(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104334532 B
(45)授权公告日 2018.08.14

(21)申请号 201380013877.8
(22)申请日 2013.01.29
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104334532 A
(43)申请公布日 2015.02.04
(30)优先权数据
61/592,443 2012.01.30 US
61/593,775 2012.02.01 US
61/701,916 2012.09.17 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.09.12
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2013/051613 2013.01.29
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2013/113669 EN 2013.08.08
(73)专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司
地址 瑞士巴塞尔
(72)发明人 陈慧芬 泰利.克劳福德
史蒂芬.R.马格努森 茱蒂.杜巴库
王岚
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 封新琴
(51)Int.Cl.
C07D 217/22(2006.01)
C07D 217/26(2006.01)
C07D 401/04(2006.01)
C07D 413/04(2006.01)
C07D 413/12(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
A61K 31/4375(2006.01)
A61K 31/472(2006.01)
A61K 31/4725(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
(56)对比文件
CN 101641351 A,2010.02.03,
CN 101668757 A,2010.03.10,
WO 2010/111527 A1,2010.09.30,
审查员 陈秋

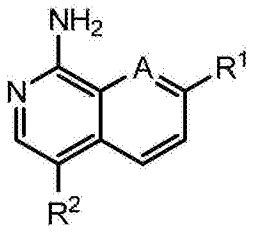
权利要求书47页 说明书132页

(54)发明名称

异喹啉和二氮杂萘衍生物

(57)摘要

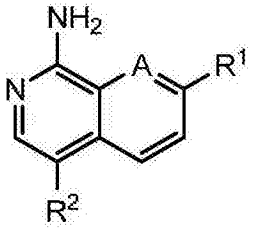
本发明提供具有通式(I)的新型化合物、包含该化合物的组合物以及该化合物在通过抑制MAP4K4而抑制血管生成中的用途，其中A、R^1和R^2如本文所述。



I

CN 104334532 B

1.式(I)化合物



I

及其药学上可接受的盐，

其中：

A为CH或N；

R^1为苯基，其经一个或多个选自以下的取代基取代：卤素；CN；C_1-C_{12}-烷氧基，其为未取代的；和C_1-C_{12}-烷基，其为未取代的或经一个或多个选自以下的取代基取代：卤素；

或

吡啶基，其经一个或多个选自以下的取代基取代：卤素；和C_1-C_{12}-烷基，其为未取代的；

前提是当A为CH时，R^1选自被卤素取代的苯基；

R^2选自：

■CN；

■C_1-C_{12}-烷基，其经一个或多个选自以下的取代基取代：-NH_2、-NH-C_1-C_{12}-烷基、-NHC(O)-C_3-C_{12}-环烷基、-NHC(O)-C_6-C_{20}-芳基和-NHS(O)$_2$-C_3-C_{12}-环烷基；

■-C(O)-C_2-C_{12}-杂环基，其被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基、-羟基C_1-C_{12}-烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-N(H)(C_1-C_{12}-烷基)、-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、-C_1-C_{12}-亚烷基-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、-NH-C(O)-C_1-C_{12}-烷基、-NH-C(O)-C_3-C_{12}-环烷基和-N(C(O)-C_3-C_{12}-环烷基)$_2$，其中所述C_2-C_{12}-杂环基选自哌嗪基、吗啉基和氮杂环丁烷基；

■-C(O)OH；

■-C(O)-C_1-C_{12}-烷氧基；

■-C(O)NR^bR^c，其中R^b为H或C_1-C_{12}-烷基且R^c选自：

●H；

●-C_1-C_{12}-烷基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：

○OH、CN、NH_2、-C_3-C_{12}-环烷基、-C(O)-NH_2、-N(H)(C(O)-C_1-C_{12}-烷基)、-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、-NHC(O)-NH(C_3-C_{12}-环烷基)、-NHC(O)-NH(C_1-C_{12}-烷基)；

○C_2-C_{12}-杂环基，其中所述杂环基为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代基团、羟基和C_1-C_{12}-烷基，其中所述C_2-C_{12}-杂环基选自吡咯烷基、吗啉代、哌啶子基、哌嗪基、四氢呋喃基、硫吗啉代和咪唑烷基；

○-C(O)-C_2-C_{12}-杂环基，其中所述杂环基为未取代的，且其中所述C_2-C_{12}-杂环基为吗啉基；

○-SO_2-C_2-C_{12}-杂环基，其中所述C_2-C_{12}-杂环基为吡咯烷基；

○C_6-C_{20}-芳基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-烷氧基、-羟基C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-亚烷基-C_1-C_{12}-烷氧基、C_1-C_{12}-亚烷基-NH_2和-O-C_2-

C_{12}-杂环基，其中杂环基为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代；和

○C_2-C_{12}-杂芳基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-N(H)(C_1-C_{12}-烷基)和-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$，其中所述C_2-C_{12}-杂芳基选自嘧啶基、噁二唑基和吡唑基；

●-C_3-C_{12}-环烷基，其为未取代的或被一个或多个羟基取代；

●-C_2-C_{12}-杂环基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基、-SO_2-C_1-C_{12}-烷基、-C(O)-C_1-C_{12}-烷基、-C(O)-N(H)(C_1-C_{12}-烷基)、-C(O)-C_1-C_{12}-亚烷基-C_1-C_{12}-烷氧基、-C(O)-C_3-C_{12}-环烷基和-C(O)NH-C_3-C_{12}-环烷基，其中所述C_2-C_{12}-杂环基选自四氢呋喃基、氧杂环丁烷基、哌啶子基、四氢吡喃基和氮杂环丁烷基；

●C_6-C_{20}-芳基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷氧基、羟基C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-亚烷基-C_1-C_{12}-烷氧基、C_1-C_{12}-亚烷基-NH_2和-O-C_2-C_{12}-杂环基，其中杂环基为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代且其为哌啶基；

●C_6-C_{20}-杂芳基，其为吡啶基或嘧啶基，且其被一个或多个C_1-C_{12}-烷基取代；

■C_2-C_{12}-杂环基，其中所述C_2-C_{12}-杂环基为哌嗪基，其被一个或多个选自以下的取代基取代：

○C_1-C_{12}-烷基，其被一个或多个取代基OH取代；

■C_2-C_{12}-杂芳基，其中所述C_2-C_{12}-杂芳基选自咪唑基、噁唑基、苯并咪唑基、三唑基、吡啶基和吡唑基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：

○C_1-C_{12}-烷基，其为未取代的或被一个或多个-C_2-C_{12}-杂环基取代，其中所述C_2-C_{12}-杂环基为未取代的且为吗啉基。

2.权利要求1所述的化合物，其中：

A为CH或N；

R^1为苯基，其被一个或多个卤素、CN或C_1-C_{12}-烷基取代，该C_1-C_{12}-烷基为未取代的或被一个或多个卤素取代；或

吡啶基，其被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素和C_1-C_{12}-烷基；

前提是当A为CH时，R^1选自被卤素取代的苯基；

R^2为：

■CN；

■C_1-C_{12}-烷基，其经一个或多个选自以下的取代基取代：-NH_2、-NH-C_1-C_{12}-烷基、-NHC(O)-C_3-C_{12}-环烷基、-NHC(O)-C_6-C_{20}-芳基和-NHS(O)$_2$-C_3-C_{12}-环烷基；

■-C(O)-C_2-C_{12}-杂环基，其被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基、羟基C_1-C_{12}-烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-N(H)(C_1-C_{12}-烷基)、-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、-C_1-C_{12}-亚烷基-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、-NH-C(O)-C_1-C_{12}-烷基、-NH-C(O)-C_3-C_{12}-环烷基和-N(C(O)-C_3-C_{12}-环烷基)$_2$，其中所述C_2-C_{12}-杂环基选自哌嗪基、吗啉基和氮杂环丁烷基；

■-C(O)OH；

■-C(O)-C_1-C_{12}-烷氧基；

■-C(O)NR^bR^c，其中R^b为H或C_1-C_{12}-烷基且R^c选自：

●H；

●-C_1-C_{12}-烷基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：

○OH、CN、NH_2、-C_3-C_{12}-环烷基、-C(O)-NH_2、-N(H)(C(O)-C_1-C_{12}-烷基)、-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、-NHC(O)-NH(C_3-C_{12}-环烷基)、-NHC(O)-NH(C_1-C_{12}-烷基)；

○C_2-C_{12}-杂环基，其中所述杂环基为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代基团、羟基和C_1-C_{12}-烷基，其中所述C_2-C_{12}-杂环基选自吡咯烷基、吗啉代、哌啶子基、哌嗪基、四氢呋喃基、硫吗啉代和咪唑烷基；

○-C(O)-C_2-C_{12}-杂环基，其中所述杂环基为未取代的，且其中所述C_2-C_{12}-杂环基为吗啉基；

○-SO_2-C_2-C_{12}-杂环基，其中所述C_2-C_{12}-杂环基为吡咯烷基；

○C_6-C_{20}-芳基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-烷氧基、-羟基C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-亚烷基-C_1-C_{12}-烷氧基；C_1-C_{12}-亚烷基-NH_2和-O-C_2-C_{12}-杂环基，其中杂环基为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代；和

○C_2-C_{12}-杂芳基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-N(H)(C_1-C_{12}-烷基)和-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$，其中所述C_2-C_{12}-杂芳基选自嘧啶基、噁二唑基和吡唑基；

●-C_3-C_{12}-环烷基，其为未取代的或被一个或多个羟基取代；

●-C_2-C_{12}-杂环基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基、-SO_2-C_1-C_{12}-烷基、-C(O)-C_1-C_{12}-烷基、-C(O)-N(H)(C_1-C_{12}-烷基)、-C(O)-C_1-C_{12}-亚烷基-C_1-C_{12}-烷氧基、-C(O)-C_3-C_{12}-环烷基和-C(O)NH-C_3-C_{12}-环烷基，其中所述C_2-C_{12}-杂环基选自四氢呋喃基、氧杂环丁烷基、哌啶子基、四氢吡喃基和氮杂环丁烷基；

●C_6-C_{20}-芳基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷氧基、-羟基C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-亚烷基-C_1-C_{12}-烷氧基；C_1-C_{12}-亚烷基-NH_2和-O-C_2-C_{12}-杂环基，其中杂环基为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代且其为哌啶基；

●C_6-C_{20}-杂芳基，其为吡啶基或嘧啶基，其被一个或多个C_1-C_{12}-烷基取代；

■C_2-C_{12}-杂芳基，其中所述C_2-C_{12}-杂芳基选自咪唑基、噁唑基、苯并咪唑基、三唑基、吡啶基和吡唑基，其为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代，其中烷基为未取代的或被一个或多个-C_2-C_{12}-杂环基取代，其中所述C_2-C_{12}-杂环基为未取代的且为吗啉基。

3.权利要求1或2中任一项的化合物，其中：

A为CH或N；

R^1为苯基，其被一个、两个或三个卤素取代；

前提是当A为CH时，R^1选自被卤素取代的苯基；

R^2为：

■CN；

■C_1-C_{12}-烷基，其经一个或多个选自以下的取代基取代：-NH_2、-NH-C_1-C_{12}-烷基、-NHC(O)-C_3-C_{12}-环烷基、-NHC(O)-C_6-C_{20}-芳基和-NHS(O)$_2$-C_3-C_{12}-环烷基；

■-C(O)-C_2-C_{12}-杂环基，其被一个或多个选自以下的取代基取代：-羟基C_1-C_{12}-烷基、-C_1-C_{12}-亚烷基-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、-NH-C(O)-C_1-C_{12}-烷基、-NH-C(O)-C_3-C_{12}-环烷基和-N(C(O)-C_3-C_{12}-环烷基)$_2$，其中所述C_2-C_{12}-杂环基选自哌嗪基、吗啉基和氮杂环丁烷基；

■-C(O)OH；

■-C(O)-C_1-C_{12}-烷氧基；

■-C(O)NR^bR^c，其中R^b为H或C_1-C_{12}-烷基且R^c选自：

●H；

●-C_1-C_{12}-烷基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：

○OH、CN、NH_2、-C_3-C_{12}-环烷基、-C(O)-NH_2、-N(H)(C(O)-C_1-C_{12}-烷基)、-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、-NHC(O)-NH(C_3-C_{12}-环烷基)、-NHC(O)-NH(C_1-C_{12}-烷基)；

○C_2-C_{12}-杂环基，其中所述杂环基为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代基团、羟基和C_1-C_{12}-烷基，其中所述C_2-C_{12}-杂环基选自吡咯烷基、吗啉代、哌啶子基、哌嗪基、四氢呋喃基、硫吗啉代和咪唑烷基；

○-C(O)-C_2-C_{12}-杂环基，其中所述C_2-C_{12}-杂环基为吗啉基；

○-SO_2-C_2-C_{12}-杂环基，其中所述C_2-C_{12}-杂环基为吡咯烷基；

○C_6-C_{20}-芳基，其为未取代的或被C_1-C_{12}-烷氧基取代；和

○C_2-C_{12}-杂芳基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-N(H)(C_1-C_{12}-烷基)和-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$，其中所述C_2-C_{12}-杂芳基选自嘧啶基、噁二唑基和吡唑基；

●-C_3-C_{12}-环烷基，其为未取代的或被一个或多个羟基取代；

●-C_2-C_{12}-杂环基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基、-SO_2-C_1-C_{12}-烷基、-C(O)-C_1-C_{12}-烷基、-C(O)-N(H)(C_1-C_{12}-烷基)、-C(O)-C_1-C_{12}-亚烷基-C_1-C_{12}-烷氧基、-C(O)-C_3-C_{12}-环烷基和-C(O)NH-C_3-C_{12}-环烷基，其中所述C_2-C_{12}-杂环基选自四氢呋喃基、氧杂环丁烷基、哌啶子基、四氢吡喃基和氮杂环丁烷基；

●C_6-C_{20}-芳基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷氧基、-羟基C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-亚烷基-C_1-C_{12}-烷氧基；C_1-C_{12}-亚烷基-NH_2和-O-C_2-C_{12}-杂环基，其中杂环基为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代且其为哌啶基；

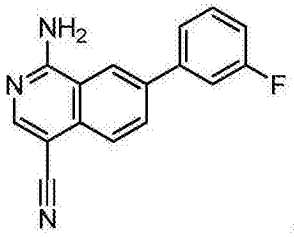
●C_6-C_{20}-杂芳基，其为吡啶基或嘧啶基，其被一个或多个C_1-C_{12}-烷基取代；

■C_2-C_{12}-杂芳基，其中所述C_2-C_{12}-杂芳基选自咪唑基、噁唑基、苯并咪唑基、三唑基、吡啶基和吡唑基，其为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代，其中烷基为未取代的或被一个或多个-C_2-C_{12}-杂环基取代，其中所述杂环基为未取代且为吗啉基。

4.权利要求1-2中任一项的化合物，其中A为CH。

5.权利要求4的化合物，其中R^2为CN。

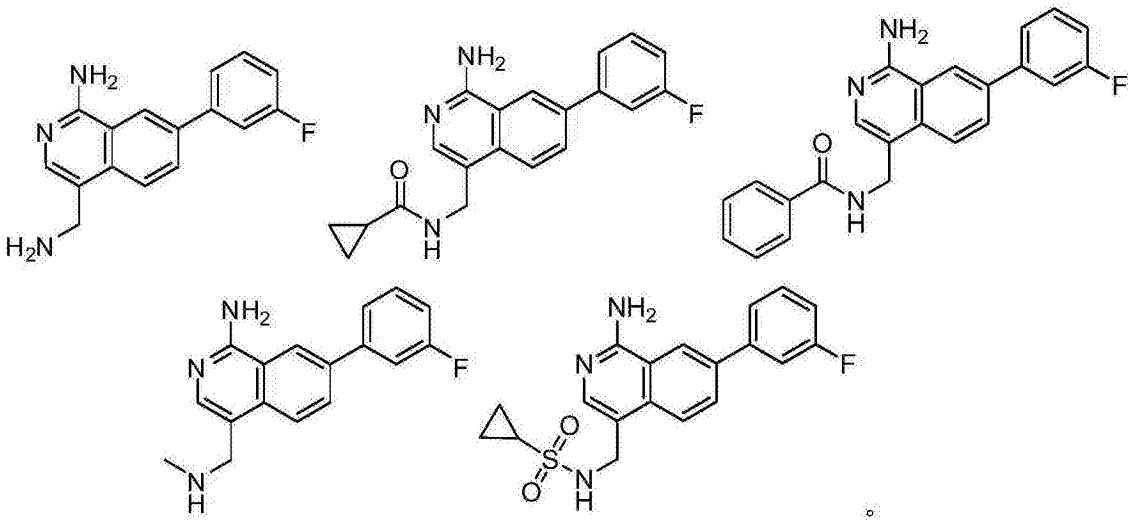
6.权利要求5的化合物，其中该化合物为：



。

7.权利要求4的化合物，其中R^2为C_1-C_{12}-烷基，其经一个或多个选自以下的取代基取代：-NH_2、-NH-C_1-C_{12}-烷基、-NHC(O)-C_3-C_{12}-环烷基、-NHC(O)-C_6-C_{20}-芳基和-NHS(O)$_2$-C_3-C_{12}-环烷基。

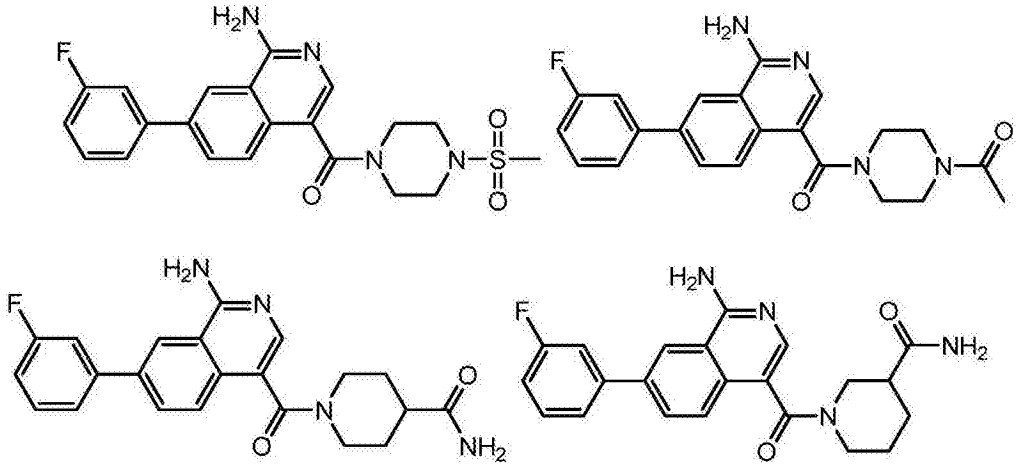
8.权利要求7的化合物，其中该化合物选自：

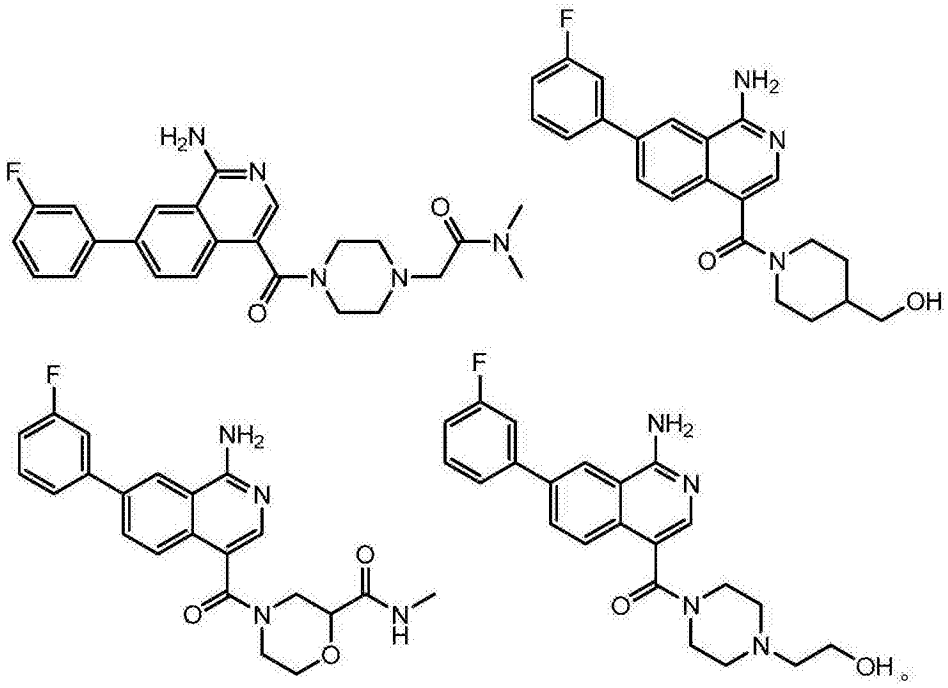


。

9.权利要求4的化合物，其中R^2为-C(O)-C_2-C_{12}-杂环基，其被一个或多个选自以下的取代基取代：-羟基C_1-C_{12}-烷基和-C_1-C_{12}-亚烷基-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$，其中所述C_2-C_{12}-杂环基选自哌嗪基、吗啉基和氮杂环丁烷基。

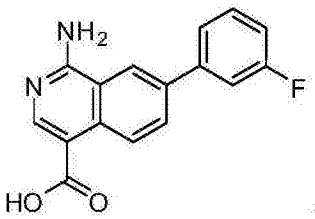
10.化合物，其选自：





11.权利要求4的化合物，其中R^2为-C(O)OH。

12.权利要求11的化合物，其中该化合物为：



。

13.权利要求4的化合物，其中R^2为-C(O)NR^bR^c，其中R^b为H或C_1-C_{12}-烷基且R^c选自：

●H；

●-C_1-C_{12}-烷基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：

○OH、CN、NH_2、-C_3-C_{12}-环烷基、-C(O)-NH_2、-N(H)(C(O)-C_1-C_{12}-烷基)、-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、-NHC(O)-NH(C_3-C_{12}-环烷基)、-NHC(O)-NH(C_1-C_{12}-烷基)；

○C_2-C_{12}-杂环基，其中所述杂环基为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代基团、羟基和C_1-C_{12}-烷基，其中所述C_2-C_{12}-杂环基选自吡咯烷基、吗啉代、哌啶子基、哌嗪基、四氢呋喃基、硫吗啉代和咪唑烷基；

○-C(O)-C_2-C_{12}-杂环基，其中所述C_2-C_{12}-杂环基为吗啉基；

○-SO_2-C_2-C_{12}-杂环基，其中所述C_2-C_{12}-杂环基为吡咯烷基；

○C_6-C_{20}-芳基，其为未取代的或被C_1-C_{12}-烷氧基取代；和

○C_2-C_{12}-杂芳基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-N(H)(C_1-C_{12}-烷基)和-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$，其中所述C_2-C_{12}-杂芳基选自嘧啶基、噁二唑基和吡唑基；

●-C_3-C_{12}-环烷基，其为未取代的或被一个或多个羟基取代；

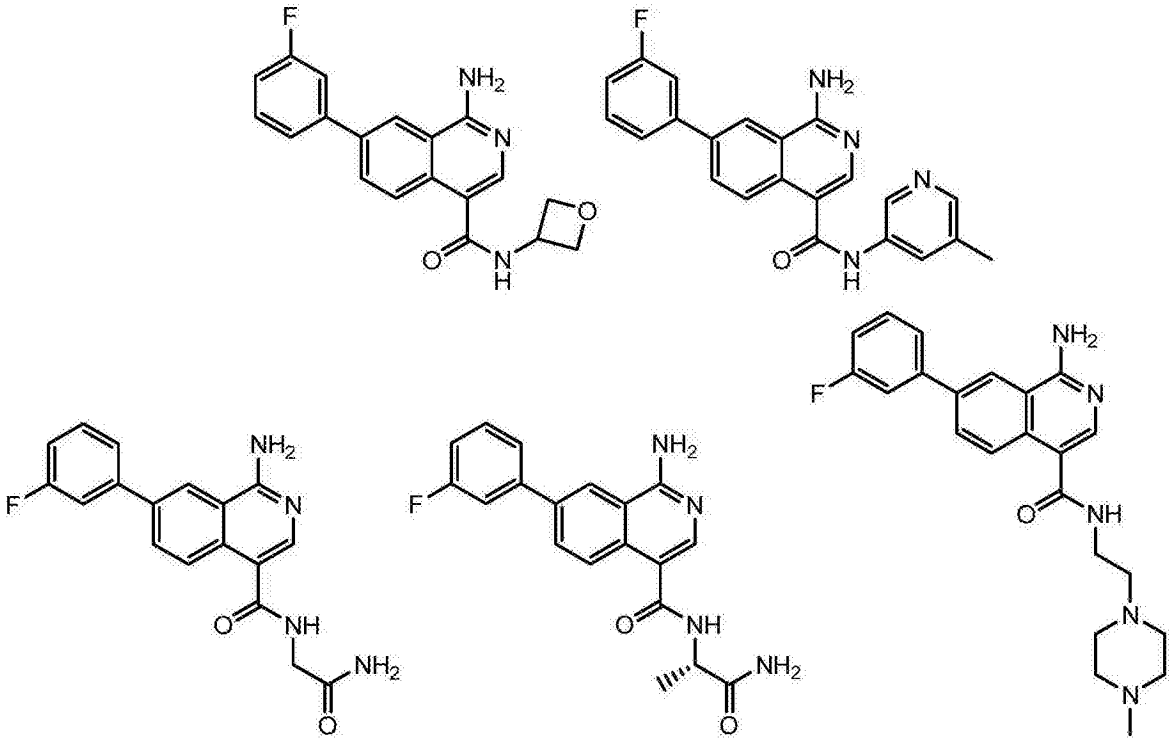
●-C_2-C_{12}-杂环基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基、-SO_2-C_1-C_{12}-烷基、-C(O)-C_1-C_{12}-烷基、-C(O)-N(H)(C_1-C_{12}-烷基)、-C(O)-C_1-C_{12}-亚烷基-C_1-C_{12}-烷氧基、-C(O)-C_3-C_{12}-环烷基和-C(O)NH-C_3-C_{12}-环烷基，其中所述C_2-C_{12}-杂环基

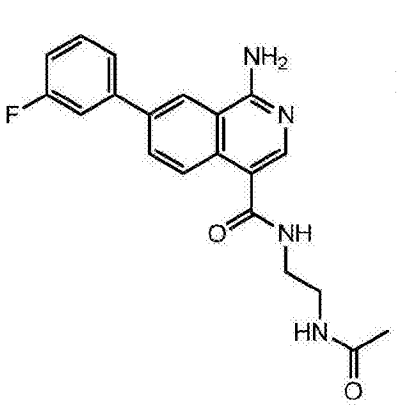
选自四氢呋喃基、氧杂环丁烷基、哌啶子基、四氢吡喃基和氮杂环丁烷基；

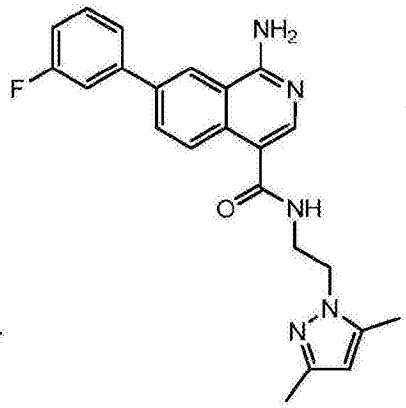
●C_6-C_{20}-芳基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷氧基、-羟基C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-亚烷基-C_1-C_{12}-烷氧基、C_1-C_{12}-亚烷基-NH_2和-O-C_2-C_{12}-杂环基，其中杂环基为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代且其为哌啶基；和

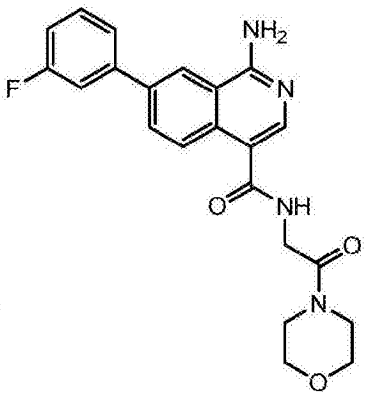
●C_6-C_{20}-杂芳基，其为吡啶基或嘧啶基，其被一个或多个C_1-C_{12}-烷基取代。

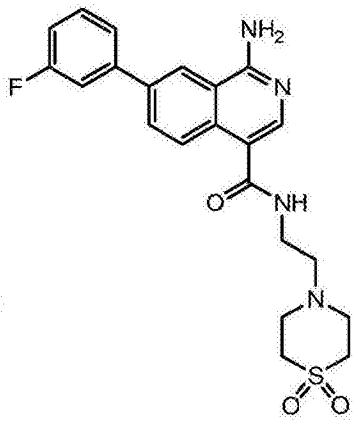
14.化合物，其选自：

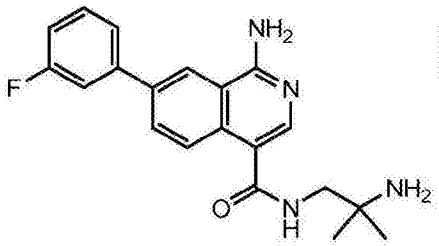


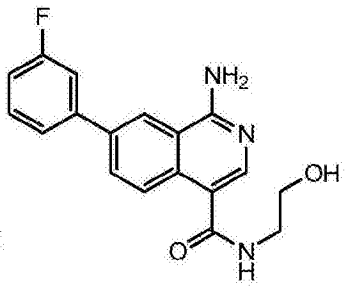


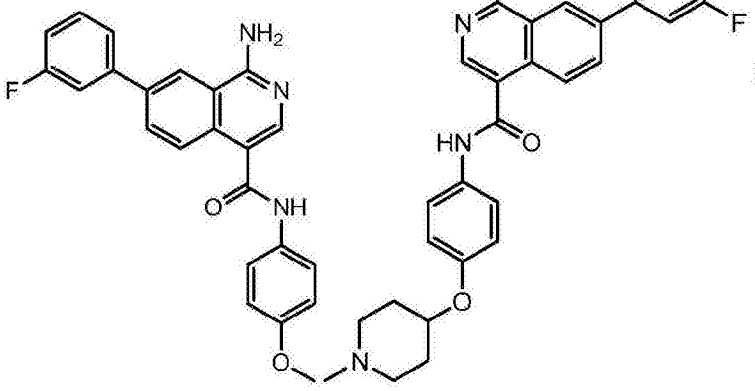


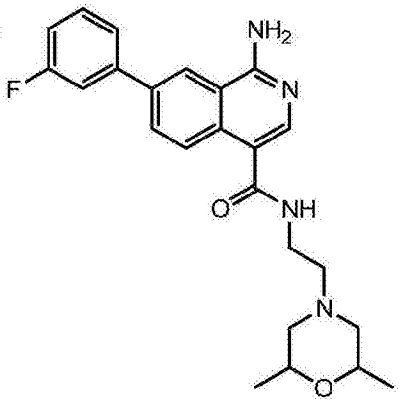


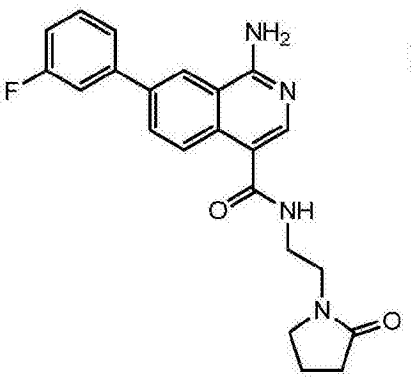


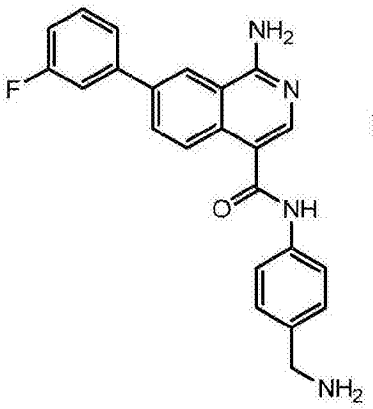


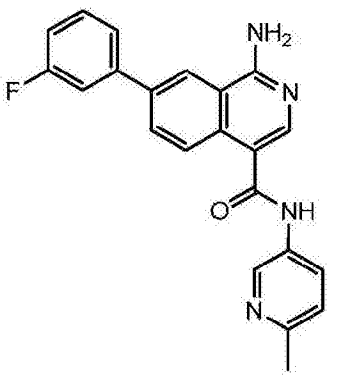


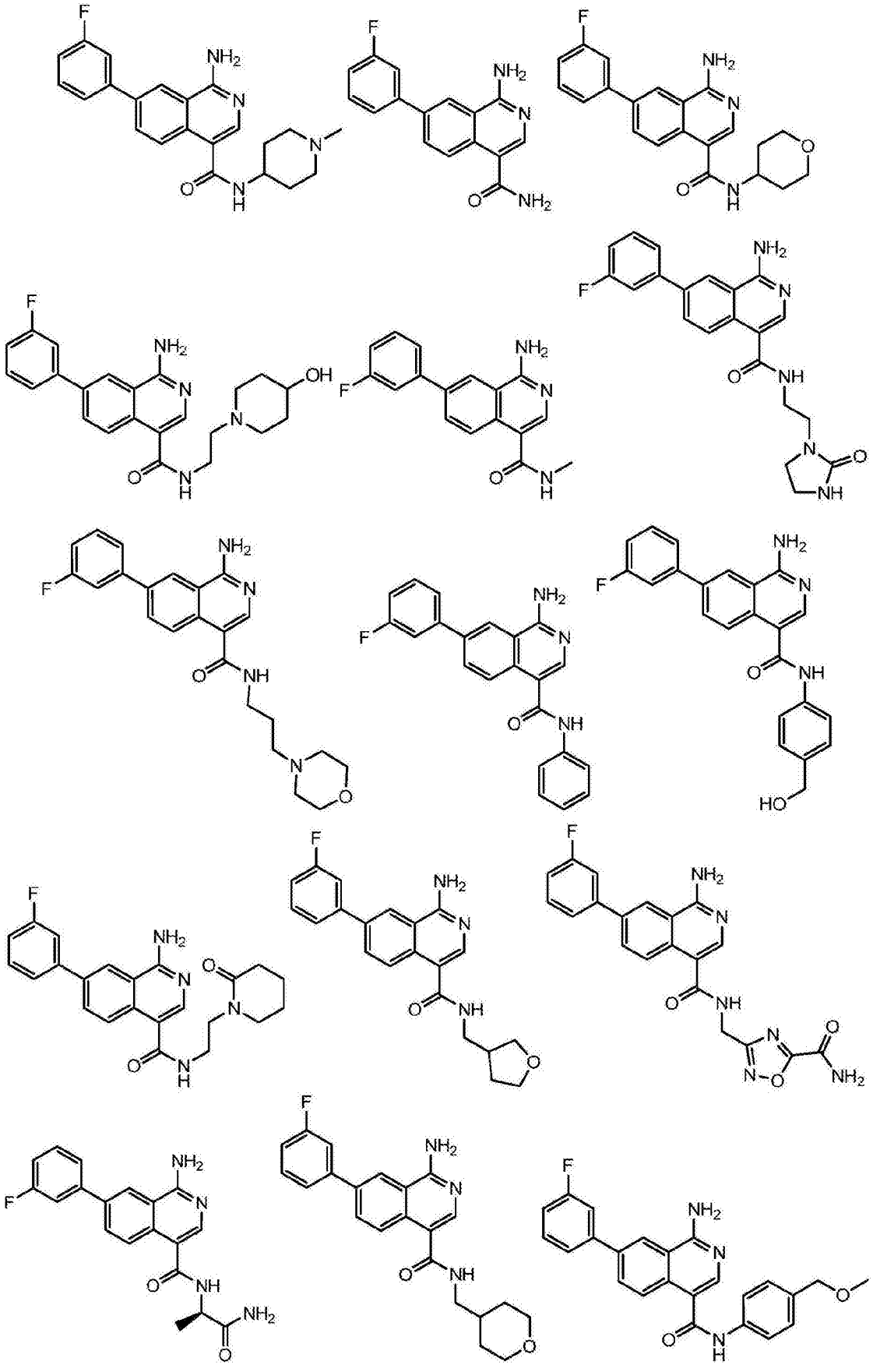


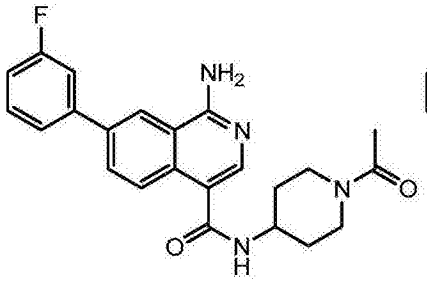
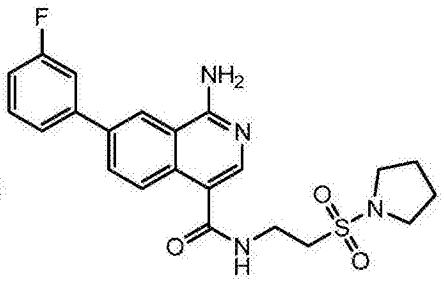
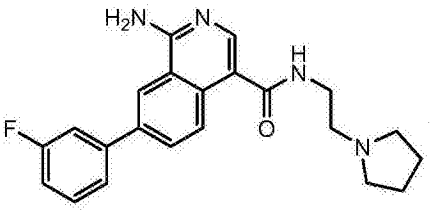
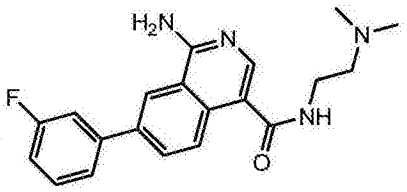
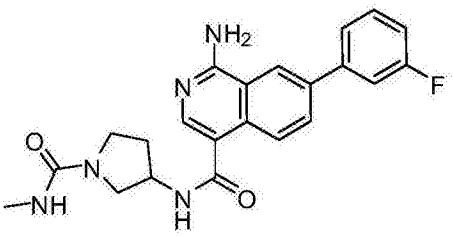
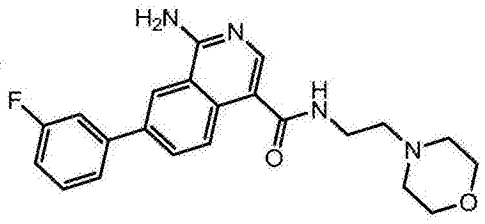
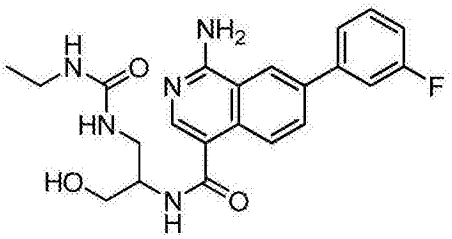
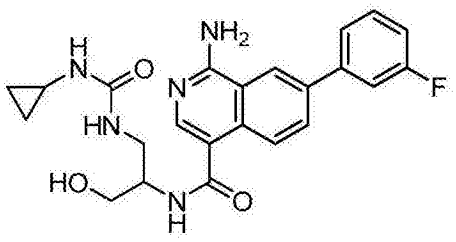
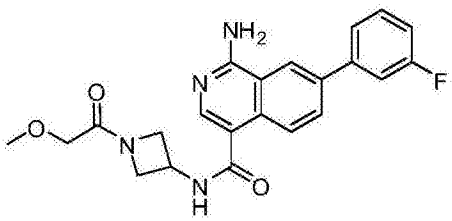
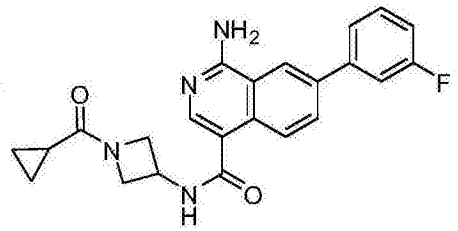
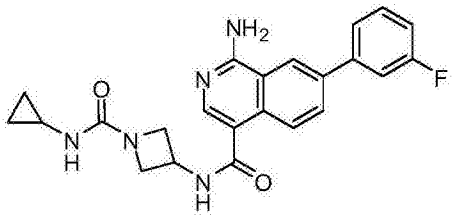
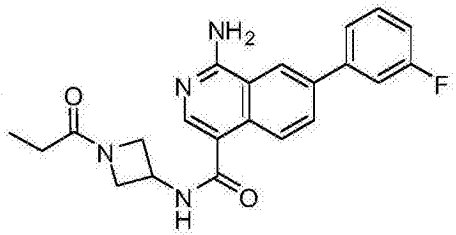
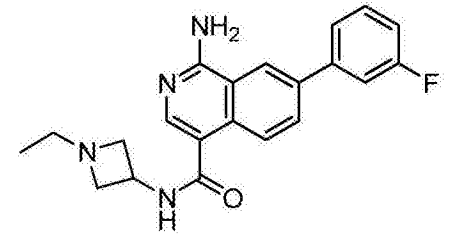
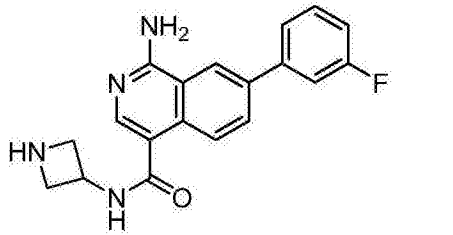


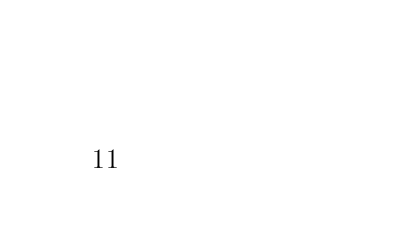


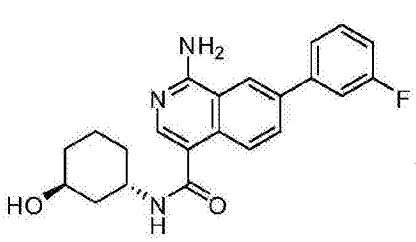


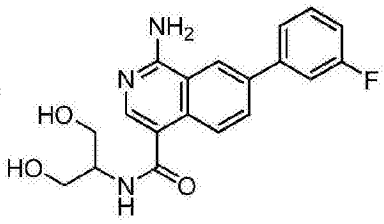


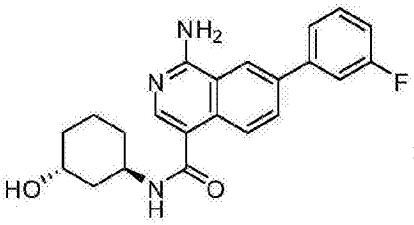


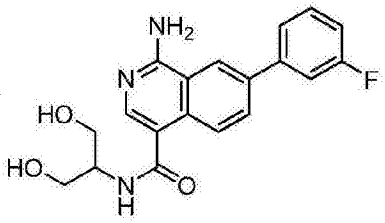















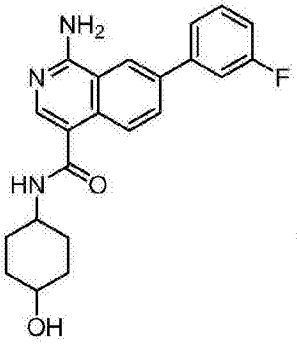


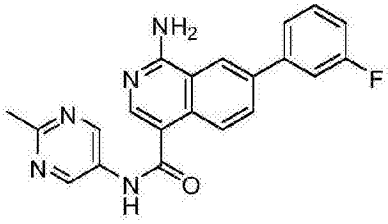


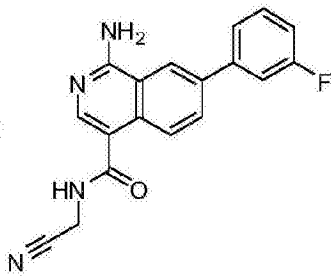


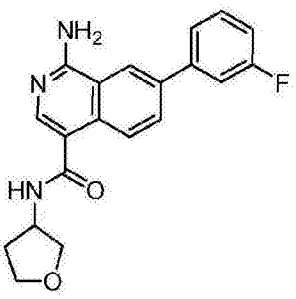


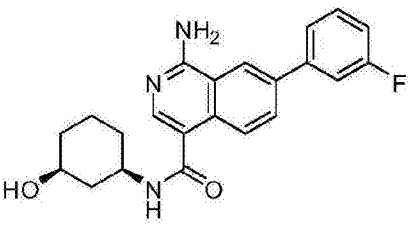


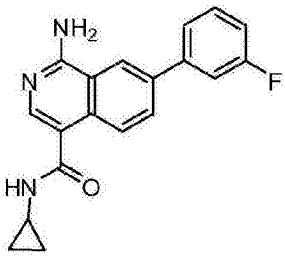


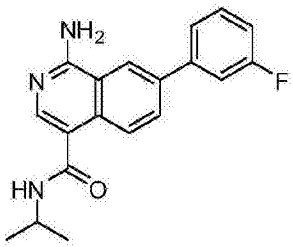


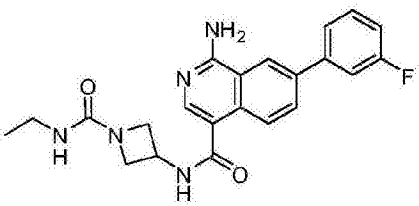


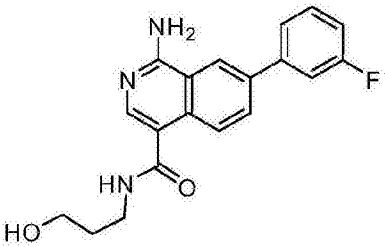


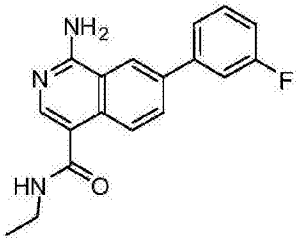


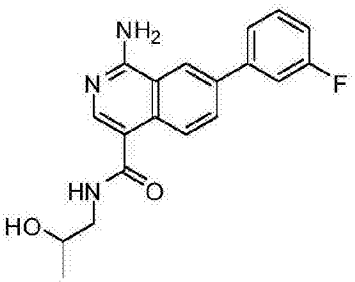


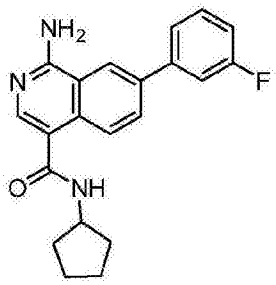


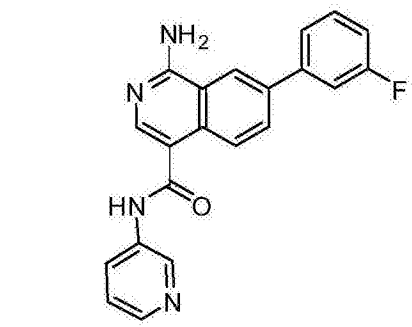


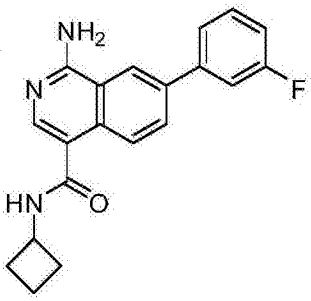


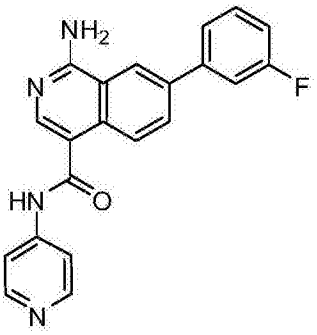


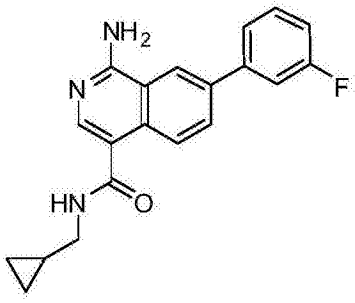


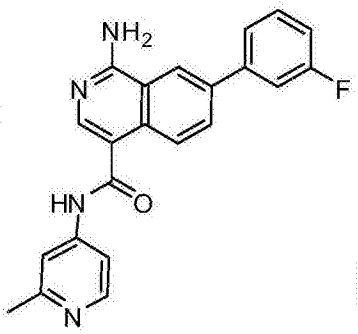


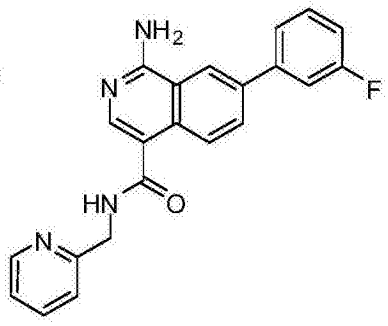


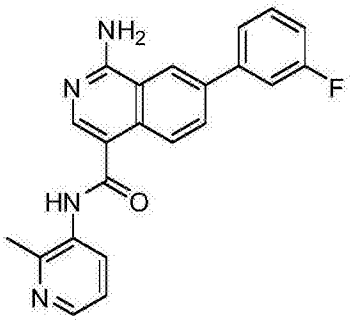


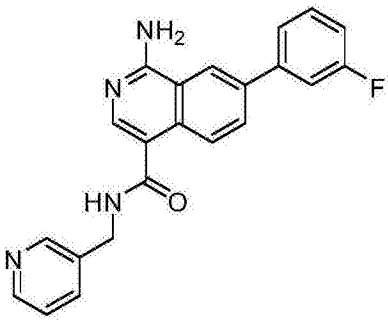


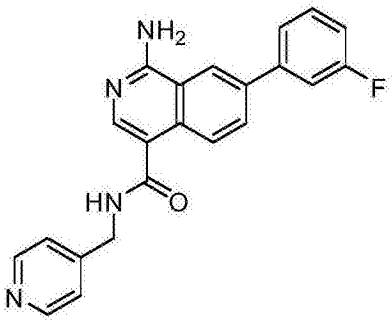


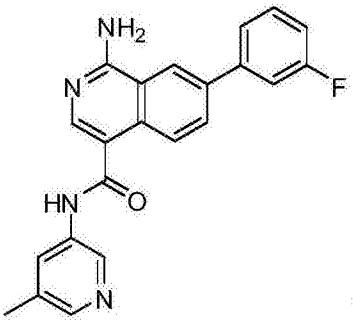


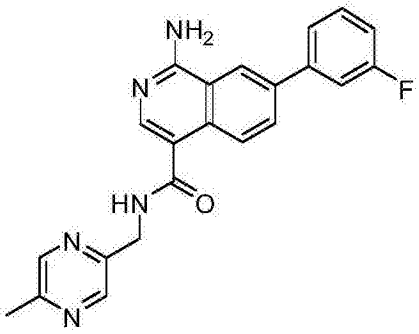


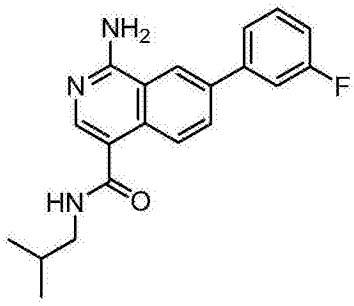


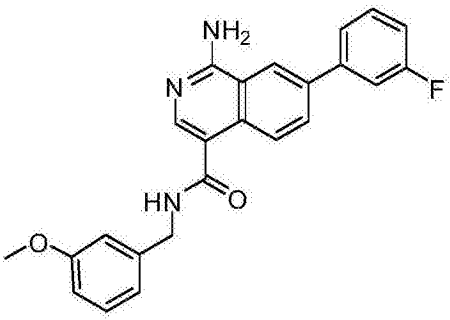


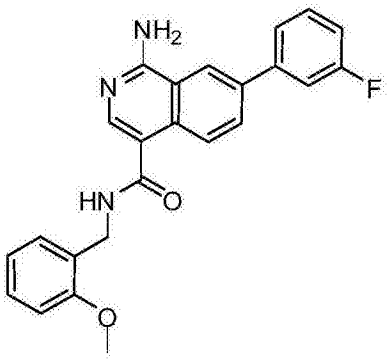


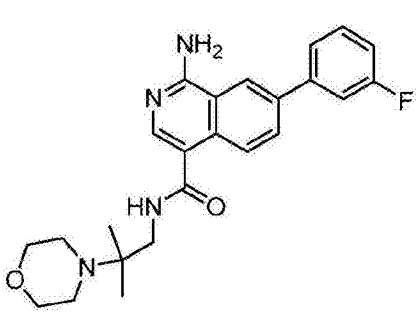


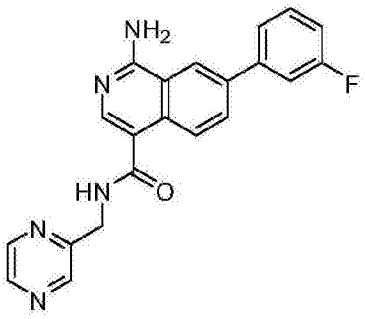


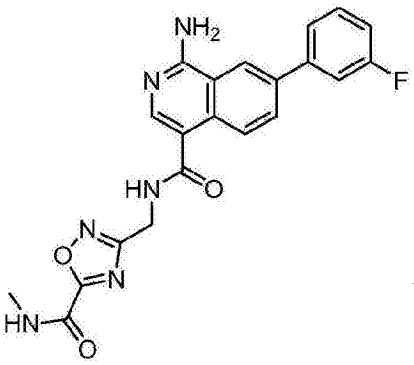


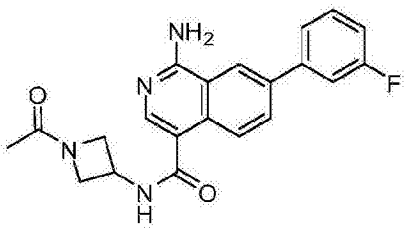


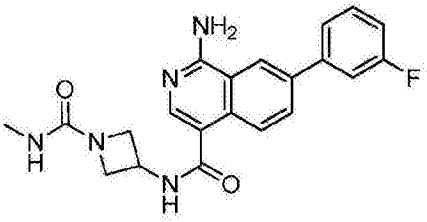


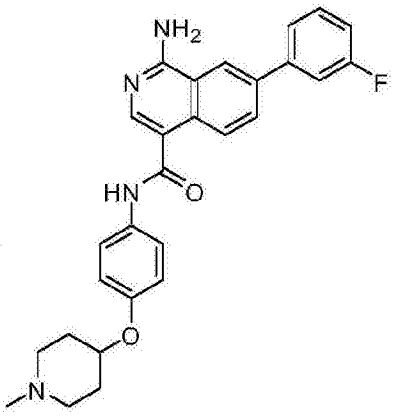


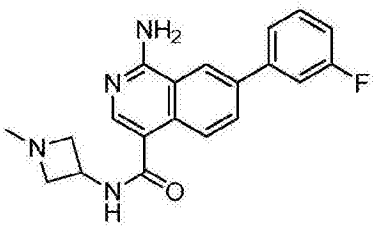


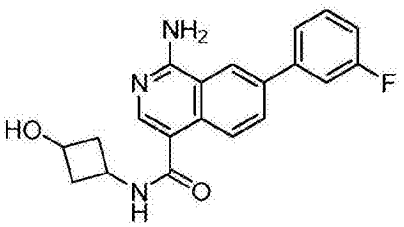


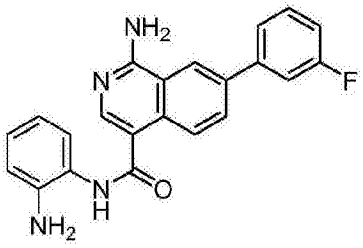


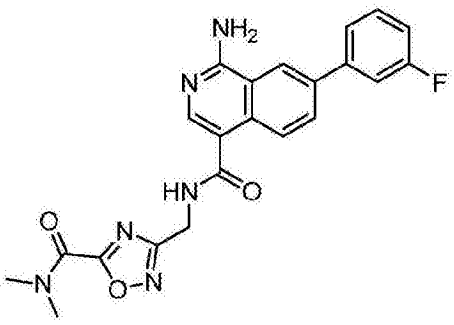


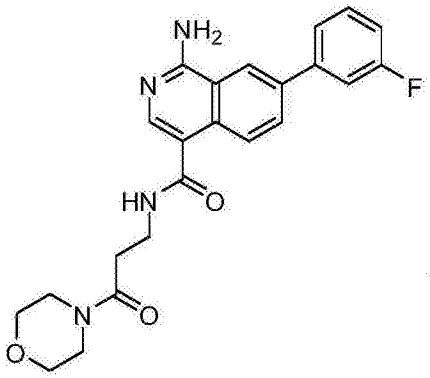
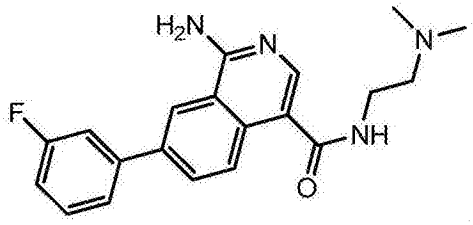








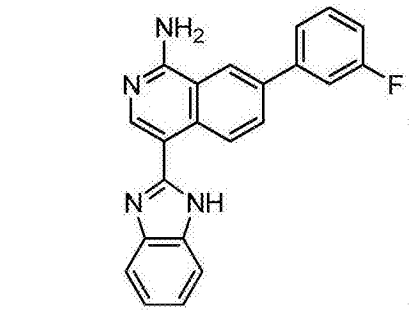
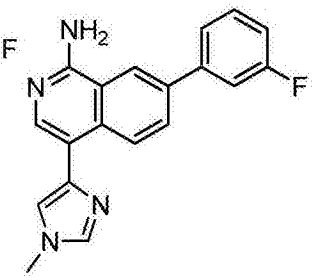
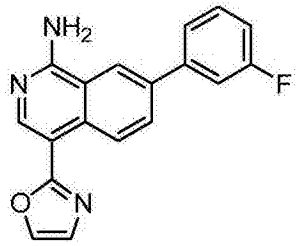
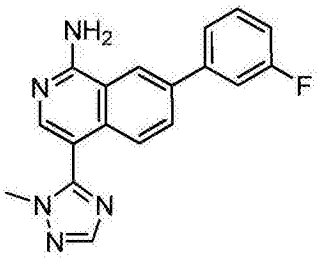
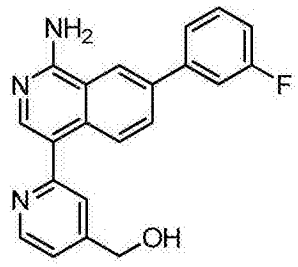
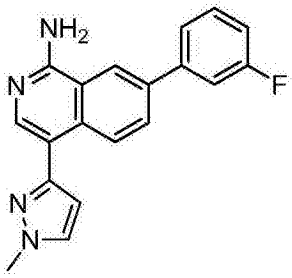


。

15.权利要求4的化合物，其中R^2为-C_2-C_{12}-杂芳基，其中所述C_2-C_{12}-杂芳基选自咪唑基、噁唑基、苯并咪唑基、三唑基、吡啶基和吡唑基，其为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代，其中烷基为未取代的或被一个或多个-C_2-C_{12}-杂环基取代，其中所述杂环基为未取代的且为吗啉基。

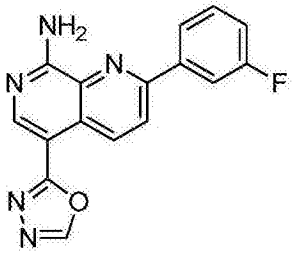
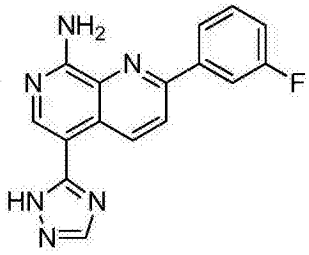
16.化合物，其选自：

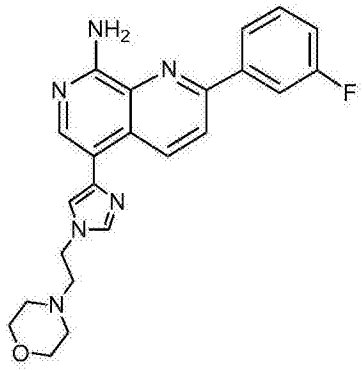







。

17.权利要求2的化合物，其中A为N。

18.权利要求17的化合物，选自：

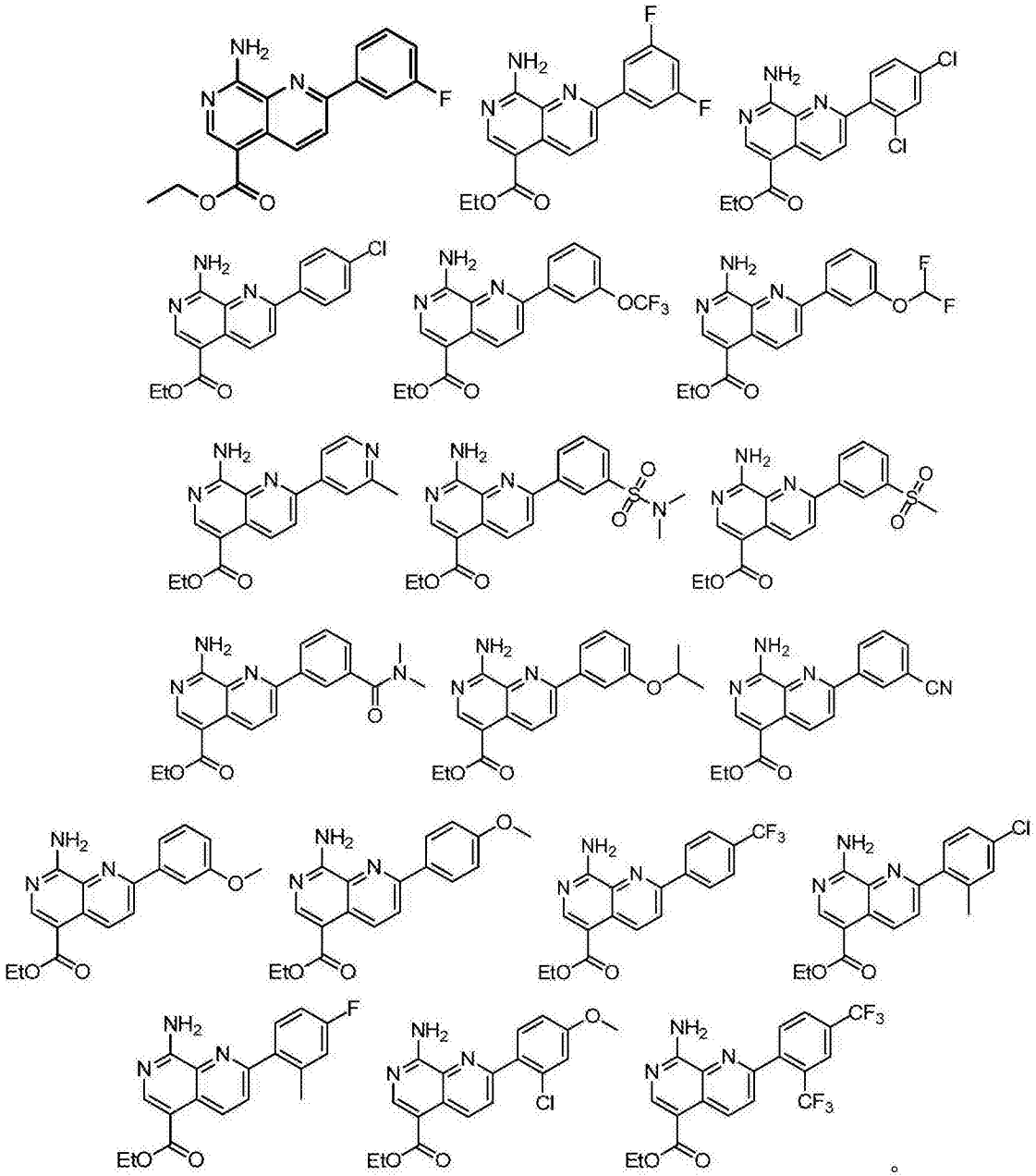





。

19.权利要求17的化合物，其中R^2为-C(O)-C_1-C_{12}-烷氧基。

20.化合物，其为：

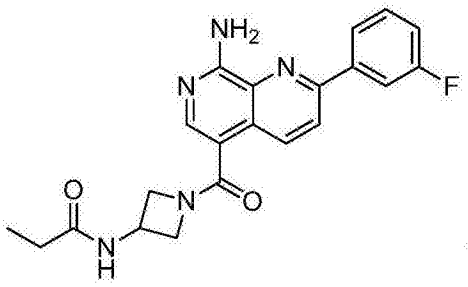
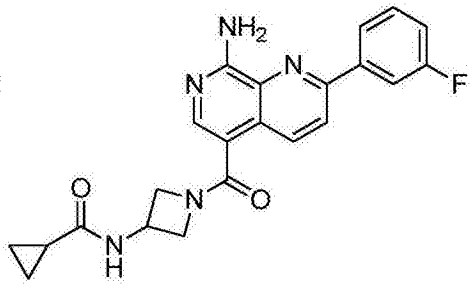
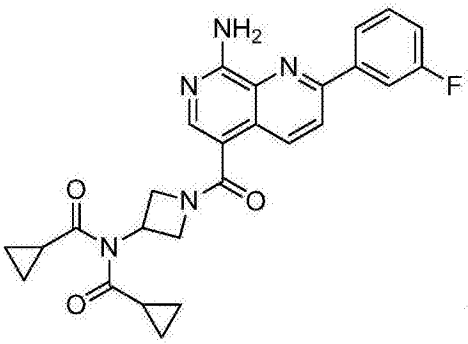
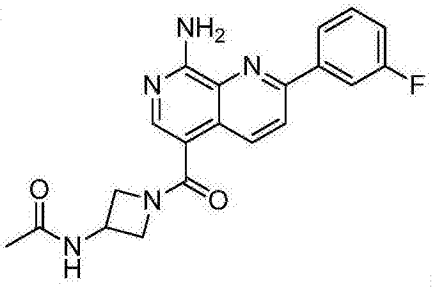


。

21.权利要求17的化合物，其中R^2为-C(O)-C_2-C_{12}-杂环基，其被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基、-羟基C_1-C_{12}-烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-N(H)(C_1-C_{12}-烷基)、-C(O)-

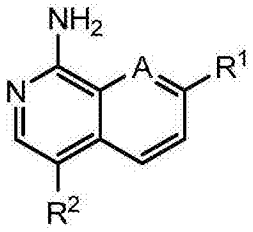
N(C1-C12-烷基)2、-C1-C12-亚烷基-C(O)-N(C1-C12-烷基)2、-NH-C(O)-C1-C12-烷基、-NH-C(O)-C3-C12-环烷基和-N(C(O)-C3-C12-环烷基)2，其中所述C2-C12-杂环基选自哌嗪基、吗啉基和氮杂环丁烷基。

22.权利要求21的化合物，其中该化合物选自：

。

23.式(I)化合物



I

及其药学上可接受的盐，

其中：

A为N；

R^1为苯基，其被一个或多个卤素、CN或C1-C12-烷基取代，该C1-C12-烷基为未取代的或被一个或多个卤素取代；或吡啶基，其被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素和C1-C12-烷基；

R^2为-C(O)NR^bR^c，其中R^b为H或C1-C12-烷基且R^c选自：

H；

C1-C12-烷基；

-C3-C12-环烷基，其为未取代的或被一个或多个羟基取代，和

-C2-C12-杂环基，其为未取代的或被以下取代基取代：

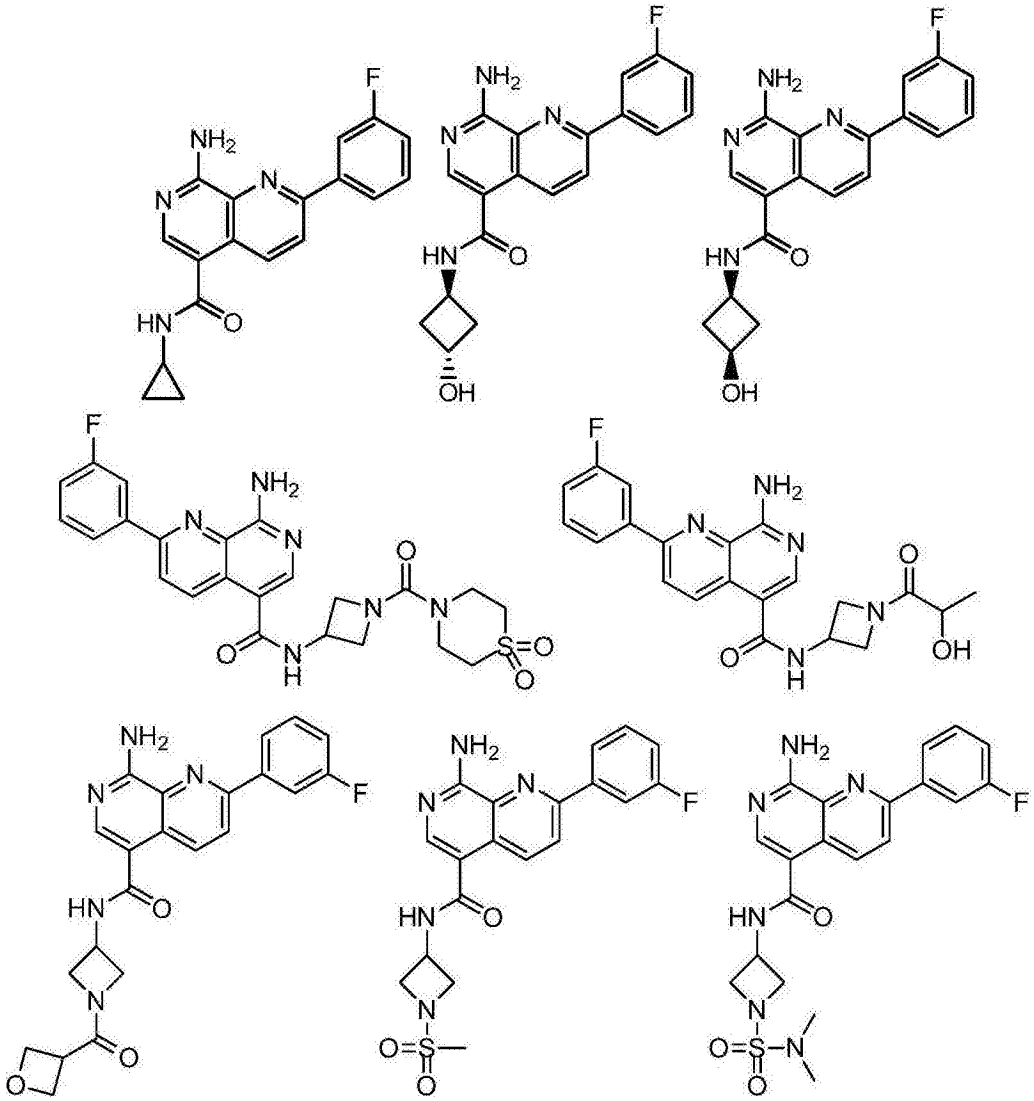
C1-C12-烷基，其为未取代的或被卤素取代；

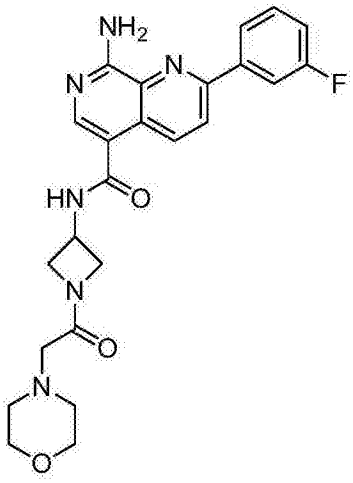
-(CO)-C1-C12-烷基，其中烷基为未取代的或被羟基、C1-C12-烷氧基或C2-C12-杂环基取代；

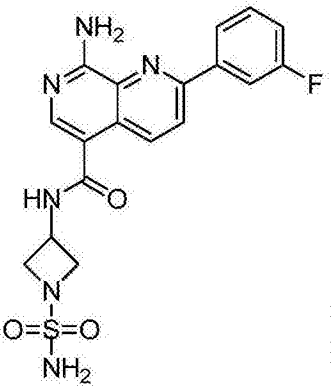
-(CO)-C_3-C_{12}-环烷基；

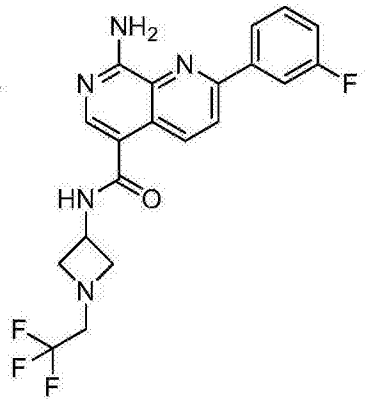
-S(O)$_2$-C_1-C_{12}-烷基，其中烷基为未取代的或被卤素取代。

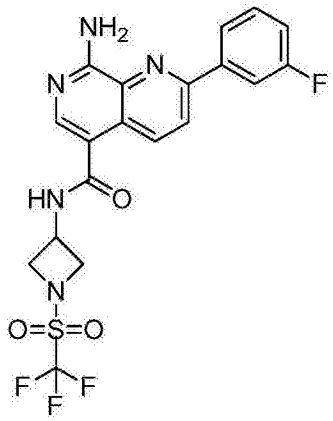
24.化合物，其为：

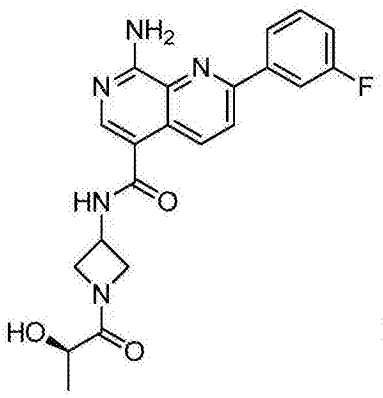


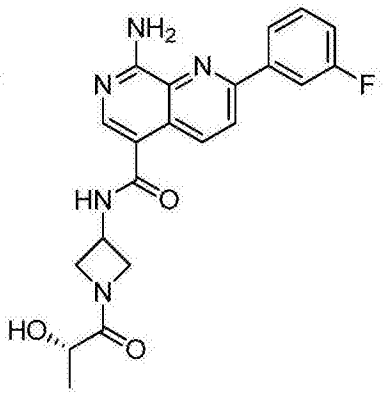


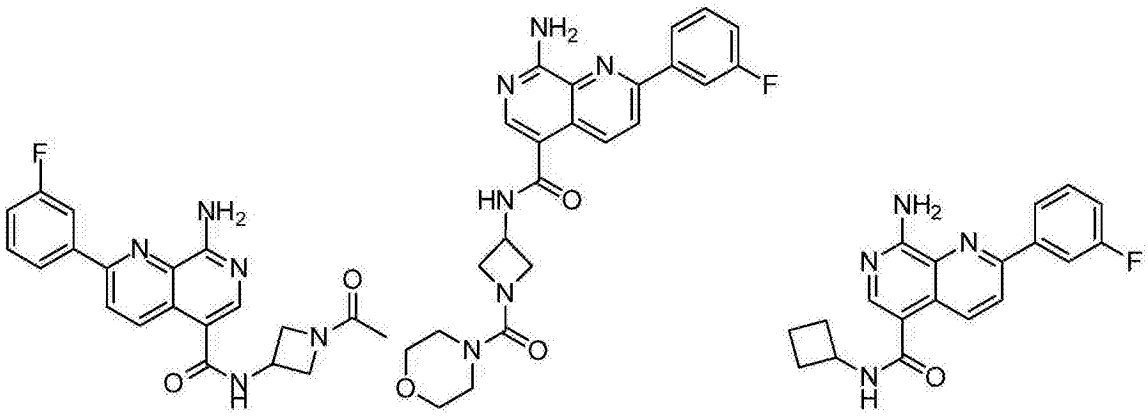


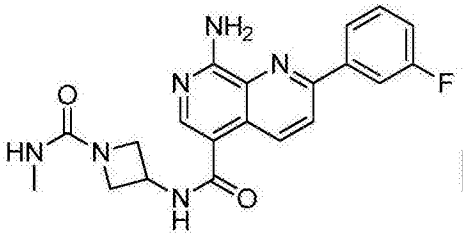


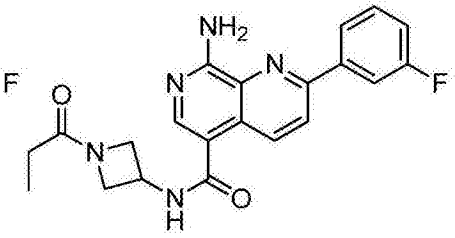


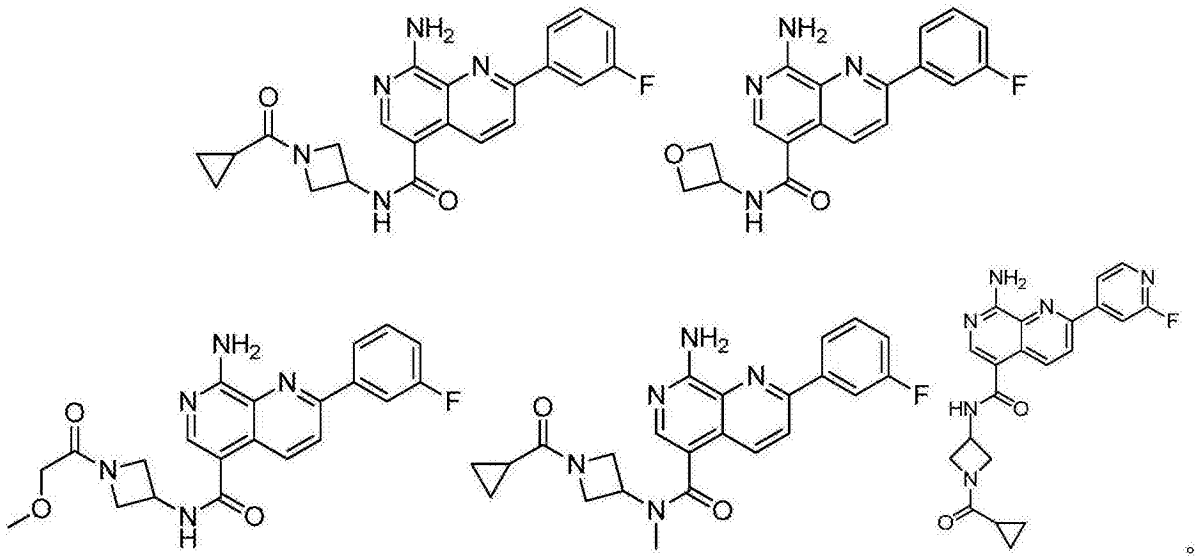












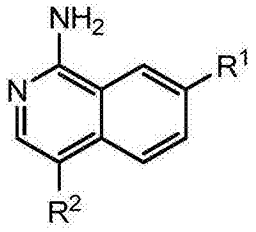
。

25.权利要求1的化合物，其中R^1为被卤素取代的苯基。

26.权利要求1的化合物，其中R^1为被卤素间位取代的苯基。

27.权利要求26的化合物，其中卤素为F。

28.权利要求1-2中任一项的化合物，其具有式(I-a)：

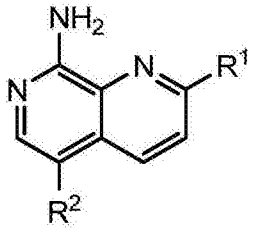


I-a

及其药学上可接受的盐，

其中R^1和R^2如权利要求1-2中所定义。

29.权利要求1-2中任一项的化合物，其具有式(I-b)：

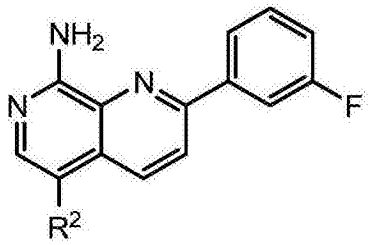


I-b

及其药学上可接受的盐，

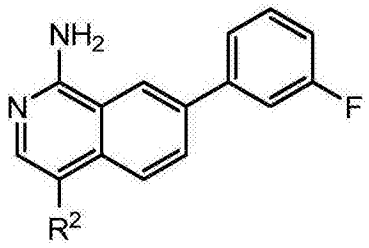
其中R^1和R^2如权利要求1-2中所定义。

30.权利要求1-2中任一项的化合物，其具有式(I-c)：



I-c。

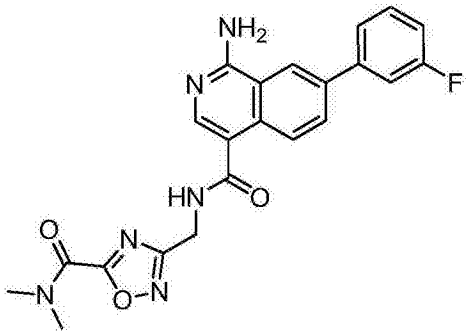
31.权利要求1-2中任一项的化合物,其具有式(I-d):



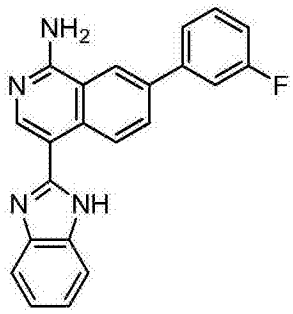
I-d。

32.化合物,选自:

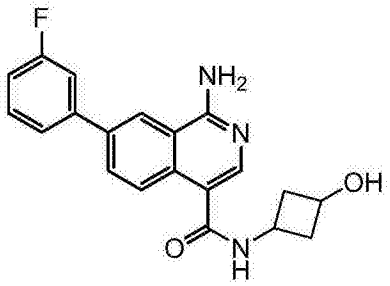
1



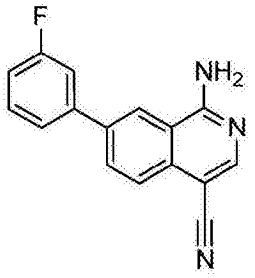
2



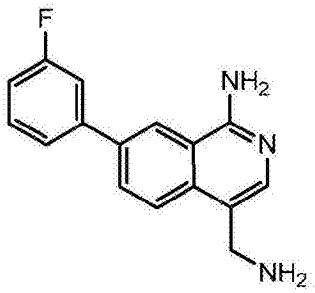
3



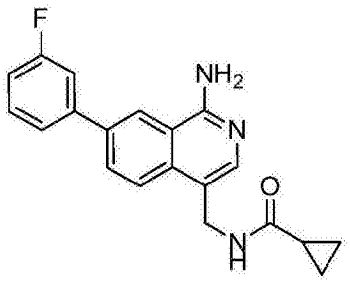
4



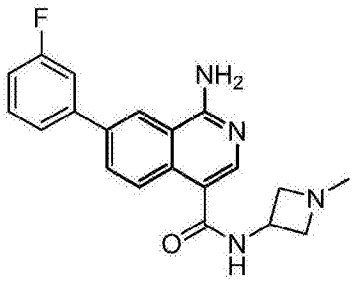
5



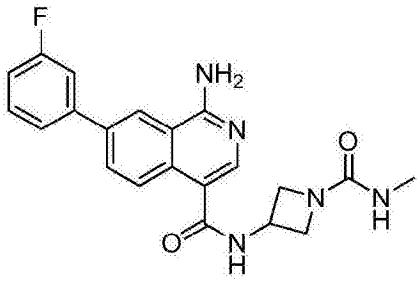
6



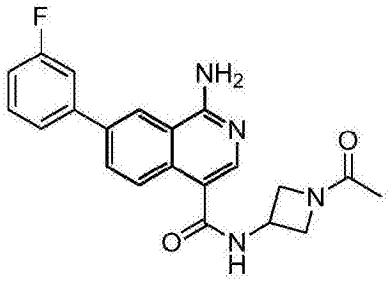
7



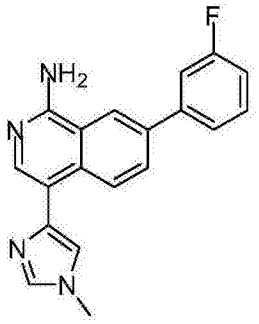
8



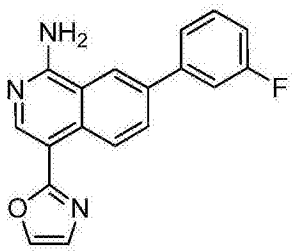
9



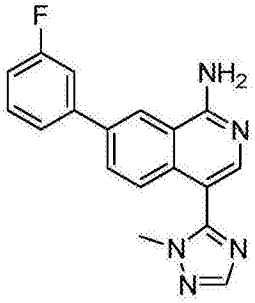
10



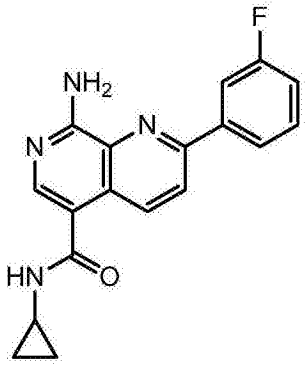
11



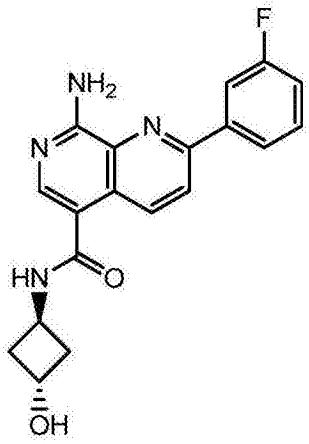
12



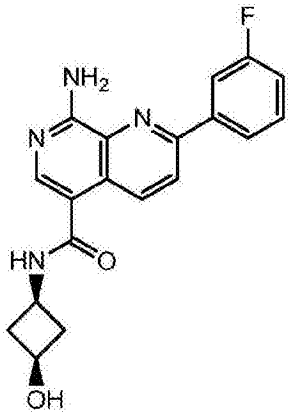
13



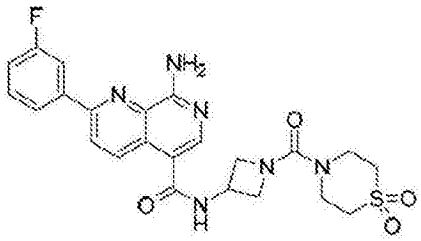
14a



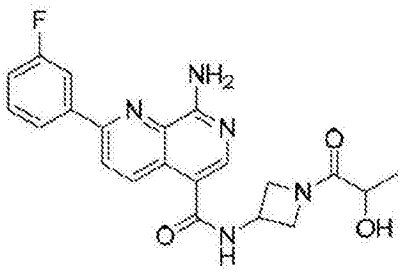
14b



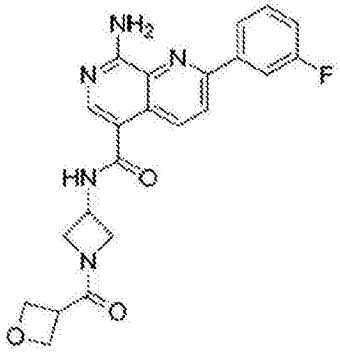
15



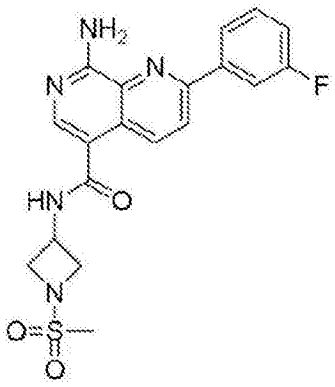
16



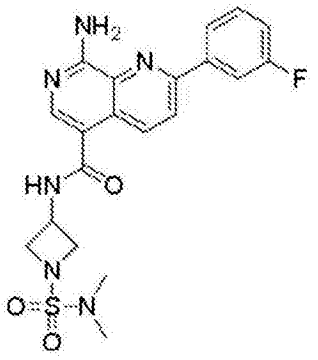
17



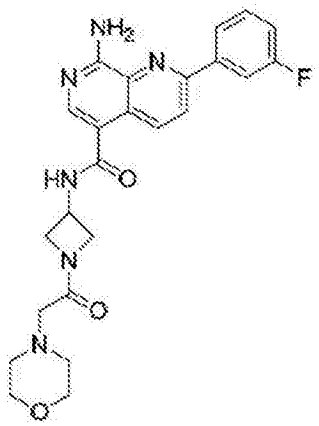
18



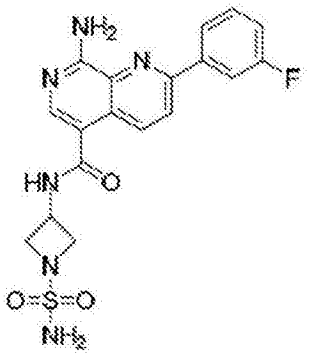
19



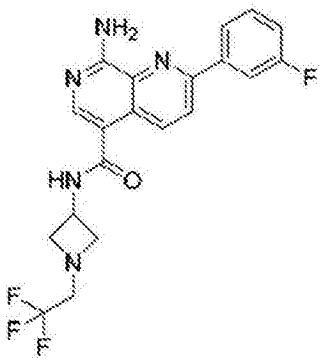
20

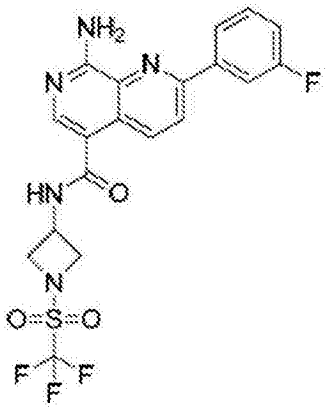


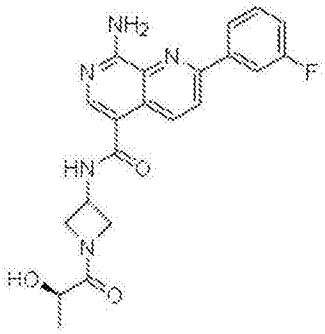
21

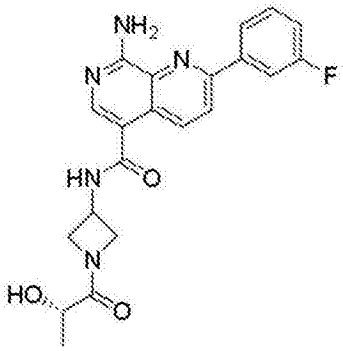


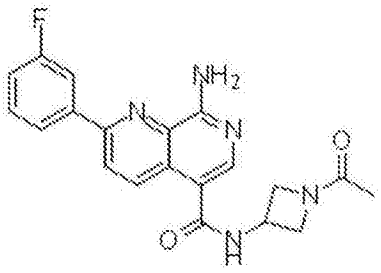
22



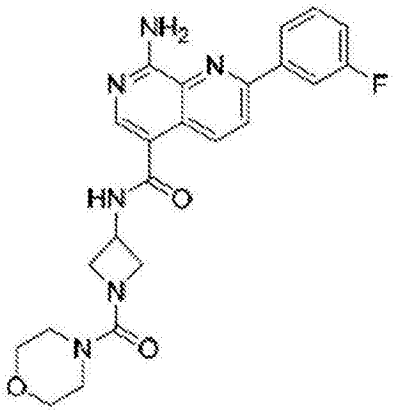
23 

24 

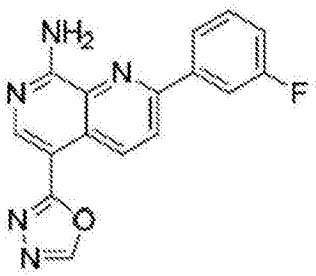
25 

26 

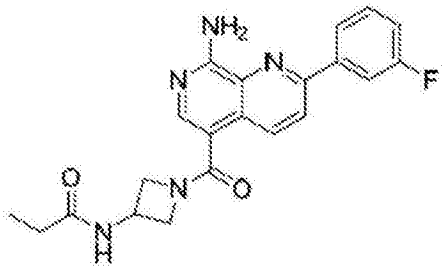
27



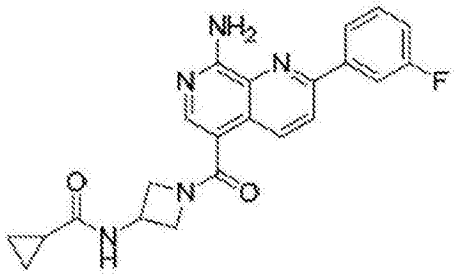
28



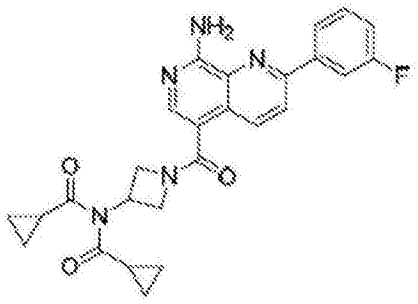
29

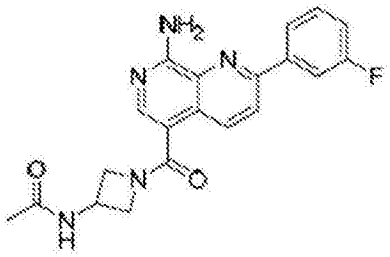


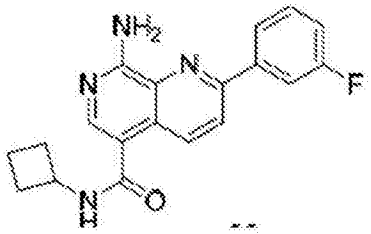
30

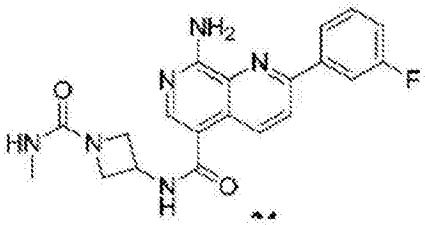


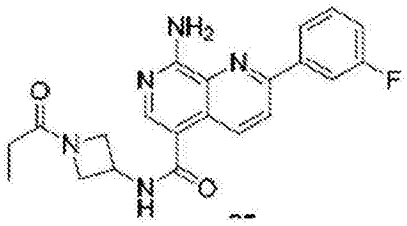
31

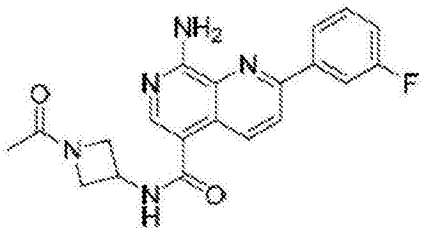


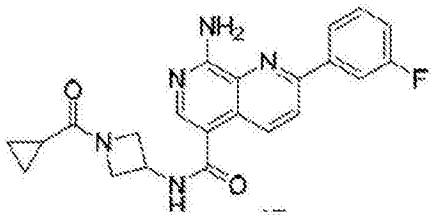
32 

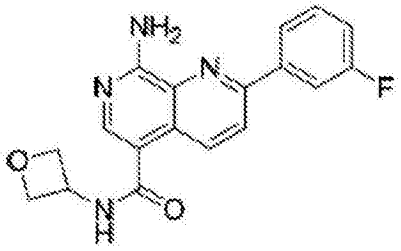
33 

34 

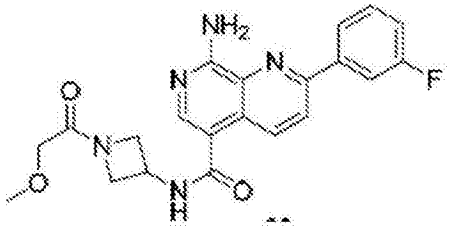
35 

36 

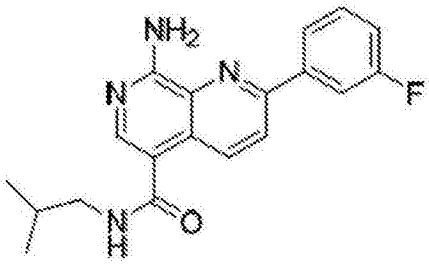
37 

38 

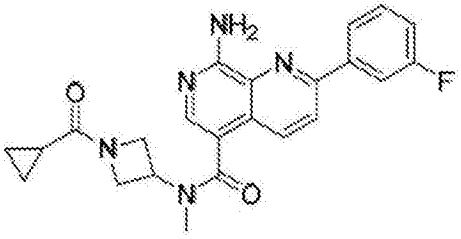
39



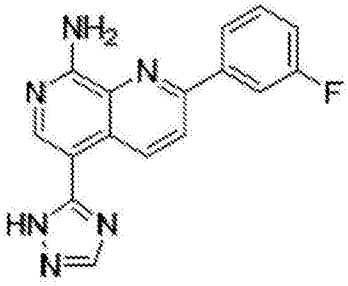
40



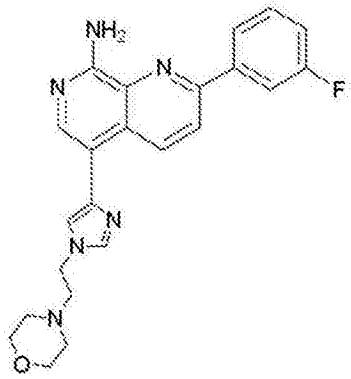
41

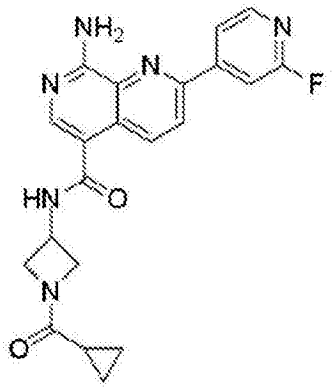


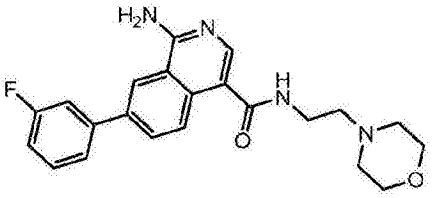
42

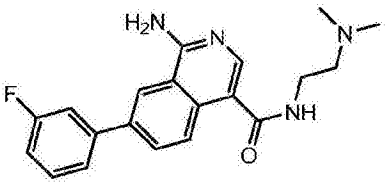


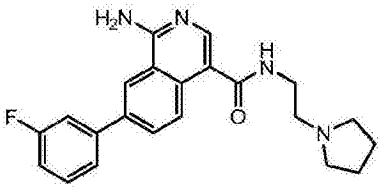
43

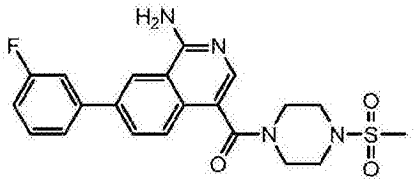


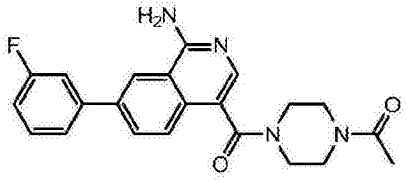
44 

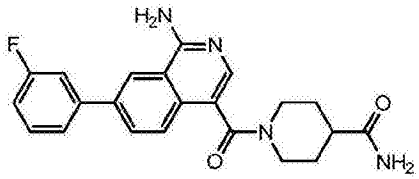
45 

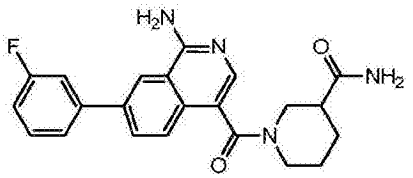
46 

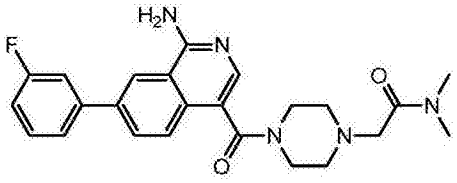
47 

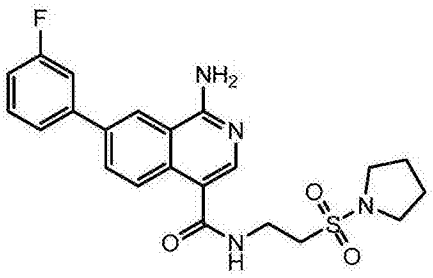
48 

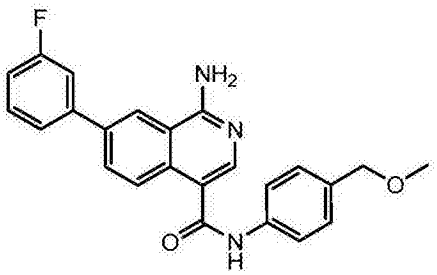
49 

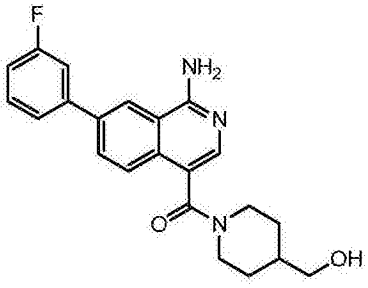
50 

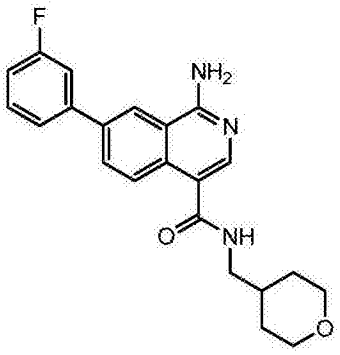
51 

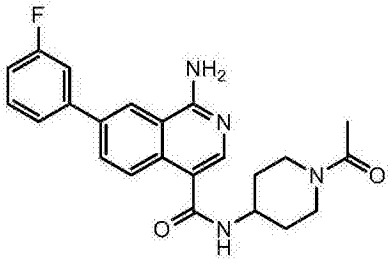
52 

53 

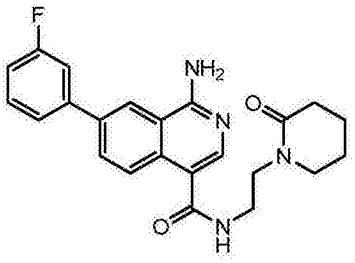
54 

55 

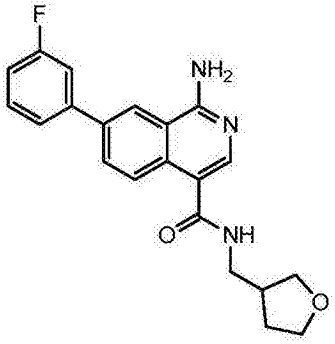
56 

57 

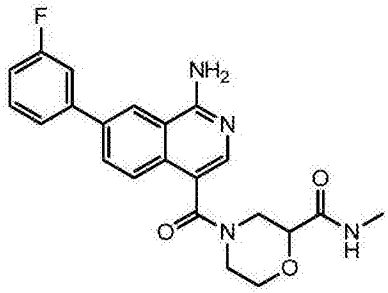
58



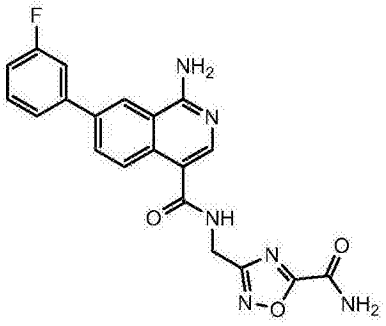
59



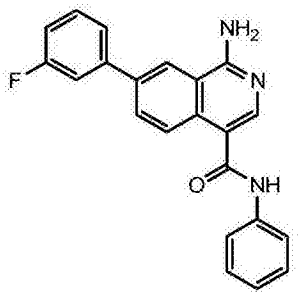
60

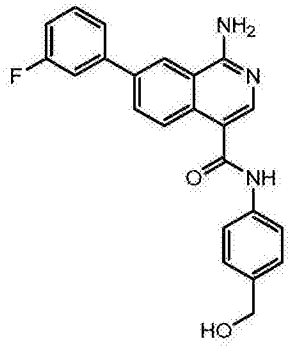


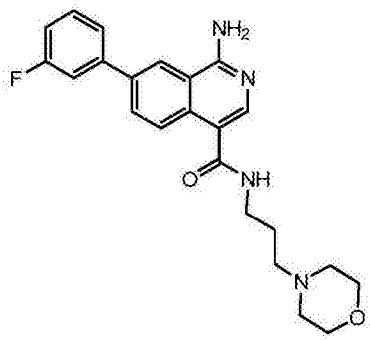
61

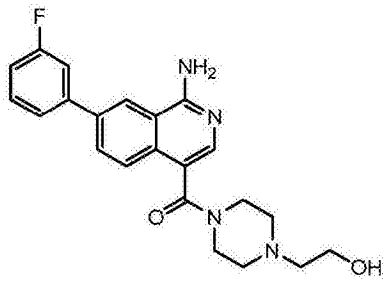


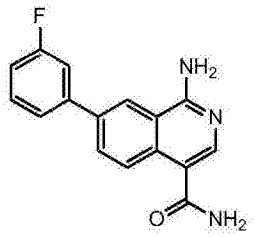
62

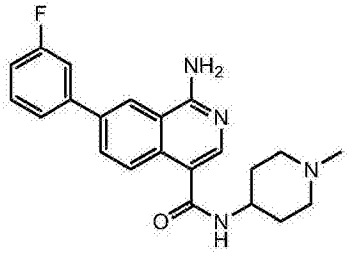


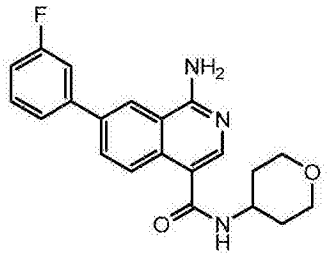
63 

64 

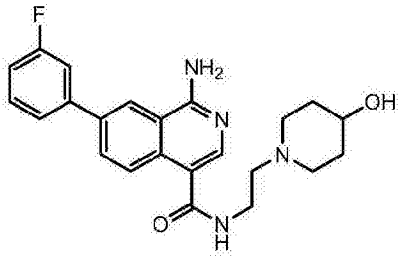
65 

66 

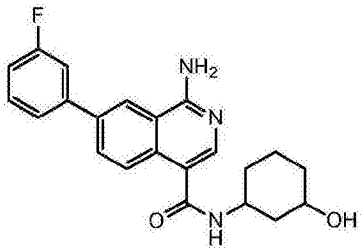
67 

68 

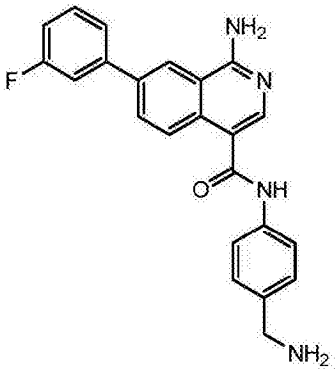
69



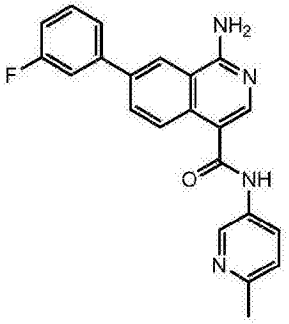
70



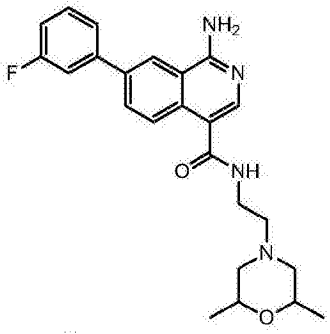
71



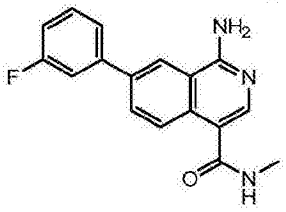
72



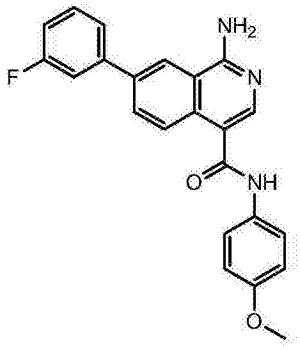
73



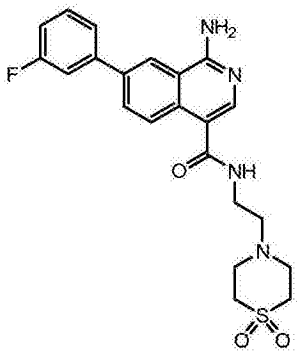
74



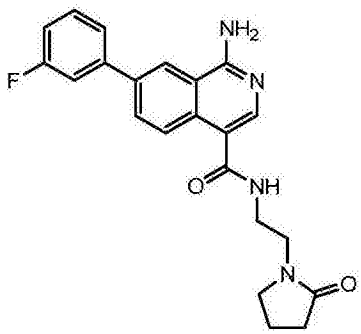
75



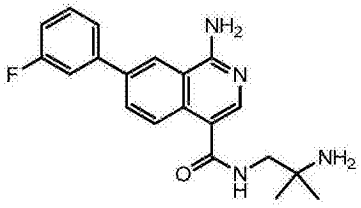
76



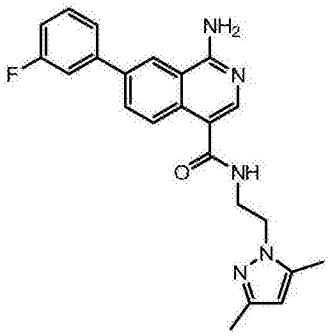
77



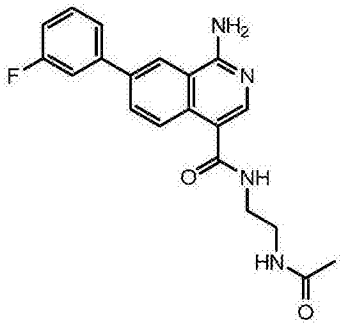
78



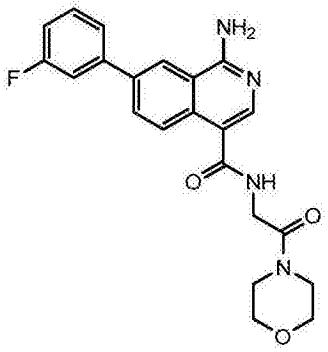
79



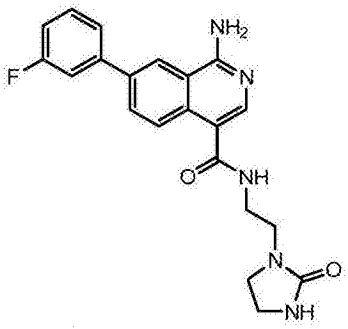
80



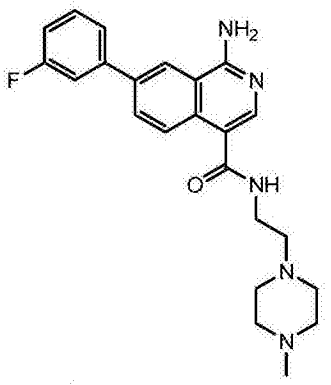
81



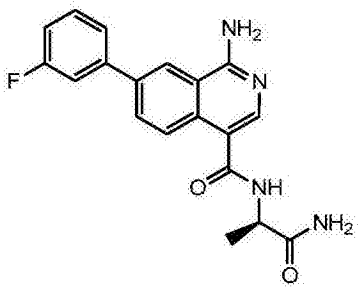
82



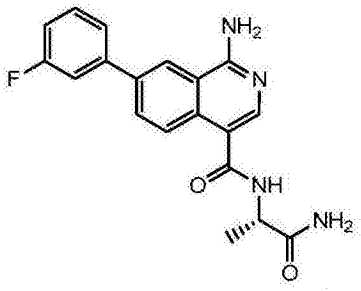
83



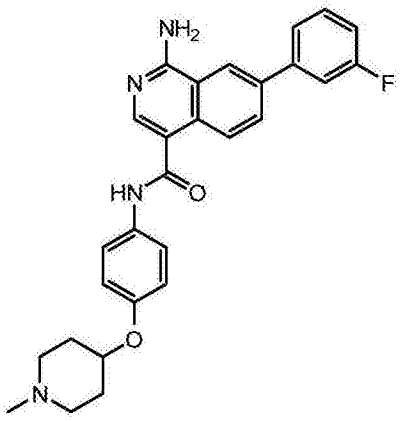
84



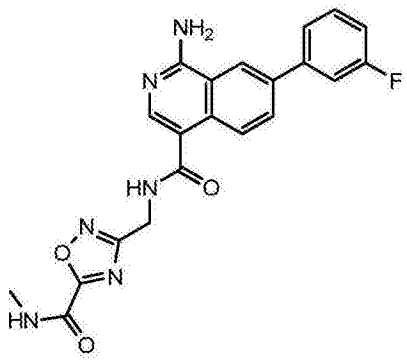
85



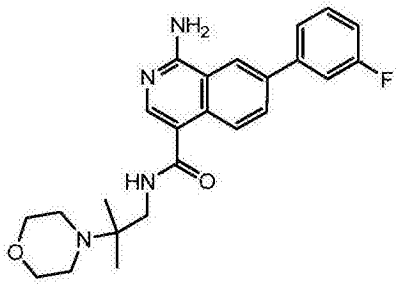
86



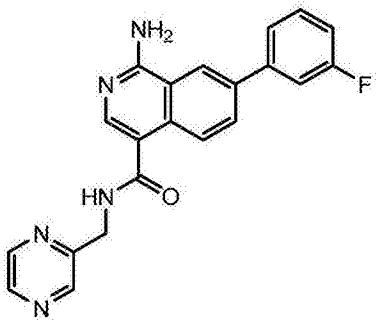
87



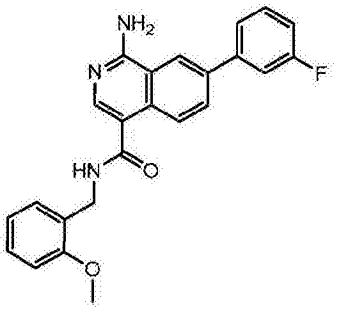
88



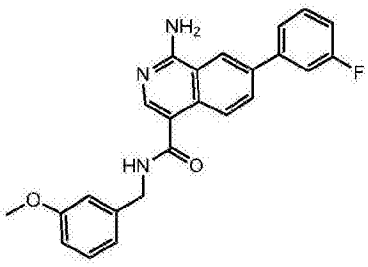
89



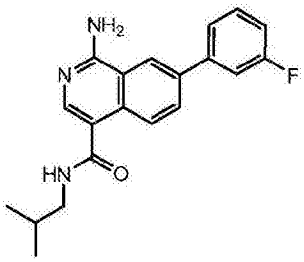
90



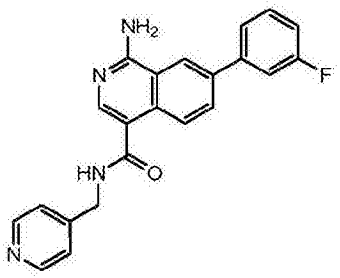
91



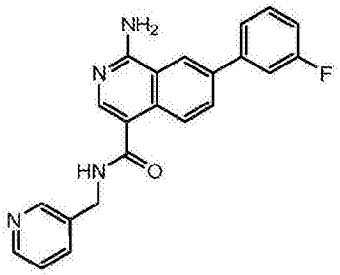
92



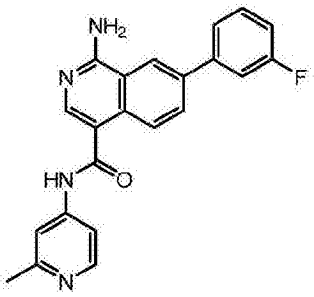
93



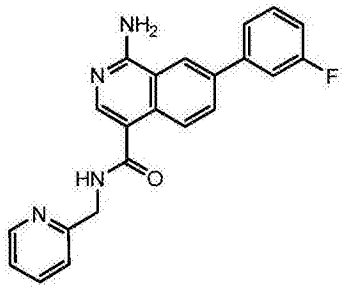
94



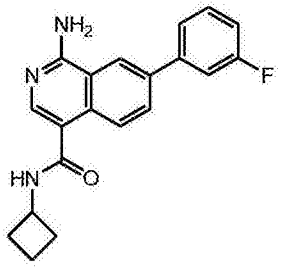
95



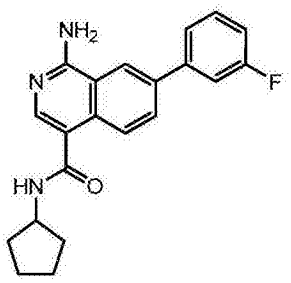
96



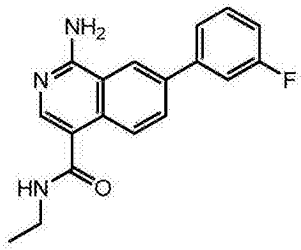
97



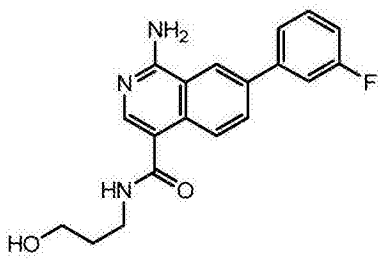
98



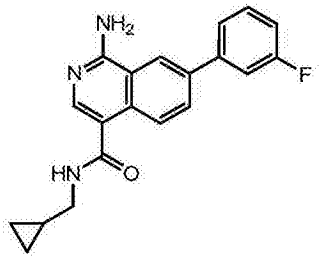
99



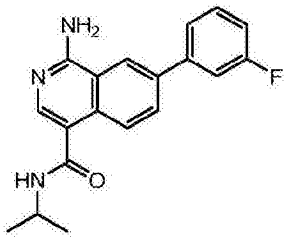
100



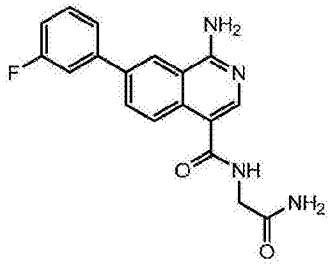
101



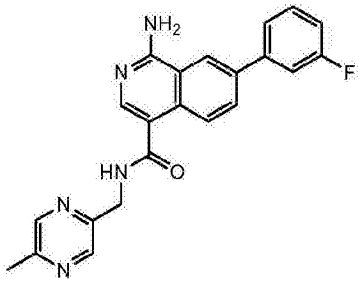
102



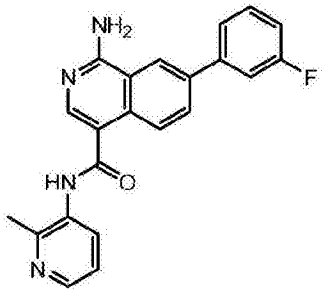
103



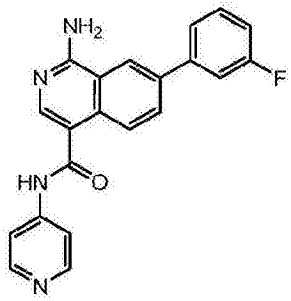
104



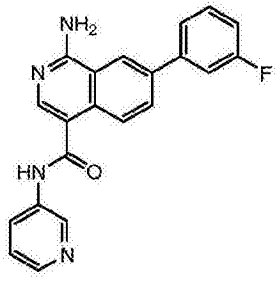
105



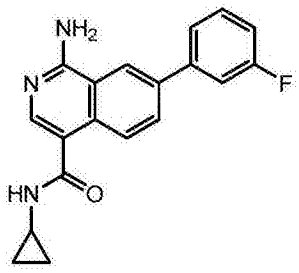
106



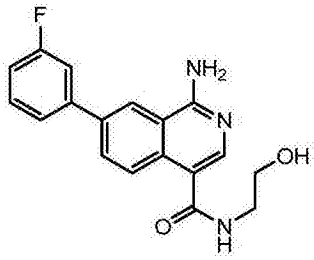
107



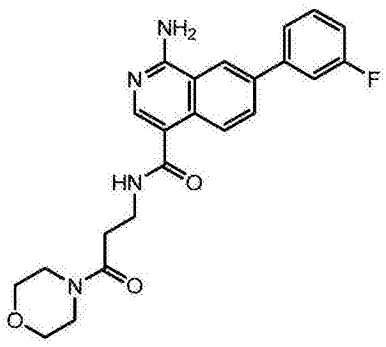
108



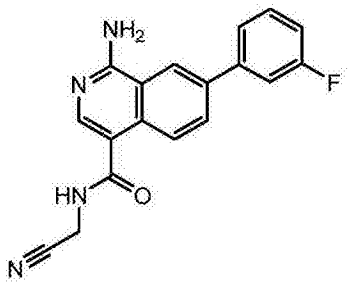
109



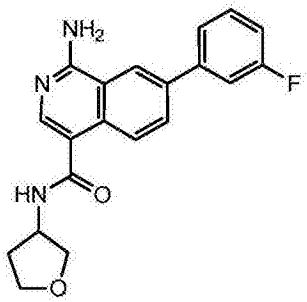
110

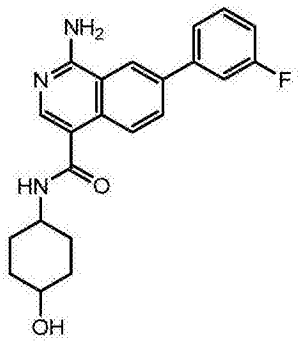


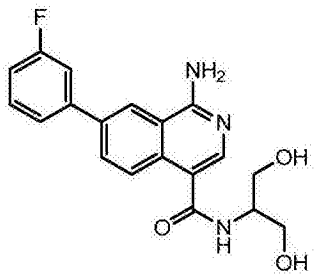
111

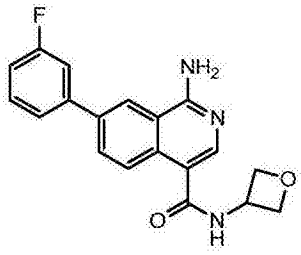


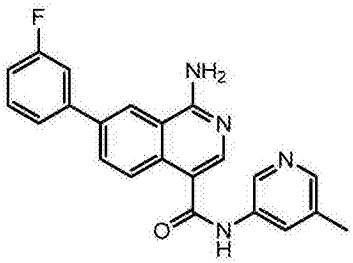
112

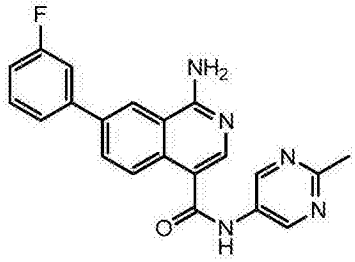


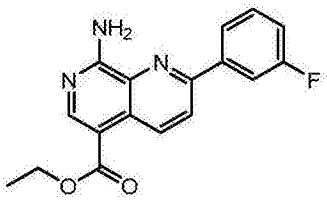
113 

114 

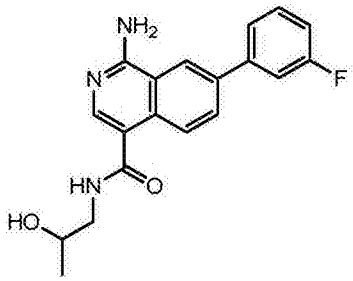
115 

116 

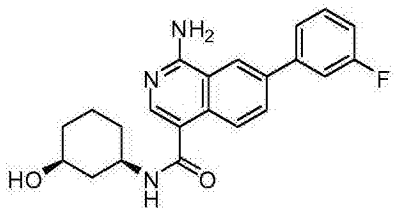
117 

118 

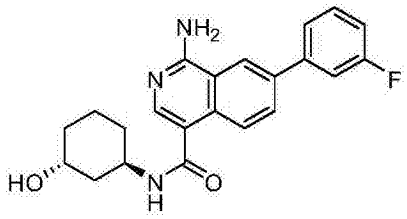
119



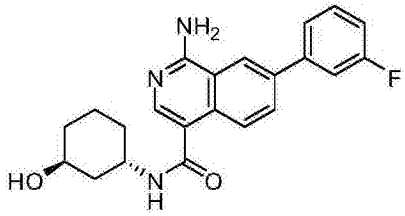
120



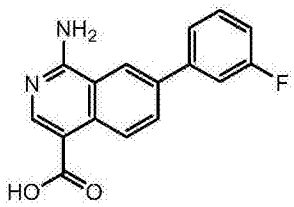
121



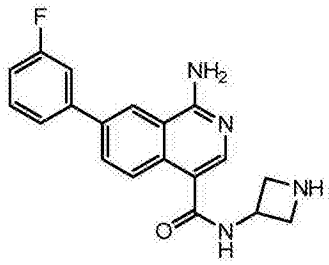
122



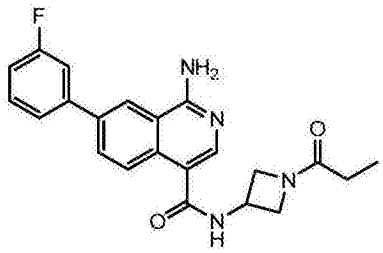
123

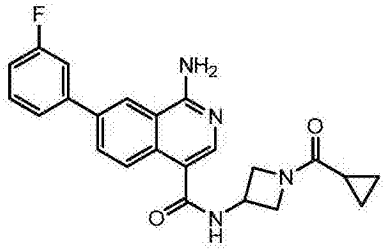


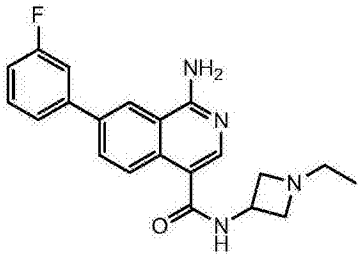
124

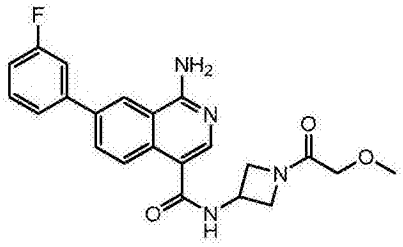


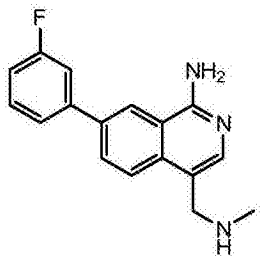
125

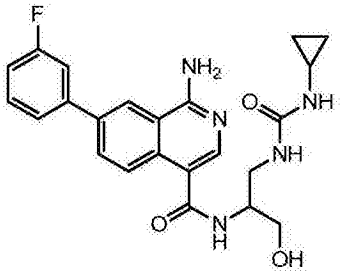


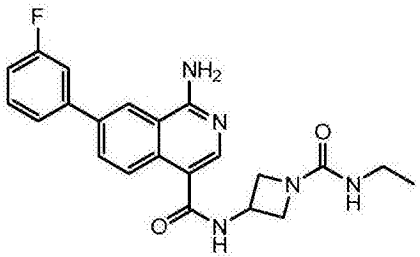
126 

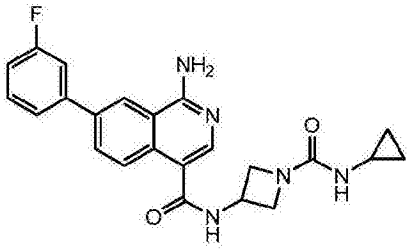
127 

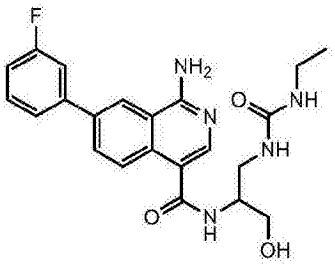
128 

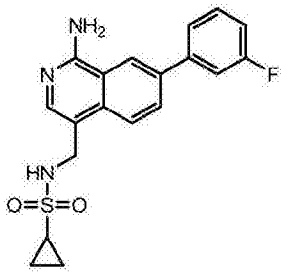
129 

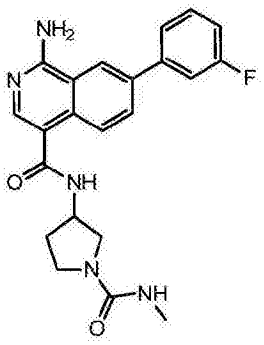
130 

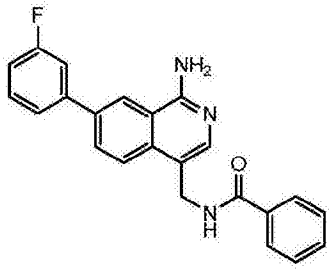
131 

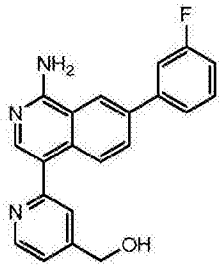
132 

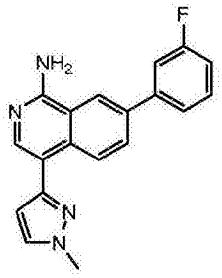
133 

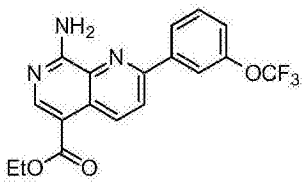
134 

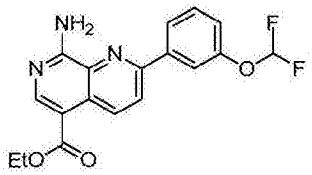
135 

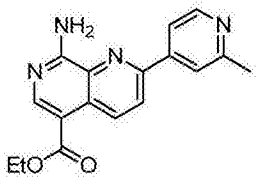
136 

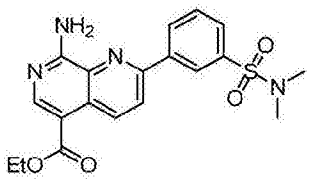
137 

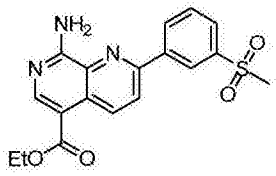
138 

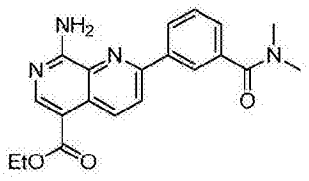
139 

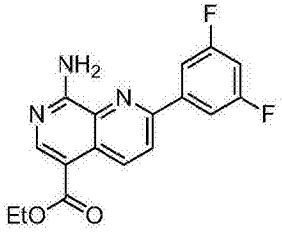
140 

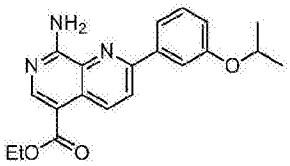
141 

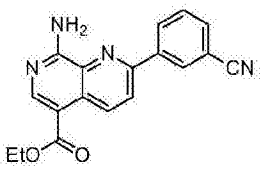
142 

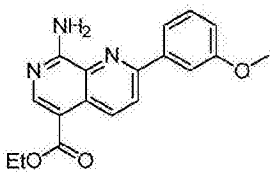
143 

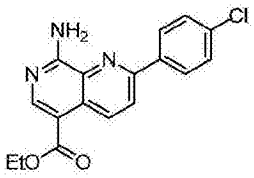
144 

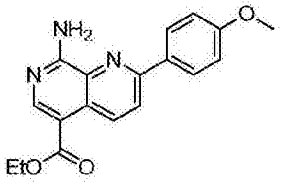
145 

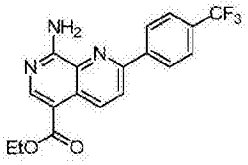
146 

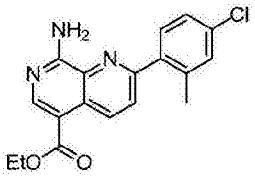
147 

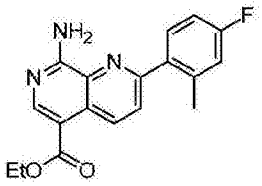
148 

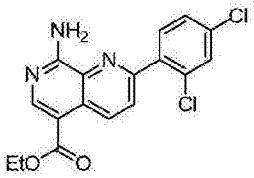
149 

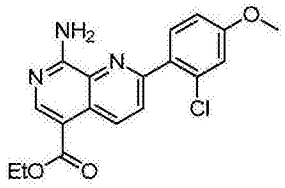
150 

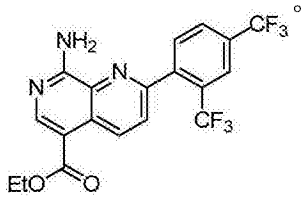
151 

152 

153 

154 

155 

156 

33.药物组合物,其包含权利要求1-32中任一项的化合物和治疗上惰性的载体。

34.权利要求1-32中任一项的化合物在制备用于通过抑制MAP4K4来治疗或预防癌症的药物中的用途。

35.权利要求1-32中任一项的化合物在制备用于抑制细胞迁移的药物中的用途。

36.权利要求1-32中任一项的化合物在制备用于抑制细胞增殖的药物中的用途。

37.权利要求1-32中任一项的化合物在制备用于抑制细胞存活的药物中的用途。

38.权利要求35-37中任一项的用途,其中所述细胞为内皮细胞。

39.权利要求1-32中任一项的化合物在制备用于抑制血管生成的药物中的用途。

异喹啉和二氮杂萘衍生物

[0001] 本发明涉及用于在哺乳动物中治疗和/或预防，尤其是抑制MAP4K4来治疗癌症的有机化合物。

[0002] 血管生成，即新血管从现有脉管系统中发育的过程，是实体瘤进展的关键步骤。响应于生长因子，一部分内皮细胞被激活并从它们的母体血管中迁移出去。尽管许多因子(例如VEGF和FGF)与促进内皮细胞迁移有关，但是却没有人知道是什么分子调节并协调这群高度活动细胞的迁移机制。

[0003] 脉管系统的发育是许多生理学和病理学过程的基本需要。胚胎和肿瘤的活跃的生长需要足够的血液供给。促血管生成因子促进新的血管生成并通过通常被称为血管生成的过程维持。血管的生成是复杂但有序的生物学事件，其涉及所有或多种下列步骤：a)内皮细胞(EC)从现有血管内增殖或从祖细胞分化生成新的内皮细胞；b)新生成的内皮细胞迁移至靶位置并融合形成索状结构；c)然后血管索经过成管过程(tubulogenesis)形成具有中央腔(central lumen)的管；d)现有的血管索或血管出芽(sprout)，形成次级血管；e)初级血管丛经过进一步重塑并整形(reshaping)；和f)募集(recruited)内皮周细胞(peri-endothelial cell)以包裹内皮管，为该管提供保护和调节作用；该类细胞包括小毛细血管的外膜细胞、较大血管的平滑肌细胞和心脏中的心肌细胞(Hanahan,D.Science 277:48-50(1997)；Hogan,B.L.&Kolodziej,P.A.Nature Reviews Genetics。3:513-23(2002)；Lubarsky,B.&Krasnow,M.A.Cell.112:19-28(2003))。

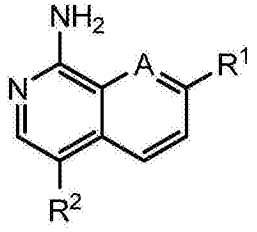
[0004] 血管生成与多种病症的发病机理有关。这些病症包括恶性肿瘤生长、动脉粥样硬化、晶状体后纤维组织增生、血管瘤、慢性炎症、眼内新生血管性疾病例如增殖性视网膜病，例如，糖尿病性视网膜病、年龄有关的新生血管黄斑变性(nvAMD)、新生血管性青光眼、移植角膜组织和其它组织的免疫排斥、类风湿性关节炎和牛皮癣(Folkman等人，J.Biol.Chem.，267:10931-10934(1992)；Klagsbrun等人，Annu.Rev.Physiol.53:217-239(1991)；和Garner A.，“Vascular diseases”，In:Pathobiology of Ocular Disease。A Dynamic Approach,Garner A.,Klintworth G K,编辑，第二版(Marcel Dekker,NY,1994)，pp 1625-1710)。

[0005] 就肿瘤生长而言，血管生成似乎对于从增生到肿瘤形成的转变起着决定性作用，并为肿瘤的生长和转移提供营养(Folkman等人，Nature339:58(1989))。新血管形成能够使肿瘤细胞与正常细胞相比获得生长优势和增殖自主性。肿瘤通常由单个异常细胞开始，其与可利用的毛细血管床的距离导致该细胞只能增殖至几立方毫米大小并且其能保持“休眠”而长时间不再生长和扩散。然后一些肿瘤细胞转变成血管生成表型来活化内皮细胞，所述内皮细胞增殖并成熟成新的毛细血管。这些新生成的血管不仅可以使原发肿瘤继续生长，并且还可使转移性肿瘤细胞扩散并再生成。因此，现已发现肿瘤切面中的微血管密度与乳腺癌及其它几种肿瘤的患者的存活率有关(Weidner等人，N.Engl.J.Med 324:1-6(1991)；Horak等人，Lancet 340:1120-1124(1992)；Macchiarini等人，Lancet 340:145-146(1992))。控制血管生成开关的精确机制还没有研究透彻，但是人们认为肿瘤团块(mass)的新生血管形成源自大量的血管生成激活剂和抑制剂的净平衡(net balance)

(Folkman,1995,Nat Med 1(1):27-31)。MAP4K4在促进肿瘤细胞迁移/入侵中起着作用。MAP4K4RNAi体外抑制SKOV3人卵巢癌细胞的迁移和入侵(Collins等人,2006,PNAS 103:3775-3780)。人类肿瘤(包括胰腺癌、肝细胞癌和结肠直肠癌)的分析说明了高的MAP4K4表达与具有增加的肿瘤大小和增加的转移的更坏预后之间的联系(Liang等人,2008,Clin Cancer Res 14:7043-7049,Liu等人,2011,Clin Cancer Res 17:710-720,Hao等人,2010,J Pathol 220:475-489)。

[0006] 本发明提供通过抑制MAP4K4来抑制动物(例如哺乳动物)中血管生成的方法。

[0007] 在一个方面,本发明涉及式(I)化合物:

[0008] 

I

[0009] 及其立体异构体、几何异构体、互变异构体和药学上可接受的盐,

[0010] 其中A、R^1和R^2如本文所述。式(I)化合物可用作MAP4K4抑制剂。

[0011] 本发明的另一方面提供药物组合物,其包含式(I)化合物和药学上可接受的载体、助流剂、稀释剂或赋形剂。

[0012] 本发明的另一方面提供式(I)化合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0013] 本发明还涉及使用式(I)化合物来体外、原位和体内诊断或治疗哺乳动物细胞、有机体或相关的病理学症状(例如癌症)的方法。

[0014] 本发明的另一方面提供治疗疾病或病症的方法,该方法包括给药式(I)化合物至患有癌症的患者。

[0015] 治疗癌症的方法,其中所述癌症为乳腺癌、卵巢癌、子宫颈癌、前列腺癌、睾丸癌、生殖泌尿道癌、食道癌、喉癌、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、胃癌、皮肤癌、角化棘皮瘤、肺癌、表皮样癌、大细胞癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、小细胞癌、肺腺癌、骨癌、结肠癌、腺瘤、胰腺癌、腺癌、甲状腺癌、滤泡性癌、未分化癌、乳头状癌、精原细胞瘤、黑色素瘤、肉瘤、膀胱癌、肝和胆道癌、肾癌、胰腺癌、髓系疾病(myeloid disorders)、淋巴瘤、毛样细胞癌、口腔癌、鼻咽癌、咽癌、唇癌、舌癌、口癌、小肠癌、结肠直肠癌、大肠癌、直肠癌、脑和中枢神经系统癌、霍奇金病、白血病、支气管癌、甲状腺癌、肝和肝内胆管癌、肝细胞癌、胃癌、神经胶质瘤/成胶质细胞瘤、子宫内膜癌、黑色素瘤、肾和肾盂癌、膀胱癌、子宫体癌、子宫颈癌、多发性骨髓瘤、急性骨髓性白血病、慢性淋巴样白血病、慢性髓细胞性白血病、淋巴细胞性白血病、髓细胞性白血病、口腔和咽癌、非霍奇金淋巴瘤、黑色素瘤或绒毛状结肠腺瘤。

[0016] 本发明的另一方面提供用于治疗通过抑制MAP4K4来调节的病症的试剂盒,该试剂盒包含含式(I)化合物的第一药物组合物;和使用说明。

[0017] 本发明的其它方面包括:(i)在有治疗需要的受试者中预防或治疗通过活化MAP4K4酶介导的病症、障碍或疾病的方法,该方法包括给药所述受试者有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其以游离形式或药学上可接受的盐形式在本文所述的任意方法中作为药物;(ii)游离形式或药学上可接受的盐形式的式(I)化合物,其在本文所述的任意

方法中用作药物，尤其是用于一种或多种MAP4K4介导的疾病；(iii)游离形式或药学上可接受的盐形式的式(I)化合物在本文所述的任意方法中的用途，尤其是在治疗一种或多种MAP4K4介导的疾病中的用途；(iv)游离形式或药学上可接受的盐形式的式(I)化合物在本文所述的任意方法中的用途，尤其是制备用于治疗一种或多种MAP4K4介导的疾病的药物中的用途。

[0018] 针对本发明的某些实施方式作出了详细的参考，其中的实施例示例性地说明所附的结构和化学式。尽管本发明将结合所列实施方式进行描述，但是应理解其并非旨在将本发明限制于那些实施方式。相反，本发明旨在涵盖所有的替换、修改和等价物，其可包括在本发明权利要求所定义的范围内。本领域技术人员将理解与本文所述的方法和材料相似和相同的许多方法和材料，其可用于本发明的实践中。本发明绝不限于所描述的方法和材料。在一个或多个所引用的文献、专利和类似的材料与本申请不同或矛盾的情况下，包括但不限于所定义的术语、术语用法、所述技术等，以本申请为准。

[0019] 术语“C_1-C_{12}-烷氧基”指的是C_1-C_{12}-烷基，其中烷基如本文所定义，其通过氧原子连接至分子的剩余部分或连接至其它基团。烷氧基的说明性非限制性实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基和不同的丁氧基异构体以及本文所列举的R^2基团。

[0020] 本文所用术语“烷基”指的是具有1至12个碳原子(C_1-C_{12})的饱和直链或支链一价烃基，其中所述烷基为未取代的或独立地被下述一个或多个取代基取代。在一个实施方式中，烷基为未取代的。在另一个实施方式中，烷基具有1至8个碳原子(C_1-C_8)或1至6个碳原子(C_1-C_6)。烷基的实例包括，但不限于，甲基(Me、-CH_3)、乙基(Et、-CH_2CH_3)、1-丙基(n-Pr、正丙基、-$CH_2CH_2CH_3$)、2-丙基(i-Pr、异丙基、-$CH(CH_3)_2$)、1-丁基(n-Bu、正丁基、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-甲基-1-丙基(i-Bu、异丁基、-$CH_2CH(CH_3)_2$)、2-丁基(s-Bu、仲丁基、-$CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-甲基-2-丙基(t-Bu、叔丁基、-$C(CH_3)_3$)、1-戊基(正戊基、-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-戊基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-戊基(-$CH(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-2-丁基(-$C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-丁基(-$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-甲基-1-丁基(-$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-甲基-1-丁基(-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-己基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-己基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-己基(-$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$))、2-甲基-2-戊基(-$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-戊基(-$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-甲基-2-戊基(-$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-甲基-3-戊基(-$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-3-戊基(-$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基(-$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-二甲基-2-丁基(-$CH(CH_3)C(CH_3)_3$、1-庚基、1-辛基和本文所列举的$R^2$基团。

[0021] 本文所用术语“亚烷基(alkylene或alkyleny1)”指的是具有1至12个碳原子(C_1-C_{12})的饱和直链或支链二价烃基，其中所述亚烷基可任选独立地被下述一个或多个取代基取代。在另一个实施方式中，亚烷基具有1至8个碳原子(C_1-C_8)或1至6个碳原子(C_1-C_6)。亚烷基的实例包括，但不限于，亚甲基(-CH_2-)、亚乙基(-CH_2CH_2-)、亚丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)和本文所列举的R^2基团。

[0022] “芳基”指的是具有6-20个碳原子(C_6-C_{20})的一价芳香烃基或通过从母体芳环系统的单个碳原子上除去一个氢原子得到的C_6-C_{20}-芳基。一些芳基在示例性结构中表示为“Ar”。芳基包括二环基团，其包括与饱和、部分不饱和环或芳香碳环稠合的芳环。典型的芳基包括，但不限于，衍生自苯的基团(苯基)、取代的苯基、萘基、蒽基、联苯基、茚基、茚满基、1,2-二氢萘基、1,2,3,4-四氢萘基等。芳基任选独立地被一个或多个本文所述的取代基取

代。芳基的其它非限制性实例可见于本文R^1和R^2的定义。

[0023] 术语“碳环(carbocycle)”、“碳环基”、“碳环(carbocyclic ring)”和“环烷基”在本文中可互换使用，并指的是一价非芳香的、饱和或部分不饱和环，其作为单环具有3-12个碳原子(C_3-C_{12})或作为二环具有7-12个碳原子。可将具有7-12个原子的二环碳环排列为，例如，二环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系统，并将具有9或10个环原子的二环碳环排列为二环[5,6]或[6,6]系统或排列为桥连系统，例如二环[2.2.1]庚烷、二环[2.2.2]辛烷和二环[3.2.2]壬烷。单环碳环的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、环十二烷基、金刚烷基和本文所列举的R^2基团。

[0024] 术语“卤素”表示氯、碘、氟和溴，在一个实施方式中卤素为氟、氯和溴以及还在另一个实施方式中，为氟和氯。

[0025] 术语“卤代烷基”表示其中烷基的至少一个氢原子被卤素原子替代的上文所定义的烷基，该卤原子选自氯、溴、氟、碘，例如氟或氯，且在一些实施方式为氟。卤代烷基的实例包括卤代C_1-C_{12}-烷基，但不限于，其中一个或多个氢原子被Cl、F、Br或I原子替代的甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或正己基，以及那些在下文实施例中具体说明的卤代烷基。其中，优选的卤代烷基为单氟、二氟或三氟甲基，单氟、二氟或三氟乙基，或单氟、二氟或三氟丙基，例如3,3,3-三氟丙基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、氟甲基、三氟甲基。术语“卤代C_1-C_{12}-烷基”指的是具有1-12个碳原子的卤代烷基，其中所述卤代烷基如本文所定义。

[0026] 术语“杂环(heterocycle)”、“杂环基”和“杂环(heterocyclic ring)”在本文中可互换使用，并指的是具有3至约20个环原子的饱和或部分不饱和(即，在环中具有一个或多个双键和/或三键)碳环基团，其中至少一个环原子为选自氮、氧、磷和硫的杂原子，剩余的环原子为C，其中一个或多个环原子任选独立地被下述一个或多个取代基取代。杂环基团的实例为C_2-C_{12}-杂环基，即含有2-12个碳原子和1-4个(1、2、3或4)选自N、O、P和S的杂原子的杂环基。C_2-C_{12}-杂环基的实例为C_2-C_5-杂环基，即含有2-5个碳原子和1-3(1、2或3)个选自N、O、P和S的杂原子的杂环基。杂环可为具有3-7个环成员(2-6个碳原子和1-4个选自N、O、P和S的杂原子)的单环或具有7-10个环成员(4-9个碳原子和1-6个选自N、O、P和S的杂原子)的二环，例如：二环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系统。杂环描述于Paquette,Leo A.;“Principles of Modern Heterocyclic Chemistry”(W.A.Benjamin,New York,1968)，尤其是第1、3、4、6、7和9章;“The Chemistry of Heterocyclic Compounds,A series of Monographs”(John Wiley&Sons,New York,1950to present)，尤其是第13、14、16、19和28卷;和J.Am.Chem.Soc.(1960)82:5566。“杂环基”还包括其中杂环基团与饱和、部分不饱和环或芳香碳环或杂环稠合的基团。杂环的实例包括，但不限于，吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶子基、哌啶酮基、吗啉代、硫吗啉代、硫氧杂环己基、哌嗪基、高哌嗪基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮杂䓬基、二氮杂䓬基、硫氮杂䓬基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吲哚基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环戊基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫杂环戊基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、二氢异喹啉

基、四氢异喹啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.2]辛基、3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛基、8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛基、6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚基、2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚基、3-氮杂二环[3.1.0]己基、3-氮杂二环[4.1.0]庚基、氮杂二环[2.2.2]己基、3H-吲哚基、喹噁基和N-吡啶基脲。螺部分也包括在本定义的范围内。杂环基(其中2个环碳原子被氧代(=O)部分取代)的实例是嘧啶酮基和1,1-二氧代-硫吗啉基。本文的杂环基团任选独立地被一个或多个本文所述的取代基取代。在一个实施方式中,杂环选自5或6元杂环,其含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子,该杂环为未取代的或如本文所述取代。

[0027] 术语“杂芳基”指的是5-、6-或7-元环的一价芳香基团且包括具有5-20个原子的稠合环系(其中至少有一个环是芳香的),其包含一个或多个独立地选自氮、氧和硫的杂原子。杂芳基的实例包括C_2-C_{12}-杂芳基,其表示具有2-12个碳原子和一个或多个独立地选自氮、氧和硫的杂原子(例如,1、2、3或4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子)的单环或二环杂芳基。C_2-C_{12}-杂芳基的实例为C_2-C_5-杂芳基,其表示具有2-5个碳原子和1个或多个独立地选自氮、氧和硫的杂原子(例如,1、2、3或4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子)的单环或二环杂芳基。杂芳基的非限制性实例为吡啶基(包括,例如,2-羟基吡啶基)、咪唑基、咪唑并吡啶基、嘧啶基(包括,例如,4-羟基嘧啶基)、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噁唑基、噻唑基、噁二唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲嗪基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、喋啶基、嘌呤基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、噻二唑基、呋咱基、苯并呋咱基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹喔啉基、二氮杂萘基和呋喃并吡啶基。杂芳基任选独立地被一个或多个本文所述的取代基取代,例如烷基、烷氧基、氰基、卤素、氧代基团、NH_2、OH、羟基烷基、酰氨基。杂芳基和可能的取代基的其它实例可见于R^2的定义。在一个实施方式中,杂芳基选自5或6元杂芳基,其包含1、2或3个选自N、O或S的杂原子,该杂芳基为未取代的或如本文所述取代。

[0028] 杂环或杂芳基可以是碳键合(碳连接的)或氮键合(氮连接的),这样是可能的。作为实例且不限于该实例,碳键合的杂环或杂芳基键合在吡啶的2、3、4、5或6位,哒嗪的3、4、5或6位,嘧啶的2、4、5或6位,吡嗪的2、3、5或6位,呋喃、四氢呋喃、噻吩(thiofuran)、噻吩(thiophene)、吡咯或四氢吡咯的2、3、4或5位,噁唑、咪唑或噻唑的2、4或5位,异噁唑、吡唑或异噻唑的3、4或5位,氮丙啶的2或3位,氮杂环丁烷的2、3或4位,喹啉的2、3、4、5、6、7或8位或异喹啉的1、3、4、5、6、7或8位。杂环或杂芳基的环氮原子可用氧键合形成N-氧化物。

[0029] 作为实例且不限于该实例,氮键合的杂环或杂芳基键合在氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯、吡咯烷、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑烷、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚、二氢吲哚、1H-吲唑、苯并咪唑的1位,异吲哚或异二氢吲哚的2位,吗啉的4位和咔唑或β-咔啉的9位。

[0030] 术语“羟基”表示式-OH的基团。

[0031] 术语“羟基烷基”表示其中烷基的至少一个氢原子被羟基替代的如上文所定义的烷基。羟基烷基的实例包括,但不限于,其中一个或多个氢原子被OH替代的甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或正己基,以及在下文实施例中具体说明的那些羟基烷基。术语“羟基C_1-C_{12}-烷基”指的是具有1-12个碳原子的羟基烷基,其中羟基烷基如

本文所定义。

[0032] 氧代基团表示式=O的基团。

[0033] 表述“一个或多个取代基”表示被1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个取代基取代，该取代基可独立地选自该表述下面的列表。在一个实施方式中，一个或多个取代基表示1、2、3、4或5个取代基。在一个实施方式中，一个或多个取代基表示1、2或3个取代基。

[0034] 表述“取代的”表示被本文所定义的“一个或多个取代基”取代。

[0035] 术语“治疗”指的是治疗性处置以及预防性或预防措施，其中预防或减缓(减轻)所述个体的不希望的生理学变化或障碍，例如癌症的发展或扩散。就本发明的目的而言，无论是可测的还是不可测的，有益或所需临床效果包括，但不限于，减轻症状、缩小病变范围、稳定的(即，不恶化的)疾病状态、推迟或减缓疾病进程、改善或减轻疾病状态和消退(无论是部分的还是全部的)。“治疗”也可以表示，与没有接受治疗所预期的存活相比，延长存活。需要治疗的对象包括那些已经患有所述病症或障碍的，以及那些倾向于患所述病症或障碍的，或者其中的病症或障碍应被预防的。

[0036] 短语“治疗上有效量”是指本发明化合物的量，其可(i)治疗或预防具体的疾病、病症或障碍，(ii)减弱、改善或消除一种或多种具体疾病、病症或障碍的症状或(iii)预防或推迟本文所述的具体疾病、病症或障碍的一种或多种症状的发作。就癌症而言，治疗上有效量的药物可减少癌细胞数；减小肿瘤大小；抑制(即，一定程度上减慢以及优选停止)癌细胞浸入周围器官；抑制(即，一定程度上减慢以及优选停止)肿瘤转移；一定程度上抑制肿瘤生长；和/或一定程度上缓解一种或多种癌症相关的症状。如果该药物可防止癌细胞生长和/或杀死现存的癌细胞，那么该药物可为细胞生长抑制的和/或细胞毒的。对于癌症治疗，疗效可以被测定，例如，通过评估疾病进展时间(TTP)和/或测定应答率(RR)。

[0037] 术语“癌症”指的是或描述的是哺乳动物中通常以失控的细胞生长为特征的生理学病症。“肿瘤”包括一种或多种癌细胞。癌症的实例包括，但不限于，癌瘤、淋巴癌、胚细胞瘤、肉瘤和白血病或恶性淋巴瘤。该类癌症的更具体的实例包括鳞状上皮细胞癌(例如，上皮细胞鳞状上皮细胞癌)、肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌(“NSCLC”)、肺腺癌和肺鳞癌)、腹膜癌、肝细胞癌、胃癌(包括胃肠癌)、胰腺癌、成胶质细胞瘤、子宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝癌、乳腺癌、结肠癌、直肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌或子宫癌、唾液腺癌、肾癌、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、肝癌、肛门癌、阴茎癌、头颈癌、多发性骨髓瘤、急性骨髓性白血病、慢性淋巴样白血病、慢性髓细胞性白血病、淋巴细胞性白血病、髓细胞性白血病、口腔和咽癌、非霍奇金淋巴瘤、黑色素瘤和绒毛状结肠腺瘤。

[0038] 术语“手性”指的是具有与镜像配体不完全重合的性质的分子，而术语“非手性”指的是与其镜像配体完全重合的分子。

[0039] 术语“立体异构体”指的是化合物，其具有相同的化学结构，但是空间上原子或基团的排列不同。立体异构体包括对映异构体和非对映异构体。

[0040] “非对映异构体”指的是具有两个或多个手性中心且分子间为彼此非镜像关系的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质，例如熔点、沸点、光谱性质和反应性。非对映异构体的混合物可通过高分辨率分析操作(例如电泳和色谱)进行分离。非对映异构体包括几何异构体、顺式/反式和E/Z异构体和阻转异构体。

[0041] “对映异构体”是指化合物的两个立体异构体，其彼此间的镜像不完全重合。

[0042] 本文所用的立体化学的定义和习惯普遍遵循S.P.Parker,编辑,McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company,New York;和Eliel,E.和Wilen,S.,“Stereochemistry of Organic化合物”,John Wiley&Sons,Inc.,New York,1994。本发明化合物可包含不对称或手性中心,因此存在不同的立体异构体形式。本发明的全部立体异构体形式,包括但不限于,非对映异构体、对映异构体和阻转异构体及其混合物(例如外消旋混合物),意在构成本发明的一部分。许多有机化合物以旋光形式存在,即,它们具有旋转平面偏振光的平面的能力。在描述旋光化合物时,使用前缀D和L,或R和S就其手性中心来表示分子的绝对构型。使用前缀d和l,或(+)和(-)来指明化合物旋转平面偏振光的标记,其中(-)或l表明化合物是左旋的。前缀为(+)或d的化合物是右旋的。对于给定的化学结构,这些立体异构体是相同的,除了它们彼此互为镜像。特殊的立体异构体也可成为对映异构体且该异构体混合物通常被称为对映异构体混合物。对映异构体的50:50混合物被称为外消旋混合物或外消旋体,其可能发生在其中没有立体选择性或立体特异性的化合物反应或过程中。术语“外消旋混合物”和“外消旋体”指的是两种没有旋光性的对映异构体种类的等摩尔混合物。

[0043] 术语“互变异构体”或“互变异构形式”指的是可通过低能垒相互转变的具有不同能量的结构异构体。例如,质子互变异构体(也被称为质子转移的互变异构体)包括经由质子迁移互变,例如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。化合价互变异构体包括通过一些成键电子的重组相互转变。

[0044] 本文所用短语“药学上可接受的盐”指的是本发明化合物的药学上可接受的有机或无机盐。示例性的盐包括,但不限于,硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、延胡索酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、糖二酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐“mesylate”、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和扑酸盐(即,1,1’-亚甲基-二(2-羟基-3-萘甲酸盐))。药学上可接受的盐可涉及包含另一种分子,例如乙酸根离子、琥珀酸根离子或其它抗衡离子。该抗衡离子可以是任意有机或无机部分,其稳定母体化合物上的电荷。此外,药学上可接受的盐可在其结构中具有多于一个带电原子。在药学上可接受的盐的一部分是多个带电原子的情况下,其可具有多个抗衡离子。因此,药学上可接受的盐可具有一个或多个带电原子和/或一个或多个抗衡离子。

[0045] 如果本发明化合物是碱,则所需的药学上可接受的盐可通过本领域可用的任何适当的方法制备,例如,将游离碱用无机酸(例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、甲磺酸、磷酸等)处理,或用有机酸(例如乙酸、三氟乙酸、马来酸、琥珀酸、扁桃酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、羟乙酸、水杨酸、吡喃糖苷酸(例如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸)、α羟酸(例如柠檬酸或酒石酸)、氨基酸(例如天门冬氨酸或谷氨酸)、芳香酸(例如苯甲酸或肉桂酸)、磺酸(例如对甲苯磺酸或乙磺酸等)处理。

[0046] 如果本发明化合物是酸,则所需药学上可接受的盐可通过本领域可用的任何适当的方法制备,例如,用无机或有机碱处理游离酸,该碱例如胺(伯胺、仲胺或叔胺)、碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物等。合适的盐的说明性实例包括,但不限于,衍生自氨基酸(例如甘氨酸和精氨酸)、氨水、伯胺、仲胺和叔胺和环状胺(例如哌啶、吗啉和哌嗪)的有机盐,

以及衍生自钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂的无机盐。

[0047] 短语“药学上可接受的”是指物质或组合物必须与含制剂的其它成分和/或所治疗的哺乳动物化学上和/或毒理学上相容。

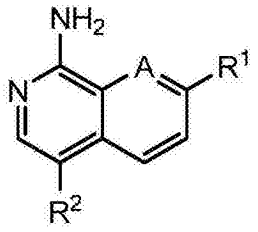
[0048] “溶剂合物”指的是一种或多种溶剂分子与本发明化合物缔合或复合。形成溶剂合物的溶剂的实例包括，但不限于，水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。

[0049] 术语“本发明化合物”和“式(I)化合物”包括式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)化合物、本文所述具体化合物及其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、代谢产物和它们的药学上可接受的盐及前药。

[0050] 本文所给的任何化学式或结构，包括式(I)化合物，还旨在表示该化合物的水合物、溶剂合物和多晶型物及其混合物。

[0051] 本文所给的任何化学式或结构，包括式(I)化合物，还旨在表示该化合物的同位素标记形式以及未标记形式。同位素标记化合物具有本文给出的化学式所描述的结构，除了一个或多个原子被具有选定原子质量或质量数的原子替代之外。可并入本发明化合物的同位素实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素，例如，但不限于2H(氘，D)、3H(氚)、11C、13C、14C、15N、18F、31P、32P、35S、36Cl和125I。各种同位素标记的本发明化合物，例如那些放射性同位素(例如3H、13C和14C)也包括在内的化合物。该类同位素标记化合物可用于代谢研究、反应动力学研究、检测或成像技术(例如正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层成像术(SPECT)，其包括药物或底物组织分布测定)或用于患者的放射性治疗。氘标记的或取代的本发明治疗性化合物可具有改善的DMPK(药物代谢和药物动力学)性质，其涉及分布、代谢和排泄(ADME)。用较重的同位素(例如氘)的取代，由于更好的代谢稳定性可提供一些治疗优势，例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求。18F标记的化合物可用于PET或SPECT研究。同位素标记本发明化合物及其前药通常可通过以下制备：按照反应方案或实施例以及下述操作中公开的操作，用易得的同位素标记试剂替代没有同位素标记试剂。此外，用较重同位素，尤其是氘(即，2H或D)的取代，由于更好的代谢稳定性可提供一些治疗优势，例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求或提高治疗指数。应理解，本文中的氘被认为是式(I)化合物的取代基。这种较重同位素(尤其是氘)的浓度可通过同位素富集因子确定。在本发明化合物中没有具体指明为特定同位素的任何原子表示该原子的任何稳定的同位素。除非另外提及，当一个位置具体指明为“H”或“氢”时，应理解该位置具有以其天然富集的同位素组成的氢。因此，当本发明化合物中任何原子被具体指明为氘(D)时，其代表的是氘。

[0052] 在一个方面，本发明涉及式(I)化合物：

[0053] 

I

[0054] 及其立体异构体、几何异构体、互变异构体和药学上可接受的盐，

[0055] 其中：

[0056] A为CH或N；

[0057] R^1和R^2独立地选自：

[0058] ■CN；

[0059] ■C_1-C_{12}-烷基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：氰基、卤素、羟基、C_1-C_{12}-烷氧基、C_3-C_{12}-环烷基、-NH_2、-NH-C_1-C_{12}-烷基、-NH-C_2-C_{12}-杂芳基、-NHC(0)-C_1-C_{12}-烷基、-NHC(0)-C_3-C_{12}-环烷基、-NHC(0)-C_6-C_{20}-芳基、-NHC(0)-C_2-C_{12}-杂芳基、-NHC(0)NH-C_1-C_{12}-烷基、-NHC(0)NH-C_2-C_{12}-杂芳基、-NHS(0)$_2$-C_1-C_{12}-烷基和-NHS(0)$_2$-C_3-C_{12}-环烷基；

[0060] ■C_1-C_{12}-烷氧基，其为未取代的或被卤素取代；

[0061] ■C_3-C_{12}-环烷基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：氰基、卤素、羟基、-NH_2、C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-烷氧基、C_3-C_{12}-环烷基、C_2-C_{12}-杂环基、C_6-C_{20}-芳基和C_2-C_{12}-杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基可为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、OH、CN、NH_2、-NH(C_1-C_{12}-烷基)、-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-烷氧基、卤代C_1-C_{12}-烷基、羟基C_1-C_{12}-烷基、-C(0)C_1-C_{12}-烷基和-C(0)NHC_1-C_{12}-烷基；

[0062] ■-NHR^a，其中R^a选自：

[0063] ●C_3-C_{12}-环烷基，其为未取代的或被一个或多个C_1-C_{12}-烷基取代；

[0064] ●-C_2-C_{12}-杂环基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：-C(0)-C_1-C_{12}-烷基和-C(0)O-C_1-C_{12}-烷基；

[0065] ●-C_1-C_{12}-亚烷基-C_6-C_{20}-芳基，其中所述芳基为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、C_1-C_{12}-烷基和C_2-C_{12}-杂环基；

[0066] ●-C_1-C_{12}-亚烷基-C_1-C_{12}-烷氧基-C_6-C_{20}-芳基，其中所述芳基为未取代的或被卤素取代；和

[0067] ●-C_1-C_{12}-亚烷基-C_2-C_{12}-杂芳基，其中所述杂芳基为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代；

[0068] ■-C(0)-C_2-C_{12}-杂环基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基、-羟基C_1-C_{12}-烷基、-C(0)-NH_2、-C(0)-N(H)(C_1-C_{12}-烷基)、-C(0)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、-C_1-C_{12}-亚烷基-C(0)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、-NH-C(0)-C_1-C_{12}-烷基、-NH-C(0)-C_3-C_{12}-环烷基和-N(C(0)-C_3-C_{12}-环烷基)$_2$；

[0069] ■-C(0)OH；

[0070] ■-C(0)-C_1-C_{12}-烷氧基；

[0071] ■-C(0)NR^bR^c，其中R^b和R^c独立地选自：

[0072] ●H；

[0073] ●-C_1-C_{12}-烷基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：

[0074] ○OH、CN、NH_2、-C_3-C_{12}-环烷基、-C(0)-NH_2、-C(0)-C_2-C_{12}-杂环基、-N(H)(C(0)-C_1-C_{12}-烷基)、-N(H)(C_1-C_{12}-烷基)、-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、-NHC(0)-NH(C_3-C_{12}-环烷基)、-NHC(0)-NH(C_1-C_{12}-烷基)；

[0075] ○C_2-C_{12}-杂环基，其中所述杂环基为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代基团、羟基和C_1-C_{12}-烷基；

[0076] ○-C(O)-C_2-C_{12}-杂环基，其中所述杂环基为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代基团、羟基和C_1-C_{12}-烷基；

[0077] ○-SO_2-C_2-C_{12}-杂环基；

[0078] ○芳基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-烷氧基、-羟基C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-亚烷基-C_1-C_{12}-烷氧基；C_1-C_{12}-亚烷基-NH_2和-O-C_2-C_{12}-杂环基，其中杂环基为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代；和

[0079] ○C_2-C_{12}-杂芳基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-烷氧基、-C(O)-NH_2、-C(O)-N(H)(C_1-C_{12}-烷基)、-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$和-C_1-C_{12}-亚烷基-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$；

[0080] ●-C_3-C_{12}-环烷基，其为未取代的或被一个或多个羟基取代；

[0081] ●-C_2-C_{12}-杂环基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基、-SO_2-C_1-C_{12}-烷基、-C(O)-C_1-C_{12}-烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-N(H)(C_1-C_{12}-烷基)、-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、-C(O)-C_1-C_{12}-亚烷基-C_1-C_{12}-烷氧基、-C_1-C_{12}-亚烷基-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、-C(O)-C_3-C_{12}-环烷基和-C(O)NH-C_3-C_{12}-环烷基；

[0082] ●C_6-C_{20}-芳基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-烷氧基、-羟基C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-亚烷基-C_1-C_{12}-烷氧基；C_1-C_{12}-亚烷基-NH_2和-O-C_2-C_{12}-杂环基，其中杂环基为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代；

[0083] ●C_6-C_{20}-杂芳基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基、羟基C_1-C_{12}-烷基和-O-C_2-C_{12}-杂环基，其中杂环基为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代；

[0084] ■-O-C_3-C_{12}-环烷基、-O-C_2-C_{12}-杂环基、-O-C_6-C_{20}-芳基和-O-C_6-C_{20}-杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基为未取代的或被一种或多种选自以下的取代基取代：卤素、氰基、C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-烷氧基和-C(O)NH_2；

[0085] ■C_2-C_{12}-杂环基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：

[0086] ○卤素，

[0087] ○氧代基团，

[0088] ○-NH_2，

[0089] ○C_1-C_{12}-烷基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：OH、卤素、C_1-C_{12}-烷氧基、-C(O)-NH-C_1-C_{12}-烷基和C_2-C_{12}-杂芳基，其中该杂芳基为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-亚烷基-C_1-C_{12}-烷氧基和-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$，

[0090] ○C_1-C_{12}-烷氧基，

[0091] ○-C(O)-R^d，其中R^d选自：C_1-C_{12}-烷基、-C_2-C_{12}-杂环基、-NH_2、-NH-C_3-C_{12}-环烷基和-O-C_1-C_{12}-烷基，

[0092] ○-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$，

[0093] ○-N(C_1-C_{12}-烷基)C(O)-C_1-C_{12}-烷基，

[0094] ○-NH(CO)-C_1-C_{12}-亚烷基-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$，

[0095] ○-NH(CO)-C_1-C_{12}-亚烷基-C_1-C_{12}-烷氧基，

[0096] ○-NH(CO)O-C_1-C_{12}-烷基，

[0097] ○-NH(CO)-C_1-C_{12}-亚烷基-N(C_1-C_{12}-烷基)-C(O)-C_1-C_{12}-烷基，

[0098] ○-NH(CO)-C_2-C_{12}-杂环基，其中所述杂环基为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代基团、C_1-C_{12}-烷基、-C(O)-C_1-C_{12}-烷基和-S(O)$_2$-C_1-C_{12}-烷基，

[0099] ○-NH(CO)-C_1-C_{12}-亚烷基-C_2-C_{12}-杂环基，其中所述杂环基为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代基团、C_1-C_{12}-烷基和-C(O)-C_1-C_{12}-烷基，

[0100] ○-NH(CO)-C_1-C_{12}-亚烷基-C_2-C_{12}-杂芳基，其中所述杂芳基为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代，和

[0101] ○C_3-C_{12}-环烷基、C_2-C_{12}-杂环基、C_6-C_{20}-芳基或C_2-C_{12}-杂芳基，其中环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：OH、C_1-C_{12}-烷基、卤代C_1-C_{12}-烷基、羟基C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-亚烷基-C_1-C_{12}-烷氧基、-NH-C_1-C_{12}-烷基、-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、-C(O)NH_2、-C(O)NH-C_1-C_{12}-烷基、-C(O)N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$和-S(O)$_2$-C_1-C_{12}-烷基；

[0102] ■C_6-C_{20}-芳基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：

[0103] ○卤素；

[0104] ○CN；

[0105] ○OH；

[0106] ○-NH_2；

[0107] ○C_1-C_{12}-烷基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：

[0108] ●卤素；

[0109] ●OH；

[0110] ●NH(C_1-C_{12}-烷基)，其中所述烷基为未取代的或被以下取代：OH、-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、-C(O)N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、C_3-C_{12}-环烷基或C_2-C_{12}-杂环基，其中该环烷基或杂环基为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代；

[0111] ●-NH(C_2-C_{12}-杂环基)，其中该杂环基为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代基团和C_1-C_{12}-烷基；

[0112] ●-N(C_1-C_{12}-烷基)(C_2-C_{12}-杂环基)，其中该杂环基为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代基团和C_1-C_{12}-烷基；

[0113] ●-N(C_1-C_{12}-烷基)(C_1-C_{12}-亚烷基-C_1-C_{12}-烷氧基)；

[0114] ●-N(C_1-C_{12}-烷基)-C(O)-C_2-C_{12}-杂环基；

[0115] ●-NH(C_3-C_{12}-环烷基)，其中所述环烷基为未取代的或被卤素或羟基C_1-C_{12}-烷基取代；

[0116] ●C_2-C_{12}-杂环基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：

[0117] ■卤素、氧代基团、OH、C_1-C_{12}-烷基、羟基C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-烷氧基、C_1-C_{12}-亚烷基-C(O)-C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-亚烷基-C(O)N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、-N(C_1-C_{12}-烷基)-C(O)-C_1-C_{12}-烷基、-C(O)-C_1-C_{12}-烷基、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_{12}-烷基)、-C(O)NH(卤代C_1-C_{12}-烷基)、-C(O)NH(羟基C_1-C_{12}-烷基)、-S(O)$_2$-C_1-C_{12}-烷基、-S(O)$_2$-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、-C(O)NH(C_2-C_{12}-杂环基)、-C(O)N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$和-C(O)-C_2-C_{12}-杂环基，其中杂环基为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基、-C(O)OH、-S(O)$_2$-C_1-C_{12}-烷基、-S(O)$_2$-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$或C_2-C_{12}-杂环基取代；

[0118] ●C_1-C_{12}-烷氧基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素和C_2-C_{12}-杂环基；

[0119] ○C_1-C_{12}-烷氧基，其为未取代的或被C_2-C_{12}-杂环基取代；

[0120] ○卤代C_1-C_{12}-烷氧基；

[0121] ○-NH-C_1-C_{12}-亚烷基-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$；

[0122] ○-NH-C_1-C_{12}-亚烷基-C_2-C_{12}-杂环基；

[0123] ○-NH-C_1-C_{12}-亚烷基-C_6-C_{20}-芳基，其中该C_6-C_{20}-芳基为未取代的或被卤素取代；

[0124] ○-NH-C_2-C_{12}-杂环基-C_1-C_{12}-亚烷基-C_2-C_{12}-杂环基；

[0125] ○-NHC(O)-C_1-C_{12}-烷基，其中该C_1-C_{12}-烷基为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、C_1-C_{12}-烷氧基、-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、-C_3-C_{12}-环烷基和-C_2-C_{12}-杂环基，其中该C_2-C_{12}-杂环基为未取代的或被氧代基团取代；

[0126] ○-NHC(O)-C_1-C_{12}-烷氧基；

[0127] ○-NHC(O)-C_3-C_{12}-环烷基，其中所述环烷基为未取代的或被卤素取代；

[0128] ○-NHC(O)-C_2-C_{12}-杂环基，其中该C_2-C_{12}-杂环基为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基和-C(O)-C_1-C_{12}-烷基；

[0129] ○-NHC(O)NH-C_3-C_{12}-环烷基，其中所述环烷基为未取代的或被OH取代；

[0130] ○-NH(SO_2)-C_1-C_{12}-亚烷基-C_2-C_{12}-杂环基，其中所述杂环基为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代；

[0131] ○-NH(SO_2)-C_2-C_{12}-杂环基；

[0132] ○-C(O)NH_2；

[0133] ○-C(O)NH-C_1-C_{12}-烷基；

[0134] ○-C(O)NH-C_1-C_{12}-亚烷基-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$；

[0135] ○-C(O)NH-C_1-C_{12}-亚烷基-C_2-C_{12}-杂环基，其中所述杂环基为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基、-C(O)NH-羟基C_1-C_{12}-烷基和-C(O)NH-C_3-C_{12}-环烷基；和

[0136] ○C_3-C_{12}-环烷基、C_2-C_{12}-杂环基、C_6-C_{20}-芳基；C_2-C_{12}-杂芳基；和-O-C_2-C_{12}-杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基可为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、氧代基团、OH、CN、NH_2、-NH(C_1-C_{12}-烷基)、-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-烷氧基、卤代C_1-C_{12}-烷基、羟基C_1-C_{12}-烷基、-C(O)C_1-C_{12}-烷基和-C(O)NHC_1-C_{12}-烷基；

[0137] ■C_2-C_{12}-杂芳基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：

[0138] ○氧代基团，

[0139] ○卤素，

[0140] ○-CN，

[0141] ○-NH_2，

[0142] ○-NH-C_1-C_{12}-亚烷基-N(C_1-C_{12}-亚烷基)$_2$，

[0143] ○-NH-C_1-C_{12}-亚烷基-C_2-C_{12}-杂环基；

[0144] ○C_1-C_{12}-烷基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$和-C_2-C_{12}-杂环基，其中该C_2-C_{12}-杂环基为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代；

[0145] ○-C(O)-NH_2，

[0146] ○-C(O)-N(H)(C_1-C_{12}-烷基)，

[0147] ○-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$，和

[0148] ○C_3-C_{12}-环烷基、C_2-C_{12}-杂环基、C_6-C_{20}-芳基、C_2-C_{12}-杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基可为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、OH、CN、NH_2、-NH(C_1-C_{12}-烷基)、-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-烷氧基、卤代C_1-C_{12}-烷基、羟基C_1-C_{12}-烷基、-C(O)C_1-C_{12}-烷基和-C(O)NHC_1-C_{12}-烷基；

[0149] 前提是当A为CH时，R^1选自未取代的或被卤素取代的苯基。

[0150] 在一个实施方式中，本发明涉及式(I)化合物及其立体异构体、几何异构体、互变异构体和药学上可接受的盐，其中：

[0151] A为CH或N；

[0152] R^1为

[0153] C_6-C_{20}-芳基，其为未取代的或被一或多个以下基团取代：卤素、CN或C_1-C_{12}-烷基，其为未取代的或一个或多个卤素取代；或

[0154] C_2-C_{12}-杂芳基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素和C_1-C_{12}-烷基；

[0155] R^2独立地选自：

[0156] ■CN；

[0157] ■C_1-C_{12}-烷基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：氰基、卤素、羟基、C_1-C_{12}-烷氧基、C_3-C_{12}-环烷基、-NH_2、-NH-C_1-C_{12}-烷基、-NH-C_2-C_{12}-杂芳基、-NHC(O)-C_1-C_{12}-烷基、-NHC(O)-C_3-C_{12}-环烷基、-NHC(O)-C_6-C_{20}-芳基、-NHC(O)-C_2-C_{12}-杂芳基、-NHC(O)NH-C_1-C_{12}-烷基、-NHC(O)NH-C_2-C_{12}-杂芳基、-NHS(O)$_2$-C_1-C_{12}-烷基和-NHS(O)$_2$-C_3-C_{12}-环烷基；

[0158] ■-C(O)-C_2-C_{12}-杂环基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基、-羟基C_1-C_{12}-烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-N(H)(C_1-C_{12}-烷基)、-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、-C_1-C_{12}-亚烷基-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、-NH-C(O)-C_1-C_{12}-烷基、-NH-C(O)-C_3-C_{12}-环烷基和-N(C(O)-C_3-C_{12}-环烷基)$_2$；

[0159] ■-C(O)OH；

[0160] ■-C(O)-C_1-C_{12}-烷氧基；

[0161] ■-C(O)NR^bR^c，其中R^b和R^c独立地选自：

[0162] ●H；

[0163] ●-C_1-C_{12}-烷基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：

[0164] ○OH、CN、NH_2、-C_3-C_{12}-环烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-C_2-C_{12}-杂环基、-N(H)(C(O)-C_1-C_{12}-烷基)、-N(H)(C_1-C_{12}-烷基)、-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、-NHC(O)-NH(C_3-C_{12}-环烷基)、-NHC(O)-NH(C_1-C_{12}-烷基)；

[0165] ○C_2-C_{12}-杂环基，其中所述杂环基为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代基团、羟基和C_1-C_{12}-烷基；

[0166] ○-C(O)-C_2-C_{12}-杂环基，其中所述杂环基为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代基团、羟基和C_1-C_{12}-烷基；

[0167] ○-SO_2-C_2-C_{12}-杂环基；

[0168] ○芳基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基、C_1-

C_{12}-烷氧基、-羟基C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-亚烷基-C_1-C_{12}-烷氧基；C_1-C_{12}-亚烷基-NH_2和-O-C_2-C_{12}-杂环基，其中杂环基为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代；和

[0169] ○C_2-C_{12}-杂芳基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-烷氧基、-C(O)-NH_2、-C(O)-N(H)(C_1-C_{12}-烷基)、-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$和-C_1-C_{12}-亚烷基-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$；

[0170] ●-C_3-C_{12}-环烷基，其为未取代的或被一个或多个羟基取代；

[0171] ●-C_2-C_{12}-杂环基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基、-SO_2-C_1-C_{12}-烷基、-C(O)-C_1-C_{12}-烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-N(H)(C_1-C_{12}-烷基)、-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、-C(O)-C_1-C_{12}-亚烷基-C_1-C_{12}-烷氧基、-C_1-C_{12}-亚烷基-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、-C(O)-C_3-C_{12}-环烷基和-C(O)NH-C_3-C_{12}-环烷基；

[0172] ●C_6-C_{20}-芳基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-烷氧基、-羟基C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-亚烷基-C_1-C_{12}-烷氧基；C_1-C_{12}-亚烷基-NH_2和-O-C_2-C_{12}-杂环基，其中杂环基为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代；

[0173] ●C_6-C_{20}-杂芳基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基、羟基C_1-C_{12}-烷基和-O-C_2-C_{12}-杂环基，其中杂环基为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代；

[0174] ■C_2-C_{12}-杂芳基，其为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代，其中该烷基为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$和-C_2-C_{12}-杂环基，其中该C_2-C_{12}-杂环基为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代。

[0175] 在一个实施方式中，本发明化合物为式(I)化合物，其中：

[0176] A为CH或N；

[0177] R^1为C_6-C_{20}-芳基，其被一个、两个或三个卤素取代；

[0178] R^2为：

[0179] ■CN；

[0180] ■C_1-C_{12}-烷基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：-NH_2、-NH-C_1-C_{12}-烷基、-NHC(O)-C_3-C_{12}-环烷基、-NHC(O)-C_6-C_{20}-芳基和-NHS(O)$_2$-C_3-C_{12}-环烷基；

[0181] ■-C(O)-C_2-C_{12}-杂环基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：-羟基C_1-C_{12}-烷基、-C_1-C_{12}-亚烷基-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、-NH-C(O)-C_1-C_{12}-烷基、-NH-C(O)-C_3-C_{12}-环烷基和-N(C(O)-C_3-C_{12}-环烷基)$_2$；

[0182] ■-C(O)OH；

[0183] ■-C(O)-C_1-C_{12}-烷氧基；

[0184] ■-C(O)NR^bR^c，其中R^b和R^c独立地选自：

[0185] ●H；

[0186] ●-C_1-C_{12}-烷基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：

[0187] ○OH、CN、NH_2、-C_3-C_{12}-环烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-C_2-C_{12}-杂环基、-N(H)(C(O)-C_1-C_{12}-烷基)、-N(H)(C_1-C_{12}-烷基)、-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、-NHC(O)-NH(C_3-C_{12}-环烷基)、-NHC(O)-NH(C_1-C_{12}-烷基)；

[0188] ○C_2-C_{12}-杂环基，其中所述杂环基为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代基团、羟基和C_1-C_{12}-烷基；

[0189] ○-C(O)-C_2-C_{12}-杂环基；

[0190] ○-SO_2-C_2-C_{12}-杂环基；

[0191] ○C_6-C_{20}-芳基，其为未取代的或被C_1-C_{12}-烷氧基取代；和

[0192] ○C_2-C_{12}-杂芳基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-N(H)(C_1-C_{12}-烷基)和-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$；

[0193] ●-C_3-C_{12}-环烷基，其为未取代的或被一个或多个羟基取代；

[0194] ●-C_2-C_{12}-杂环基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基、-SO_2-C_1-C_{12}-烷基、-C(O)-C_1-C_{12}-烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-N(H)(C_1-C_{12}-烷基)、-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、-C(O)-C_1-C_{12}-亚烷基-C_1-C_{12}-烷氧基、-C_1-C_{12}-亚烷基-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、-C(O)-C_3-C_{12}-环烷基和-C(O)NH-C_3-C_{12}-环烷基；

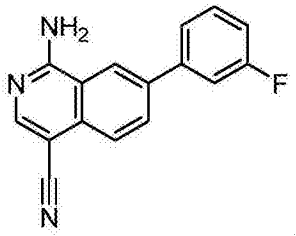
[0195] ●C_6-C_{20}-芳基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-烷氧基、-羟基C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-亚烷基-C_1-C_{12}-烷氧基；C_1-C_{12}-亚烷基-NH_2和-O-C_2-C_{12}-杂环基，其中杂环基为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代；

[0196] ●C_6-C_{20}-杂芳基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基，其为未取代的或被以下基团取代：C_2-C_{12}-杂环基、羟基C_1-C_{12}-烷基和-O-C_2-C_{12}-杂环基，其为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代；

[0197] ■C_2-C_{12}-杂芳基，其为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代，其中该烷基为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$和-C_2-C_{12}-杂环基，其中所述杂环基为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代。

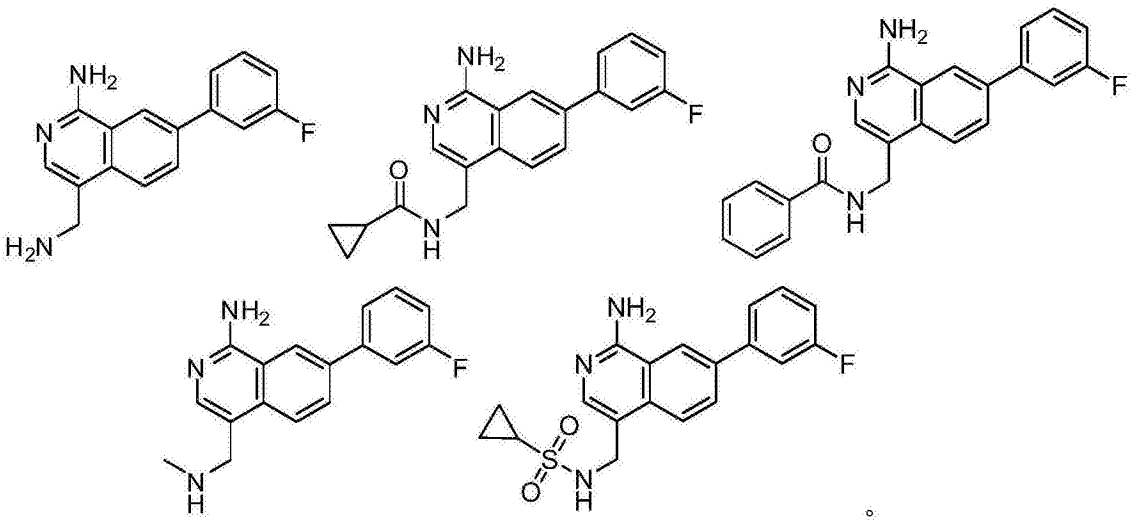
[0198] 在一个实施方式中，本发明化合物为式(I)化合物，其中A为CH。

[0199] 在一个实施方式中，本发明化合物为式(I)化合物，其中R^2为CN，所述化合物为例如，以下化合物：

[0200] 

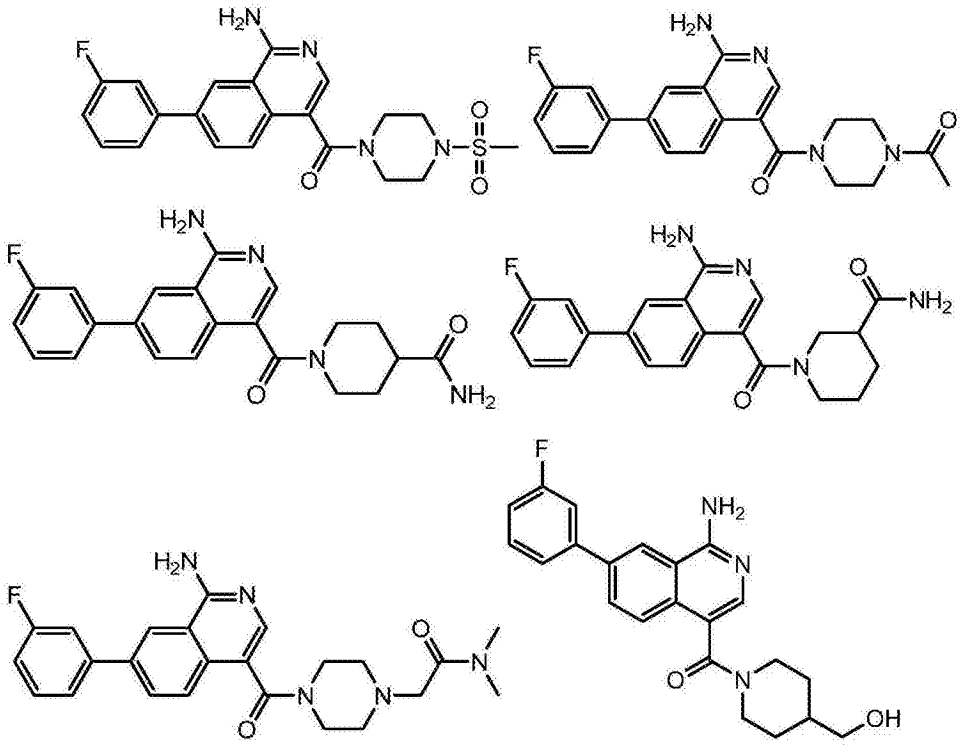
[0201] 在一个实施方式中，本发明化合物为式(I)化合物，其中R^2为C_1-C_{12}-烷基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：-NH_2、-NH-C_1-C_{12}-烷基、-NHC(O)-C_3-C_{12}-环烷基、-NHC(O)-C_6-C_{20}-芳基和-NHS(O)$_2$-C_3-C_{12}-环烷基，所述化合物为例如以下化合物：

[0202]

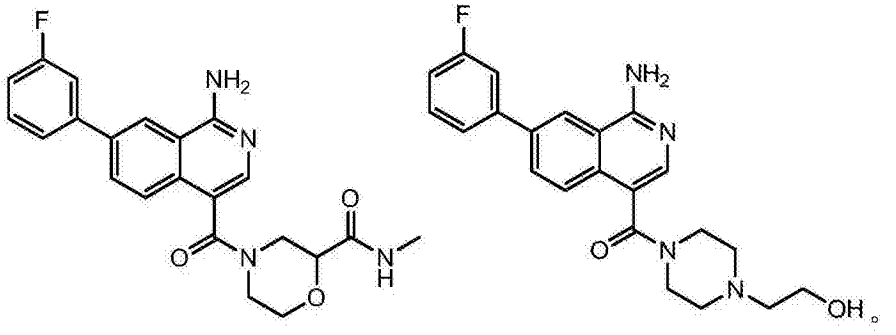


[0203] 在一个实施方式中，本发明化合物为式(I)化合物，其中R^2为-C(O)-C_2-C_{12}-杂环基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：-羟基C_1-C_{12}-烷基和-C_1-C_{12}-亚烷基-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$，所述化合物为例如以下化合物：

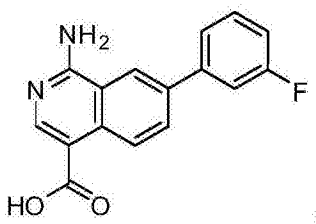
[0204]



[0205]



[0206] 在一个实施方式中，本发明化合物为式(I)化合物，其中R^2为-C(O)OH，所述化合物为例如以下化合物：

[0207] 

。

[0208] 在一个实施方式中，本发明化合物为式(I)化合物，其中R^2为-C(O)NR^bR^c，其中R^b和R^c独立地选自：

[0209] ●H；

[0210] ●-C_1-C_{12}-烷基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：

[0211] ○OH、CN、NH_2、-C_3-C_{12}-环烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-C_2-C_{12}-杂环基、-N(H)(C(O)-C_1-C_{12}-烷基)、-N(H)(C_1-C_{12}-烷基)、-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、-NHC(O)-NH(C_3-C_{12}-环烷基)、-NHC(O)-NH(C_1-C_{12}-烷基)；

[0212] ○C_2-C_{12}-杂环基，其中所述杂环基为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代基团、羟基和C_1-C_{12}-烷基；

[0213] ○-C(O)-C_2-C_{12}-杂环基；

[0214] ○-SO_2-C_2-C_{12}-杂环基；

[0215] ○C_6-C_{20}-芳基，其为未取代的或被C_1-C_{12}-烷氧基取代；和

[0216] ○C_2-C_{12}-杂芳基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-N(H)(C_1-C_{12}-烷基)和-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$；

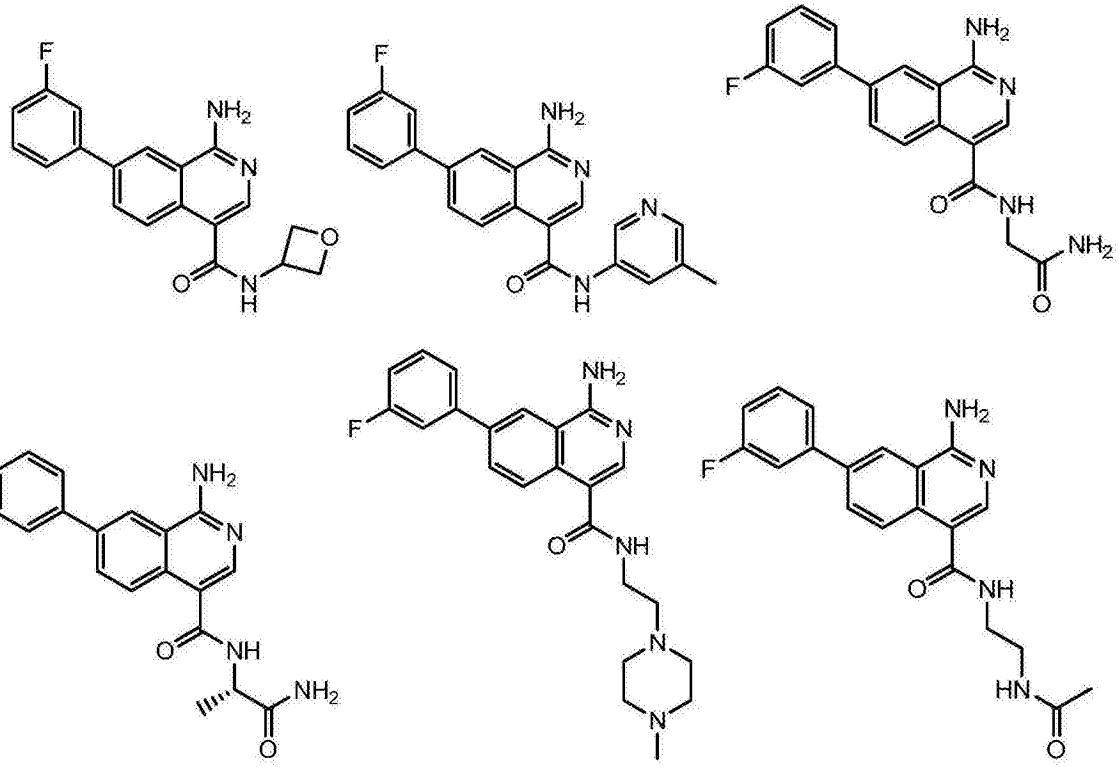
[0217] ●-C_3-C_{12}-环烷基，其为未取代的或被一个或多个羟基取代；

[0218] ●-C_2-C_{12}-杂环基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代基团、羟基、C_1-C_{12}-烷基、-SO_2-C_1-C_{12}-烷基、-C(O)-C_1-C_{12}-烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-N(H)(C_1-C_{12}-烷基)、-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、-C(O)-C_1-C_{12}-亚烷基-C_1-C_{12}-烷氧基、-C_1-C_{12}-亚烷基-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$和-C(O)-C_3-C_{12}-环烷基、-C(O)NH-C_3-C_{12}-环烷基；

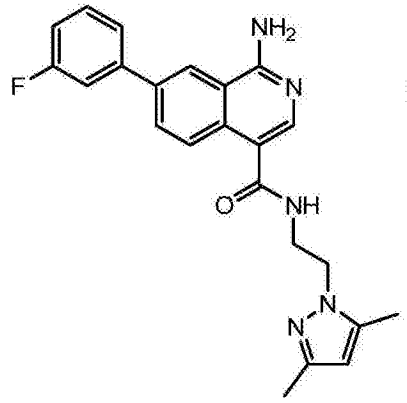
[0219] ●C_6-C_{20}-芳基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-烷氧基、-羟基C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-亚烷基-C_1-C_{12}-烷氧基；C_1-C_{12}-亚烷基-NH_2和-O-C_2-C_{12}-杂环基，其中杂环基为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代；和

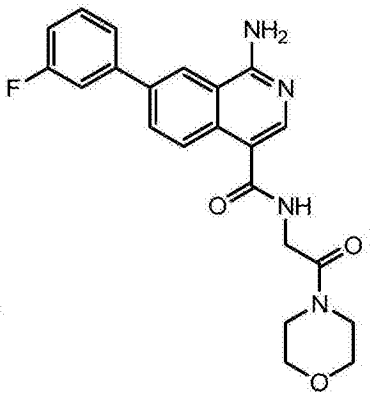
[0220] ●C_6-C_{20}-杂芳基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基，其为未取代的或被以下基团取代：C_2-C_{12}-杂环基、羟基C_1-C_{12}-烷基和-O-C_2-C_{12}-杂环基，其为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代，所述化合物为例如以下化合物：

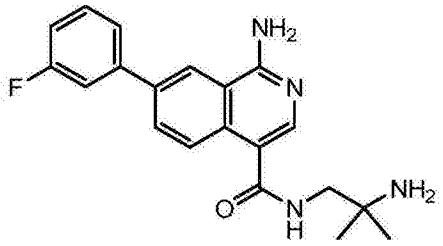
[0221]

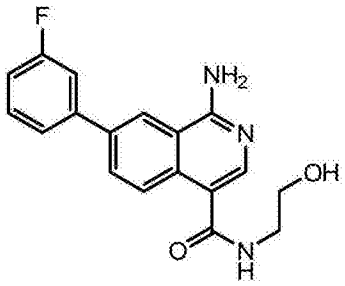


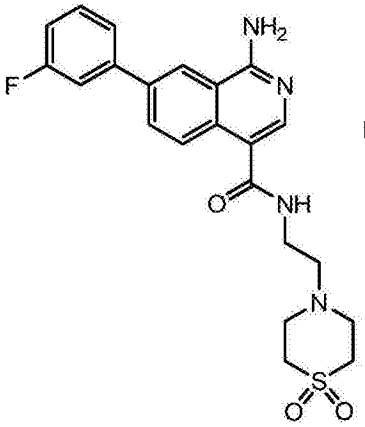
[0222]

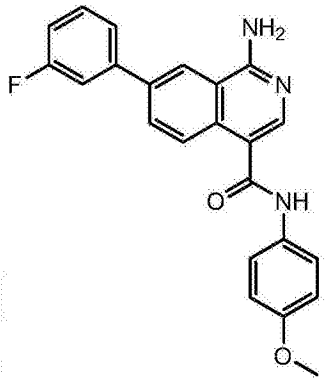


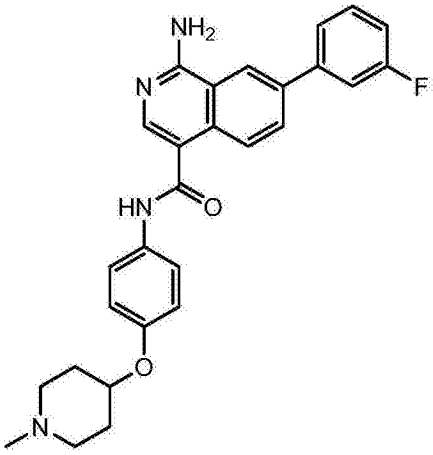


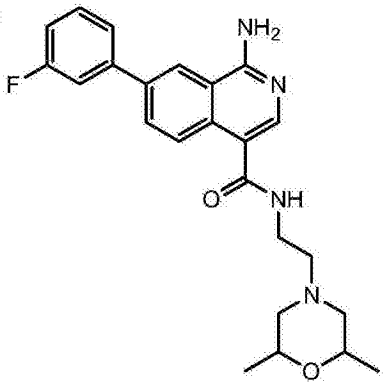


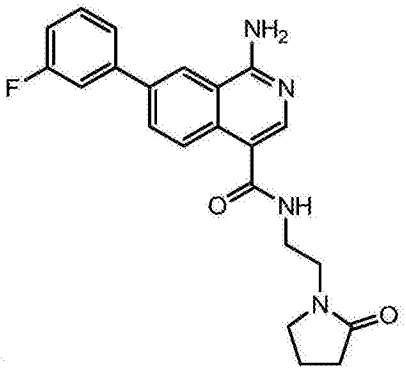


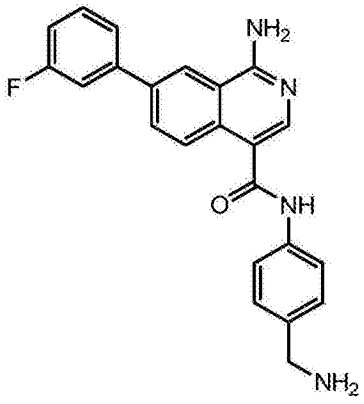


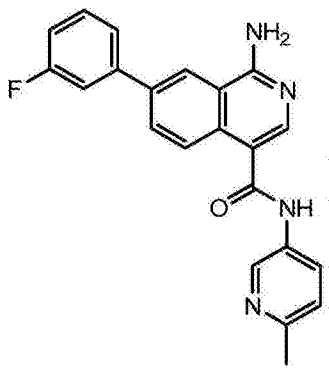


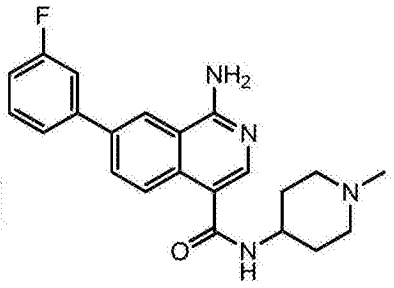




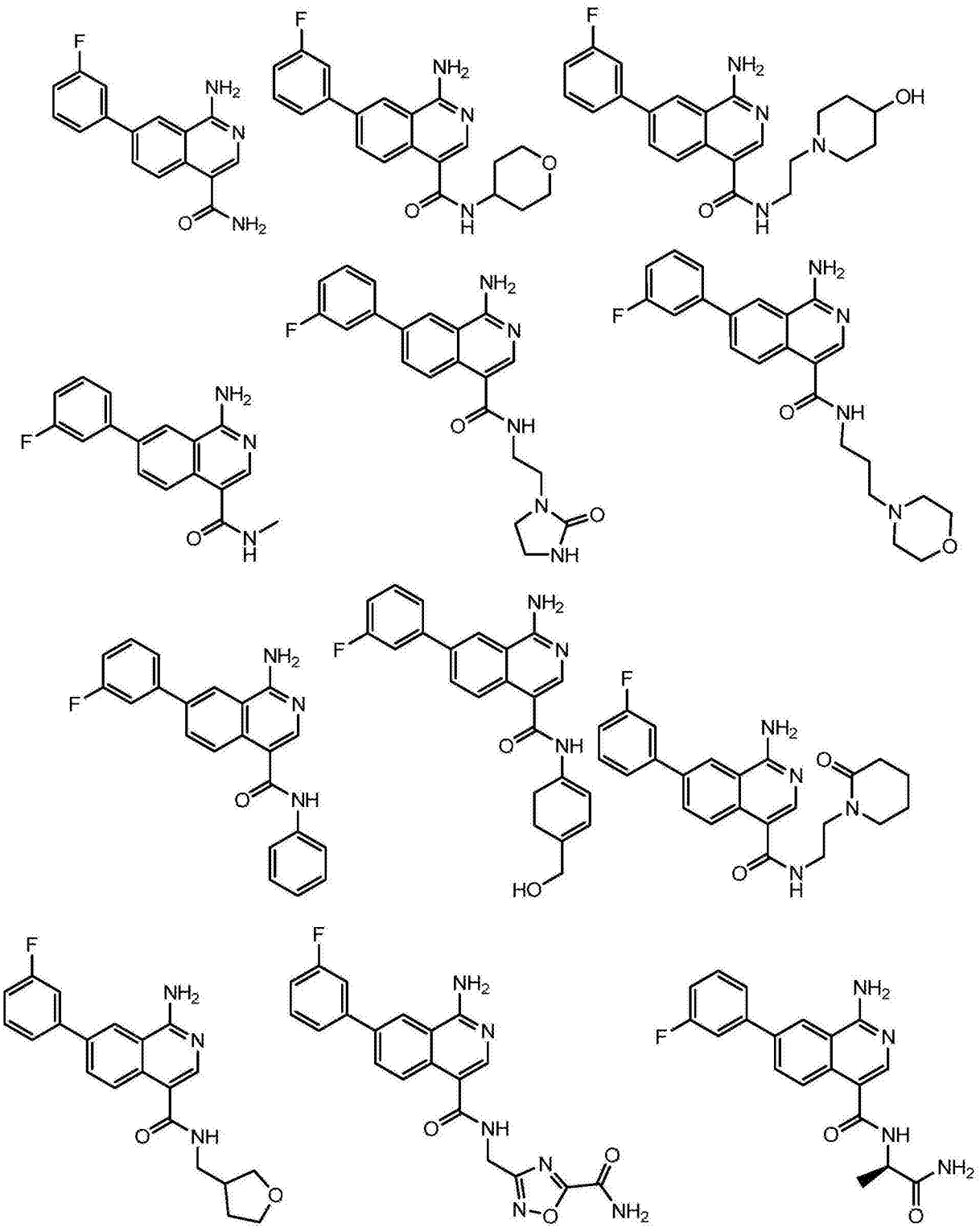




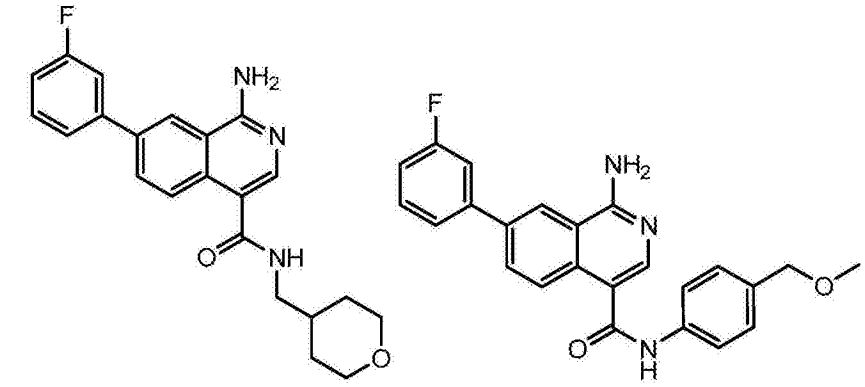


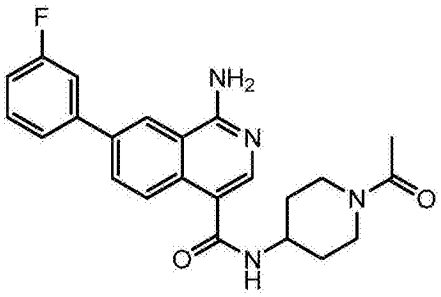
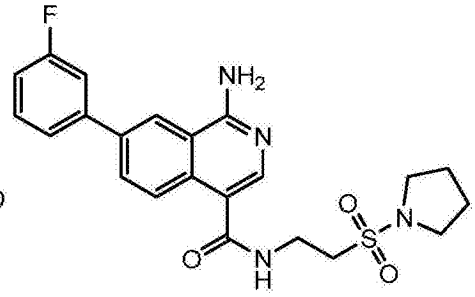
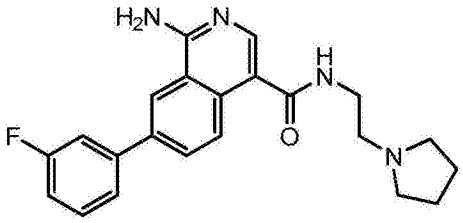
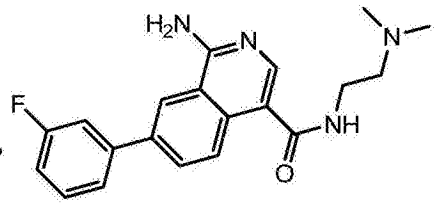
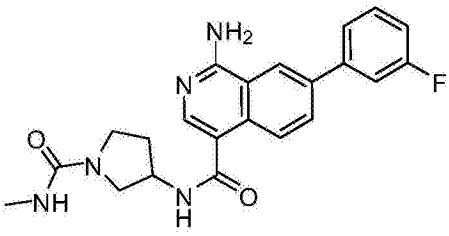
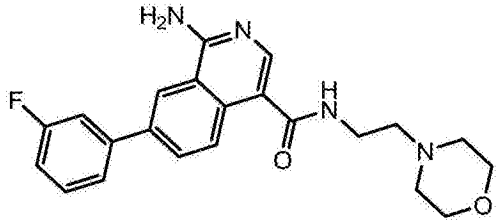
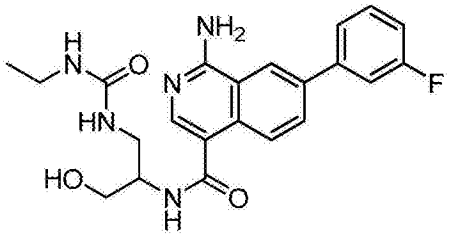
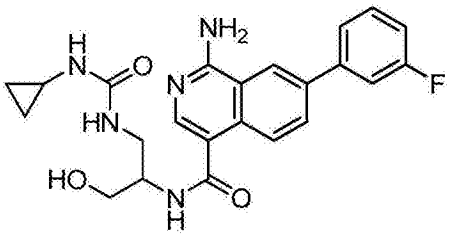
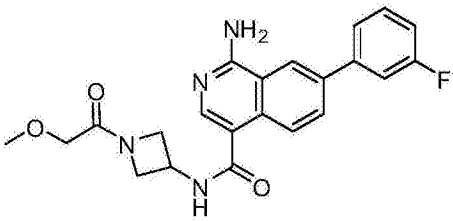
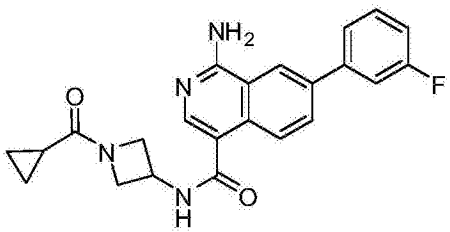


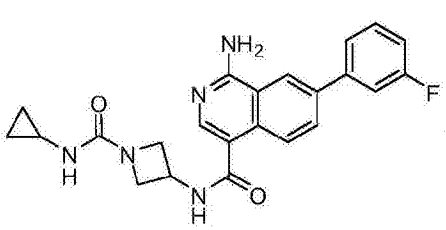
[0223]

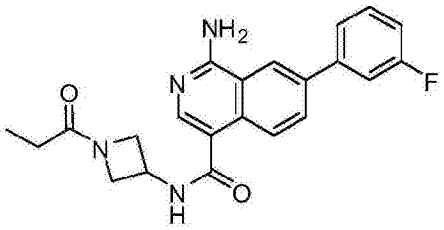


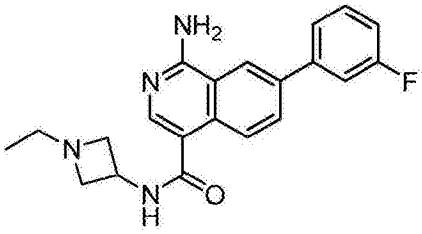
[0224]

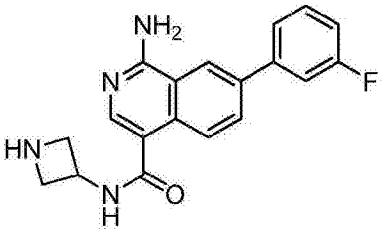


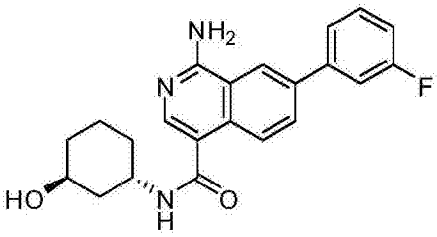











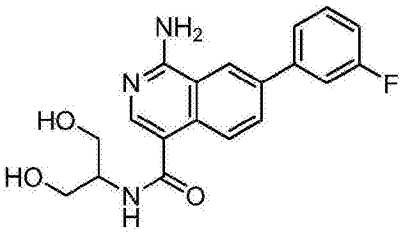




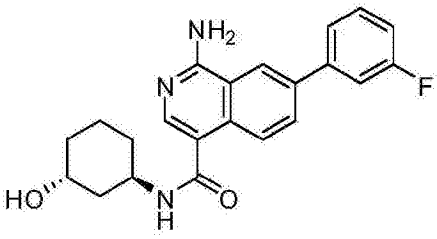


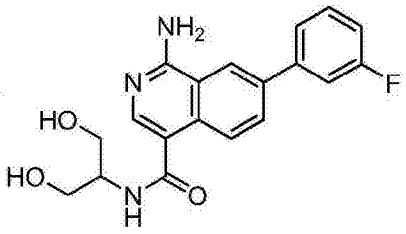


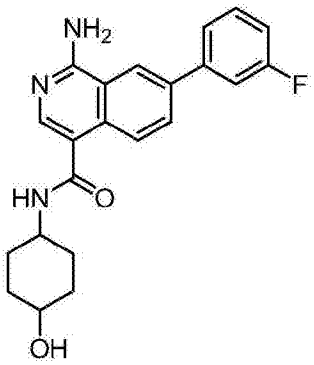


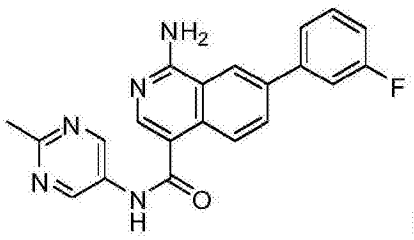


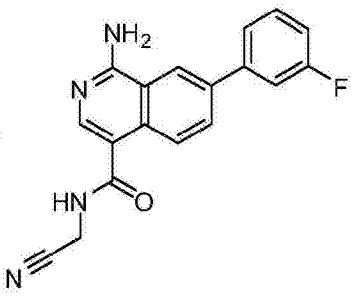
[0225]

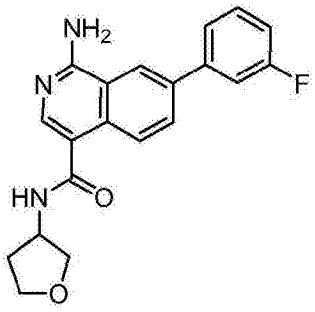


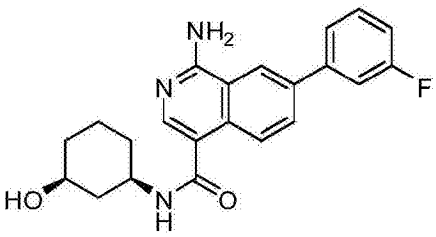


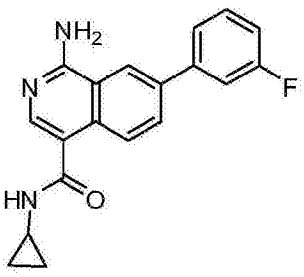




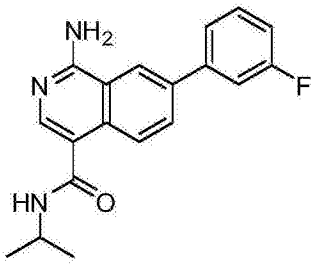


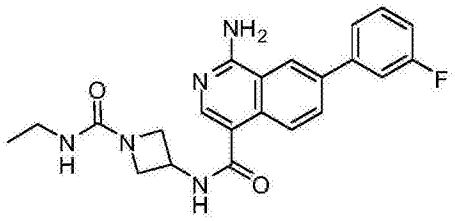


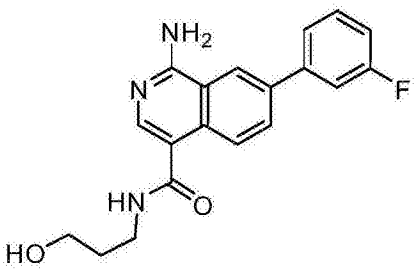


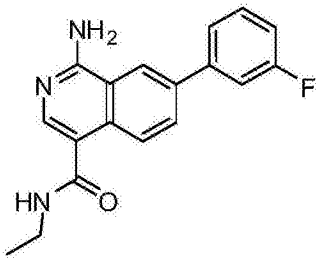


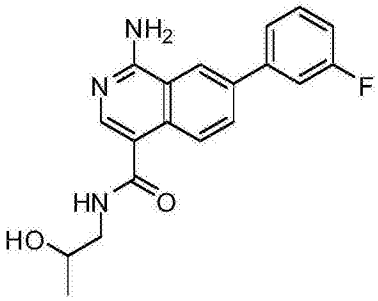
[0226]

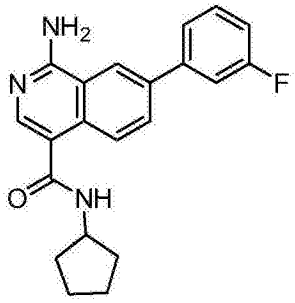


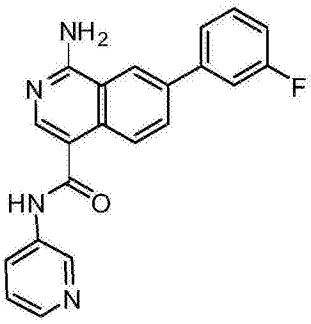


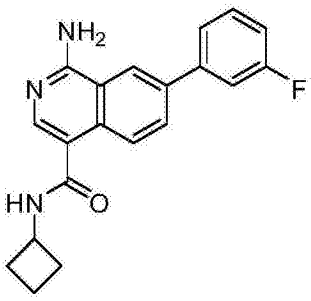


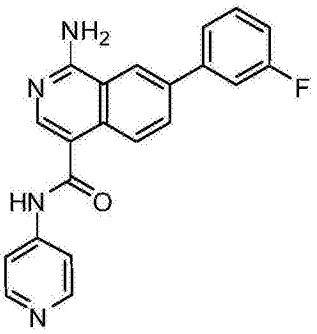


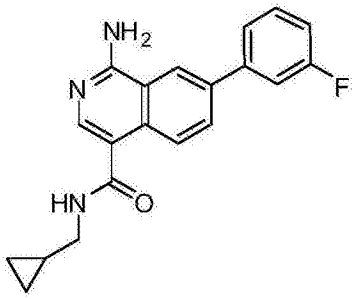


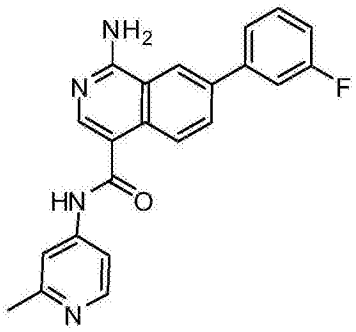


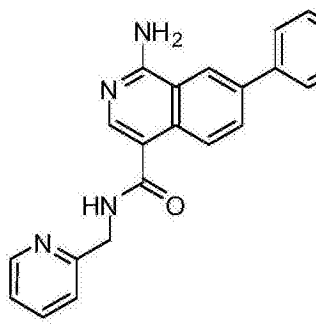


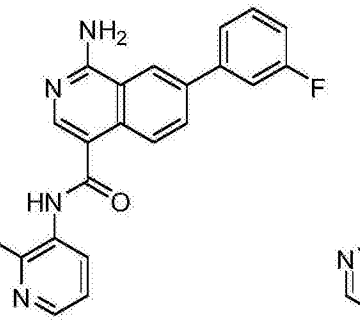


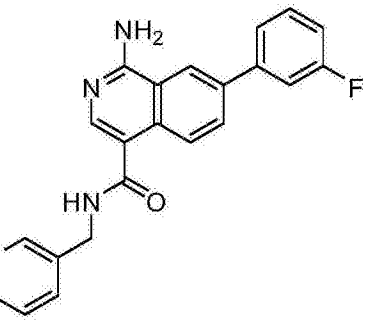


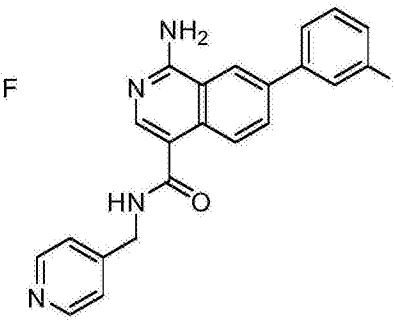




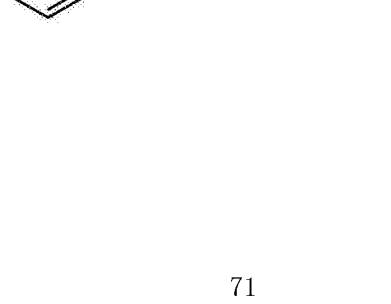






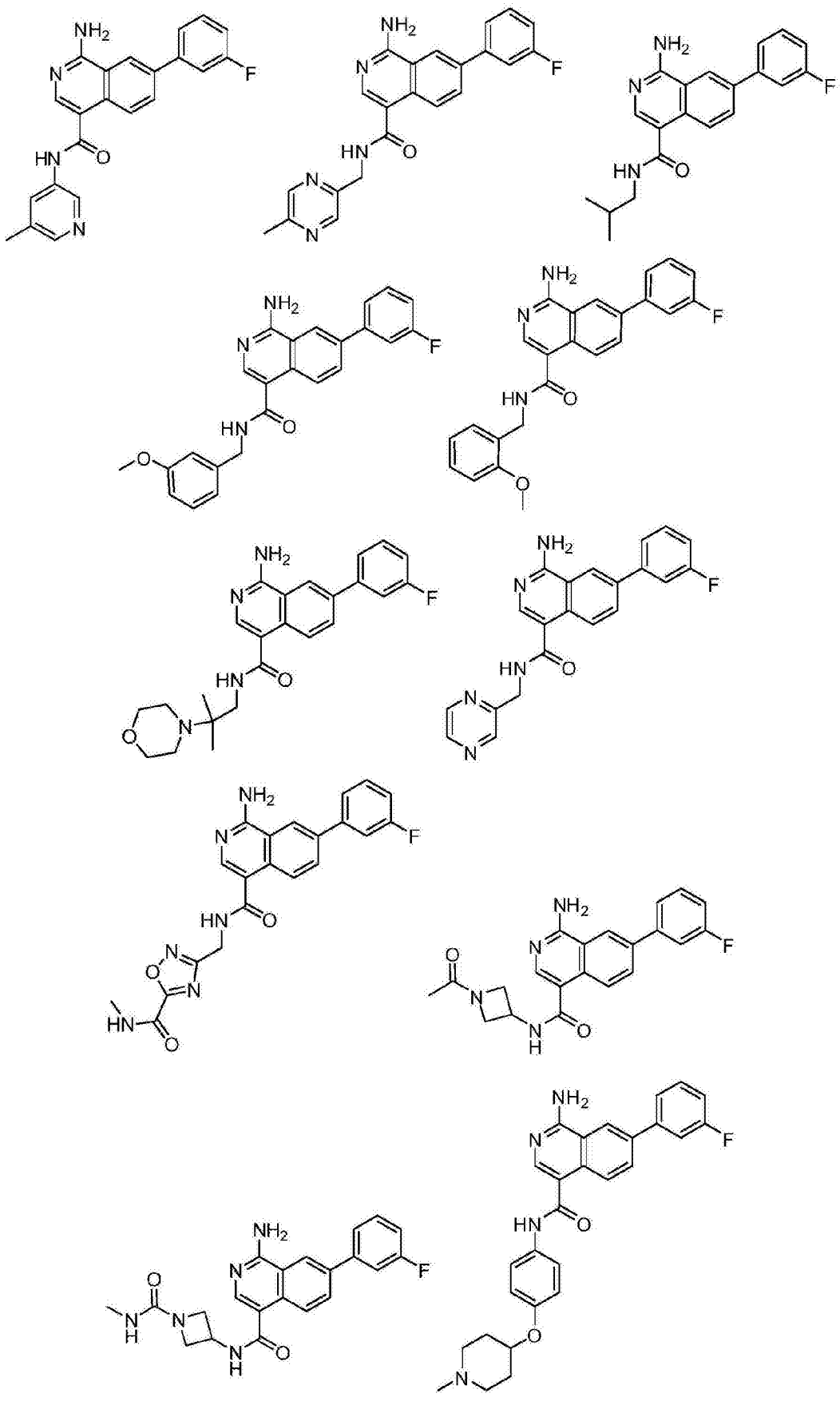


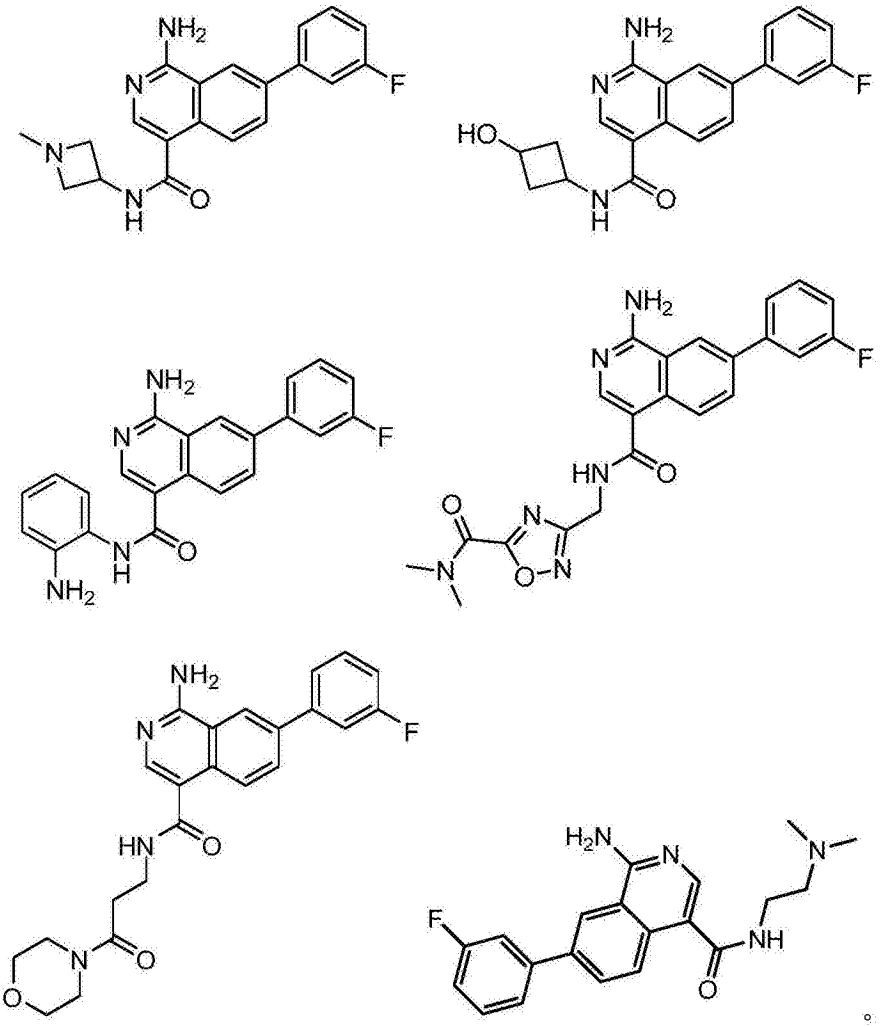




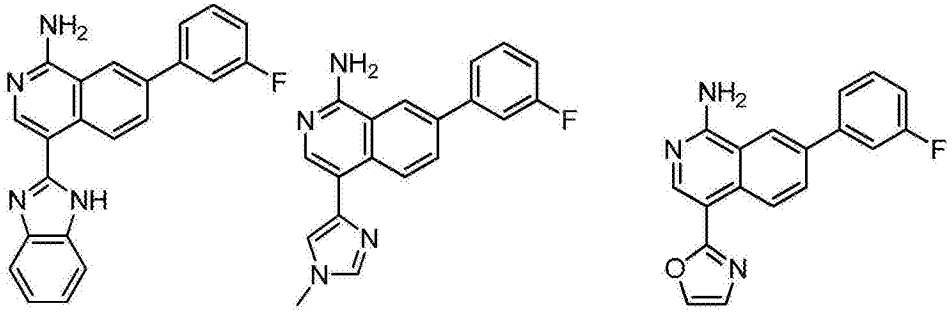


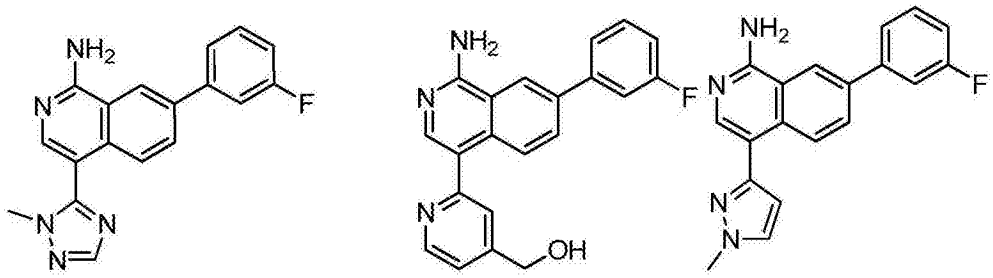
[0227]



[0228] 

[0229] 在一个实施方式中，本发明化合物为式(I)化合物，其中R^2为-C_2-C_{12}-杂芳基，其为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代，其中烷基为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$和-C_2-C_{12}-杂环基，其中所述杂环基为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代，所述化合物为例如以下化合物：

[0230] 

[0231] 

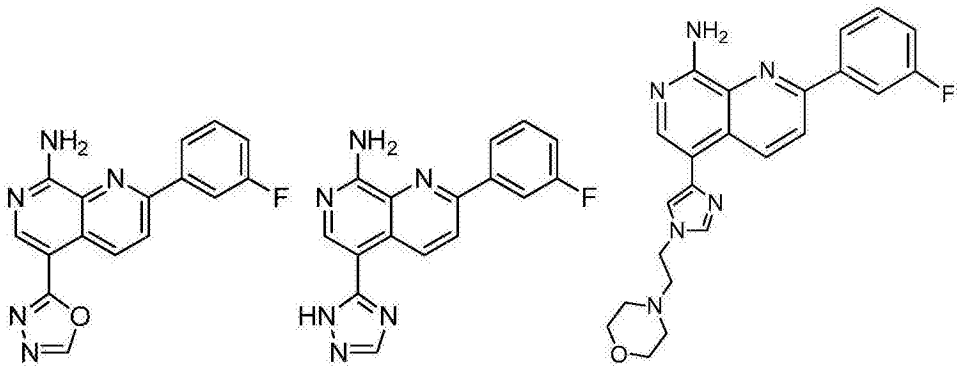
[0232] 在一个实施方式中，本发明化合物为式(I)化合物，其中A为N。

[0233] 在一个实施方式中，本发明化合物为式(I)化合物，其中R^2为C_6-C_{20}-杂芳基，其为未取代的或被选自以下的一个或多个取代基取代：

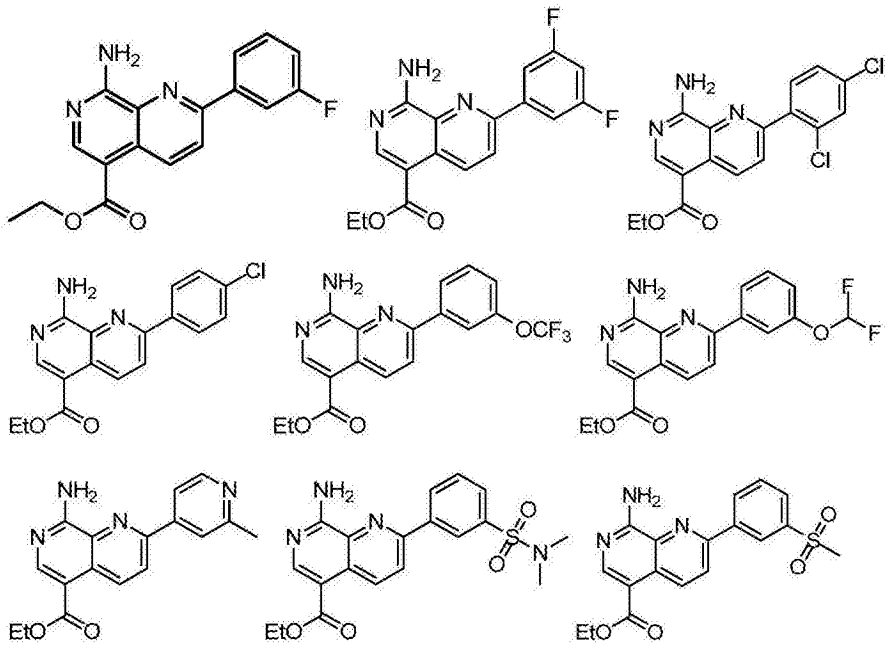
[0234] C_1-C_{12}-烷基，其为未取代的或被C_2-C_{12}-杂环基取代；

[0235] 羟基C_1-C_{12}-烷基；和

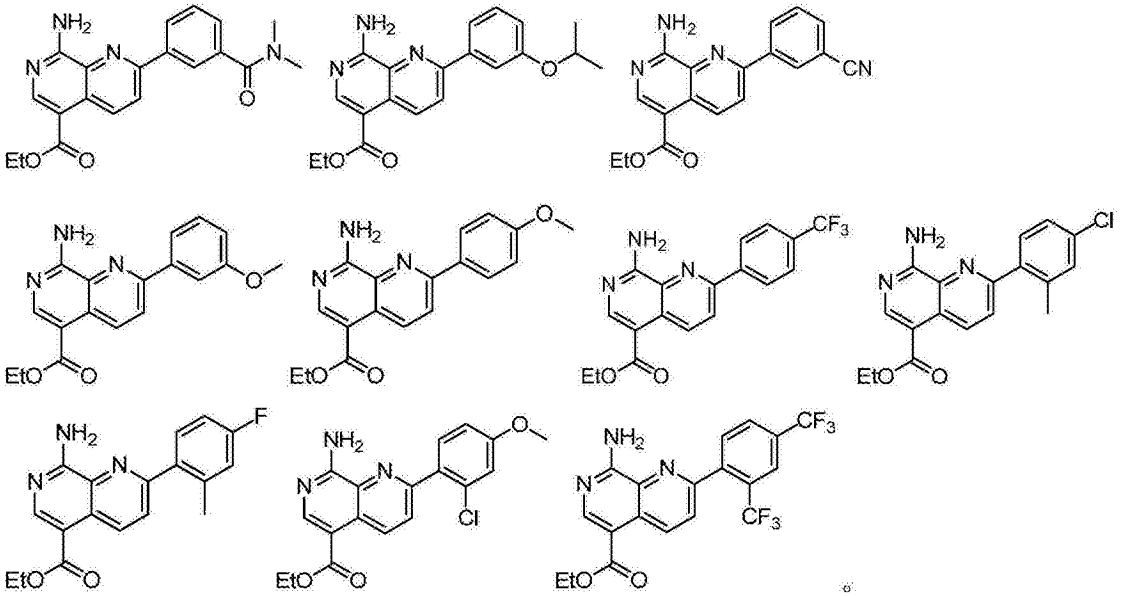
[0236] -O-C_2-C_{12}-杂环基，其为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代，所述化合物为例如以下化合物：

[0237] 

[0238] 在一个实施方式中，本发明化合物为式(I)化合物，其中R^2为-C(O)-C_1-C_{12}-烷氧基，所述化合物为例如以下化合物：

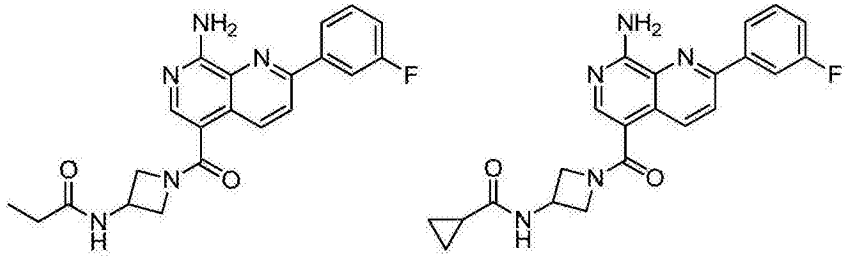
[0239] 

[0240]

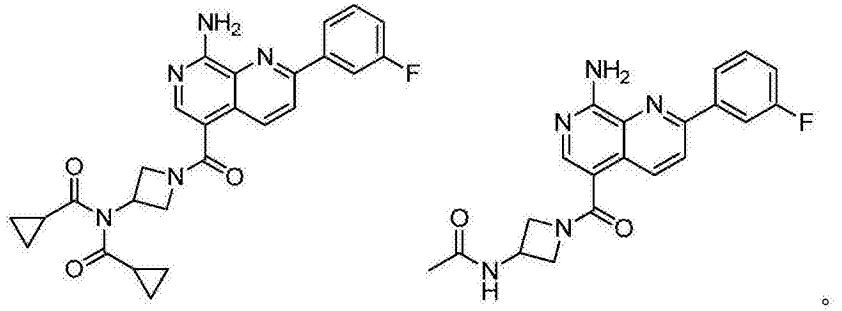


[0241] 在一个实施方式中，本发明化合物为式(I)化合物，其中R^1为被卤素取代的苯基。

[0242] 在一个实施方式中，本发明化合物为式(I)化合物，其中R^2为-C(O)-C_2-C_{12}-杂环基，其为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_{12}-烷基、-羟基C_1-C_{12}-烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-N(H)(C_1-C_{12}-烷基)、-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、-C_1-C_{12}-亚烷基-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$、-NH-C(O)-C_1-C_{12}-烷基、-NH-C(O)-C_3-C_{12}-环烷基和-N(C(O)-C_3-C_{12}-环烷基)$_2$，所述化合物为例如以下化合物：



[0243]



[0244] 在一个实施方式中，本发明化合物为式(I)化合物，其中R^2为-C(O)NR^bR^c，其中R^b和R^c独立地选自：

[0245] H；

[0246] C_1-C_{12}-烷基；

[0247] -C_3-C_{12}-环烷基，其为未取代的或被一个或多个羟基取代，

[0248] -C_2-C_{12}-杂环基，其为未取代的或被以下取代：

[0249] C_1-C_{12}-烷基，其为未取代的或被卤素取代；

[0250] -(CO)-C_1-C_{12}-烷基，其中烷基为未取代的或被羟基、C_1-C_{12}-烷氧基或C_2-C_{12}-杂环基取代；

[0251] -(CO)-C_3-C_{12}-环烷基；

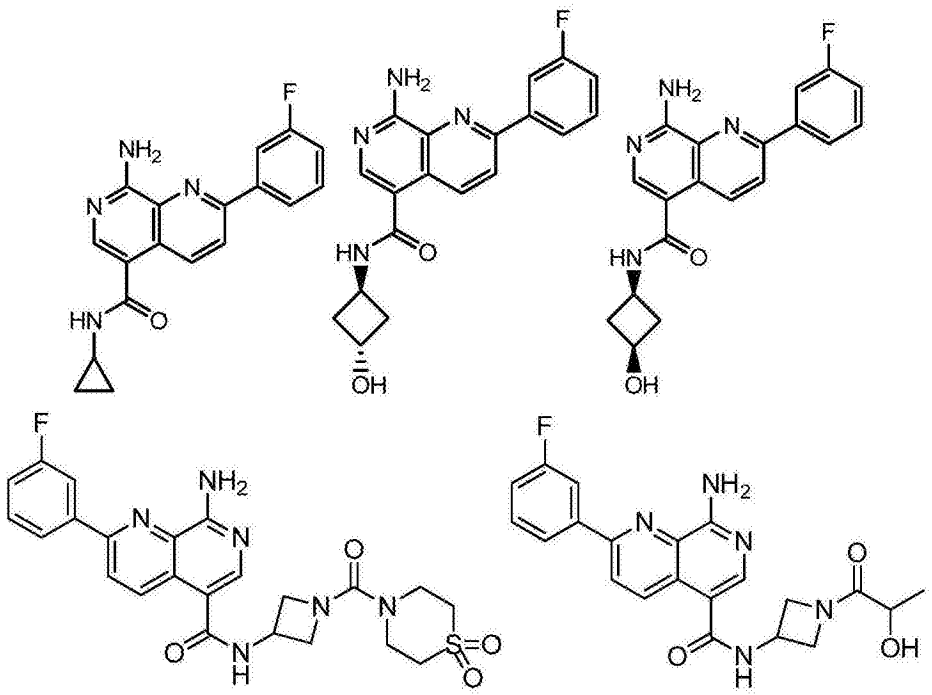
[0252] -S(O)$_2$-C_1-C_{12}-烷基，其中烷基为未取代的或被卤素取代；

[0253] -S(O)$_2$-NH_2；

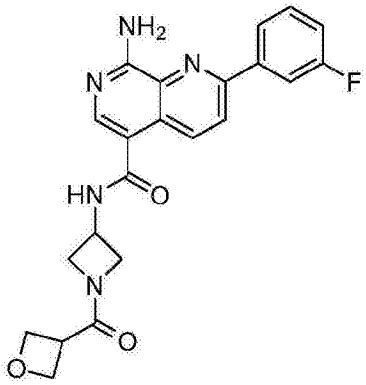
[0254] -S(O)$_2$-NH(C_1-C_{12}-烷基)；

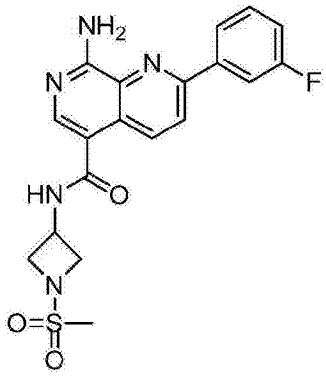
[0255] -S(O)$_2$-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$；

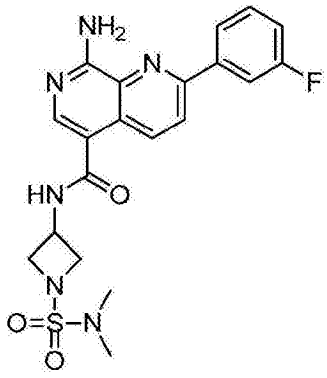
[0256] -C(O)-C_2-C_{12}-杂环基，其中杂环基为未取代的或被氧代基团取代，所述化合物为例如以下化合物：

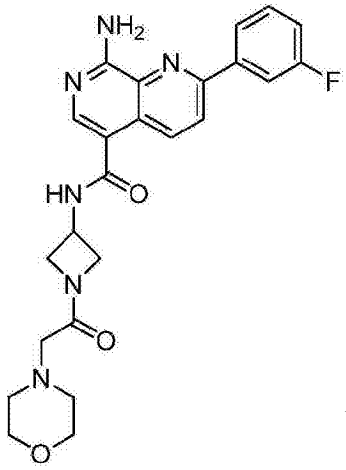
[0257] 

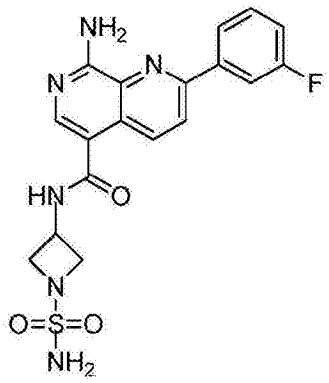
[0258]

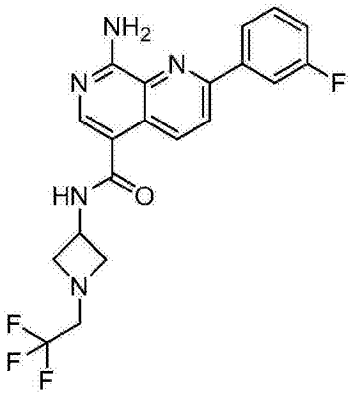


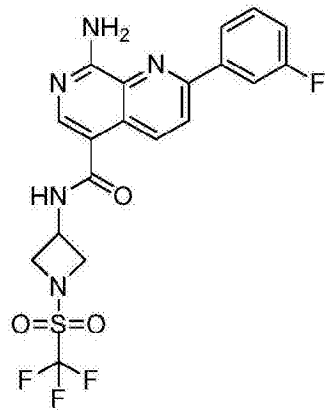


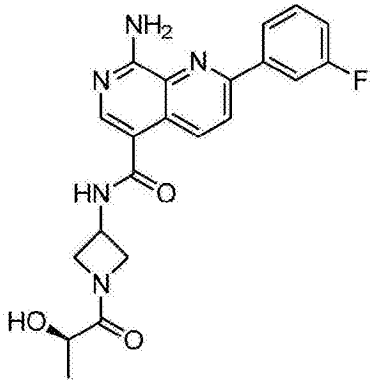


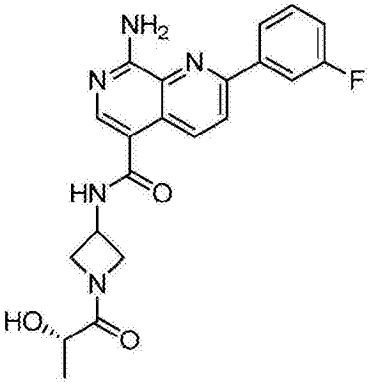


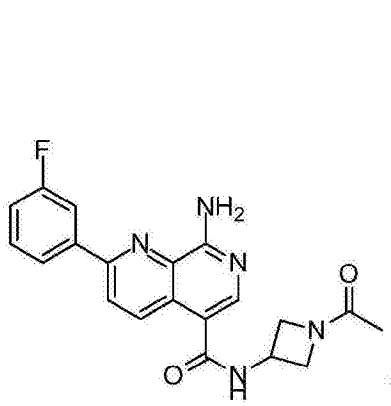


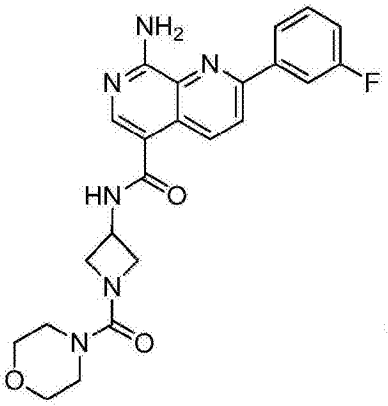


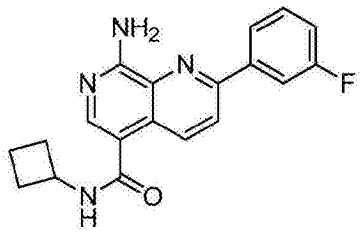




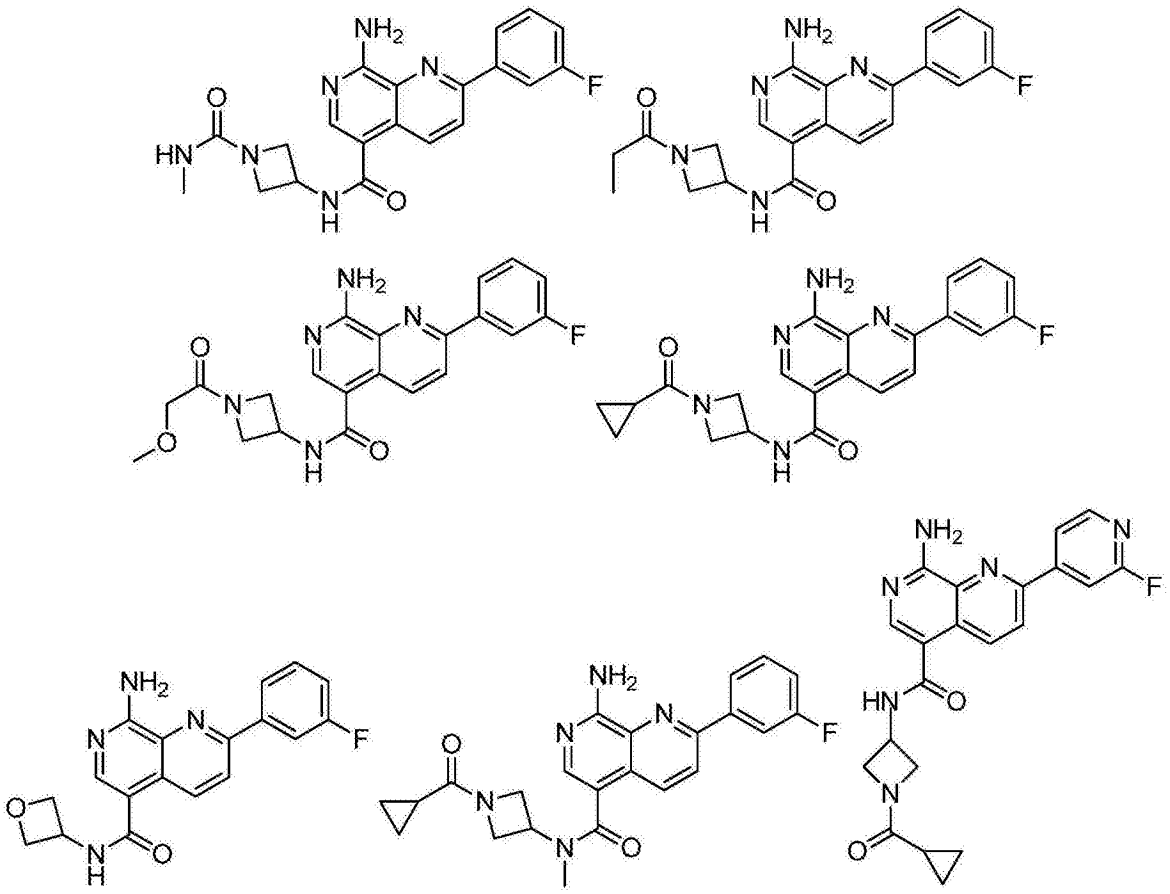








[0259]



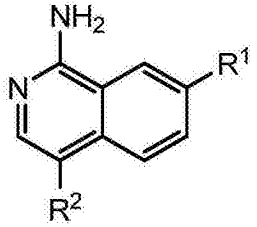
。

[0260] 在一个实施方式中，本发明化合物为式(I)化合物，其中R^1为在间位被卤素取代的苯基。

[0261] 在一个实施方式中，本发明化合物为式(I)化合物，其中R^1为卤素且卤素为F。

[0262] 在一个实施方式中，本发明化合物为式(I-a)化合物：

[0263]

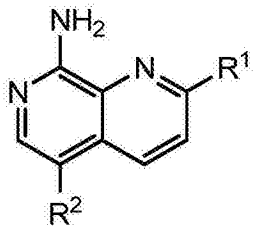


I-a

[0264] 及其立体异构体、几何异构体、互变异构体和药学上可接受的盐，

[0265] 其中R^1和R^2如本文所定义。

[0266] 在一个实施方式中，本发明化合物为式(I-b)化合物：

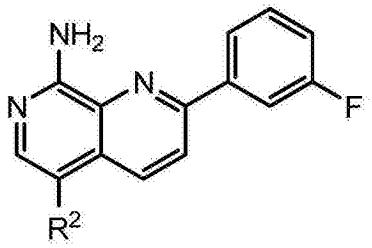
[0267] 

I-b

[0268] 及其立体异构体、几何异构体、互变异构体和药学上可接受的盐，

[0269] 其中R^1和R^2如本文所定义。

[0270] 在一个实施方式中，本发明化合物为式(I-c)化合物：

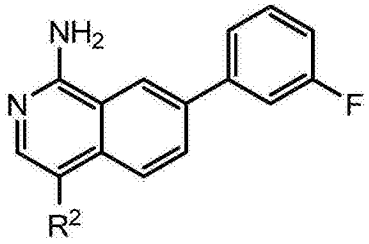
[0271] 

I-c

[0272] 及其立体异构体、几何异构体、互变异构体和药学上可接受的盐，

[0273] 其中R^2如本文所定义。

[0274] 在一个实施方式中，本发明化合物为式(I-d)化合物：

[0275] 

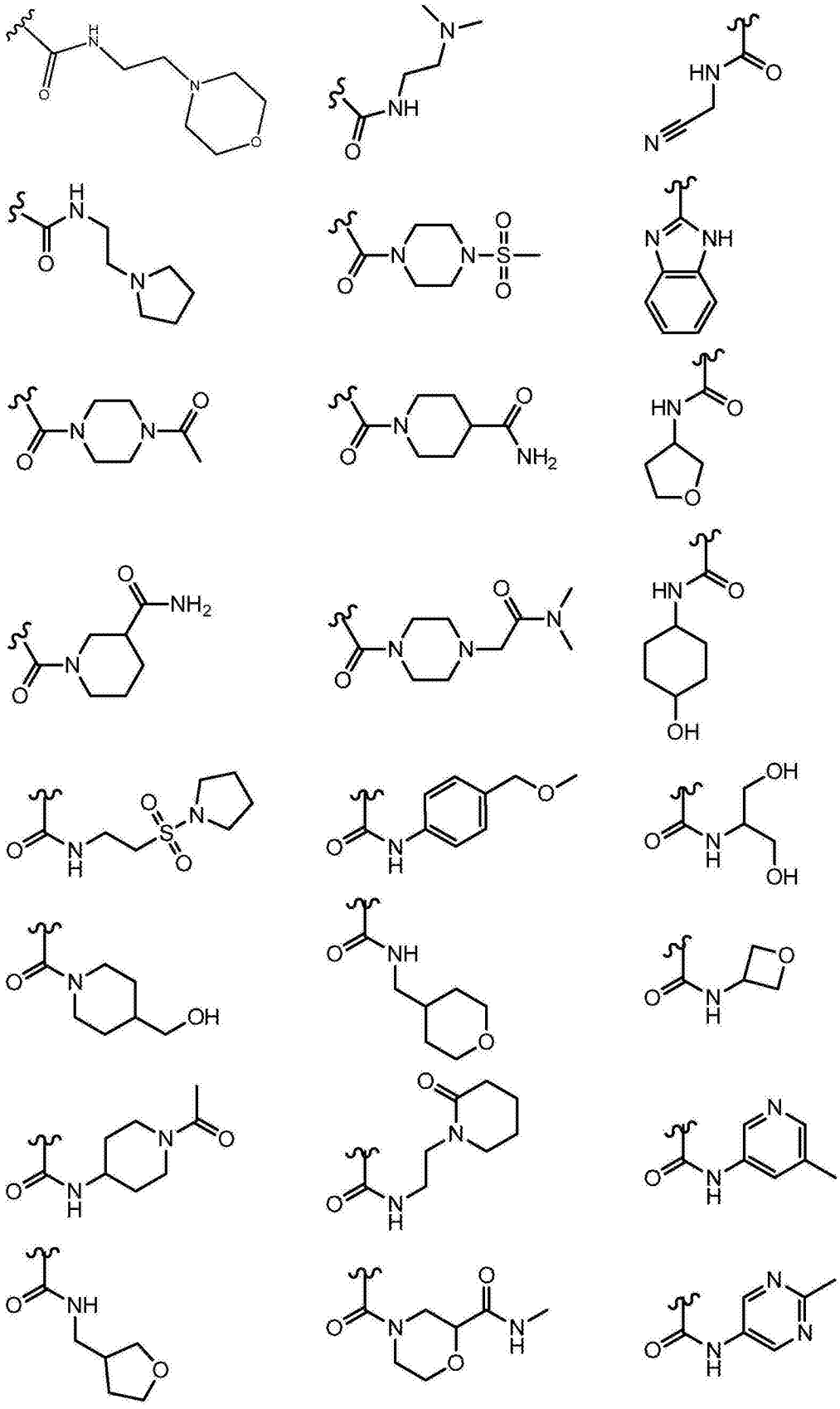
I-d

[0276] 及其立体异构体、几何异构体、互变异构体和药学上可接受的盐，

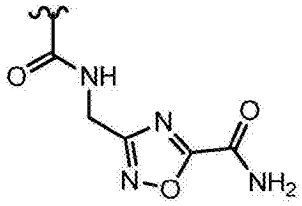
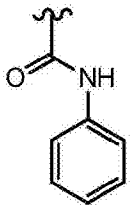
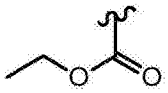
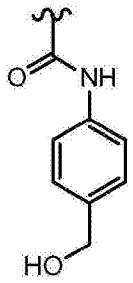
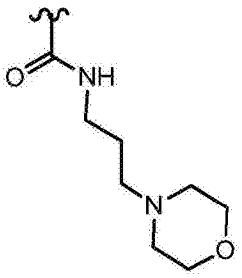
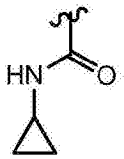
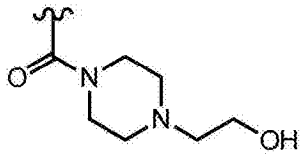
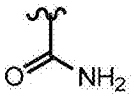
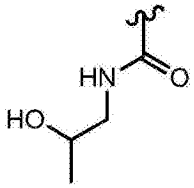
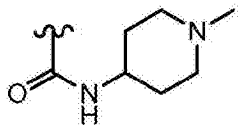
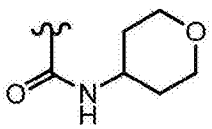
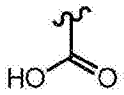
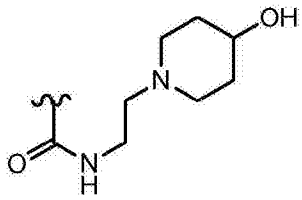
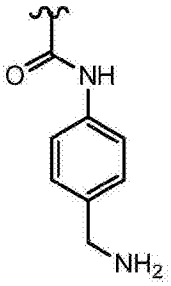
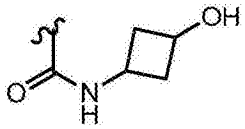
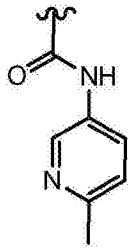
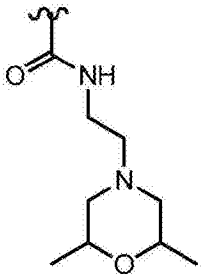
[0277] 其中R^2如本文所定义。

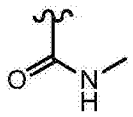
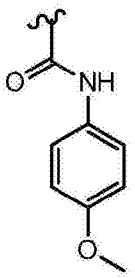
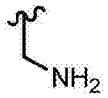
[0278] 在本发明的一个实施方式中，R^2可选自：

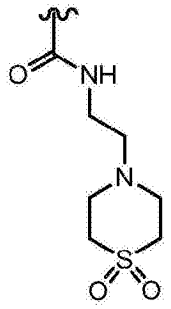
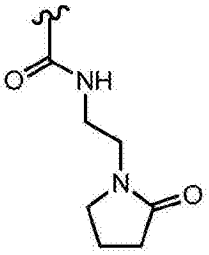
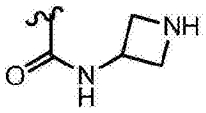
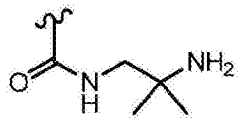
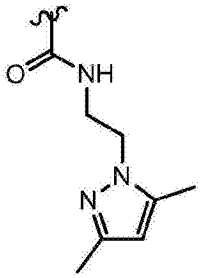
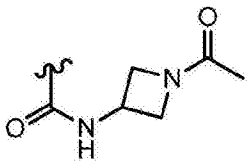
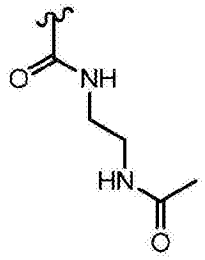
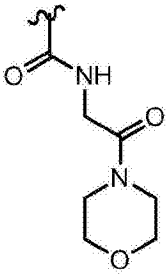
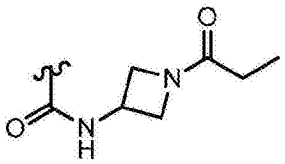
[0279]



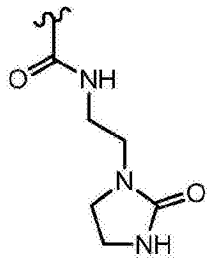
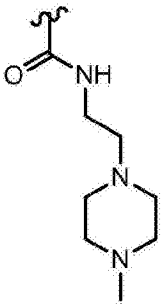
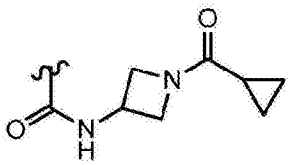
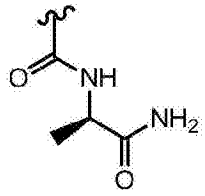
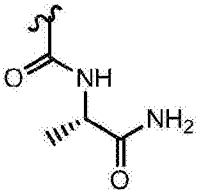
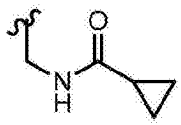
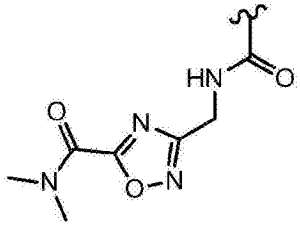
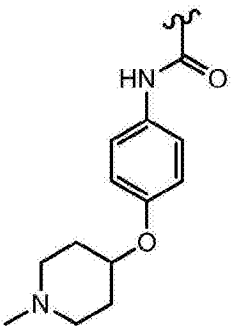
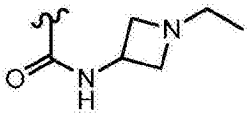
[0280]

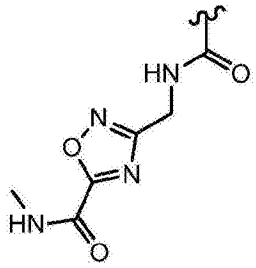
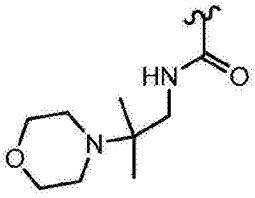
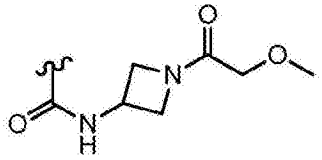
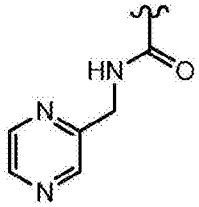
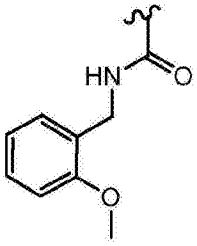
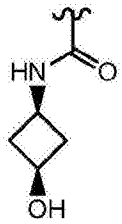
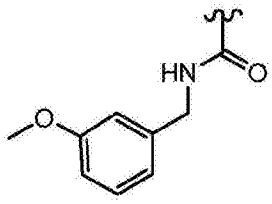
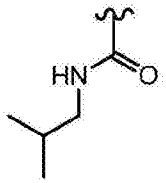
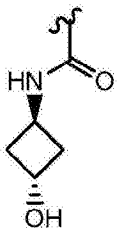


















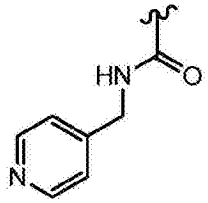
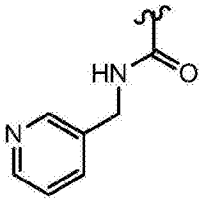
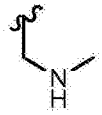
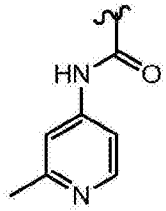
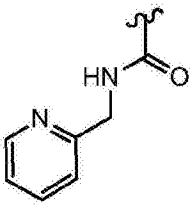
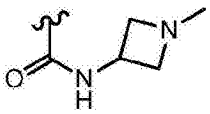
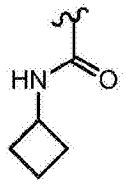
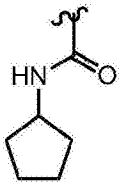
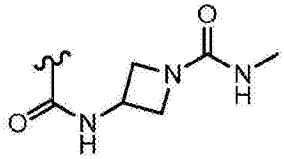
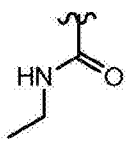
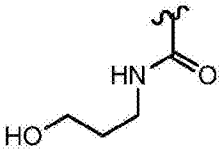
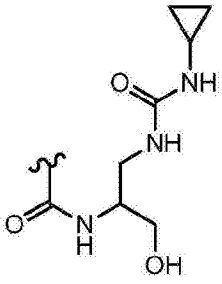










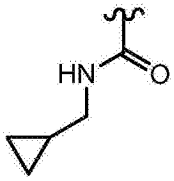
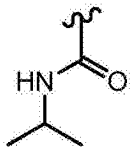
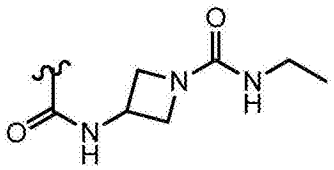
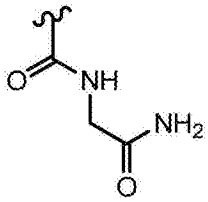
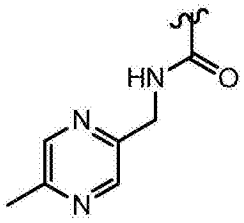
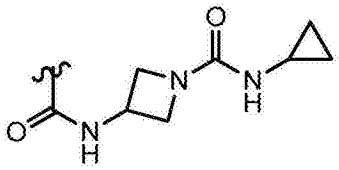
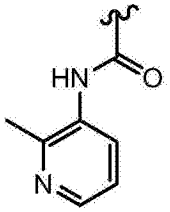
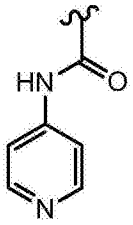
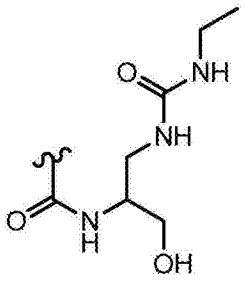
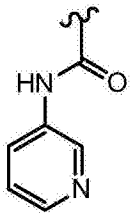
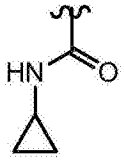
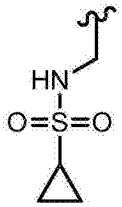
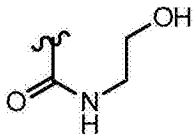
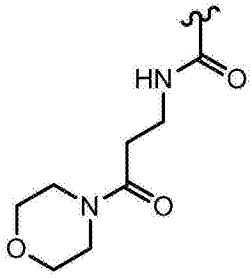
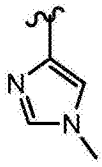
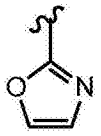
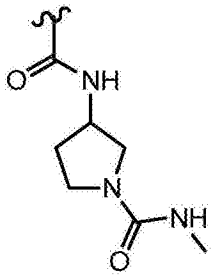
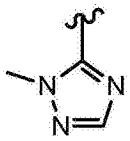
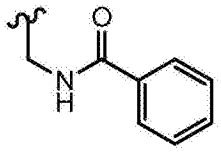
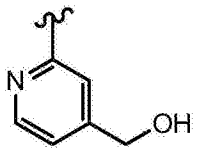
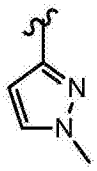
[0281]

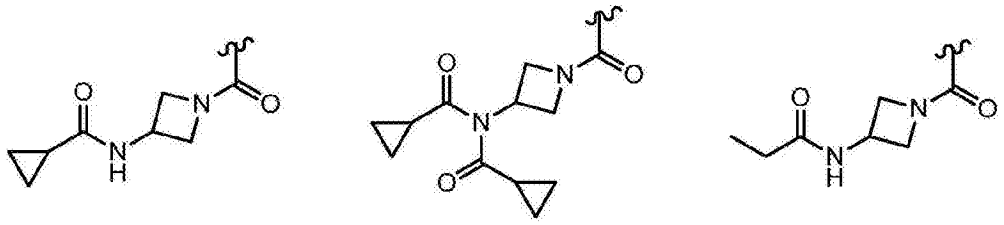
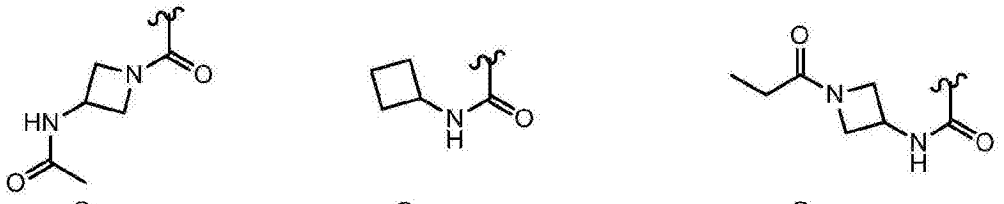
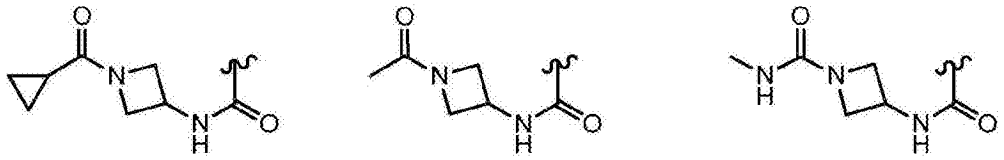
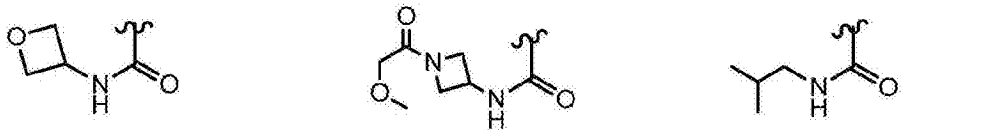










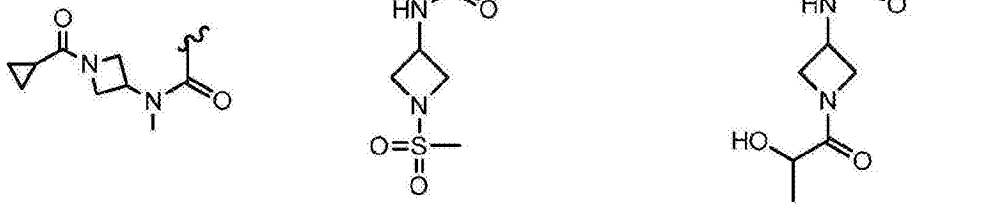
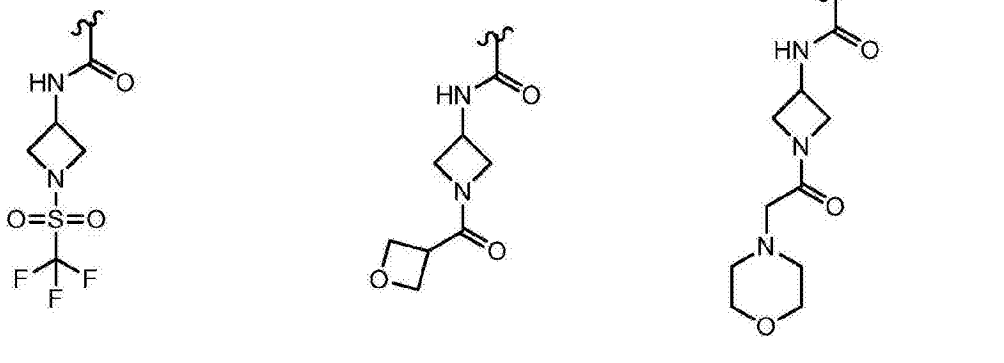
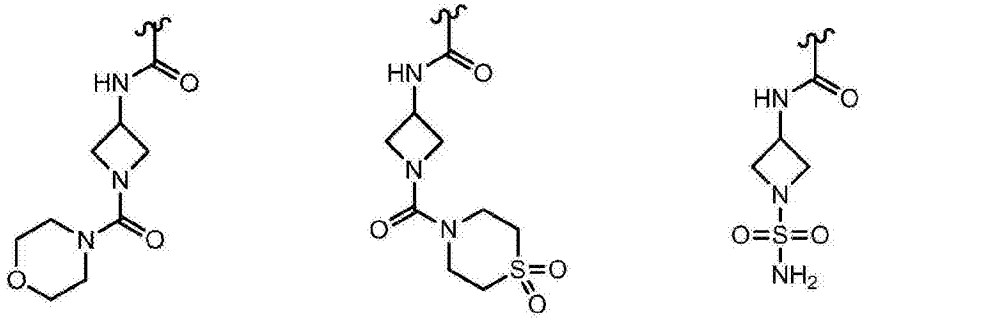
[0282]

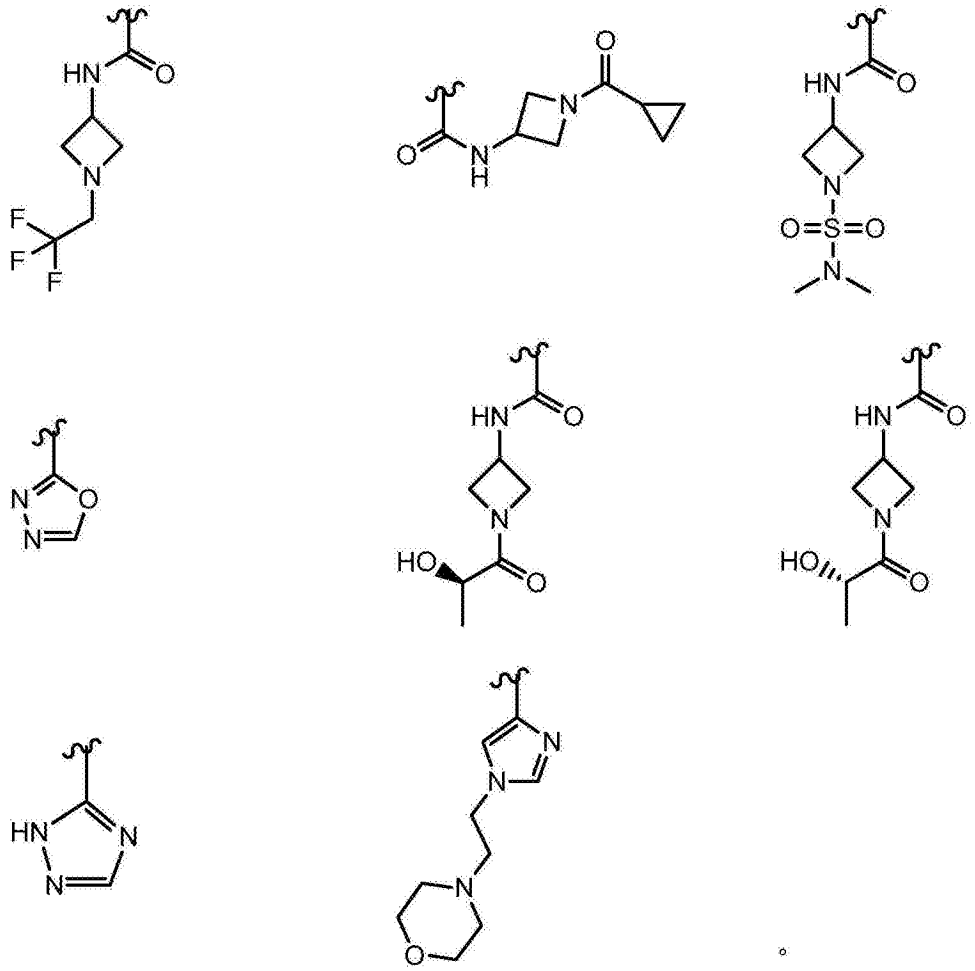






















[0283]













[0284]

[0285] 

[0286] 其中～指的是R^2连接式(I)化合物剩余部分的位置。

[0287] 在一个实施方式中，本发明涉及用作治疗活性物质的本发明化合物。

[0288] 在一个实施方式中，本发明涉及含有本发明化合物和治疗上惰性的载体的药物组合物。

[0289] 在一个实施方式中，本发明涉及用于抑制细胞迁移的本发明化合物。

[0290] 在一个实施方式中，本发明涉及用于抑制细胞增殖的本发明化合物。

[0291] 在一个实施方式中，本发明涉及用于抑制细胞存活的本发明化合物。

[0292] 在一个实施方式中，在本发明的上述用途中，所述细胞为内皮细胞。

[0293] 在一个实施方式中，本发明涉及用于抑制血管生成的本发明化合物。

[0294] 在一个实施方式中，本发明涉及用于治疗或预防癌症的本发明化合物。

[0295] 在一个实施方式中，本发明涉及本发明化合物在制备用于治疗或预防癌症的药物中的用途。

[0296] 在一个实施方式中，本发明涉及用于治疗或预防癌症的本发明化合物。

[0297] 在一个实施方式中，本发明涉及治疗或预防癌症的方法，该方法包括给药有效量的本发明化合物。

[0298] 在一个实施方式中，本发明的癌症选自以下癌症：乳腺癌、卵巢癌、子宫颈癌、前列腺癌、睾丸癌、生殖泌尿道癌、食道癌、喉癌、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、胃癌、皮肤癌、角化棘皮瘤、肺癌、表皮样癌、大细胞癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、小细胞癌、肺腺癌、骨癌、结肠

癌、腺瘤、胰腺癌、腺癌、甲状腺癌、滤泡性癌、未分化癌、乳头状癌、精原细胞瘤、黑色素瘤、肉瘤、膀胱癌、肝癌和胆道癌、肾癌、胰腺癌、髓系疾病、淋巴瘤、毛样细胞癌、口腔癌、鼻咽癌、咽癌、唇癌、舌癌、口癌、小肠癌、结肠直肠癌、大肠癌、直肠癌、脑和中枢神经系统癌、霍奇金病、白血病、支气管癌、甲状腺癌、肝和肝内胆管癌、肝细胞癌、胃癌、神经胶质瘤/成胶质细胞瘤、子宫内膜癌、黑色素瘤、肾和肾盂癌、膀胱癌、子宫体癌、子宫颈癌、多发性骨髓瘤、急性骨髓性白血病、慢性淋巴样白血病、慢性髓细胞性白血病、淋巴细胞性白血病、髓细胞性白血病、口腔和咽癌、非霍奇金淋巴瘤、黑色素瘤或绒毛状结肠腺瘤。

[0299] 为了使用式(I)化合物来治疗性处置(包括预防性处置)哺乳动物(包括人),根据标准药学实践,通常将其配制成药物组合物。根据本发明的这一方面,提供了包含本发明化合物与药学上可接受的稀释剂或载体的药物组合物。

[0300] 典型的制剂是通过将本发明化合物和载体、稀释剂或赋形剂混合制备的。合适的载体、稀释剂和赋形剂是本领域技术人员熟知的且包括以下材料,例如碳水化合物、蜡类、水溶性和/或水可膨胀性聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油类、溶剂、水等。所使用的具体载体、稀释剂或赋形剂将取决于应用本发明化合物的方法和目的。通常选择本领域技术人员公认安全(GRAS)的溶剂给药至哺乳动物。通常,安全的溶剂是无毒水性溶剂,例如水和其它可溶于水或可混溶于水的无毒溶剂。合适的水性溶剂包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如,PEG 400、PEG 300)等及其混合物。所述制剂还可包括一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、湿润剂、润滑剂、乳化剂、助悬剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、矫味剂和其它已知的添加剂,以提供该药物(即,本发明化合物或其药物组合物)的精致的包装介绍或辅助制造所述药物产品(即,药物)。

[0301] 所述制剂可使用常规的溶解和混合操作制备。例如,在上述一种或多种赋形剂的存在下,将散装药物物质(即,本发明化合物)或该化合物的稳定形式(例如,用环糊精衍生物或其它已知的复合剂(complexation agent)复合)溶于合适的溶剂中。通常将本发明化合物配制成药物剂型,以提供容易地控制该药物剂量并使患者顺应开具的给药方案。

[0302] 所施用的药物组合物(或制剂)可根据给予该药物所使用的方法,以多种方式进行包装。通常,用于分配的物体包括将所述药物制剂以适当形式沉积在内的容器。合适的容器是本领域技术人员熟知的且包括以下材料,例如瓶(塑料和玻璃)、小袋、安瓿、塑料袋、金属筒等。所述容器还可包括防干扰装置以防止不慎进入包装内容物。此外,该容器上放置标签,其描述了该容器的内容物。该标签还可包括适当的告诫事项。

[0303] 本发明化合物的药学制剂可被制备以用于各种给药途径和类型。例如,具有所需纯度的式(I)化合物可任选地与药学上可接受的稀释剂、载体、赋形剂或稳定剂混合(Remington's Pharmaceutical Sciences(1980)第16版,Osol,A.编辑)成低压冻干制剂、碎粉或水溶液的形式。制剂可通过如下进行:在环境温度、适当pH以及所需纯度,与生理学可接受的载体(即,所采用的剂量和浓度对接受者无毒的载体)混合。制剂的pH主要取决于具体的使用以及化合物的浓度,但是范围可为约3至约8。pH 5的乙酸盐缓冲液制剂是合适的实施方式。

[0304] 所述化合物通常可以固体组合物、低压冻干制剂或以水溶液贮存。

[0305] 可将本发明的药物组合物以一种与优良医疗实践一致的方式(即,给药量、给药浓度、给药方案、给药过程、给药媒介物和给药途径)进行配制、服用和给药。在本文中考虑的

因素包括所治疗的具体障碍、所治疗的具体哺乳动物、个体患者的临床病症、该障碍的起因、药物递送位点、给药方法、给药方案和医学从业人员已知的其它因素。化合物的“治疗上有效量”的给药是通过上述考虑因素进行管理的并且其为预防、改善或治疗过度增殖性病症(hyperproliferative disorder)所必需的最小量。

[0306] 作为一般性建议，每剂量肠胃外给药抑制剂的起始药学有效量的范围将为约0.01-100mg/kg，即，每天约0.1-20mg/kg患者体重，其中所使用的通常的化合物的起始范围为0.3-15mg/kg/天。

[0307] 可接受的稀释剂、载体、赋形剂和稳定剂在所采用的剂量和浓度对接受者是无毒的且包括缓冲剂，例如磷酸盐、柠檬酸盐和其它有机酸；抗氧化剂，包括抗坏血酸和甲硫氨酸；防腐剂(例如十八烷基二甲基苄基氯化铵；氯化六甲双铵；苯扎氯铵、苄索氯胺；苯酚、丁醇或苄醇；对羟基苯甲酸烷基酯类，例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯；邻苯二酚；间苯二酚；环己醇；3-戊醇；和间甲酚)；低分子量(小于约10个残基)的多肽；蛋白，例如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白；亲水性聚合物，例如聚乙烯吡咯酮；氨基酸，例如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸；单糖、二糖和其它碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合剂，例如EDTA；糖，例如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇；形成盐的抗衡离子，例如钠；金属络合物(例如，Zn-蛋白络合物)；和/或非离子表面活性剂，例如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。活性药物成分还可包埋在通过例如凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊中，例如在胶体药物递送系统(例如脂质体、白蛋白微球、微乳液、纳米颗粒和纳米胶囊(nanocapsules))中或在巨乳液(macroemulsion)中，分别为羟基甲基纤维素或明胶微胶囊和聚-(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊。所述技术披露于Remington’s Pharmaceutical Sciences 16th edition,Osol,A.Ed.(1980)中。

[0308] 可制备式(I)化合物的缓释制剂。缓释制剂的合适实例包括含有式(I)化合物的的固态疏水性聚合物的半渗透性基质，其中基质以成形的制品形式(例如薄膜或微胶囊)存在。缓释基质的实例包括聚酯、水凝胶(例如，聚(甲基丙烯酸2-羟基乙酯)或聚(乙烯醇))、聚交酯(US3773919)、L-谷氨酸和γ-乙基-L-谷氨酸的共聚物、非降解性乙烯-乙酸乙烯酯、降解性乳酸-羟乙酸共聚物如LUPRON DEPOT™(由乳酸-羟乙酸共聚物和醋酸亮丙瑞林组成的可注射微球)和聚-D-(-)-3-羟基丁酸。

[0309] 所述制剂包括适于本申请详述的给药途径的那些制剂。制剂可适宜地以单位剂量形式存在并可通过药学领域公知的任何方法制备。技术和制剂通常参见Remington’s Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Co.,Easton,PA)。所述方法包括使活性成分与构成一种或多种助剂(accessory ingredient)的载体结合的步骤。通常制剂如下制备：使活性成分与液态载体或微细粉碎的固态载体或与这两种载体同时均匀和紧密的结合，然后必要时，对产品进行成型。

[0310] 适于口服给药的式(I)化合物的制剂可制备为离散的单位，如各自含有预定量的式(I)化合物的丸剂、胶囊剂、扁囊剂或片剂。压制片可如下制备：在合适的机器中对自由流动形式(如粉末或颗粒)的活性成分以及任选混合的粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂进行压制。模制片可如下制备：在合适的机器中对用惰性液态稀释剂润湿的粉末状活性成分的混合物进行模制。可任选对片剂进行包衣或刻痕，并任选进行配制以提供活性成分从其中缓慢或控制释放。可制备片剂、含片(troche)、糖锭、水性混悬剂

或油性混悬剂、可分散粉末剂或可分散颗粒剂、乳剂、硬胶囊剂或软胶囊剂例如明胶胶囊、糖浆剂或酏剂，以用于口服。预期用于口服的式(I)化合物的制剂可根据制备药物组合物的领域已知的任何方法制备，所述组合物可含有一种或多种试剂，包括增甜剂、矫味剂、着色剂和防腐剂，以提供适口的制剂。含有活性成分以及混合有适于制造片剂的无毒性药学可接受的赋形剂的片剂是可接受的。这些赋形剂可以是，例如，惰性稀释剂，如碳酸钙或碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；造粒剂和崩解剂(granulating and disintegrating agent)，如玉米淀粉或海藻酸；粘合剂，如淀粉、明胶或阿拉伯胶；以及润滑剂，如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以是未包衣的或可通过已知技术(包括微胶囊化)包衣，以延迟在胃肠道的崩解和吸收，由此在较长的时间提供持续的作用。例如，可采用延时物质，如单独的或与蜡结合的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0311] 对于治疗眼部或其它外部组织如嘴和皮肤而言，所述制剂优选应用为局部软膏剂(ointment)或乳膏剂(cream)，其含有的活性成分的量为例如，0.075至20％w/w。当配制成软膏剂时，活性成分可与石蜡(paraffinic)或可与水混溶的软膏基质一起使用。可供选择地，活性成分可与水包油性乳膏基质一起配制成乳膏。如果期望的话，乳膏基质的水相可包括多元醇(即，具有两个或更多个羟基的醇)，如丙二醇、丁-1,3-二醇、甘露醇、山梨醇、甘油和聚乙二醇(包括PEG 400)及这些醇的混合物。局部制剂可预期包括增强活性成分通过皮肤或其它作用区域吸收或渗透的化合物。所述皮肤渗透增强剂的实例包括二甲基亚砜和相关类似物。本发明乳剂的油相可由已知成分以已知方式构成，包括至少一种乳化剂与脂肪或油的混合物或至少一种乳化剂与脂肪和油两者的混合物。亲水性乳化剂与亲脂性乳化剂一起用作稳定剂。同时，含有或不含有稳定剂的乳化剂构成了所谓的乳化蜡(emulsifying wax)，所述蜡和油和脂肪一起构成了形成软膏制剂的油性分散相的所谓乳化软膏基质。适用于本发明制剂的乳化剂和乳化稳定剂包括Tween®60、Span®80、十八醇/十六醇(cetostearyl alcohol)、苄醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯和月桂基硫酸钠。

[0312] 式(I)化合物的水性混悬剂含有活性物质以及混合有适于制备水性混悬剂的赋形剂。所述赋形剂包括助悬剂，如羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素、聚维酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、西黄蓍胶和阿拉伯胶，以及分散剂或润湿剂，如天然存在的磷脂(例如，卵磷脂)、烯化氧与脂肪酸的缩合产物(例如，聚氧乙烯硬脂酸酯)、环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物(例如，十七亚乙氧基十六醇(heptadecaethyleneoxycetanol))、环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇脱水物(hexitol anhydride)的偏酯的缩合产物(例如，聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯(polyoxyethylene sorbitan monooleate))。水性混悬剂还可含有一种或多种防腐剂如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种增甜剂如蔗糖或糖精。

[0313] 式(I)化合物的药物组合物可呈无菌注射制剂，如无菌注射水性混悬剂或油性混悬液制剂形式存在。该混悬液可使用上文已提及的合适的分散剂或润湿剂和助悬剂根据本领域已知方法配制。无菌注射制剂还可以是于无毒性的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或混悬液，如于1,3-丁二醇中的溶液，或制备为冻干粉末。可使用的可接受媒介物和溶剂包括水、林格溶液(Ringer's solution)和等张氯化钠溶液。此外，无菌不挥发性油(sterile fixed oil)通常可用作溶剂或助悬介质。出于该目的，可采用任何温和的不挥发性油，包括合成性甘油一酯或甘油二酯。此外，脂肪酸如油酸同样可用于制备注射剂。

[0314] 可与载体物质结合以产生单一剂量形式的活性成分的量将随着所治疗的宿主和具体的给药模式而变化。例如，意在对人类口服给药的定时释放制剂可含有约1至1000毫克活性物质，以及混合有适当和适宜量的载体物质，所述载体其可占总组合物(重量:重量)的约5至约95％。可制备药物组合物以提供给药时容易测量的量。例如，意在用于静脉输注的水溶液每毫升溶液可含有约3至500μg活性成分，从而实现以约30毫升/hr的速率输注合适体积。

[0315] 适于肠胃外给药的制剂包括水性和非水性无菌注射溶液剂，其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使得制剂与预期接受者的血液等张的溶质；以及水性和非水性无菌混悬剂，其可包括助悬剂和增稠剂。

[0316] 适于局部给药至眼部的制剂还包括滴眼剂，其中将活性成分溶于或悬浮于合适的载体(尤其是活性成分的含水溶剂)中。在所述制剂中存在的活性成分的浓度优选为约0.5至20％w/w，例如约0.5至10％w/w，例如约1.5％w/w。

[0317] 适于在口内局部给药的制剂包括糖锭(lozenge)，其含有于矫味基质(通常是蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶)中的活性成分；锭剂(pastille)，其含有于惰性基质(如明胶和甘油，或蔗糖和阿拉伯胶)中的活性成分；以及漱口剂，其包含于液态载体中的活性成分。

[0318] 适于直肠给药的制剂可呈现为栓剂形式，其具有合适基质(其包含例如可可脂或水杨酸酯)。

[0319] 适于肺内或经鼻给药的制剂具有例如为0.1至500微米的粒度(包括在0.1和500微米之间，增量为例如0.5、1、30微米、35微米等的粒度)，其通过鼻道经快速吸入给药或通过口经吸入给药，以便到达肺泡囊(alveolar sacs)。合适的制剂包括活性成分的水性或油性溶液剂。适于气雾剂或干粉给药的制剂可根据常规方法制备，并可与其它治疗药物(如迄今用于治疗或预防下文所述的病症的化合物)一起递送。

[0320] 适于阴道给药的制剂可呈现为阴道栓剂、棉塞(tampon)、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫或喷雾制剂，这些制剂除了活性成分外还含有本领域已知为适当的载体。

[0321] 制剂可包装在单位剂量或多剂量容器例如密封安瓿或小瓶中，并且可在冷冻干燥(冻干)条件下储存，在立即使用前仅需要加入无菌液态载体例如水，用于注射。即时注射溶液剂(Extemporaneous injection solutions)和混悬剂从前述种类的无菌粉末、颗粒和片剂制备。优选的单位剂量制剂是含有本申请上文所述的日剂量或单位日亚剂量(sub-dose)或其适当分数的活性成分的制剂。

[0322] 本发明还提供了兽用组合物(veterinary composition)，由此其含有上文定义的至少一种活性成分以及兽用载体。兽用载体是用于给药所述组合物目的的物质，并可为固态、液态或气态物质，这些物质在兽医领域要么是惰性的要么是可接受的，并且与活性成分相容。这些兽用组合可经肠胃外、口服或经任何其它期望的途径给药。

[0323] 式(I)化合物可单独使用或与其它治疗药物联用，用来治疗本申请描述的疾病或病症，如炎症和过度增殖性病症(例如，癌症)。在某些实施方案中，式(I)化合物与具有抗炎或抗过度增殖性质或用于治疗炎症、免疫应答障碍或过度增殖性病症(例如，癌症)的第二种治疗性化合物在药物组合制剂或给药方案中作为联用治疗组合。所述第二种治疗剂可为NSAID抗炎药物。所述第二种治疗剂可为化疗药物。药物组合制剂或给药方案的第二种化合物优选具有对式(I)化合物的补充活性，由此它们不彼此不利地影响。在组合中所述化合物

的存在量适宜地为对于所预期的目的是有效的量。在一个实施方案中，本发明的组合物包含与治疗剂例如NSAID联用的式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体或药用盐或前药。

[0324] 联用治疗可作为同时或先后方案给药。当先后给药时，组合物可按两次或多次给药方式给药。联用给药包括使用分开的制剂或单一的药物制剂同时给药，和以任一顺序先后给药，其中优选的是存在两种(或所有)活性药物同时发挥其生物活性的一段时间。

[0325] 任何上述同时给药药物的合适剂量是目前所用的剂量，并且由于新鉴定的药物和其它治疗药物或治疗的联用作用(协同)，所述剂量可降低。

[0326] 联用治疗可提供“协同(synergy)”及提供“协同作用(synergistic)”，即，当活性成分一起使用时实现的作用大于分开使用这些化合物导致的作用的总和。当活性成分：(1)在组合的单位剂量制剂中同时配制以及同时给药或递送时；(2)作为分开的制剂经交替或平行递送时；或(3)通过一些其它方案给药时，可达到协同作用。当在交替治疗中递送时，当化合物例如通过在分开的注射器中分开注射，通过分开的丸剂或胶囊剂或分开输注而先后给药或递送时，可达到协同作用。一般而言，在交替治疗期间，将有效剂量的各种活性成分先后(即顺次)给药，而在联用治疗中，将有效剂量的两种或多种活性成分一起给药。

[0327] 在具体的治疗实施方案中，式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体或药用盐或其前药，可与其它治疗药物、激素药物或抗体药物(例如本申请描述的药物)联用，或与外科治疗和放射治疗联用。本发明的联用治疗由此包括给药至少一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体或药用盐或前药，以及使用至少一种其它癌症治疗方法。对式(I)化合物和其它药学活性的化疗药物的量和相关的给药时限进行选择，以便实现期望的联用治疗作用。

[0328] 本申请描述的式(I)的体内代谢产物也落入本发明的范围内。所述产物可以是由例如所给药化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺化、酯化、脱脂化、酶法裂解等而引起的。因此，本发明包括式(I)化合物的代谢物，包括由以下方法产生的化合物，所述方法包括使本发明化合物与哺乳动物接触足以产生其代谢产物的一段时间。

[0329] 代谢产物通常如下鉴定：制备本发明化合物的放射标记的(例如，^{14}C或^{3}H)同位素，将其以可检测的剂量(例如，大于约0.5毫克/kg)肠胃外给药至动物，如大鼠、小鼠、豚鼠、猴或给药至人，允许足够发生代谢的时间(通常约30秒至30小时)，然后将其转化产物与尿、血样或其它生物样品中分离。这些产物容易分离，因为它们进行了标记(其它的通过使用能够与代谢物中存活的抗原表位结合的抗体来分离)。通过常规方式例如MS、LC/MS或NMR分析确定代谢物结构。一般而言，代谢物的分析以与本领域技术人员公知的常规药物代谢研究中相同的方式来完成。所述代谢产物，只要它们不是在体内另外存在的，就用于本发明化合物的治疗剂量的诊断测定。

[0330] 在本发明的另一实施方案中，其提供了含有用于治疗上文描述的疾病和病症的物质的制品或“试剂盒”。在一个实施方案中，所述试剂盒包含容器，所述容器包含式(I)化合物。所述试剂盒还可包含附在容器上或容器中的标签或包装说明书。术语“包装说明书”用来指通常包括在治疗产品的市售包装中的说明书，其含有关于适应症、用法、剂量、给药、禁忌症和/或注意事项的信息，这些信息涉及所述治疗产品的使用。合适的容器包括，例如，瓶、小瓶、注射器、发泡包装(blister pack)等。容器可从多种材料(如玻璃或塑料)形成。容器可装有有效治疗所述病症的式(I)的化合物或其制剂，并可具有无菌入口(例如，容器可

为静脉注射溶液袋或具有可由皮下注射针头刺穿的塞子的小瓶)。组合物中的至少一种活性药物是式(I)化合物。标签或包装说明书指示所述组合物用于治疗选择的病症如癌症。此外,标签或包装说明书可指示待治疗的患者是患有病症如过度增殖性病症、神经变性、心脏肥大、疼痛、偏头痛或神经创伤性疾病或事件的患者。在一个实施方案中,标签或包装说明书指示包含式(I)化合物的组合物可用于治疗起因于异常细胞生长的病症。标签或包装说明书还可指示所述组合物可用于治疗其它病症。可供选择地或另外地,所述制品还可包含第二种容器,所述容器包含药用缓冲液,如抑菌性注射用水(BWFI)、磷酸盐缓冲生理盐水、林格溶液和葡萄糖溶液。试剂盒还可包括从商业和使用者角度看是期望的其它物质,包括其它缓冲液、稀释剂、滤器、针头和注射器。

[0331] 试剂盒还可包含给药式(I)化合物以及第二种药物制剂(如果存在)的说明。例如,若试剂盒包含第一种组合物(含有式(I)化合物)和第二种药物制剂,则试剂盒还可包含将第一种和第二种药物组合物同时、先后或分开给予需要所述制剂的患者的说明。

[0332] 在另一实施方案中,试剂盒适于递送固态口服形式的式(I)化合物,如片剂或胶囊剂。这样的试剂盒优选包括多个单位剂量。所述试剂盒可以包括针对预期用途为目的的剂量卡片。这样的试剂盒的一个实例是"泡罩包装"。泡罩包装在包装工业中是公知的,并且广泛用于包装药物单位剂量形式。如果期望的话,可提供记忆辅助装置(memory aid),其可呈例如数字、字母或其它标记形式,或具有日历插入物,所述记忆辅助装置指定在可对所述剂量进行给药的治疗时间表中的天数。

[0333] 根据一实施方案,试剂盒可包含(a)在其中含有式(I)化合物的第一容器;以及任选地(b)在其中含有第二种药物制剂的第二容器,其中所述第二种药物制剂包含具有抗过度增殖活性的第二种化合物。可供选择地或另外地,所述试剂盒还可包含第三容器,其包含药用缓冲液,如抑菌性注射用水(BWFI)、磷酸盐缓冲生理盐水、林格溶液和葡萄糖溶液。其还可包括从商用和使用者角度来看是期望的其它物质,包括其它缓冲液、稀释剂、滤器、针头和注射器。

[0334] 在试剂盒包含式(I)和第二种治疗药物的组合物的某些其它实施方案中,所述试剂盒可包含用于容纳分开的组合物的容器,如分开的瓶或分开的箔包装(foil packet),然而,分开的组合物还可容纳在单一的未分开的容器中。典型地,试剂盒包含给药分开的组分的说明。当分开的组分优选以不同剂量形式(例如口服和肠胃外)给药时,当以不同剂量间隔给药时,或当对联用的单独组分进行滴定对开具处方的医师是期望之时,试剂盒形式是特别有益的。

[0335] 在本发明的范围内,本发明人已确定MAP4K4为在迁移过程中内皮细胞膜动力学的关键调节因子。MAP4K4表达或MAP4K4激酶体外活性的丧失降低了亚细胞膜突起的收缩,导致这些突起的延长以及持续的亚细胞膜支化,其最终损害了细胞活动力。本发明人已发现,小鼠中血管特异性MAP4K4的敲除在E14.5引起严重的出血和水肿,其在约E16.5达到胚胎致死顶峰。胚胎内皮细胞具有长的异常突起、增加的亚细胞膜分支和延迟的转移,其在多个器官具有降低的血管覆盖率。

[0336] 本发明人已发现,内皮细胞中的MAP4K4在出芽血管生成过程中调节内皮细胞膜动力学。本发明人发现,用小分子抑制剂抑制MAP4K4激酶活性降低了癌细胞迁移,而不会影响癌细胞的增殖或存活。因此,抑制MAP4K4可通过以下方法来治疗癌症:减少肿瘤血液供给来

降低肿瘤生长以及通过降低入侵/转移(癌症致死的主要原因)。本发明人已经研发了MAP4K4拮抗剂,其可用于治疗血管生成和癌症。

[0337] 式(I)化合物作为酶活性(或其它生物活性)抑制剂的相对效力可通过测定其浓度建立,在该浓度各化合物抑制所述活性至预先设定的程度,然后比较该结果。通常,在生物化学测定中,优选的测定为抑制活性的50%的浓度,即,50%的抑制浓度或"IC_{50}"。IC_{50}值的测定可使用本领域已知的常规技术完成。通常,IC_{50}可通过以下方式进行测定:测量存在于所研究的抑制剂的浓度范围内的给定的酶的活性。然后将实验获得的酶活性值针对所使用的抑制剂浓度进行绘制。显示出50%的酶活性(相比于没有任何抑制剂时的活性)的抑制剂的浓度作为其IC_{50}值。类似地,其它的抑制浓度可通过对活性适当地测定来确定。例如,在一些情况下,根据需要可建立90%抑制浓度,即,IC_{90}等。

[0338] 因此,可理解"选择性MAP4K4抑制剂"指的是这样的化合物,其对于MAP4K4呈现的50%抑制浓度(IC_{50})比对任何或者所有其它MAP4K4家族成员的IC_{50}值至少低10倍。

[0339] 可能通过多种直接或间接测定方法来测定式(I)化合物的MAP4K4激酶活性。抑制MAP4K4的IC50值的范围为小于1nM(纳摩尔)至约10μM(微摩尔)。某些本发明示例性化合物具有的MAP4K4抑制的IC_{50}值小于10nM。某些式(I)化合物可具有抗血管生成活性以治疗过度增殖性病症,例如癌症。式(I)化合物可抑制哺乳动物的血管生成并可用于治疗人类癌症患者。

[0340] 本专利申请的实施例部分说明了式(I)化合物,其根据本发明方法进行的制备、特征以及测定的MAP4K4的抑制及选择性,且式(I)化合物具有相应的结构和名称(ChemBioDraw Ultra,第11.0版本,CambridgeSoft Corp.,Cambridge MA)。

[0341] 式(I)化合物可通过合成路线进行合成,所述合成路线包括类似于那些化学领域熟知的操作,尤其是根据本文涵盖的描述以及在以下文献中所述的其它杂环的描述:Comprehensive Heterocyclic Chemistry II,Editors Katritzky和Rees,Elsevier,1997,例如Volume 3;Liebigs Annalen der Chemie,(9):1910-16,(1985);Helvetica Chimica Acta,41:1052-60,(1958);Arzneimittel-Forschung,40(12):1328-31,(1990),各自清楚地引入本文作为参考。起始材料通常可购自市售来源,例如Aldrich Chemicals(Milwaukee,WI)或使用本领域技术人员熟知的方法容易地制备(例如,通过概括性地描述于以下的方法进行制备:Louis F.Fieser和Mary Fieser,Reagents for Organic Synthesis,v.1-23,Wiley,N.Y.(1967-2006ed.)或Beilsteins Handbuch der organischen Chemie,4,Aufl.Ed.Springer-Verlag,Berlin,包括补充版(也可通过Beilstein在线数据库获得)。

[0342] 用于合成式(I)化合物和必需的试剂和中间体的合成的化学转化和保护基团的方法(保护和脱保护)是本领域已知的且包括,例如,那些描述于R.Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers(1989);T.W.Greene和P.G.M.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第3版.,John Wiley和Sons(1999);和L.Paquette,ed.,Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis,John Wiley和Sons(1995)及其后续版本。

[0343] 式(I)的化合物可单独制备或作为包含至少2种,例如5至1,000种或10至100种化合物的化合物库来制备。式(I)的化合物库可通过本领域技术人员已知的操作,使用溶液相

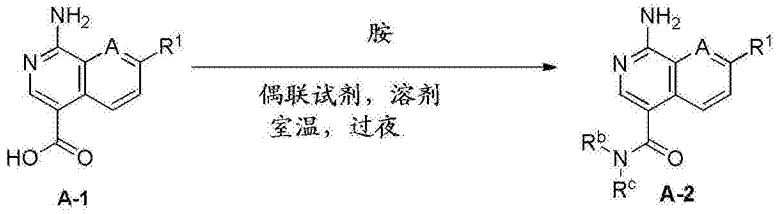
或固相化学，通过组合的“分裂和混合(split and mix)”途径来制备，或通过多平行合成(multiple parallel syntheses)来制备。因此，本发明另一个方面提供了含有至少2种化合物或其药用盐的化合物库。

[0344] 在制备式(I)化合物的过程中，可能有必要保护中间体的远端官能团(例如，伯胺或仲胺)。对所述保护的需要会根据远端官能团的性质和制备方法的条件而变化。合适的氨基-保护基包括包括乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧基羰基(BOC)、苄基氧基羰基(CBz)和9-芴基亚甲基氧基羰基(Fmoc)。对所述保护的需要可容易地由本领域技术人员确定。对于保护基的一般描述和它们的用途，参见T.W.Greene,Protective Groups in Organic Synthesis,John Wiley&Sons,New York,1991。

[0345] 出于说明的目的，以下方案示出了制备式(I)的化合物及关键中间体的一般方法。对于单独反应步骤的更详细说明而言，参见实施例部分。本领域技术人员应该理解，可使用其它合成途径来合成本发明化合物。尽管在一般操作、实施例、方案中描述和讨论了具体原料和试剂，但是可容易地替换为其它原料和试剂，从而提供多种衍生物和/或反应条件。此外，通过所描述的方法制备的许多示例化合物可根据本公开使用本领域技术人员公知的常规化学来进一步修饰。

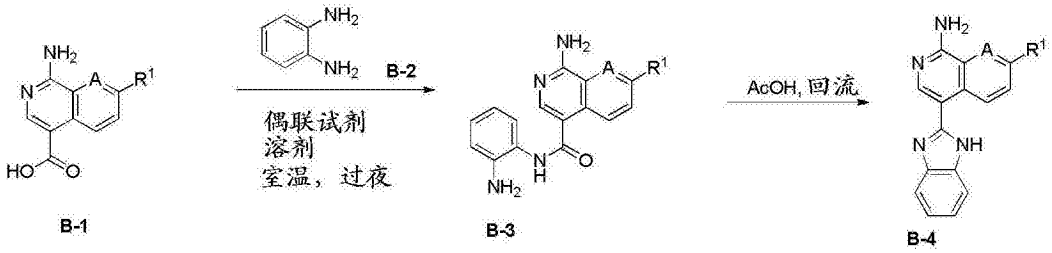
[0346] 合成

[0347] 一般方法A:

[0348] 

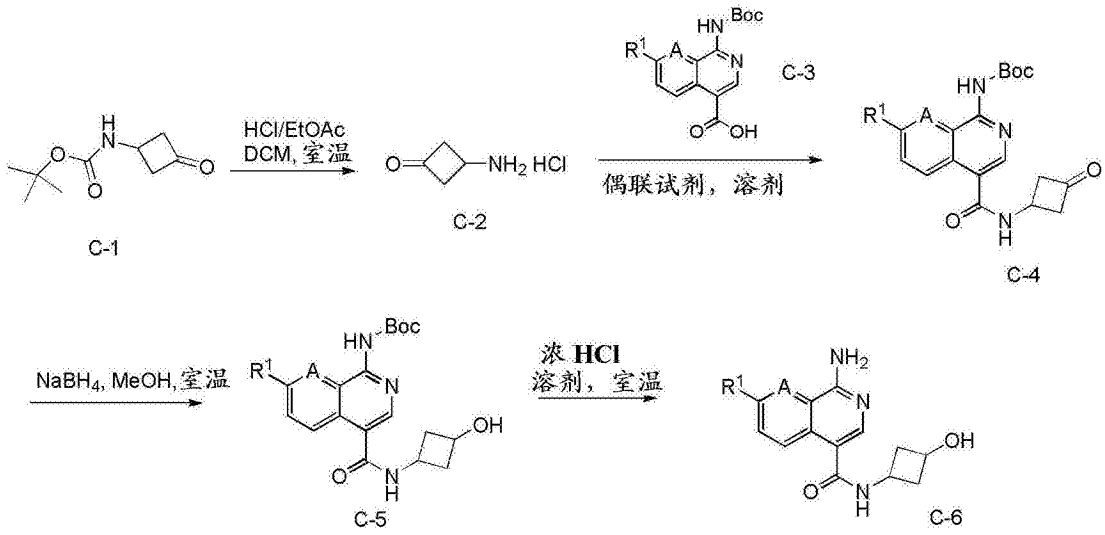
[0349] 向化合物A-1在溶剂(例如无水THF)的溶液中加入偶联试剂(例如HATU/DIPEA)和式HNR^bR^c的胺或含有未取代或取代的N的杂环基。将所述混合物在室温搅拌过夜。加入水并将所述混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤、浓缩并用制备型HPLC纯化，得到所需产物A-2，其中R^1、R^b和R^c如本文所定义。化合物A-1可如实施例A所述制备。化合物(其中R^2为-C(O)-C_2-C_{12}-杂环基，其为未取代的或如本文所述取代)也可通过这个一般方法制备。

[0350] 一般方法B:

[0351] 

[0352] 向化合物B-1在溶剂(例如无水DMF)中的溶液中加入偶联试剂(例如HATU,DIPEA)和化合物B-2。将所述混合物在室温搅拌过夜。加入水并将所述混合物用例如EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤，用Na_2SO_4干燥，浓缩并用于下一步而无需进一步纯化。将化合物B-3在HOAc中的溶液加热回流2h。将HOAc减压除去并将残余物用制备型HPLC纯化，得到所需产物B-4。在这个一般方法中，A和R^1如本文所定义。

[0353] 一般方法C:

[0354] 

[0355] 步骤1:制备化合物C-2:

[0356] 向化合物C-1在DCM中的溶液中加入EtOAc/HCl并将其在室温搅拌30分钟。将该溶液浓缩,得到化合物C-2。

[0357] 步骤2:制备化合物C-4:

[0358] 向化合物C-2在溶剂(例如THF)中的溶液中加入偶联试剂(例如DIPEA/HATU)和化合物C-3。将所述混合物在室温搅拌过夜并倾倒至水中。将所得混合物用EtOAc萃取并浓缩,得到粗制的化合物C-5。

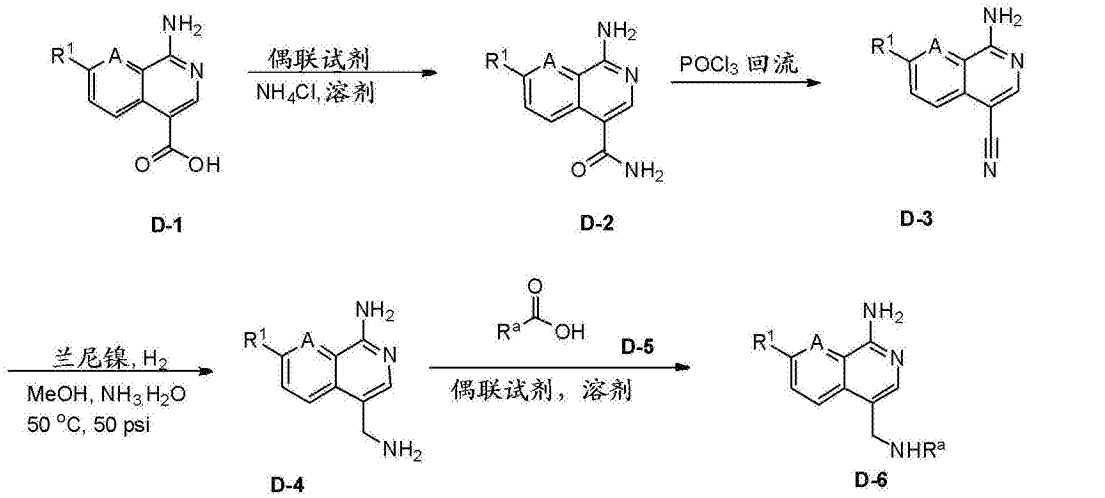
[0359] 步骤3:制备化合物C-5:

[0360] 向化合物C-4在MeOH中的溶液中加入$NaBH_4$。将所述混合物在室温搅拌1h并倾倒至水中。将所述混合物用EtOAc萃取并用NaCl洗涤,用Na_2SO_4干燥并浓缩,得到粗制的产物C-5。

[0361] 步骤4:制备化合物C-6:

[0362] 向化合物C-5在溶剂(例如THF)中的溶液中加入浓HCl。将其在室温搅拌约5h后,除去有机溶剂并将残余物倾倒至水中,并将pH用饱和$NaHCO_3$调整至约8-9。将其用EtOAc萃取。将合并的有机层用饱和NaCl洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩并用制备型HPLC纯化,得到所述产物C-6,其中R^1如本文所定义。

[0363] 一般方法D:

[0364] 

[0365] 步骤1:制备化合物D-2:

[0366] 向化合物D-1在溶剂(例如DMF)中的溶液中加入偶联试剂(例如DIPEA,HATU)和NH_4Cl。可将所述混合物在约40-50℃搅拌约4h之后,将其倾倒至水中。将所得混合物过滤并浓缩,得到所述产物D-2。

[0367] 步骤2:制备化合物D-3:

[0368] 将化合物D-2在$POCl_3$中的溶液加热回流过夜。将有机溶剂倾倒至冰水中,并将pH用饱和$NaHCO_3$调整至约8-9。将其用EtOAc萃取并将合并的有机层用饱和NaCl洗涤,用Na_2SO_4干燥和浓缩,得到所述产物。

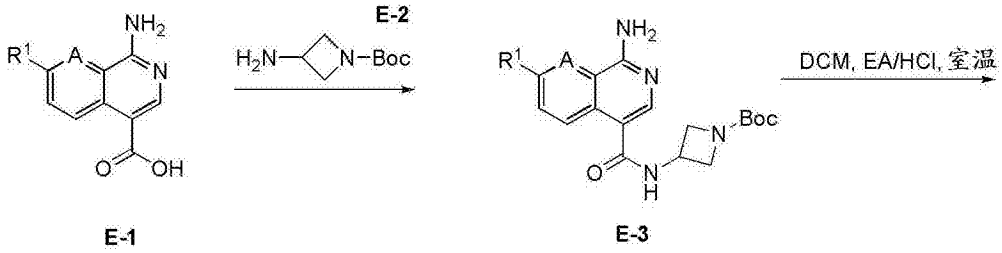
[0369] 步骤3:制备化合物D-4:

[0370] 向化合物D-3在MeOH和$NH_3.H_2O$中的溶液中加入兰尼镍,并在约50psi的H_2下,将所述混合物在约50℃搅拌过夜。将所得混合物过滤并浓缩,得到所述产物。

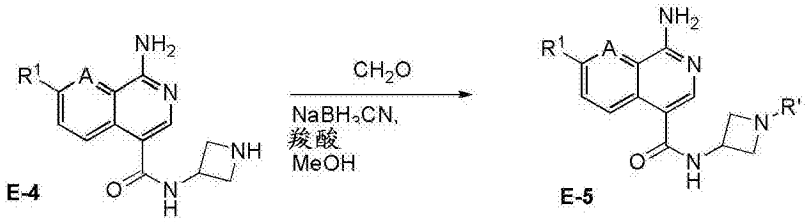
[0371] 步骤4:制备化合物D-6:

[0372] 向化合物D-4在溶剂(例如DMF)中的溶液中加入DIPEA、HATU和化合物D-5,其中R^a如本文所定义。然后将所述混合物在室温搅拌约30分钟并将其倾倒至水中。将所得混合物用EtOAc(30mL×2)萃取、浓缩并用制备型HPLC纯化,得到所述产物。在方案D中,A、R^1和R^a如本文所定义。

[0373] 一般方法E:



[0374]



[0375] 步骤1:制备化合物E-3:

[0376] 向化合物E-1在溶剂(例如DMF)中的溶液中加入HATU、DIPEA和化合物E-2。将所述混合物在约40-50℃搅拌约3h之后,将其冷却至室温并加入水。将所述混合物用EtOAc萃取并将其用H_2O、饱和NaCl洗涤,浓缩并用柱(PE:EtOAc=1:3)纯化,得到化合物E-3,其中A和R^1如本文所定义且R'为H或C_{1-12}-烷基。

[0377] 步骤2:制备化合物E-4:

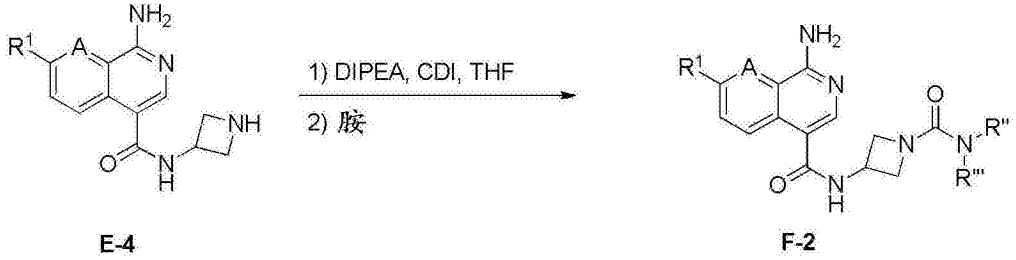
[0378] 向化合物E-3在DCM中的溶液中加入EtOAc/HCl,并将所述混合物在室温搅拌约2h。将所述混合物浓缩,得到粗制的化合物E-4。

[0379] 步骤3:制备化合物E-5:

[0380] 向化合物E-4在溶剂(例如MeOH)中的溶液中加入HOAc、甲醛溶液并将所述混合物

在室温搅拌约30分钟。加入$NaBH_3CN$并将所述混合物在室温搅拌约2h。将其倾倒至水中。将所述混合物用EtOAc萃取并将有机层浓缩并用制备型HPLC纯化，得到化合物E-5，其中A和R^1如本文所定义且R'为H或C_{1-12}-烷基。

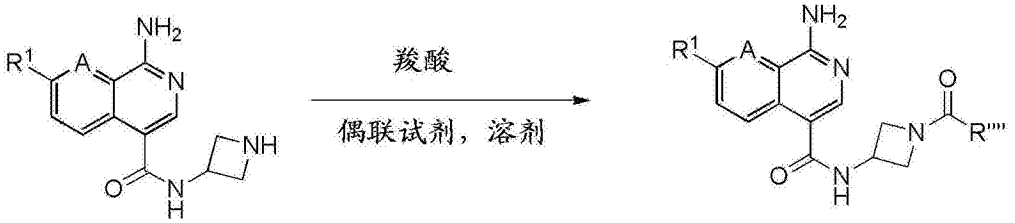
[0381] 一般方法F：

[0382] 

E-4 F-2

[0383] 向化合物E-4在溶剂(例如THF)中的溶液中加入DIPEA、CDI。将所述混合物在室温搅拌1h之后，加入胺，并将所述混合物在室温搅拌2h并用(碱性)制备型HPLC纯化，得到化合物F-2，其中A和R^1如本文所定义且R''和R'''选自H、C_1-C_{12}-烷基和C_3-C_{12}-环烷基。

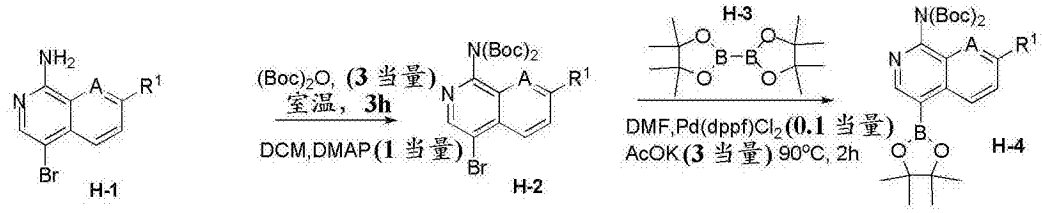
[0384] 一般方法G：

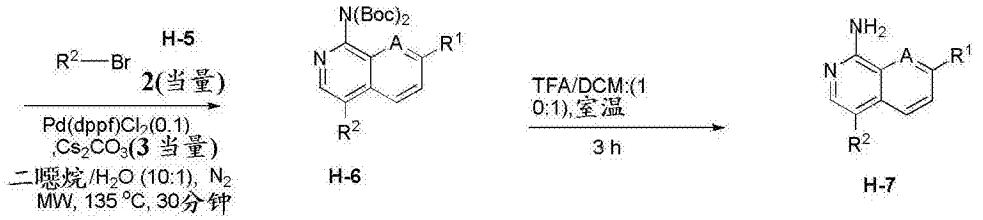
[0385] 

E-4 G-2

[0386] 向化合物E-4在溶剂(例如THF)中的溶液中加入偶联试剂(例如DIPEA，HATU)和羧酸。将所述混合物在室温搅拌3h之后，将其倾倒至水中，用EtOAc萃取、浓缩并用制备型HPLC纯化，得到所述产物，其中A和R^1如本文所定义且R''''选自C_1-C_{12}-烷基、-C_1-C_{12}-亚烷基-C_1-C_{12}-烷氧基和-C_3-C_{12}-环烷基。

[0387] 一般方法H：



[0388] 

[0389] 步骤1：制备化合物H-2：

[0390] 向化合物H-1在DCM中的溶液中加入在DCM中的DMAP和Boc_2O。将所述混合物在室温

搅拌6h之后，除去DCM并加入水。将所得混合物用EtOAc萃取、浓缩并用柱(PE:EtOAc＝5:1至3:1)纯化，得到所述产物。

[0391] 步骤2：制备化合物H-4：

[0392] 将化合物H-2、化合物H-3、KOAc和Pd催化剂(例如Pd(dppf)Cl_2)在无水DMF中的混悬液脱气3次，并在90℃、N_2下加热2h。将其倾倒至水中并用EtOAc萃取，并将合并的有机层用饱和NaCl洗涤，用Na_2SO_4干燥并真空浓缩，得到粗制的产物。

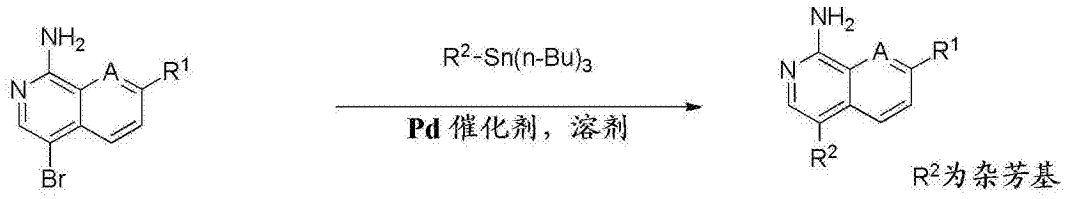
[0393] 步骤3：制备化合物H-6：

[0394] 向化合物H-4在二噁烷-H_2O混合物的溶液中加入化合物H-5(其中R^2为C_2-C_{12}-杂芳基，其为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代，其中烷基为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$和-C_2-C_{12}-杂环基，其中所述杂环基为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代)、Cs_2CO_3和Pd催化剂(例如Pd(dppf)Cl_2)并在MW的照射下，在130℃、N_2下加热30分钟。将催化剂通过硅藻土过滤并真空浓缩，得到粗制的产物。

[0395] 步骤4：制备化合物H-7：

[0396] 将化合物H-6在DCM:TFA混合物(10:1)的溶液中室温搅拌3h。将所得混合物浓缩并用制备型HPLC纯化，得到所述产物，其中A和R^1如本文所定义且R^2选自C_2-C_{12}-杂芳基，其为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代，其中烷基为未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、-C(O)-N(C_1-C_{12}-烷基)$_2$和-C_2-C_{12}-杂环基，其中所述C_2-C_{12}-杂环基为未取代的或被C_1-C_{12}-烷基取代。

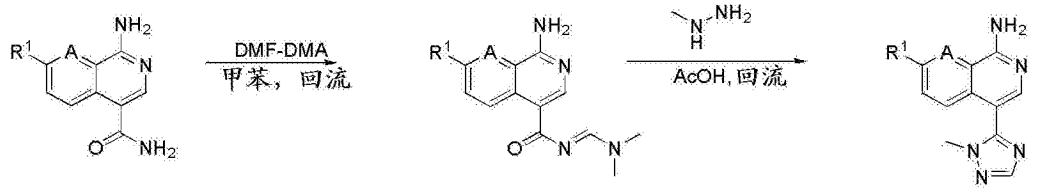
[0397] 一般方法I：

[0398] 

I-1 I-2

[0399] 化合物I-2可通过如下制备：加热化合物I-1、2-(三丁基甲锡烷基)R^2(其中R^2为杂芳基)和钯催化剂(例如Pd(PPh_3)$_4$)在溶剂(例如甲苯)中的混悬液，过夜。将该溶液用饱和CsF水溶液淬灭并用EtOAc(100mL)萃取。有机层可用盐水洗涤、浓缩并用制备型HPLC纯化，得到所需产物，其中A和R^1如本文所定义。

[0400] 一般方法J：

[0401] 

J-1 J-2 J-3

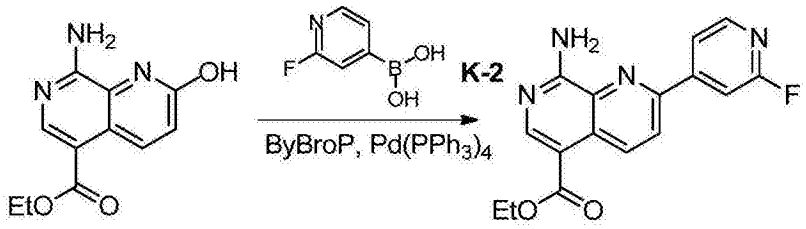
[0402] 步骤1：制备化合物J-2：

[0403] 化合物J-2可通过将化合物J-1和DMF-DMA在溶剂(例如甲苯)中的溶液加热回流约3h的得到。可将溶剂除去且粗制的产物可用于下一步而无需进一步纯化。

[0404] 步骤2：制备化合物J-3：

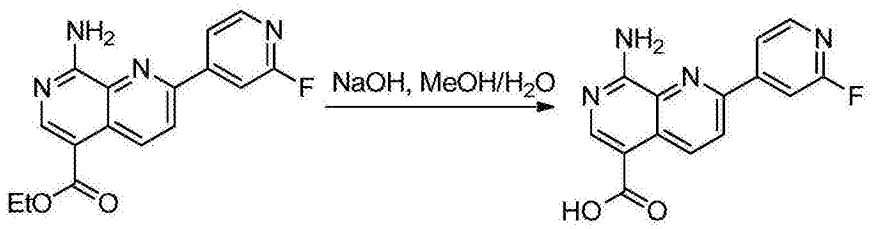
[0405] 化合物J-3可通过将化合物J-2和甲基肼在HOAc中加热回流过夜制备。可将溶剂除去并可将残余物用制备型HPLC纯化，得到所需产物。在这个方法中，A和R^1如本文所定义。

[0406] 一般方法K：

[0407] 

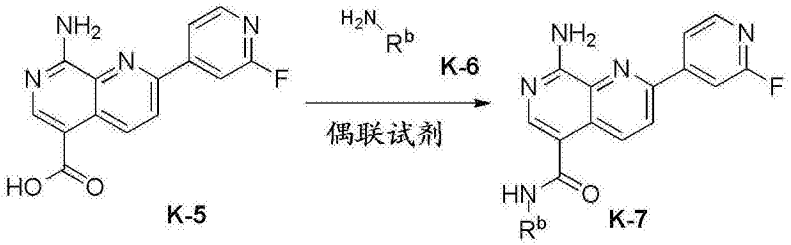
K-1 K-3

[0408] 化合物K-3可通过如下制备：向K-1(150mg，0.65mmol)在二噁烷(20mL)中的溶液中加入TEA(300mg，3.0mol)和PyBroP(400mg，1.0mmol)。将所述混合物在室温搅拌1h后，加入$Pd(PPh_3)_4$(80mg，0.07mmol)、硼酸K-2(180mg，1.3mmol)、K_2CO_3(200mg，1.3mmol)和H_2O(5mL)。将所述混合物在90℃、N_2下搅拌3h后，将其用EtOAc(50mL×2)萃取，用饱和NaCl(50mL)洗涤，用Na_2SO_4干燥和浓缩，得到粗制的产物，其为褐色固体。该固体用EtOH(10mL)洗涤，得到的黄色固体为产物(100mg，产率50％)。

[0409] 

K-4 K-5

[0410] 化合物K-5可通过如下制备：向K-4(100mg，0.3mmol)在MeOH/H_2O的混合物(30mL/10mL)中的溶液中加入NaOH(120mg，3.0mol)。所述混合物在室温搅拌过夜，用HCl(aq)调节pH至5-6。将其用EtOAc(50mL×2)萃取，用饱和NaCl(50mL)洗涤并浓缩，得到所述产物，其为黄色固体(60mg，60％)。

[0411] 

K-5 K-7

[0412] 化合物K-7可通过如下制备：向K-5(例如60mg，0.2mmol)、K-6(例如60mg，0.4mmol)在溶剂(例如DMF(10mL))中的溶液中加入偶联试剂，例如HATU(例如100mg，0.3mmol)和DIPEA(例如130mg，1.0mmol)。将所述混合物在室温搅拌3h后，加入水(例如30mL)并将其用EtOAc(例如50mL×2)萃取，用饱和NaCl(例如50mL)洗涤，浓缩并用制备型HPLC纯化，得到所述产物。本发明化合物，其中R^1为C_2-C_{12}-杂芳基或芳基，该芳基为未取代或如本文所述取代的，也可根据这个一般方法进行制备：将化合物K-2替换为合适的C_2-C_{12}-杂芳基或芳基硼酸衍生物。

实施例

[0413] 参考以下实施例，将会更充分的理解本发明。但是，这些实施例不应被理解为限制本发明的范围。

[0414] 可容易地对实施例中描述的化学反应进行调整以适于制备多种本发明的其它MAP4K4抑制剂，并且制备本发明化合物的供选方法被认为包括在本发明的范围内。例如，本发明的非示例性化合物的合成可通过对本领域技术人员明显的变化形式来顺利进行，这些变化形式例如，通过适当的保护性反应官能团，通过利用并非本申请所述的本领域已知的其它合适试剂和/或通过反应条件的常规变化形式。可供选择地，本申请披露的或本领域已知的其它反应将被理解为具有制备本发明的其它化合物的适用性。

[0415] 在环境温度使用NMR光谱仪记录^{1}H NMR谱，所述光谱仪包括具有三重共振5mm探头的Varian Unity Inova(400MHz)光谱仪。化学位移表达为相对于四甲基硅烷的ppm。使用以下缩写:br＝宽峰、s＝单峰、d＝双峰、dd＝双二重峰、t＝三重峰、q＝四重峰、m＝多重峰。

[0416] 可进行高效液相色谱/质谱(LCMS)实验来确定保留时间(R_T)和相关质量离子(mass ions)。所述质谱仪具有以正离子模式和负离子模式操作的电喷雾源。使用蒸发性光散射检测器实现额外检测。

[0417] 除非另有说明，所有反应在惰性气氛即氩气或氮气气氛中进行。

[0418] 缩写

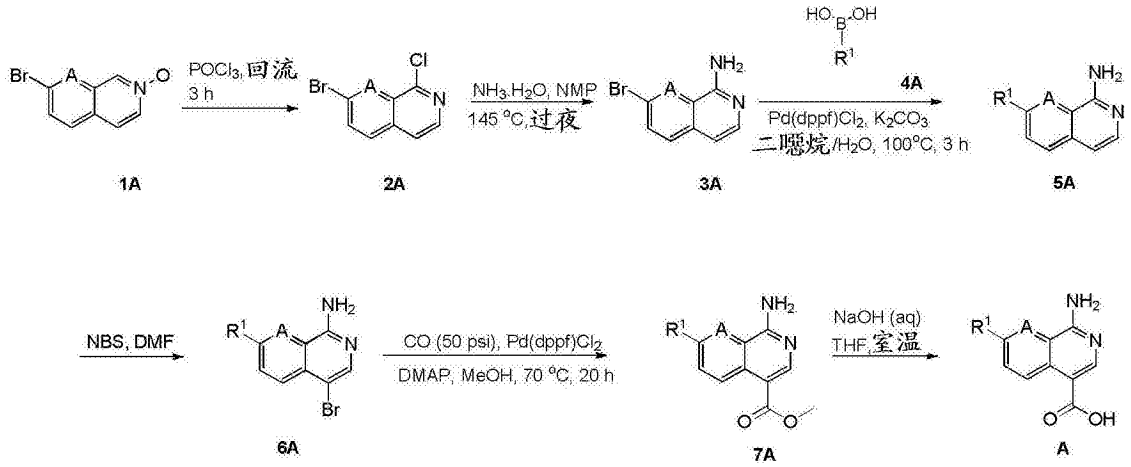
[0419] AcOH:乙酸;BOC:焦碳酸二叔丁酯;DCM:二氯甲烷;DIPEA:二异丙基乙胺;DMAP:4-二甲基氨基吡啶;EtOAc:乙酸乙酯;HATU:(2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐);HCl:盐酸;MeOH:甲醇;$NaBH_4$:硼氢化钠;NBS:N-溴代琥珀酰亚胺;NH_4Cl:氯化铵;NMR:核磁共振;Pd(dppf)Cl_2:[1,1′-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)，与二氯甲烷络合;RT:室温;TFA:三氟乙酸;THF:四氢呋喃。

[0420] 制备实施例

[0421] 中间体A

[0422] 制备式A中间体:

[0423]



[0424] 步骤1:制备化合物2A:

[0425] 将化合物1A(50g,0.22mol)以小部分缓慢加至$POCl_3$(200mL)中，并将温度控制在

低于30℃。将所述混合物在90℃搅拌3h后，将$POCl_3$在50-60℃减压除去并将其冷却至室温。将所得混合物倾倒至水(200mL)中，并将pH用饱和$NaHCO_3$调节至8-9。将其用EtOAc(500mL×3)萃取并将合并的有机层用饱和NaCl(300mL)洗涤，用Na_2SO_4干燥并真空浓缩，得到粗制的产物2A(45g，产率87%)。在该步骤中，A如本文所定义。

[0426] 步骤2：制备化合物3A：

[0427] 向化合物2A(45g，0.18mol)在NMP(150mL)中的溶液中缓慢加入$NH_3.H_2O$(170mL)，并将所述混合物在145-150℃搅拌过夜。将所述混合物冷却至室温后，将其倾倒至水(200mL)中，并用EtOAc(500mL×4)萃取。将合并的有机层用饱和NaCl(300mL)洗涤，用Na_2SO_4干燥，浓缩并用柱(PE:EtOAc＝1:1-1:3)纯化，得到所述产物(37g，产率83%)。在这个步骤中，A如本文所定义。

[0428] 步骤3：制备化合物5A：

[0429] 向化合物3A(37g，0.16mol)在二噁烷/H_2O(300mL/50mL)的溶液中加入化合物4A(28g，0.2mol)、K_2CO_3(45g，0.32mol)和Pd(dppf)Cl_2(11g，0.016mol)。将所述混合物在80-90℃搅拌3h并倾倒至水(200mL)。将其用EtOAc(500mL×2)萃取，并将合并的有机层用饱和NaCl(300mL)洗涤，并用Na_2SO_4干燥，浓缩并用柱(PE:EtOAc＝1:2-1:4)纯化，得到所述产物(32g，产率83%)。在这个步骤中，A如本文所定义，例如CH，且R^1如本文所定义，例如氟苯基。

[0430] 步骤4：制备化合物6A：

[0431] 在室温，向化合物5A(34g，0.14mol)在DMF(200mL)中的溶液中滴加NBS(25.5g，0.14mol)在DMF(30mL)中的溶液，并将所述混合物在室温搅拌1h。将其倾倒至水(500mL)中并用EtOAc(500mL×3)萃取。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$(100mL)、饱和NaCl(300mL)洗涤，用Na_2SO_4干燥，浓缩并用柱纯化，得到所述产物(28g，产率65%)。在这个步骤中，A如本文所定义，例如CH，且R^1如本文所定义，例如氟苯基。

[0432] 步骤5：制备化合物7A：

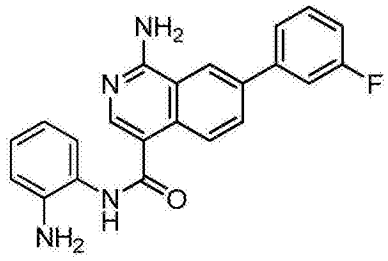
[0433] 向化合物6A(15g，0.047mol)在MeOH(200mL)中的溶液中加入DMAP(12g，0.094mol)和Pd(dppf)Cl_2(3.7g，0.005mol)。将所述混合物在75-80℃、CO(50psi)下搅拌过夜并倾倒至水(400mL)。将所得混合物用EtOAc(500mL×3)萃取。将合并的有机层用饱和NaCl(300mL)洗涤，用Na_2SO_4干燥，浓缩并用柱(PE:EtOAc＝1:1-1:3)纯化，得到所述产物(11g，产率80%)。在这个步骤中，A如本文所定义，例如CH，且R^1如本文所定义，例如氟苯基。

[0434] 步骤6：制备中间体A：

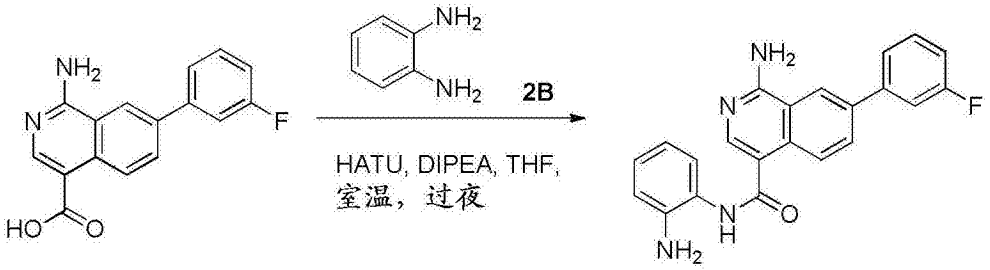
[0435] 向化合物7A(10g，0.034mol)在MeOH-THF-H_2O(100mL，2:1:1)中的溶液中加入NaOH(5.2g，0.13mol)。将所述混合物在40-50℃搅拌过夜。将有机溶剂减压除去并倾倒至水(100mL)中。加入HCl(5M)使调节pH至6-7。将所得沉淀物过滤并浓缩，得到所述产物，其为白色固体(8.5g，产率91%)。在这个步骤中，A如本文所定义，例如CH，且R^1如本文所定义，例如氟苯基。

[0436] 中间体B

[0437] 1-氨基-N-(2-氨基苯基)-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-甲酰胺

[0438] 

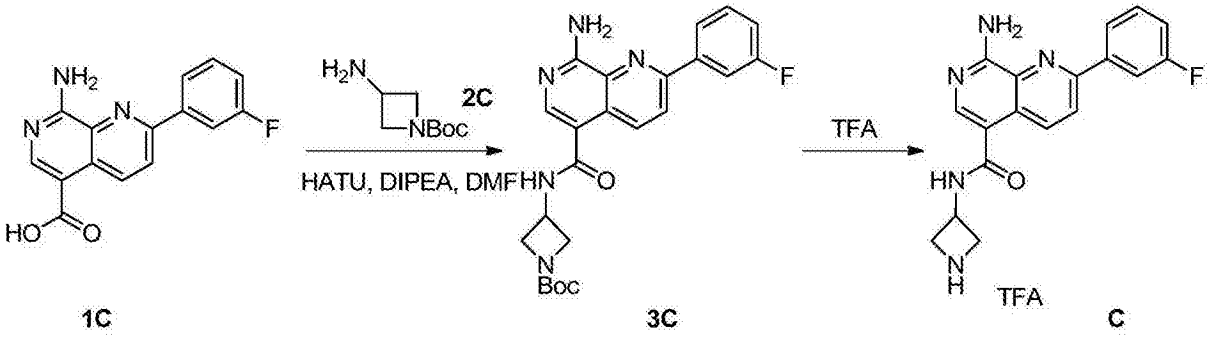
[0439] 向化合物1B(相应于式A中间体,其中A为CH和R^1为3-氟苯基)(280mg,1.0mmol)在无水DMF(10mL)中的溶液中加入HATU(460mg,1.2mmol)、DIPEA(260mg,2.0mmol)和2B(160mg,1.5mmol)。将所述混合物在室温搅拌过夜。加入水(10mL)并将所述混合物用EtOAc(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL×3)洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩并用于下一步而无需进一步纯化。

[0440] 

1B B

[0441] 中间体C

[0442] 8-氨基-N-(氮杂环丁烷-3-基)-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺

[0443] 

1C 3C C

[0444] 步骤1:制备C-3:

[0445] 将C-1(300mg,1mmol)、C-2(218mg,1.2mmol)、HATU(600mg,1.6mmol)和DIPEA(270mg,2.1mmol)在DMF(20mL)中的混合物在室温搅拌3h后,加入水(30mL)。将其过滤并将滤液浓缩,得到粗制的产物(378mg 85%)。

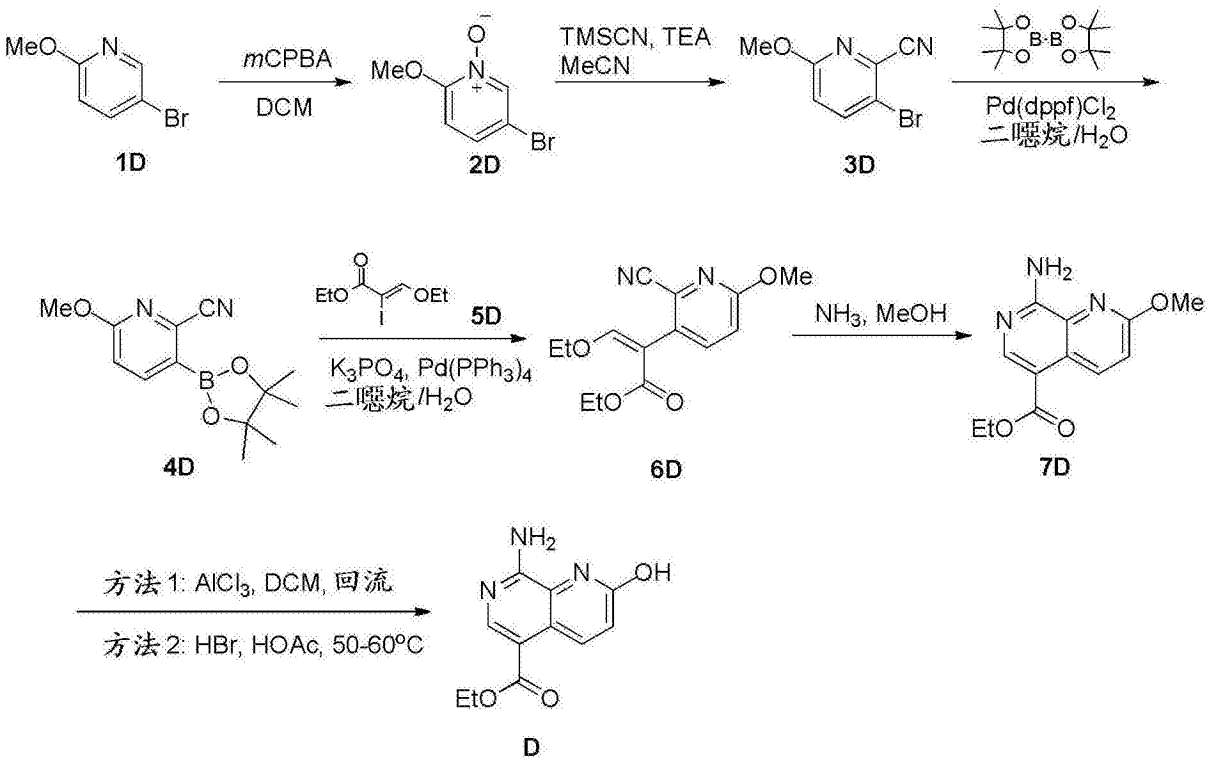
[0446] 步骤2:制备C:

[0447] 在室温,向C-3(378mg,0.85mmol)在DCM(12mL)中的溶液中加入TFA(3mL)。将所述混合物搅拌过夜后,将其浓缩,得到粗制的产物,其可直接使用(300mg,85%)。

[0448] 中间体D

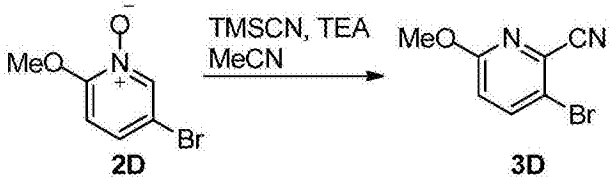
[0449] 8-氨基-2-羟基-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯

[0450]



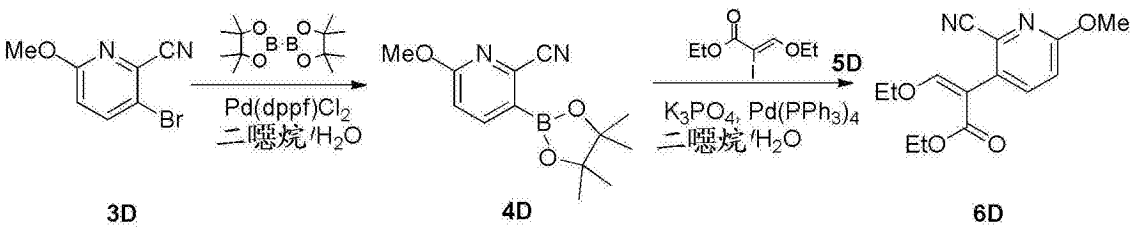
[0451] 步骤1:制备5-溴-2-甲氧基吡啶1-氧化物(2D):向5-溴-2-甲氧基吡啶1D(22.6g,120.2mmol)在DCM(120mL)中的搅拌溶液中分两批加入m-CPBA(82.7g,480.8mmol)。将该反应混合物在40℃搅拌16h。将所述混合物冷却至室温后,将该沉淀物过滤。将该滤液用$Na_2S_2O_3$水溶液、然后用Na_2CO_3水溶液洗涤。将有机层浓缩并用柱色谱(MeOH:DCM=10:1)直接纯化,得到所述产物,其为白色固体(14g,57.1%)。

[0452]



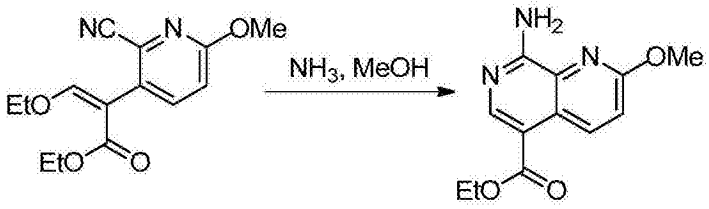
[0453] 步骤2:制备3-溴-6-甲氧基-2-氰基吡啶(3D):向2D(28g,137.9mmol)在MeCN(60ml)中的搅拌溶液中加入TMSCN(54.6g,551.6mmol)和TEA(41.8g,413.7)。将所述混合物在80℃、N_2下搅拌15h。将该反应混合物浓缩并加入水(60mL)后,将其用EtOAc(80mL×2)萃取,用Na_2SO_4干燥,浓缩并用柱(PE:EtOAc=3:1)纯化,得到所述产物,其为白色固体(24.4g,82.7%)。^1H NMR(400MHz,CDCl3)δ8.16(d,J=9.2Hz,1H),7.15(d,J=8.8Hz,1H),3.86(s,3H)。

[0454]



[0455] 步骤3和4:制备2-(2-氰基-6-甲氧基吡啶-3-基)-3-乙氧基丙烯酸乙酯(6D):将3D

(1.0g,4.7mmol)、联硼酸二频哪醇酯(1.7g,7.0mmol)、Pd(dppf)Cl_2(360mg,0.5mmol)和KOAc(1.0g,10.0mmol)在二噁烷(50mL)中的混合物脱气并在80℃、N_2下搅拌2h。将所述混合物冷却至室温后,并加入化合物5D(1.30g,4.8mmol)、Pd$(PPh_3)_4$(550mg,0.5mmol)、K_2CO_3(1.4g,10.0mmol)和H_2O(10mL),并将所述混合物在90℃、N_2下搅拌3h。将所述混合物用EtOAc(200mL×2)萃取,用饱和NaCl(100mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩并用柱(PE:EtOAc=3:1)纯化,得到所述产物,其为白色固体(600mg,48%)。

[0456] 

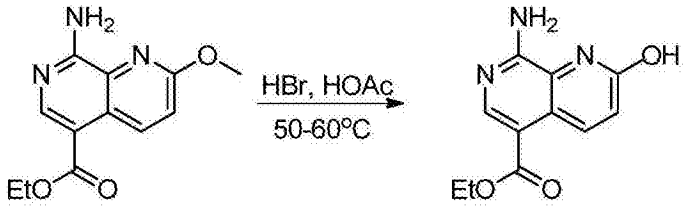
6D 7D

[0457] 步骤5:制备8-氨基-2-甲氧基-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯(7D)。向6D(600mg,2.2mmol)在EtOH(30mL)中的溶液中加入NH_3H_2O(10mL),并将所述混合物在室温搅拌过夜。TLC检测没有STM剩余后,将其浓缩,得到粗制的产物,其为白色固体(400mg,产率80%)。

[0458] 

7D D

[0459] 步骤5:制备8-氨基-2-羟基-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯(D),方法1:向7D(400mg,1.6mmol)在DCM(50mL)中的溶液中加入$AlCl_3$(1.5g)并将所述混合物加热回流过夜。TLC检测没有起始材料剩余后,将其冷却至室温。加入水(30mL)并将其用$NaHCO_3$调整pH=5-6。将其用DCM(100mL×5)萃取,用Na_2SO_4干燥并浓缩,得到所述产物,其为白色固体(200mg,55%)。

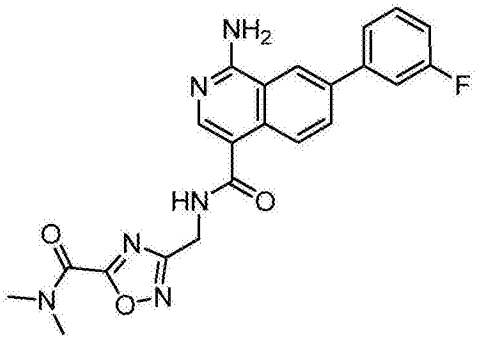
[0460] 

7D D

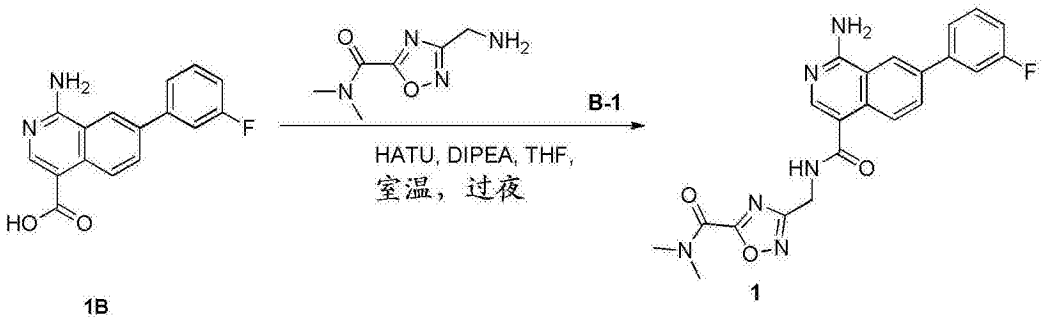
[0461] 步骤5:制备8-氨基-2-羟基-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯(8),方法2:将7(600mg,2.43mmol)在HBr-HOAc(10mL)中的混合物加热至60-70℃且保持3h。将所述混合物冷却至室温后,加入MTBE(30mL)。将所述沉淀收集,得到所需产物(500mg,88%)。LCMS:(5-95,AB,1.5分钟),0.627分钟,MS=233.9[M+1],^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.95(m,2H),8.25(s,1H),7.24(br,1H),4.32(q,2H),1.31(t,J=7.2Hz,1H)。

[0462] 实施例1

[0463] 3-[[[1-氨基-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-羰基]氨基]甲基]-N,N-二甲基-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺



[0464]



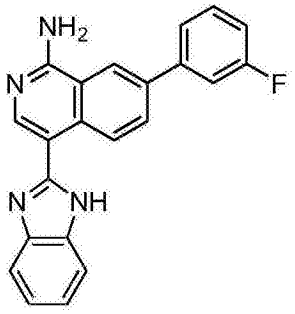
1B 1

[0465] 向化合物1B(相应于式A中间体,其中A为CH,且R^1为3-氟苯基)(140mg,0.5mmol)在无水THF(10mL)中的溶液中加入HATU(230mg,0.6mmol)、DIPEA(130mg,1.0mmol)和化合物B-1(128mg,0.75mmol)。所述混合物在室温搅拌过夜。加入水(50mL)并将所述混合物用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤、浓缩并用制备型HPLC纯化,得到所需产物,其为白色固体(61.2mg产率:28%)。LCMS:(0-60),A 1.132434.90-60^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ:8.84(s,1H),8.52(d,J=8.8Hz,1H),8.38(d,J=8.8Hz,1H),7.92(s,1H),7.71-7.57(m,3H),7.25(t,J=8.8Hz,1H),3.29(s,3H),3.18(s,3H)。

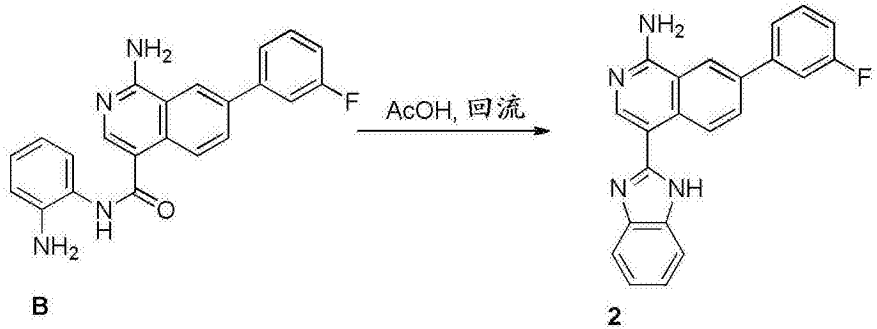
[0466] 实施例2

[0467] 4-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(3-氟苯基)异喹啉-1-胺

[0468]



[0469]



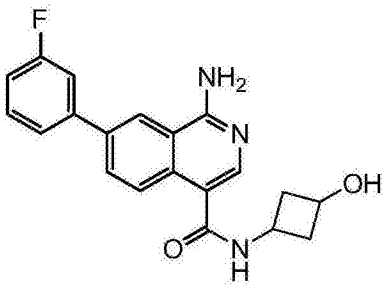
B 2

[0470] 将化合物B在HOAc中的溶液加热回流2h。将HOAc减压除去并将残余物用制备型

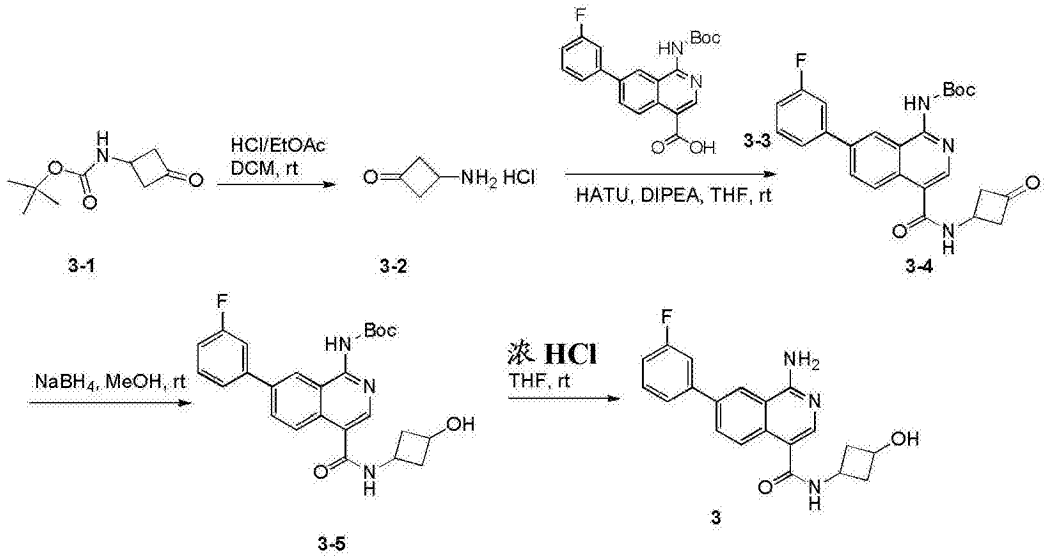
HPLC纯化，得到所需产物，其为白色固体(45mg，13％)。^{1}H NMR(400MHz，MeOH-d4)δ：9.03(s，1H)，8.49(dd，J＝8.81.6Hz，1H)，8.34(s，1H)，8.25(d，J＝8.8Hz，1H)，7.98-7.96(m，2H)，7.77-7.65(m，4H)，7.64-7.61(m，1H)，7.28-7.27(m，1H)。

[0471] 实施例3

[0472] 1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-(3-羟基环丁基)异喹啉-4-甲酰胺



[0473]



[0474] 制备化合物3-2的一般操作：

[0475] 向化合物3-1(300mg，1.76mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入EtOAc/HCl(2.0mL，4M)并将其在室温搅拌30分钟。将该溶液浓缩，得到化合物3-2(250mg)。

[0476] 制备化合物3-3的一般操作：

[0477] 向化合物3-2(200mg，0.5mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入DIPEA(528.9mg，2.6mmol)、HATU(290mg，0.75mmol)和化合物3-3(140mg，1.0mmol)。将所述混合物在室温搅拌过夜并倾倒至水(20mL)中。将所得混合物用EtOAc(30mL×2)萃取并浓缩，得到粗制的化合物3-4(250mg，粗品)。

[0478] 制备化合物3-5的一般操作：

[0479] 向化合物3-4(250mg，0.5mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入$NaBH_4$(77.8mg，2.0mmol)。将所述混合物在室温搅拌1h并倾倒至水(30mL)中。所述混合物用EtOAc(30mL×2)萃取并用NaCl(20mL)洗涤，用Na_2SO_4干燥并浓缩，得到粗制的产物(200mg)。

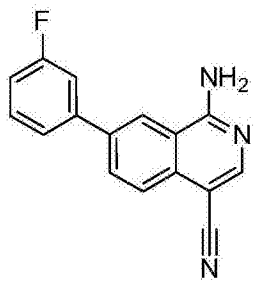
[0480] 制备化合物3的一般操作：

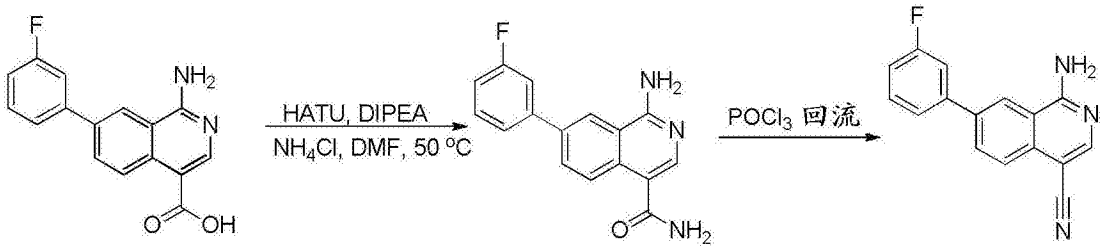
[0481] 向化合物3-5(200mg，粗品)在THF(10mL)中的溶液中加入浓HCl(2mL)。将其在室温搅拌5h后，将有机溶剂除去并将残余物倾倒至水(20mL)中并用饱和$NaHCO_3$将pH调节至8-9。将其用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用饱和NaCl(30mL)洗涤，用Na_2SO_4干燥，浓缩

并用制备型HPLC纯化，得到所述产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ:8.64(s,1H),8.51(d,J=7.2Hz,1H),8.40(d,J=9.2Hz,1H),8.11-8.04(m,2H),7.77-7.72(m,4H),7.57-7.54(m,1H),7.25-7.21(m,1H),5.08(bs,1H),3.93-3.82(m,2H),2.57-2.55(m,2H),1.91-1.84(m,2H)。

[0482] 实施例4

[0483] 1-氨基-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-甲腈

[0484] 

[0485] 

1B 4-1 4

[0486] 步骤1:制备化合物4-1:

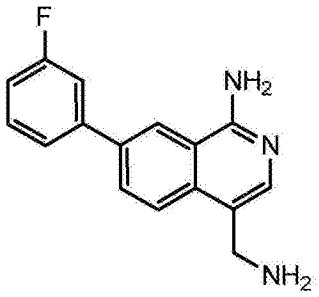
[0487] 向化合物1B(5g,0.017mol)在DMF(50mL)中的溶液中加入DIPEA(11g,0.085mol)、HATU(8.4g,0.022mol)和NH_4Cl(3.6g,0.068mol)。将所述混合物在40-50℃搅拌4h后，将其倾倒至水(500mL)中。将所得混合物过滤并浓缩，得到所述产物(4.0g，产率80%)。

[0488] 步骤2:制备化合物4:

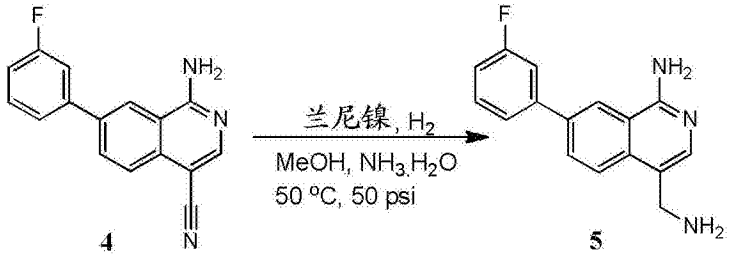
[0489] 将化合物4-1(4.0g,0.014mol)在$POCl_3$(20mL)中的溶液加热回流过夜。将有机溶剂倾倒至冰水(100mL)中并用饱和$NaHCO_3$调节pH至8-9。将其用EtOAc(200mL×3)萃取并将合并的有机层用饱和NaCl(300mL)洗涤，用Na_2SO_4干燥并浓缩，得到所述产物(3.2g，产率72%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ:8.74(s,1H),8.38(s,1H),8.28-8.16(m,3H),7.86(d,J=8.8Hz,1H),7.77-7.72(m,2H),7.60-7.54(m,1H),7.28-7.22(m,1H)。

[0490] 实施例5

[0491] 4-(氨基甲基)-7-(3-氟苯基)异喹啉-1-胺



[0492]

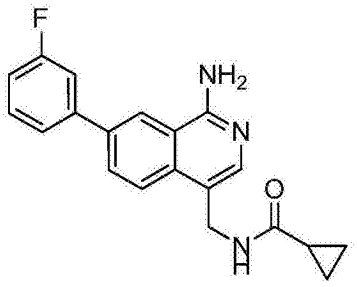


4 5

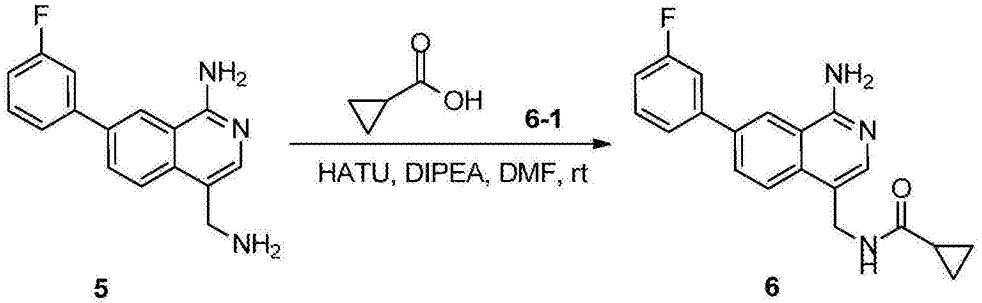
[0493] 向化合物4(2.0g,7.0mmol)在MeOH(100mL)和$NH_3.H_2O$(10mL)中的溶液中加入兰尼镍(2.0g)并在50℃在50psi的H_2下将所述混合物搅拌过夜。将所得混合物过滤并浓缩,得到所述产物(1.6g,产率80%)。^1H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ:8.91(s,1H),8.46(dd,J=8.81.6Hz,1H),8.27(d,J=8.8Hz,1H),7.84(s,1H),7.73-7.58(m,3H),7.28-7.24(m,1H),4.54(s,2H)。

[0494] 实施例6

[0495] N-[[1-氨基-7-(3-氟苯基)-4-异喹啉基]甲基]环丙烷甲酰胺



[0496]

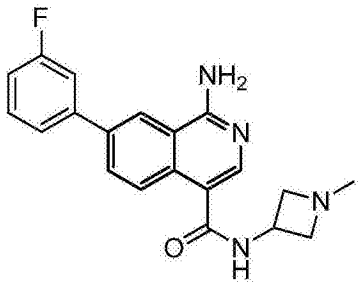


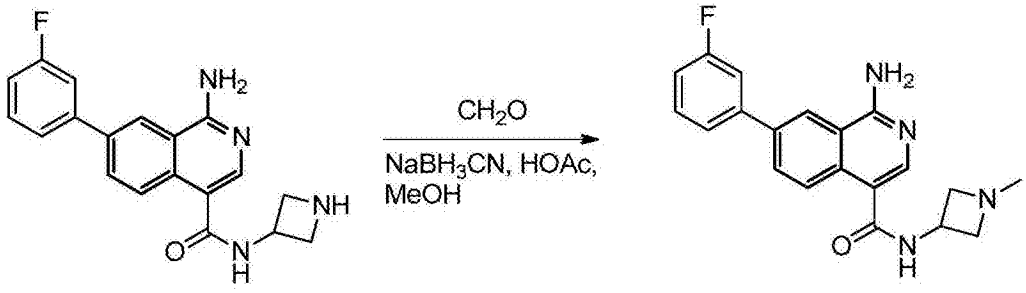
5 6

[0497] 向化合物5(100mg,0.37mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入DIPEA(190mg,1.5mmol)、HATU(200mg,0.52mol)和化合物6-1(0.55mmol,1.5当量)。然后将所述混合物在室温搅拌30分钟并倾倒至水(20mL)中。将所得混合物用EtOAc(30mL×2)萃取、浓缩并用制备型HPLC纯化,得到所述产物。^1H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ:8.84(s,1H),8.38(dd,J=8.81.6Hz,1H),8.22(d,J=8.8Hz,1H),7.78-7.55(m,3H),7.48-7.38(m,1H),7.26-7.21(m,1H),4.69(s,2H),1.65-1.59(m,1H),0.94-0.87(m,2H),0.84-0.79(m,2H)。

[0498] 实施例7

[0499] 1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)异喹啉-4-甲酰胺

[0500] 

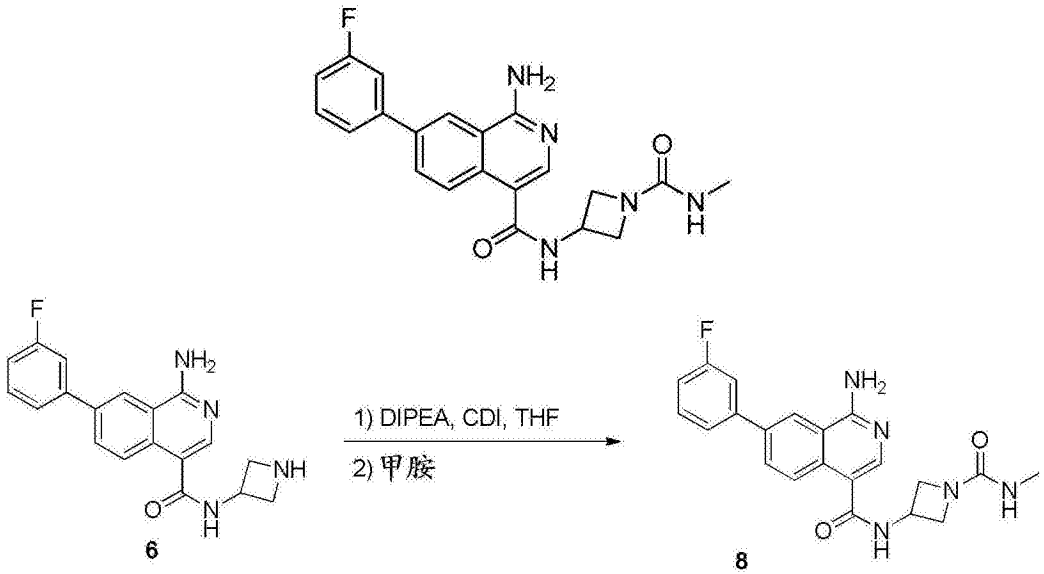
[0501] 

6 7

[0502] 向化合物6(120mg,0.36mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入HOAc(0.3mL)、甲醛溶液(15mg,1.2当量)并将所述混合物在室温搅拌30分钟。加入$NaBH_3CN$(50mg,0.72mmol)并将所述混合物在室温搅拌2h。将其倾倒至水(10mL)中。将所述混合物用EtOAc(20mL×2)萃取并将有机层浓缩并用制备型HPLC纯化,得到所述产物。^1H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ:8.55-8.52(m,2H),8.39(bs,2H),8.15(bs,1H),8.09(d,J=8.8Hz,1H),7.66-7.51(m,3H),7.17(t,J=8.4Hz,1H),4.71-4.69(m,1H),4.57-4.52(m,2H),4.43-4.39(m,2H),3.04(s,3H)。

[0503] 实施例8

[0504] 1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-[1-(甲基氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-基]异喹啉-4-甲酰胺

[0505] 

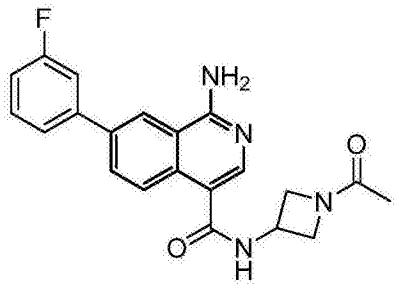
6 8

[0506] 向化合物6(150mg,0.47mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入DIPEA(290mg,2.2mmol)、CDI(100mg,0.61mmol)。将所述混合物在室温搅拌1h后,加入甲胺(150mg,

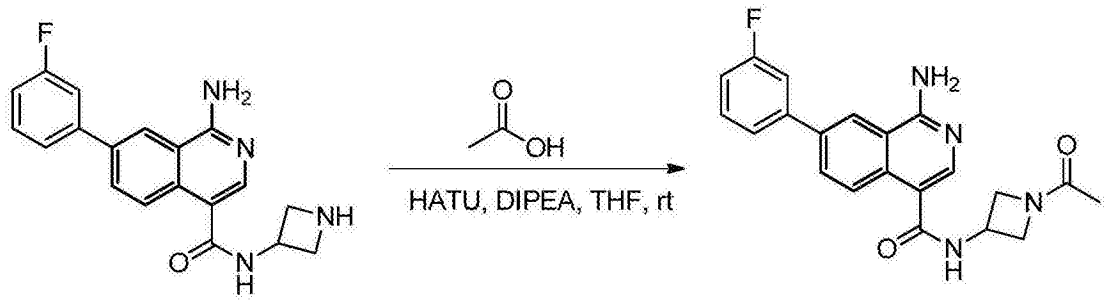
47mmol)并将所述混合物在室温搅拌2h并用(碱性)制备型HPLC纯化,得到所述产物。^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d6)δ:8.84(d,J=7.2Hz,1H),8.61(s,1H),8.47(d,J=8.8Hz,1H),8.18(s,2H),8.08(dd,J=8.82.0Hz,1H),7.78-7.74(m,2H),7.59-7.53(m,1H),7.47(bs,2H),7.26-7.21(m,1H),6.28-6.27(m,1H),4.66-4.64(m,1H),4.08-4.06(m,2H),3.82-3.79(m,2H),2.55(d,J=4.8Hz,3H)。

[0507] 实施例9

[0508] N-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-1-氨基-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-甲酰胺



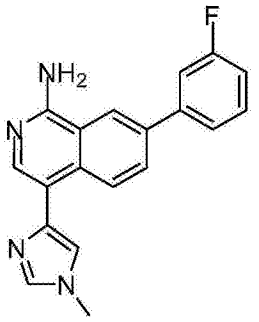
[0509]



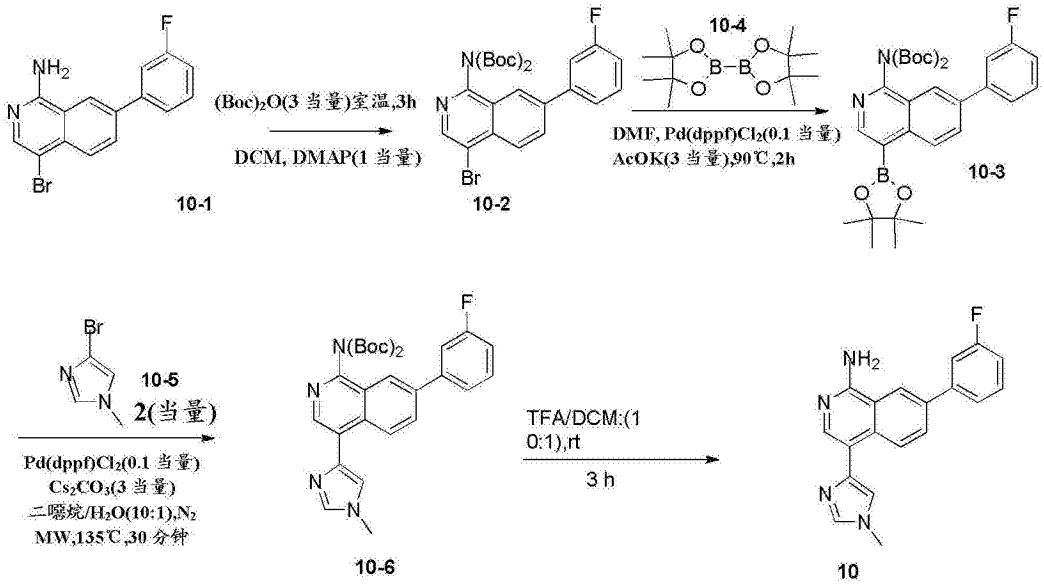
[0510] 向化合物6(80mg,0.24mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入DIPEA(180mg,1.5mmol)、HATU(136.8mg,0.36mmol)和乙酸(0.36mmol,1.5当量)。将所述混合物在室温搅拌3h后,将其倾倒至水(20mL)中,用EtOAc(30mL×2)萃取、浓缩并用制备型HPLC纯化,得到所述产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ:8.59(s,1H),8.45(d,J=8.8Hz,1H),8.14(dd,J=8.82.0Hz,1H),8.09(s,1H),7.68-7.52(m,3H),7.20-7.15(m,1H),4.85-4.84(m,1H),4.63(t,J=8.8Hz,1H),4.40(t,J=8.8Hz,1H),4.27-4.23(m,1H),4.06-4.02(m,1H),1.93(s,3H)。

[0511] 实施例10

[0512] 7-(3-氟苯基)-4-(1-甲基咪唑-4-基)异喹啉-1-胺



[0513]



[0514] 制备化合物10-2的一般操作：

[0515] 向化合物10-1(1.9g,6mmol)在DCM(50mL)中的溶液中加入DMAP(73.3mg,0.6mmol)和Boc_2O(3.98g,18mmol)在DCM(10mL)中的溶液。将所述混合物在室温搅拌6h后，将DCM除去并加入水(100mL)。将所得混合物用EtOAc(200mL×2)萃取、浓缩并用柱(PE:EtOAc＝5:1-3:1)纯化，得到所述产物(1.8g，产率58%)。

[0516] 制备化合物10-3的一般操作：

[0517] 将化合物10-2(1.5g,3mmol)、化合物10-4(1.52g,6mmol)、KOAc(882mg,9.0mmol)和Pd(dppf)Cl_2(219.6mg,0.5mmol)在无水DMF(20mL)中的混悬液脱气3次并在90℃、N_2下加热2h。将其倾倒至水(50mL)中并用EtOAc(100mL×2)萃取并将合并的有机层用饱和NaCl(50mL)洗涤，用Na_2SO_4干燥并真空浓缩，得到粗制的产物(800mg，产率47.3%)。

[0518] 制备化合物10-6的一般操作：

[0519] 向化合物10-3(169mg,0.3mmol)在二噁烷(10mL)-H_2O(1mL)的混合物中的溶液中加入化合物10-5(55.8mg,0.3mmol)、Cs_2CO_3(195mg,0.6mmol)和Pd(dppf)Cl_2(22mg,0.03mmol)，并在MW照射下，在130℃、N_2下加热30分钟。催化剂通过硅藻土过滤并真空浓缩，得到粗制的产物(100mg，产率61.3%)。

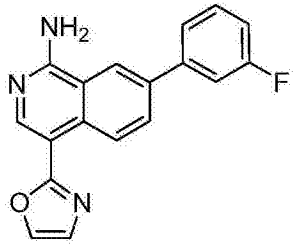
[0520] 制备化合物10的一般操作：

[0521] 将化合物10-6(100mg，粗品)在DCM:TFA的混合物(10:1,20mL)中的溶液在室温搅拌3h。将所得混合物浓缩并用制备型HPLC纯化，得到所述产物(20.9mg。产率20.9%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ:9.10(bs,1H),8.96(s,1H),8.51(s,1H),8.38(s,2H),7.87(s,1H),

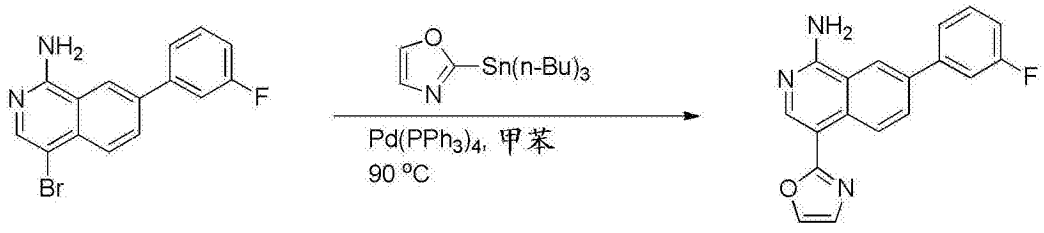
7.83-7.79(m,3H),7.66-7.60(m,1H),7.35-7.30(m,1H),3.86(s,3H)。

[0522] 实施例11

[0523] 7-(3-氟苯基)-4-噁唑-2-基-异喹啉-1-胺



[0524]

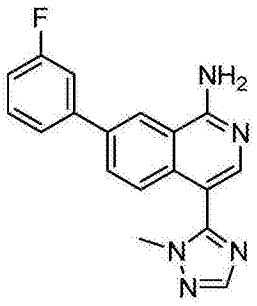


10-1 11

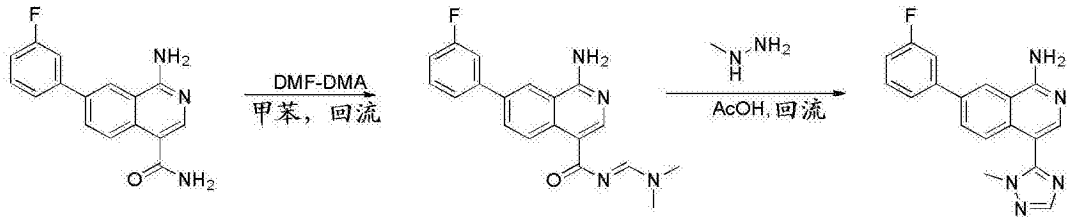
[0525] 将化合物10-1(96mg,0.3mmol)、2-(三丁基甲锡烷基)噁唑(360mg,1.0mmol)和Pd(PPh3)4(30mg)在甲苯(1.0mL)中的混悬液加热至90℃,过夜。将该溶液用饱和CsF水溶液淬灭并用EtOAc(100mL)萃取。将有机层用盐水洗涤、浓缩并用制备型HPLC纯化,得到所需产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ:9.32(d,J=8.8Hz,1H),9.11(s,1H),8.52(dd,J=8.81.6Hz,1H),8.36(d,J=6.4Hz,2H),7.89-7.84(m,2H),7.65-7.60(m,1H),7.54(s,1H),7.35-7.30(m,1H)。

[0526] 实施例12

[0527] 7-(3-氟苯基)-4-(2-甲基-1,2,4-三唑-3-基)异喹啉-1-胺



[0528]



4-1 12-1 12

[0529] 步骤1:制备化合物12-1:

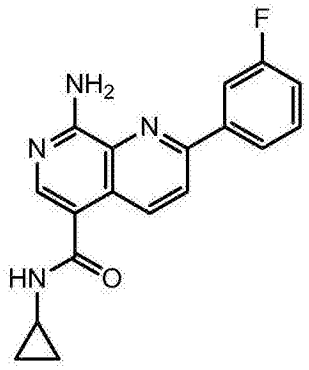
[0530] 将化合物4-1(280mg,1mmol)和DMF-DMA(2mL)在甲苯(10mL)中的溶液加热回流3h。将溶剂除去并将粗制的产物用于下一步中而无需进一步纯化。

[0531] 步骤2:制备化合物12:

[0532] 将化合物S(300mg,粗品)和甲基肼(100mg,2mmol)在HOAc(10mL)中的溶液加热回流过夜。将溶剂除去并将残余物用制备型HPLC纯化,得到所需产物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ:9.11(s,1H),8.40(dd,J=8.82.0Hz,1H),8.23(s,1H),8.10(s,1H),7.86-7.80(m,3H),7.64-7.62(m,1H),7.34-7.33(m,1H),3.87(s,3H)。

[0533] 实施例13

[0534] 8-氨基-N-环丙基-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺

[0535] 

[0536] 步骤1:制备5-溴-7-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1,7-二氮杂萘-8-酮13-1:

[0537] 向RBF中加入5-溴-7H-1,7-二氮杂萘-8-酮(7.350g,32.66mmol),然后加入THF(200mL)。将该反应混合物冷却至0℃,然后加入1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)(3当量,97.98mmol,14.80mL)和2-(氯甲氧基)乙基三甲基硅烷(2当量,65.32mmol,11.6mL)。将该反应混合物在0℃搅拌3h,然后在室温过夜。LCMS显示约65%的转化率。加入额外当量的碱和氯化物并将该反应混合物搅拌4h。LCMS显示完全转化。该反应混合物用乙酸乙酯稀释,然后用水洗涤。水相用乙酸乙酯萃取2次。将有机相合并,用硫酸镁干燥、过滤并浓缩。粗品用快速色谱(2-5%MeOH:DCM),然后用(25-100%乙酸乙酯:庚烷)纯化,得到7.58g的8-氧代-7-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸酯,其为白色半固体,用H NMR和LCMS净化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.96-8.84(dd,J=4.4,1.5Hz,1H),8.25-8.16(dd,J=8.3,1.5Hz,1H),8.09-8.02(s,1H),7.96-7.86(dd,J=8.3,4.4Hz,1H),5.49-5.40(s,2H),3.71-3.60(m,2H),0.97-0.86(m,2H),0.01--0.02(s,9H)。LCMS M/Z(M+H)=357

[0538] 步骤2:制备8-氧代-7-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯13-2:

[0539] 向RBF中加入5-溴-7-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1,7-二氮杂萘-8-酮(14.5g,40.8mmol),然后加入乙酸钯(II)(0.1当量,4.08mmol,964mg)、二(二环己基膦基)丙烷(0.1当量,4.08mmol,2580mg)、碳酸钾(1.5当量,61.2mmol,8460mg)、二甲基甲酰胺(40当量,1630mmol,128mL)和乙醇(10当量,408mmol,24.8mL)。将该反应混合物置于CO气球下并真空吹扫/回填3次。然后将该反应混合物加热至85℃并再吹扫/回填3次。然后将该反应混合物在CO气氛搅拌3h。将该反应混合物浓缩,然后吸收于二氯甲烷中。固体通过过滤除去。将该滤液浓缩,然后用快速色谱(25-75%EA:庚烷)纯化,得到11.4g的8-氧代-7-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯,其为白色半固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.20-9.07(dd,J=8.5,1.5Hz,1H),8.95-8.85(dd,J=4.3,1.5Hz,1H),8.52-8.45(s,1H),

7.90-7.80(dd,J=8.5,4.3Hz,1H),5.56-5.46(s,2H),4.46-4.28(q,J=7.1Hz,2H),3.72-3.62(m,2H),1.42-1.33(t,J=7.1Hz,3H),0.98-0.90(m,2H),0.01--0.03(s,9H)。LCMS M/Z(M+H)=349。

[0540] 步骤3:制备1-氧化-8-氧代-7-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1,7-二氮杂萘-1-鎓-5-甲酸乙酯13-3:

[0541] 向圆底烧瓶中加入8-氧代-7-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯(5.84g,16.8mmol),然后加入二氯甲烷(150mL)和过氧化氢-脲加合物(3.0当量,50.3mmol,4.88g)。将所述混合物在室温搅拌5分钟。然后在室温滴加三氟乙酸酐(4当量,67.0mmol,9.42mL),然后搅拌30分钟。然后将该反应混合物用饱和硫代硫酸钠洗涤并将水相用DCM进一步萃取两次。将合并的有机物用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。粗品用快速柱(2-5%的甲醇:二氯甲烷)纯化,得到3.77g的1-氧化-8-氧代-7-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1,7-二氮杂萘-1-鎓-5-甲酸乙酯,其为棕色泡沫状物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.54-8.50(d,J=8.6Hz,1H),8.48-8.45(s,1H),8.40-8.33(d,J=6.3Hz,1H),7.72-7.62(dd,J=8.5,6.5Hz,1H),5.45-5.37(s,2H),4.40-4.28(q,J=7.1Hz,2H),3.70-3.63(t,J=7.5Hz,2H),1.41-1.30(t,J=7.1Hz,3H),0.96-0.88(t,J=8.0Hz,2H),0.04--0.02(s,9H)。LCMS M/Z(M+H)=365。

[0542] 步骤4:制备2-氯-8-氧代-7-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯13-4:

[0543] 向圆底烧瓶中加入1-氧化-8-氧代-7-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1,7-二氮杂萘-1-鎓-5-甲酸乙酯(3.77g,10.3mmol,3770mg),然后加入二氯甲烷(100mL)。然后滴加草酰氯(1.3当量,13.4mmol,1.30mL)。将该反应混合物在室温搅拌30分钟。将该反应混合物用水洗涤。将水相用DCM反萃取2次,然后将合并的有机物用硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到3.60g的2-氯-8-氧代-7-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯,其为白色半固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.20-9.14(d,J=8.8Hz,1H),8.56-8.50(s,1H),7.99-7.92(d,J=8.8Hz,1H),5.56-5.48(s,2H),4.42-4.34(q,J=7.1Hz,2H),3.72-3.64(m,2H),1.42-1.35(t,J=7.1Hz,3H),0.97-0.90(t,J=8.0Hz,2H),0.04--0.01(s,11H)。LCMS M/Z(M+H)=383。

[0544] 步骤5:制备2-(3-氟苯基)-8-氧代-7-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸酯13-5:

[0545] 向圆底烧瓶中加入2-氯-8-氧代-7-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯(4.78g,12.5mmol)、(3-氟苯基)硼酸(1.5当量,18.7mmol,2.62g)、二[二叔丁基-(4-二甲基氨基苯基)膦]二氯化钯(II)(0.05当量,0.62mmol,442mg)、磷酸钾(2M在水中,3当量,27.5mmol,18.7mL)和35mL的二噁烷。所述混合物在100℃搅拌2h。然后将该反应混合物冷却至室温并萃取有机物。水相用乙酸乙酯再萃取两次。将合并的有机物用硫酸钠干燥、过滤并浓缩。粗品用快速色谱(50-100%乙酸乙酯:庚烷)纯化,得到4.55g的2-(3-氟苯基)-8-氧代-7-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸酯。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.27-9.13(d,J=8.8Hz,1H),8.56-8.44(t,J=4.4Hz,2H),8.19-7.99(m,2H),7.70-7.57(m,1H),7.43-7.32(m,1H),4.46-4.29(q,J=7.1Hz,2H),3.76-3.62(t,J=8.0Hz,2H),1.45-1.32(t,J=7.1Hz,3H),0.99-0.86(t,J=8.0Hz,2H),0.06--0.04(s,9H)。

LCMS M/Z(M+H)＝443。

[0546] 步骤6:制备2-(3-氟苯基)-8-氧代-7H-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯13-6:

[0547] 向40mL螺口小瓶中加入2-(3-氟苯基)-8-氧代-7-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯(2.300g,5.197mmol),然后加入TBAF(1.0mol/L在THF中,5当量,26mmol,26mL)。将该反应混合物加盖封口并在室温振荡2h。将该反应混合物用30mL水稀释。将所得沉淀物过滤收集,用水洗涤,然后在高真空下干燥过夜。将从71605-015得到的产物加至该沉淀中,得到1.7g的2-(3-氟苯基)-8-氧代-7H-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯,85%纯度。该产物过于难溶无法纯化,因而直接进行氯化步骤。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.25-9.21(d,J＝8.9Hz,1H),8.48-8.43(d,J＝8.9Hz,1H),8.20-8.17(s,1H),8.15-8.11(d,J＝7.8Hz,1H),8.11-8.05(d,J＝10.5Hz,1H),7.67-7.59(m,1H),7.40-7.33(t,J＝8.5Hz,1H),4.38-4.30(q,J＝7.1Hz,2H),1.40-1.34(t,J＝7.2Hz,3H)。LCMS M/Z(M+H)＝313。

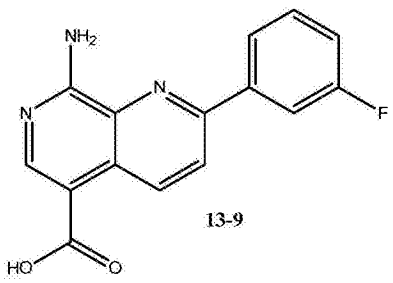
[0548] 步骤7:制备8-氯-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯13-7:

[0549] 向40mL螺口小瓶中加入2-(3-氟苯基)-8-氧代-7H-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯(1.705g,5.459mmol),然后加入三氯氧磷(V)(6mL,63.73mmol)。将该反应混合物加盖密封并在100℃振荡3h。将该反应混合物小心地在冰的饱和碳酸氢钠中淬灭,然后用DCM萃取3次。将合并的有机物用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。在室温,将粗品用iPrOH研磨,得到1.23g的8-氯-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯。LCMS M/Z(M+H)＝331。

[0550] 步骤8:制备2-(3-氟苯基)-8-氧代-7H-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯13-8:

[0551] 用氨气鼓泡20分钟使异丙醇饱和,然后将15mL加至8-氯-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯(1230mg,3.719mmol)。将该反应混合物加盖密封并在微波照射下在140℃搅拌80分钟。将该反应混合物浓缩,然后分配于二氯甲烷:水中。萃取有机物并将水相用DCM进一步萃取。将合并的有机物用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。粗品用快速柱(25-100%乙酸乙酯:庚烷)纯化,得到860mg的干净的所需2-(3-氟苯基)-8-氧代-7H-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.29-9.23(d,J＝9.0Hz,1H),8.69-8.64(s,1H),8.52-8.39(m,2H),8.31-8.14(m,2H),8.14-7.96(bs,1H),7.64-7.52(m,1H),7.38-7.28(m,1H),4.40-4.28(q,J＝7.1Hz,2H),1.40-1.33(t,J＝7.1Hz,3H)。LCMS M/Z(M+H)＝312。

[0552] 步骤9:制备8-氨基-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸13-9:

[0553] 

13-9

[0554] 向8-氨基-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯(860mg,2.76mmol)中加入2.5mL甲醇、5.5mL THF和氢氧化钠(1mol/L在H_2O中,1当量,2.76mmol,2.763mL)。将该反应混合物加盖密封并在50℃振荡2h。将有机物浓缩,然后将水相用1N HCl酸化至pH 3。所得的沉淀物通过过滤收集,然后在高真空下干燥,得到784mg的8-氨基-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸,其为白色固体。1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.38-9.31(d,J＝9.0Hz,1H),8.67-8.60(s,1H),8.52-8.40(m,2H),8.39-8.29(bs,1H),8.27-8.22(d,J＝7.8Hz,1H),8.18-

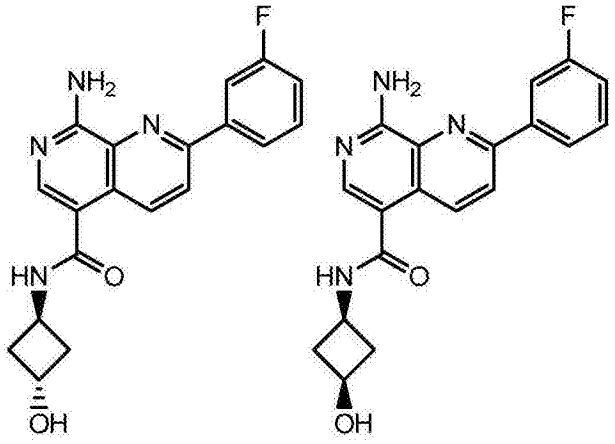
8.04(s,1H),7.65-7.51(m,1H),7.39-7.28(t,J=8.4Hz,1H)。LCMS M/Z(M+H)=284。

[0555] 步骤10:制备8-氨基-N-环丙基-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺13:

[0556] 向8mL螺口小瓶中加入8-氨基-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸(230mg,0.81mmol),然后加入二甲基甲酰胺(3mL)、HATU(1.5当量,1.218mmol,467.7mg)、三乙胺(4当量,3.25mmol,0.46mL)和环丙胺(2当量,1.6mmol,92.70mg)。将该反应混合物加盖密封并在室温振荡3h。将该反应混合物用5mL乙酸乙酯和3mL水稀释。将所得沉淀物通过过滤收集并用乙酸乙酯洗涤,得到150mg的8-氨基-N-环丙基-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.00-8.92(d,J=9.0Hz,1H),8.42-8.36(d,J=9.1Hz,2H),8.36-8.32(d,J=3.9Hz,1H),8.25-8.21(d,J=7.7Hz,1H),8.19-8.16(s,1H),7.71-7.53(m,3H),7.36-7.29(t,J=8.4Hz,1H),2.92-2.83(m,1H),0.74-0.67(m,2H),0.61-0.56(m,2H)。LCMS M/Z(M+H)=323。

[0557] 实施例14a和14b

[0558] 8-氨基-2-(3-氟苯基)-N-(反式-3-羟基环丁基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺

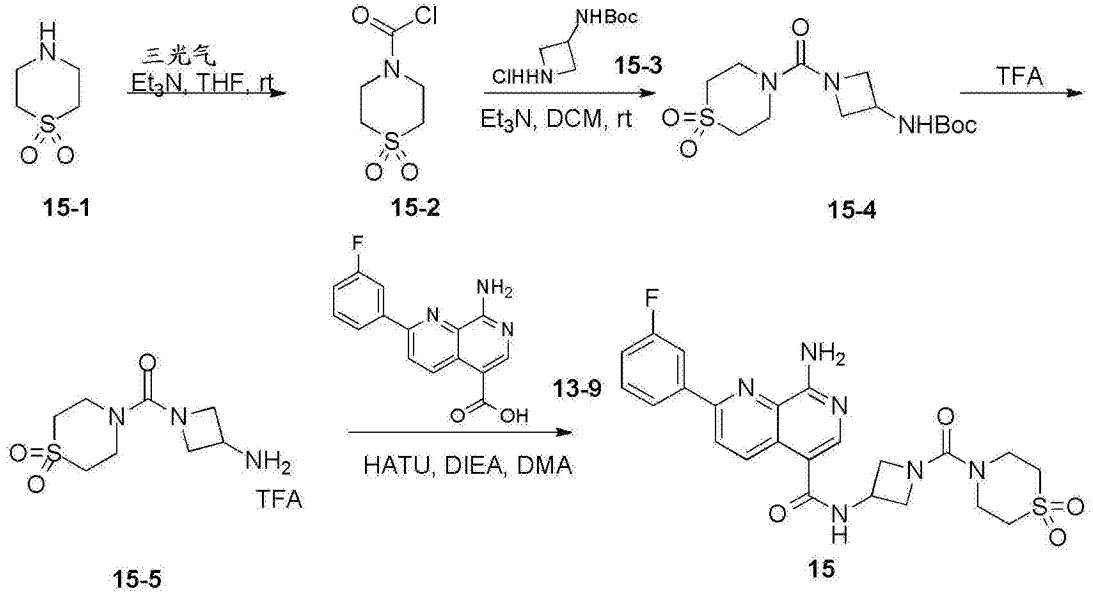
[0559] 

[0560] 向8mL螺口小瓶中加入8-氨基-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸(50mg,0.18mmol),然后加入二甲基甲酰胺(0.5mL)、HATU(1.2当量,0.21mmol,81.34mg)、三乙胺(4当量,0.71mmol,72mg;0.099mL)和3-氨基环丁醇盐酸盐(2当量,0.35mmol,44mg)。将该反应混合物加盖密封并在室温振荡3h。将该反应混合物用3mL二氯甲烷和1mL水稀释。沉淀形成并通过过滤收集,得到25mg的产物。然后将滤液分层并将水相用二氯甲烷萃取3次。合并的有机物与沉淀合并并浓缩。粗品通过手性SCF色谱纯化,得到5mg的顺式异构体和5mg的反式异构体。顺式异构体(实施例2A):^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.95-8.90(d,J=9.0Hz,1H),8.50-8.46(d,J=7.3Hz,1H),8.42-8.36(m,2H),8.25-8.21(m,2H),7.73-7.53(m,3H),7.35-7.29(dd,J=9.7,7.3Hz,1H),5.09-5.05(d,J=5.6Hz,1H),3.98-3.80(m,2H),2.64-2.54(m,2H),1.97-1.84(m,2H)。LCMS M/Z(M+H)=353。反式异构体(实施例2B):^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.94-8.89(d,J=9.0Hz,1H),8.56-8.51(d,J=6.9Hz,1H),8.42-8.36(m,2H),8.25-8.20(m,2H),7.71-7.53(m,3H),7.36-7.29(t,J=8.5Hz,1H),5.02-4.98(d,J=5.4Hz,1H),4.50-4.39(m,1H),4.39-4.29(m,1H),2.34-2.23(m,2H),2.23-2.13(m,2H)。LCMS M/Z(M+H)=353。

[0561] 实施例15

[0562] 8-氨基-N-(1-(1,1-二氧化硫吗啉-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-2-(3-氟苯基)-1,

7-二氮杂萘-5-甲酰胺

[0563] 

[0564] 步骤1:制备化合物15-2:

[0565] 向化合物15-1(541mg,4.0mmol)和Et_3N(1.21g,12.0mmol)在THF(20.0mL)中的溶液中滴加三光气(1.42g,4.8mmol)在THF(5.0mL)中的溶液。将所述混合物在室温搅拌过夜后,加入水并将其用EtOAc萃取。将有机层合并并用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤。将溶剂除去并将残余物用柱色谱纯化,得到白色固体(760mg,产率:96%)。

[0566] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ4.23(m,2H),4.08-4.14(m,2H),3.39-3.48(m,1H),3.13-3.15(m,4H),1.18-1.27(m,2H)。

[0567] 步骤2:制备化合物15-4:

[0568] 在室温,向化合物15-2(210mg,1.06mmol)和Et_3N(310mg,3.0mmol)在DCM(5mL)中的混合物中加入化合物15-3(200mg,0.958mmol)。将所述混合物在室温搅拌过夜后,将水加至所述混合物中并将其用DCM萃取。将有机层合并并用盐水洗涤。将溶剂除去后,所述残余物用柱色谱纯化,得到白色固体(280mg,84%)。

[0569] 步骤3:制备化合物15-5:

[0570] 在室温,向化合物15-4(85mg,0.256mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(0.5mL)。将所述混合物搅拌过夜后,将其浓缩,得到粗制的产物,其可直接使用(86mg,98%)。

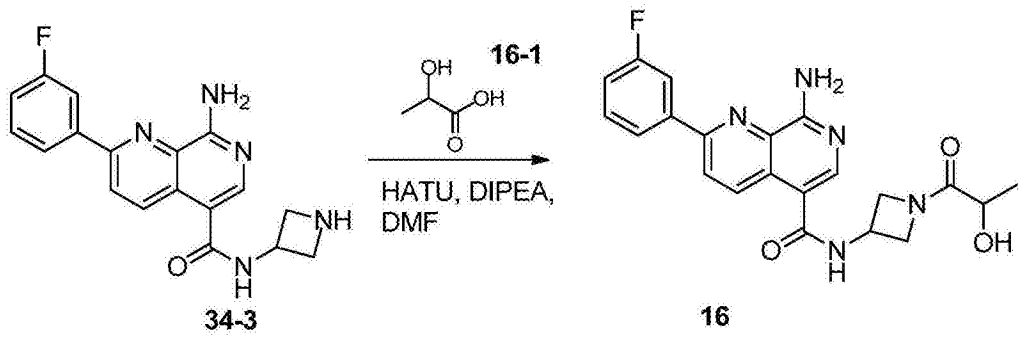
[0571] 步骤4:制备化合物15:

[0572] 向13-9(70mg,0.25mmol)在DMF(3mL)中的溶液中加入DIPEA(64mg,0.494mmol)、HATU(113mg,0.297mmol)和2(86mg,0.247mmol)。将所述混合物在室温搅拌过夜后,将其倾倒至水(5mL)中并用DCM(10mL×3)萃取、浓缩并用制备型HPLC纯化,得到所述产物(40mg,33%)。LCMS:(0-60AB,2分钟)1.011分钟,499.2[M+1]

[0573] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.40(d,J=9.2Hz,1H),8.89(d,J=6.4Hz,1H),8.37(m,1H),8.30(s,1H),8.21(m,1H),7.51-7.88(br,2H),7.54(m,1H),7.30(m,1H),4.63(m,1H),4.22(m,2H),3.96(m,2H),3.63(m,4H),3.09(m,2H)。

[0574] 实施例16

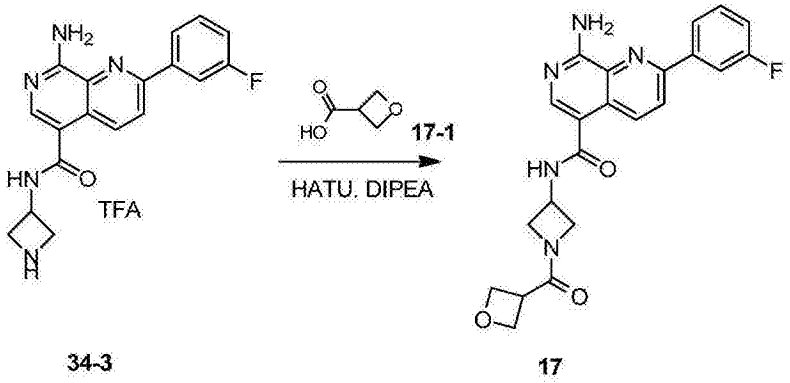
[0575] 8-氨基-2-(3-氟苯基)-N-(1-(2-羟基丙酰基)氮杂环丁烷-3-基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺

[0576] 

[0577] 向化合物34-3(100mg,0.222mmol,其可通过在下面的实施例34的步骤2中所述进行制备)在DMF(2mL)中的溶液中加入DIPEA(116mg,0.887mmol)和化合物16-1(48mg,0.532mmol)和HATU(202mg,0.54mmol)。将所述混合物搅拌过夜后,将其浓缩并用制备型TLC纯化,得到所需产物16(20mg,22%)。LCMS:(10-80AB,2分钟)0.904分钟,409.9[M+1];^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.87(d,J=9.2Hz,1H),8.70(d,J=9.2Hz,1H),8.21(s,1H),8.06(m,2H),7.54(m,1H),7.23(m,1H),4.73(m,2H),4.38(m,2H),4.28(m,1H),4.05(m,2H),1.33(d,J=6.80Hz,1H)。

[0578] 实施例17

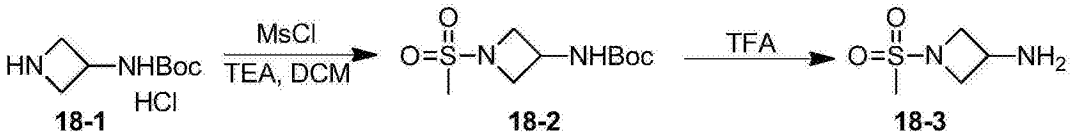
[0579] 8-氨基-2-(3-氟苯基)-N-(1-(氧杂环丁烷-3-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺

[0580] 

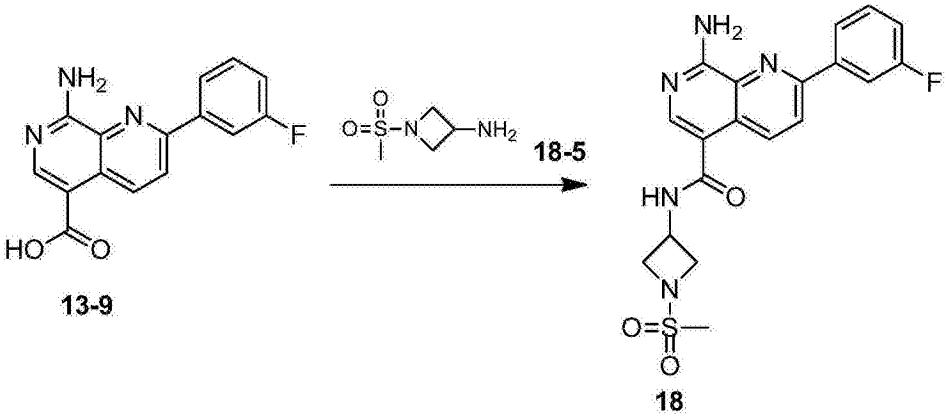
[0581] 将34-3(74mg,0.164mmol)、17-2(22.6mg,0.22mmol)、HATU(126mg,0.33mmol)和DIPEA(115mg,0.89mmol)在DMF(10mL)中的溶液在室温搅拌3h。将其浓缩并将粗制的产物用制备型HPLC纯化,得到纯的产物,其为黄色固体(9.0mg,产率10%)。LCMS:(0-60AB,2分钟),0.973分钟,Ms=422.1(M+1);^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ8.88(d,J=8.8Hz,1H),8.28-8.26(m,1H),8.20(s,1H),8.09(d,J=8.8Hz,1H),8.12-8.06(m,1H),7.57-7.52(m,1H),7.24-7.21(m,1H),4.80-4.78(m,5H),4.50-4.46(m,1H),4.41-4.36(m,1H),4.12-3.92(m,3H)。

[0582] 实施例18

[0583] 8-氨基-2-(3-氟苯基)-N-(1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺



[0584]



[0585] 步骤1:制备化合物18-2:

[0586] 在0℃,向化合物1(500mg,2.4mmol)在DCM(2mL)中的溶液和TEA(900mg,8.72mmol)中滴加MsCl(500mg,4.36mmol)。将所述混合物在室温搅拌2h后,将其浓缩,得到粗制的产物,其可直接使用(550mg,92%)。

[0587] 步骤2:制备化合物18-3:

[0588] 在室温,向化合物18-2(550mg,2.2mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入TFA(4mL)。将形成的混合物搅拌过夜。将所述混合物浓缩,得到粗制的产物,其可直接用于下一步(300mg,91%)。

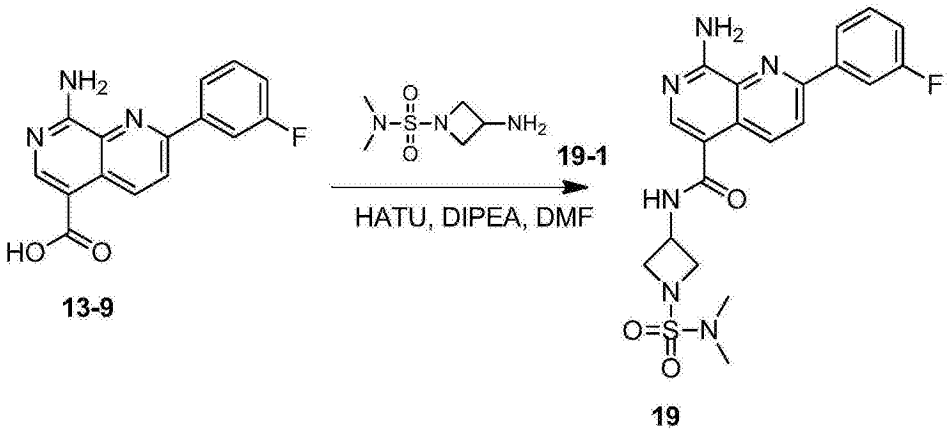
[0589] 步骤3:制备化合物18:

[0590] 向13-9(100mg,0.35mmol)在THF(3mL)中的溶液中加入DIPEA(230mg,1.77mmol)、HATU(200mg,0.53mmol)和化合物3(106mg,0.7mmol)。将所述混合物在室温搅拌过夜后,将其倾倒至水(5mL)中并用DCM(10mL×3)萃取、浓缩并用制备型HPLC纯化,得到所述产物(3mg,3%)。LCMS:(0-60AB,2分钟),1.029分钟,Ms=416.1(M+1);

[0591] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.56-9.52(m,1H),8.42(m,3H),8.23(m,1H),7.58-7.53(m,1H),7.33-7.29(m,1H),7.21(m,1H),4.42-4.33(m,3H),4.17-4.13(m,2H),2.91(s,3H)。

[0592] 实施例19

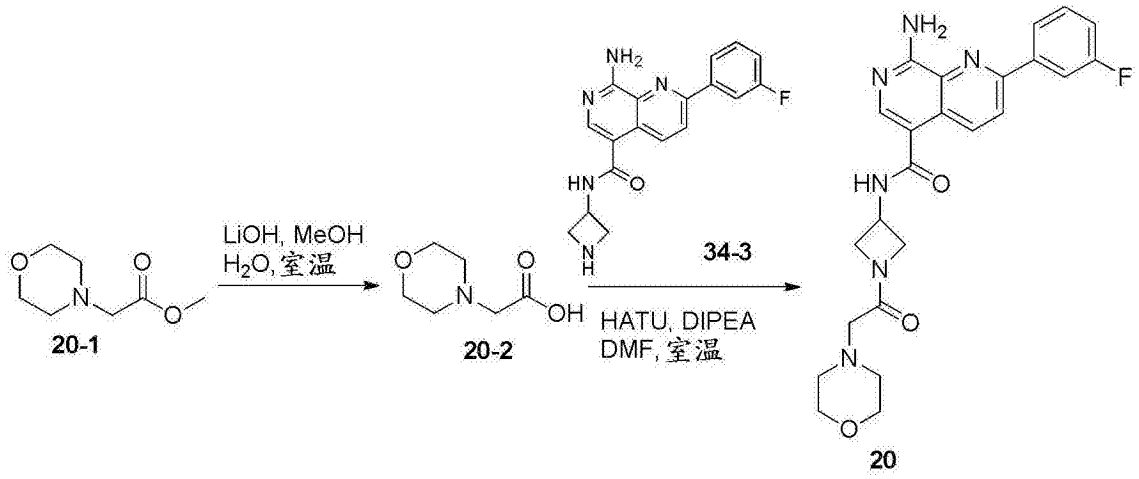
[0593] 8-氨基-N-(1-(N,N-二甲基氨基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺

[0594] 

[0595] 向化合物13-9(150mg,0.53mmol)在DMF(5mL)中的溶液、DIPEA(684mg,5.3mmol)和化合物19-1(284mg,1.59mmol)中加入HATU(300mg,0.8mmol)。将所述混合物在室温搅拌过夜后,将其浓缩并用制备型HPLC纯化,得到所述产物(7.8mg,3.5%)。LCMS:(5-95AB,2分钟),0.771分钟,Ms=444.9[M+1];^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.05-8.93(m,2H),8.42-8.38(m,2H),8.32(s,1H),8.23(d,J=8.0Hz,1H),7.85-7.73(m,2H),7.60-7.54(m,1H),7.35-7.30(m,1H),4.74-4.67(m,1H),4.06-4.02(t,J=8.0Hz,2H),3.95-3.92(t,J=7.4Hz,2H),2.76(s,6H)。

[0596] 实施例20

[0597] 8-氨基-2-(3-氟苯基)-N-(1-(2-吗啉代乙酰基)氮杂环丁烷-3-基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺

[0598] 

[0599] 步骤1:制备化合物20-2:

[0600] 向20-1(50mg,0.3mmol)在MeOH(8mL)中的溶液中加入LiOH(14.4mg,0.6mmol)、H_2O(1mL)。将所述混合物在室温搅拌3h后,将其浓缩,得到粗制的产物,其可直接用于下一步(32mg,产率100%)。

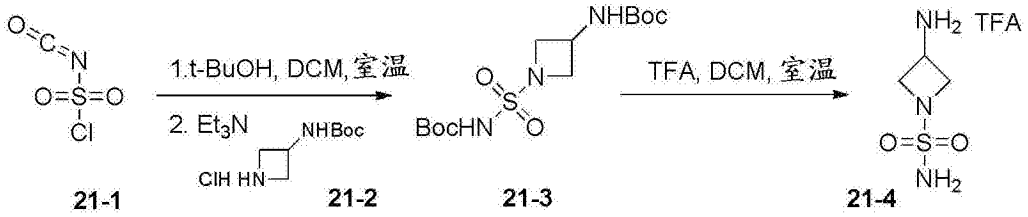
[0601] 步骤2:制备化合物20:

[0602] 向20-2(32mg,0.22mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入DIPEA(142mg,1.1mmol)、HATU(125mg,0.33mmol)和34-3(75mg,0.22mmol)。将所述混合物在室温搅拌3h后,将其用EtOAc(30mL×2)萃取、浓缩并用制备型HPLC纯化,得到所述产物(10mg,10%)。LCMS:(0-

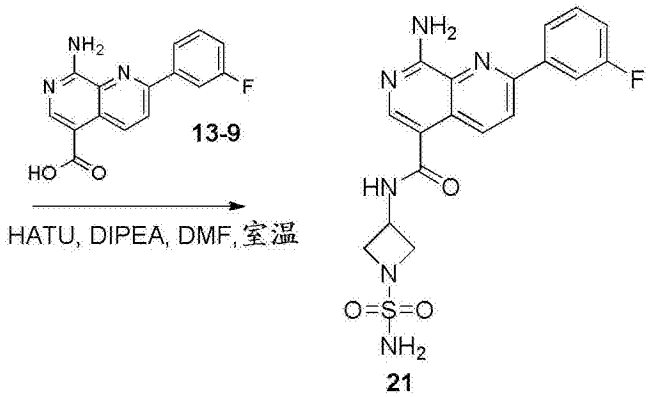
60AB,2分钟),1.040分钟,MS=465.0(M+1);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.95-8.90(m,2H),8.40-8.36(m,2H),8.29(s,1H),8.21(d,J=8.4Hz,1H),7.77-7.70(m,2H),7.57-7.51(m,1H),7.32-7.27(m,1H),4.71-4.64(m,1H),4.57-4.48(m,1H),4.17-4.13(m,2H),3.89-3.85(m,1H),3.56-3.53(t,4H),2.95(d,J=3.6Hz,2H),2.39-2.37(t,4H)。

[0603] 实施例21

[0604] 8-氨基-2-(3-氟苯基)-N-(1-氨基磺酰基氮杂环丁烷-3-基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺



[0605]



[0606] 步骤1:制备化合物21-3:

[0607] 在0℃,将化合物21-1(425mg,3.0mmol)滴加至t-BuOH(222mg,3.0mmol)在DCM(5.0mL)中的溶液中。将所述混合物在0℃搅拌30分钟后,在0℃滴加化合物21-2(689mg,3.3mmol)和Et_3N(708mg,7.0mmol)在DCM(3.0mL)中的溶液。将所述混合物温热至室温并在室温再搅拌一小时。将水加至混合物中并将其用DCM萃取,将有机层合并并用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤。蒸发溶剂,得到灰白色固体(480mg,46%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.41(br,1H),4.28(m,2H),3.99(m,2H),1.49(s,9H),1.42(s,9H)。

[0608] 步骤2:制备化合物21-4:

[0609] 在室温,向化合物21-3(400mg,1.14mmol)在DCM(20mL)中的溶液中加入TFA(2mL)。将形成的混合物搅拌过夜。将所述混合物浓缩,得到粗制的产物,其可直接用于下一步(410mg,90%)。

[0610] 步骤3:制备化合物21:

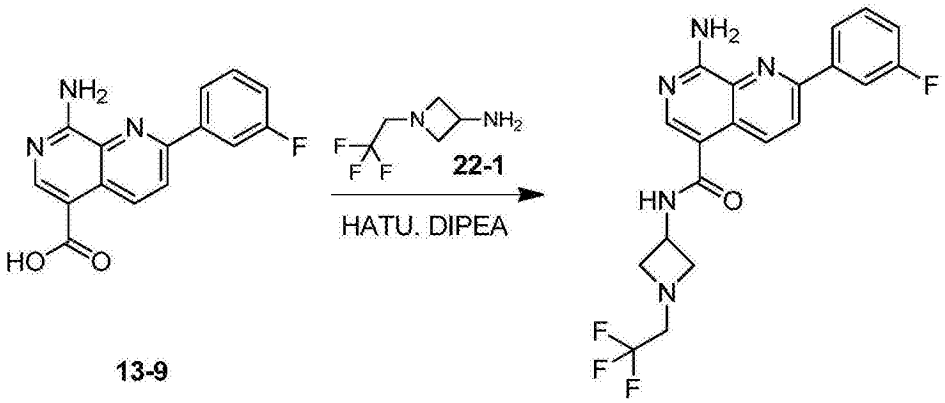
[0611] 向21-4(150mg,0.53mmol)在DMF(3mL)中的溶液、DIPEA(341.85mg,2.65mmol)、HATU(302.1mg,0.795mmol)中加入13-9(240mg,0.904mmol)。将所述混合物在室温搅拌2h后,将其倾倒至水(5mL)并用DCM(10mL×3)萃取、浓缩并用制备型HPLC纯化,得到所述产物(43mg,20%)。

[0612] LCMS:(0-60AB,2分钟),1.104分钟,416.8[M+1]。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.94-

8.89(m,2H),8.40-8.35(m,2H),8.29(s,1H),8.21-8.19(t,1H),7.81-7.70(m,2H),7.57-7.51(m,1H),7.32-7.27(m,1H),6.93(s,2H),4.57-4.52(m,1H),3.97-3.93(m,2H),3.76-3.72(m,2H),3.63(m,4H),3.09(m,2H).

[0613] 实施例22

[0614] 8-氨基-2-(3-氟苯基)-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺

[0615] 

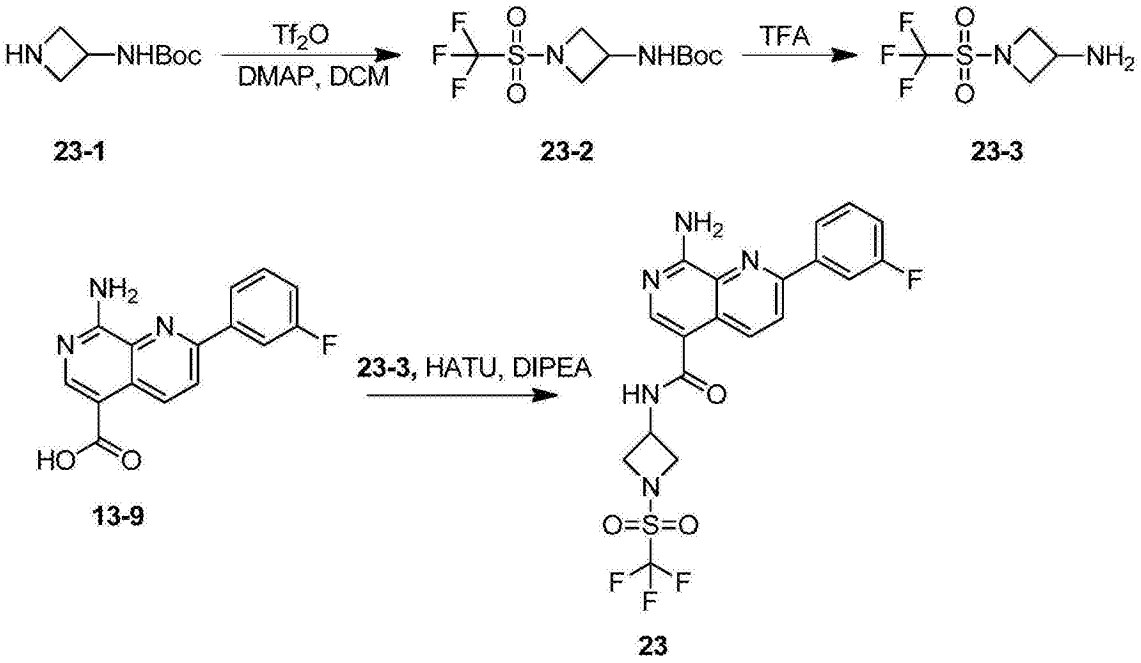
13-9 22

[0616] 将13-9(200mg,0.71mmol)、2(217mg,1.42mmol)、HATU(537mg,1.41mmol)和DIPEA(456mg,3.53mmol)在DMF(10mL)中的混合物在室温搅拌3h。将其浓缩并将粗制的产物用制备型HPLC纯化,得到纯的产物,其为黄色固体(11.1mg,4%)。LCMS:(0-60,AB,2分钟),0.980分钟,MS=420.0(M+1);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ:8.90(d,J=8.8Hz,1H),8.75-8.73(m,1H),8.39-8.35(m,2H),8.26(s,1H),8.19(d,J=8.8Hz,1H),7.72(br,2H),7.57-7.51(m,1H),7.32-7.27(m,1H),4.56-4.50(m,1H),3.74-3.70(m,2H),3.27-3.17(m,1H)。

[0617] 实施例23

[0618] 8-氨基-2-(3-氟苯基)-N-(1-((三氟甲基)磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺

[0619]



[0620] 步骤1:制备化合物23-2:

[0621] 在0℃,向化合物23-1(500mg,2.4mmol)在DCM(10mL)中的溶液中滴加DMAP(426mg,3.49mmol)和Tf_2O(985mg,3.49mmol)。将所述混合物室温搅拌2h后,将其浓缩,得到粗制的产物,其可直接用于下一步(560mg,77%)。

[0622] 步骤2:制备化合物23-3:

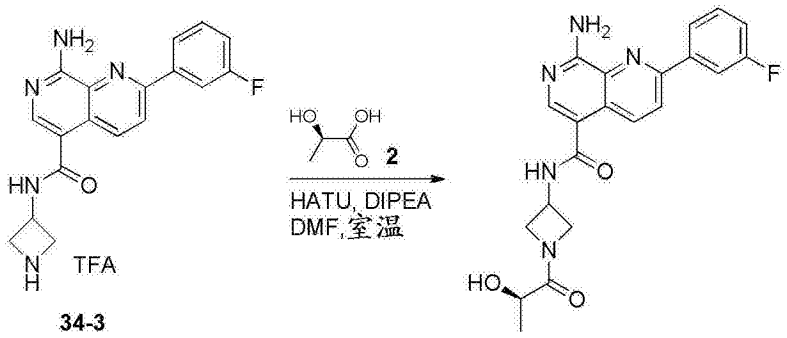
[0623] 在室温,向化合物23-2(560mg,1.8mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入TFA(4mL)。将所述混合物搅拌过夜后,将其浓缩,得到粗制的产物,其可直接用于下一步(310mg,82%)。

[0624] 步骤3:制备化合物23:

[0625] 向4(100mg,0.35mmol)在THF(3mL)中的溶液中加入DIPEA(230mg,1.77mmol)、HATU(200mg,0.53mmol)和化合物3(145mg,0.7mmol)。将所述混合物在室温搅拌过夜后,将其倾倒至水(5mL),用DCM(10mL×3)萃取、浓缩并用制备型HPLC纯化,得到所述产物(33mg,20%)。LCMS:(0-60AB,2分钟),1.317分钟,MS=469.9(M+1)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ 9.12(m,1H),8.94(m,1H),8.45-8.40(m,2H),8.24(m,1H),8.21(m,1H),7.59-7.53(m,1H),7.34-7.29(m,1H),4.93-4.84(m,1H),4.50(m,2H),4.34(m,2H)。

[0626] 实施例24

[0627] (R)-8-氨基-2-(3-氟苯基)-N-(1-(2-羟基丙酰基)氮杂环丁烷-3-基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺

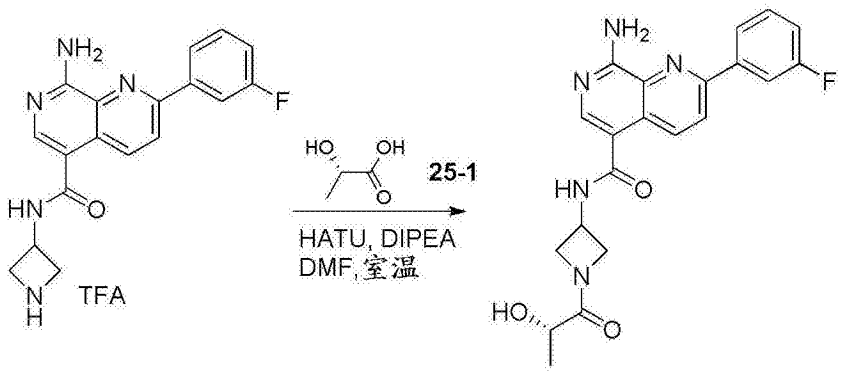
[0628] 

34-3 24

[0629] 向化合物34-3(100mg,0.222mmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入DIPEA(116mg,0.887mmol)和化合物2(48mg,0.54mmol),然后加入HATU(202mg,0.54mmol)。将所述混合物在室温搅拌过夜后,将其浓缩并用制备型TLC纯化,得到所需产物(12mg,13%)。LCMS:(5-95AB,2分钟),0.729分钟,MS=410.0(M+1);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.87(d,J=9.2Hz,1H),8.27(d,J=8.0Hz,1H),8.21(s,1H),8.12-8.07(m,2H),7.56-7.51(m,1H),7.23-7.18(m,1H),4.75-4.71(m,1H),4.43-4.36(m,2H),4.34-4.25(m,1H),4.08-4.01(m,1H),3.34-3.24(m,1H),1.33(d,J=6.8Hz,3H)。

[0630] 实施例25

[0631] (S)-8-氨基-2-(3-氟苯基)-N-(1-(2-羟基丙酰基)氮杂环丁烷-3-基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺

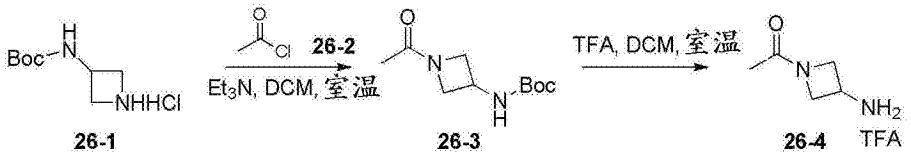
[0632] 

34-3 25

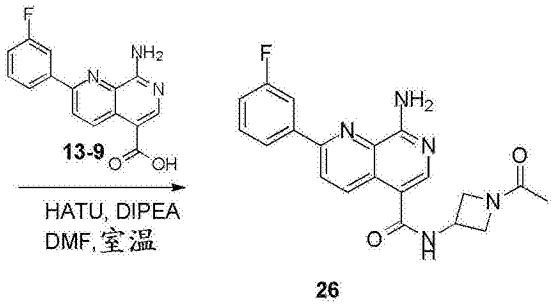
[0633] 向化合物34-3(100mg,0.222mmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入DIPEA(116mg,0.887mmol)和化合物25-1(48mg,0.54mmol),然后加入HATU(202mg,0.54mmol)。将所述混合物在室温搅拌过夜后,将其浓缩并用制备型TLC纯化,得到所需产物25(12mg,13%)。LCMS:(5-95AB,2分钟),0.729分钟,MS=410.0(M+1)^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d4)δ8.97(d,J=8.8Hz,2H),8.43-8.39(m,2H),8.33(s,1H),8.24(d,J=8Hz,1H),7.85-7.71(m,2H),7.60-7.55(m,1H),7.35-7.30(m,1H),5.11-5.06(m,1H),4.75-4.53(m,2H),4.26-4.09(m,3H),3.94-3.87(m,1H),1.19(d,J=6.8Hz,3H)。

[0634] 实施例26

[0635] N-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-8-氨基-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺



[0636]



[0637] 步骤1:制备化合物26-2:

[0638] 在室温,向化合物1(2g,9.6mmol)在DCM(30mL)中的溶液以及Et_3N(3.53g,28.8mmol)中滴加2。将所述混合物在室温搅拌1h后,将其浓缩,得到粗制的产物,其可直接使用(2g,97%)。

[0639] 步骤2:制备化合物26-4:

[0640] 在室温,向化合物3(2g,9.3mmol)在DCM(20mL)中的溶液中加入TFA(4mL)。将所述混合物搅拌过夜后,将其浓缩,得到粗制的产物,其可直接使用(2.2g,98%)。

[0641] 步骤3:制备化合物26:

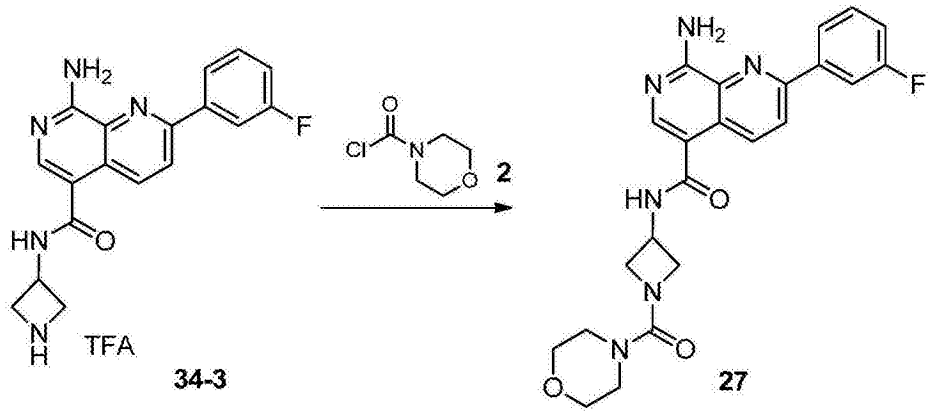
[0642] 向5(400mg,1.41mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入DIPEA(1.83g,14.12mmol)、HATU(805.41mg,2.12mmol)和4(966.62mg,4324mmol)。将所述混合物在室温搅拌2h后,将其倾倒至水(8mL)中并用DCM(10mL×3)萃取、浓缩并用制备型HPLC纯化,得到所述产物(217.2mg,40%)。

[0643] LCMS:(5-95AB,2分钟),0.738分钟,MS=379.9(M+1)

[0644] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.95-8.89(m,2H),8.40-8.36(m,2H),8.29(s,1H),8.20(d,J=8.0Hz,1H),7.85-7.64(m,2H),7.57-7.51(m,1H),7.31-7.27(m,1H),7.30(m,1H),4.69-4.61(m,1H),4.42-4.40(t,1H),4.13-4.04(m,2H),3.85-3.81(m,1H),1.74(s,3H)。

[0645] 实施例27

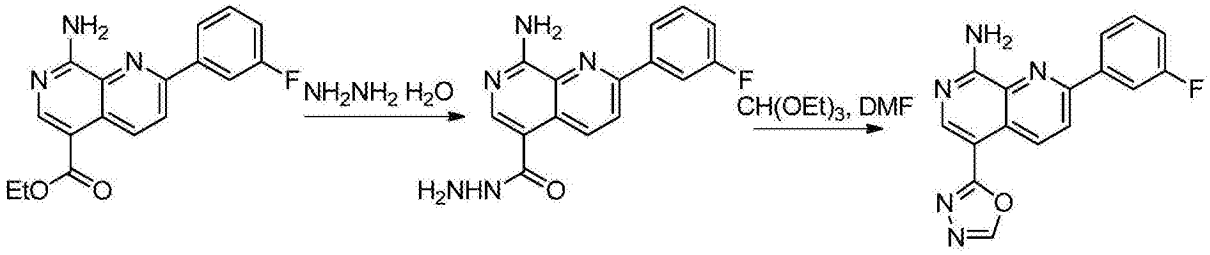
[0646] 8-氨基-2-(3-氟苯基)-N-(1-(吗啉-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺

[0647] 

[0648] 向34-3(100mg,0.221mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入Et_3N(90mg,0.887mmol)和2(33mg,0.221mmol)。将所述混合物在室温搅拌过夜后,将其浓缩并用制备型HPLC纯化,得到所述产物(17mg,17%)。LCMS:(10-80AB,2分钟),0.938分钟,MS=450.9(M+1)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.94(d,J=8.8Hz,1H),8.88(d,J=6.4Hz,1H),8.40-8.36(m,2H),8.29(s,1H),8.20(d,J=4Hz,1H),7.81-7.72(m,2H),7.57-7.52(m,1H),7.32-7.27(m,1H),4.66-4.61(m,1H),4.20-4.16(t,J=8Hz,2H),3.93-3.89(m,2H),3.52-3.50(t,J=4.8Hz,4H),3.21-3.19(t,J=4.8Hz,4H)。

[0649] 实施例28

[0650] 2-(3-氟苯基)-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)-1,7-二氮杂萘-8-胺

[0651] 

28-1 28-2 28

[0652] 步骤1:制备化合物28-2:

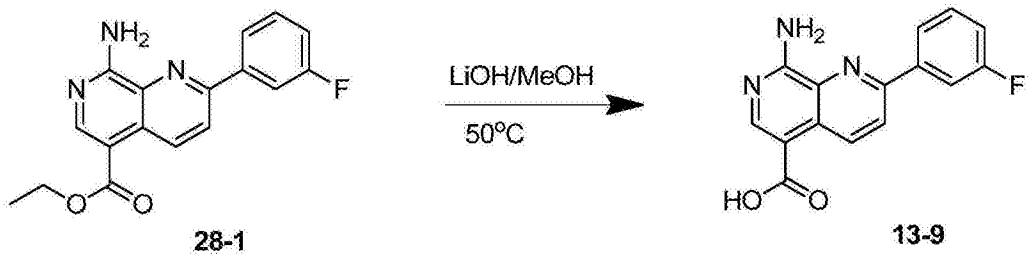
[0653] 将化合物28-1(200mg,0.672mmol)在$N_2H_4H_2O$(10mL)中的溶液在100℃搅拌过夜。将所述混合物浓缩,得到粗制的产物,其可直接使用(85mg,42.5%)。

[0654] 步骤2:制备化合物28:

[0655] 将28-2(85mg,0.285mmol)在DMF(3mL)中的溶液以及$CH(OEt)_3$(212mg,1.43mmol)在80℃搅拌过夜。将所述混合物倾倒至水(5mL)中并用EtOAc(10mL×3)萃取、浓缩并用制备型HPLC纯化,得到所述产物(12.8mg,15%)。LCMS:(5-95AB,2分钟),0.792分钟,MS=307.8(M+1)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.37(d,J=8.8Hz,1H),9.31(s,1H),8.59-8.57(t,J=6.6Hz,2H),8.47(d,J=10Hz,1H),8.29(d,J=8Hz,1H),8.09-7.99(m,2H),7.63-7.57(m,1H),7.37-7.33(m,1H)。

[0656] 实施例29

[0657] N-(1-(8-氨基-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-羰基)氮杂环丁烷-3-基)丙酰胺

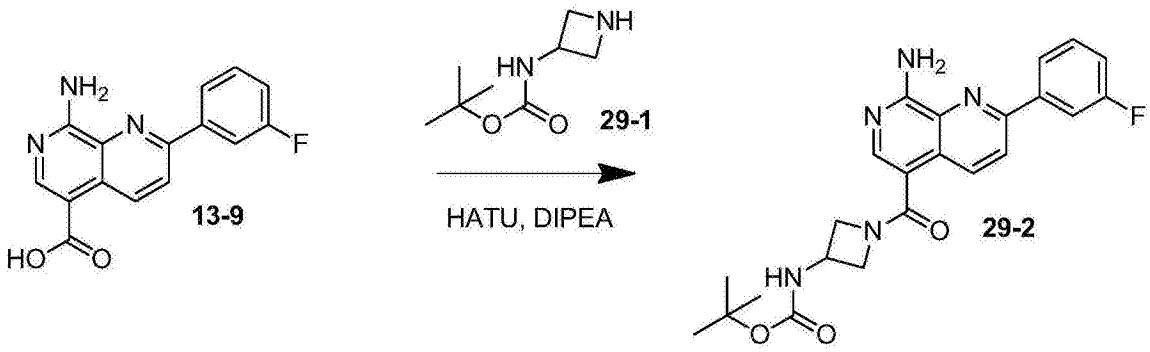
[0658] 

28-1 13-9

[0659] 步骤1:制备化合物13-9:

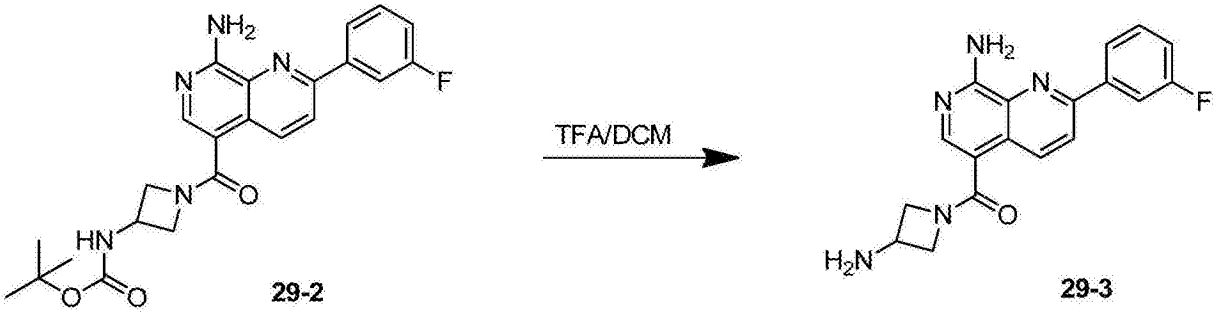
[0660] 将8-氨基-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯28-1(500mg)在甲醇(20mL)中的溶液用8mL氢氧化锂一水合物(1mol/L)在H_2O(1mol/L)中的溶液处理。将该反应混合物加热至50℃并将其搅拌2小时或更久直至将该反应完全。

[0661] 将粗品用10%柠檬酸酸化,固体析出,滤出并用EtOAc洗涤,得到纯的产物13-9。LC/MS(ESI+):m/z 284.3(M+H)。

[0662] 

[0663] 步骤2:制备化合物29-2:

[0664] 将8-氨基-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸13-9(0.45g,1.59mmol)在DMF(3mL)中的溶液用DIPEA(1.39mL,7.94mmol)处理,然后用HATU(1.25g,3.18mmol)处理。将所述混合物在室温搅拌15分钟,然后加入N-(氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯29-1(0.55g,3.18mmol),继续在室温搅拌1小时直至将该反应进行完全。用EtOAc稀释,固体析出,过滤出的固体为纯的产物29-2(63%)。LC/MS(ESI+):m/z 438.4(M+H)。

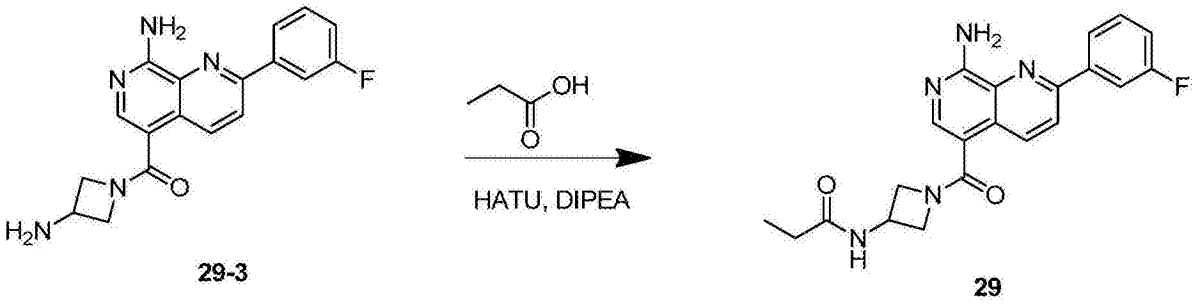
[0665] 

[0666] 步骤3:制备化合物29-3:

[0667] 将3-[[8-氨基-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-羰基]氨基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯29-2(1g,2.29mmol)用1:1的TFA和DCM处理,在室温搅拌1小时直至将该反应进行完全。将该反应混合物浓缩至干并用EtOAc稀释,用饱和$NaHCO_3$洗涤。将水层用EtOAc萃取3次。将合并的有机层干燥并浓缩,得到淡黄色固体29-3(69%)。LC/MS(ESI+):m/z 338.4(M+H)

。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.78-8.60(d,J=8.9Hz,1H),8.47-8.32(m,2H),8.30-8.15(d,J=7.9Hz,1H),8.11-7.95(s,1H),7.79-7.61(s,2H),7.63-7.52(q,J=7.5Hz,1H),7.41-7.24(td,J=8.4,2.4Hz,1H),4.38-4.13(t,J=8.3Hz,2H),3.84-3.58(m,3H),2.40-2.09(m,2H)。

[0668]



29-3 29

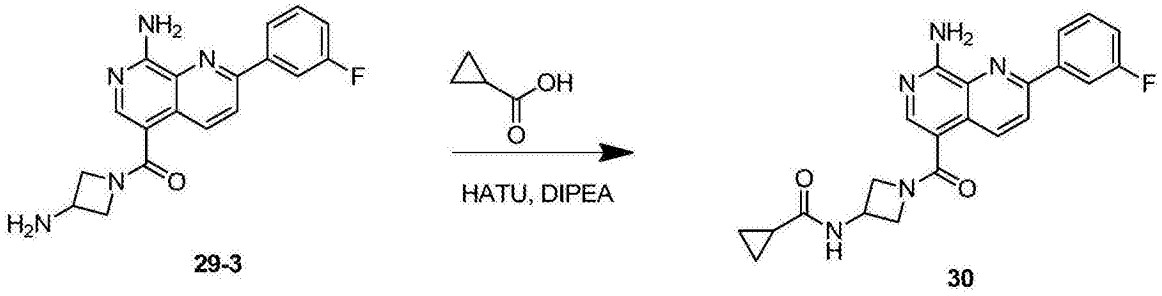
[0669] 步骤4:制备化合物29:

[0670] 将丙酸(0.017mL,0.22mmol)在THF(1mL)中的溶液用DIPEA(0.129mL,0.74mmol)和HATU(87mg,0.22mmol)处理。将所述混合物在室温搅拌10分钟。加入(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-[8-氨基-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-基]甲酮29-3(50mg,0.15mmol),继续在室温搅拌1小时直至将该反应进行完全。将该反应混合物用EtOAc稀释,用10%柠檬酸洗涤,然后用饱和盐水洗涤。将有机层干燥并浓缩。将粗品用反相HPLC纯化,得到纯的产物29。LC/MS(ESI+):m/z 394.4(M+H)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.73-8.58(q,J=8.9Hz,1H),8.58-8.48(m,1H),8.48-8.41(d,J=6.4Hz,1H),8.37-8.22(d,J=7.9Hz,1H),8.01-7.79(s,1H),7.73-7.53(q,J=7.5Hz,1H),7.48-7.32(td,J=8.3,2.5Hz,1H),4.56-4.44(dt,J=12.1,6.3Hz,1H),4.44-4.24(s,2H),4.04-3.88(dd,J=9.6,5.1Hz,2H),2.22-1.99(q,J=7.5Hz,2H),1.10-0.87(t,J=7.6Hz,3H)。

[0671] 实施例30

[0672] N-(1-(8-氨基-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-羰基)氮杂环丁烷-3-基)环丙烷-甲酰胺

[0673]



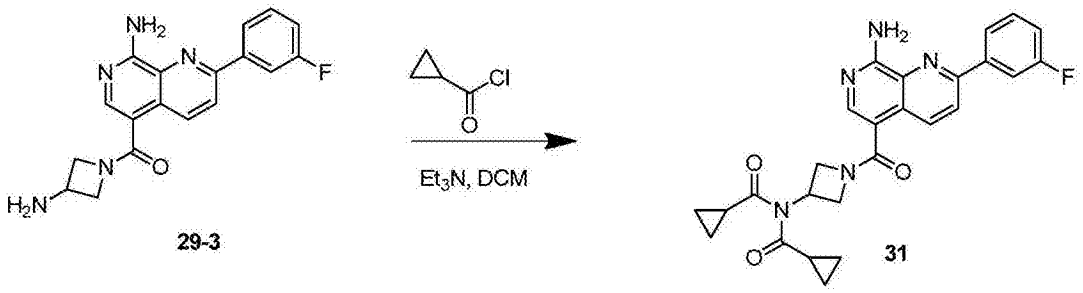
29-3 30

[0674] 将8-氨基-N-(氮杂环丁烷-3-基)-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺29-3(100mg,0.30mmol)在DMF(1mL)中的溶液用DIPEA(0.259mL,1.48mmol)和HATU(174mg,0.44mmol)处理。将该反应混合物在室温搅拌15分钟并加入环丙烷羧酸(25mg,0.30mmol),继续在室温搅拌1小时,将该反应进行完全。将该反应混合物用EtOAc稀释,用10%柠檬酸洗涤,然后用饱和盐水洗涤。将有机层干燥并浓缩。将粗品用反相HPLC纯化,得到纯的产物30。LC/MS(ESI+):m/z 406.4(M+H)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.83-8.75(d,J=7.0Hz,1H),8.75-

8.66(d,J=8.9Hz,1H),8.52-8.35(d,J=9.5Hz,2H),8.29-8.17(d,J=7.9Hz,1H),8.13-8.01(s,1H),7.96-7.65(s,2H),7.66-7.50(q,J=7.4Hz,1H),7.44-7.21(td,J=8.5,2.4Hz,1H),4.66-4.47(q,J=6.7Hz,1H),4.47-4.21(s,2H),4.07-3.83(s,2H),2.16-1.96(s,1H),1.66-1.40(p,J=6.5Hz,1H),0.82-0.50(d,J=6.1Hz,4H)。

[0675] 实施例31

[0676] N-(1-(8-氨基-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-N-(环丙烷羰基)环丙烷甲酰胺

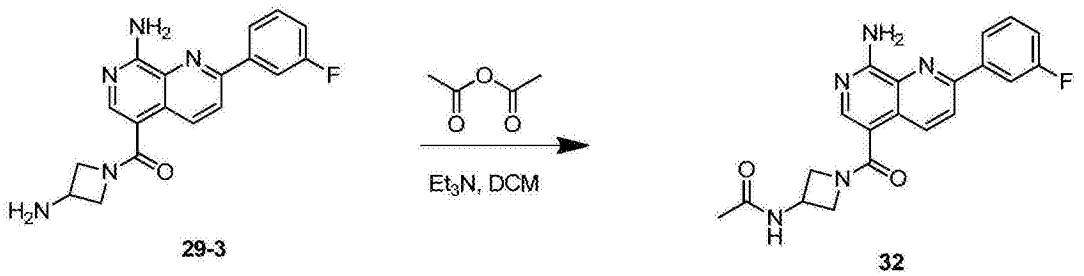
[0677] 

[0678] 将8-氨基-N-(氮杂环丁烷-3-基)-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺29-3(100mg,0.30mmol)、环丙基碳酰氯(0.03mL,0.33mmol)和三乙胺(0.08mL,0.59mmol)在DCM(1mL)中的混合物在室温搅拌2小时,然后真空浓缩。将粗制的材料用反相HPLC纯化,得到纯的产物,其为白色固体31。

[0679] LC/MS(ESI+):m/z 474.5(M+H)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.82-10.61(s,1H),8.83-8.68(m,2H),8.66-8.49(d,J=9.0Hz,1H),8.46-8.33(m,2H),8.33-8.18(d,J=7.9Hz,1H),7.72-7.56(q,J=7.5Hz,1H),7.52-7.33(td,J=8.4,2.4Hz,1H),4.64-4.49(m,1H),4.49-4.27(q,J=9.8,9.2Hz,2H),4.09-3.91(m,2H),2.82-2.64(m,1H),1.61-1.35(p,J=6.4Hz,1H),1.04-0.86(d,J=6.1Hz,4H),0.79-0.56(d,J=6.6Hz,4H)。

[0680] 实施例32

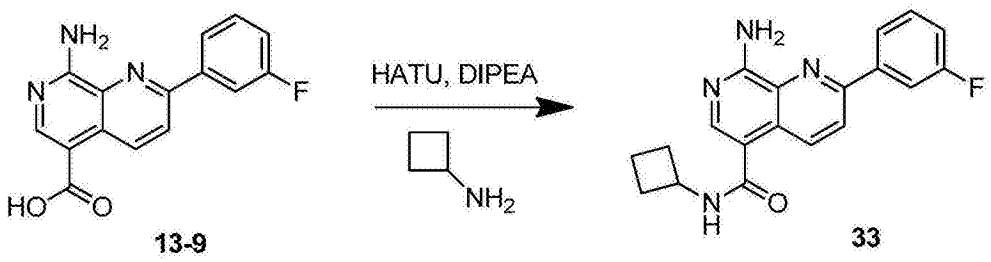
[0681] N-(1-(8-氨基-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-羰基)氮杂环丁烷-3-基)乙酰胺

[0682] 

[0683] 将(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-[8-氨基-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-基]甲酮29-3(100mg,0.30mmol)悬浮于DCM(1mL)中并用三乙胺(0.125mL,0.89mmol)和乙酸酐(0.03mL,0.33mmol)处理。将该反应混合物在室温搅拌15分钟直至将该反应进行完全。将该溶液真空浓缩并将该粗品用反相HPLC纯化,得到纯的产物32。LC/MS(ESI+):m/z 380.4(M+H)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.76-8.63(d,J=8.9Hz,1H),8.63-8.48(d,J=6.6Hz,1H),8.48-8.35(d,J=9.2Hz,2H),8.31-8.20(d,J=7.9Hz,1H),8.10-7.98(s,1H),7.97-7.63(s,2H),7.66-7.50(dd,J=14.5,7.6Hz,1H),7.44-7.21(t,J=8.4Hz,1H),4.54-4.44(d,J=7.2Hz,1H),4.44-4.23(s,2H),4.03-3.81(s,2H),1.97-1.71(s,3H)。

[0684] 实施例33

[0685] 8-氨基-N-环丁基-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺

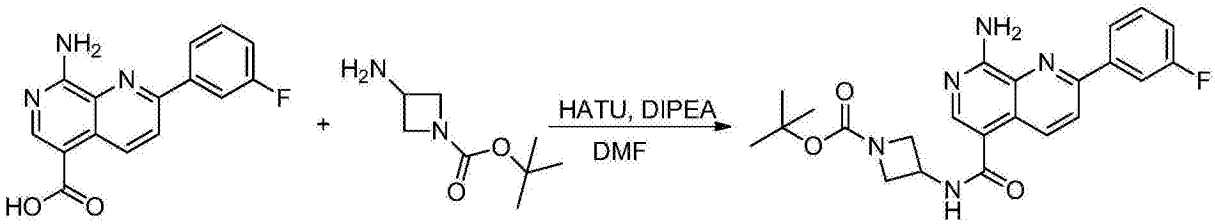
[0686] 

13-9 33

[0687] 将8-氨基-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸13-9(80mg,0.28mmol)在二甲基甲酰胺中的溶液用DIPEA(0.15mL,0.85mmol)和HATU(0.13g,0.34mmol)处理。将该反应混合物在室温搅拌10分钟并加入氨基环丁烷(0.42mmol)并继续搅拌30分钟。将该反应混合物用EtOAc稀释,用10%柠檬酸洗涤,然后用饱和盐水洗涤。将有机层干燥并浓缩。将粗品用快速柱色谱(FCC)纯化,得到30mg纯的产物33(32%产率)。LC/MS(ESI+):m/z 337.4(M+H)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.96-8.90(d,J=8.9Hz,1H),8.60-8.52(d,J=7.7Hz,1H),8.45-8.35(t,J=8.7Hz,2H),8.27-8.19(m,2H),7.89-7.62(s,3H),7.62-7.53(q,J=7.5Hz,1H),7.38-7.26(td,J=7.6,7.1,2.2Hz,1H),4.56-4.32(q,J=8.2Hz,1H),2.36-2.16(q,J=9.1,8.5Hz,2H),2.16-1.95(m,2H),1.79-1.54(m,2H)。

[0688] 实施例34

[0689] 8-氨基-2-(3-氟苯基)-N-(1-(甲基氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺

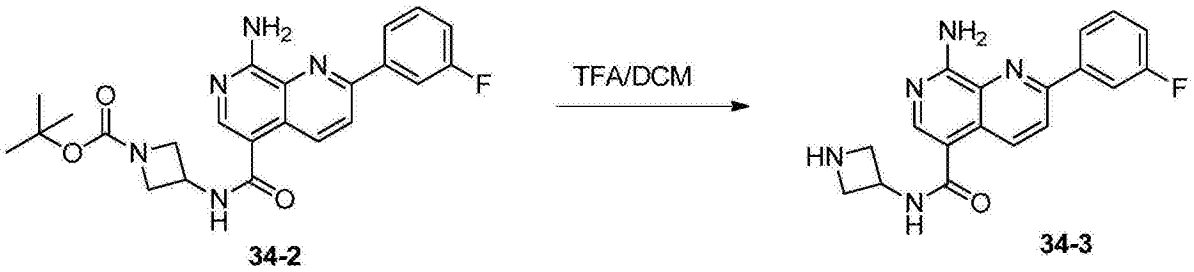
[0690] 

13-9 34-1 34-2

[0691] 步骤1:制备化合物34-2:

[0692] 将8-氨基-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸13-9(200mg,0.71mmol)在DMF(1mL)中的溶液用DIPEA(0.37mL,2.1mmol)、然后用HATU(415mg,1.1mmol)处理。在室温搅拌15分钟后,加入3-氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.17mL,1.1mmol),继续在室温搅拌10分钟。LCMS显示出主要预期产物。加入EtOAc使该反应混合物稀释。固体析出。该沉淀物为纯的产物34-2。LC/MS(ESI+):m/z 438.4(M+H)。

[0693]

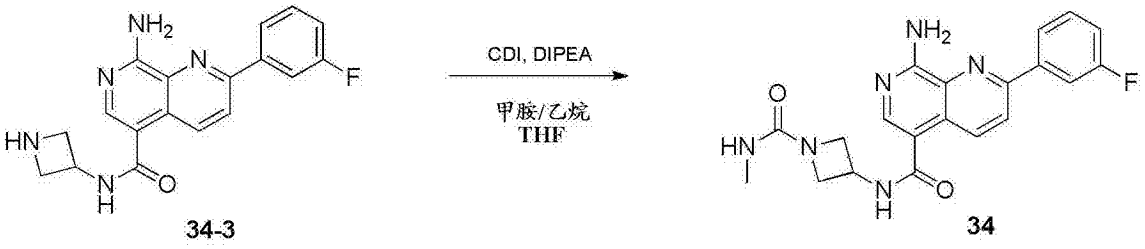


[0694] 步骤2:制备化合物34-3:

[0695] 将3-[[8-氨基-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-羰基]氨基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯34-2用1:1三氟乙酸(3mL)和二氯甲烷(3mL)处理并在室温搅拌1小时。将反应混合物浓缩至干并用饱和$NaHCO_3$洗涤。水层用EtOAc萃取两次,有机层用盐水洗涤,干燥并浓缩,得到粗制的产物34-3。LC/MS(ESI+):m/z 338.4(M+H)。

[0696] 步骤3:制备化合物34:

[0697]

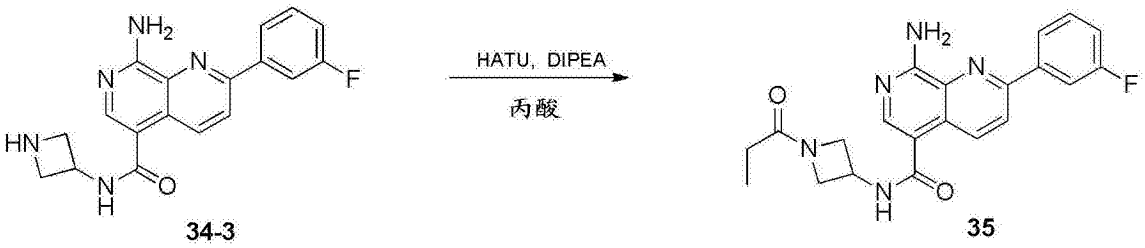


[0698] 向8-氨基-N-(氮杂环丁烷-3-基)-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺34-3在DMF(1mL)中的溶液中加入DIEA(0.26mL,1.48mmol)、n,n'-羰基二咪唑(74mg,0.44mmol),并将所述混合物在室温搅拌1小时。加入0.16mL的甲胺(2mol/L)在THF(2mol/L)中的溶液并将该混合物在室温搅拌过夜。将该反应混合物浓缩至干并用制备型HPLC纯化,得到产物34。LC/MS(ESI+):m/z 395.4(M+H)。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.04-8.95(d,J=9.0Hz,1H),8.95-8.85(d,J=6.8Hz,1H),8.46-8.37(m,2H),8.37-8.31(s,1H),8.31-8.18(m,1H),7.87-7.64(s,2H),7.63-7.52(td,J=8.0,6.1Hz,1H),7.38-7.26(td,J=8.5,2.6Hz,1H),4.82-4.61(m,1H),4.53-4.35(t,J=8.3Hz,1H),4.21-4.12(t,J=8.9Hz,1H),4.12-4.03(dd,J=8.7,5.3Hz,1H),3.94-3.82(dd,J=9.8,5.5Hz,1H),2.24-1.97(q,J=7.5Hz,2H),1.08-0.85(t,J=7.5Hz,3H)。

[0699] 实施例35

[0700] 8-氨基-2-(3-氟苯基)-N-(1-丙酰基氮杂环丁烷-3-基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺

[0701]



[0702] 将丙酸(0.014mL,0.18mmol)在DMF(1mL)中的溶液用HATU(70mg,0.18mmol)和

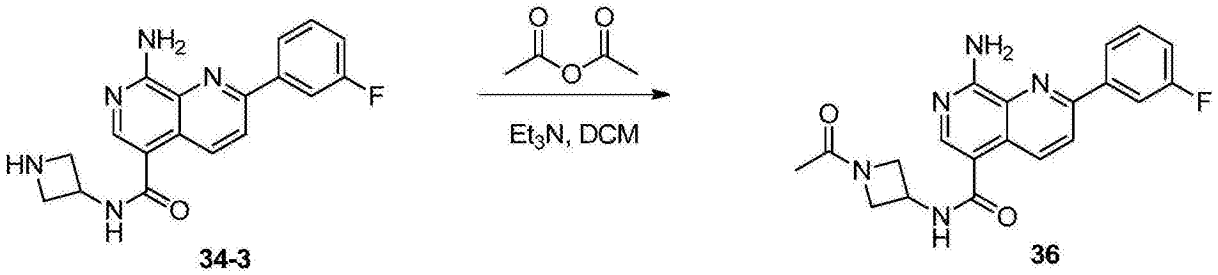
DIPEA(0.13mL,0.74mmol)处理。将所述混合物在室温搅拌15分钟。加入8-氨基-N-(氮杂环丁烷-3-基)-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺34-3(50mg,0.15mmol),继续搅拌30分钟直至将该反应进行完全。将该反应混合物用EtOAc稀释,用10%柠檬酸洗涤,然后用饱和盐水洗涤。将有机层干燥并浓缩。将粗品用反相HPLC纯化,得到纯的产物35。

[0703] LC/MS(ESI+):m/z 394.4(M+H)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.03-8.85(m,2H),8.47-8.36(m,2H),8.36-8.29(s,1H),8.28-8.18(d,J=7.8Hz,1H),8.00-7.64(s,2H),7.62-7.51(q,J=7.4Hz,1H),7.43-7.24(dd,J=9.5,7.2Hz,1H),4.79-4.62(q,J=6.8Hz,1H),4.49-4.35(t,J=8.3Hz,1H),4.23-4.12(t,J=8.9Hz,1H),4.12-4.03(dd,J=8.6,5.3Hz,1H),3.94-3.79(dd,J=9.8,5.4Hz,1H),2.19-1.96(q,J=7.5Hz,2H),1.07-0.88(t,J=7.5Hz,3H)。

[0704] 实施例36

[0705] N-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-8-氨基-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺

[0706]



34-3 36

[0707] 将8-氨基-N-(氮杂环丁烷-3-基)-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺34-3(100mg,0.30mmol)悬浮于DCM(1mL)中并用三乙胺(0.125mL,0.89mmol)和乙酸酐(0.03mL,0.30mmol)处理。将该反应混合物在室温搅拌15分钟直至将该反应进行完全。将该溶液真空浓缩并将粗品用反相HPLC纯化,得到纯的产物36。LC/MS(ESI+):m/z 380.4(M+H)。

[0708] 实施例37

[0709] 8-氨基-N-(1-(环丙烷羰基)氮杂环丁烷-3-基)-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺

[0710]



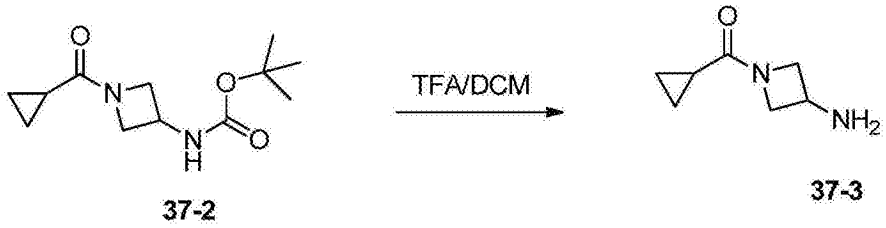
37-1 37-2

[0711] 步骤1:制备化合物37-2:

[0712] 将环丙烷羧酸(0.64mL,8mmol)在DMF(1mL)中的溶液用HATU(2.4g,6.4mmol)和DIPEA(2.8mL,16mmol)处理。将所述混合物在室温搅拌10分钟并加入N-(氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯37-1(0.92g,5.3mmol)并将该反应混合物搅拌过夜。TLC显示该反应完全(通过水合茚三酮喷射溶液进行染色)。将该反应混合物用EtOAc稀释,用5%柠檬酸洗涤,然后用10%$NaHCO_3$和饱和盐水洗涤。将有机层合并并干燥和浓缩至干。将粗制的37-2用于boc移除反应而无需进一步纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ4.48-4.37(t,J=8.2Hz,1H),4.37-4.22(t,J=6.7Hz,1H),4.09-3.95(dd,J=8.4,5.9Hz,2H),3.75-3.57(dd,J=9.7,5.6Hz,

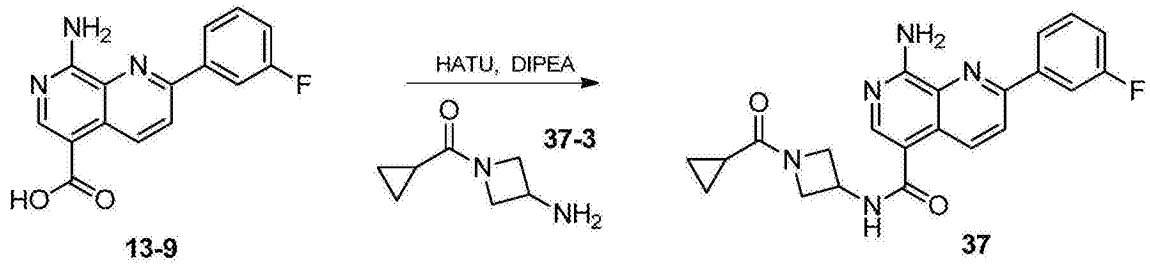
1H),1.54-1.45(ddd,J=7.4,4.8,2.7Hz,1H),1.44-1.33(s,8H),0.75-0.58(m,4H)。

[0713] 步骤2:制备化合物37-3:

[0714] 

[0715] 将N-[1-(环丙烷羰基)氮杂环丁烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯37-2(5.1g,21mmol)用三氟乙酸(15mL,194mmol)和DCM(15mL)处理。将该反应混合物在室温搅拌过夜。浓缩至干并用10%MeOH/DCM纯化,得到纯的产物,其为白色固体(2.7g,91%)。产物37-3用水合茚三酮染色的TLC检测。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ4.58-4.36(t,J=8.2Hz,1H),4.24-4.13(dd,J=9.5,3.7Hz,1H),4.13-3.96(m,2H),3.90-3.71(dd,J=9.4,3.3Hz,1H),1.63-1.42(m,1H),0.80-0.56(m,4H)。

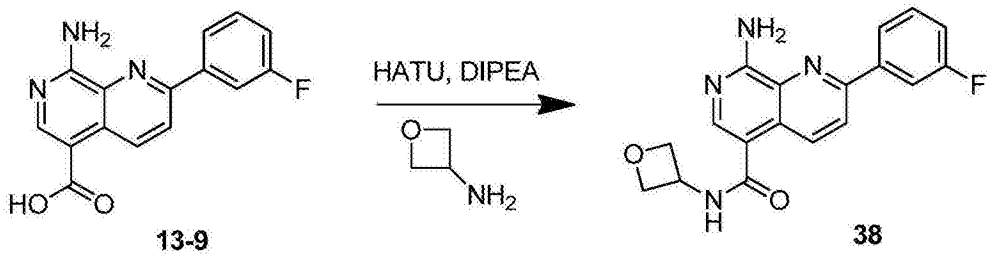
[0716] 步骤3:制备化合物37:

[0717] 

[0718] 将8-氨基-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸13-9(0.8g,3mmol)在DMF(5mL)中的溶液用HATU(1g,3mmol)和DIPEA(1.2mL,8mmol)处理。将所述混合物在室温搅拌15分钟并加入(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-环丙基-甲酮37-3(1.5当量,4mmol)。将该反应混合物继续在室温搅拌1小时直至将该反应进行完全。将该反应混合物用EtOAc稀释,用5%柠檬酸洗涤,然后用10%$NaHCO_3$和饱和盐水洗涤。将有机层合并并干燥,浓缩至干。将粗品用FCC进行纯化(使用10%MeOH/EtOAc),然后用EtOAc研磨,得到纯的产物,其为淡黄色固体37。LC/MS(ESI+):m/z 406.4(M+H)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.04-8.86(m,2H),7.63-7.50(m,1H),8.47-8.38(d,J=9.2Hz,2H),8.38-8.30(s,1H),8.30-8.18(d,J=8.1Hz,1H),7.90-7.48(m,3H),7.39-7.25(td,J=8.5,2.6Hz,1H),4.86-4.68(m,1H),4.68-4.48(t,J=8.2Hz,1H),4.28-4.21(dd,J=8.6,5.3Hz,1H),4.21-4.11(t,J=8.9Hz,1H),3.99-3.78(dd,J=9.7,5.5Hz,1H),1.67-1.45(m,1H),0.81-0.61(dd,J=7.9,4.7Hz,4H)。

[0719] 实施例38

[0720] 8-氨基-2-(3-氟苯基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺

[0721] 

13-9 38

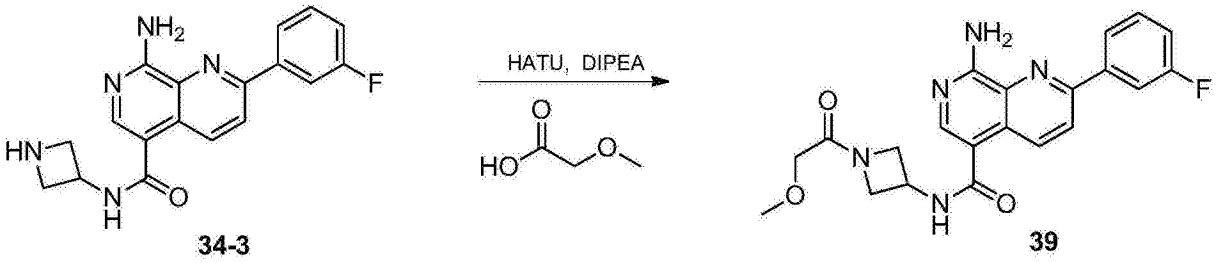
[0722] 将8-氨基-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸13-9(50mg,0.18mmol)在DMF(1mL)中的溶液用DPIEA(0.09mL,0.53mmol)和HATU(76mg,0.19mmol)处理。将所述混合物在室温搅拌10分钟并加入3-氨基氧杂环丁烷(14mg,0.19mmol),在室温搅拌15分钟直至将该反应进行完全。将该反应混合物用EtOAc稀释,固体析出。将该固体滤出并用甲醇和EtOAc洗涤,得到纯的产物38。

[0723] LC/MS(ESI+):m/z 339.3(M+H)。

[0724] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.01-8.90(m,2H),8.46-8.37(m,2H),8.37-8.30(s,1H),8.29-8.17(d,J=8.0Hz,1H),7.89-7.64(s,2H),7.64-7.51(td,J=8.0,6.2Hz,1H),7.41-7.24(td,J=8.5,2.5Hz,1H),5.12-4.91(h,J=7.0Hz,1H),4.90-4.70(t,J=6.9Hz,2H),4.70-4.52(t,J=6.4Hz,2H)。

[0725] 实施例39

[0726] 8-氨基-2-(3-氟苯基)-N-(1-(2-甲氧基乙酰基)氮杂环丁烷-3-基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺

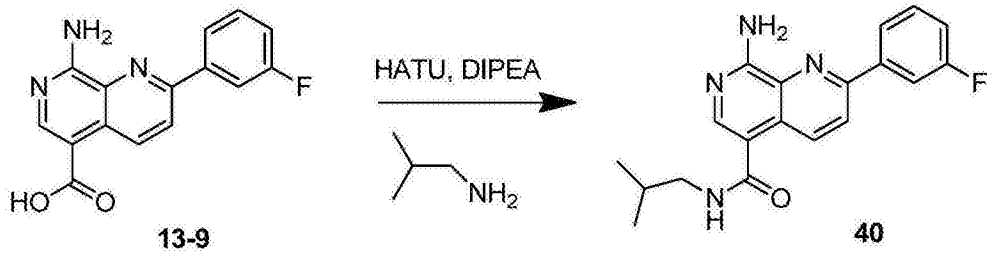
[0727] 

34-3 39

[0728] 将2-甲氧基乙酸(32mg,0.36mmol)在DMF(1mL)中的溶液用HATU(139mg,0.36mmol)和DIPEA(0.16mL,0.89mmol)处理。将该反应混合物在室温搅拌15分钟,加入8-氨基-N-(氮杂环丁烷-3-基)-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺34-3(100mg,0.30mmol),继续搅拌10分钟直至将该反应进行完全。将该反应混合物用EtOAc稀释,用10%柠檬酸洗涤,然后用饱和盐水洗涤。将有机层干燥并浓缩。将粗品用反相HPLC纯化,得到纯的产物39。LC/MS(ESI+):m/z 410.4(M+H)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.06-8.88(m,2H),8.48-8.29(m,3H),8.28-8.19(m,1H),7.92-7.64(s,2H),7.64-7.48(td,J=8.0,6.1Hz,1H),7.41-7.23(td,J=8.5,2.6Hz,1H),4.87-4.63(q,J=6.7Hz,1H),4.59-4.38(t,J=8.5Hz,1H),4.28-4.18(t,J=9.0Hz,1H),4.18-4.10(dd,J=9.3,5.4Hz,1H),4.02-3.81(m,3H)。

[0729] 实施例40

[0730] 8-氨基-2-(3-氟苯基)-N-异丁基-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺

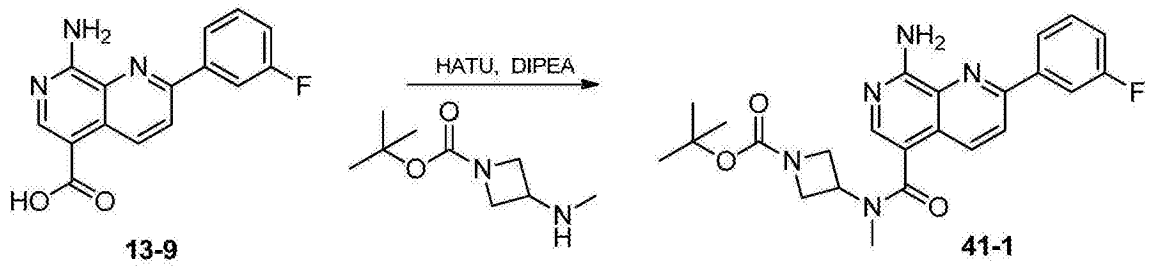
[0731] 

13-9 40

[0732] 将8-氨基-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸13-9(50mg,0.18mmol)在DMF(1mL)中的溶液用DIPEA(0.09mL,0.53mmol)和HATU(76mg,0.19mmol)处理。将所述混合物在室温搅拌10分钟并加入异丁胺(0.02mL,0.19mmol),在室温搅拌15分钟直至将该反应进行完全。将该反应混合物用EtOAc稀释,且固体析出。将该固体滤出,并用甲醇和EtOAc洗涤。将粗品纯化,得到纯的产物40。LC/MS(ESI+):m/z 339.4(M+H)。

[0733] 实施例41

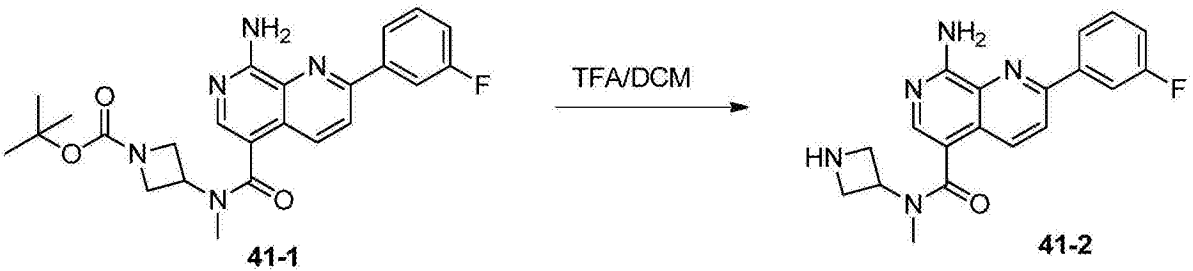
[0734] 8-氨基-N-(1-(环丙烷羰基)氮杂环丁烷-3-基)-2-(3-氟苯基)-N-甲基-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺

[0735] 

13-9 41-1

[0736] 步骤1:制备化合物41-1:

[0737] 将8-氨基-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸13-9(150mg,0.53mmol)在DMF(3mL)中的溶液用HATU(242mg,0.64mmol)和DIPEA(0.28mL,1.59mmol)处理。将所述混合物在室温搅拌10分钟并加入3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.113mL,0.64mmol)并将该反应混合物搅拌整个周末,直至将该反应进行完全。将该反应混合物用EtOAc稀释,用10%柠檬酸洗涤,然后用饱和盐水洗涤。将有机层干燥并浓缩。粗品用FCC纯化(用100%EtOAc洗脱),得到纯的产物41-1。LC/MS(ESI+):m/z 452.5(M+H)。

[0738] 

41-1 41-2

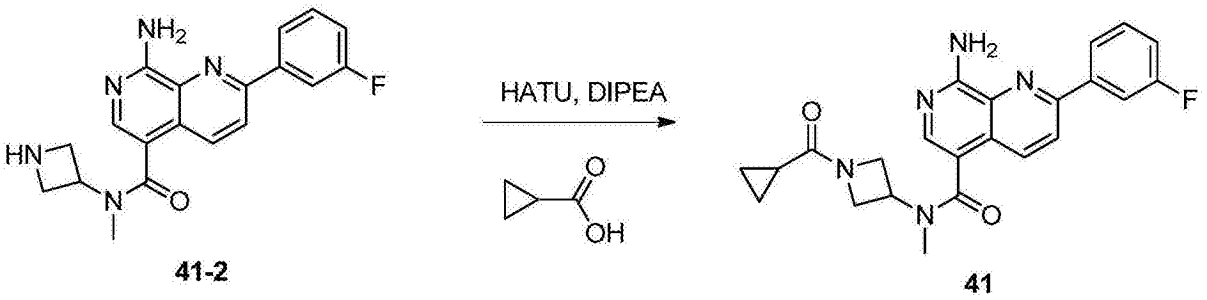
[0739] 步骤2:制备化合物41-2:

[0740] 将3-[[8-氨基-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-羰基]氨基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯41-1(150mg,0.33mmol)用1:1的三氟乙酸(0.5mL,6.64mmol)和二氯甲烷(0.5mL)处理并在室温搅拌1小时。将反应混合物浓缩至干并用饱和$NaHCO_3$洗涤。水层用EtOAc萃取两

次，有机层用盐水洗涤，干燥并浓缩，得到粗制的产物41-2。LC/MS(ESI+)：m/z 352.4(M+H)。

[0741] 步骤3：制备化合物41：

[0742]



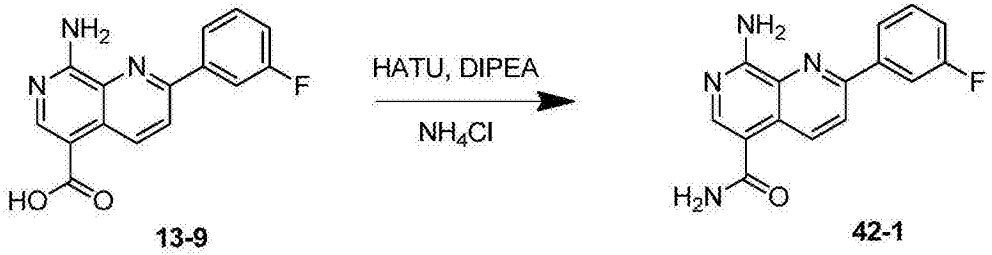
41-2 41

[0743] 将环丙烷羧酸(16mg，0.19mmol)在DMF(1mL)中的溶液用HATU(74mg，0.19mmol)和DIPEA(0.08mL，0.47mmol)处理。将该反应混合物在室温搅拌15分钟，加入8-氨基-N-(氮杂环丁烷-3-基)-2-(3-氟苯基)-N-甲基-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺41-2(55mg，0.1565mmol)，继续搅拌10分钟直至将该反应进行完全。将该反应混合物用EtOAc稀释，用10％柠檬酸洗涤，然后用饱和盐水洗涤。将有机层干燥并浓缩。粗品用反相HPLC纯化，得到纯的产物41。LC/MS(ESI+)：m/z 420.4(M+H)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO)δ9.05-8.96(d，J＝9.0Hz，1H)，8.96-8.90(d，J＝6.9Hz，1H)，8.47-8.37(m，2H)，8.37-8.30(s，1H)，8.29-8.17(d，J＝8.2Hz，1H)，7.92-7.64(s，2H)，7.63-7.49(td，J＝8.0，6.2Hz，1H)，7.41-7.24(td，J＝8.5，2.6Hz，1H)，4.88-4.66(m，1H)，4.66-4.46(t，J＝8.3Hz，1H)，4.29-4.21(m，1H)，4.20-4.09(t，J＝8.9Hz，1H)，4.01-3.80(dd，J＝9.9，5.5Hz，1H)，2.17-2.01(s，3H)，1.66-1.40(m，1H)，0.79-0.61(dd，J＝8.2，5.0Hz，4H)。

[0744] 实施例42

[0745] 2-(3-氟苯基)-5-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,7-二氮杂萘-8-胺

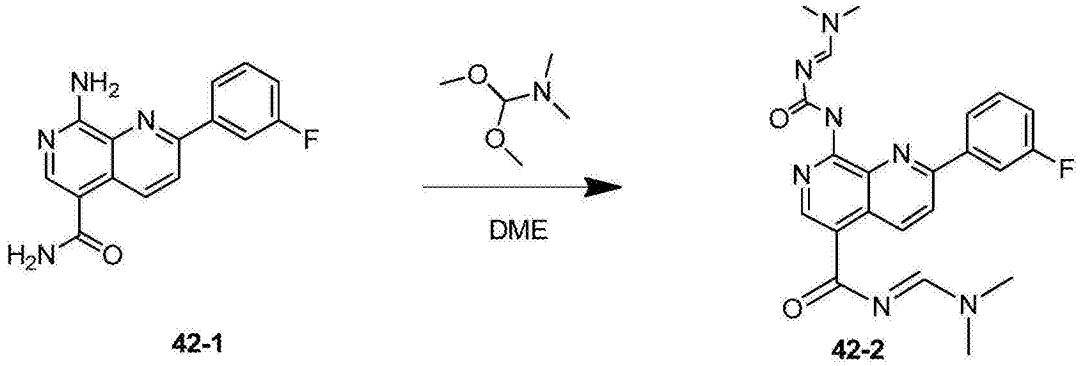
[0746]



13-9 42-1

[0747] 步骤1：制备化合物42-1：

[0748] 将8-氨基-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸13-9(100mg，0.3530mmol)在DMF(1mL)中的溶液用DIPEA(0.31mL，1.77mmol)、接着用HATU(277mg，0.71mmol)处理，在室温搅拌15分钟，加入氯化铵(76mg，1.412mmol)并在室温搅拌2小时直至将该反应进行完全。将该反应混合物用EtOAc稀释，用10％柠檬酸洗涤，然后用饱和盐水洗涤。将有机层干燥并浓缩。粗品用反相HPLC纯化，得到纯的产物42-1。LC/MS(ESI+)：m/z 283.3(M+H)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO)δ9.16-9.02(d，J＝9.0Hz，1H)，8.43-8.37(d，J＝9.1Hz，2H)，8.37-8.28(s，1H)，8.27-8.16(dt，J＝7.8，1.1Hz，1H)，7.86-7.62(m，2H)，7.64-7.51(td，J＝8.0，6.1Hz，1H)，7.39-7.25(td，J＝8.5，2.6Hz，1H)。

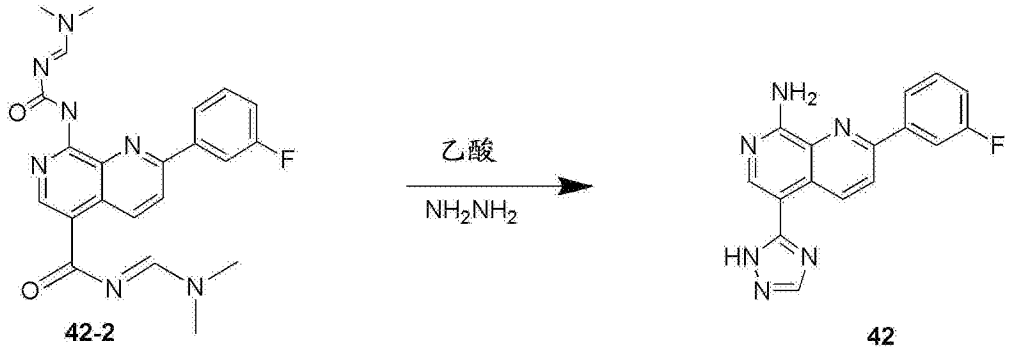
[0749] 

42-1 42-2

[0750] 步骤2:制备化合物42-2:

[0751] 将8-氨基-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺42-1(440mg,0.0015mol)在DME(6.0mL)中的溶液用1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(2mL,0.02mol)处理并在65℃加热30分钟。冷却后,将该反应混合物浓缩并用于下一步。

[0752] LC/MS(ESI+):m/z 436.4(M+H)。

[0753] 

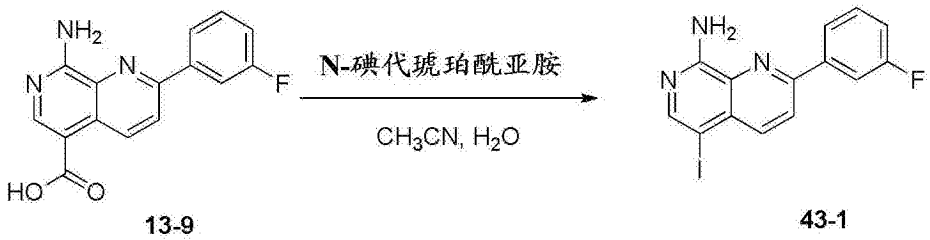
42-2 42

[0754] 步骤3:制备化合物42:

[0755] 将(E)-N-((二甲基氨基)亚甲基)-8-((E)-3-((二甲基氨基)亚甲基)脲基)-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺42-2(150mg,0.4446mmol)悬浮于乙酸(1.0mL,18mmol)中,加入肼一盐酸盐(63mg,0.8892mmol)并将所述混合物加热至75℃持续1小时。将该反应混合物冷却至室温并浓缩。粗品用反相HPLC纯化,得到纯的三唑产物42。LC/MS(ESI+):m/z 307.3(M+H)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.50-9.41(d,J=8.9Hz,1H),8.58-8.52(s,1H),8.47-8.42(m,2H),8.42-8.36(dt,J=10.9,2.1Hz,1H),8.28-8.21(m,1H),7.64-7.56(td,J=8.0,6.1Hz,1H),7.56-7.47(s,2H),7.38-7.27(td,J=8.4,2.7Hz,1H)。

[0756] 实施例43

[0757] 2-(3-氟苯基)-5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-咪唑-4-基)-1,7-二氮杂萘-8-胺

[0758] 

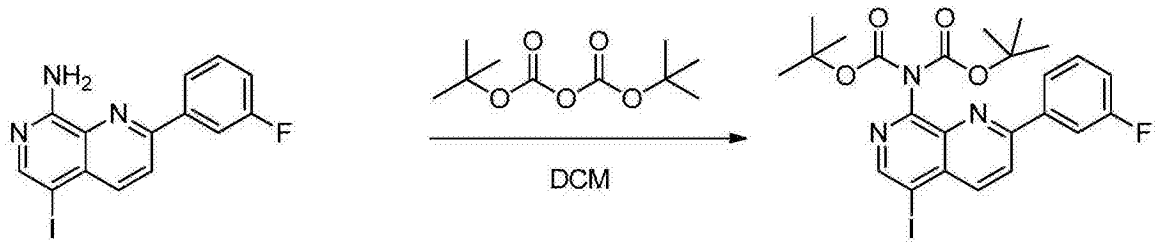
13-9 43-1

[0759] 步骤1:制备化合物43-1:

[0760] 在60℃,将8-氨基-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸13-9(300mg,1.059mmol)和碘苯二乙酸盐(174mg,0.53mmol)悬浮于乙腈(1mL)和水(0.5mL)中。将混悬液搅拌10分

钟，加入N-碘代琥珀酰亚胺(294.7mg，1.27mmol)，该反应混合物变成棕色并逐渐溶解，继续在60℃搅拌30分钟。该反应完成后，将溶剂蒸发。将粗制材料用FCC纯化(使用50％EtOAc/己烷)，得到140mg的纯的产物43-1，其为黄色固体(37％产率)。LC/MS(ESI+)：m/z365.1(M+H)。

[0761]

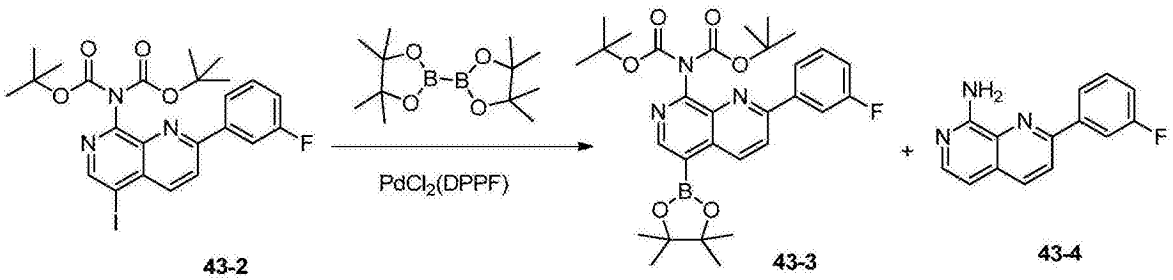


43-1 43-2

[0762] 步骤2：制备化合物43-2：

[0763] 向7-(3-氟苯基)-4-碘-异喹啉-1-胺43-1(500mg，1.373mmol)在DCM(5mL)中的溶液中滴加DIPEA(0.48mL，2.75mmol)。添加完成后，加入叔丁氧基羰基碳酸叔丁酯(899mg，4.12mmol)，然后加入DMAP(169mg，1.37mmol)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将该反应混合物浓缩并用FCC纯化(使用25％EtOAc/己烷)，得到350mg的纯的产物43-2，其为黄色固体(45％产率)。LC/MS(ESI+)：m/z 566.4(M+H)。

[0764]

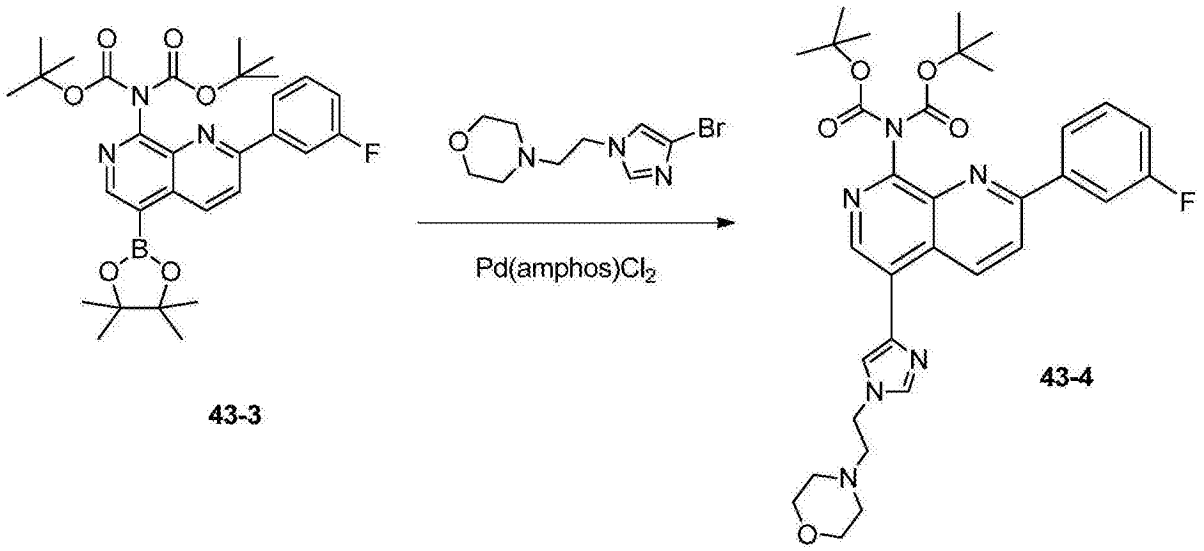


43-2 43-3 43-4

[0765] 步骤3：制备化合物43-3：

[0766] 在氮气下，向N-叔丁氧基羰基-N-[2-(3-氟苯基)-5-碘-1,7-二氮杂萘-8-基]氨基甲酸叔丁酯43-2(260mg，0.4599mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(175mg，0.69mmol)和乙酸钾(140mg，1.38mmol)在二噁烷(1mL)中的混合物中加入$PdCl_2$(DPPF)(34mg，0.05mmol)。将所述混合物用N_2脱气2分钟，密封并加热至90℃持续2小时。LCMS指示了1:1的所需产物43-3和去碘产物43-4的混合物。将该反应混合物通过硅藻土薄层过滤、浓缩并用isco纯化(使用20％的EtOAc/己烷)，得到所述产物43-3，其为浅棕色固体。LC/MS(ESI+)：m/z566.4(M+H)。LC/MS(ESI+)：m/z 240.2(M+H)。去碘产物43-4：^1H NMR(400MHz，DMSO)δ8.39-8.29(m，2H)，8.27-8.22(m，1H)，8.23-8.18(m，1H)，7.88-7.84(d，J＝5.7Hz，1H)，7.64-7.50(td，J＝8.0，6.1Hz，1H)，7.39-7.23(tdd，J＝8.5，2.7，0.8Hz，1H)，7.20-7.05(s，2H)，6.99-6.85(d，J＝5.6Hz，1H)。

[0767]

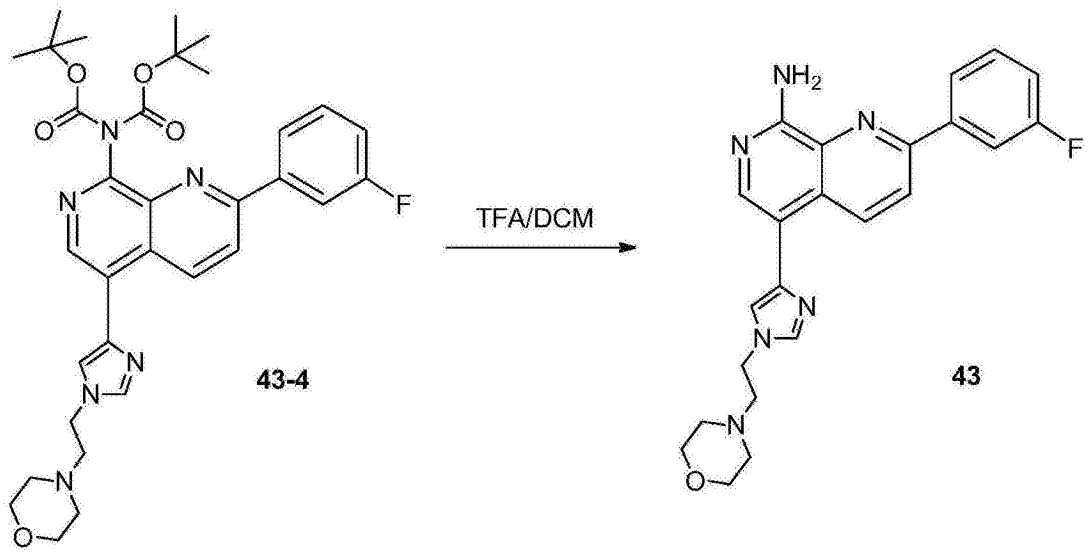


43-3 43-4

[0768] 步骤4:制备化合物43-4:

[0769] 将N-叔丁氧基羰基-N-[2-(3-氟苯基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1,7-二氮杂萘-8-基]氨基甲酸叔丁酯43-3(130mg,0.2299mmol)在DME(1mL)中的溶液用4-[2-(4-溴咪唑-1-基)乙基]吗啉(120mg,0.4599mmol)、二(对-二甲基氨基苯基二叔丁基膦)二氯化钯(II)(16mg,0.023mmol)和1M碳酸钾溶液(0.69mL,0.69mmol)处理。将该反应小瓶用氮气吹扫并在100℃搅拌2小时。LCMS显示100%转化成所需产物。粗品通过硅藻土薄层过滤并将滤液用水洗涤并用EtOAc萃取,将所述有机层浓缩并用FCC纯化(使用10%MeOH/DCM),得到纯的产物43-4(77%产率)。LC/MS(ESI+):m/z 619.7(M+H)。

[0770]



43-4 43

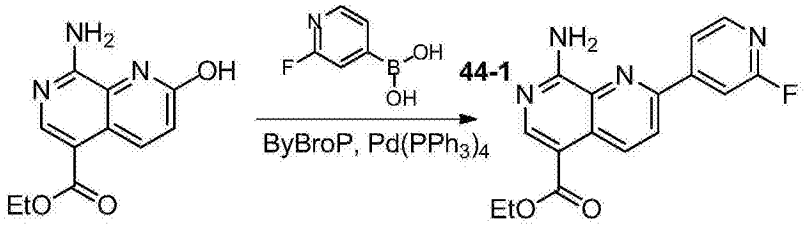
[0771] 步骤5:制备化合物43:

[0772] 在室温,将N-叔丁氧基羰基-N-[2-(3-氟苯基)-5-[1-(2-吗啉代乙基)咪唑-4-基]-1,7-二氮杂萘-8-基]氨基甲酸叔丁酯43-4(110mg,0.18mmol)用三氟乙酸(1mL,12.9mmol)和DCM(1mL)处理1小时直至将该反应进行完全。将反应混合物浓缩至干并用饱和$NaHCO_3$洗涤。将水层用EtOAc萃取两次并将有机层用盐水洗涤,干燥并浓缩。将粗制的产物用反相HPLC纯化,得到纯的产物,其为白色固体43(27%产率)。

[0773] LC/MS(ESI+):m/z 419.5(M+H)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.21-9.06(m,1H),8.43-8.30(m,2H),8.30-8.17(dt,J=7.9,1.1Hz,1H),8.16-8.01(s,1H),7.91-7.73(m,1H),7.67-7.47(m,2H),7.39-7.25(m,1H),7.23-7.07(s,2H),4.27-4.03(t,J=6.4Hz,2H),3.71-3.46(m,4H),2.78-2.63(t,J=6.4Hz,2H),2.48-2.43(m,4H)。

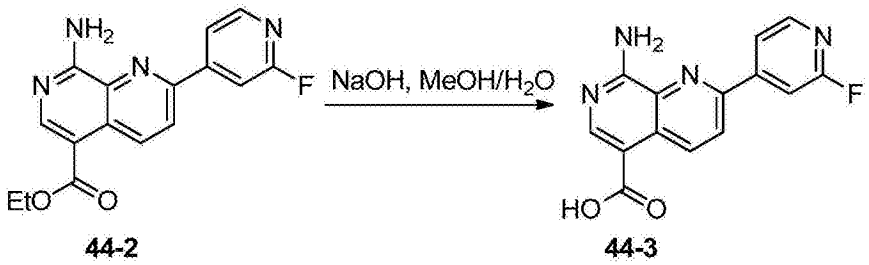
[0774] 实施例44

[0775] 8-氨基-N-(1-(环丙烷羰基)氮杂环丁烷-3-基)-2-(2-氟吡啶-4-基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酰胺

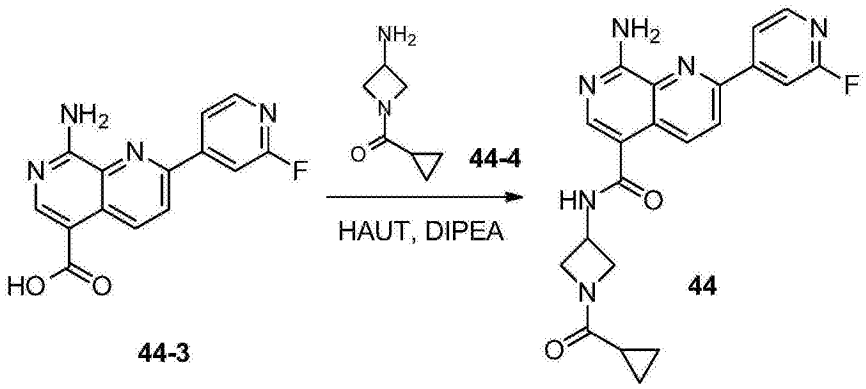
[0776] 

[0777] 步骤1:制备化合物44-2:

[0778] 向D(150mg,0.65mmol)在二噁烷(20mL)中的溶液中加入TEA(300mg,3.0mol)和PyBroP(400mg,1.0mmol)。将所述混合物在室温搅拌1h后,加入Pd(PPh$_3$)$_4$(80mg,0.07mmol)、硼酸44-1(180mg,1.3mmol)、K_2CO_3(200mg,1.3mmol)和H_2O(5mL)。将所述混合物在90℃、N_2下搅拌3h后,将其用EtOAc(50mL×2)萃取,用饱和NaCl(50mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥并浓缩,得到粗制的产物,其为棕色固体。该固体用EtOH(10mL)洗涤,得到的黄色固体为产物:8-氨基-2-(2-氟吡啶-4-基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯44-2(100mg,产率50%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.27(d,J=9.2Hz,1H),8.67(s,1H),8.56(d,J=9.2Hz,1H),8.43(br,1H),8.38(m,3H),8.13(br,1H),4.30(q,2H),1.32(t,3H)。

[0779] 

[0780] 步骤2:制备化合物44-3:向44-2(100mg,0.3mmol)在MeOH/H_2O混合物(30mL/10mL)中的溶液中加入NaOH(120mg,3.0mol)。将所述混合物在室温搅拌过夜,用HCl(水溶液)调节pH至5-6。将其用EtOAc(50mL×2)萃取,用饱和NaCl(50mL)洗涤并浓缩,得到所述产物,其为黄色固体(60mg,60%)。

[0781] 

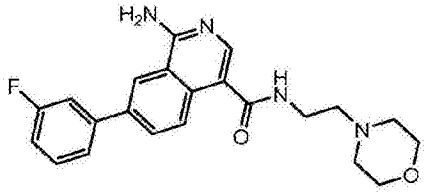
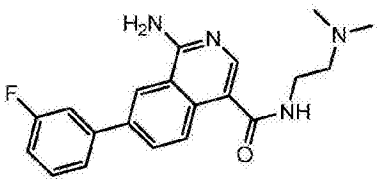
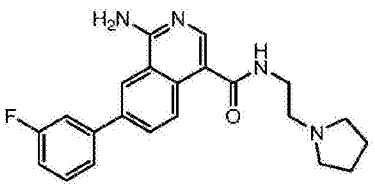
[0782] 步骤3:制备化合物44:向44-3(60mg,0.2mmol)、44-4(60mg,0.4mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入HATU(100mg,0.3mmol)和DIPEA(130mg,1.0mmol)。将所述混合物在室温搅拌3h后,加入水(30mL)并将其用EtOAc(50mL×2)萃取,用饱和NaCl(50mL)洗涤、浓缩并用制备型HPLC纯化,得到所述产物,其为黄色固体(10mg,10%)。LCMS:(0-60,AB,2分钟),0.942分钟,MS=407.0(M+1);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ:9.03(d,J=10.2Hz,1H),8.95(d,J=6.8Hz,1H),8.59(d,J=8.8Hz,1H),8.39-8.33(m,5H),4.78-4.73(m,1H),4.57-4.53(m,1H),4.21-4.11(m,2H),3.89-3.84(m,1H),1.55-1.50(m,1H),0.70-0.67(m,4H)。

[0783] 下表总结了实施例45-156的化合物的制备方法以及所测定的数据:

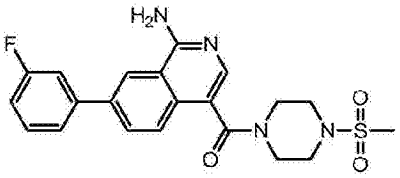
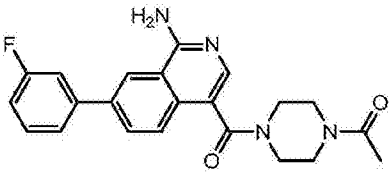
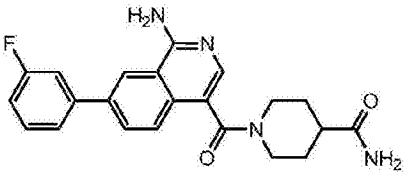
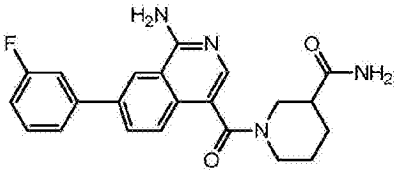
[0784]

结构	IUPAC 名称	编号/产率/一般方法	LCMS R_T(min)/M+H$^+$/方法	^{1}H NMR(ppm)

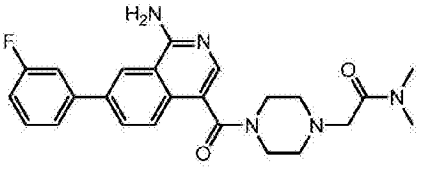
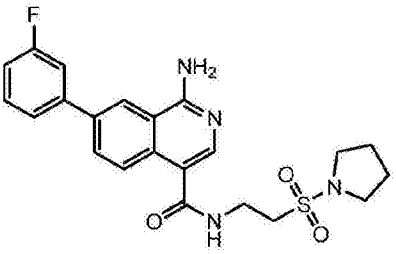
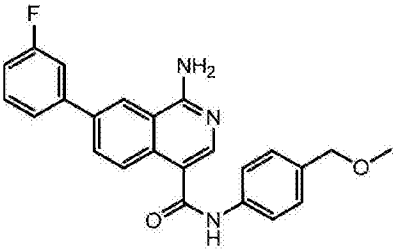
[0785]

	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-(2-吗啉代乙基)异喹啉-4-甲酰胺	45 13.1 % A	0.959 395.0 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.58(d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.45(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.21(t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 – 8.04(m, 2H), 7.76 – 7.72(m, 2H), 7.56 – 7.51(m, 2H), 7.37(s, 1H), 7.23 – 7.19(m, 3H), 3.59(t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.39 – 3.38(m, 2H), 2.51 – 2.44(m, 6H).
	1-氨基-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-甲酰胺	46 24.2 % A	0.956 352.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.64(s, 1H), 8.54 – 8.45(m, 1H), 8.27(s, 1H), 8.06(s, 3H), 8.09 – 8.06(m, 2H), 7.80 – 7.75(m, 2H), 7.37(s, 1H), 7.58 – 7.51(m, 2H), 7.43(s, 1H), 7.25 – 7.21(m, 1H), 3.77 – 3.73(m, 2H), 3.39 – 3.32(m, 2H), 2.24(s, 6H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)异喹啉-4-甲酰胺	47 39.4% A	0.953 379.1 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOD–d_4) δ 8.47 – 8.44(m, 2H), 8.18(s, 1H), 7.99(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 – 7.46(m, 3H), 7.10(t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.79(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.48-3.42(m, 6H), 2.10(s, 4H).

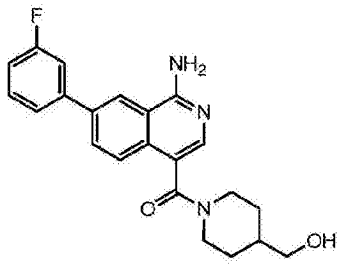
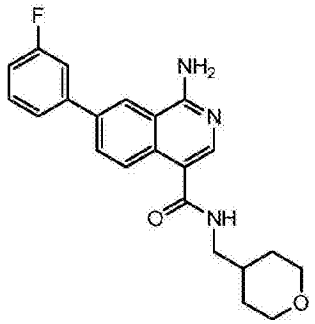
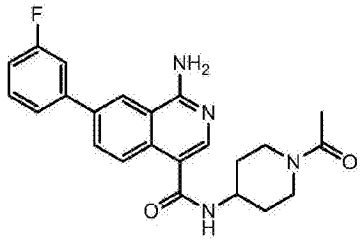
[0786]

	[1-氨基-7-(3-氟苯基)-4-异喹啉基]-(4-甲基磺酰基哌嗪-1-基)甲酮	48 49.7% A	1.063 429.0 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOD–d_4) δ 8.72(s, 1H), 8.15 – 8.13(m, 2H), 7.85(s, 1H), 7.80 – 7.74(m, 5H), 7.61 – 7.55(m, 1H), 7.26(t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.62 -3.09(m, 8H), 3.92(s, 3H), 2.02 – 1.28(m, 3H).
	1-[4-[1-氨基-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-羰基]哌嗪-1-基]乙酮	49 40.2% A	1.037 393.0 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOD–d_4) δ 8.62(s, 1H), 8.14(d, J = 8.8 Hz ,1H), 8.89 – 8.83(m, 2H), 7.66 – 7.52(m, 3H), 7.18(d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.86 – 3.65(m, 8H), 2.15(s, 1H).
	1-[1-氨基-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-羰基]哌啶-4-甲酰胺	50 53% A	1.004 393.0 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOD–d_4) δ 8.82(s, 1H), 8.32(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 – 7.84(m, 1H), 7.69 – 7.50(m, 4H), 7.17(t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.73(d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.67(s, 1H), 3.10 – 3.99(m, 2H), 2.59(t, J = 11.2 Hz, 1H), 1.98 – 1.52(m, 4H).
	1-[1-氨基-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-羰基]哌啶-3-甲酰胺	51 33.1% A	1.024 393.0 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOD–d_4) δ 8.81(s, 1H), 8.30(d, J = 8.4 Hz,1H), 7.93 – 7.88(m, 1H), 7.67

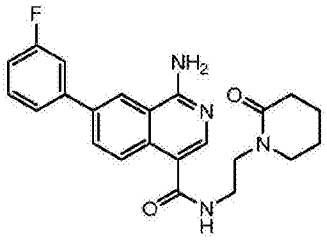
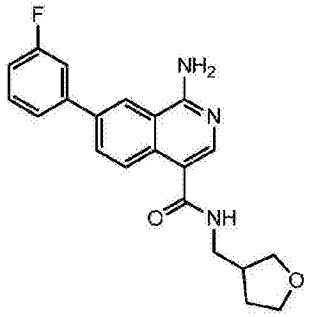
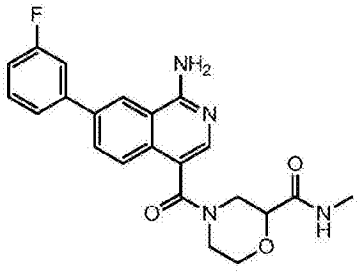
[0787]

				– 7.50(m, 4H), 7.17(t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.62 – 4.27(m, 1H), 3.60 -3.16(m, 3H), 2.26 – 2.35(m, 1H), 2.02 – 1.28(m, 4H).
	2-[4-[1-氨基-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-羰基]哌嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺	52 26.1% A	0.959 436.0 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOD–d_4) δ 8.90(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.73 – 7.58(m, 3H), 7.26(t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.44(s, 2H), 3.67(s, 8H), 3.07 – 3.04(m, 6H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-(2-吡咯烷-1-基磺酰基乙基)异喹啉-4-甲酰胺	53 27.9% A	1.130 443.0 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOD–d_4) δ 8.83(s, 1H), 8.50(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.36(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.71 – 7.56(m, 3H), 7.24(t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.914(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.48 – 3.42(m, 6H), 2.00(s, 4H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]异喹啉-4-甲酰胺	54 4% A	1.202 402.0 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOD–d_4) δ 8.54(d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.45(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 8.10-8.07(m, 1H), 7.75-7.51(m, 5H), 7.38(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18-7.14(m, 1H), 4.48(s, 2H), 3.41(s, 3H).

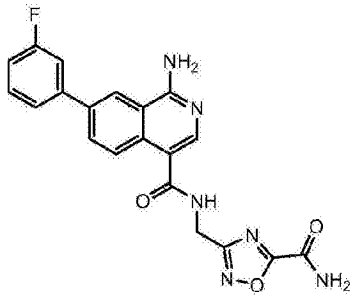
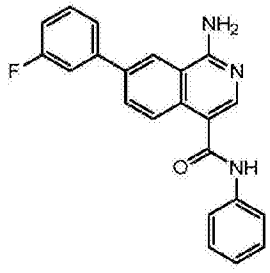
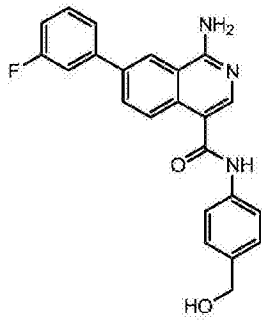
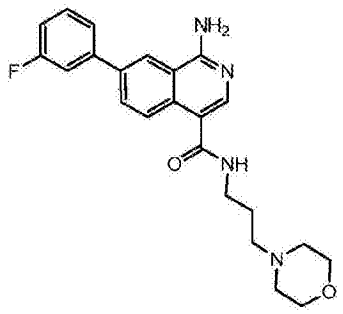
[0788]

	[1-氨基-7-(3-氟苯基)-4-异喹啉基]-[4-(羟基甲基)-1-哌啶基]甲酮	55 8% A	1.042 3380.0 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOH–d_4) δ 8.63(s, 1H), 8.14-8.07(m, 2H), 7.77-7.69(m, 4H), 7.60-7.54(m, 1H), 7.30-7.23(m, 3H), 4.49(m, 1H), 3.55-3.45(m, 4H), 3.06-2.84(m, 2H), 1.84-1.39(m, 3H), 1.23-0.98(m, 2H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-(四氢吡喃-4-基甲基)异喹啉-4-甲酰胺	56 15% A	1.093 394.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOH–d_4) δ 8.78(s, 1H), 8.41-8.33(m, 2H), 7.82(s, 1H), 7.69-7.35(m, 3H), 7.23-7.18(m, 1H), 4.00-3.96(m, 1H), 3.47-3.36(m, 4H), 1.98-1.90(m, 1H), 1.76-1.72(m, 2H), 1.45-1.34(m, 2H).
	N-(1-乙酰基-4-哌啶基)-1-氨基-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-甲酰胺	57 5% A	1.063 407.1 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOH–d_4) δ 8.53(s, 1H), 8.35(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.10(d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.98(s, 1H), 7.65-7.50(m, 3H), 7.14(m, 1H), 4.53(m, 1H), 4.21-4.16(m, 1H), 3.99(m, 1H), 3.30(m, 1H), 2.91-2.84(m, 1H), 2.12-1.93(m, 5H), 1.60-1.46(m, 2H).

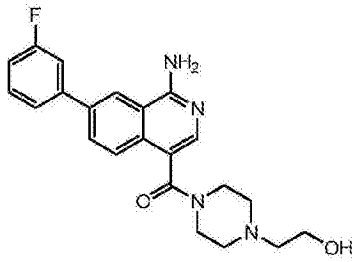
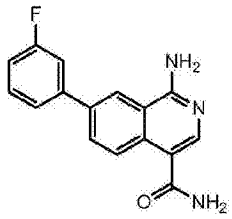
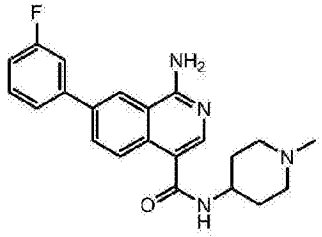
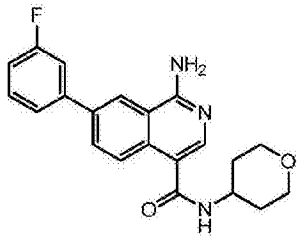
[0789]

	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-[2-(2-氧代-1-哌啶基)乙基]异喹啉-4-甲酰胺	58 9% A	1.089 407 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOH–d_4) δ 8.55(d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.39(d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.12(m, 1H), 8.10(s, 1H), 7.64-7.49(m, 3H), 7.17-7.13(m, 1H), 3.66-3.64(m, 4H), 3.49(t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.35(t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.86-1.80(m, 4H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-(四氢呋喃-3-基甲基)异喹啉-4-甲酰胺	59 15% A	1.069 366.0 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOH–d_4) δ 8.56(s, 1H), 8.35(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17-8.10(m, 2H), 7.96(bs, 1H), 7.64-7.51(m, 3H), 7.17-7.12(m, 1H), 3.95-3.62(m, 6H), 2.65-2.62(m 1H), 2.16-2.07(m, 1H), 1.80-1.72(m, 1H).
	4-[1-氨基-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-羰基]-N-甲基-吗啉-2-甲酰胺	60 12% A	1.034 409.0 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOH–d_4) δ 8.52(d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.06(m, 1H), 7.64(bs, 2H), 7.64-7.48(m, 3H), 7.16-7.11(m, 1H), 4.67-4.48(m, 1H), 4.09-3.86(m, 4H), 3.03-2.72(m, 5H).

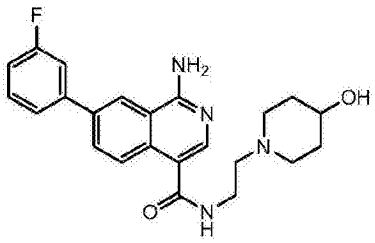
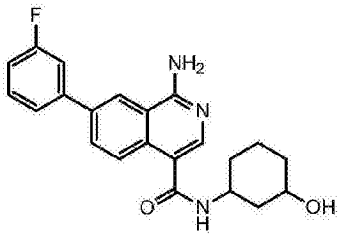
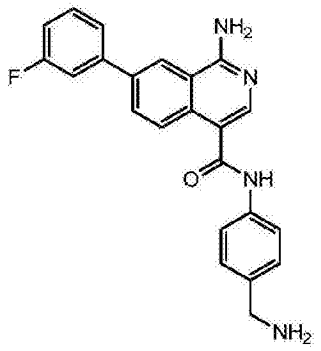
[0790]

	3-[[[1-氨基-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-羰基]氨基]甲基]-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺	61 5% A	1.039 407.0 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.99(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.77-8.10(m, 7H), 7.80-7.75(m, 2H), 7.59-7.54(m, 2H), 7.26-7.22(m, 1H), 4.68(d, J = 5.2 Hz, 2H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-苯基-异喹啉-4-甲酰胺	62 5% A	1.192 358.0 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOH–d_4) δ 8.82(s, 1H), 8.56(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.46(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.76-7.57(m, 5H), 7.45-7.40(m, 2H), 7.27-7.20(m, 2H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-[4-(羟基甲基)苯基]异喹啉-4-甲酰胺	63 3% A	1.115 388.0 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOH–d_4) δ 8.87(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44-8.24(m, 2H), 8.19(s, 1H), 7.83-7.58(m, 5H), 8.22(s, 1H), 7.33-7.28(m, 1H), 4.49(s, 2H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-(3-吗啉代丙基)异喹啉-4-甲酰胺	64 8% A	0.957 409.0 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOD–d_4) δ 8.54(d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.42(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.29(s, 2H), 8.10-8.07(m, 2H), 7.67-7.51(m, 3H), 7.18-7.14(m, H), 3.84(t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.52(t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.97-2.91(m, 6H), 2.06-1.99(m, 2H).

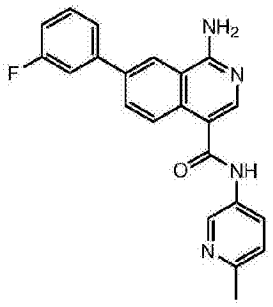
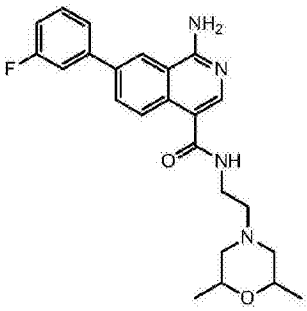
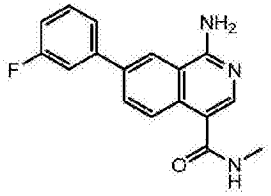
[0791]

	[1-氨基-7-(3-氟苯基)-4-异喹啉基]-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]甲酮	65 13% A	0.910 394.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOH–d_4) δ 8.54(t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.09(m, 1H), 7.83(m, 2H), 7.66-7.36(m, 3H), 7.18-7.14(m, 1H), 3.97-3.45(m, 6H), 2.77-2.05(m, 6H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-甲酰胺	66 10% A	1.010 282.0 0-60	^{1}H NMR(400 MHz, MeOH–d_4) δ 8.59-8.55(m, 2H), 8.17-8.12(m, 2H), 7.71-7.65(m, 2H), 7.59-7.53(m, 2H), 7.22-7.17(m, 1H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-(1-甲基-4-哌啶基)异喹啉-4-甲酰胺	67 7% A	0.946 379.0 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOH–d_4) δ 8.37(s, 1H), 8.36(m, 2H), 8.06-8.02(m, 2H), 7.64-7.48(m, 3H), 7.16-7.10(m, 1H), 4.22-4.16(m, 1H), 3.53(m, 2H), 3.20(m, 2H), 2.86(s, 3H), 2.30(m, 2H), 1.97-1.82(m, 2H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-四氢吡喃-4-基-异喹啉-4-甲酰胺	68 7% A	1.082 366.0 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOH–d_4) δ 8.67(s, 1H), 8.62(d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.44-8.07(m, 3H), 7.75-7.69(m, 2H), 7.62-7.56(m, 1H), 7.25-7.20(m, 1H), 4.20-4.14(m, 1H), 4.03-4.00(m, 2H), 2.00(m, 2H), 1.74-1.64(m, 2H).

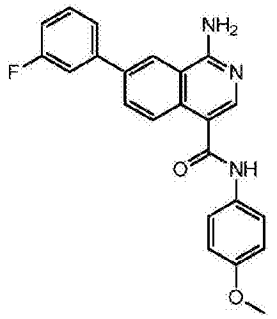
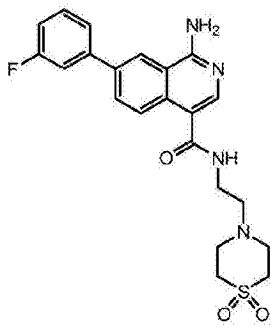
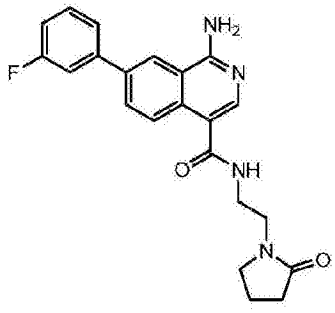
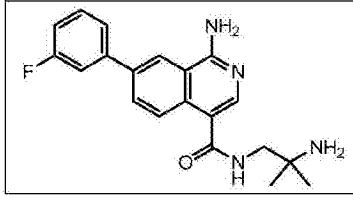
[0792]

	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-[2-(4-羟基-1-哌啶基)乙基]异喹啉-4-甲酰胺	69 10% A	0.946 409.0 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOH–d_4) δ 8.59(d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.47(d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.31(m, 1H), 8.12-8.04(m, 3H), 7.77-7.72(m, 2H), 7.57-7.51(m, 1H), 7.41(bs, 2H), 7.24-7.19(m, 1H), 4.71(m, 1H), 3.55-3.43(m, 3H), 3.00(m, 2H), 2.75(m, 2H), 1.80(m, 2H), 1.52-.145(m, 2H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-(3-羟基环己基)异喹啉-4-甲酰胺	70 14% A	1.126 380.0 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz,MeOH-d4) δ: 8.51(s, 1H), 8.36(d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.06(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.67-7.51(m, 3H), 7.18-7.13(m, 1H), 4.04-3.97(m, 1H), 3.75-3.67(m, 1H), 2.31-2.29(m, 1H), 1.99-1.86(m, 3H), 1.49-1.33(m, 4H).
	1-氨基-N-[4-(氨基甲基)苯基]-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-甲酰胺	71 15% A	0.991 370.0 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOH–d_4) δ 8.86(s, 1H), 8.65(d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.40(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.88(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73-7.52(m, 5H), 7.27-7.23(m, 1H), 4.16(s, 2H).

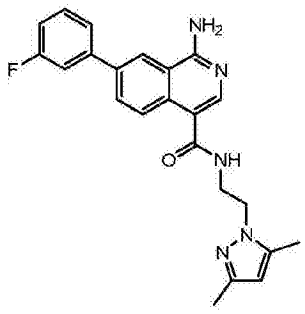
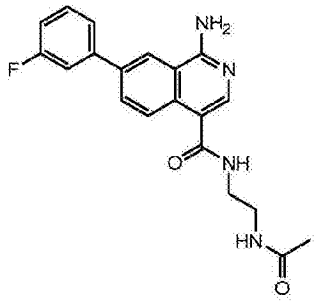
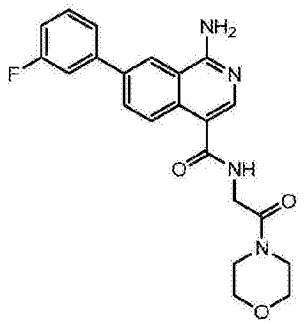
[0793]

	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-(6-甲基-3-吡啶基)异喹啉-4-甲酰胺	72 2% A	0.976 373.0 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOH–d_4) δ 9.45(s, 1H), 8.90(d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.62(d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.41(d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 7.98(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73-7.57(m, 3H), 7.27-7.23(m, 1H), 2.82(s, 3H).
	1-氨基-N-[2-(2,6-二甲基吗啉-4-基)乙基]-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-甲酰胺	73 28.6% A	1.051 423.1 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOD–d_4) δ 8.81(s, 1H), 8.55(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.34(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.68 – 7.55(m, 3H), 7.22(m, 1H), 3.99 – 3.68(m, 8H),2.82(t, 2H), 1.26(s, 6H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-甲基-异喹啉-4-甲酰胺	74 12% A	1.077 295.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.56(d, J – 1.6 Hz, 1H), 8.46(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.22(m, 1H), 8.11-8.04(m, 2H), 7.76-7.71(m, 2H), 7.57-7.51(m, 2H), 7.40(bs, 2H), 7.24-7.19(m, 2H), 2.78(d, J = 4.4 Hz, 3H).

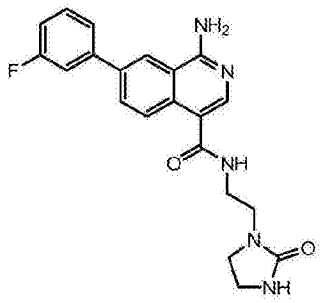
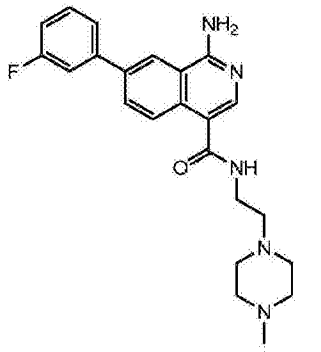
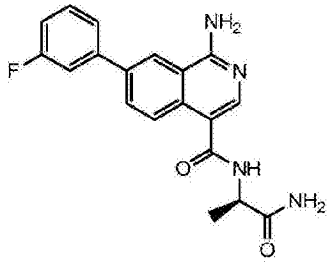
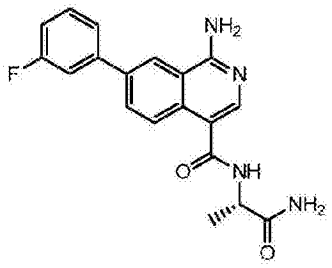
[0794]

	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-(4-甲氧基苯基)异喹啉-4-甲酰胺	75 8% A	1.090 388.0 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOH–d_4) δ 8.50(d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.40(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 8.12(s, 1H), 8.04-8.01(m, 1H), 7.67-7.60(m, 4H), 7.52-7.46(m, 1H), 7.15-7.10(m, 1H), 6.89-6.87(m, 2H), 3.73(s, 3H).
	1-氨基-N-[2-(1,1-二氧代-1,4-噻嗪-4-基)乙基]-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-甲酰胺	76 25.0% A	1.038 443.0 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOD–d_4) δ 8.82(s, 1H), 8.54(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.36 – 8.33(d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.68 – 7.54(m, 3H), 7.24 – 7.19(t, 1H), 3.81(m, 6H), 3.60 – 3.51(m, 4H), 3.43(m, 2H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-[2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基]异喹啉-4-甲酰胺	77 17.9% A	1.089 392.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO–d_6) δ 9.00(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.39(m, 2H), 7.80 – 7.78(m, 3H), 7.64 – 7.52(m, 1H), 7.37 – 7.28(m, 1H), 3.81(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.44 – 3.38(m, 6H), 2.18(t, 2H), 1.95 – 1.82(m, 2H).
	1-氨基-N-(2-氨基-2-甲基-丙基)-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-甲酰胺	78 7% A	0.984 353.1 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOD–d_4) δ 8.56(d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.48(d, J = 8.8 Hz, 1H),

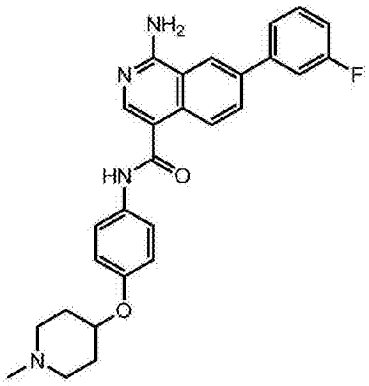
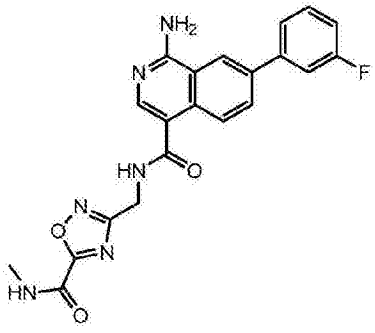
[0795]

				8.38(d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.72-7.57(m, 3H), 7.27-7.22(m, 1H), 3.64(s, 2H), 1.47(s, 6H).
	1-氨基-N-[2-(3,5-二甲基吡唑-1-基)乙基]-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-甲酰胺	79 24.9% A	1.089 392.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO–d_6) δ 9.00(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.39(m, 2H), 7.80 – 7.78(m, 3H), 7.64 – 7.52(m, 1H), 7.37 – 7.28(m, 1H), 3.81(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.44 – 3.38(m, 6H), 2.18(t, 2H), 1.95 – 1.82(m, 2H).
	N-(2-乙酰氨基乙基)-1-氨基-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-甲酰胺	80 5% A	1.059 367.1 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOD–d_4) δ 8.52(d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.38(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 8.09(d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 7.64-7.48(m, 3H), 7.16-7.11(m, 1H), 3.54-3.42(m, 4H), 1.96(s, 3H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-(2-吗啉代-2-氧代-乙基)异喹啉-4-甲酰胺	81 3.5% A	1.092 409.0 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOD–d_4) δ 8.81(s, 1H), 8.55(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.36 – 8.33(m, 1H), 7.93(s, 1H), 7.68 – 7.53(m, 3H), 7.22(m, 1H), 7.24 – 7.19(m, 1H), 4.33(s, 2H), 3.76 – 3.70(m, 4H), 3.65 – 3.59(m,

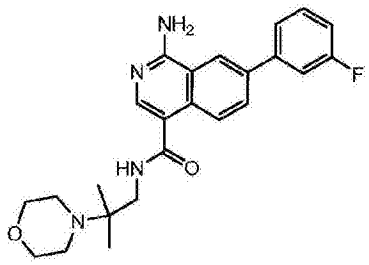
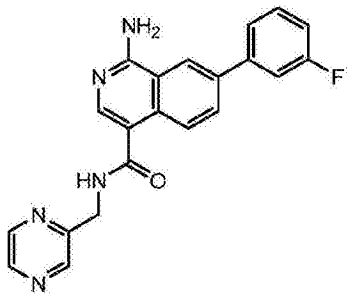
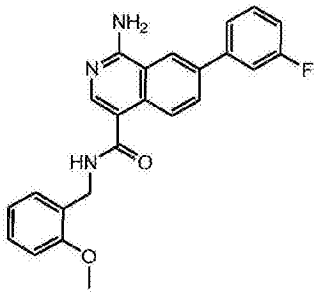
[0796]

				4H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-[2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙基]异喹啉-4-甲酰胺	82 13.4% A	1.052 394.0 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.99(s, 1H), 8.74(m, 1H), 8.39 – 8.36(m, 2H), 7.84 – 7.78(m, 3H), 7.63 – 7.57(m, 1H), 7.33 – 7.28(m, 1H), 3.48 -3.37(m, 4H), 3.27 – 3.20(m, 4H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]异喹啉-4-甲酰胺	83 6% A	0.992 408.1 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOD–d_4) δ 8.53(s, 1H), 8.42(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 8.10-8.05(m, 2H), 7.67-7.51(m, 3H), 7.19-7.14(m, 1H), 3.61(t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.93-2.74(m, 9H).
	1-氨基-N-[(1R)-2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基]-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-甲酰胺	84 2.8% A	1.049 352.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOD–d_4) δ 8.80(s, 1H), 8.46(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.34 – 8.31(m, 1H), 7.93(s, 1H), 7.68 – 7.53(m, 3H), 7.23 – 7.18(m, 1H), 4.63 – 4.58(m, 1H),1.50(m, J = 7.2 Hz, 3H).
	1-氨基-N-[(1S)-2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基]-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-甲酰胺	85 1.1% A	1.043 353.1 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOD–d_4) δ 8.80(s, 1H), 8.46(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.34 – 8.32(m, 1H), 7.94(s, 1H), 7.68 – 7.53(m, 3H),

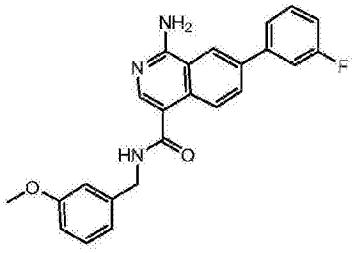
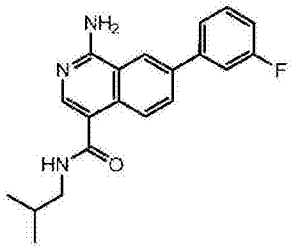
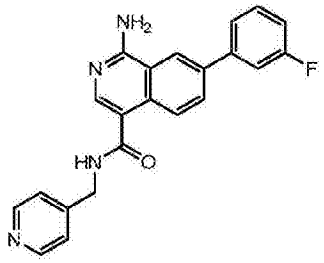
[0797]

				7.23 – 7.18(m, 1H), 4.63 – 4.58(m, 1H), 1.50(m, *J* = 7.2 Hz, 3H).
	1- 氨 基 -7-(3- 氟 苯 基)-N-[4-[(1- 甲基 -4- 哌啶基)氧基]苯基]异喹啉 -4- 甲酰胺	86 30% A	1.099 471.0 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, 甲醇-*d4*) δ: 8.85(s,1H), 8.46(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.37(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.69-7.62(m, 3H), 7.59-7.54(m, 2H), 7.22(t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.09(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.04(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.59-4.51(m, 1H), 3.63-3.60(m, 1H), 3.40-3.32(m, 2H), 3.23-3.19(m, 1H), 2.93(s, 3H), 2.41-2.38(m, 1H), 2.28-2.24(m, 1H), 2.14-2.08(m, 1H), 1.94-1.87(m, 1H).
	3-[[[1- 氨基 -7-(3- 氟 苯基)异喹啉-4-羰基]氨基]甲基]-N- 甲基 -1,2,4- 噁二唑-5- 甲酰胺	87 26% A	1.049 420.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.33(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 9.04(t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.65(s, 1H), 8.49(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.15-8.11(m, 3H), 7.79-7.73(m, 4H), 7.58-7.52(m, 1H), 7.23(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.66(d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.78(d, *J* = 4.8 Hz, 3H).

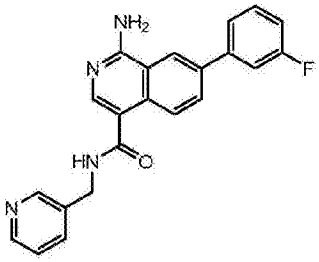
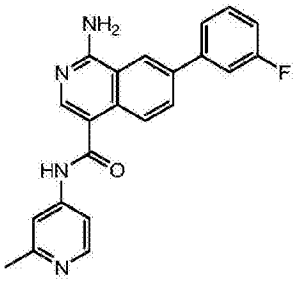
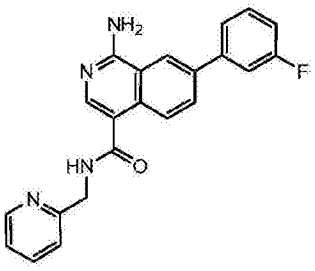
[0798]

	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-(2-甲基-2-吗啉代-丙基)异喹啉-4-甲酰胺	88 22% A	0.972 423.0 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.75(m, 1H), 9.07(t, *J*= 6.4 Hz, 1H), 9.03(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.84-7.79(m, 2H), 7.62-7.57(m, 1H), 7.33-7.28(m, 1H), 4.08-3.95(m, 4H), 3.68(d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.54(d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.23-3.20(m, 2H), 1.42(s, 6H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-(吡嗪-2-基甲基)异喹啉-4-甲酰胺	89 31% A	1.078 373.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.43(t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 9.06(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.49-8.43(m, 2H), 8.08(s, 1H), 7.83(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.65-7.59(m, 1H), 7.37-7.30(m, 1H), 4.68(d, *J* = 6.0 Hz, 2H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-[(2-甲氧基苯基)甲基]异喹啉-4-甲酰胺	90 33% A	1.252 401.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOH-d4) δ: 8.83(s, 1H), 8.42-8.35(m, 2H), 7.80(s, 1H), 7.71-7.56(m, 3H), 7.39(dd, *J* = 7.2 1.6 Hz, 1H), 7.33(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.24(m, 1H), 5.65(s, 2H), 3.93(s, 3H).

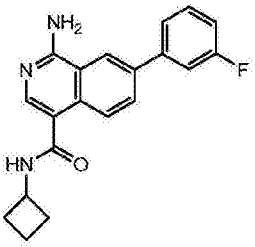
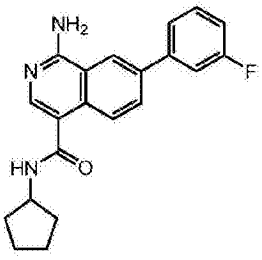
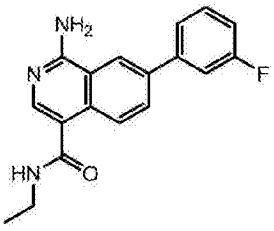
[0799]

	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-[(3-甲氧基苯基)甲基]异喹啉-4-甲酰胺	91 34% A	1.162 401.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.85(t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.62(s, 1H), 8.59(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 8.09(dd, *J* = 8.8 1.6 Hz, 1H), 7.79-7.75(m, 2H), 7.60-7.54(m, 1H), 7.44(s, 2H), 7.29-7.22(m, 2H), 6.96-6.94(m, 2H), 6.83(dd, *J* = 8.8 2.0 Hz, 1H), 4.48(d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.76(s, 3H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-异丁基-异喹啉-4-甲酰胺	92 42% A	1.229 337.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOH-d4) δ: 8.84(s, 1H), 8.76(bs, 1H), 8.43-8.37(m, 2H), 7.81(s, 1H), 7.71-7.56(m, 3H), 7.24(t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.32-3.28(m, 2H), 2.02-1.96(m, 1H), 1.05(d, *J* = 6.4 Hz, 6H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-(4-吡啶基甲基)异喹啉-4-甲酰胺	93 27% A	0.950 372.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.92(t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.60(s, 1H), 8.52-8.45(m, 3H), 8.23(s, 1H), 8.06(dd, *J* = 8.8 1.6 Hz, 1H), 7.74(t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.57-7.51(m, 1H), 7.45(s, 1H), 7.24(s, 2H), 7.22-7.21(m, 1H), 4.49(d, *J* = 5.6

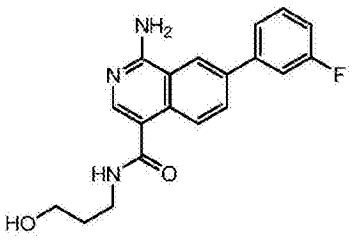
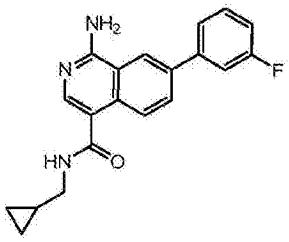
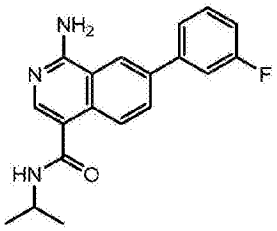
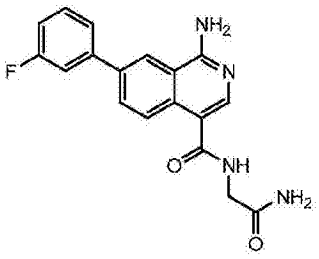
[0800]

				Hz, 2H).
	1- 氨 基 -7-(3- 氟 苯 基)-N-(3-吡啶基甲基)异喹啉-4-甲酰胺	94 18% A	0.976 372.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.53(t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 9.04(s, 1H), 8.91(s, 1H), 8.78(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.48-8.39(m, 3H), 8.13(s, 1H), 7.96-7.93(m, 1H), 7.84-7.79(m, 2H), 7.62-7.56(m, 1H), 7.34-7.30(m, 1H), 4.67(d, *J* = 6.0 Hz, 2H).
	1- 氨 基 -7-(3- 氟 苯 基)-N-(2- 甲 基 -4- 吡 啶 基)异喹啉-4-甲酰胺	95 12% A	1.119 372.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 12.1(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.63(d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.48-8.40(m, 3H), 8.21(s, 1H), 8.11(dd, *J* = 6.8 2.0 Hz, 1H), 7.85-7.80(m, 2H), 7.63-7.57(m, 1H), 7.33-7.28(m, 1H), 2.70(s, 3H).
	1- 氨 基 -7-(3- 氟 苯 基)-N-(2-吡啶基甲基)异喹啉-4-甲酰胺	96 30% A	0.977 372.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.56(t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 9.05(s, 1H), 8.73(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.46(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.42(dd, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.25(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 7.84-7.79(m, 3H), 7.69(t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.62-7.56(m,

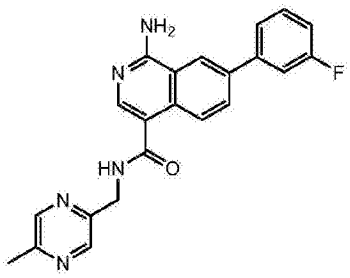
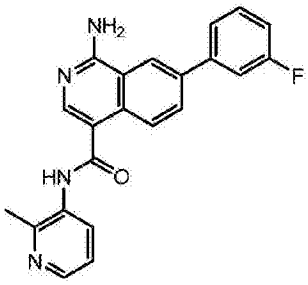
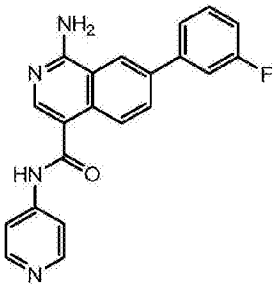
[0801]

				1H), 7.34-7.28(m, 1H), 4.77(d, *J* = 5.6 Hz, 2H).
	1-氨基-N-环丁基-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-甲酰胺	97 25% A	1.120 335.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.97(s, 1H), 8.90(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.39(s, 2H), 7.91(s, 1H), 7.81-7.77(m, 2H), 7.63-7.56(m, 1H), 7.32-7.27(m, 1H), 4.44-4.38(m, 1H), 2.26-2.23(m, 2H), 2.09-2.02(m, 2H), 1.73-1.67(m, 2H).
	1-氨基-N-环戊基-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-甲酰胺	98 35% A	1.194 349.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOH-d4) δ: 8.84(s, 1H), 8.40-8.35(m, 2H), 7.80(s, 1H), 7.71-7.56(m, 3H), 7.26-7.21(m, 1H), 4.42-4.39(m, 1H), 2.14-2.08(m, 2H), 1.84-1.77(m, 2H), 1.70-1.63(m, 4H).
	1-氨基-N-乙基-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-甲酰胺	99 9% A	1.089 310.1 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.58(s, 1H), 8.44(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.28-8.25(m, 1H), 8.06-8.04(m, 2H), 7.76-7.72(m, 2H), 7.57-7.51(m, 1H), 7.35(bs, 2H), 7.24-7.19(m, 1H), 3.27-3.26(m, 2H), 1.13(t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

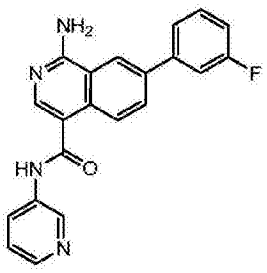
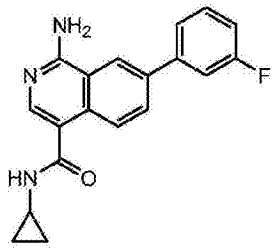
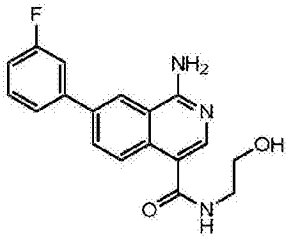
[0802]

	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-(3-羟基丙基)异喹啉-4-甲酰胺	100 15% A	1.094 339.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.02(s, 1H), 8.68(t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.40(s, 2H), 7.90(s, 1H), 7.84-7.78(m, 2H), 7.62-7.56(m, 1H), 7.31-7.27(m, 1H), 3.49(t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.36-3.31(m, 2H), 1.73-1.66(m, 2H).
	1-氨基-N-(环丙基甲基)-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-甲酰胺	101 A 20%	1.158 335.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOH-d4) δ: 8.80(s, 1H), 8.39(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.34(dd, *J* = 8.8 1.6 Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 7.67-7.52(m, 3H), 7.24-7.18(m, 1H), 3.30-3.29(m, 2H), 1.15-1.08(m, 1H), 0.60-0.55(m, 2H), 0.33-0.30(m, 2H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-异丙基-异喹啉-4-甲酰胺	102 22% A	1.087 324.0 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.96(s, 1H), 8.39(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.38(s, 2H), 7.86(s, 1H), 7.81-7.77(m, 2H), 7.62-7.56(m, 1H), 7.32-7.27(m, 1H), 4.13-4.05(m, 1H), 1.18(d, *J* = 6.4 Hz, 6H).
	1-氨基-N-(2-氨基-2-氧代-乙基)-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-甲酰胺	103 10% A	1.006 338.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO–d_6) *δ* 8.59(s, 1H), 8.45(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.42(t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.18(s, 1H).

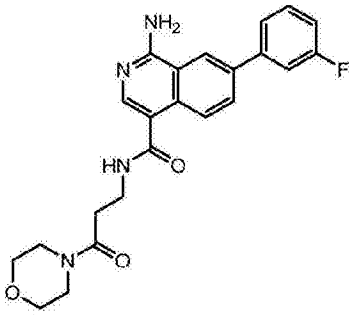
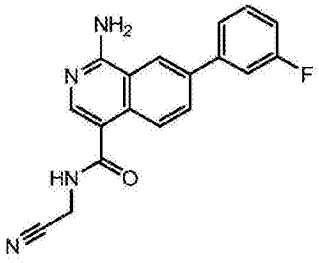
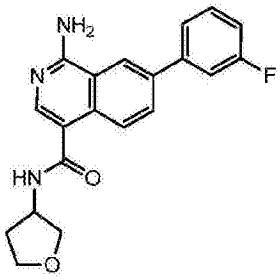
[0803]

				8.08-8.05(m, 1H), 7.76-7.71(m, 2H), 7.56-7.52(m, 3H), 7.35(bs, 1H), 7.23-7.19(m, 1H), 7.01(bs, 1H), 3.81(d, *J* = 6.0 Hz, 2H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]异喹啉-4-甲酰胺	104 15% A	1.094 387.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.06(t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.73(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.50(t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.21-8.14(m, 2H), 8.04(bs, 2H), 7.80-7.76(m, 2H), 7.61-7.56(m, 1H), 7.27(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.60(d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.51(s, 3H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-(2-甲基-3-吡啶基)异喹啉-4-甲酰胺	105 14% A	1.081 372.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOH-d4) δ: 8.91-8.89(m, 2H), 8.65(dd, *J* = 5.6 1.6 Hz, 1H), 8.60(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.42(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 8.04-8.00(m, 1H), 7.73-7.57(m, 3H), 7.28-7.23(m, 1H), 2.86(s, 3H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-(4-吡啶基)异喹啉-4-甲酰胺	106 9% A	1.034 358.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOH-d4) δ: 9.62(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.78(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.66(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.61(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.38(d, *J*

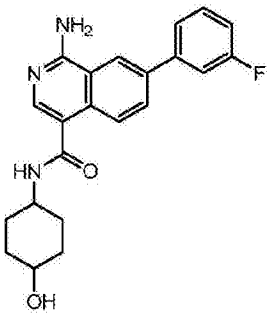
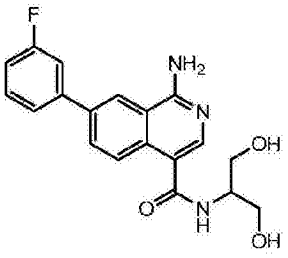
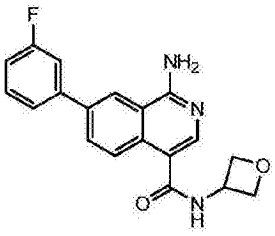
[0804]

				= 8.8 Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 8.16-7.12(m, 1H), 7.71-7.57(m, 3H), 7.23-7.21(m, 1H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-(3-吡啶基)异喹啉-4-甲酰胺	107 10% A	1.024 358.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOH-d4) δ: 8.87(s, 1H), 8.72(d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 8.59(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.40-8.35(m, 3H), 8.25(s, 1H), 7.70-7.55(m, 3H), 7.25-7.20(m, 1H).
	1-氨基-N-环丙基-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-甲酰胺	108 16% A	1.164 322.1 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.95(s, 1H), 8.68(d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.43-8.38(m, 2H), 7.86(s, 1H), 7.81-7.77(m, 2H), 7.63-7.57(m, 1H), 7.32-7.27(m, 1H), 2.90-2.84(m, 1H), 0.75-0.70(m, 2H), 0.60-0.56(m, 2H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-(2-羟基乙基)异喹啉-4-甲酰胺	109 7% A	1.021 326.1 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOH–d_4) δ 8.83(s, 1H), 8.47(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.38(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.71-7.56(m, 3H), 7.27-7.22(m, 1H), 3.80(t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.59(t, *J* = 5.6 Hz, 2H).

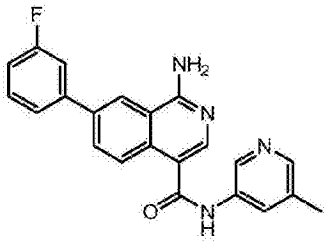
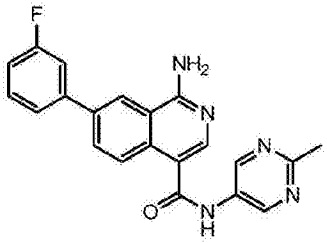
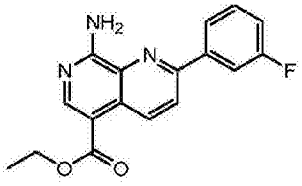
[0805]

	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-(3-吗啉代-3-氧代-丙基)异喹啉-4-甲酰胺	110 32% A	1.036 422.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.84(s,1H), 8.83(bs, 1H), 8.56(t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.41(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.30(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.78-7.74(m, 2H), 7.60-7.55(m, 1H), 7.27(t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.56-3.51(m, 10H), 2.63(t, *J* = 7.2 Hz, 1H).
	1-氨基-N-(氰基甲基)-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-甲酰胺	111 28% A	1.065 321.1 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.21(bs, 1H), 8.82(s, 1H), 8.66(bs, 1H), 8.47(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.31(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.79-7.75(m, 2H), 7.61-7.56(m, 1H), 7.30-7.25(m, 1H), 4.34(d, *J* = 5.6 Hz, 2H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-四氢呋喃-3-基-异喹啉-4-甲酰胺	112 13% A	1.046 351.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.59(s, 1H), 8.46-8.40(m, 2H), 8.11-8.04(m, 3H), 7.77-7.72(m, 2H), 7.57-7.51(m, 1H), 7.40(s, 2H), 7.24-7.19(m, 1H), 4.49-4.42(m, 1H), 3.90-3.80(m, 2H), 3.73-3.68(m, 1H), 3.61-6.57(m, 1H), 2.19-2.10(m, 1H), 1.94-1.86(m, 1H).

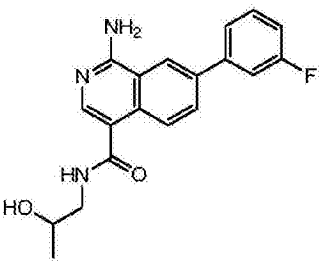
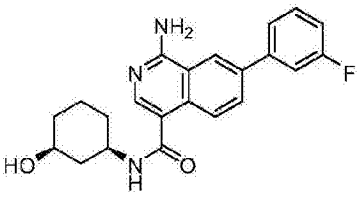
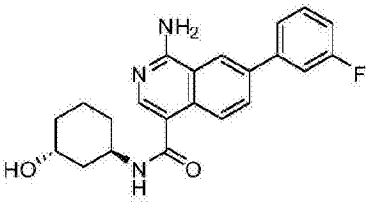
[0806]

	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-(4-羟基环己基)异喹啉-4-甲酰胺	113 17% A	1.091 354.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.70(s, 1H), 8.36(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.22-8.14(m, 2H), 8.11(s, 1H), 7.98-7.91(m, 2H), 7.78-7.73(m, 2H), 7.59-7.53(m, 1H), 7.27-7.22(m, 1H), 4.54(bs, 1H), 3.79-3.62(m, 1H), 1.89-1.83(m, 4H), 1.37-1.25(m, 4H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-[2-羟基-1-(羟基甲基)乙基]异喹啉-4-甲酰胺	114 16% A	0.951 355.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.94(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.78(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.23(s, 2H), 8.15(dd, *J* = 8.8 2.0 Hz, 1H), 7.95-7.92(m, 2H), 7.78-7.73(m, 2H), 7.57-7.51(m, 1H), 7.24-7.20(m, 1H), 4.32-4.21(m, 2H), 3.65-3.52(m, 2H), 3.34-3.31(m, 1H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)异喹啉-4-甲酰胺	115 6% A	1.113 337.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.96(d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.59(s, 1H), 8.45(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.06-8.04(m, 1H), 7.76-7.75(m, 2H), 7.56-7.51(m, 1H), 7.46(bs, 2H), 7.24 – 7.19(m, 1H), 5.05-5.00(m, 1H), 4.78(d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.58(d, *J*

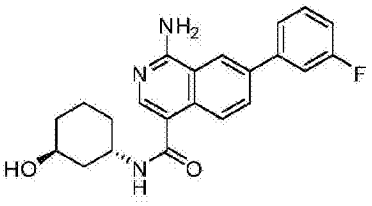
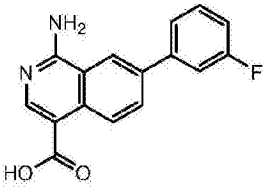
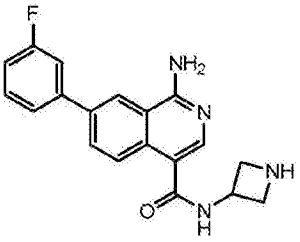
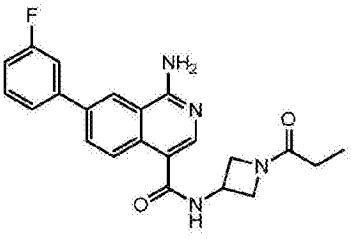
[0807]

				= 6.4 Hz, 1H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-(5-甲基-3-吡啶基)异喹啉-4-甲酰胺	116 16% A	1.105 372.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, MeOH-d4) δ: 8.72(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.47(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.11-8.07(m, 2H), 7.65(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.60(dd, *J* = 6.4 2.0 Hz, 1H), 7.58-7.49(m, 1H), 7.16-7.11(m, 1H), 2.40(s, 3H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-(2-甲基嘧啶-5-基)异喹啉-4-甲酰胺	117 9% A	1.150 373.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz,MeOH-d4) δ: 9.21(s, 2H), 8.86(s, 1H), 8.57(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.38(dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 7.69-7.54(m, 3H), 7.25-7.20(m, 1H), 2.75(s, 3H).
	8-氨基-2-(3-氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯	118	NA	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO) δ 9.29 – 9.23(d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.69 – 8.64(s, 1H), 8.52 – 8.39(m, 2H), 8.31 – 8.14(m, 2H), 8.14 – 7.96(bs, 1H), 7.64 – 7.52(m, 1H), 7.38 – 7.28(m, 1H), 4.40 – 4.28(q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.40 – 1.33(t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

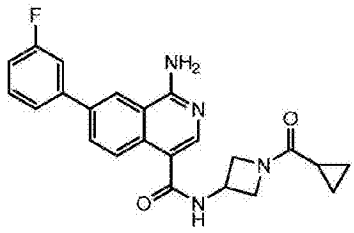
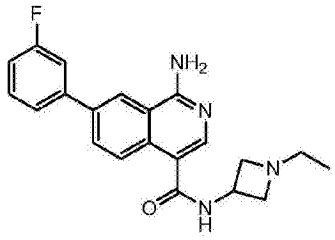
[0808]

	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-(2-羟基丙基)异喹啉-4-甲酰胺	119 25% A	1.115 339.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.00(s, 1H), 8.68(t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.45-8.37(m, 2H), 7.94(s, 1H), 7.83-7.78(m, 1H), 7.62-7.54(m, 1H), 7.32-7.27(m, 1H), 3.82-3.81(m, 1H), 3.29-3.14(m, 2H), 1.13-1.08(m, 3H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-异喹啉-4-甲酸((1R,3S)-3-羟基-环己基)-酰胺	120 14% A	1.126 380.0 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz,MeOH-d4) δ: 8.51(s, 1H), 8.36(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.06(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.67-7.51(m, 3H), 7.18-7.13(m, 1H), 4.04-3.97(m, 1H), 3.75-3.67(m, 1H), 2.31-2.29(m, 1H), 1.99-1.86(m, 3H), 1.49-1.33(m, 4H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-异喹啉-4-甲酸((1R,3R)-3-羟基-环己基)-酰胺	121 18% A	1.135 380.0 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz,MeOH-d4) δ: 8.48(s, 1H), 8.30(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.04(dd, *J* = 8.8 2.0 Hz, 1H), 7.96(bs, 1H), 7.64-7.47(m, 3H), 7.15-7.10(m, 1H), 4.39-4.34(m, 1H), 4.13(bs, 1H), 2.00-1.97(m, 2H), 1.87-1.81(m, 1H), 1.72-1.43(m, 5H).

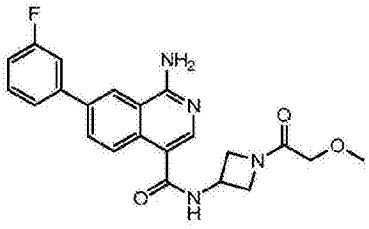
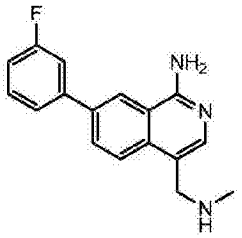
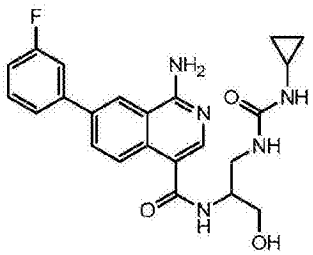
[0809]

	1-氨基-7-(3-氟苯基)-异喹啉-4-甲酸((1S,3S)-3-羟基-环己基)-酰胺	122 24% A	1.141 379.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz,MeOH-d4) δ: 8.50(s, 1H), 8.33(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.06(dd, *J* = 8.8 2.0 Hz, 1H), 7.99(s, 1H), 7.66-7.50(m, 3H), 7.17-7.13(m, 1H), 4.43-4.38(m, 1H), 4.15(bs, 1H), 2.04-2.01(m, 2H), 1.90-1.84(m, 1H), 1.76-1.51(m, 5H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-甲酸	123 23% A	1.034 283.2 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz,MeOH-d4) δ: 9.25(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.80(s, 1H), 8.37-8.34(m, 2H), 7.69-7.53(m, 3H), 7.22-7.18(m, 1H).
	1-氨基-N-(氮杂环丁烷-3-基)-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-甲酰胺	124 16% E	0.959 337.1 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.92(d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.60(s, 1H), 8.49(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.22-8.17(m, 3H), 8.07(dd, *J* = 8.8 1.6 Hz, 1H), 7.76-7.72(m, 2H), 7.57-7.52(m, 3H), 7.25-7.20(m, 1H), 4.83-4.77(m, 1H), 4.07-4.02(m, 2H), 43.97-3.93(m, 2H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-(1-丙酰基氮杂环丁烷-3-基)异喹啉-4-甲酰胺	125 10% G	1.090 392.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.55(s, 1H), 8.42(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.10(dd, *J* = 8.8 1.6 Hz, 1H), 8.06(s, 1H),

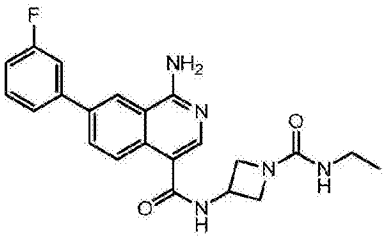
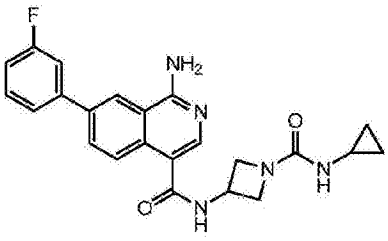
[0810]

				7.65-7.49(m, 3H), 7.17-7.12(m, 1H), 4.84-4.80(m, 1H), 4.59(t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.37(t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.23-4.19(m, 1H), 4.03-3.99(m, 1H), 2.22-2.17(m, 2H), 1.11(t, *J* = 7.8 Hz, 3H).
	1-氨基-N-[1-(环丙烷羰基)氮杂环丁烷-3-基]-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-甲酰胺	126 9% G	1.104 404.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz,MeOH-d4) δ: 8.59(s, 1H), 8.45(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.18-8.09(m, 2H), 8.06(s, 1H), 7.68-7.52(m, 3H), 7.20-7.15(m, 1H), 4.86-4.84(m, 1H), 4.76(t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.43-4.35(m, 2H), 4.07-4.03(m, 1H), 1.67-1.61(m, 1H), 0.90-0.85(m, 4H).
	1-氨基-N-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-甲酰胺	127 9% E	0.968 365.0. 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz,MeOH-d4) δ: 8.50-8.48(m, 2H), 8.34(bs, 1H), 8.14(s, 1H), 8.04(dd, *J* = 8.8 1.6 Hz, 1H), 7.63-7.48(m, 3H), 7.16-7.11(m, 1H), 4.81-4.77(m, 1H), 4.48-4.43(m, 2H), 4.31-4.26(m, 2H), 3.35-3.33(m, 2H), 1.24(t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

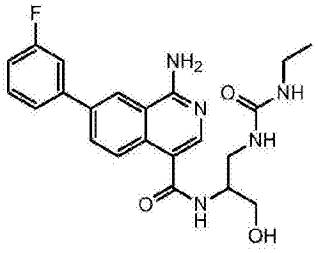
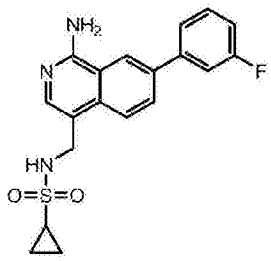
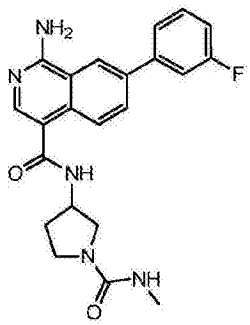
[0811]

	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-[1-(2-甲氧基乙酰基)氮杂环丁烷-3-基]异喹啉-4-甲酰胺	128 8% G	1.078 409.0 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz,MeOH-d4) δ: 8.57(s, 1H), 8.45(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.14-8.11(m, 2H), 7.68-7.52(m, 3H), 7.18-7.17(m, 1H), 4.85-4.83(m, 1H), 4.73-4.69(m, 1H), 4.48-4.44(m, 1H), 4.34-4.30(m, 1H), 4.11-4.06(m, 1H), 4.05(s, 2H) 3.42(s, 3H).
	7-(3-氟苯基)-4-(甲基氨基甲基)异喹啉-1-胺	129 9% D	0.934 282.1 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz,MeOH-d4) δ: 8.88(s, 1H), 8.44(dd, *J* = 8.8 1.6 Hz, 1H), 8.30(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.71-7.56(m, 3H), 7.26-7.21(m, 1H), 4.59(s, 2H), 2.85(s, 3H).
	1-氨基-N-[1-[(环丙基氨基甲酰基氨基)甲基]-2-羟基-乙基]-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-甲酰胺	130 18% F	1.053 438.0 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.96(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.79(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.22(s, 2H), 8.17(dd, *J* = 8.8 1.6 Hz, 1H), 7.93(bs, 2H), 7.79-7.75(m, 2H), 7.59-7.53(m, 1H), 7.26-7.22(m, 1H), 6.37(s, 1H), 6.22(bs, 1H), 4.27-4.16(m, 2H), 3.30-3.17(m, 4H), 2.42-2.40(m, 1H), 0.57-0.59(m, 2H), 0.34(m, 2H).

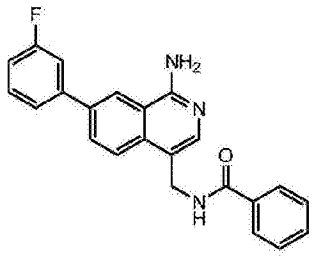
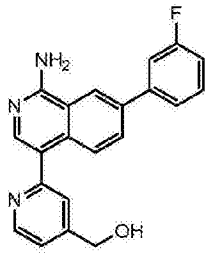
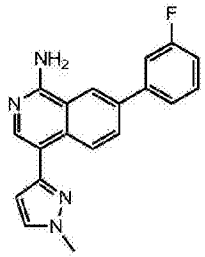
[0812]

	1-氨基-N-[1-(乙基氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-基]-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-甲酰胺	131 14% F	1.098 407.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.28(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.62(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.11(dd, *J* = 8.8 1.6 Hz, 1H), 7.78-7.73(m, 2H), 7.62-7.52(m, 3H), 7.25-7.20(m, 1H), 5.96-5.87(m, 2H), 4.36-4.30(m, 2H), 4.04(t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.37-3.33(m, 1H), 3.23-3.17(m, 1H), 3.01-2.97(m, 2H), 0.95(t, *J* = 7.2 Hz, 3H).
	1-氨基-N-[1-(环丙基氨基甲酰基)氮杂环丁烷-3-基]-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-甲酰胺	132 18% F	1.112 420.0 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.30(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.64(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.14(dd, *J* = 8.8 1.6 Hz, 1H), 7.65(bs, 2H), 7.60-7.55(m, 1H), 7.27-7.23(m, 1H), 6.28(s, 1H), 5.92-5.90(m, 1H), 4.41-4.32(m, 2H), 4.09(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.42-3.37(m, 1H), 3.26-3.20(m, 1H), 2.42-2.39(m, 1H), 0.56-0.48(m, 2H), 0.345-0.336(m, 2H).

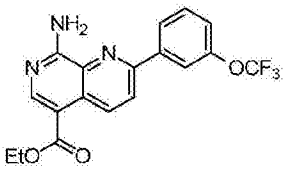
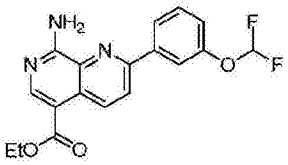
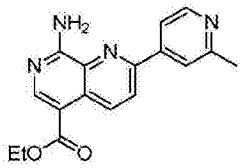
[0813]

	1-氨基-N-[1-[(乙基氨基甲酰基氨基)甲基]-2-羟基-乙基]-7-(3-氟苯基)异喹啉-4-甲酰胺	133 20% F	1.025 425.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.95(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.79(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.20(bs, 2H), 8.16(dd, *J* = 9.2 2.0 Hz, 1H), 7.92(bs, 2H), 7.78-7.74(m, 2H), 7.58-7.52(m, 1H), 7.25-7.20(m, 1H), 6.18(bs, 1H), 6.05(t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.27-4.15(m, 2H), 3.31-3.13(m, 4H), 3.03-2.97(m, 2H), 0.97(t, *J* = 6.8 Hz, 3H).
	N-[[1-氨基-7-(3-氟苯基)-4-异喹啉基]甲基]环丙烷磺酰胺	134 13% D	1.237 371.9 0-60AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.37(bs, 1H), 9.00(s, 1H), 8.48-8.44(m, 1H), 8.21(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.85-7.80(m, 2H), 7.69-7.67(m, 2H), 7.60-7.57(m, 1H), 7.32-7.28(m, 1H), 4.44(d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.70-2.61(m, 1H), 0.96-0.95(m, 4H).
	1-氨基-7-(3-氟苯基)-N-[1-(甲基氨基甲酰基)吡咯烷-3-基]异喹啉-4-甲酰胺	135 10% F	0.961 407.8 10-80AB	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.04(s, 1H), 8.92(d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.41-8.36(m, 2H), 7.92(s, 1H), 7.83-7.78(m, 2H), 7.60-7.55(m, 1H), 7.31-7.26(m, 1H), 4.45-4.41(m, 1H),

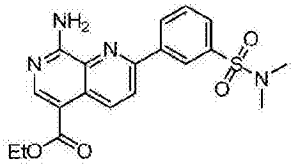
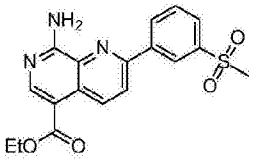
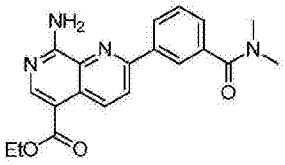
[0814]

				3.55-3.51(m, 1H), 3.38-3.21(m, 3H), 2.54(s, 3H), 2.13-2.09(m, 1H), 1.98-1.96(m, 1H).
	N-[[1-氨基-7-(3-氟苯基)-4-异喹啉基]甲基]苯甲酰胺	136 10% D	1.288 371.9 0-60AB 2分钟	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.85(t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.64, (s, 1H), 8.12-8.06(m, 3H), 7.85-7.82(m, 2H), 7.79-7.72(m, 3H), 7.56-7.39(m, 6H), 7.23-7.18(m, 1H), 4.68(d, *J* = 5.6 Hz, 2H).
	[2-[1-氨基-7-(3-氟苯基)-4-异喹啉基]-4-吡啶基]甲醇	137 17% H	1.153 345.8 0-60AB 2分钟	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.18(s, 1H), 8.84(d, *J=5.6*, 1H), 8.39(dd, *J=8.8 2.0 Hz*, 1H), 8.08(d, *J=8.8 Hz*, 1H), 8.02(s, 1H), 7.90–7.83(m, 3H), 7.77(d, *J=5.2 Hz*, 1H), 7.62–7.58(m, 1H), 7.34–7.29(m, 1H), 4.78(s, 2H).
	7-(3-氟苯基)-4-(1-甲基吡唑-3-基)异喹啉-1-胺	138 10% H	1.289 318.9 0-60AB 2分钟	^{1}H NMR(400 MHz,MeOH-d4) δ: 8.83(s, 1H), 8.58(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.32(dd, *J* = 8.8 2.0 Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.70-7.54(m, 3H), 7.24-7.19(m, 1H), 6.64(s, 1H), 4.04(s, 3H).

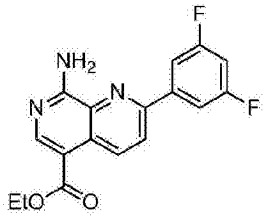
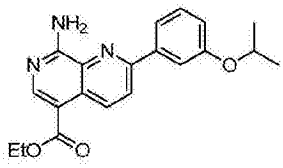
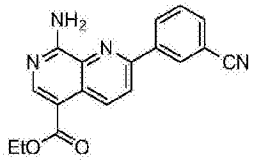
[0815]

	8-氨基-2-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯	139 K	0.831 377.8 5-95 AB 2 分钟	^{1}H NMR (400MHz, CDCl3) δ: 9.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.99-8.03 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.35 (m, 1H) 4.41 (q, 2H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)
	8-氨基-2-[3-(二氟甲氧基)苯基]-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯	140 K	1.09 308.9 5-95 AB 2 分钟	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 9.44 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 6.80 (s, 0.3H), 6.62 (s, 0.5H), 6.44 (s, 0.3H), 4.43 (m, 2H), 1.45 (m, 3H)
	8-氨基-2-(2-甲基-4-吡啶基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯	141 K	0.615 308.9 5-95AB 1.5 分钟	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ:9.48~9.50 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.67~8.68 (d, *J*=4.0 Hz, 1 H), 8.16~8.16 (m, 1 H), 7.87 (s, 1H), 7.80~7.81 (m, 2H), 4.39~4.45 (dd, *J*=14.0Hz, 7.2 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.42~1.45 (t, *J*=14.0Hz, 7.2 Hz, 3H)

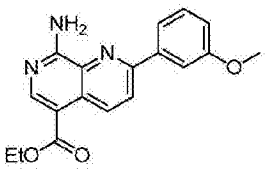
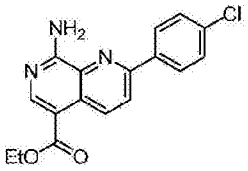
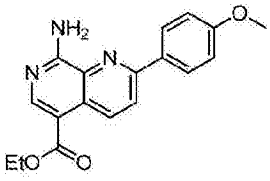
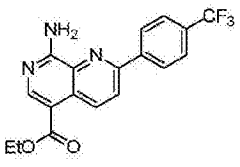
[0816]

	8-氨基-2-[3-(二甲基氨基磺酰基)苯基]-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯	142 K	0.761 400.9 5-95AB 1.5 分钟	δ: 9.40~9.43 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.44~8.48 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H), 8.29~8.31 (d, *J*=4.0 Hz, 1 H), 8.07~8.10 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.81~7.83 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.64~7.68 (m, 1H), 4.34~4.39 (q, 2H), 2.70 (s, 6H), 1.36~1.40 (t, *J*=14.0Hz, 7.2 Hz, 3H)1.36~1.40(t, *J*=14.0Hz, 7.2 Hz, 3H)
	8-氨基-2-(3-甲基磺酰基苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯	143 K	0.713 371.9 5-95AB 2 分钟	^{1}H NMR (400MHz, CDCl3) δ: 9.48 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 4.41 (q, 2H), 3.14 (s, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)
	8-氨基-2-[3-(二甲基氨基甲酰基)苯基]-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯	144 K	0.721 364.9 5-95AB 2 分钟	^{1}H NMR (400MHz, CDCl3) δ: 9.35 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.04–8.08 (m, 2H), 7.43–7.52 (m,

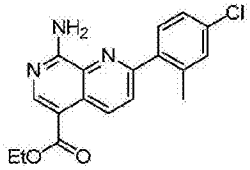
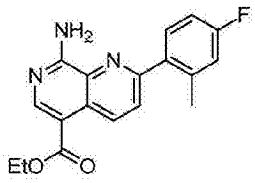
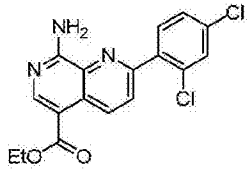
[0817]

				2H), 4.36 (q, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)
	8-氨基-2-(3,5-二氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯	145 K	0.792 329.9 5-95AB 2 分钟	^{1}H NMR (400MHz, CDCl3) δ: 9.46 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 4.41 (q, 2H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)
	8-氨基-2-(3-异丙氧基苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯	146 K	5-95AB 1.5 分钟	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 9.32~9.34 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.03~8.05 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.61~7.63 (dd, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.37~7.41 (m, 1 H), 6.96~6.98 (m, 1H), 4.64-4.71 (m, 1H), 4.40 (q, 2H), 1.42 (t, 3H)
	8-氨基-2-(3-氰基苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯	147 K	0.756 318.9 5-95AB 1.5 分钟	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 9.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 4.36 (q, 2H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

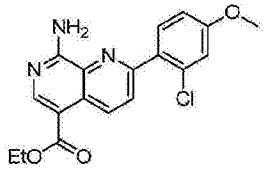
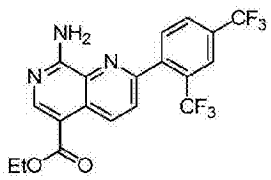
[0818]

	8-氨基-2-(3-甲氧基苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯	148 K	0.765 323.9 5-95AB 1.5 分钟	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 9.32~9.34(d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.03~8.05 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.61~7.63 (dd, *J*=7.2 IIz, 2II), 7.37~7.41 (m, 1 H), 6.96~6.98 (m, 1H), 4.33~4.38 (q, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.36-1.39 (t, 3H)
	8-氨基-2-(4-氯苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯	149 K	0.81 327.9 5-95AB 1.5 分钟	^{1}H NMR (400MHz, CDCl3) δ: 9.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.45-4.40 (m, 2H), 1.46–1.43 (m, 3H)
	8-氨基-2-(4-甲氧基苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯	150 K	0.822 361.9 5-95AB 1.5 分钟	^{1}H NMR (400MHz, CDCl3) δ: 9.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.46 – 4.40 (q, 2H), 1.45 (t, 3H)
	8-氨基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯	151 K	0.792 327.9 5-95AB 1.5 分钟	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ:9.41 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.65~7.99 (m,

[0819]

				2H), 7.51~7.53 (m, 1 H), 7.39~7.43 (m, 2H), 4.39~4.44 (q, 2H), 1.41-1.47 (t, 3H)
	8-氨基-2-(4-氟-2-甲基-苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯	152 K	0.815 341.9 5-95AB 1.5 分钟	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 9.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 4.32 (q, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.39-1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
	8-氨基-2-(4-氟-2-甲基-苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯	153 K	0.794 325.9 5-95AB 2 分钟	^{1}H NMR (400MHz, CDCl3) δ: 9.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 2H), 4.38-4.33 (q, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.39-1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
	8-氨基-2-(2,4-二氟苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯	154 K	0.829 361.8 5-95AB 1.5 分钟	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ:9.32~9.35 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.91~7.94 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 7.55~7.57 (dd, J=8.4 Hz, 1H), 7.48~7.49 (m, 1 H), 7.33~7.35 (m,

[0820]

				1H), 4.33~4.39 (q, 2H), 1.36-1.39 (t, 3H)
	8-氨基-2-(2-氯-4-甲氧基-苯基)-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯	155 K	0.796 357.9 5-95AB 1.5 分钟	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: δ 9.27~ 9.29 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.94~7.96 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.56~7.58 (dd, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.89~6.91 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.33~4.38 (q, 2H), 3.82 (s, 3H),1.36-1.39 (t, 3H)
	8-氨基-2-[2,4-二(三氟甲基)苯基]-1,7-二氮杂萘-5-甲酸乙酯	156 K	1.209 430.1 5-95AB 2 分钟	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) *δ* 9.48 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.11 (s, 1 H), 7.95 (m, 1H), 7.81 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 4.43 (q, 1H), 1.36-1.39 (m, 3H)

[0821] 生物学实施例

[0822] MAP4K4抑制测定实验方案1

[0823] 通过使用Caliper LabChip技术(Caliper Life Sciences,Hopkinton,MA)监测衍生自膜突蛋白(Leu-Gly-Arg-Asp-Lys-Tyr-Lys-Thr-Leu-Arg-Gln-Ile-Arg-Gln)的肽底物的磷酸化以测定纯化的人MAP4K4激酶结构域的激酶活性,该膜突蛋白用5-羧基荧光素在N-末端荧光标记。为了测定抑制常数(IC50),将化合物在DMSO中连续稀释,并将其加至10uL的激酶反应混合物中,所述激酶反应混合物包含1nM纯化的MAP4K4酶、1uM肽底物、10uM ATP、10mM $MgCl_2$、1mM EGTA、50mM Hepes pH 7.2、1mM DTT、0.01%Triton X-100和2%DMSO。将反应混合物在室温在Perkin Elmer Proxiplates中培养45分钟,并通过加入10uL含EDTA的溶液(50mM Hepes pH 7.2、40mM EDTA、0.02%Triton X-100)来停止该反应。根据制造商的说明,使用Caliper Lab Chip 3000将磷酸化的肽的比例测定为总肽底物的比例。使用四参数非线性拟合模型来测定IC50值。

[0824] MAP4K4抑制测定实验方案2

[0825] 使用Invitrogen的Z′-LYTE™技术来监测纯化的人MAP4K4激酶结构域的激酶活性，以测定小分子抑制剂的抑制常数(IC50)。所述Z′-LYTE™生化测定使用了基于荧光的酶偶联形式，且所述Z′-LYTE™生化测定是基于磷酸化和非磷酸化的肽对蛋白水解裂解的灵敏度差异。在第一步反应中，该激酶将ATP的γ-磷酸酯转移至合成的FRET肽中的单一的酪氨酸、丝氨酸或苏氨酸残基。在第二步反应中，位点特异性蛋白酶识别并切割非磷酸化的FRET肽。FRET肽的磷酸化通过显影试剂(Development Reagent)抑制裂解。裂解破坏在FRET肽上的供体(即香豆素)和受体(即荧光素)的荧光基团之间的FRET，而未裂解的磷酸化FRET肽保持FRET。为测定抑制常数(IC50)，将化合物在DMSO中连续稀释，并将其加至10uL的激酶反应混合物，该激酶反应混合物包含1nM纯化的MAP4K4酶、2uM ser/thr7Z′-LYTE™底物、10uMATP、50mM Hepes(pH 7.5)、10mM MgCl2、1mM EGTA、0.01%Brij-35和2%DMSO。反应混合物在室温在Corning Black 384孔板(Corning#3573)上培养60分钟，并通过加入5uL的Z′-LYTE™显影试剂A停止，在室温培养60分钟。然后将所述板在Perkin Elmer Envision上通过FRET模式进行分析。香豆素/荧光素的高比例表示0%的磷酸化率，而香豆素/荧光素的低比率表示100%的磷酸化率。下面的公式用于确定肽的磷酸化或抑制的程度：

[0826] $$发射率=\frac{香豆素发射信号强度(445\ nm)}{荧光素发射信号强度(520\ nm)}$$

[0827] $$磷酸化百分比=\left\{1-\frac{(发射率\times F100\%)-C100\%}{(C0\%-C100\%)+[发射率\times(F100\%-F0\%)]}\right\}\times 100$$

[0828] 测试本发明的化合物抑制MAP4K4活性和活化的能力，如本文所述。将所述实施例在上述测定中进行测试，且发现其具有约0.0005μM至约5μM的IC_{50}。发现式(I)的具体化合物具有约0.0005μM至约1μM的IC_{50}。

[0829]

实施例编号	MAP4K4 IC50(μM) 测定 1	MAP4K4 IC50(μM) 测定 2
1	0.122	NA
2	0.299	NA
3	0.0388	NA
4	0.0221	NA
5	1.2	NA
6	0.0414	0.0294
7	0.869	0.776
8	0.0112	0.015
9	0.0506	NA
10	NA	0.0287
11	NA	0.00873
12	NA	0.218
13	0.00129	NA
14a	0.00256	0.00305
14b	0.00419	0.0044
15	NA	0.00455
16	NA	0.0045
17	NA	0.0195
18	NA	0.0116
19	NA	0.00385
20	NA	0.0068
21	NA	0.0018
22	NA	0.0244
23	NA	0.0285
24	NA	0.0040
25	NA	0.00918
26	NA	0.00411
27	NA	0.0147
28	NA	0.0020
29	NA	0.0608
30	NA	0.0139
31	NA	0.284
32	NA	0.0198
33	NA	0.00165
34	NA	0.0016
35	NA	0.00378
36	NA	0.00411
37	NA	0.00294
38	NA	0.00569
39	NA	0.0044
40	NA	0.00563

实施例编号	MAP4K4 IC50(μM) 测定 1	MAP4K4 IC50(μM) 测定 2
77	0.507	NA
78	2.4	NA
79	1.4	NA
80	0.25	NA
81	0.138	NA
82	0.148	NA
83	0.217	NA
84	0.557	NA
85	0.363	NA
86	0.0081	NA
87	0.0452	NA
88	0.95	NA
89	0.231	NA
90	0.141	NA
91	0.0511	NA
92	0.0335	NA
93	0.0645	NA
94	0.077	NA
95	0.0391	NA
96	0.179	NA
97	0.030	NA
98	0.0459	NA
99	0.0257	NA
100	0.0395	NA
101	0.0399	NA
102	0.135	NA
103	0.115	NA
104	0.0909	NA
105	0.0377	NA
106	0.0224	NA
107	0.0124	NA
108	0.0156	NA
109	0.0774	NA
110	0.403	NA
111	0.0441	NA
112	0.0731	NA
113	0.0565	NA
114	0.0386	NA
115	0.0454	NA
116	0.114	NA
117	0.070	NA

[0830]

41	NA	1.2
42	NA	0.00832
43	NA	0.00248
44	NA	0.00263
45	0.0841	NA
46	2.4	NA
47	1.6	NA
48	4.2	NA
49	2.6	NA
50	1.5	NA
51	2	NA
52	1.5	NA
53	0.388	NA
54	0.0175	NA
55	0.622	NA
56	0.249	NA
57	0.102	NA
58	0.146	NA
59	0.0999	NA
60	0.238	NA
61	0.0368	NA
62	0.0338	NA
63	0.0127	NA
64	0.34	NA
65	1.7	NA
66	0.0327	NA
67	0.651	NA
68	0.12	NA
69	0.35	NA
70	0.0852	NA
74	0.0395	NA
75	0.0148	NA
76	0.245	NA

118	0.000464	0.000648
119	0.0996	NA
123	2.1	NA
124	0.40	NA
125	0.0503	NA
126	0.0357	NA
127	1.2	0.756
128	0.0705	0.0724
129	4.1	3
130	0.0609	0.0665
131	0.168	0.174
132	0.18	0.191
133	0.0602	0.0919
134	NA	0.155
135	NA	0.162
136	NA	0.919
137	NA	0.0106
138	NA	0.0145
139	NA	0.00216
140	NA	0.00769
141	NA	0.00339
142	NA	0.48
143	NA	0.0636
144	NA	0.0031
145	NA	0.00184
146	NA	0.0326
147	NA	0.00145
148	NA	0.00853
149	NA	0.0278
150	NA	0.0212
153	NA	0.00652
154	NA	0.382
155	NA	0.134

[0831] NA:未获得

[0832] 前述说明书视为仅对本发明的原则的阐述。此外,由于多种修改和变化对本领域技术人员是容易显而易见的,因此,不期望将本发明限制为如上所述的精确解释和方法。因此,所有合适的变化和等价物都可视为落入由随后的权利要求定义的本发明的范围内。

[0833] 当单词“包含(comprise)”、“包含(comprising)”、“包括(include)”、“包括(including)”和“包括(includes)”用于本说明书和随后的权利要求时,旨在具体说明所述的特征、整数、组分或步骤的存在,但它们不排除其另外的一种或多种其它特征、整数、组分、步骤或基团的存在或添加。