

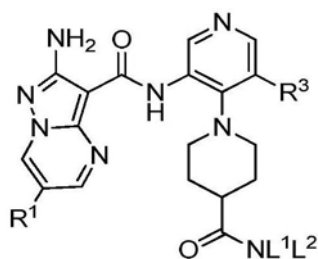
[2798] J^K是具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元芳族或非芳族环；

[2799] n是0、1或2；且

[2800] R和R°是H或C₁₋₄烷基。

[2801] 132. 式I-B的化合物：

[2802]



I-B

[2803] 或其药学上可接受的盐或前药,其中:

[2804] R^1 独立地选自氟、氯或 $-C(J^1)_2CN$;

[2805] J^1 独立地选自H或 C_{1-2} 烷基;或

[2806] 2次出现的 J^1 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的3-4元碳环;

[2807] R^3 独立地选自H;氯;氟;任选地被1-3次出现的卤素取代的 C_{1-4} 烷基; C_{3-4} 环烷基; $-CN$;或 C_{1-3} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n$ 替代;

[2808] L^1 是H;具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元芳族或非芳族环;或 C_{1-6} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n$ 替代; L^1 各自任选地被 C_{1-4} 脂族基团; $-CN$;卤素; $-OH$;或具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元非芳族环取代;

[2809] L^2 是H;具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元芳族或非芳族环;或 C_{1-6} 脂族链,其中所述脂族链的至多2个亚甲基单元任选地被 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n$ 替代; L^2 各自任选地被 C_{1-4} 脂族基团; $-CN$;卤素; $-OH$;或具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元非芳族环取代;或

[2810] L^1 和 L^2 与它们所连接的氮一起形成环D;环D任选地被0-5次出现的 J^G 取代;

[2811] 环D独立地选自具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元杂环;或具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7-12元完全饱和或部分不饱和双环;

[2812] J^G 独立地选自卤素; $-N(R^\circ)_2$;3-6元碳环基;具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元杂环基;或 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 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_n$ 替代; J^G 各自任选地被0-2次出现的 J^K 取代。

[2813] 同一原子上的2次出现的 J^G 与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元环;

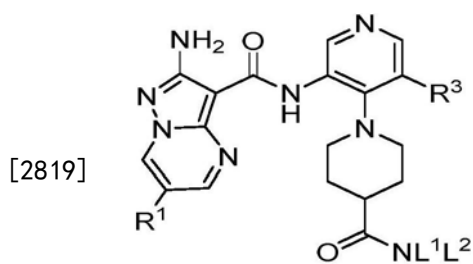
[2814] 2次出现的 J^G 与环D一起形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系;

[2815] J^K 是具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元芳族或非芳族环;

[2816] n 是0、1或2;且

[2817] R 和 R° 是H或 C_{1-4} 烷基。

[2818] 133. 式I-B的化合物:



I-B

[2820] 或其药学上可接受的盐或前药,其中:

[2821] R^1 独立地选自氟、氯或 $-C(J^1)_2CN$;

[2822] J^1 独立地选自H或 C_{1-2} 烷基;或

[2823] 2次出现的 J^1 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的3-4元碳环;

[2824] R^3 独立地选自H;氯;氟;任选地被1-3次出现的卤素取代的 C_{1-4} 烷基; C_{3-4} 环烷基;或-CN;

[2825] L^1 是任选取代的 C_{1-6} 脂族基团;

[2826] L^2 是任选取代的 C_{1-6} 脂族基团;或

[2827] L^1 和 L^2 与它们所连接的氮一起形成环D;环D任选地被0-5次出现的 J^6 取代;

[2828] 环D独立地选自具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-7元杂环;或具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的8-12元完全饱和或部分不饱和双环;

[2829] J^6 独立地选自 C_{1-4} 烷基、 $-N(R^o)_2$ 或3-5元碳环基;或

[2830] 2次出现的 J^6 与环D一起形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系;且

[2831] R^o 是H或 C_{1-4} 烷基。

[2832] 134. 项目129-132任一项的化合物,其中 R^1 是氟。

[2833] 135. 项目129-132任一项的化合物,其中 R^1 是 $-CH_2CN$ 。

[2834] 136. 项目129-132任一项的化合物,其中 R^1 是氯。

[2835] 137. 项目129-135任一项的化合物,其中 R^3 独立地选自H、氯、氟、环丙基或 C_{1-4} 烷基。

[2836] 138. 项目137的化合物,其中 R^3 独立地选自H、氯或氟。

[2837] 139. 项目137的化合物,其中 R^3 是H。

[2838] 140. 项目137的化合物,其中 R^3 是氯。

[2839] 141. 项目137的化合物,其中 R^3 是氟。

[2840] 142. 项目138-141任一项的化合物,其中 L^1 和 L^2 是H; $-(C_{1-3}烷基)O(C_{1-2}烷基)$; $-(C_{1-3}烷基)N(C_{1-2}烷基)_2$; C_{1-4} 烷基;氮杂环丁烷基;哌啶基;氧杂环丁烷基;或吡咯烷基。

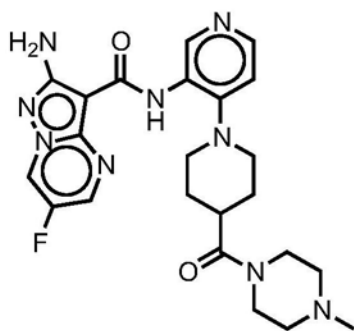
[2841] 143. 项目134-141任一项的化合物,其中 L^1 和 L^2 与它们所连接的氮一起形成环D。

[2842] 144. 项目143的化合物,其中环D是3-7元杂环基环,具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子。

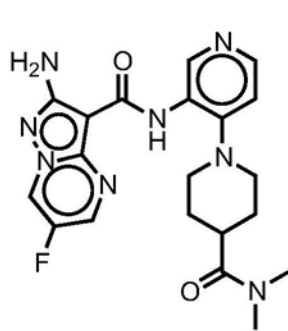
[2843] 145. 项目144的化合物,其中环D独立地选自哌嗪基、哌啶基、吗啉基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基或1,4-二氮杂庚环基。

[2844] 146. 项目145的化合物,其中环D是哌嗪基、哌啶基、1,4-二氮杂庚环基、吡咯烷基或氮杂环丁烷基。

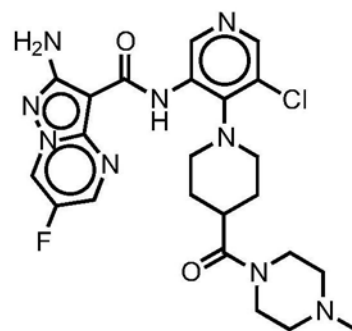
- [2845] 147. 项目146的化合物,其中环D是哌嗪基或哌啶基。
- [2846] 148. 项目144的化合物,其中环D是具有0-5个选自氧、氮或硫的杂原子的8-12元完全饱和或部分不饱和双环。
- [2847] 149. 项目148的化合物,其中环D是八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪或八氢吡咯并[3,4-c]吡咯。
- [2848] 150. 项目144-149任一项的化合物,其中J^G是卤素、C₁₋₄烷基、-O(C₁₋₃烷基)、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基、-NH(C₁₋₃烷基)、-OH或-N(C₁₋₄烷基)₂。
- [2849] 151. 项目150的化合物,其中J^G是甲基、-N(C₁₋₄烷基)₂、乙基、-O(C₁₋₃烷基)、环丙基、氧杂环丁烷基、环丁基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂环丁烷基。
- [2850] 152. 项目151的化合物,其中J^G是甲基、-O(C₁₋₃烷基)、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂环丁烷基。
- [2851] 153. 项目152的化合物,其中J^G是甲基。
- [2852] 154. 项目145-148任一项的化合物,其中2次出现的J^G与环D一起形成6-10元饱和或部分不饱和桥连环系。
- [2853] 155. 项目154的化合物,其中所述桥连环系是1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬烷、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛烷或2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷。
- [2854] 156. 项目144-147任一项的化合物,其中同一原子上的2次出现的J^G与它们所连接的原子一起形成具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3-6元环。
- [2855] 157. 项目156的化合物,其中由同一原子上的2次出现的J^G形成的环选自氧杂环丁烷基或环丙基。
- [2856] 158. 项目129-157任一项的化合物,其独立地选自:



I-G-1

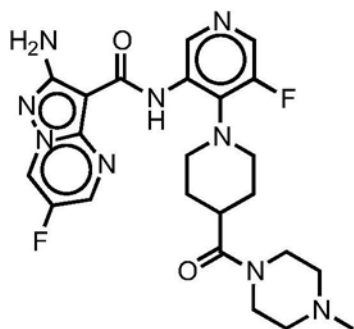


I-G-2

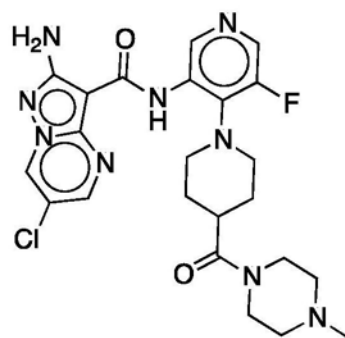


I-G-3

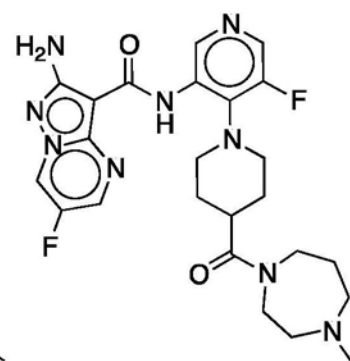
[2857]



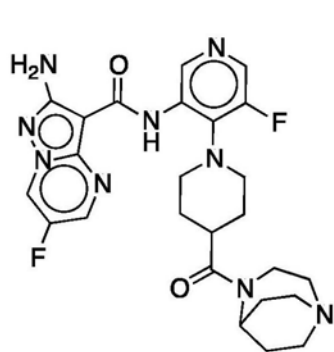
I-G-4



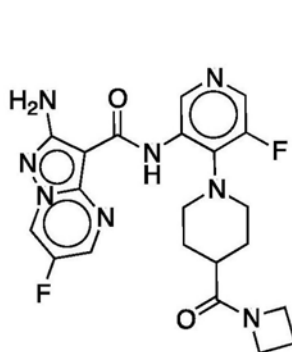
I-G-5



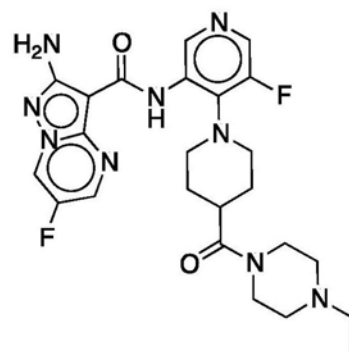
I-G-6



I-G-7

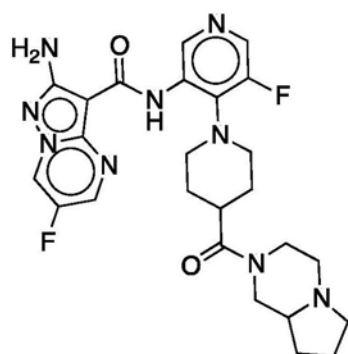


I-G-8

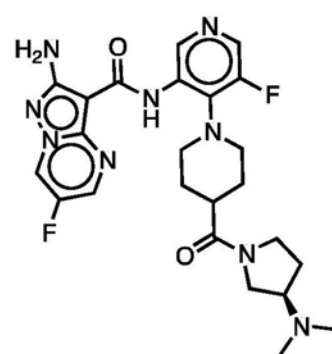


I-G-9

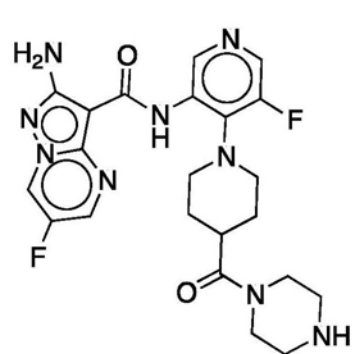
[2858]



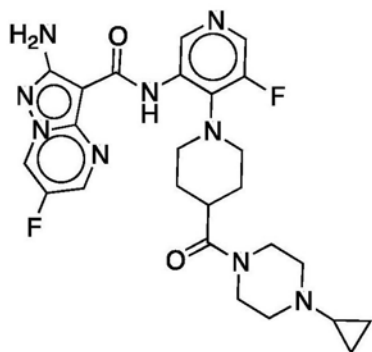
I-G-10



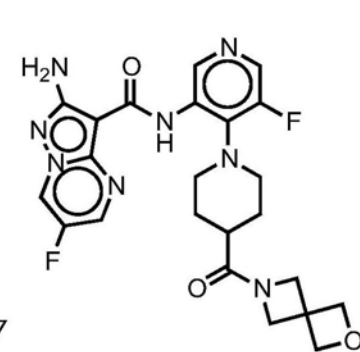
I-G-11



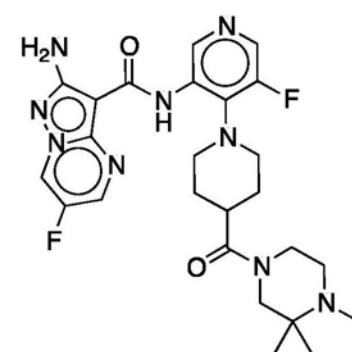
I-G-12



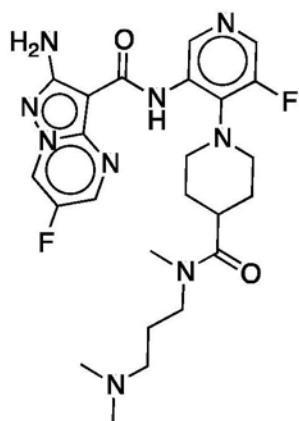
I-G-13



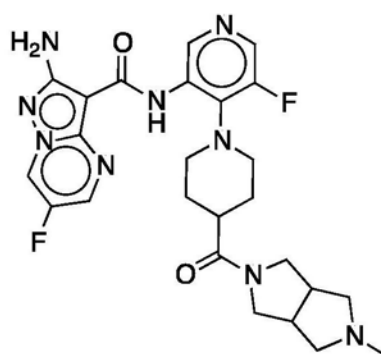
I-G-14



I-G-15

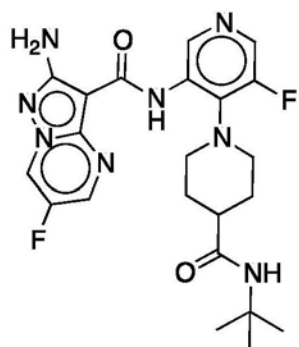


I-G-16

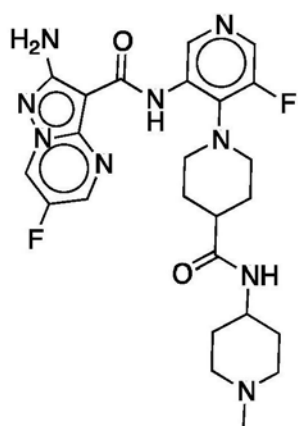


I-G-18

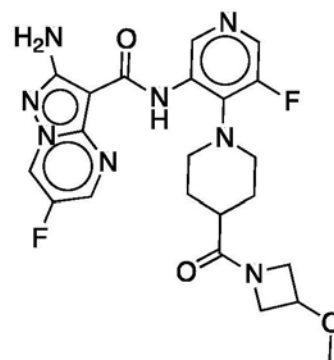
[2859]



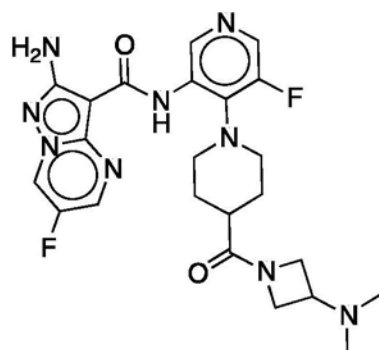
I-G-19



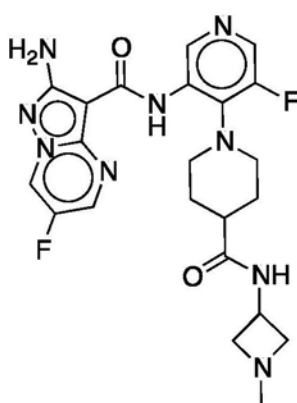
I-G-20



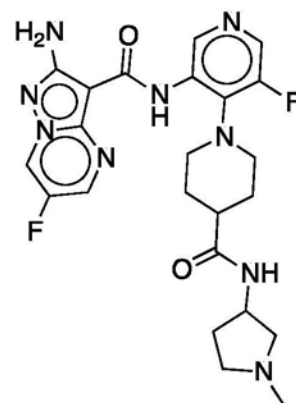
I-G-21



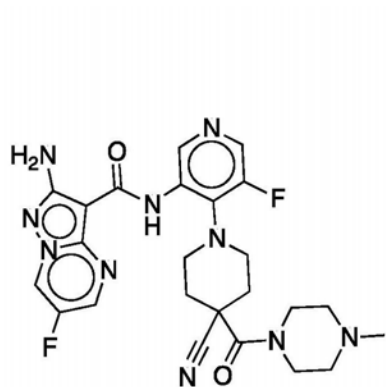
I-G-22



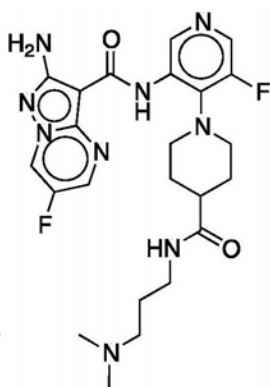
I-G-23



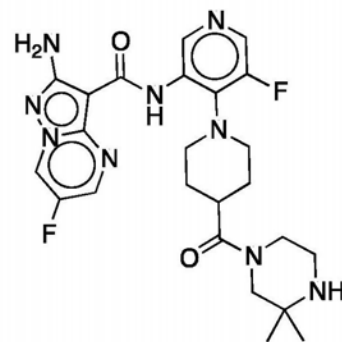
I-G-24



I-G-25

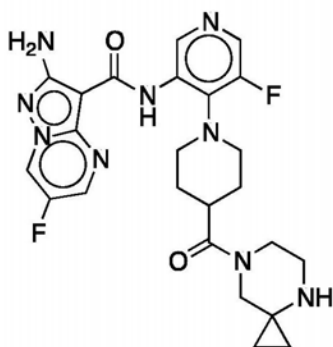


I-G-26

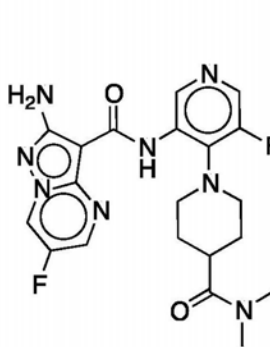


I-G-27

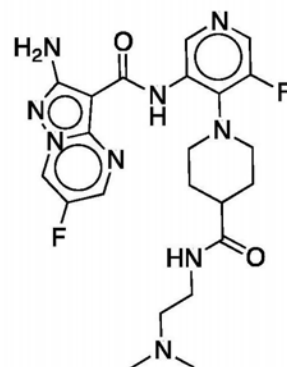
[2860]



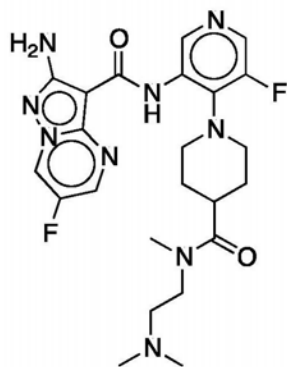
I-G-28



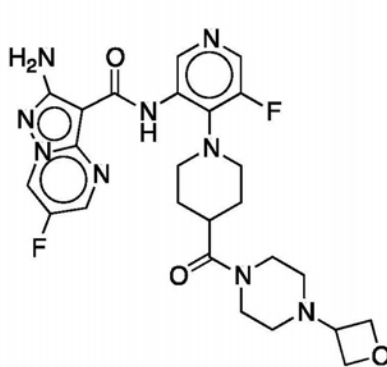
I-G-29



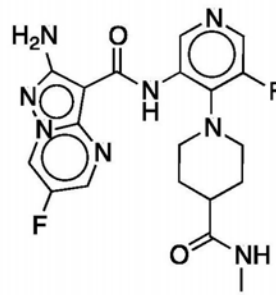
I-G-30



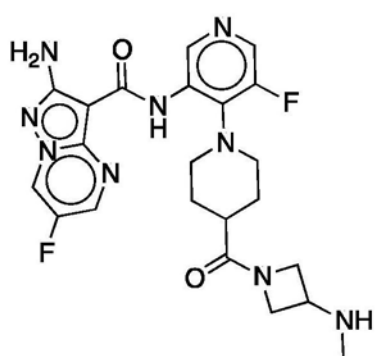
I-G-31



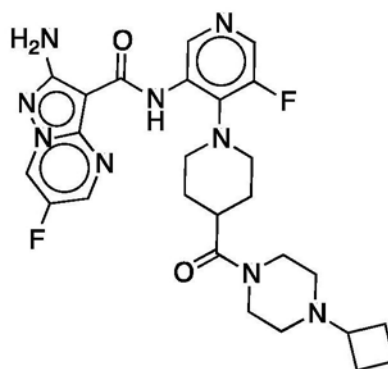
I-G-32



I-G-33

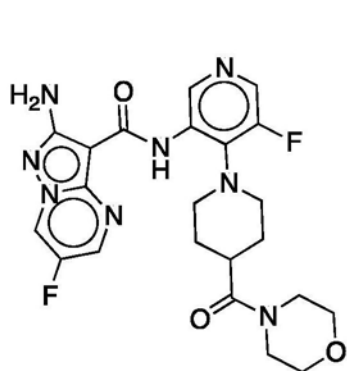


I-G-34

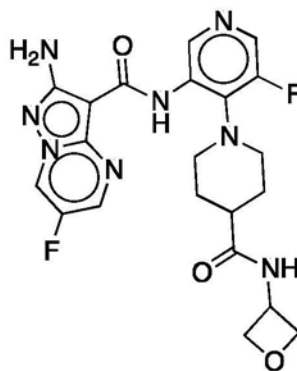


I-G-35

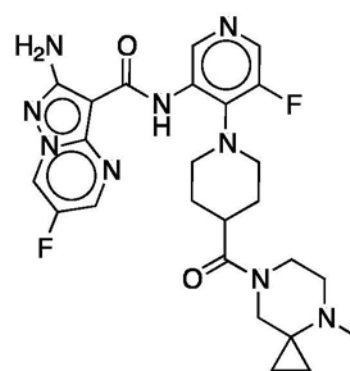
[2861]



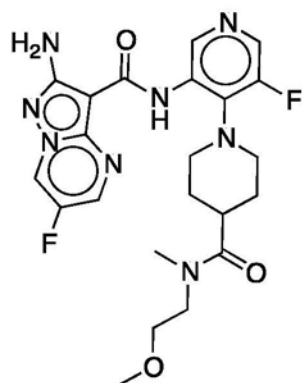
I-G-36



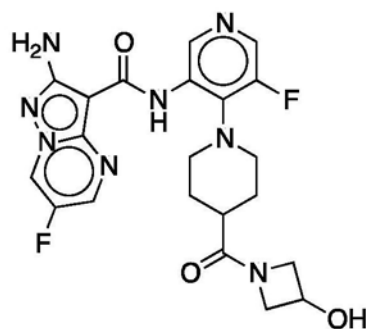
I-G-37



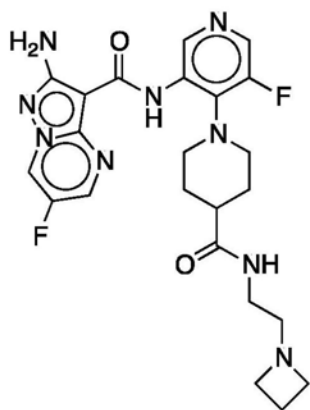
I-G-38



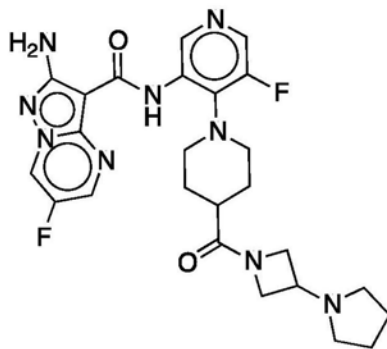
I-G-40



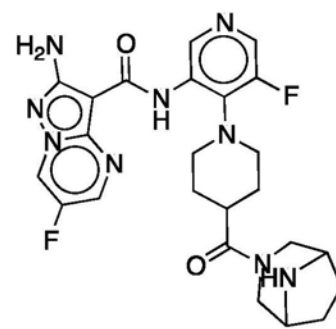
I-G-41



I-G-42

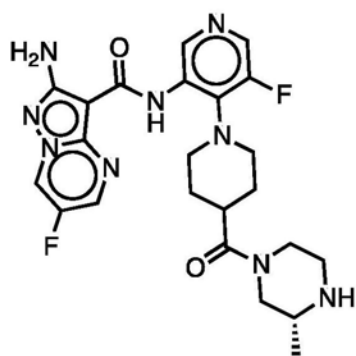


I-G-43

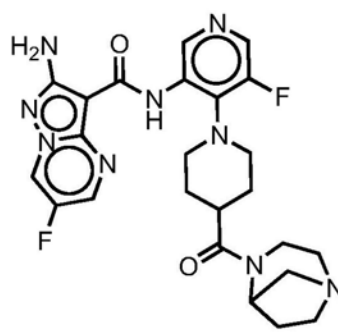


I-G-44

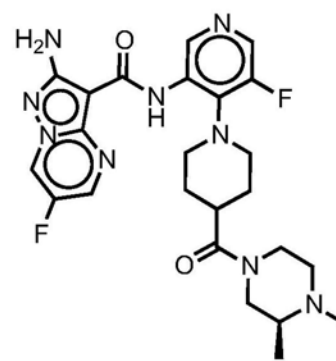
[2862]



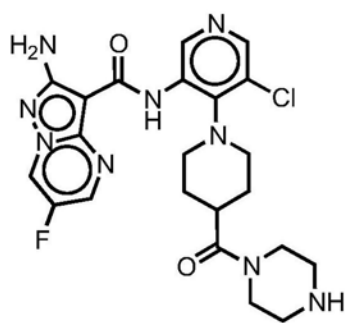
I-G-45



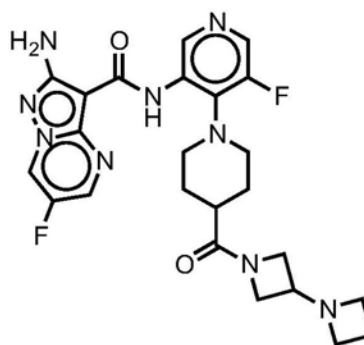
I-G-46



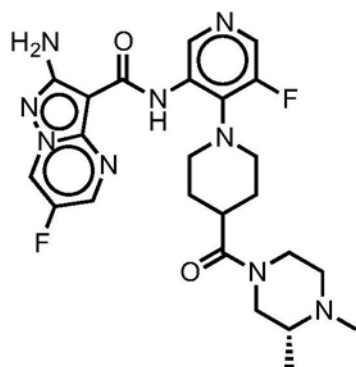
I-G-47



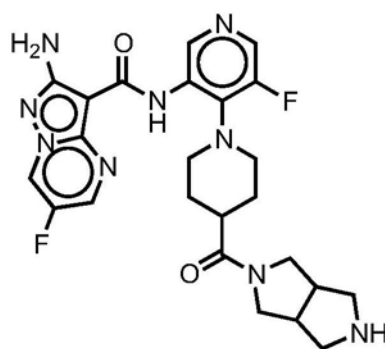
I-G-48



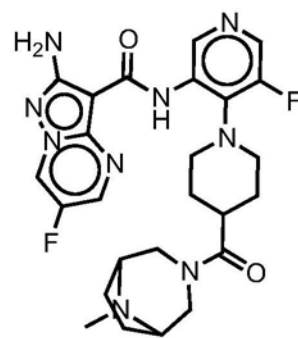
I-G-49



I-G-50

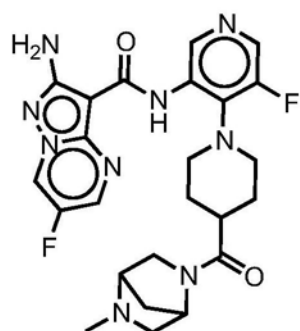


I-G-51

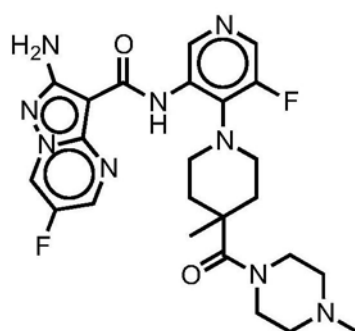


I-G-52

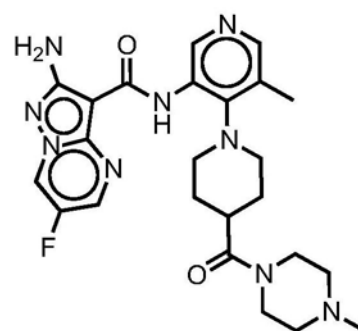
[2863]



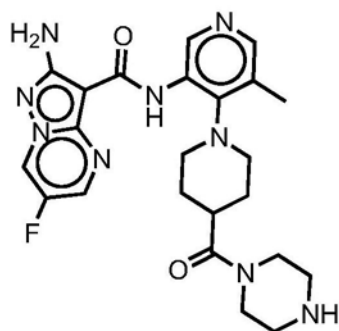
I-G-53



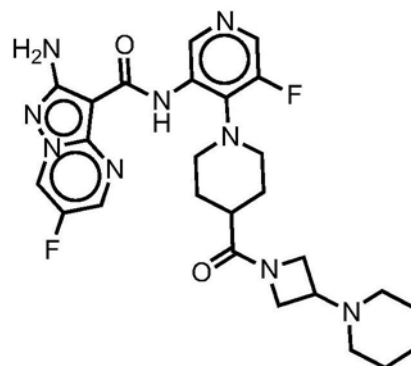
I-G-54



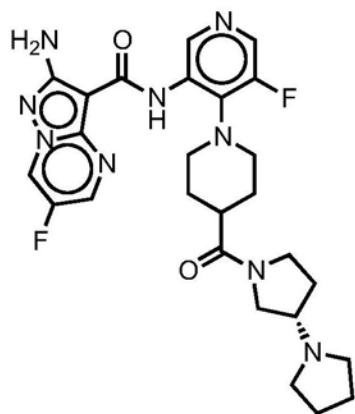
I-G-55



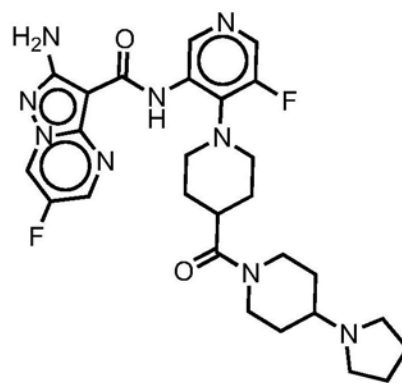
I-G-56



I-G-57

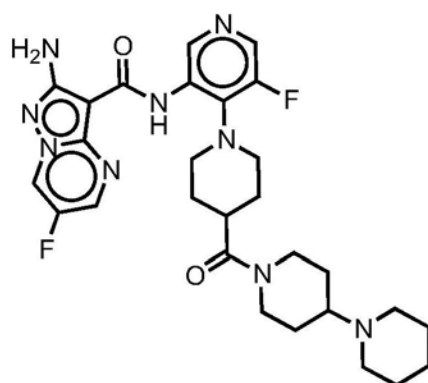


I-G-58

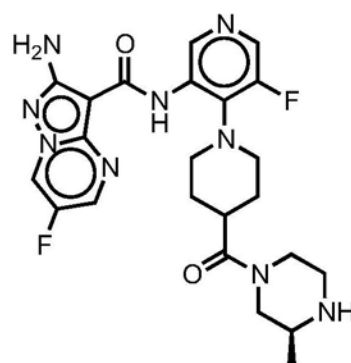


I-G-59

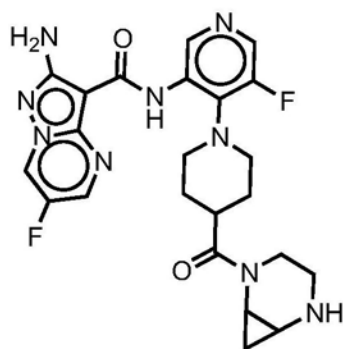
[2864]



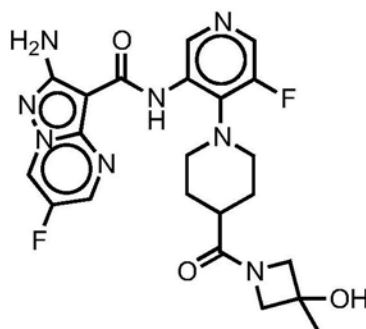
I-G-60



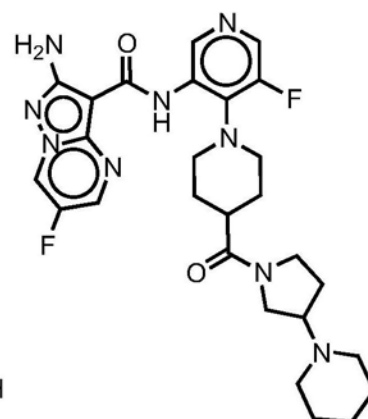
I-G-61



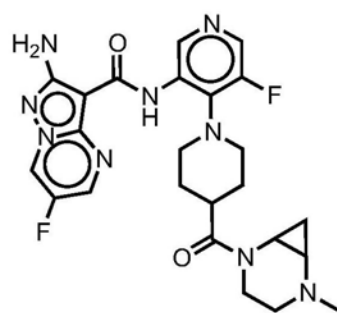
I-G-62



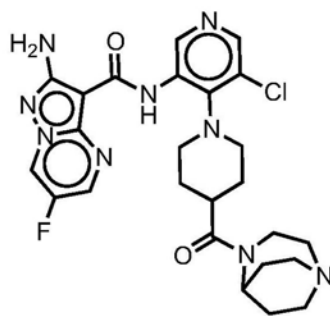
I-G-63



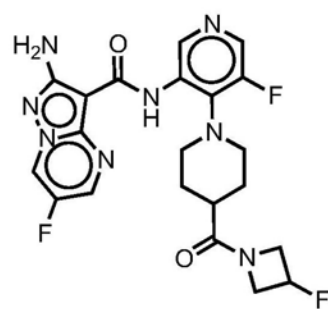
I-G-64



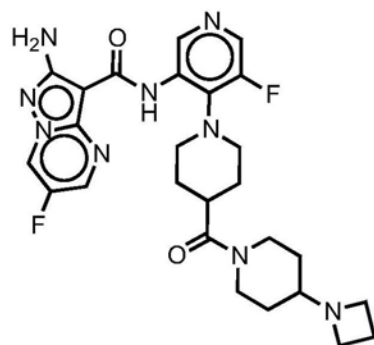
I-G-65



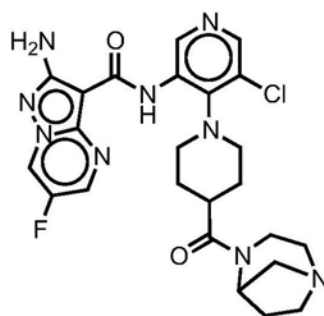
I-G-66



I-G-67

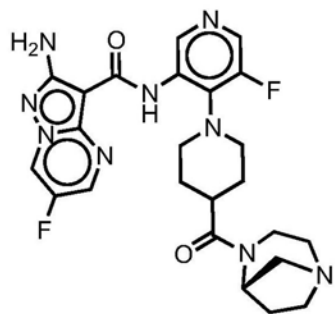


I-G-68

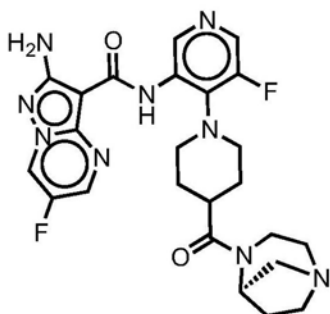


I-G-69

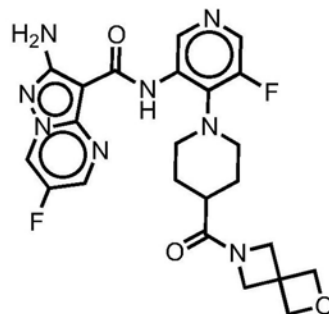
[2865]



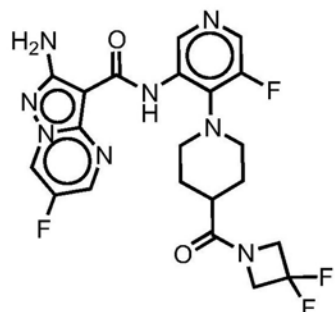
I-G-70



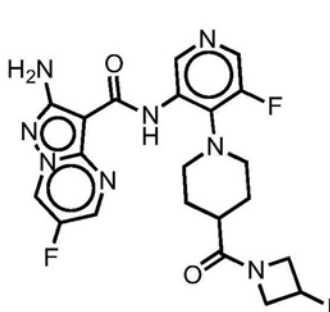
I-G-71



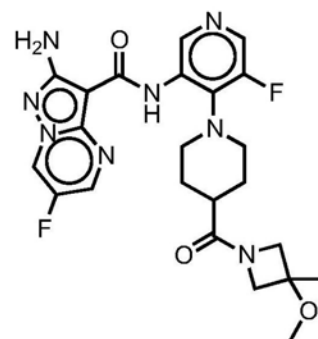
I-G-72



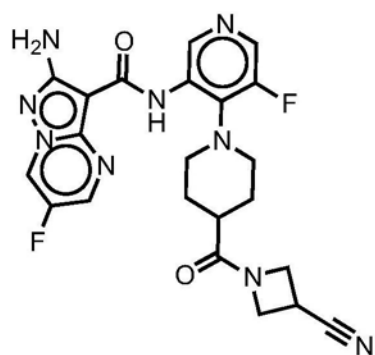
I-G-73



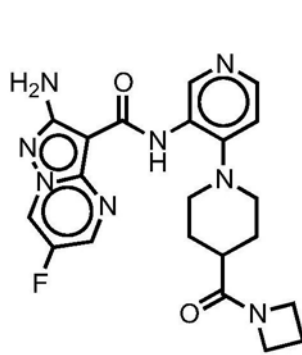
I-G-74



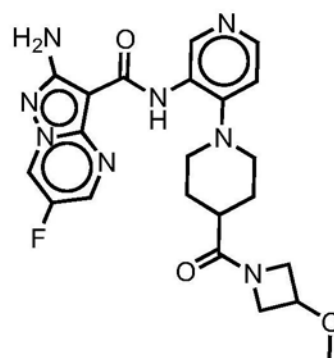
I-G-75



I-G-76

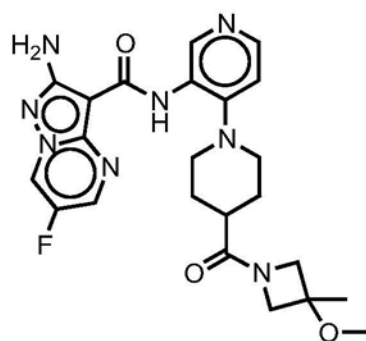


I-G-77

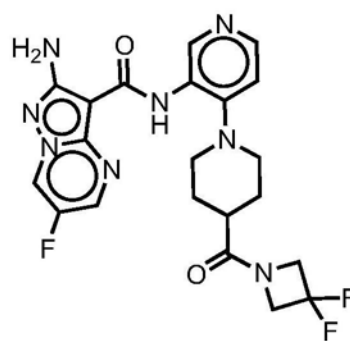


I-G-78

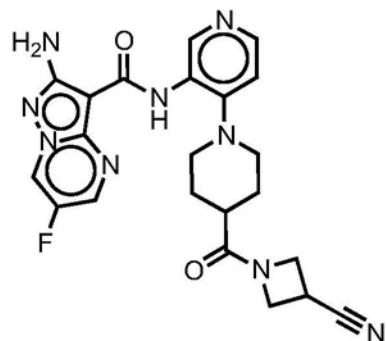
[2866]



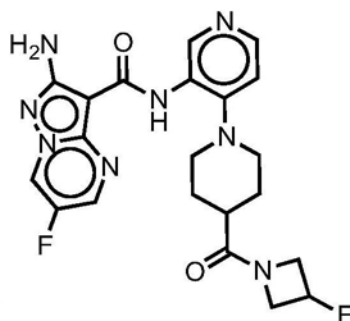
I-G-79



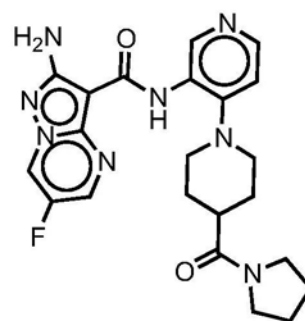
I-G-80



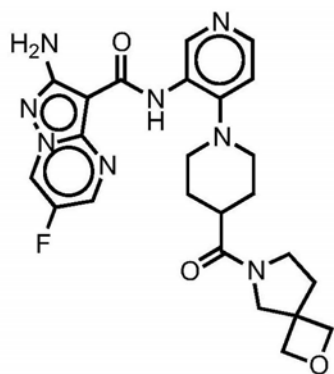
I-G-81



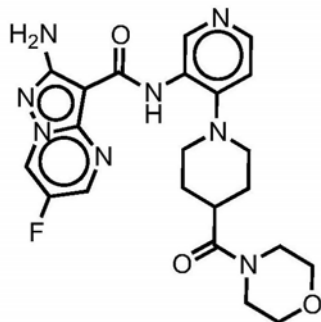
I-G-82



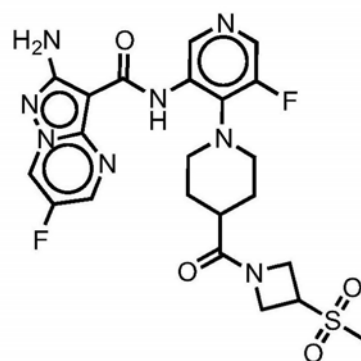
I-G-83



I-G-84

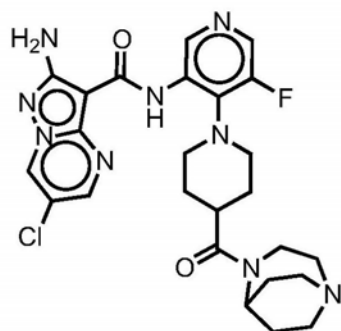


I-G-85

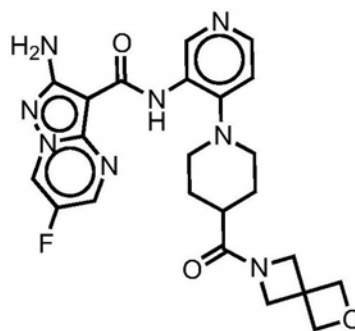


I-G-86

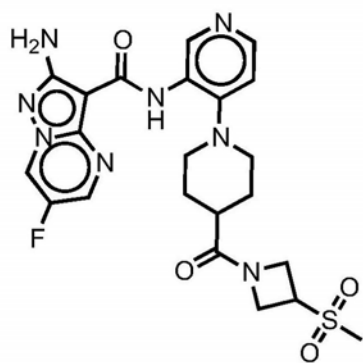
[2867]



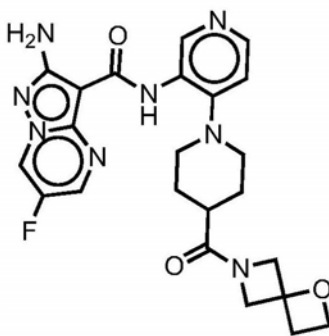
I-G-87



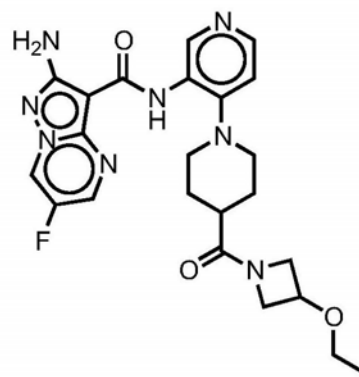
I-G-88



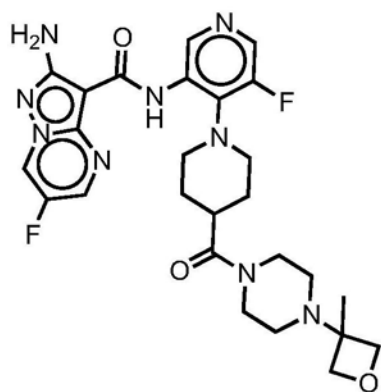
I-G-89



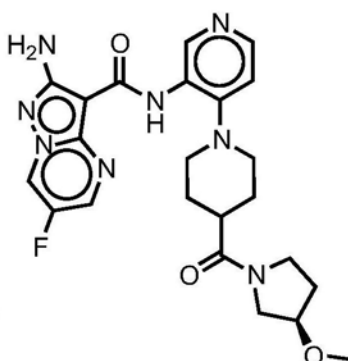
I-G-90



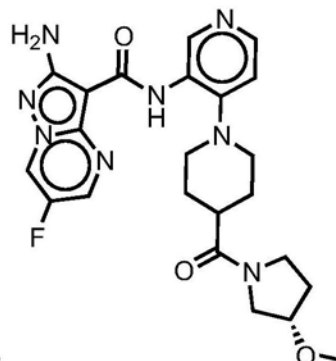
I-G-91



I-G-92

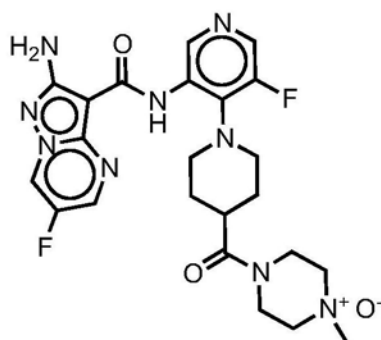


I-G-93

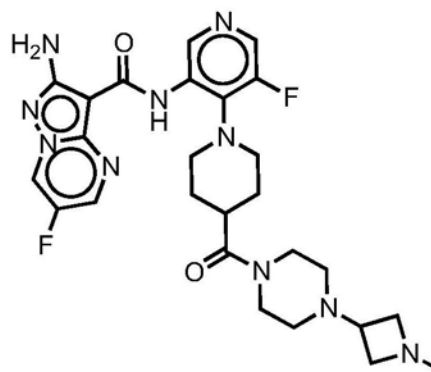


I-G-94

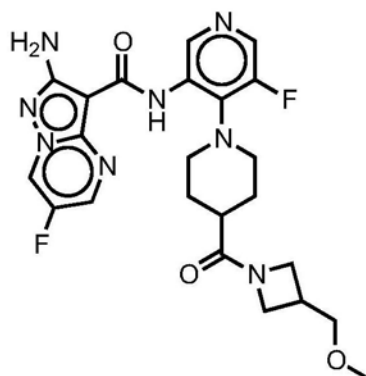
[2868]



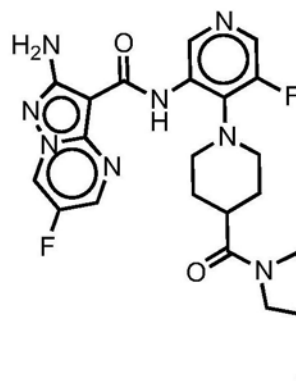
I-G-95



I-G-96



I-G-98



I-G-99.

[2869] 159. 药物组合物,其包含项目1-158任一项的化合物和药学上可接受的载体。

[2870] 160. 治疗患者的癌症的方法,其包括施用项目1-159任一项的化合物或其药学上可接受的衍生物。

[2871] 161. 项目160的方法,其还包括对所述患者施用另外的治疗剂,该另一种治疗剂独立地选自DNA损伤剂;其中所述另一种治疗剂适合于所治疗的疾病;且将所述另一种治疗剂与所述化合物作为单个剂型一起施用或作为多种剂型的一部分与所述化合物分别施用。

[2872] 162. 项目161的方法,其中所述DNA损伤剂选自化疗或放疗。

[2873] 163. 项目161的方法,其中所述DNA损伤剂独立地选自电离辐射、拟辐射新制癌菌

素、铂化剂、Topo I抑制剂、Topo II抑制剂、抗代谢物、烷化剂、烷基磺酸酯或抗生素。

[2874] 164. 项目163的方法,其中所述DNA损伤剂独立地选自电离辐射、铂化剂、Topo I抑制剂、Topo II抑制剂、抗代谢物、烷化剂或烷基磺酸酯。

[2875] 165. 项目163的方法,其中所述DNA损伤剂独立地选自电离辐射、铂化剂、Topo I抑制剂、Topo II抑制剂或抗生素。

[2876] 166. 项目164的方法,其中所述铂化剂独立地选自顺铂、奥沙利铂、卡铂、奈达铂、洛铂、四硝酸三铂、吡铂、沙铂、ProLindac和Aroplatin;所述Topo I抑制剂选自喜树碱、托泊替康、伊立替康/SN38、鲁比替康和贝洛替康;所述Topo II抑制剂选自依托泊苷、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、佐柔比星和替尼泊苷;所述抗代谢物选自氨蝶呤、甲氨蝶呤、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、疏嘌呤、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;所述烷化剂选自氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、曲洛磷胺、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、苏消安、卡波醌、噻替哌、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、博来霉素、丝裂霉素和普卡霉素。

[2877] 167. 项目166的方法,其中所述铂化剂独立地选自顺铂、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、鲁比替康;所述Topo II抑制剂选自依托泊苷;所述抗代谢物选自甲氨蝶呤、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-疏嘌呤或5-氟尿嘧啶;所述烷化剂选自氮芥类、亚硝基脲类、三氮烯类、烷基磺酸酯类、丙卡巴肼或氮丙啶类;并且所述抗生素选自羟基脲、葱环类、葱二酮类或链霉菌科。

[2878] 168. 项目166的方法,其中所述DNA损伤剂独立地选自铂化剂或电离辐射。

[2879] 169. 项目164的方法,其中所述抗代谢物是吉西他滨。

[2880] 170. 项目164的方法,其中所述DNA损伤剂是电离辐射。

[2881] 171. 项目164的方法,其中所述DNA损伤剂是铂化剂,其独立地选自顺铂或卡铂。

[2882] 172. 项目164的方法,其中所述DNA损伤剂是Topo II抑制剂,其选自依托泊苷。

[2883] 173. 项目162的方法,其中所述DNA损伤剂是烷化剂,其选自替莫唑胺。

[2884] 174. 项目164的方法,其中所述DNA损伤剂独立地选自如下的一种或多种:顺铂、卡铂、吉西他滨、依托泊苷、替莫唑胺或电离辐射。

[2885] 175. 项目174的方法,其中所述另外的治疗剂选自如下的一种或多种:吉西他滨、顺铂或卡铂和依托泊苷。

[2886] 176. 项目160-175任一项的方法,其中所述癌症为选自如下癌症的实体瘤:口部癌症:口腔癌、唇癌、舌癌、嘴癌、咽癌;心脏癌症: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;肺部癌症:支气管癌症(鳞状细胞癌或表皮样癌、未分化小细胞癌、未分化大细胞癌、腺癌)、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨瘤性错构瘤、间皮瘤;胃肠癌症:食道癌症(鳞状细胞癌、喉癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃癌(上皮细胞癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺癌症(导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、血管活性肠肽瘤)、小肠癌症(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西

氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、纤维神经瘤、纤维瘤)、大肠癌症(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤)、结肠癌、结肠-直肠癌、结肠直肠癌;直肠癌;泌尿生殖道癌症:肾癌症(腺癌、维耳姆斯瘤[肾胚细胞瘤]、淋巴瘤)、膀胱和尿道癌症(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺癌症(腺癌、肉瘤)、睾丸癌症(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎上皮细胞癌、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);肝脏癌症:肝细胞瘤(肝细胞癌)、胆管癌、肝胚细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞性腺瘤、血管瘤、胆道癌;骨癌症:成骨肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、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、骨软骨纤维瘤(骨软骨性外生骨疣)、良性软骨瘤、成软骨细胞瘤、软骨粘液纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤;神经系统癌症:颅骨癌症(骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、畸形性骨炎)、脑膜癌(脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病)、脑癌(星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤[松果体瘤]、多形性成胶质细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、成视网膜细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤);妇科/女性癌症:子宫癌症(子宫内膜癌)、宫颈癌症(宫颈癌、肿瘤前宫颈非典型增生)、卵巢癌症(卵巢癌[浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类癌瘤]、粒层-卵泡膜细胞瘤、塞-莱二氏细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、外阴癌症(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑素瘤)、阴道癌症(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄样肉瘤(胚胎性横纹肌肉瘤)、输卵管癌症(癌瘤)、乳腺癌;皮肤癌症:恶性黑素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西氏肉瘤、角化棘皮瘤、发育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕瘤、牛皮癣;甲状腺癌症:乳头状甲状腺癌、滤泡性甲状腺癌;髓样甲状腺癌、2A型多发性内分泌腺瘤、2B型多发性内分泌腺瘤、家族性髓样甲状腺癌、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤;以及肾上腺癌症:成神经细胞瘤。

[2887] 177. 项目176的方法,其中所述癌症选自肺或胰腺的癌症。

[2888] 178. 项目177的方法,其中所述癌症是肺癌。

[2889] 179. 项目178的方法,其中所述肺癌是非小细胞肺癌或小细胞肺癌。

[2890] 180. 项目179的方法,其中所述肺癌是小细胞肺癌且所述另外的治疗剂是顺铂和依托泊苷。

[2891] 181. 项目179的方法,其中所述肺癌是非小细胞肺癌且所述另外的治疗剂是吉西他滨和顺铂。

[2892] 182. 项目181的方法,其中所述非小细胞肺癌是鳞状非小细胞肺癌。

[2893] 183. 项目160-175任一项的方法,其中所述癌症选自肺癌、头颈癌、胰腺癌、胃癌或脑癌。

[2894] 184. 项目160-175任一项的方法,其中所述癌症选自非小细胞肺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、胆道癌、头颈癌、膀胱癌、结肠直肠癌、胶质母细胞瘤、食道癌、乳腺癌、肝细胞癌或卵巢癌。

[2895] 185. 项目184的方法,其中所述癌症是乳腺癌且所述另外的治疗剂是顺铂。

[2896] 186. 项目185的方法,其中所述癌症是三阴性乳腺癌。

[2897] 187. 项目168的方法,其中所述另外的治疗剂是吉西他滨且所述癌症是胰腺癌。

[2898] 188. 治疗胰腺癌的方法,其包括对患者施用与另外的治疗剂组合的项目1-158任一项的化合物,所述另外的治疗剂选自吉西他滨、放射疗法或吉西他滨和放射疗法二者一

起。

[2899] 189. 增加胰腺癌细胞对癌症疗法的敏感性的方法, 所述癌症疗法选自化学疗法或放射疗法, 该方法通过对患者施用项目1-158任一项的化合物来进行。

[2900] 190. 项目189的方法, 其中所述化学疗法是吉西他滨。

[2901] 191. 项目189的方法, 其中所述癌症疗法是吉西他滨。

[2902] 192. 项目189的方法, 其中所述癌症疗法是辐射。

[2903] 193. 项目181的方法, 其中所述癌症疗法是吉西他滨和辐射。

[2904] 194. 抑制胰腺癌细胞中Chk1 (Ser 345) 磷酸化的方法, 其包括施用与吉西他滨 (100nM) 和/或辐射 (6Gy) 组合的项目1-159任一项的化合物。

[2905] 195. 使胰腺癌细胞对化放疗增敏的方法, 其通过施用与化放疗组合的权利要求1-158任一项的化合物来进行。

[2906] 196. 项目166的方法, 其中所述化放疗是吉西他滨和辐射。

[2907] 197. 使含氧量低的胰腺癌细胞辐射增敏的方法, 其通过施用与放射疗法组合的项目1-158任一项的化合物来进行。

[2908] 198. 使含氧量低的胰腺癌细胞增敏的方法, 其通过施用项目1-158任一项的化合物与化学疗法的组合来进行。

[2909] 199. 项目195-198任一项的方法, 其中所述癌细胞是PSN-1、MiaPaCa-2或PancM癌细胞。

[2910] 200. 破坏损伤诱导的细胞周期关卡的方法, 其通过施用与放射疗法和/吉西他滨组合的项目1-158任一项的化合物来进行。

[2911] 201. 抑制胰腺癌细胞中同源性重组修复DNA损伤的方法, 其通过施用与放射疗法和/吉西他滨组合的项目1-156任一项的化合物来进行。

[2912] 202. 项目195-201任一项的方法, 其中将化合物施用于患者。

[2913] 203. 项目196-201任一项的方法, 其中将化合物施用于胰腺癌细胞。

[2914] 204. 项目的方法203, 其中所述胰腺癌细胞来源于选自PSN-1、MiaPaCa-2或Panc-1的胰腺细胞系。

[2915] 205. 治疗非小细胞肺癌的方法, 其包括对患者施用与如下另外的治疗剂中的一种或多种组合的项目1-158任一项的化合物: 顺铂或卡铂、依托泊苷和电离辐射。

[2916] 206. 促进癌细胞中细胞死亡的方法, 其包括对患者施用项目1-158任一项的化合物。

[2917] 207. 防止细胞修复DNA损伤的方法, 其包括对患者施用项目1-158任一项的化合物。

[2918] 208. 抑制生物样品中ATR的方法, 其包括使项目任1-158任一项的化合物接触所述生物样品的步骤。

[2919] 209. 项目208的方法, 其中所述生物样品是细胞。

[2920] 210. 使细胞对DNA损伤剂致敏的方法, 其包括对患者施用项目1-158任一项的化合物。

[2921] 211. 项目161-210任一项的方法, 其中所述细胞是ATM信号传导级联中具有缺陷的癌细胞。

[2922] 212. 项目211的方法,其中所述缺陷是如下的一种或多种的表达或活性的改变: ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、H2AX、MCPH1/BRIT1、CTIP或SMC1。

[2923] 213. 项目211的方法,其中所述缺陷是如下的一种或多种的表达或活性的改变: ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1或H2AX。

[2924] 214. 项目160-210任一项的方法,其中所述细胞是表达损伤DNA的癌基因的癌细胞。

[2925] 215. 项目214的方法,其中所述癌细胞具有如下的一种或多种的表达或活性的改变: 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。

[2926] 216. 项目161-210任一项的方法,其中所述癌症、癌细胞或细胞具有碱基切除修复蛋白的缺陷。

[2927] 217. 项目216的方法,其中所述碱基切除修复蛋白选自UNG、SMUG1、MBD4、TDG、OGG1、MYH、NTH1、MPG、NEIL1、NEIL2、NEIL3 (DNA糖基化酶); APE1、APEX2 (AP核酸内切酶); LIG1、LIG3 (DNA连接酶I和III); XRCC1 (LIG3辅助因子); PNK、PNKP (多核苷酸激酶和磷酸酶); PARP1、PARP2 (多聚(ADP-核糖)聚合酶); PolB、PolG (聚合酶); FEN1 (核酸内切酶)或Aprataxin。

[2928] 218. 项目217的方法,其中所述碱基切除修复蛋白为PARP1、PARP2或PolB。

[2929] 219. 项目218的方法,其中所述碱基切除修复蛋白为PARP1或PARP2。

[2930] 220. 项目161-219任一项的方法,其还包括对所述患者施用另外的治疗剂,其中所述治疗剂抑制或调节碱基切除修复蛋白。

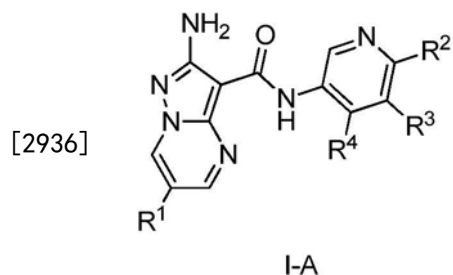
[2931] 221. 项目220的方法,其中所述碱基切除修复蛋白选自UNG、SMUG1、MBD4、TDG、OGG1、MYH、NTH1、MPG、NEIL1、NEIL2、NEIL3 (DNA糖基化酶); APE1、APEX2 (AP核酸内切酶); LIG1、LIG3 (DNA连接酶I和III); XRCC1 (LIG3辅助因子); PNK、PNKP (多核苷酸激酶和磷酸酶); PARP1、PARP2 (多聚(ADP-核糖)聚合酶); PolB、PolG (聚合酶); FEN1 (核酸内切酶)或Aprataxin。

[2932] 222. 项目221的方法,其中所述碱基切除修复蛋白选自PARP1、PARP2或PolB。

[2933] 223. 项目222的方法,其中所述碱基切除修复蛋白选自PARP1或PARP2。

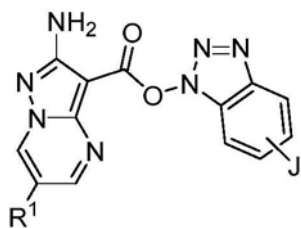
[2934] 224. 项目213的方法,其中所述药剂选自奥拉帕尼(也称为AZD2281或KU-0059436)、Iniparib(也称为BSI-201或SAR240550)、Veliparib(也称为ABT-888)、Rucaparib(也称为PF-01367338)、CEP-9722、INO-1001、MK-4827、E7016、BMN673或AZD2461。

[2935] 225. 制备式I-A的化合物的方法:



[2937] 其包括使式6的化合物:

[2938]

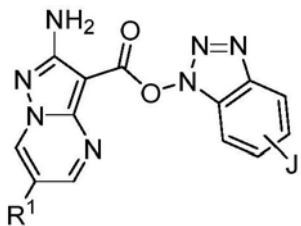


6

[2939] 在适合条件下反应,形成酰胺键,其中J、R¹、R²、R³和R⁴如项目1-158中所定义。

[2940] 226. 项目225的方法,其还包括制备式6的化合物的步骤:

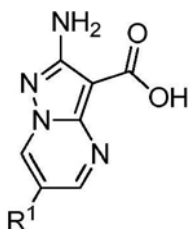
[2941]



6

[2942] 其通过使式5的化合物:

[2943]

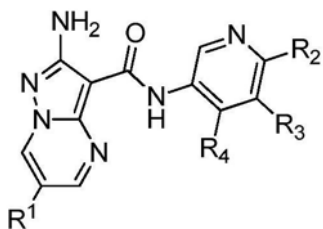


5

[2944] 在适合条件下反应形成活化的酯来制备。

[2945] 227. 制备式I-A的化合物的方法:

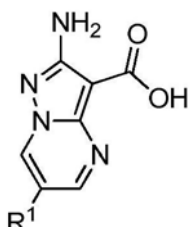
[2946]



I-A

[2947] 其包括使式5的化合物:

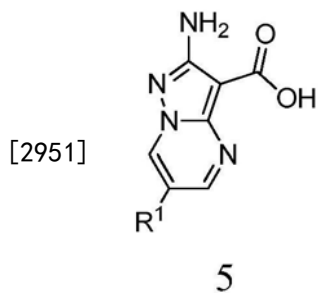
[2948]



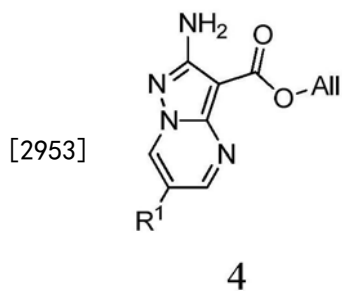
5

[2949] 在适合条件下反应,形成酰胺键,其中R¹、R²、R³和R⁴如项目1-158中所定义。

[2950] 228. 项目225-227任一项的方法,其还包括制备式5的化合物的步骤:

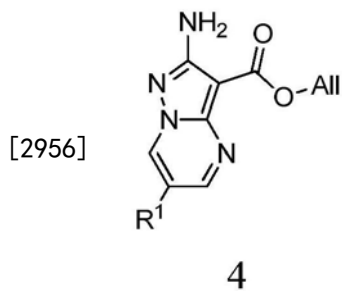


[2952] 其通过使式4的化合物:

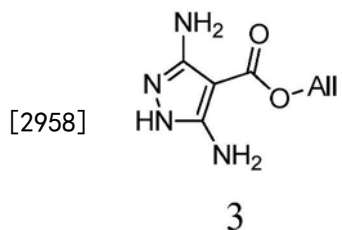


[2954] 在适合的脱保护条件下反应来制备。

[2955] 229. 项目228的方法,其还包括制备式4的化合物的步骤:

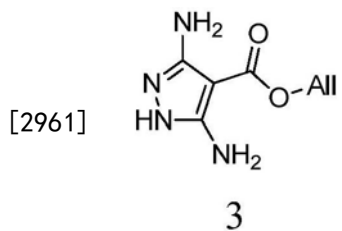


[2957] 其通过使式3的化合物:

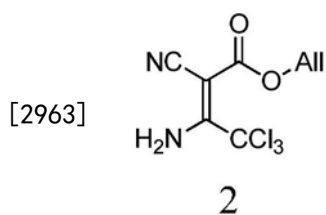


[2959] 在适合的缩合条件下反应形成嘧啶环来制备。

[2960] 230. 项目229的方法,其还包括制备式3的化合物的步骤:

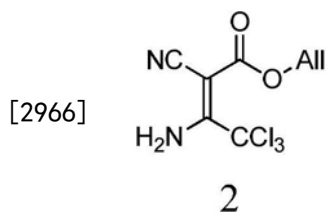


[2962] 其通过使式2的化合物:

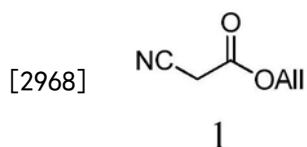


[2964] 在适合的缩合条件下反应形成吡唑环来制备。

[2965] 231. 项目230的方法, 其还包括制备式2的化合物的步骤:



[2967] 其通过使式1的化合物:



[2969] 在适合的缩合条件下反应来制备。

[2970] 232. 项目225任一项的方法, 其中R¹独立地选自卤素或-CH₂CN。

[2971] 233. 项目232的方法, 其中R¹独立地选自氟或氯。

[2972] 234. 项目225的方法, 其中用于形成酰胺键的适合的条件包括使式6的化合物与取代的3-氨基吡啶在非质子溶剂中在加热的存在下反应。

[2973] 235. 项目234的方法, 其中所述非质子溶剂选自NMP、吡啶或DMF。

[2974] 236. 项目234的方法, 其中所述非质子溶剂是任选取代的吡啶。

[2975] 237. 项目234-236任一项的方法, 其中所述反应在至少80℃的温度下进行。

[2976] 238. 项目237的方法, 其中所述反应在至少100℃的温度下进行。

[2977] 239. 项目226任一项的方法, 其中用于形成活化的酯的适合的条件包括使式5的化合物与酰胺偶合剂在有机碱的存在下反应。

[2978] 240. 项目239的方法, 其中所述有机碱是脂族胺。

[2979] 241. 项目240的方法, 其中所述有机碱独立地选自DIPEA或三乙胺。

[2980] 242. 项目239-241任一项的方法, 其中所述酰胺偶合剂独立地选自EDCI、TBTU、TCTU、HATU、T3P或COMU。

[2981] 243. 项目242的方法, 其中所述酰胺偶合剂独立地选自TBTU或TCTU。

[2982] 244. 项目243的方法, 其中所述酰胺偶合剂是TCTU。

[2983] 245. 项目228的方法, 其中适合的水解条件包括使式4的化合物与硅烷在金属催化剂的存在下反应。

[2984] 246. 项目245的方法, 其中所述硅烷是苯基硅烷。

[2985] 247. 项目246的方法, 其中所述金属催化剂是钯催化剂。

[2986] 248. 项目247的方法, 其中所述金属催化剂是Pd(PPh₃)₄。

[2987] 249. 项目228的方法, 其中适合的水解条件包括使式4的化合物与碱金属水溶液反

应。

[2988] 250. 项目249的方法,其中所述碱金属水溶液独立地选自LiOH、NaOH或KOH。

[2989] 251. 项目229的方法,其中用于形成嘧啶环的适合的缩合条件包括使式3的化合物与1,3-二亲电类物质在溶剂的存在下反应。

[2990] 252. 项目251的方法,其中所述1,3-二亲电类物质是1,3-二醛或3-(二烷基氨基)-丙-2-烯醛。

[2991] 253. 项目251或252任一项的方法,其中所述溶剂选自DMF或DMSO。

[2992] 254. 项目251的方法,其中所述1,3-二亲电类物质由被保护的1,3-二亲电类物质在位生成。

[2993] 255. 项目254的方法,其中所述1,3-二亲电类物质在磺酸的存在下由缩酮生成。

[2994] 256. 项目255的方法,其中所述磺酸是PTSA。

[2995] 257. 项目230的方法,其中用于形成吡唑环的适合的缩合条件包括使式2的化合物与肼或水合肼在非质子溶剂的存在下在碱性条件下反应。

[2996] 258. 项目257的方法,其中所述非质子溶剂是DMF。

[2997] 259. 项目257的方法,其中所述碱性条件包括使式2的化合物在乙酸钾或乙酸钠的存在下反应。

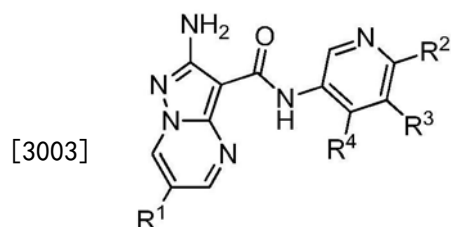
[2998] 260. 项目231的方法,其中适合的阴离子缩合条件包1) 使式1的化合物与碱在溶剂的存在下反应,生成式1的化合物的阴离子;以及2) 使式1的化合物的阴离子与三氯乙腈反应。

[2999] 261. 项目260的方法,其中所述碱是乙酸钾。

[3000] 262. 项目260的方法,其中所述溶剂是醇。

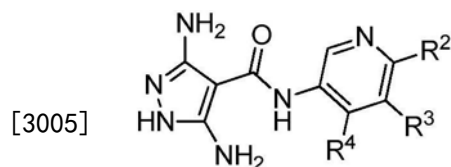
[3001] 263. 项目262的方法,其中所述溶剂是异丙醇。

[3002] 264. 制备式I-A的化合物的方法:



I-A

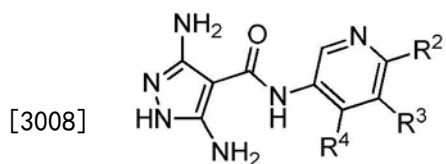
[3004] 其包括使式9的化合物:



9

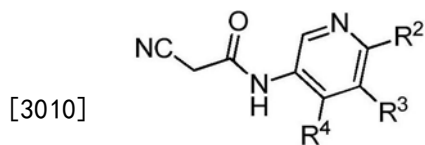
[3006] 在适合的缩合条件下反应,形成嘧啶环,其中R¹、R²、R³和R⁴如项目1-156中所定义。

[3007] 265. 项目264的方法,其还包括制备式9的化合物的步骤:



9

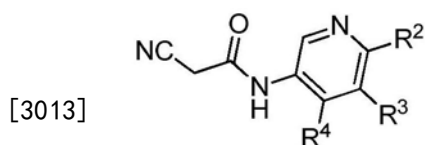
[3009] 其通过使式8的化合物:



8

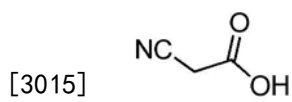
[3011] 在适合的缩合条件下反应形成吡唑环来制备。

[3012] 266. 项目265的方法,其还包括制备式8的化合物的步骤:



8

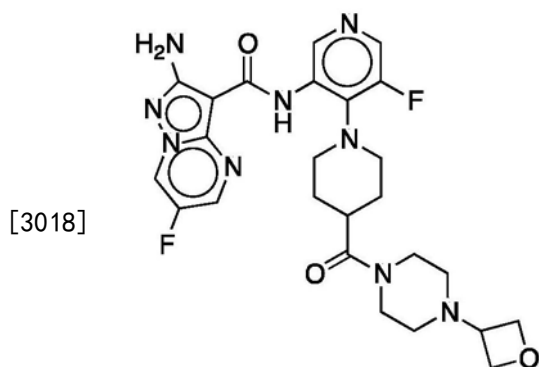
[3014] 其通过使式7的化合物:



7

[3016] 在适合的条件下反应形成酰胺键来制备。

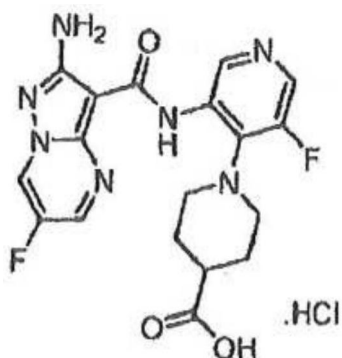
[3017] 267. 制备式I-G-32的化合物的方法:



I-G-32

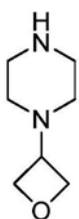
[3019] 其包括使式30的化合物:

[3020]

**30**

[3021] 与式25的化合物:

[3022]

**25**

[3023] 在适合条件下反应形成酰胺键的步骤。

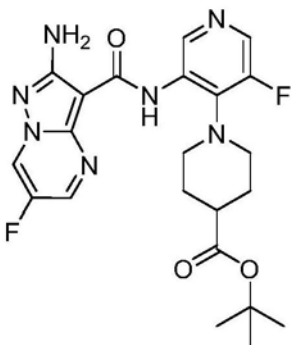
[3024] 268. 项目267的方法, 其还包括制备式30的化合物的步骤:

[3025]

**30**

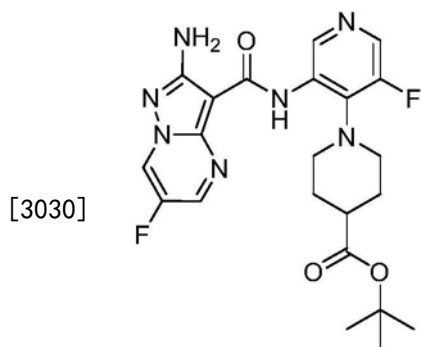
[3026] 其通过使式28的化合物:

[3027]

**28**

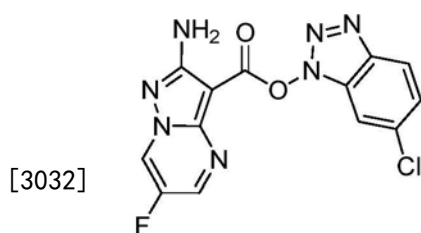
[3028] 在适合的脱保护条件下反应形成羧酸来制备。

[3029] 269. 项目268的方法, 其还包括制备式28的化合物的步骤:



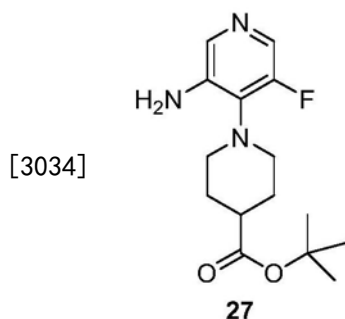
28

[3031] 通过使式6a*的化合物:



6a*

[3033] 与式27的化合物:



[3035] 在适合条件下反应形成酰胺键来制备。

[3036] 270. 项目267的化合物, 其中用于形成酰胺键的适合的条件包括使式29的化合物与式25的化合物在酰胺偶合配偶体、非质子溶剂和碱的存在下反应。

[3037] 271. 项目270的化合物, 其中所述非质子溶剂独立地选自NMP、DMF或四氢呋喃。

[3038] 272. 项目271的方法, 其中所述非质子溶剂是四氢呋喃。

[3039] 273. 项目271的方法, 其中所述碱是脂族胺。

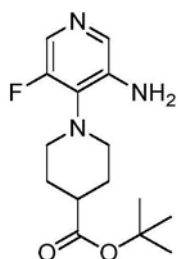
[3040] 274. 项目273的方法, 其中所述碱是DIPEA。

[3041] 275. 项目270-274任一项的方法, 其中所述酰胺偶合配偶体独立地选自TBTU或TCTU。

[3042] 276. 项目275的方法, 其中所述酰胺偶合配偶体是TCTU。

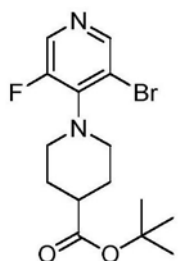
[3043] 277. 项目268的方法, 其中适合的脱保护条件包括使式28的化合物与酸在溶剂的存在下反应。

- [3044] 278. 项目277的方法, 其中所述酸是HCl。
- [3045] 279. 项目278的方法, 其中所述溶剂是1,4-二噁烷。
- [3046] 280. 项目269的方法, 其中用于形成酰胺碱的适合的条件包括使式6a*的化合物与式27的化合物在非质子溶剂的存在下在加热中反应。
- [3047] 281. 项目280的方法, 其中所述非质子溶剂独立地选自NMP、吡啶或DMF。
- [3048] 282. 项目281的方法, 其中所述非质子溶剂是吡啶。
- [3049] 283. 项目280任一项的方法, 其中所述反应在至少80℃的温度下进行。
- [3050] 284. 制备式27的化合物的方法:



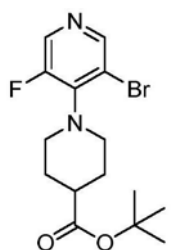
27

- [3052] 其括含使式26的化合物:



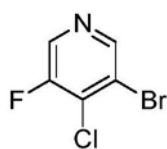
26

- [3054] 在适合条件下反应形成胺的步骤。
- [3055] 285. 项目284的方法, 其还包括制备式26的化合物的步骤:



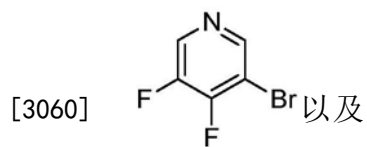
26

- [3057] 其通过如下步骤制备: 1) 使式18的化合物:



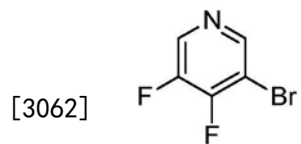
18

- [3059] 在适合的卤素交换条件下反应, 生成式32的化合物



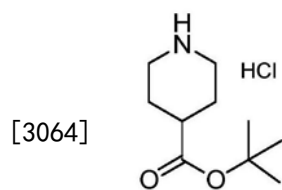
32,

[3061] 2) 使式32的化合物:



32

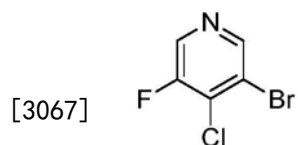
[3063] 与式22的化合物:



22

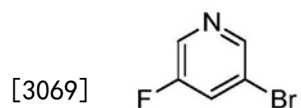
[3065] 在适合的置换条件下反应。

[3066] 286. 项目284的方法,其还包括制备式18的化合物的步骤:



18

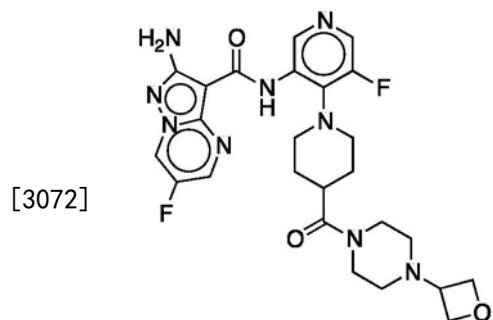
[3068] 其通过使式31的化合物:



31

[3070] 在适合的卤化条件下反应来制备。

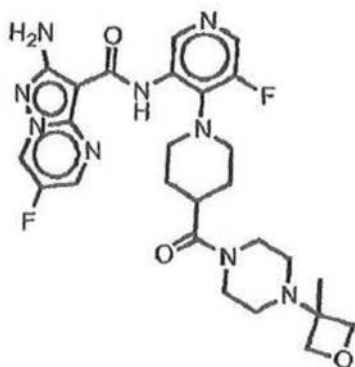
[3071] 287. 具有结构I-G-32的化合物:



I-G-32

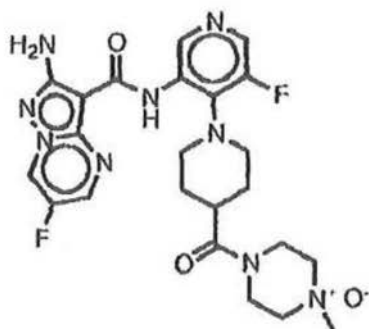
[3073] 或其药学上可接受的盐。

[3074] 288. 化合物, 其选自

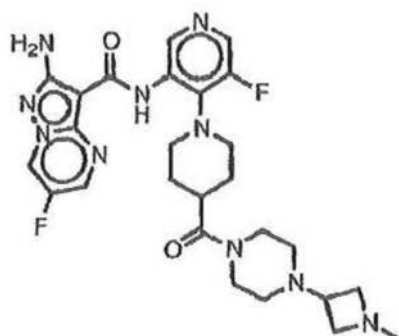


I-G-92

[3075]



I-G-95



I-G-96

[3076] 或其药学上可接受的盐。