



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102124005 B

(45) 授权公告日 2014.06.04

(21) 申请号 200980131456.9

张志远 S·达斯

(22) 申请日 2009.08.14

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

(30) 优先权数据

代理人 袁志明

61/088,959 2008.08.14 US

61/117,910 2008.11.25 US

61/161,007 2009.03.17 US

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011.02.14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/053913 2009.08.14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/019899 EN 2010.02.18

(56) 对比文件

WO 2007/075567 A1, 2007.07.05,

WO 2008/021781 A1, 2008.02.21,

WO 2008/064157 A1, 2008.05.29,

审查员 史博颖

(73) 专利权人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪

(72) 发明人 J·C·布雷西 储少嵩

P·艾里克森 M·科曼德拉

L·科克 J·D·劳森

J·A·斯塔福特 M·B·沃雷斯

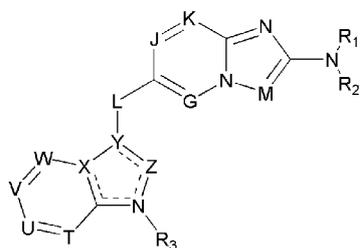
权利要求书10页 说明书188页

(54) 发明名称

cMET 抑制剂

(57) 摘要

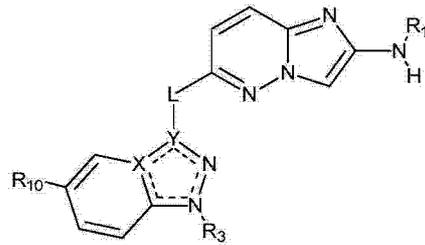
提供下式的化合物,该化合物用于 cMET :



其中该变量如本文

定义。也提供包含这种化合物的药物组合物、药盒以及制品 ; 有用于制备该化合物的方法以及中间物 ; 以及使用所述化合物的方法。

1. 一种具有下式的化合物,或其药学上可接受的盐:



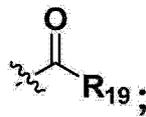
其中

L 选自由 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 和 $-\text{S}-$ 组成的组;

X 选自由 CR_{12} 和 N 组成的组,其中 R_{12} 不存在,此时 R_{12} 所键合的碳形成双键的一部分;

Y 选自由 CR_{13} 和 N 组成的组,其中 R_{13} 不存在,此时 R_{13} 所键合的碳形成双键的一部分;

R_1 具有下式



R_3 不存在,此时 R_3 所键合的氮形成双键的一部分;

R_{10} 选自由氢,卤代,氰基, C_{1-3} 烷基,未取代的或被一个或多个选自由卤代、氰基、羟基、 C_{1-10} 烷氧基、氨基和 C_{1-10} 烷基组成的组的取代基取代的 C_5 或 C_6 芳基,以及未取代的或被一个或多个选自由卤代、氰基、羟基、 C_{1-10} 烷氧基、氨基和 C_{1-10} 烷基组成的组的取代基取代的杂 C_5 或杂 C_6 芳基;并且

R_{19} 是环丙基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 L 是 $-\text{CF}_2-$ 。

3. 化合物,其选自由以下化合物组成的组:

N-(6-([1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3-基硫代)咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(6-溴-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3-基硫代)咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3-基硫代)-咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(6-氰基-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3-基硫代)咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(6-氯-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3-基硫代)咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2-基)环丙烷甲酰胺;

环丙烷羧酸 [6-(6-溴-苯并三唑-1-基甲基)-咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2-基]-酰胺;

N-(6-((6-甲基-1H-苯 [d] [1, 2, 3] 三唑 -1-基)甲基)咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2-基)环丙烷甲酰胺;

环丙烷羧酸 {6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯并三唑-1-基甲基]-咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2-基}-酰胺;

N-(6-((6-(3-氟苯基)-1H-苯并 [d] [1, 2, 3] 三唑 -1-基)甲基)咪唑并 [1, 2-b] 哒

嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-((6-苯基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-((6-(吡啶-3-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-((6-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-((6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

(S)-N-(6-((6-(1-(2,3-二羟丙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

(R)-N-(6-((6-(1-(2,3-二羟丙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-((6-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺盐酸盐;

N-(6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(6-(丙-1-烯-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(6-异丙基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

1-(6-(6-(3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)-3-(2-羟乙基)脲;

2-氯-4-(3-(2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-N-甲基苯甲酰胺;

N-(6-(6-(1-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(6-(1-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(6-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(6-(1-(2-羟氧乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

3-(2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧酸;

3-(2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基硫代)-N-环丙基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-甲酰胺;

3-(2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基硫代)-N-异丁基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-甲酰胺;

N-(6-(6-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(6-(3-羟基丙-1-炔基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(6-(2H-四唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(6-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(6-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(6-(3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(二氟(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(二氟(6-(异恶唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(二氟(6-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(1-(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

(S)-N-(6-(1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

(R)-N-(6-(1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(1-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(1-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

(6-(2-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丙烷-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)(环丙基)甲酮;

N-(6-(1-(6-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]

哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(1-(6-(4-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(1-(6-(3-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

4-(3-(1-(2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺;

N-(6-(1-(6-(3-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(1-(6-(4-甲基噻吩-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(1-(6-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(1-(6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(1-(6-(3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

3-(3-(1-(2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯甲酰胺;

4-(3-(1-(2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯甲酰胺;

4-(3-(1-(2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-N-甲基苯甲酰胺;

N-(6-(1-(6-(4-乙氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(1-(6-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(1-(6-(3-氰基-4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(1-(6-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(1-(6-(3-(二甲基氨基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(二氟(6-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(二氟(6-(4-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(二氟(6-(3-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(二氟(6-(3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(二氟(6-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(二氟(6-(吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(二氟(6-(4-异丙基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-((6-(3,5-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-((6-(3-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-((6-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(二氟(6-(4-甲基噻吩-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(二氟(6-(4-(甲基磺酰基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(二氟(6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(二氟(6-(嘧啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

4-(3-((2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯甲酰胺;

3-(3-((2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯甲酰胺;

N-(6-(二氟(6-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-((6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(二氟(6-(3-异丙氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(二氟(6-(4-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

4-(3-((2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-N-甲基苯甲酰胺;

N-(6-((6-(3-(二甲基氨基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(二氟(6-(3-氟-5-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)

咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ;

4-(3-((2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -6- 基) 二氟甲基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -6- 基)-2- 氟 -N- 甲基苯甲酰胺 ;

6-(二氟 (6-(1- 甲基 -1H- 吡啶 -4- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基) 甲基)咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 胺 ;

N-(6-(6-(5- 甲基 -1H-1, 2, 4- 三唑 -3- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代)咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ;

N-(6-(6-(6- 甲氧基吡啶 -2- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代)咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ;

N-(6-(6-(6- 甲氧基吡啶 -3- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代)咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ;

N-(6-(6-(6- 吗啉基吡啶 -3- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代)咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ;

N-(6-(6-(3- 氰基苯基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代)咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ;

N-(6-(6-(1- 甲基 -6- 氧代 -1, 6- 二氢吡啶 -3- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代)咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ;

N-(6-(6-(1- 乙基 -6- 氧代 -1, 6- 二氢吡啶 -3- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代)咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ;

N-(6-(6-(3- 氰基 -4-(2- 羟基乙氧基) 苯基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代)咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ;

N-(6-(6-(5- 氰基 -6- 羟基吡啶 -3- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代)咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ;

N-(6-(6-(2-(3- 羟丙氨基) 嘧啶 -5- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代)咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ;

N-(6-(6-(2- 吗啉基噻唑 -4- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代)咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ;

N-(6-(6-(3-(3- 羟丙基) 苯基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代)咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ;

N-(6-(6-((2- 甲氧基乙氧基) 甲基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代)咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ;

N-(6-(6- 氟 -5- 甲基 -[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代)咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ; 以及

6-([1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代)咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 胺 ;

或上述化合物的药学上可接受的盐。

4. 化合物, 其选自以下化合物组成的组 :

N-(6-([1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代)咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ;

N-(6-(6- 溴 -[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代)咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基)

环丙烷甲酰胺；

N-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺；

N-(6-(6-氰基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺；

N-(6-((6-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺；

环丙烷羧酸{6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯并三唑-1-基甲基]-咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基}-酰胺；

N-(6-((6-(3-氟苯基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺；

N-(6-((6-苯基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺；

N-(6-((6-(吡啶-3-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺；

N-(6-((6-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺；

N-(6-((6-(3-(乙基磺酰基)苯基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺；

N-(6-((6-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺；

N-(6-((6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺；

N-(6-((6-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺；

N-(6-(6-异丙基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺；

N-(6-(6-(2H-四唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺；

N-(6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺；

N-(6-(6-(3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺；

N-(6-(二氟(6-(~~噁~~唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺；

N-(6-(1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺；

(S)-N-(6-(1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺；

(R)-N-(6-(1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(1-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(1-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(1-(6-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(1-(6-(4-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(1-(6-(3-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(1-(6-(3-(甲基磺酰基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(1-(6-(4-(甲基磺酰基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(1-(6-(3-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(1-(6-(4-甲基噻吩-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(1-(6-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(1-(6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(1-(6-(3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(1-(6-(4-乙氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(1-(6-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(1-(6-(3-氰基-4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(1-(6-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(二氟(6-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(二氟(6-(4-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(6-(二氟(6-(3-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑

并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ;

N-(6-(二氟(6-(吡啶 -3- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基) 甲基) 咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ;

N-(6-(二氟(6-(吡啶 -4- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基) 甲基) 咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ;

N-(6-(二氟(6-(4- 异丙基苯基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基) 甲基) 咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ;

N-(6-((6-(3, 5- 二氟苯基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基) 二氟甲基) 咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ;

N-(6-((6-(3- 氰基苯基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基) 二氟甲基) 咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ;

N-(6-((6-(4- 氰基苯基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基) 二氟甲基) 咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ;

N-(6-(二氟(6-(4- 甲基噻吩 -2- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基) 甲基) 咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ;

N-(6-(二氟(6-(4-(甲基磺酰基) 苯基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基) 甲基) 咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ;

N-(6-(二氟(6-(6- 甲氧基吡啶 -3- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基) 甲基) 咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ;

N-(6-(二氟(6-(嘧啶 -5- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基) 甲基) 咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ;

N-(6-(二氟(6-(3-(甲基磺酰基) 苯基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基) 甲基) 咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ;

N-(6-((6-(1H- 吡唑 -4- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基) 二氟甲基) 咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ;

N-(6-(二氟(6-(3- 异丙氧基苯基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基) 甲基) 咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ;

N-(6-(二氟(6-(4- 甲基吡啶 -3- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基) 甲基) 咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ;

N-(6-(二氟(6-(3- 氟 -5- 甲基苯基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基) 甲基) 咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ;

4-(3-((2-(环丙烷甲酰氨基) 咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -6- 基) 二氟甲基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -6- 基)-2- 氟 -N- 甲基苯甲酰胺 ;

N-(6-(6-(6- 甲氧基吡啶 -2- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代) 咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ;

N-(6-(6-(6- 甲氧基吡啶 -3- 基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代) 咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ; 以及

N-(6-(6-(3- 氰基苯基)-[1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶 -3- 基硫代) 咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 ;

或上述化合物的药学上可接受的盐。

5. 化合物,该化合物是N-(6-(6-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺或其药学上可接受的盐。

6. 化合物,该化合物是N-(6-(二氟(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺或其药学上可接受的盐。

7. 化合物,该化合物是N-(6-(二氟(6-(3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺或其药学上可接受的盐。

8. 化合物,该化合物是N-(6-(6-(5-氰基-6-羟基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺或其药学上可接受的盐。

9. 一种药物组合物,其包含权利要求1~8中任一项所述的化合物和药学上可接受的赋形剂。

10. 权利要求1~8中任一项所述的化合物在制备药物中的用途,其中所述药物用于治疗癌症、动脉粥样硬化或肺纤维化。

cMET 抑制剂

发明领域

[0001] 本发明涉及可用于抑制 cMET 的化合物,和包含这些化合物的物质组合物 (compositions of matter)、药盒和制品。本发明也涉及用于抑制 cMET 的方法和使用根据本发明的化合物的治疗方法。此外,本发明涉及制备本发明的化合物的方法以及在这种方法中有用的中间体。

[0002] 发明背景

[0003] cMET 激酶是一种受体酪氨酸激酶。HGF (肝细胞生长因子,也称为分散因子),即 cMET 的配位体,是由中胚层起源的细胞所分泌的,而 cMET 主要在引起旁分泌上皮-间质细胞的信号传到的上皮/内皮起源的细胞上表达 (Stoker, M. 等人, *Nature* 327: 239-242 (1987))。HGF 结合至 cMET 的细胞外区域活化了细胞内 cMET 酪氨酸激酶活性。cMET 被认为涉及调节细胞增殖、凋亡、活动性和细胞-细胞相互作用的解离、形态发生、血管生成和上皮-间质转变的蛋白质磷酸化事件。cMET 的失调可导致失调的细胞增殖和存活。cMET 被认为是穿入性生长、癌肿瘤形成和新陈代谢进程的关键调节物 (Trusolino, T. 和 Comoglio, P. *Nature Reviews Cancer* :2:289-300 (2002))。在多种癌症中已检测到 cMET 基因扩增、改变、突变和经由自分泌或旁分泌机制的 cMET 的蛋白质过度表达或活化。例如,在人类胃癌组织中,已发现 cMET 被过度表达和扩增 (Smolen, G. A., 等人 *PNAS* 103: 2316-2321, (2006))。在人类成胶质细胞瘤和肺癌、甲状腺癌与乳癌中,已发现 cMET 因增加的 HGF 水平和自分泌信号传导而活化 (Birchmeier, C. 等人 *Rev. Mol. Cell Biol.* 4: 915-925, (2003))。在人类肺癌组织中,已发现 cMET 信号传导因抗药性机制被上调 (Engelman, J. A., 等人 *Science* 316:1049-1043, (2007))。虽然不常见,已报导在偶发性与遗传性乳突状肾癌、头颈鳞状上皮癌以及胃癌与肺癌中 cMET 的活化突变。此外,增加的表达是在许多人类肿瘤中发现的最常见的 cMET 改变 (包括但不限于肾癌、卵巢癌、肝癌、非小细胞肺癌、骨癌、结肠癌肝脏转移、口腔鳞状细胞癌、食道癌、胃癌、胰脏癌和前列腺癌) 与不佳的预后有关 (Benvenuti, S. 和 Comoglio, P. M., *J. Cell. Physiol.* 213:316-325, (2007))。

[0004] 有持续的需要以发现用于治疗人类疾病的新的治疗剂。由于 cMET 在癌症和其他疾病中的关键作用, cMet 的抑制对于新疗法的发现是特别吸引人的目标。

[0005] 发明概述

[0006] 本发明涉及具有抑制 cMET 活性的化合物。本发明也提供了包含这些化合物的组合物、制品和药盒。此外,本发明涉及制备本发明化合物的方法,以及在这种方法中有用的中间体。

[0007] 在一种实施方案中,提供了药物组合物,该药物组合物包含了根据本发明的 cMET 抑制剂做为活性成分。根据本发明的药物组合物可任选地包含 0.001% -100% 的本发明的一种或多种抑制剂。根据本发明的药物组合物可任选地包含一种或多种化合物,该一种或多种化合物选自由赋形剂、稀释剂、润滑剂、粘合剂、佐剂、载体、湿润剂、乳化剂、增溶剂和 pH 缓冲液组成的组。可通过多种途径施用或共同施用该药物组合物,所述途径包含例如,口

服、胃肠外、腹膜内、静脉内、动脉内、经皮、舌下、肌内、直肠、透颊面、鼻内、脂质体、经由吸入、阴道、眼内、经由局部递送（例如通过导管或支架）、皮下、脂肪内、关节内或鞘内。该组合物也可以缓释剂型施用或共同施用。

[0008] 本发明也涉及用于治疗与 cMET 相关的疾病状态的药盒或其他制品。

[0009] 在一种实施方案中，提供了包含组合物与说明书的组别的药盒，该组合物包含本发明的至少一种 cMET 抑制剂。该说明书可指示该组合物将施用于的疾病状态、储存信息、剂量信息和 / 或关于如何施用该组合物的使用说明。该药盒也可包含包装材料。该包装材料可包含用于储藏该组合物的容器。该药盒也可任选地包含额外的组件，例如用于施用该组合物的注射器。该药盒可包含单一剂量或多重剂量形式的组合物。

[0010] 在另一实施方案中，提供了包含组合物与包装材料的组别的制品，该组合物包含本发明的至少一种 cMET 抑制剂。该包装材料可包含用于储藏该组合物的容器。该容器可任选地包含标签，该标签指示该组合物将施用于的疾病状态、储存信息、剂量信息和 / 或关于如何施用该组合物的使用说明。该药盒也可任选地包含额外的组件，例如用于施用该组合物的注射器。该药盒可包含单一或多重剂量形式的组合物。

[0011] 也提供了用于制备根据本发明的化合物、组合物和药盒的方法。例如，本文提供了用于合成根据本发明的化合物的几种合成方案。

[0012] 也提供了用于使用根据本发明的化合物、组合物、药盒和制品的方法。

[0013] 在一种实施方案中，该化合物、组合物、药盒及制品被用于抑制 cMET。

[0014] 在另一实施方案中，该化合物、组合物、药盒和制品被用于治疗疾病状态，cMET 具有引起该疾病状态的病理和 / 或症状的活性。

[0015] 在另一实施方案中，向受治疗者施用根据本发明的化合物，其中在该受治疗者中 cMET 活性被改变，优选被减低。

[0016] 在另一实施方案中，向受治疗者施用根据本发明化合物的前体药物，该前体药物体内转变成在体内抑制 cMET 的化合物。

[0017] 在另一实施方案中，提供了一种抑制 cMET 的方法，该方法包括使 cMET 与根据本发明的化合物接触。

[0018] 在另一实施方案中，提供了一种抑制 cMET 的方法，该方法包括使根据本发明的化合物存在于受治疗者中，以体内抑制 cMET。

[0019] 在另一实施方案中，提供了一种抑制 cMET 的方法，该方法包括向受治疗者施用第一化合物，该第一化合物体内转变成第二化合物，其中该第二化合物体内抑制 cMET。应注意，本发明的化合物可为第一化合物或第二化合物。

[0020] 在另一实施方案中，提供了一种治疗方法，该方法包括施用根据本发明的化合物。

[0021] 在另一实施方案中，提供了一种用于治疗已知由 cMET 介导的或已知由 cMET 抑制剂所治疗的患者的疾患的方法，该方法包括向患者施用治疗有效量的根据本发明的化合物。

[0022] 在另一实施方案中，提供了一种用于治疗疾病状态的方法，cMET 具有引起该疾病状态的病理和 / 或症状的活性，该方法包括：使对该疾病状态的治疗有效量的根据本发明的化合物存在于受治疗者中。

[0023] 在另一实施方案中，提供了一种用于治疗疾病状态的方法，cMET 具有引起该疾病

状态的病理和 / 或症状的活性,该方法包括:向受治疗者施用第一化合物,该第一化合物体内转变成第二化合物,使得对于该疾病状态的治疗有效量的第二化合物存在于该受治疗者中。应注意,本发明的化合物可为第一化合物或第二化合物。

[0024] 在另一实施方案中,提供了一种用于治疗疾病状态的方法,cMET 具有引起该疾病状态的病理和 / 或症状的活性,该方法包括:向受治疗者施用根据本发明的化合物,使得对该疾病状态的治疗有效量的化合物存在于该受治疗者中。

[0025] 在另一实施方案中,提供了一种使用根据本发明的化合物的方法,以制备用于治疗疾病状态的药物,该疾病状态已知由 cMET 介导,或已知由 cMET 抑制剂所治疗。

[0026] 应注意,关于所有上述的实施方案,由于施用离子化或溶剂化形式的药学剂是本领域所熟知的,因此本发明意欲包含所有化合物的药学可接受离子化形式(例如盐)和溶剂化物(例如水合物),不管这种离子化形式和溶剂化物是否被具体指明。还要注意,除非具体指明特别的立体化学,否则化合物的列举意欲包含所有可能的立体异构体(例如取决于手性中心数量的对映体或非对映体),不论该化合物是否以单个的异构体或异构体的混合物存在。此外,除非另外具体指明,否则化合物的列举意欲包含所有可能的共振形式和互变异构体。关于权利要求,除非另外具体地在特定的权利要求中指明,否则用语“包含下式的化合物”、“具有下式的化合物”和“下式的化合物”意欲包含该化合物和所有药学上可接受的离子化形式和溶剂化物、所有可能的立体异构体和所有可能的共振形式和互变异构体。

[0027] 还应注意,也可施用体内改变并成为根据本发明的化合物的前体药物。不管是否有具体指明前体药物的递送,使用本发明的化合物的多种方法意欲包含前体药物的施用,该前体药物体内转变成根据本发明的化合物。也要注意,本发明的某些化合物可在抑制 cMET 之前体内改变,并因此它们可能本身为另一化合物的前体药物。这种另一化合物的前体药物本身可独立地具有或可不具有 cMET 抑制活性。

[0028] 定义

[0029] 除非另外陈述,否则在说明书和权利要求中所使用的下列术语应具有针用于本申请的目的是下述意义。

[0030] 要注意的是,如在说明书和附加权利要求中所使用的,除非上下文另外清楚地指示,否则单数形式的“一(a)”、“一(an)”和“该(the)”包含复数指代。此外,标准化学术语的定义可于参考著作中找到,包含 Carey 和 Sundberg “ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY(高等有机化学)第4版”卷 A(2000) 和 B(2001),Plenum Press,New York。同样地,除非另外指出,否则使用在本技术领域中的质谱、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组 DNA 技术和药理学的常规方法。

[0031] “脂环”意指包含非芳香环结构的部分。脂环部分可为饱和的或具有一个、二个或更多个双键或三键的部分不饱和的。脂环部分也可任选地包含杂原子,例如氮、氧和硫。氮原子可任选地被季铵化或氧化,且硫原子可任选地被氧化。脂环部分的实例包括但不限于具有(C₃₋₈)环的部分,例如环丙基、环己烷、环戊烷、环戊烯、环戊二烯、环己烷、环己烯、环己二烯、环庚烷、环庚烯、环庚二烯、环辛烷、环辛烯和环辛二烯。

[0032] “脂肪族”意指特征为组成碳原子的直键或支链排列的部分,且可以是饱和的或具有一个、二个或更多个双键或三键的部分不饱和的。

[0033] “烯基”意指直链或支链的碳链,其包含至少一个碳-碳双键 ($-\text{CR}=\text{CR}'$ - 或 $-\text{CR}=\text{CR}'\text{R}''$, 其中 R 、 R' 和 R'' 各自独立地是氢或进一步的取代基)。烯基的实例包括乙烯基、烯丙基、异丙烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、1-丙烯基、2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基等等。在特定的实施方案中,单独的或与另一基团一起表示的“烯基”可为 (C_{2-20}) 烯基、 (C_{2-15}) 烯基、 (C_{2-10}) 烯基、 (C_{2-5}) 烯基或 (C_{2-3}) 烯基。或者,单独的或与另一基团一起表示的“烯基”可为 (C_2) 烯基、 (C_3) 烯基或 (C_4) 烯基。

[0034] “亚烯基”意指直链或支链的二价碳链,其具有一个或多个碳-碳双键 ($-\text{CR}=\text{CR}'$ -, 其中 R 和 R' 各自独立地是氢或进一步的取代基)。亚烯基的实例包括乙烯-1,2-二基、丙烯-1,3-二基、亚甲基-1,1-二基等等。在特定的实施方案中,单独的或与另一取代基一起表示的“亚烯基”可为 (C_{2-20}) 亚烯基、 (C_{2-15}) 亚烯基、 (C_{2-10}) 亚烯基、 (C_{2-5}) 亚烯基或 (C_{2-3}) 亚烯基。可选择地,单独的或与另一基团一起表示的“亚烯基”可为 (C_2) 亚烯基、 (C_3) 亚烯基或 (C_4) 亚烯基。

[0035] “烃氧基”意指具有另外的烃基取代基的氧部分。本发明的烃氧基可任选地被取代。

[0036] “烃基”以其自身表示,意指直链或支链的、饱和或不饱和、脂肪族基团,具有碳原子链,任选地用氧(见“氧杂烃基”)、羰基(见“氧代烃基”)、硫(见“硫代烃基”)和/或氮(见“氮杂烃基”)取代的碳原子中一个或多个。通常使用 (C_X) 烃基和 (C_{X-Y}) 烃基,其中 X 和 Y 指链中碳原子数。例如, (C_{1-6}) 烃基包含具有 1 到 6 个碳的碳链的烃基(例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基烯丙基、乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基等等)。与另一基团一起表示的烃基(例如在芳基烃基、杂芳基烃基中等等)意指具有指定原子数的直链或支链的、饱和或不饱和、脂肪族二价基团,或当指出无原子时,其意指键(例如, (C_{6-10}) 芳基 (C_{1-3}) 烃基包含苯甲基、苯乙基、1-苯乙基、3-苯丙基、2-噻吩基甲基、2-吡啶基甲基等等)。在特定的实施方案中,单独的或与另一基团一起表示的“烃基”可为 (C_{1-20}) 烃基、 (C_{1-15}) 烃基、 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{1-5}) 烃基或 (C_{1-3}) 烃基。或者,单独的或与另一基团一起表示的“烃基”可为 (C_1) 烃基、 (C_2) 烃基或 (C_3) 烃基。

[0037] 除非另外指明,否则“亚烃基 (Alkylene)”意指直链或支链的、饱和或不饱和的、脂肪族二价基团。通常使用 (C_X) 亚烃基和 (C_{X-Y}) 亚烃基,其中 X 和 Y 所指该链中的碳原子数。例如, (C_{1-6}) 亚烃基包括亚甲基 ($-\text{CH}_2-$)、1,2-亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,3-亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,4-亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,4-亚丁-2-烯基 ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$)、2-甲基-1,4-亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,5-亚戊基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 等等。在特定的实施方案中,单独的或与另一基团一起表示的“亚烃基”可为 (C_{1-20}) 亚烃基、 (C_{1-15}) 亚烃基、 (C_{1-10}) 亚烃基、 (C_{1-5}) 亚烃基或 (C_{1-3}) 亚烃基。可选择地,单独的或与另一基团一起表示的“亚烃基”可为 (C_1) 亚烃基、 (C_2) 亚烃基或 (C_3) 亚烃基。

[0038] “亚烃基 (Alkylidene)”意指通过双键连接至母分子的直链或支链的、饱和或不饱和的、脂肪族基团。通常使用 (C_X) 亚烃基和 (C_{X-Y}) 亚烃基,其中 X 和 Y 指该链中的碳原子数。例如, (C_{1-6}) 亚烃基包含亚甲基 ($=\text{CH}_2$)、亚乙基 ($=\text{CHCH}_3$)、亚异丙基 ($=\text{C}(\text{CH}_3)_2$)、亚丙基 ($=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$)、亚烯丙基 ($=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$) 等等。在特定的实施方案中,单独的或与另一基团一起表示的“亚烃基”可为 (C_{1-20}) 亚烃基、 (C_{1-15}) 亚烃基、 (C_{1-10}) 亚烃基、 (C_{1-5})

亚烷基或(C₁₋₃)亚烷基。可选择地,单独的或与另一基团一起表示的“亚烷基”可为(C₁)亚烷基、(C₂)亚烷基或(C₃)亚烷基。

[0039] “炔基”意指包含至少一碳-碳三键的直链或支链的碳链(-C≡C-或-C≡CR,其中R是氢或另外的取代基)。炔基的实例包含乙炔基、炔丙基、3-甲基-1-戊炔基、2-庚炔基等等。在特定的实施方案中,单独的或与另一基团一起表示的“炔基”可为(C₂₋₂₀)炔基、(C₂₋₁₅)炔基、(C₂₋₁₀)炔基、(C₂₋₅)炔基或(C₂₋₃)炔基。可选择地,单独的或与另一基团一起表示的“炔基”可为(C₂)炔基、(C₃)炔基或(C₄)炔基。

[0040] “亚炔基”意指具有一个或多个碳-碳三键的直链或支链二价碳链(-CR≡CR'-,其中每个R和R'独立地是氢或另外的取代基)。亚炔基的实例包含乙炔-1,2-二基、丙炔-1,3-二基等等。在特定的实施方案中,单独的或与另一基团一起表示的“亚炔基”可为(C₂₋₂₀)亚炔基、(C₂₋₁₅)亚炔基、(C₂₋₁₀)亚炔基、(C₂₋₅)亚炔基或(C₂₋₃)亚炔基。可选择地,单独的或与另一基团一起表示的“亚炔基”可为(C₂)亚炔基、(C₃)亚炔基或(C₄)亚炔基。

[0041] “酰胺基”意指基团-C(=O)-NR-、-C(=O)-NRR'、-NR-C(=O)-和/或-NR-C(=O)R',其中每个R和R'独立地是氢或另外的取代基。

[0042] “氨基”意指具有两个另外的取代基的氮部分,其中,例如氢或碳原子连接至该氮。例如,代表性的氨基包含-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NH((C₁₋₁₀)烷基)、-N((C₁₋₁₀)烷基)₂、-NH(芳基)、-NH(杂芳基)、-N(芳基)₂、-N(杂芳基)₂等等。任选地,该两个取代基与该氮一起也可形成环。除非另外指明,否则包含氨基部分的本发明的该化合物也可包含其被保护的衍生物。适合氨基部分的保护基可包含乙酰基、叔丁氧羰基、苯甲氧羰基等等。

[0043] “动物”包含人类、非人类哺乳动物(例如狗、猫、兔、牛、马、绵羊、山羊、猪、鹿等等)和非哺乳动物(例如鸟等等)。

[0044] “芳香族”意指其中组成原子构成不饱和环系统的部分,该环系统中所有的原子为sp²杂化,和π电子的总数等于4n+2。芳香环可以是环原子只有碳原子或可包含碳和非碳原子(见“杂芳基”)。

[0045] “芳基”意指单环或多环的集合环,其中每个环是芳香族的,或当与一个或多个环稠合时,形成芳香集合环。如果一个或多个环原子不是碳(例如N、S),该芳基是杂芳基。通常使用(C_X)芳基和(C_{X-Y})芳基,其中X和Y指在该环中的碳原子数。在特定的实施方案中,单独的或与另一基团一起表示的“芳基”可为(C₃₋₁₄)芳基、(C₃₋₁₀)芳基、(C₃₋₇)芳基、(C₈₋₁₀)芳基或(C₅₋₇)芳基。可选择地,单独的或与另一基团一起表示的“芳基”可为(C₅)芳基、(C₆)芳基、(C₇)芳基、(C₈)芳基、(C₉)芳基或(C₁₀)芳基。

[0046] 如上所定义,“氮杂烃基”意指如上定义的烃基,只是其中形成该烃基链的一个或多个碳原子用取代的或未取代的氮原子取代(-NR-或-NRR',其中每个R和R'独立地是氢或另外的取代基)。例如,(C₁₋₁₀)氮杂烃基意指包含1到10个碳和一个或多个氮原子的链。

[0047] “双环烃基”意指饱和或部分不饱和的稠合、螺旋或桥接的双环集合环。在特定的实施方案中,单独的或与另一基团一起表达的“双环烃基”可为(C₄₋₁₅)双环烃基、(C₄₋₁₀)双环烃基、(C₆₋₁₀)双环烃基或(C₈₋₁₀)双环烃基。可选择地,单独的或与另一基团一起表达的“双环烃基”可为(C₈)双环烃基、(C₉)双环烃基或(C₁₀)双环烃基。

[0048] “双环芳基”意指稠合、螺旋或桥接的双环集合环,其中包含该集合环的该环中的

至少一环是芳香族的。通常使用 (C_X) 双环芳基和 (C_{X-Y}) 双环芳基,其中 X 和 Y 指在该双环集合环中的和直接连接至该环的碳原子数。在特定的实施方案中,单独的或与另一基团一起表达的“双环芳基”可为 (C_{4-15}) 双环芳基、 (C_{4-10}) 双环芳基、 (C_{6-10}) 双环芳基或 (C_{8-10}) 双环芳基。可选择地,单独的或与另一基团一起表达的“双环烷基”可为 (C_8) 双环芳基、 (C_9) 双环芳基或 (C_{10}) 双环芳基。

[0049] 本文所使用的“桥环 (Bridgingring)”和“桥环 (bridgedring)”意指键合另一个环以形成具有双环或多环结构的化合物的环,其中两个环共有的两个环原子没有彼此直接键合。具有桥环的常见化合物的非排他实例包含冰片、降莰烷、7-氧杂双环 [2. 2. 1] 庚烷等等。该双环系统中的一环或两环也可包含杂原子。

[0050] “氨基甲酰基”指基团 $-OC(O)NRR'$, 其中每个 R 和 R' 独立地是氢或另外的取代基。

[0051] “碳环”意指由碳原子构成的环。

[0052] “羰基”意指基团 $-C(=O)-$ 和 / 或 $-C(=O)R$, 其中 R 是氢或另外的取代基。应注意,该羰基基团可用不同的取代基进一步取代,以形成不同的羰基,包括酸、酸性卤化物、醛、酰胺、酯和酮。

[0053] “羧基”意指基团 $-C(=O)-O-$ 和 / 或 $-C(=O)-OR$, 其中 R 是氢或另外的取代基。应注意,包含羧基部分的本发明的化合物包含其被保护的衍生物,即,其中氧用保护基取代。适合的羧基部分的保护基包含苯甲基、叔丁基等等。

[0054] 如本文所使用的,“cMet”与“c-Met”、“MET”、“Met”、“肝细胞生长因子受体”和其他本领域技术人员所知的命名同义。

[0055] “氰基”意指该基团 $-CN$ 。

[0056] “环烷基”意指非芳香族的、饱和或部分不饱和的单环、双环或多环集合环。通常使用 (C_X) 环烷基和 (C_{X-Y}) 环烷基,其中 X 和 Y 指该集合环中的碳原子数。例如, (C_{3-10}) 环烷基包含环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、2,5-环己二烯基、双环 [2. 2. 2] 辛基、金刚烷-1-基、十氢萘基、氧代环己基、二氧代环己基、硫代环己基、2-氧代双环 [2. 2. 1] 庚-1-基等等。在特定的实施方案中,单独的或与另一基团一起表示的“环烷基”可为 (C_{3-14}) 环烷基、 (C_{3-10}) 环烷基、 (C_{3-7}) 环烷基、 (C_{8-10}) 环烷基或 (C_{5-7}) 环烷基。可选择地,单独的或与另一基团一起表达的“环烷基”可为 (C_5) 环烷基、 (C_6) 环烷基、 (C_7) 环烷基、 (C_8) 环烷基、 (C_9) 环烷基或 (C_{10}) 环烷基。

[0057] “亚环烷基”意指二价的、饱和或部分不饱和的单环、双环或多环集合环。通常使用 (C_X) 亚环烷基和 (C_{X-Y}) 亚环烷基,其中 X 和 Y 指在该集合环中的碳原子数。在特定的实施方案中,单独的或与另一基团一起表示的“亚环烷基”可为 (C_{3-14}) 亚环烷基、 (C_{3-10}) 亚环烷基、 (C_{3-7}) 亚环烷基、 (C_{8-10}) 亚环烷基或 (C_{5-7}) 亚环烷基。可选择地,单独的或与另一基团一起表示的“亚环烷基”可为 (C_5) 亚环烷基、 (C_6) 亚环烷基、 (C_7) 亚环烷基、 (C_8) 亚环烷基、 (C_9) 亚环烷基或 (C_{10}) 亚环烷基。

[0058] “疾病”具体地包含动物或其部分的任何不健康的状态,并包含可能由用于该动物的医学或兽医治疗所导致或伴随的不健康的状态,即这种治疗的“副作用”。

[0059] 本文所使用的“稠环”意指键合另一环以形成具有双环结构的化合物的环,其中两个环共有的环原子直接地彼此键合。常见稠环的非排他实例包含十氢化萘、萘、蒽、菲、吡

咪、呋喃、苯并呋喃、喹啉等等。具有稠环系统的化合物可为饱和的、部分饱和的碳环化合物、杂环化合物、芳香族化合物、杂芳香族化合物等等。

[0060] “卤代”意指氟、氯、溴或碘。

[0061] “杂烃基”意指如本申请所定义的烃基，条件为该烃链中的一个或多个原子是杂原子。在特定的实施方案中，单独的或与另一基团一起表示的「杂烃基」可为杂 (C_{1-20}) 烃基、杂 (C_{1-15}) 烃基、杂 (C_{1-10}) 烃基、杂 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{1-3}) 烃基或一杂 (C_{1-2}) 烃基。可选择地，单独的或与另一基团一起表示的“杂烃基”可为杂 (C_1) 烃基、杂 (C_2) 烃基或杂 (C_3) 烃基。

[0062] “杂芳基”意指单环、双环或多环的芳香基，其中至少一个环原子是杂原子且剩下的环原子是碳。单环杂芳基包含但不限于具有 5 或 6 个环原子的环芳香基，其中至少一个环原子是杂原子且剩下的环原子是碳。该氮原子可任选地被季铵化，且该硫原子可任选地被氧化。本发明的杂芳基包含但不限于源自呋喃、咪唑、异噻唑、异噁唑、噁二唑、噁唑、1,2,3-噁二唑、吡嗪、吡唑、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯啉、噻唑、1,3,4-噻二唑、三唑和四唑的那些杂芳基。“杂芳基”也包含但不限于双环或三环，其中该杂芳环与一个或两个环稠合，该一个或两个环独立选自自由芳环、环烷基环、环烯基环和另一单环杂芳环或杂环烷基环组成的组。这些双环或三环杂芳基包含但不限于源自苯并 [b] 呋喃、苯并 [b] 噻吩、苯并咪唑、咪唑并 [4,5-c] 吡啶、喹啉、噻吩并 [2,3-c] 吡啶、噻吩并 [3,2-b] 吡啶、噻吩并 [2,3-b] 吡啶、吲哚、咪唑并 [1,2a] 吡啶、喹啉、异喹啉、吡嗪、喹啉、萘啶、喹啉、吲哚、异吲哚、吲唑、吲哚啉、苯并噁唑、苯并吡唑、苯并噻唑、咪唑并 [1,5-a] 吡啶、吡唑并 [1,5-a] 吡啶、咪唑并 [1,2-a] 嘧啶、咪唑并 [1,2-c] 嘧啶、咪唑并 [1,5-a] 嘧啶、咪唑并 [1,5-c] 嘧啶、吡咯并 [2,3-b] 吡啶、吡咯并 [2,3-c] 吡啶、吡咯并 [3,2-c] 吡啶、吡咯并 [3,2-b] 吡啶、吡咯并 [2,3-d] 嘧啶、吡咯并 [3,2-d] 嘧啶、吡咯并 [2,3-b] 吡嗪、吡唑并 [1,5-a] 吡啶、吡咯并 [1,2-b] 哒嗪、吡咯并 [1,2-c] 嘧啶、吡咯并 [1,2-a] 嘧啶、吡咯并 [1,2-a] 吡嗪、三唑并 [1,5-a] 吡啶、喋啶、嘌呤、咪唑、吡啶、吩噻嗪 (phenothiazene)、吩噻嗪、1,2-二氢吡咯并 [3,2,1-hi] 吲哚、吲哚、吡啶并 [1,2-a] 吲哚和 2(1H)-吡啶酮的那些环。该双环或三环杂芳环可经由该杂芳基本身或其所稠合的芳基、环烷基、环烯基或杂环烷基连接至母分子。本发明的该杂芳基可为取代的或未取代的。在特定的实施方案中，单独的或与另一基团一起表示的“杂芳基”可为杂 (C_{1-13}) 芳基、杂 (C_{2-13}) 芳基、杂 (C_{2-6}) 芳基、杂 (C_{3-9}) 芳基或杂 (C_{5-9}) 芳基。可选择地，单独的或与另一基团一起表达的“杂芳基”可为杂 (C_3) 芳基、杂 (C_4) 芳基、杂 (C_5) 芳基、杂 (C_6) 芳基、杂 (C_7) 芳基、杂 (C_8) 芳基或杂 (C_9) 芳基。

[0063] “杂原子”意指非碳原子的原子。杂原子的特定实例包含但不限于氮、氧和硫。

[0064] “杂原子部分”包含一个部分，其中连接该部分的原子不是碳。杂原子部分的实例包含 $-NR-$ 、 $-N^+(O^-)=$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-S(O)_2-$ ，其中 R 是氢或另外的取代基。

[0065] “杂双环烷基”意指如本申请中所定义的双环烷基，条件为该环中的一个或多个原子是杂原子。例如，如本申请中所使用的杂 (C_{9-12}) 双环烷基包含但不限于 3-氮杂-双环 [4.1.0] 庚-3-基、2-氮杂-双环 [3.1.0] 己-2-基、3-氮杂-双环 [3.1.0] 己-3-基等等。在特定的实施方案中，单独的或与另一基团一起表示的“杂双环烷基”可为杂 (C_{1-14}) 双环烷基、杂 (C_{4-14}) 双环烷基、杂 (C_{4-9}) 双环烷基或杂 (C_{5-9}) 双环烷基。可选择地，单独的或与另一基团一起表达的“杂双环烷基”可为杂 (C_5) 双环烷基、杂 (C_6) 双环烷基、杂 (C_7) 双环烷基、杂 (C_8) 双环烷基或杂 (C_9) 双环烷基。

[0066] “杂双环芳基”意指如本申请中所定义的双环芳基,条件为该环中的一个或多个原子是杂原子。例如,如本申请中所使用的杂(C₄₋₁₂)双环芳基包含但不限于2-氨基-4-氧代-3,4-二氢嘧啶-6-基、四氢异喹啉基等等。在特定的实施方案中,单独的或与另一基团一起表示的“杂双环芳基”可为杂(C₁₋₁₄)双环芳基、杂(C₄₋₁₄)双环芳基、杂(C₄₋₉)双环芳基或杂(C₅₋₉)双环芳基。可选择地,单独的或与另一基团一起表示的“杂双环芳基”可为杂(C₅)双环芳基、杂(C₆)双环芳基、杂(C₇)双环芳基、杂(C₈)双环芳基或杂(C₉)双环芳基。

[0067] “杂环烷基”意指如本申请中所定义的环烷基,条件为形成该环的原子中的一个或多个是一杂原子,该杂原子独立地选自N、O或S。杂环烷基的非排他实例包含哌啶基、4-吗啡酚基、4-哌嗪基、吡咯烷基、全氢吡咯嗪基、1,4-二氮杂全氢甲乙双酮(1,4-diazaperhydroepinyl)、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基等等。在特定的实施方案中,单独的或与另一基团一起表示的“杂环烷基”可为杂(C₁₋₁₃)环烷基、杂(C₁₋₉)环烷基、杂(C₁₋₆)环烷基、杂(C₅₋₉)环烷基或杂(C₂₋₆)环烷基。可选择地,单独的或与另一基团一起表达的“杂环烷基”可为杂(C₂)环烷基、杂(C₃)环烷基、杂(C₄)环烷基、杂(C₅)环烷基、杂(C₆)环烷基、杂(C₇)环烷基、杂(C₈)环烷基或杂(C₉)环烷基。

[0068] “杂亚环烷基”意指如本申请中所定义的亚环烷基,条件为该环成员碳原子中的一个或多个由杂原子取代。在特定的实施方案中,单独的或与另一基团一起表达的“杂亚环烷基”可为杂(C₁₋₁₃)亚环烷基、杂(C₁₋₉)亚环烷基、杂(C₁₋₆)亚环烷基、杂(C₅₋₉)亚环烷基或杂(C₂₋₆)亚环烷基。可选择地,单独的或与另一基团一起表示的“杂亚环烷基”可为杂(C₂)亚环烷基、杂(C₃)亚环烷基、杂(C₄)亚环烷基、杂(C₅)亚环烷基、杂(C₆)亚环烷基、杂(C₇)亚环烷基、杂(C₈)亚环烷基或杂(C₉)亚环烷基。

[0069] “羟基”意指基团-OH。

[0070] “IC₅₀”意指可产生靶酶的50%抑制的抑制剂的摩尔浓度。

[0071] “亚氨基”意指基团-CR(=NR')和/或-C(=NR')-,其中每个R和R'独立地是氢或另外的取代基。

[0072] “异构体”指具有相同分子式但是在它们的原子的性质或键合顺序不同或在它们的原子的空间排列不同的化合物。它们的原子的空间排列不同的异构体称为“立体异构体”。相互之间不是镜像的立体异构体称为“非对映体”,并且,是不能重叠的镜像的立体异构体称为“对映体”或有时称为“光学异构体”。连接四个不同的取代基的碳原子称为“手性中心”。具有一个手性中心的化合物具有两种相反手性的对映体形式。两种对映体形式的混合物称为“消旋混合物”。具有超过一个手性中心的化合物具有2ⁿ⁻¹对映体对,其中n是手性中心的数目。具有多于一个手性中心的化合物可以以单一非对映体存在或以称为“非对映体混合物”的非对映体的混合物存在。当存在一个手性中心时,立体异构体可以表征为那个手性中心的绝对构型。绝对构型指连接到手性中心的取代基的空间排列。对映体通过它们手性中心的绝对构型来表征,并且通过Cahn、Ingold和Prelog的R-和S-次序规则来描述。立体化学命名的惯例、确定立体化学的方法和立体异构体分离的方法是本领域公知的(例如参见“Advanced Organic Chemistry(高等有机化学)”,第4版,三月, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 1992)。

[0073] 在两个其他部分之间的“提供X个原子间距的部分”和“提供X个原子间距的连接体”指直接连接两个其他部分的原子链是X个原子的长度。当X被给定为一个范围(例如

X_1-X_2) 时,则原子链是至少 X_1 个原子的长度并且不超过 X_2 个原子的长度。应理解,原子链可以由原子的组合形成,所述原子包括,例如碳、氮、硫和氧原子。此外,当化合价允许时,每个原子可以任选地连接到一个或多个取代基。此外,原子链可以形成环的一部分。因此,在一个实施方案中,在两个其他部分 (R 和 R') 之间的提供 X 个原子间距的部分可以由 $R-(L)_x-R'$ 表示,其中每个 L 独立地选自 CR'' 、 R''' 、 NR'''' 、O、S、CO、CS、 $C=NR'''''$ 、SO、 SO_2 以及类似基团组成的组,其中 R'' 、 R''' 、 R'''' 和 R''''' 中的任何两个或更多个可以合在一起以形成取代的或未取代的环。

[0074] “硝酸”意指基团 $-NO_2$ 。

[0075] “氧杂烃基”指如上所定义的烃基,只是其中形成烃基链的碳原子中的一个或多个用氧原子替换 ($-O-$ 或 $-OR$, 其中 R 是氢或另外的取代基)。例如,氧杂 (C_{1-10}) 烃基指包含 1 个和 10 个之间的碳和一个或多个氧原子的链。

[0076] “氧代烃基”指如上所定义的烃基,只是其中形成烃基链的碳原子中的一个或多个用羰基替换 ($-C(=O)-$ 或 $-C(=O)-R$, 其中 R 是氢或另外的取代基)。羰基可以是醛、酮、酯、酰胺、酸或卤化酰基。例如,氧代 (C_{1-10}) 烃基指包含 1 个和 10 个之间的碳和一个或多个羰基的链。

[0077] “氧基 (oxy)”指基团 $-O-$ 或 $-OR$, 其中 R 是氢或另外的取代基。因此应注意,氧基可以用多种取代基进一步取代以形成不同的氧基,其包括羟基、烃氧基、芳氧基、杂芳氧基或羰氧基。

[0078] “药学上可接受的”指用于制备一般来说安全的、无毒的并且既不是生物上也不是其它方面不合需要的药物组合物的那些,并且包括兽医使用以及人类药用可接受的那些。

[0079] 术语“药学上可接受的赋形剂”意指通常用于制备药物组合物的那些赋形剂,且其应为药学上纯的且在所使用的量上是无毒的。它们通常是固体、半固体或液体物质,可做为该活性成分的媒介物或介质,或辅助该组合物的储存、施用或制备。药学上可接受的赋形剂的一些实例可于 Remington's Pharmaceutical Sciences (雷明顿药物科学) 和 Handbook of Pharmaceutical Excipients (赋形剂手册) 中找到,该赋形剂包括稀释剂、媒介物、载体、软膏基质、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、增甜剂、调味剂、凝胶基质、持续释放基质、稳定剂、防腐剂、溶剂、悬浮剂、缓冲剂、乳化剂、染料、推进剂、包衣剂以及其他。

[0080] “药学上可接受的盐”指是如上所定义的药学上可接受的且具有所需的药理学活性的本发明的化合物的盐。这种盐包括由无机酸或由有机酸形成的酸加成盐,无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸以及类似的无机酸;有机酸诸如乙酸、丙酸、己酸、庚酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、邻 (4-羟基苯甲酰基) 苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、对氯苯磺酸、2-萘磺酸、对甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基二环 [2.2.2] 辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双 (3-羟基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、十二烷基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、黏康酸以及类似的有机酸。

[0081] 药学上可接受的盐还包括碱加成盐,它可以在当存在的酸性质子能够与无机碱或有机碱反应时形成。可接受的无机碱包括氢氧化钠、碳酸钠、氢氧化钾、氢氧化铝和氢氧化钙。可接受的有机碱包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡糖胺以及类似

的有机碱。

[0082] “多核环”包括二环和多环的环。包含多核环的各个环可以是稠环、螺环或桥环。

[0083] “前药”指体内经代谢可转化为根据本发明的抑制剂的化合物。前药自身可具有或也可没有关于给定靶蛋白的活性。例如，包含羟基的化合物可以作为酯来施用，该酯体内通过水解转化为羟基化合物。可以体内转化为羟基化合物的合适的酯包括乙酸酯、柠檬酸酯、乳酸酯、磷酸酯、酒石酸酯、丙二酸酯、草酸酯、水杨酸酯、丙酸酯、琥珀酸酯、富马酸酯、马来酸酯、亚甲基-双-b-羟基萘甲酸酯、龙胆酸酯、羟乙基磺酸酯、二-对甲苯酰酒石酸酯、甲磺酸酯、乙磺酸酯、苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯、环己基氨基磺酸酯、奎尼酸酯、氨基酸的酯以及类似的酯。相似地，包含胺基的化合物可以作为酰胺施用，酰胺体内通过水解转化为胺化合物。

[0084] “被保护的衍生物”指其中一个或多个活性位点用保护基封闭的抑制剂的衍生物。被保护的衍生物用于制备抑制剂，或本身可有作为抑制剂的活性。合适保护基的综合列表可参见 T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis* (有机合成中的保护基)，第 3 版, John Wiley & Sons, Inc. 1999。

[0085] “环”和“集合环”指碳环或杂环体系，并且包括芳族体系和非芳族体系。所述体系可以是单环、二环或多环。此外，对于二环和多环体系，包含多核环的各个环可以是稠环、螺环或桥环。

[0086] “受治疗者”和“患者”包括人、非人的哺乳动物（例如狗、猫、兔、牛、马、绵羊、山羊、猪、鹿以及类似动物）和非哺乳动物（例如鸟以及类似动物）。

[0087] “体内可转化为氢的取代基”指通过酶学或化学方法可转化为氢原子的任何基团，酶学或化学方法包括但不限于水解和氢解。实例包括可水解基团，诸如酰基、具有氧羰基的基团、氨基酸残基、肽残基、邻硝基苯磺基 (o-nitrophenylsulfenyl)、三甲基硅烷基、四氢吡喃基、二苯基氧磷基以及类似基团。酰基的实例包括甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基以及类似基团。具有氧羰基的基团的实例包括乙氧羰基、叔丁氧羰基 $[(CH_3)_3C-OCO-]$ 、苄氧羰基、对甲氧基苄氧羰基、烯氧羰基、 β -(对甲苯磺酰基)乙氧羰基以及类似基团。合适的氨基酸残基的实例包括氨基酸残基本身和用保护基保护的氨基酸残基。合适的氨基酸残基包括但不限于以下氨基酸的残基：Gly(甘氨酸)、Ala(丙氨酸； $CH_3CH(NH_2)CO-$)、Arg(精氨酸)、Asn(天冬酰胺)、Asp(天冬氨酸)、Cys(半胱氨酸)、Glu(谷氨酸)、His(组氨酸)、Ile(异亮氨酸)、Leu(亮氨酸； $(CH_3)_2CHCH_2CH(NH_2)CO-$)、Lys(赖氨酸)、Met(蛋氨酸)、Phe(苯丙氨酸)、Pro(脯氨酸)、Ser(丝氨酸)、Thr(苏氨酸)、Trp(色氨酸)、Tyr(酪氨酸)、Val(缬氨酸)、Nva(正缬氨酸)、Hse(高丝氨酸)、4-Hyp(4-羟基脯氨酸)、5-Hyl(5-羟基赖氨酸)、Orn(鸟氨酸)和 β -Ala。合适的保护基的实例包括通常在肽合成中使用的那些保护基，包括酰基（诸如甲酰基和乙酰基）、芳基甲基氧羰基（诸如苄氧羰基和对硝基苄氧羰基）、叔丁氧羰基 $[(CH_3)_3C-OCO-]$ 以及类似基团。合适的肽残基包括含有 2 个至 5 个并且任选地 2 个至 3 个上述氨基酸残基的肽残基。这样的肽残基的实例包括但不限于，诸如 Ala-Ala $[CH_3CH(NH_2)CO-NHCH(CH_3)CO-]$ 、Gly-Phe、Nva-Nva、Ala-Phe、Gly-Gly、Gly-Gly-Gly、Ala-Met、Met-Met、Leu-Met 和 Ala-Leu 的肽的残基。这些氨基酸残基或肽残基可以以 D 型、L 型或其混合物的立体化学构型存在。此外，氨基酸残基和肽残基可具有不对称碳原子。具有不对称碳原子的合适氨基酸残基的实例包括 Ala、Leu、Phe、Trp、Nva、Val、

Met、Ser、Lys、Thr 和 Tyr 的残基。具有不对称碳原子的肽残基包括具有一个或多个组成氨基酸残基的肽残基,所述氨基酸残基具有不对称碳原子。合适的氨基酸保护基的实例包括通常在肽合成中使用的那些保护基,所述保护基包括酰基(诸如甲酰基和乙酰基)、芳基甲氧羰基(诸如苄氧羰基和对硝基苄氧羰基)、叔丁氧羰基 $[(CH_3)_3C-OCO-]$ 以及类似基团。“体内可转化为氢的”取代基的其他实例包括可还原消除的可氢解基团(hydrogenolyzable group)。合适的可还原消除的可氢解基团的实例包括但不限于芳基磺酰基(诸如邻甲苯磺酰基);用苯基或苄氧基取代的甲基(诸如苄基、三苯甲基和苄氧基甲基);芳基甲氧羰基(诸如苄氧羰基和邻甲氧基-苄氧羰基);和卤代乙氧羰基(诸如 β, β, β -三氯乙氧羰基和 β -碘乙氧羰基)。

[0088] “取代或未取代”指给定部分可以仅由氢取代基通过可用的化合价(available valency)组成(未取代的)或可通过可用的化合价进一步包括一个或多个非氢取代基(取代的),它们不用给定部分的名称另外指定。例如,异丙基是用 $-CH_3$ 取代的1,2-亚乙基部分的实例。一般来说,非氢取代基可以是可连接到指定被取代的给定部分的原子的任何取代基。取代基的实例包括但不限于醛、脂环、脂肪族、 (C_{1-10}) 烃基、亚烃基、亚烃基、酰胺、氨基、氨基烃基、芳香族、芳基、二环烃基、二环芳基、氨基甲酰基、碳环基、羧基、羰基、环烃基、亚环烃基、酯、卤代、杂二环烃基、杂亚环烃基、杂芳基、杂二环芳基、杂环烃基、氧代、羟基、亚氨基酮、酮、硝基、氧杂烃基和氧代烃基部分,它们每个还可任选地为取代的或未取代的。在一个特定的实施方案中,取代基的实例包括但不限于氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烃氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烃基氨基、亚磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烃基、卤代 (C_{1-10}) 烃基、羟基 (C_{1-10}) 烃基、羰基 (C_{1-10}) 烃基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烃基、磺酰基 (C_{1-10}) 烃基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{1-10}) 氮杂烃基、亚氨基 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{1-10}) 烃基、芳基 (C_{1-10}) 烃基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烃基、 (C_{9-12}) 二环芳基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{8-12}) 二环芳基 (C_{1-5}) 烃基、 (C_{3-12}) 环烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基、 (C_{9-12}) 二环烃基、杂 (C_{3-12}) 二环烃基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 二环芳基和杂 (C_{4-12}) 二环芳基。此外,取代基自身由另外的取代基任选地取代。在一个特定的实施方案中,另外的取代基的实例包括但不限于氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烃氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烃基氨基、亚磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烃基、卤代 (C_{1-10}) 烃基、羟基 (C_{1-10}) 烃基、羰基 (C_{1-10}) 烃基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烃基、磺酰基 (C_{1-10}) 烃基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{1-10}) 氮杂烃基、亚氨基 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{1-10}) 烃基、芳基 (C_{1-10}) 烃基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烃基、 (C_{9-12}) 二环芳基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{8-12}) 二环芳基 (C_{1-5}) 烃基、 (C_{3-12}) 环烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基、 (C_{9-12}) 二环烃基、杂 (C_{3-12}) 二环烃基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 二环芳基和杂 (C_{4-12}) 二环芳基。

[0089] “亚磺酰基”指基团 $-SO-$ 和/或 $-SO-R$,其中R是氢或另外的取代基。应注意,亚磺酰基可用多种取代基进一步取代以形成不同的亚磺酰基,其包括亚磺酸、亚磺酰胺(sulfinamide)、亚磺酰酯和亚砷。

[0090] “磺酰基”指基团 $-SO_2-$ 和/或 $-SO_2-R$,其中R是氢或另外的取代基。应注意,磺酰基可用多种取代基进一步取代以形成不同的磺酰基,其包括磺酸、磺酰胺、磺酸酯和砷。

[0091] “治疗有效量”指当施用于动物以治疗疾病时，足以实现对该疾病的这种治疗的量。

[0092] “硫代”指用硫取代氧，并且包括但不限于含有 -SR、-S- 和 = S 的基团。

[0093] “硫代烃基”指如上所定义的烃基，只是其中形成烃基链的碳原子中的一个或多个用硫原子替换 (-S- 或 -S-R，其中 R 是氢或另外的取代基)。例如，硫代 (C₁₋₁₀) 烃基指含有 1 个和 10 个之间的碳原子和一个或多个硫原子的链。

[0094] “硫代羰基”指基团 -C(=S)- 和 / 或 -C(=S)-R，其中 R 是氢或另外的取代基。应注意，硫代羰基可用多种取代基进一步取代以形成不同的硫代羰基，其包括硫代酸、硫代酰胺、硫代酸酯和硫酮。

[0095] “治疗 (treatment)”或“治疗 (treating)”指本发明化合物的任何施用，并且包括：

[0096] (1) 预防疾病在可能易患该疾病但是还没有经受或呈现出该疾病的病理学或症状学的动物中出现，

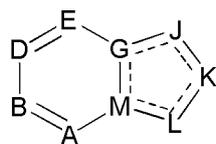
[0097] (2) 抑制经受或呈现出疾病的病理学或症状学的动物中的疾病（即阻止病理学和 / 或症状学的进一步发展），或

[0098] (3) 缓解正经受或呈现出疾病的病理学或症状学的动物中的疾病（即逆转病理学和 / 或症状学）。

[0099] 应注意，关于本文所提供的所有的定义，从可包括所指定取代基之外的另外的取代基这个意义上说，这些定义应该被理解为开放性的。因此，C₁ 烃基表示有一个碳原子，但是不表示碳原子上的取代基是什么。因此，(C₁) 烃基包括甲基（即 -CH₃）以及 -CRR' R''，其中 R、R' 和 R'' 各自独立地为氢或另外的取代基，其中连接到碳的原子是杂原子或氰基。因此例如，CF₃、CH₂OH 和 CH₂CN 都是 (C₁) 烃基。类似地，诸如烃基氨基以及类似物的术语包括二烃基氨基和类似物。

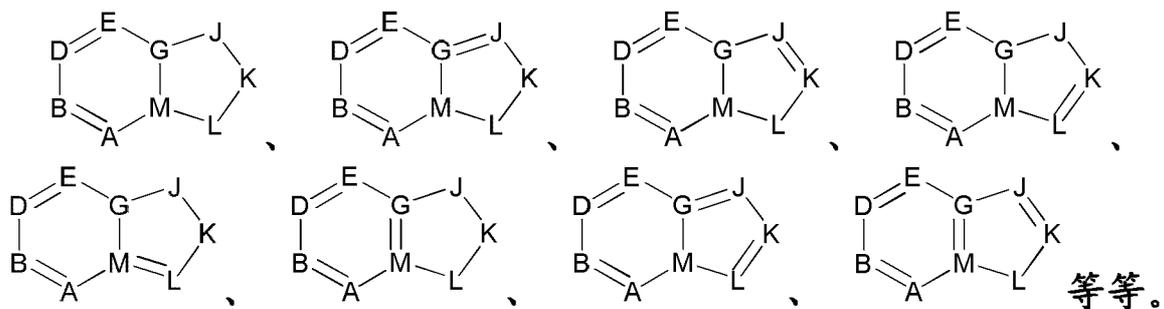
[0100] 具有用虚线键表示的式的化合物意在包括任选地具有零个、一个或多个双键的式，如以下所示例和示出：

[0101]



[0102] 表示

[0103]



[0104] 此外，组成本发明的化合物的原子意在包括该原子的所有同位素形式。如本文所

用,同位素包括具有相同原子序数但是不同的质量数的那些原子。作为一般实例且并非限制,氢的同位素包括氕和氘,碳的同位素包括 ^{13}C 和 ^{14}C 。

[0105] 发明详述

[0106] 本发明涉及可用于抑制 cMET 的化合物。本发明还涉及包含这种化合物的药物组合物、药盒和制品。另外,本发明涉及用于制备该化合物的方法及中间物。此外,本发明涉及使用所述化合物的方法。应注意,本发明的化合物也具有对相同蛋白质家族中其他成员的活性,因此本发明的化合物可用于处理与这些其他家族成员相关的疾病状态。

[0107] cMET 属于磷酸转移酶酶家族,其将含磷基团从一种底物转移至另一底物。通过由国际生物化学与分子生物学联盟的命名委员会 (IUBMB) 所提出的惯例,此类型的酶具有从 2.7.-.- 开始的酶委员会 (EC) 编号 (见 Bairoch A., *The ENZYME database in Nucleic Acids Res.* 28:204-305 (2000))。激酶是作用在磷酸基转移的催化中的一类酶。蛋白质激酶组成结构相关的磷酸转移酶的最大亚家族之一,且其负责许多的细胞信号转导过程的控制。(见 Hardie, G. 和 Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book, I and II* (蛋白质激酶事件簿), Academic Press, San Diego, CA)。

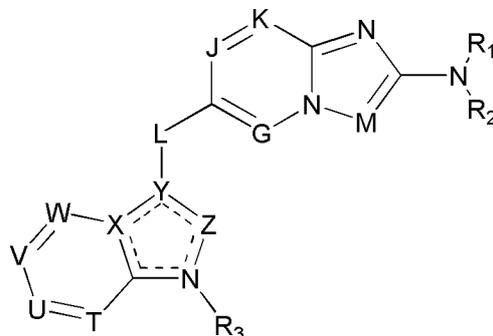
[0108] cMET 的失调与如癌症的疾病有关 (包含癌症 (carcimoma) (例如膀胱癌、乳癌、子宫颈癌、胆管癌、结肠直肠癌、食道癌、胃癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌、鼻咽癌、卵巢癌、胰脏癌、前列腺癌和甲状腺癌); 骨骼肌肉瘤 (例如,骨肉瘤、滑膜肉瘤和横纹肌肉瘤); 软组织肉瘤 (例如 MFH/ 纤维肉瘤、平滑肌肉瘤和卡波西肉瘤); 造血性恶性肿瘤 (例如多发性骨髓瘤、淋巴瘤、成人 T 细胞白血病、急性粒细胞性白血病和慢性髓细胞样白血病); 和其他赘生物 (例如,成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、黑色素瘤、间皮瘤和威尔姆氏肿瘤); 增殖性疾病 (例如骨髓增殖性疾病、动脉粥样硬化和肺纤维化)。

[0109] 应注意,本发明的化合物对于其他受体酪氨酸激酶家族成员也具有抑制活性,因此可用于对付与这些其他家族成员相关的疾病。特别是,本发明的化合物可用于调整 Met 亚家族中其他蛋白质的活性 (例如 Ron 和 Sea)。

[0110] cMET 抑制剂

[0111] 在其方面之一,本发明涉及用作 cMET 抑制剂的化合物。在一个实施方案中,本发明的 cMET 抑制剂包含:

[0112]



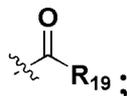
[0113] 或其多晶型物、溶剂化物、酯、互变异构体、对映体、药学上可接受的盐或前体药物,其中

[0114] G 选自 CR_4 和 N 组成的组;

[0115] J 选自 CR_5 和 N 组成的组;

- [0116] K 选自 CR_6 和 N 组成的组；
- [0117] M 选自 CR_7 和 N 组成的组；
- [0118] L 不存在,或是在 L 所连接的环之间提供 1、2、3、4、5 或 6 个原子间距的连接体,其中提供该间距的连接体的原子选自碳、氧、氮和硫组成的组；
- [0119] T 选自 CR_8 和 N 组成的组；
- [0120] U 选自 CR_9 和 N 组成的组；
- [0121] V 选自 CR_{10} 和 N 组成的组；
- [0122] W 选自 CR_{11} 和 N 组成的组；
- [0123] X 选自 CR_{12} 和 N 组成的组；
- [0124] Y 选自 CR_{13} 和 N 组成的组；
- [0125] Z 选自 $CR_{14}R_{15}$ 和 NR_{16} 组成的组；
- [0126] R_1 选自氢、羰氧基、 (C_{1-10}) 烃氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、 (C_{1-10}) 烃基羰基、 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{1-5}) 羰基、杂 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{1-10}) 羰基、芳基 (C_{1-10}) 羰基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 羰基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 羰基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚硫酰基、 (C_{1-10}) 烃基、卤代 (C_{1-10}) 烃基、羟基 (C_{1-10}) 烃基、羰基 (C_{1-10}) 烃基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烃基、磺酰基 (C_{1-10}) 烃基、亚硫酰基 (C_{1-10}) 烃基、氮杂 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{1-10}) 氧杂烃基、 (C_{1-10}) 氧代烃基、亚氨基 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{1-10}) 烃基、芳基 (C_{1-10}) 烃基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烃基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{3-12}) 环烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基、 (C_{9-12}) 双环烃基、杂 (C_{3-12}) 双环烃基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组,每个是取代或未取代的,或 R_1 具有下式

[0127]



- [0128] R_2 是氢或体内可转化成氢的取代基；
- [0129] R_3 选自氢、羰氧基、 (C_{1-10}) 烃氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚硫酰基、 (C_{1-10}) 烃基、卤代 (C_{1-10}) 烃基、羟基 (C_{1-10}) 烃基、羰基 (C_{1-10}) 烃基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烃基、磺酰基 (C_{1-10}) 烃基、亚硫酰基 (C_{1-10}) 烃基、氮杂 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{1-10}) 氧杂烃基、 (C_{1-10}) 氧代烃基、亚氨基 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{1-10}) 烃基、芳基 (C_{1-10}) 烃基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烃基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{3-12}) 环烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基、 (C_{9-12}) 双环烃基、杂 (C_{3-12}) 双环烃基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组,每个是取代或未取代的,或当 R_3 所键合的氮形成双键的一部分时, R_3 不存在；
- [0130] R_4 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烃氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚硫酰基、 (C_{1-10}) 烃基、卤代 (C_{1-10}) 烃基、羟基 (C_{1-10}) 烃基、羰基 (C_{1-10}) 烃基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烃基、磺酰基 (C_{1-10}) 烃基、亚硫酰基 (C_{1-10}) 烃基、氮杂 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{1-10}) 氧杂烃

组,每个是取代或未取代的,或当与 R_{12} 键合的碳形成双键的一部分时, R_{12} 不存在;

[0139] R_{13} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 炔氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烷基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烷基、卤代 (C_{1-10}) 烷基、羟基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、氮杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 氧杂烷基、 (C_{1-10}) 氧代烷基、亚氨基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基、 (C_{9-12}) 双环烷基、杂 (C_{3-12}) 双环烷基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组,每个是取代或未取代的,或当与 R_{13} 键合的碳形成双键的一部分时, R_{13} 不存在;

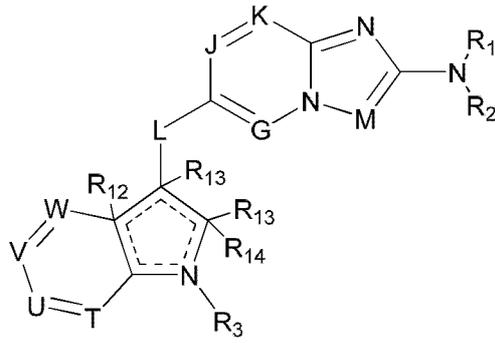
[0140] R_{14} 和 R_{15} 每个是独立地选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 炔氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烷基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烷基、卤代 (C_{1-10}) 烷基、羟基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、氮杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 氧杂烷基、 (C_{1-10}) 氧代烷基、亚氨基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基、 (C_{9-12}) 双环烷基、杂 (C_{3-12}) 双环烷基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组,每个是取代或未取代的,或当与 R_{15} 键合的碳形成双键的一部分时, R_{15} 不存在;

[0141] R_{16} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 炔氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烷基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烷基、卤代 (C_{1-10}) 烷基、羟基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、氮杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 氧杂烷基、 (C_{1-10}) 氧代烷基、亚氨基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基、 (C_{9-12}) 双环烷基、杂 (C_{3-12}) 双环烷基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组,每个是取代或未取代的,或当与 R_{16} 键合的氮形成双键的一部分时, R_{16} 不存在;且

[0142] R_{19} 选自氢、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 炔氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烷基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烷基、卤代 (C_{1-10}) 烷基、羟基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、氮杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 氧杂烷基、 (C_{1-10}) 氧代烷基、亚氨基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基、 (C_{9-12}) 双环烷基、杂 (C_{3-12}) 双环烷基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组,每个是取代或未取代的。

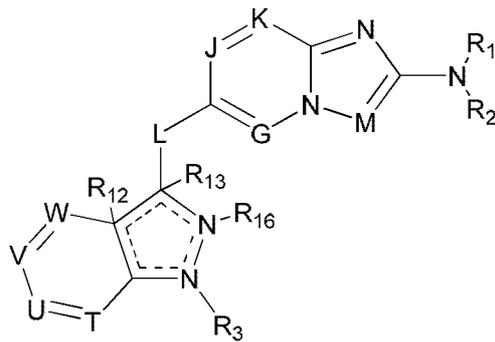
[0143] 在另一实施方案中,本发明的 cMET 抑制剂包含:

[0144]



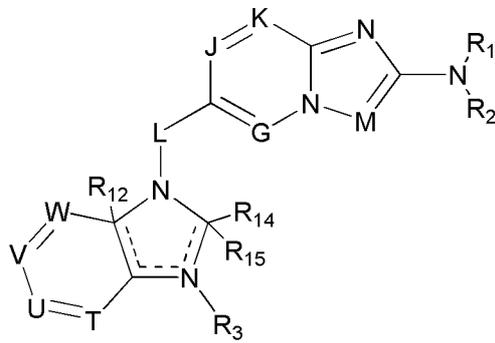
[0145] 在另一实施方案中,本发明的 cMET 抑制剂包含:

[0146]



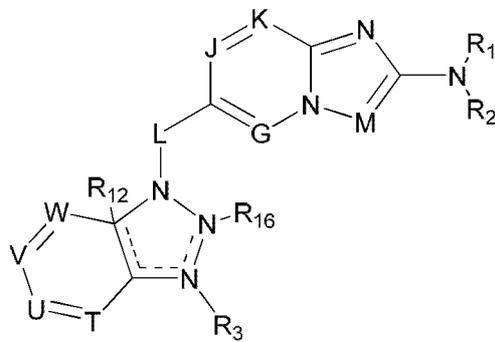
[0147] 在另一实施方案中,本发明的 cMET 抑制剂包含:

[0148]



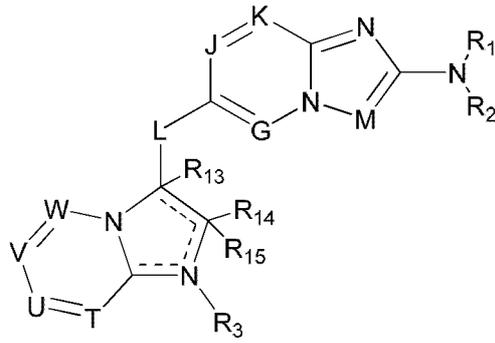
[0149] 在另一实施方案中,本发明的 cMET 抑制剂包含:

[0150]



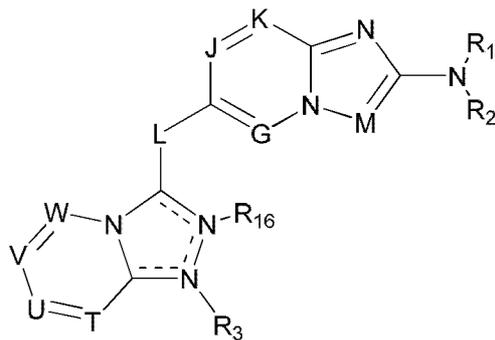
[0151] 在另一实施方案中,本发明的 cMET 抑制剂包含:

[0152]



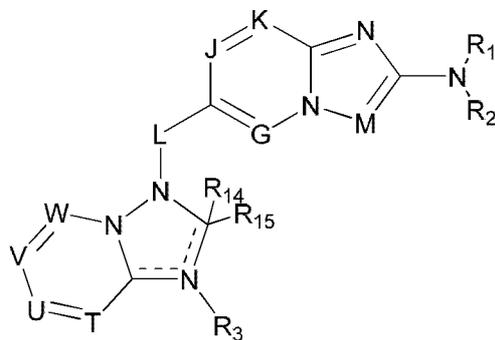
[0153] 在另一实施方案中,本发明的 cMET 抑制剂包含:

[0154]



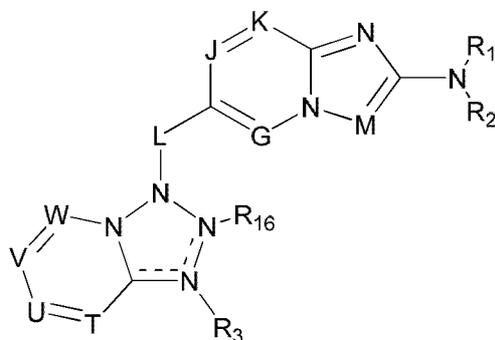
[0155] 在另一实施方案中,本发明的 cMET 抑制剂包含:

[0156]



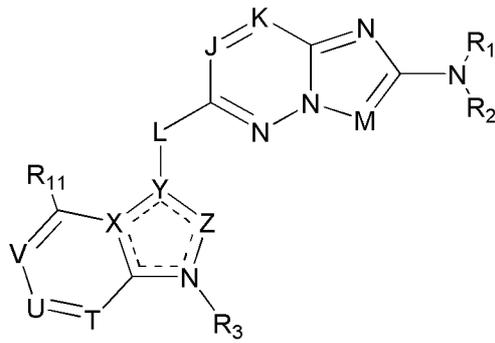
[0157] 在另一实施方案中,本发明的 cMET 抑制剂包含:

[0158]



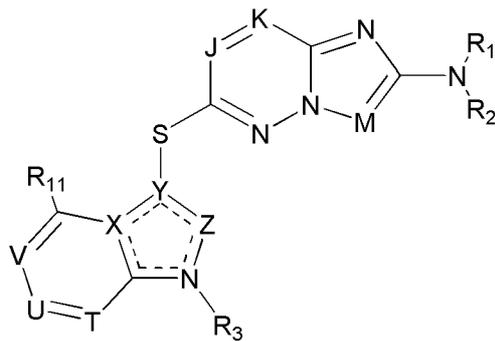
[0159] 在另外的实施方案中,本发明的 cMET 抑制剂包含:

[0160]



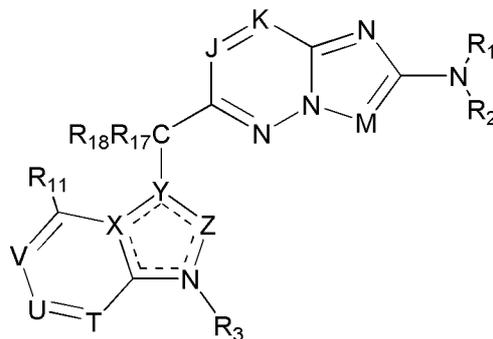
[0161] 在又一另外的实施方案中,本发明的 cMET 抑制剂包含:

[0162]



[0163] 在又一另外的实施方案中,本发明的 cMET 抑制剂包含:

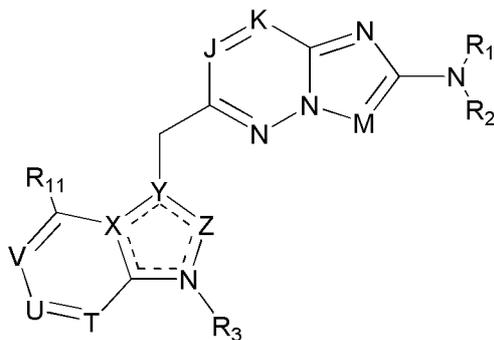
[0164]



[0165] 其中 R_{17} 和 R_{18} 每个是独立地选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烃氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烃基、卤代 (C_{1-10}) 烃基、羟基 (C_{1-10}) 烃基、羰基 (C_{1-10}) 烃基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烃基、磺酰基 (C_{1-10}) 烃基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烃基、氮杂 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{1-10}) 氧杂烃基、 (C_{1-10}) 氧代烃基、亚氨基 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{1-10}) 烃基、芳基 (C_{1-10}) 烃基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烃基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{3-12}) 环烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基、 (C_{9-12}) 双环烃基、杂 (C_{3-12}) 双环烃基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组,每个是取代或未取代的。

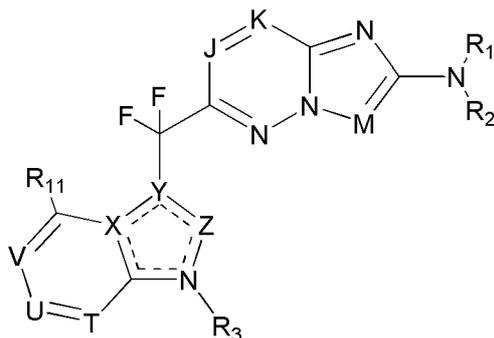
[0166] 在另一实施方案中,本发明的 cMET 抑制剂包含:

[0167]



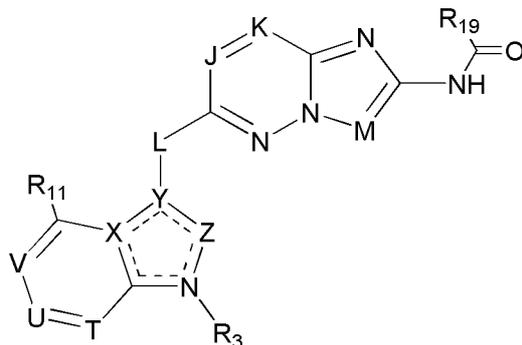
[0168] 在又一另一实施方案中,本发明的 cMET 抑制剂包含:

[0169]



[0170] 在又一另一实施方案中,本发明的 cMET 抑制剂包含:

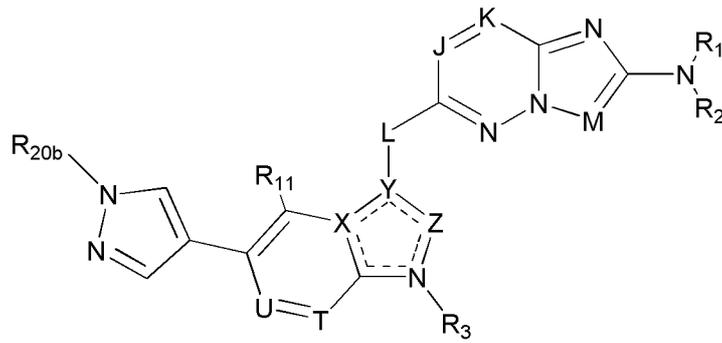
[0171]



[0172] 其中 R_{19} 选自氢、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烷基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烷基、卤代 (C_{1-10}) 烷基、羟基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、氮杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 氧杂烷基、 (C_{1-10}) 氧代烷基、亚氨基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基、 (C_{9-12}) 双环烷基、杂 (C_{3-12}) 双环烷基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组,每个是取代或未取代的。

[0173] 在另外的实施方案中,本发明的 cMET 抑制剂包含:

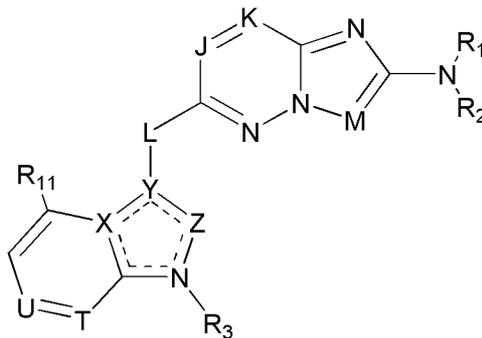
[0174]



[0175] 其中 R_{20b} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烷基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烷基、卤代 (C_{1-10}) 烷基、羟基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、氮杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 氧杂烷基、 (C_{1-10}) 氧代烷基、亚氨基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基、 (C_{9-12}) 双环烷基、杂 (C_{3-12}) 双环烷基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组，每个是取代或未取代的。

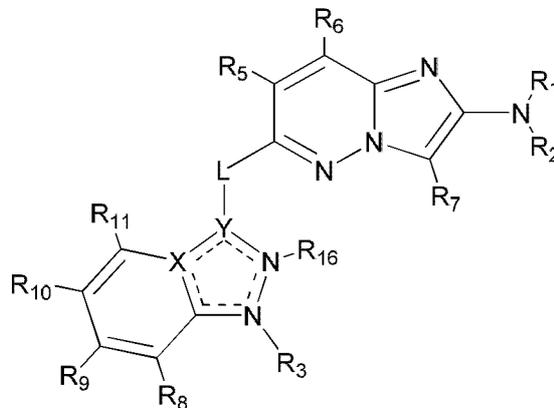
[0176] 在又一另外的实施方案中，本发明的 cMET 抑制剂包含：

[0177]



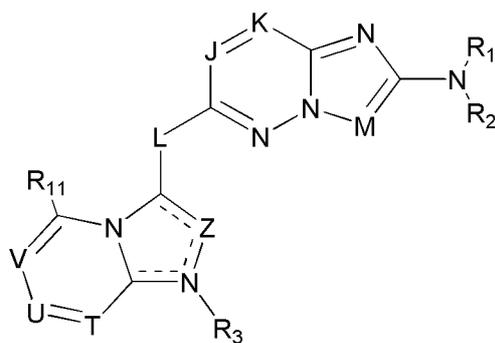
[0178] 在又一另外的实施方案中，本发明的 cMET 抑制剂包含：

[0179]



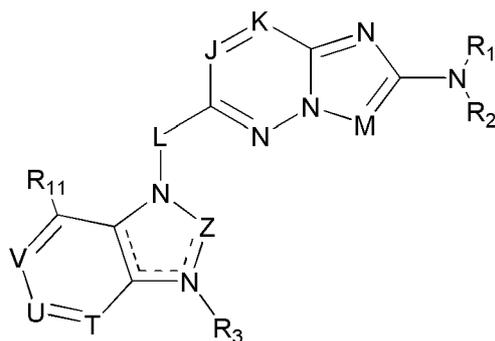
[0180] 在另一实施方案中，本发明的 cMET 抑制剂包含：

[0181]



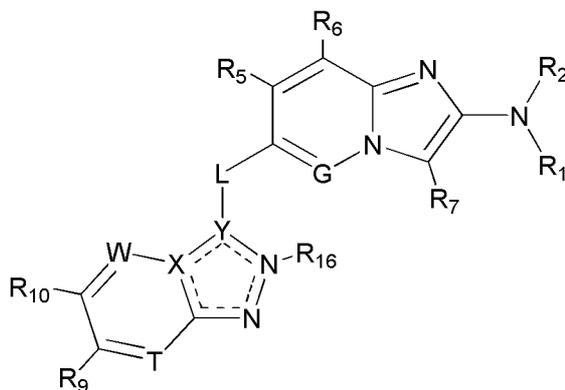
[0182] 在又一另一实施方案中,本发明的 cMET 抑制剂包含:

[0183]



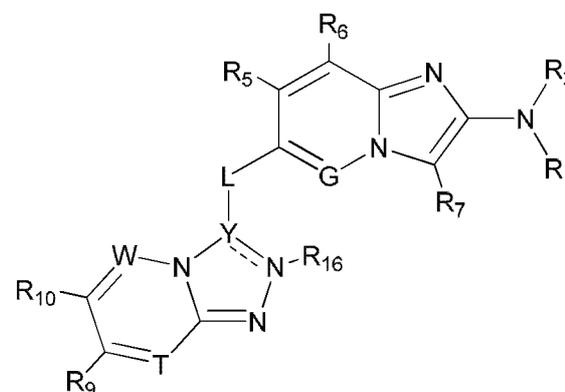
[0184] 在另外的实施方案中,本发明的 cMET 抑制剂包含:

[0185]



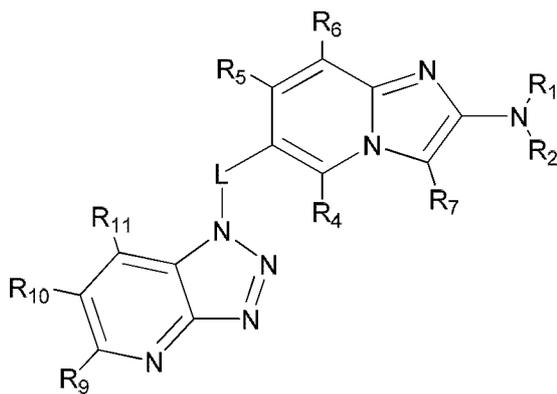
[0186] 在另一实施方案中,本发明的 cMET 抑制剂包含:

[0187]



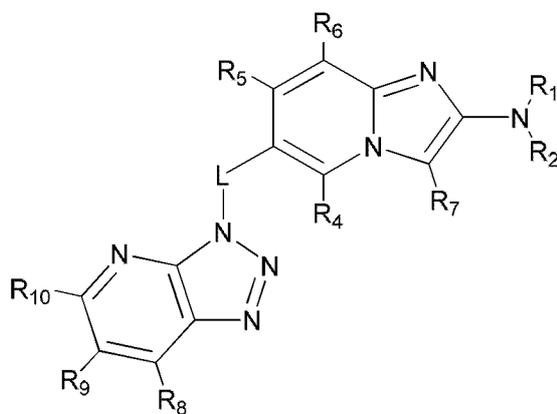
[0188] 在又一另一实施方案中,本发明的 cMET 抑制剂包含:

[0189]



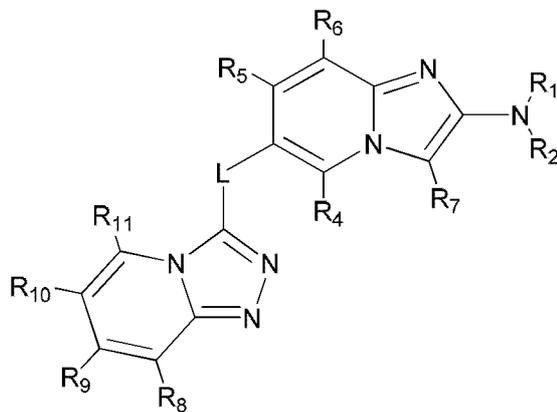
[0190] 在又一另一实施方案中,本发明的 cMET 抑制剂包含:

[0191]



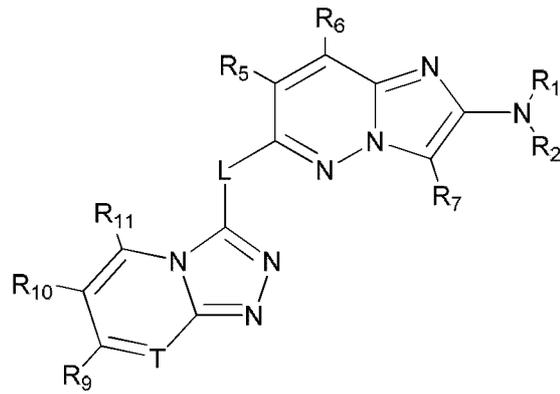
[0192] 在另外的实施方案中,本发明的 cMET 抑制剂包含:

[0193]



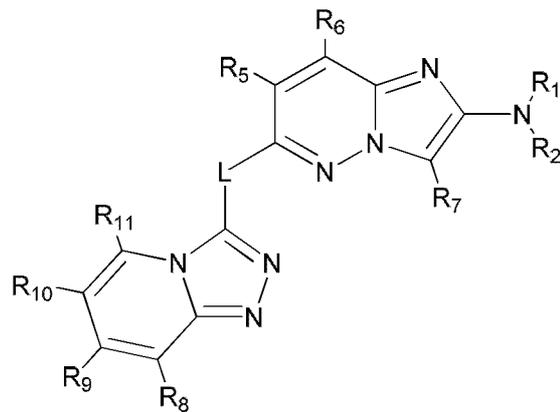
[0194] 在又一另外的实施方案中,本发明的 cMET 抑制剂包含:

[0195]



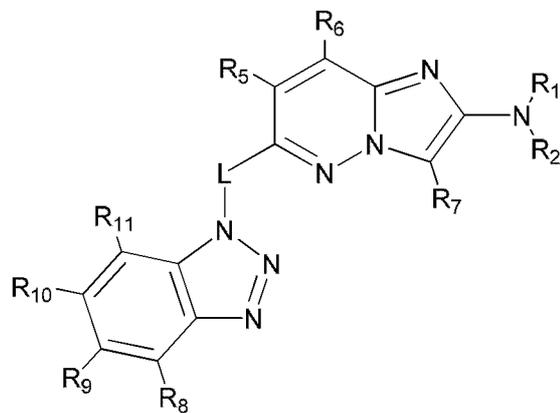
[0196] 在又一另外的实施方案中,本发明的 cMET 抑制剂包含:

[0197]



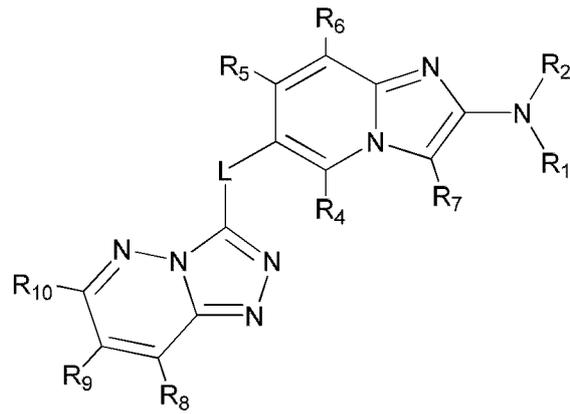
[0198] 在又一另一实施方案中,本发明的 cMET 抑制剂包含:

[0199]



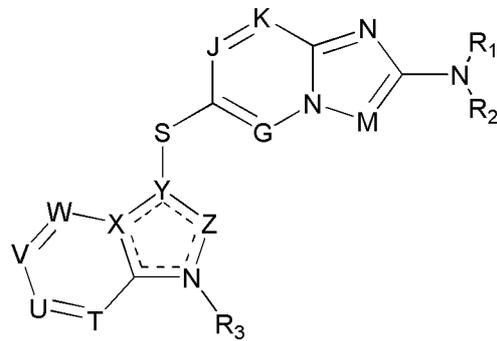
[0200] 在另一实施方案中,本发明的 cMET 抑制剂包含:

[0201]



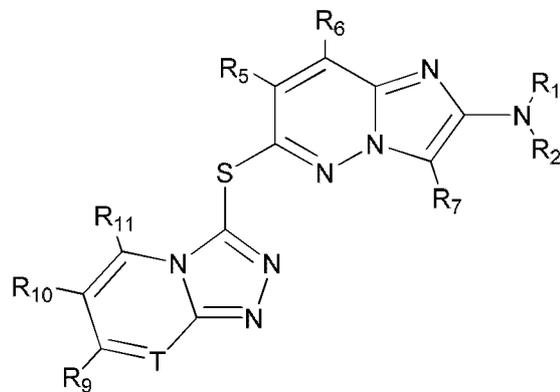
[0202] 在又一另一实施方案中,本发明的 cMET 抑制剂包含:

[0203]



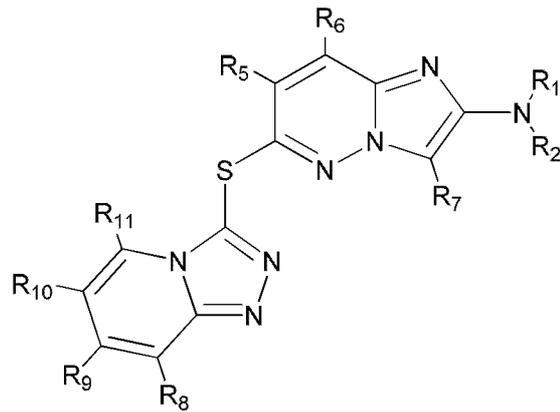
[0204] 在又一另一实施方案中,本发明的 cMET 抑制剂包含:

[0205]



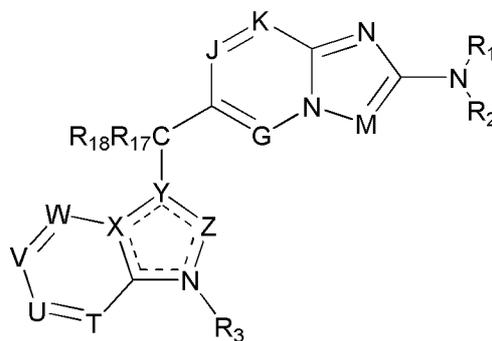
[0206] 在另外的实施方案中,本发明的 cMET 抑制剂包含:

[0207]



[0208] 在又一另外的实施方案中,本发明的 cMET 抑制剂包含:

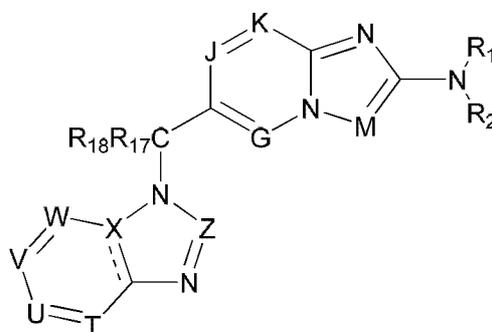
[0209]



[0210] 其中 R₁₇ 和 R₁₈ 每个是独立地选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、(C₁₋₁₀) 烷氧基、(C₄₋₁₂) 芳氧基、杂 (C₁₋₁₀) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、(C₁₋₁₀) 烷基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、(C₁₋₁₀) 烷基、卤代 (C₁₋₁₀) 烷基、羟基 (C₁₋₁₀) 烷基、羰基 (C₁₋₁₀) 烷基、硫代羰基 (C₁₋₁₀) 烷基、磺酰基 (C₁₋₁₀) 烷基、亚磺酰基 (C₁₋₁₀) 烷基、氮杂 (C₁₋₁₀) 烷基、(C₁₋₁₀) 氧杂烷基、(C₁₋₁₀) 氧代烷基、亚氨基 (C₁₋₁₀) 烷基、(C₃₋₁₂) 环烷基 (C₁₋₅) 烷基、杂 (C₃₋₁₂) 环烷基 (C₁₋₁₀) 烷基、芳基 (C₁₋₁₀) 烷基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基 (C₁₋₅) 烷基、(C₉₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烷基、杂 (C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烷基、杂 (C₁₋₁₀) 烷基、(C₃₋₁₂) 环烷基、杂 (C₃₋₁₂) 环烷基、(C₉₋₁₂) 双环烷基、杂 (C₃₋₁₂) 双环烷基、(C₄₋₁₂) 芳基、杂 (C₄₋₁₀) 芳基、(C₉₋₁₂) 双环芳基和杂 (C₄₋₁₂) 双环芳基组成的组,每个是取代或未取代的。

[0211] 在又一另外的实施方案中,本发明的 cMET 抑制剂包含:

[0212]

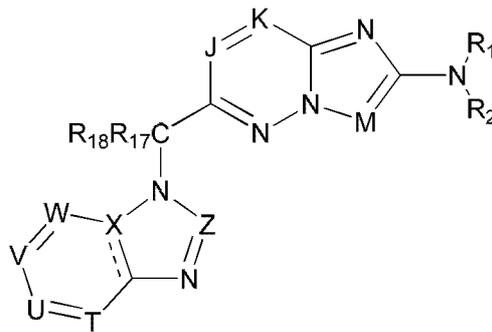


[0213] 其中 R₁₇ 和 R₁₈ 每个是独立地选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、(C₁₋₁₀) 烷氧基、(C₄₋₁₂) 芳氧基、杂 (C₁₋₁₀) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、(C₁₋₁₀) 烷基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、(C₁₋₁₀) 烷基、卤代 (C₁₋₁₀) 烷基、羟基 (C₁₋₁₀) 烷基

基、羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、硫代羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、亚磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、氮杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₁₋₁₀) 氧杂烃基、(C₁₋₁₀) 氧代烃基、亚氨基 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₁₀) 烃基、芳基 (C₁₋₁₀) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基 (C₁₋₅) 烃基、(C₉₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基、(C₉₋₁₂) 双环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 双环烃基、(C₄₋₁₂) 芳基、杂 (C₄₋₁₀) 芳基、(C₉₋₁₂) 双环芳基和杂 (C₄₋₁₂) 双环芳基组成的组, 每个是取代或未取代的。

[0214] 在另一实施方案中, 本发明的 cMET 抑制剂包含:

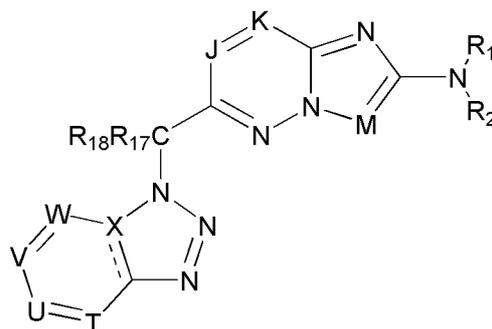
[0215]



[0216] 其中 R₁₇ 和 R₁₈ 每个是独立地选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、(C₁₋₁₀) 烃氧基、(C₄₋₁₂) 芳氧基、杂 (C₁₋₁₀) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、(C₁₋₁₀) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、(C₁₋₁₀) 烃基、卤代 (C₁₋₁₀) 烃基、羟基 (C₁₋₁₀) 烃基、羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、硫代羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、亚磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、氮杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₁₋₁₀) 氧杂烃基、(C₁₋₁₀) 氧代烃基、亚氨基 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₁₀) 烃基、芳基 (C₁₋₁₀) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基 (C₁₋₅) 烃基、(C₉₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基、(C₉₋₁₂) 双环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 双环烃基、(C₄₋₁₂) 芳基、杂 (C₄₋₁₀) 芳基、(C₉₋₁₂) 双环芳基和杂 (C₄₋₁₂) 双环芳基组成的组, 每个是取代或未取代的。

[0217] 在又一另一实施方案中, 本发明的 cMET 抑制剂包含:

[0218]

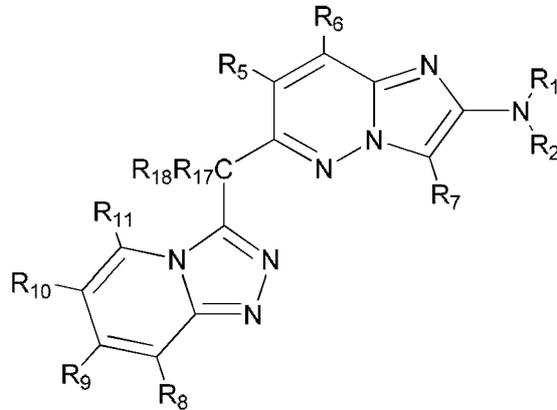


[0219] 其中 R₁₇ 和 R₁₈ 每个是独立地选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、(C₁₋₁₀) 烃氧基、(C₄₋₁₂) 芳氧基、杂 (C₁₋₁₀) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、(C₁₋₁₀) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、(C₁₋₁₀) 烃基、卤代 (C₁₋₁₀) 烃基、羟基 (C₁₋₁₀) 烃基、羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、硫代羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、亚磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、氮杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₁₋₁₀) 氧杂烃基、(C₁₋₁₀) 氧代烃基、亚氨基 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₁₀) 烃基、芳基 (C₁₋₁₀) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基 (C₁₋₅) 烃基、(C₉₋₁₂) 双环

芳基 (C₁₋₅) 烷基、杂 (C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烷基、杂 (C₁₋₁₀) 烷基、(C₃₋₁₂) 环烷基、杂 (C₃₋₁₂) 环烷基、(C₉₋₁₂) 双环烷基、杂 (C₃₋₁₂) 双环烷基、(C₄₋₁₂) 芳基、杂 (C₄₋₁₀) 芳基、(C₉₋₁₂) 双环芳基和杂 (C₄₋₁₂) 双环芳基组成的组, 每个是取代或未取代的。

[0220] 在另外的实施方案中, 本发明的 cMET 抑制剂包含:

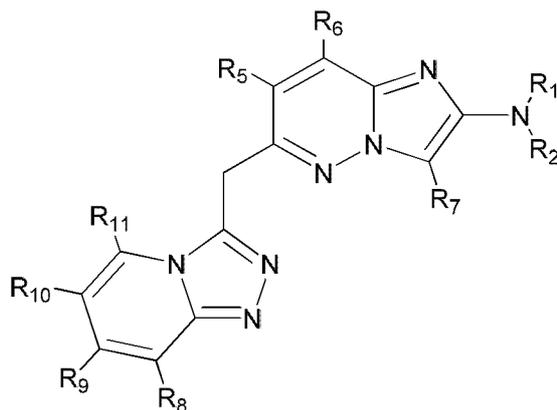
[0221]



[0222] 其中 R₁₇ 和 R₁₈ 每个是独立地选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、(C₁₋₁₀) 烷氧基、(C₄₋₁₂) 芳氧基、杂 (C₁₋₁₀) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、(C₁₋₁₀) 烷基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、(C₁₋₁₀) 烷基、卤代 (C₁₋₁₀) 烷基、羟基 (C₁₋₁₀) 烷基、羰基 (C₁₋₁₀) 烷基、硫代羰基 (C₁₋₁₀) 烷基、磺酰基 (C₁₋₁₀) 烷基、亚磺酰基 (C₁₋₁₀) 烷基、氮杂 (C₁₋₁₀) 烷基、(C₁₋₁₀) 氧杂烷基、(C₁₋₁₀) 氧代烷基、亚氨基 (C₁₋₁₀) 烷基、(C₃₋₁₂) 环烷基 (C₁₋₅) 烷基、杂 (C₃₋₁₂) 环烷基 (C₁₋₁₀) 烷基、芳基 (C₁₋₁₀) 烷基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基 (C₁₋₅) 烷基、(C₉₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烷基、杂 (C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烷基、杂 (C₁₋₁₀) 烷基、(C₃₋₁₂) 环烷基、杂 (C₃₋₁₂) 环烷基、(C₉₋₁₂) 双环烷基、杂 (C₃₋₁₂) 双环烷基、(C₄₋₁₂) 芳基、杂 (C₄₋₁₀) 芳基、(C₉₋₁₂) 双环芳基和杂 (C₄₋₁₂) 双环芳基组成的组, 每个是取代或未取代的。

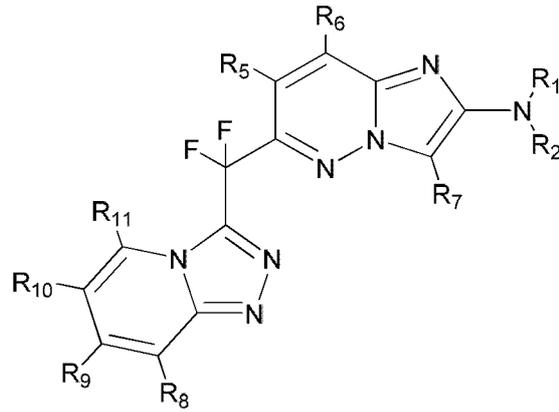
[0223] 在另一实施方案中, 本发明的 cMET 抑制剂包含:

[0224]



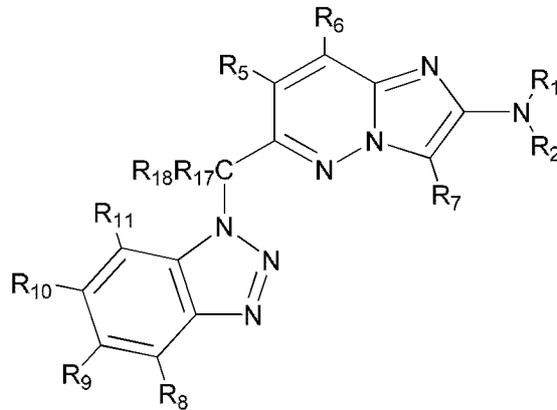
[0225] 在又一另一实施方案中, 本发明的 cMET 抑制剂包含:

[0226]



[0227] 在又一另外的实施方案中,本发明的 cMET 抑制剂包含:

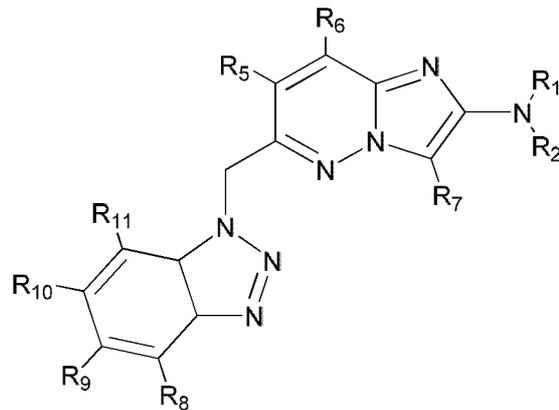
[0228]



[0229] 其中 R_{17} 和 R_{18} 每个是独立地选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烃氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烷基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烷基、卤代 (C_{1-10}) 烷基、羟基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、氮杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 氧杂烷基、 (C_{1-10}) 氧代烷基、亚氨基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基、 (C_{9-12}) 双环烷基、杂 (C_{3-12}) 双环烷基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组,每个是取代或未取代的。

[0230] 在另一实施方案中,本发明的 cMET 抑制剂包含:

[0231]



[0232] 在其另一方面中,本发明涉及制备用作 cMET 抑制剂的化合物。

[0233] 在其又一方面中,本发明涉及用于制备 cMET 抑制剂的中间物。

[0234] 在上述实施方案和变化方案的每一个的一种变化方案中,G 是 CR_4 。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中,G 是 N。

[0235] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中,J 是 CR_5 。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中,J 是 N。

[0236] 在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中,K 是 CR_6 。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中,K 是 N。

[0237] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中,M 是 CR_7 。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中,M 是 N。

[0238] 在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中,

[0239] L 是连接体,其选自以下组成的组: $-(CR_{27}R_{28})_r-$ 、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-C(=NR_{29})-$ 、 $-NR_{30}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 和其组合;

[0240] r 是选自 1、2 和 3 组成的组;

[0241] R_{27} 是选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、酰氨基、氨基、 (C_{1-10}) 烷基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烷基、卤代 (C_{1-10}) 烷基、羟基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、氮杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 氧杂烷基、 (C_{1-10}) 氧代烷基、亚氨基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基、 (C_{9-12}) 双环烷基、杂 (C_{3-12}) 双环烷基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组,每个是取代或未取代的;

[0242] R_{28} 是选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、酰氨基、氨基、 (C_{1-10}) 烷基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烷基、卤代 (C_{1-10}) 烷基、羟基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、氮杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 氧杂烷基、 (C_{1-10}) 氧代烷基、亚氨基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基、 (C_{9-12}) 双环烷基、杂 (C_{3-12}) 双环烷基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组,每个是取代或未取代的;

[0243] R_{29} 是选自氢、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烷基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烷基、卤代 (C_{1-10}) 烷基、羟基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、氮杂 (C_{1-10}) 烷基、亚氨基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基、 (C_{9-12}) 双环烷基、杂 (C_{3-12}) 双环烷基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂

(C₄₋₁₂) 双环芳基组成的组,每个是取代或未取代的;且

[0244] R₃₀ 是选自氢、羟基、羰氧基、(C₁₋₁₀) 炔氧基、(C₄₋₁₂) 芳氧基、杂 (C₁₋₁₀) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基、(C₁₋₁₀) 烷基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚硫酰基、(C₁₋₁₀) 烷基、卤代 (C₁₋₁₀) 烷基、羟基 (C₁₋₁₀) 烷基、羰基 (C₁₋₁₀) 烷基、硫代羰基 (C₁₋₁₀) 烷基、磺酰基 (C₁₋₁₀) 烷基、亚硫酰基 (C₁₋₁₀) 烷基、氮杂 (C₁₋₁₀) 烷基、亚氨基 (C₁₋₁₀) 烷基、(C₃₋₁₂) 环烷基 (C₁₋₅) 烷基、杂 (C₃₋₁₂) 环烷基 (C₁₋₁₀) 烷基、芳基 (C₁₋₁₀) 烷基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基 (C₁₋₅) 烷基、(C₉₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烷基、杂 (C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烷基、杂 (C₁₋₁₀) 烷基、(C₃₋₁₂) 环烷基、杂 (C₃₋₁₂) 环烷基、(C₉₋₁₂) 双环烷基、杂 (C₃₋₁₂) 双环烷基、(C₄₋₁₂) 芳基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基、(C₉₋₁₂) 双环芳基和杂 (C₄₋₁₂) 双环芳基组成的组,每个是取代或未取代的。

[0245] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, L 是取代或未取代的 (C₁₋₅) 烷基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, L 是 -CH₂-。在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, L 是 -CH(CH₃)-。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, L 是 -C(CH₃)₂-。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, L 是 -CF₂-。在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, L 是 -S-。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, L 是 -SO-。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, L 是 -SO₂-。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, L 是 -CO-。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, L 是 -O-。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, L 是 -NH-。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, L 是 -CH₂-。在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, L 是 -CO-NH-。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, L 是 -NH-CO-。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, L 是 -SO₂-NH-。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, L 是 -NH-SO₂-。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, L 是 -NH-NH-。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, L 是 -CO-O-。在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, L 是 -O-CO-。

[0246] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, T 是 CR₈。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, T 是 N。

[0247] 在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, U 是 CR₉。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, U 是 N。

[0248] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, V 是 CR₁₀。在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, V 是 N。

[0249] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, W 是 CR₁₁。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, W 是 N。

[0250] 在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, X 是 CR₁₂。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, X 是 N。

[0251] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, Y 是 CR₁₃。在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, Y 是 N。

[0252] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, Z 是 CR₁₄R₁₅。在

上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, Z 是 NR₁₆。

[0253] 在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, 每个 T、Y 和 Z 是 N。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, G 是 CR₄, J 是 CR₅, K 是 CR₆, M 是 CR₇, T 是 CR₈, U 是 CR₉, V 是 CR₁₀, W 是 CR₁₁, X 是 CR₁₂ 且 Y 是 CR₁₃。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, G 是 CR₄, J 是 CR₅, K 是 CR₆, M 是 CR₇, T 是 CR₈, U 是 CR₉, V 是 CR₁₀, W 是 CR₁₁ 且 Y 是 CR₁₃。在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, 每个 G、J、K、M、U、V、W、和 X 是 CH。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, 每个 W、Y 和 Z 是 N。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, 每个 G、J、K、M、T、U、V 和 X 是 CH。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, 每个 G、X 和 Z 是 N。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, 每个 J、K、M、T、U、V、W 和 Y 是 CH。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, 每个 X 和 Z 是 N。在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, 每个 G、J、K、M、T、U、V、W 和 Y 是 CH。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, T 是 CR₈, U 是 CR₉, V 是 CR₁₀, W 是 CR₁₁, X 是 CR₁₂, Y 是 N 和 Z 是 CR₁₄R₁₅。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, T 是 CR₈, U 是 CR₉, V 是 CR₁₀, W 是 CR₁₁, X 是 N, Y 是 CR₁₃ 和 Z 是 NR₁₆。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, G 是 N, J 是 CR₅, K 是 CR₆ 和 M 是 CR₇。在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, J 是 CR₅, K 是 CR₆, T 是 CR₈, U 是 CR₉, V 是 CR₁₀ 且 Z 是 NR₁₆。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, G 和 W 中的一个且只有一个是 N。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, G 是 N 和 W 是 CR₁₁。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, G 是 CR₄ 和 W 是 N。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, W 和 Z 中的一个且只有一个是 N。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, W 和 X 中的一个且只有一个是 N。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, W、X 和 Z 中的一个且只有一个是 N。在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, G 是 N; 和每个 J、K、M、T、U、V 和 W 是 CH。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, G 是 N、J; 每个 K、M、T、U 和 W 是 CH; 和 V 是 CR₁₀。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, 每个 G 是 N、J; K、M、T、U 和 W 是 CH; 且 V 是 CR₁₀, 其中 R₁₀ 是取代或未取代的杂 (C₁₋₁₀) 芳基。

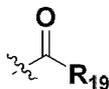
[0254] 在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, 每个 CR₅、CR₆、CR₇、CR₈ 和 CR₉ 是氢。

[0255] 在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, R₁ 是选自氢、羰基、氧羰基、氨基羰基、(C₁₋₁₀) 烷基羰基、(C₃₋₁₂) 环烷基 (C₁₋₅) 羰基、杂 (C₃₋₁₂) 环烷基 (C₁₋₁₀) 羰基、芳基 (C₁₋₁₀) 羰基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基 (C₁₋₅) 羰基、(C₉₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 羰基、杂 (C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 羰基、(C₁₋₁₀) 烷基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚硫酰基、(C₁₋₁₀) 烷基、卤代 (C₁₋₁₀) 烷基、羟基 (C₁₋₁₀) 烷基、羰基 (C₁₋₁₀) 烷基、硫代羰基 (C₁₋₁₀) 烷基、磺酰基 (C₁₋₁₀) 烷基、亚硫酰基 (C₁₋₁₀) 烷基、氮杂 (C₁₋₁₀) 烷基、(C₁₋₁₀) 氧杂烷基、(C₁₋₁₀) 氧代烷基、亚氨基 (C₁₋₁₀) 烷基、(C₃₋₁₂) 环烷基 (C₁₋₅) 烷基、杂 (C₃₋₁₂) 环烷基 (C₁₋₁₀) 烷基、芳基 (C₁₋₁₀) 烷基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基 (C₁₋₅) 烷基、(C₉₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烷基、杂 (C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烷基、杂 (C₁₋₁₀) 烷基、(C₃₋₁₂) 环烷基、杂 (C₃₋₁₂) 环烷基、(C₉₋₁₂) 双环烷基、杂 (C₃₋₁₂) 双环烷基、(C₄₋₁₂) 芳基、杂

(C₄₋₁₀) 芳基、(C₉₋₁₂) 双环芳基和杂 (C₄₋₁₂) 双环芳基组成的组, 每个是取代或未取代的;

[0256] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R₁ 是氢。在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, R₁ 具有分子式

[0257]



[0258] 其中 R₁₉ 选自氢、羟基、羰氧基、(C₁₋₁₀) 烃氧基、(C₄₋₁₂) 芳氧基、杂 (C₁₋₁₀) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、(C₁₋₁₀) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、(C₁₋₁₀) 烃基、卤代 (C₁₋₁₀) 烃基、羟基 (C₁₋₁₀) 烃基、羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、硫代羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、亚磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、氮杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₁₋₁₀) 氧杂烃基、(C₁₋₁₀) 氧代烃基、亚氨基 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₁₀) 烃基、芳基 (C₁₋₁₀) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基 (C₁₋₅) 烃基、(C₉₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基、(C₉₋₁₂) 双环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 双环烃基、(C₄₋₁₂) 芳基、杂 (C₄₋₁₀) 芳基、(C₉₋₁₂) 双环芳基和杂 (C₄₋₁₂) 双环芳基组成的组, 每个是取代或未取代的。

[0259] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R₂ 是氢。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R₂ 是卤代。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R₂ 是取代或未取代的 (C₁₋₃) 烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R₂ 是甲基。

[0260] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R₃ 不存在。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R₃ 是氢。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R₃ 是取代或未取代的 (C₁₋₃) 烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R₃ 是甲基。

[0261] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R₄ 是氢。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R₄ 是卤代。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R₄ 是取代或未取代的 (C₁₋₃) 烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R₄ 是甲基。

[0262] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R₅ 是氢。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R₅ 是卤代。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R₅ 是取代或未取代的 (C₁₋₃) 烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R₅ 是甲基。

[0263] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R₆ 是氢。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R₆ 是卤代。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R₆ 是取代或未取代的 (C₁₋₃) 烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R₆ 是甲基。

[0264] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R₇ 是氢。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R₇ 是卤代。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R₇ 是取代或未取代的 (C₁₋₃) 烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R₇ 是甲基。

[0265] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_8 是氢。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R_8 是卤代。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R_8 是取代或未取代的 (C_{1-3}) 烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_8 是甲基。

[0266] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_9 具有式 $-C(=O)-NHR_{20a}$, 其中 R_{20a} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烃氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烃基、卤代 (C_{1-10}) 烃基、羟基 (C_{1-10}) 烃基、羰基 (C_{1-10}) 烃基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烃基、磺酰基 (C_{1-10}) 烃基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烃基、氮杂 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{1-10}) 氧杂烃基、 (C_{1-10}) 氧代烃基、亚氨基 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{1-10}) 烃基、芳基 (C_{1-10}) 烃基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烃基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{3-12}) 环烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基、 (C_{9-12}) 双环烃基、杂 (C_{3-12}) 双环烃基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组, 每个是取代或未取代的。

[0267] 在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R_9 具有式 $-((C_{1-3})$ 烃基) $-NHR_{20a}$, 其中 R_{20a} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烃氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烃基、卤代 (C_{1-10}) 烃基、羟基 (C_{1-10}) 烃基、羰基 (C_{1-10}) 烃基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烃基、磺酰基 (C_{1-10}) 烃基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烃基、氮杂 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{1-10}) 氧杂烃基、 (C_{1-10}) 氧代烃基、亚氨基 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{1-10}) 烃基、芳基 (C_{1-10}) 烃基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烃基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{3-12}) 环烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基、 (C_{9-12}) 双环烃基、杂 (C_{3-12}) 双环烃基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组, 每个是取代或未取代的。

[0268] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_9 具有式 $-CH_2-NHR_{20a}$, 其中 R_{20a} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烃氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烃基、卤代 (C_{1-10}) 烃基、羟基 (C_{1-10}) 烃基、羰基 (C_{1-10}) 烃基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烃基、磺酰基 (C_{1-10}) 烃基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烃基、氮杂 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{1-10}) 氧杂烃基、 (C_{1-10}) 氧代烃基、亚氨基 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{1-10}) 烃基、芳基 (C_{1-10}) 烃基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烃基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{3-12}) 环烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基、 (C_{9-12}) 双环烃基、杂 (C_{3-12}) 双环烃基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组, 每个是取代或未取代的。

[0269] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_9 具有式 $-NHR_{20a}$, 其中 R_{20a} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烃氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烃基、卤代 (C_{1-10}) 烃基、羟基 (C_{1-10}) 烃基、羰基 (C_{1-10}) 烃基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烃基、磺酰基 (C_{1-10}) 烃基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烃基、氮杂 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{1-10}) 氧杂烃基、

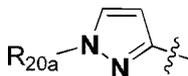
(C₁₋₁₀) 氧代烃基、亚氨基 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₁₀) 烃基、芳基 (C₁₋₁₀) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基 (C₁₋₅) 烃基、(C₉₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基、(C₉₋₁₂) 双环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 双环烃基、(C₄₋₁₂) 芳基、杂 (C₄₋₁₀) 芳基、(C₉₋₁₂) 双环芳基和杂 (C₄₋₁₂) 双环芳基组成的组, 每个是取代或未取代的。

[0270] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, 其中 R₉ 具有式 -NH-C(=O)R_{20a}, 其中 R_{20a} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、(C₁₋₁₀) 烃氧基、(C₄₋₁₂) 芳氧基、杂 (C₁₋₁₀) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、(C₁₋₁₀) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚硫酰基、(C₁₋₁₀) 烃基、卤代 (C₁₋₁₀) 烃基、羟基 (C₁₋₁₀) 烃基、羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、硫代羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、亚硫酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、氮杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₁₋₁₀) 氧杂烃基、(C₁₋₁₀) 氧代烃基、亚氨基 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₁₀) 烃基、芳基 (C₁₋₁₀) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基 (C₁₋₅) 烃基、(C₉₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基、(C₉₋₁₂) 双环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 双环烃基、(C₄₋₁₂) 芳基、杂 (C₄₋₁₀) 芳基、(C₉₋₁₂) 双环芳基和杂 (C₄₋₁₂) 双环芳基组成的组, 每个是取代或未取代的。

[0271] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R₉ 是取代或未取代的 (C₁₋₃) 烃氧基。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R₉ 是氢。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R₉ 是卤代。在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, R₉ 是取代或未取代的 (C₁₋₃) 烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R₉ 是甲基。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R₉ 是 -CF₃。

[0272] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R₉ 具有式

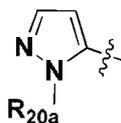
[0273]



[0274] 其中 R_{20a} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、(C₁₋₁₀) 烃氧基、(C₄₋₁₂) 芳氧基、杂 (C₁₋₁₀) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、(C₁₋₁₀) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚硫酰基、(C₁₋₁₀) 烃基、卤代 (C₁₋₁₀) 烃基、羟基 (C₁₋₁₀) 烃基、羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、硫代羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、亚硫酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、氮杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₁₋₁₀) 氧杂烃基、(C₁₋₁₀) 氧代烃基、亚氨基 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₁₀) 烃基、芳基 (C₁₋₁₀) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基 (C₁₋₅) 烃基、(C₉₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基、(C₉₋₁₂) 双环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 双环烃基、(C₄₋₁₂) 芳基、杂 (C₄₋₁₀) 芳基、(C₉₋₁₂) 双环芳基和杂 (C₄₋₁₂) 双环芳基组成的组, 每个是取代或未取代的。

[0275] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R₉ 具有式

[0276]

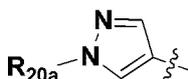


[0277] 其中 R_{20a} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、(C₁₋₁₀) 烃氧基、(C₄₋₁₂)

芳氧基、杂 (C₁₋₁₀) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、(C₁₋₁₀) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、(C₁₋₁₀) 烃基、卤代 (C₁₋₁₀) 烃基、羟基 (C₁₋₁₀) 烃基、羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、硫代羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、亚磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、氮杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₁₋₁₀) 氧杂烃基、(C₁₋₁₀) 氧代烃基、亚氨基 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₁₀) 烃基、芳基 (C₁₋₁₀) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基 (C₁₋₅) 烃基、(C₉₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基、(C₉₋₁₂) 双环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 双环烃基、(C₄₋₁₂) 芳基、杂 (C₄₋₁₀) 芳基、(C₉₋₁₂) 双环芳基和杂 (C₄₋₁₂) 双环芳基组成的组,每个是取代或未取代的。

[0278] 在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, R₉ 具有式

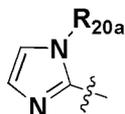
[0279]



[0280] 其中 R_{20a} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、(C₁₋₁₀) 烃氧基、(C₄₋₁₂) 芳氧基、杂 (C₁₋₁₀) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、(C₁₋₁₀) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、(C₁₋₁₀) 烃基、卤代 (C₁₋₁₀) 烃基、羟基 (C₁₋₁₀) 烃基、羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、硫代羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、亚磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、氮杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₁₋₁₀) 氧杂烃基、(C₁₋₁₀) 氧代烃基、亚氨基 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₁₀) 烃基、芳基 (C₁₋₁₀) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基 (C₁₋₅) 烃基、(C₉₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基、(C₉₋₁₂) 双环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 双环烃基、(C₄₋₁₂) 芳基、杂 (C₄₋₁₀) 芳基、(C₉₋₁₂) 双环芳基和杂 (C₄₋₁₂) 双环芳基组成的组,每个是取代或未取代的。

[0281] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R₉ 具有式

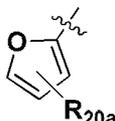
[0282]



[0283] 其中 R_{20a} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、(C₁₋₁₀) 烃氧基、(C₄₋₁₂) 芳氧基、杂 (C₁₋₁₀) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、(C₁₋₁₀) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、(C₁₋₁₀) 烃基、卤代 (C₁₋₁₀) 烃基、羟基 (C₁₋₁₀) 烃基、羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、硫代羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、亚磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、氮杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₁₋₁₀) 氧杂烃基、(C₁₋₁₀) 氧代烃基、亚氨基 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₁₀) 烃基、芳基 (C₁₋₁₀) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基 (C₁₋₅) 烃基、(C₉₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基、(C₉₋₁₂) 双环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 双环烃基、(C₄₋₁₂) 芳基、杂 (C₄₋₁₀) 芳基、(C₉₋₁₂) 双环芳基和杂 (C₄₋₁₂) 双环芳基组成的组,每个是取代或未取代的。

[0284] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R₉ 具有式

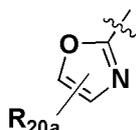
[0285]



[0286] 其中 R_{20a} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 炔氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 炔基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 炔基、卤代 (C_{1-10}) 炔基、羟基 (C_{1-10}) 炔基、羰基 (C_{1-10}) 炔基、硫代羰基 (C_{1-10}) 炔基、磺酰基 (C_{1-10}) 炔基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 炔基、氮杂 (C_{1-10}) 炔基、 (C_{1-10}) 氧杂炔基、 (C_{1-10}) 氧代炔基、亚氨基 (C_{1-10}) 炔基、 (C_{3-12}) 环炔基 (C_{1-5}) 炔基、杂 (C_{3-12}) 环炔基 (C_{1-10}) 炔基、芳基 (C_{1-10}) 炔基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 炔基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 炔基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 炔基、杂 (C_{1-10}) 炔基、 (C_{3-12}) 环炔基、杂 (C_{3-12}) 环炔基、 (C_{9-12}) 双环炔基、杂 (C_{3-12}) 双环炔基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组，每个是取代或未取代的。

[0287] 在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中， R_9 具有式

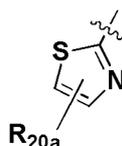
[0288]



[0289] 其中 R_{20a} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 炔氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 炔基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 炔基、卤代 (C_{1-10}) 炔基、羟基 (C_{1-10}) 炔基、羰基 (C_{1-10}) 炔基、硫代羰基 (C_{1-10}) 炔基、磺酰基 (C_{1-10}) 炔基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 炔基、氮杂 (C_{1-10}) 炔基、 (C_{1-10}) 氧杂炔基、 (C_{1-10}) 氧代炔基、亚氨基 (C_{1-10}) 炔基、 (C_{3-12}) 环炔基 (C_{1-5}) 炔基、杂 (C_{3-12}) 环炔基 (C_{1-10}) 炔基、芳基 (C_{1-10}) 炔基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 炔基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 炔基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 炔基、杂 (C_{1-10}) 炔基、 (C_{3-12}) 环炔基、杂 (C_{3-12}) 环炔基、 (C_{9-12}) 双环炔基、杂 (C_{3-12}) 双环炔基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组，每个是取代或未取代的。

[0290] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中， R_9 具有式

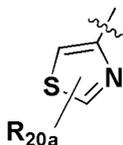
[0291]



[0292] 其中 R_{20a} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 炔氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 炔基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 炔基、卤代 (C_{1-10}) 炔基、羟基 (C_{1-10}) 炔基、羰基 (C_{1-10}) 炔基、硫代羰基 (C_{1-10}) 炔基、磺酰基 (C_{1-10}) 炔基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 炔基、氮杂 (C_{1-10}) 炔基、 (C_{1-10}) 氧杂炔基、 (C_{1-10}) 氧代炔基、亚氨基 (C_{1-10}) 炔基、 (C_{3-12}) 环炔基 (C_{1-5}) 炔基、杂 (C_{3-12}) 环炔基 (C_{1-10}) 炔基、芳基 (C_{1-10}) 炔基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 炔基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 炔基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 炔基、杂 (C_{1-10}) 炔基、 (C_{3-12}) 环炔基、杂 (C_{3-12}) 环炔基、 (C_{9-12}) 双环炔基、杂 (C_{3-12}) 双环炔基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组，每个是取代或未取代的。

[0293] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中， R_9 具有式

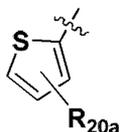
[0294]



[0295] 其中 R_{20a} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 炔氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烷基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烷基、卤代 (C_{1-10}) 烷基、羟基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、氮杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 氧杂烷基、 (C_{1-10}) 氧代烷基、亚氨基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基、 (C_{9-12}) 双环烷基、杂 (C_{3-12}) 双环烷基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组，每个是取代或未取代的。

[0296] 在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中， R_9 具有式

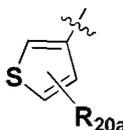
[0297]



[0298] 其中 R_{20a} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 炔氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烷基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烷基、卤代 (C_{1-10}) 烷基、羟基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、氮杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 氧杂烷基、 (C_{1-10}) 氧代烷基、亚氨基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基、 (C_{9-12}) 双环烷基、杂 (C_{3-12}) 双环烷基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组，每个是取代或未取代的。

[0299] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中， R_9 具有式

[0300]

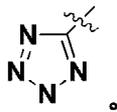


[0301] 其中 R_{20a} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 炔氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烷基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烷基、卤代 (C_{1-10}) 烷基、羟基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、氮杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 氧杂烷基、 (C_{1-10}) 氧代烷基、亚氨基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基、 (C_{9-12}) 双环烷基、杂 (C_{3-12}) 双环烷基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基

组成的组,每个是取代或未取代的。

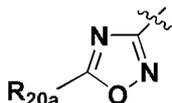
[0302] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_9 具有式

[0303]



[0304] 在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R_9 具有式

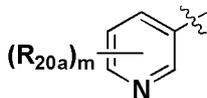
[0305]



[0306] 其中 R_{20a} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烷基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烷基、卤代 (C_{1-10}) 烷基、羟基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、氮杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 氧杂烷基、 (C_{1-10}) 氧代烷基、亚氨基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基、 (C_{9-12}) 双环烷基、杂 (C_{3-12}) 双环烷基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组,每个是取代或未取代的。

[0307] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_9 具有式

[0308]



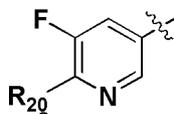
[0309] 其中

[0310] m 选自 0、1、2、3 和 4 组成的组;且

[0311] R_{20a} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烷基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烷基、卤代 (C_{1-10}) 烷基、羟基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、氮杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 氧杂烷基、 (C_{1-10}) 氧代烷基、亚氨基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基、 (C_{9-12}) 双环烷基、杂 (C_{3-12}) 双环烷基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组,每个是取代或未取代的。

[0312] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_9 具有式

[0313]

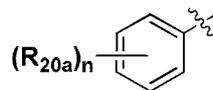


[0314] 其中 R_{20a} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烷氧基、 (C_{4-12})

芳氧基、杂 (C₁₋₁₀) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、(C₁₋₁₀) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、(C₁₋₁₀) 烃基、卤代 (C₁₋₁₀) 烃基、羟基 (C₁₋₁₀) 烃基、羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、硫代羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、亚磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、氮杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₁₋₁₀) 氧杂烃基、(C₁₋₁₀) 氧代烃基、亚氨基 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₁₀) 烃基、芳基 (C₁₋₁₀) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基 (C₁₋₅) 烃基、(C₉₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基、(C₉₋₁₂) 双环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 双环烃基、(C₄₋₁₂) 芳基、杂 (C₄₋₁₀) 芳基、(C₉₋₁₂) 双环芳基和杂 (C₄₋₁₂) 双环芳基组成的组,每个是取代或未取代的。

[0315] 在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, R₉ 具有式

[0316]



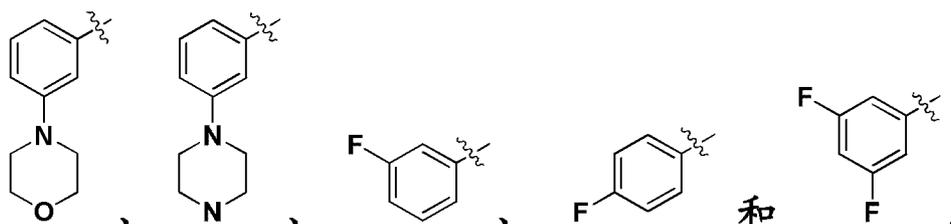
[0317] 其中

[0318] n 选自 0、1、2、3、4 和 5 组成的组 ;和

[0319] R_{20a} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、(C₁₋₁₀) 烃氧基、(C₄₋₁₂) 芳氧基、杂 (C₁₋₁₀) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、(C₁₋₁₀) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、(C₁₋₁₀) 烃基、卤代 (C₁₋₁₀) 烃基、羟基 (C₁₋₁₀) 烃基、羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、硫代羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、亚磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、氮杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₁₋₁₀) 氧杂烃基、(C₁₋₁₀) 氧代烃基、亚氨基 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₁₀) 烃基、芳基 (C₁₋₁₀) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基 (C₁₋₅) 烃基、(C₉₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基、(C₉₋₁₂) 双环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 双环烃基、(C₄₋₁₂) 芳基、杂 (C₄₋₁₀) 芳基、(C₉₋₁₂) 双环芳基和杂 (C₄₋₁₂) 双环芳基组成的组,每个是取代或未取代的。

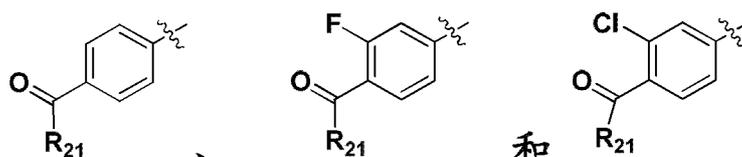
[0320] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R₉ 具有选自由以下组成的组的式 :

[0321]



[0322] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R₉ 具有选自由以下组成的组的式 :

[0323]



[0324] 其中 R₂₁ 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、(C₁₋₁₀) 烃氧基、(C₄₋₁₂) 芳氧基、杂 (C₁₋₁₀) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、(C₁₋₁₀) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基

基、磺酰基、亚磺酰基、(C₁₋₁₀) 烃基、卤代 (C₁₋₁₀) 烃基、羟基 (C₁₋₁₀) 烃基、羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、硫代羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、亚磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、氮杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₁₋₁₀) 氧杂烃基、(C₁₋₁₀) 氧代烃基、亚氨基 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₁₀) 烃基、芳基 (C₁₋₁₀) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基 (C₁₋₅) 烃基、(C₉₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基、(C₉₋₁₂) 双环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 双环烃基、(C₄₋₁₂) 芳基、杂 (C₄₋₁₀) 芳基、(C₉₋₁₂) 双环芳基和杂 (C₄₋₁₂) 双环芳基组成的组,每个是取代或未取代的。

[0325] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R₁₀ 具有式 -C(=O)-NHR_{20b}, 其中 R_{20b} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、(C₁₋₁₀) 烃氧基、(C₄₋₁₂) 芳氧基、杂 (C₁₋₁₀) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、(C₁₋₁₀) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、(C₁₋₁₀) 烃基、卤代 (C₁₋₁₀) 烃基、羟基 (C₁₋₁₀) 烃基、羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、硫代羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、亚磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、氮杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₁₋₁₀) 氧杂烃基、(C₁₋₁₀) 氧代烃基、亚氨基 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₁₀) 烃基、芳基 (C₁₋₁₀) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基 (C₁₋₅) 烃基、(C₉₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基、(C₉₋₁₂) 双环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 双环烃基、(C₄₋₁₂) 芳基、杂 (C₄₋₁₀) 芳基、(C₉₋₁₂) 双环芳基和杂 (C₄₋₁₂) 双环芳基组成的组,每个是取代或未取代的。

[0326] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R₁₀ 具有式 -((C₁₋₃) 烃基)-NHR_{20b}, 其中 R_{20b} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、(C₁₋₁₀) 烃氧基、(C₄₋₁₂) 芳氧基、杂 (C₁₋₁₀) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、(C₁₋₁₀) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、(C₁₋₁₀) 烃基、卤代 (C₁₋₁₀) 烃基、羟基 (C₁₋₁₀) 烃基、羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、硫代羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、亚磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、氮杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₁₋₁₀) 氧杂烃基、(C₁₋₁₀) 氧代烃基、亚氨基 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₁₀) 烃基、芳基 (C₁₋₁₀) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基 (C₁₋₅) 烃基、(C₉₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基、(C₉₋₁₂) 双环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 双环烃基、(C₄₋₁₂) 芳基、杂 (C₄₋₁₀) 芳基、(C₉₋₁₂) 双环芳基和杂 (C₄₋₁₂) 双环芳基组成的组,每个是取代或未取代的。

[0327] 在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, R₁₀ 具有式 -CH₂-NHR_{20b}, 其中 R_{20b} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、(C₁₋₁₀) 烃氧基、(C₄₋₁₂) 芳氧基、杂 (C₁₋₁₀) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、(C₁₋₁₀) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、(C₁₋₁₀) 烃基、卤代 (C₁₋₁₀) 烃基、羟基 (C₁₋₁₀) 烃基、羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、硫代羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、亚磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、氮杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₁₋₁₀) 氧杂烃基、(C₁₋₁₀) 氧代烃基、亚氨基 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₁₀) 烃基、芳基 (C₁₋₁₀) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基 (C₁₋₅) 烃基、(C₉₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基、(C₉₋₁₂) 双环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 双环烃基、(C₄₋₁₂) 芳基、杂 (C₄₋₁₀) 芳基、(C₉₋₁₂) 双环芳基和杂 (C₄₋₁₂) 双环芳基组成的组,每个是取代或未取代的。

[0328] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R₁₀ 具有式 -NHR_{20b}, 其中 R_{20b} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、(C₁₋₁₀) 烃氧基、

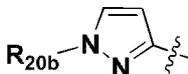
(C₄₋₁₂) 芳氧基、杂 (C₁₋₁₀) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、(C₁₋₁₀) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚硫酰基、(C₁₋₁₀) 烃基、卤代 (C₁₋₁₀) 烃基、羟基 (C₁₋₁₀) 烃基、羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、硫代羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、亚硫酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、氮杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₁₋₁₀) 氧杂烃基、(C₁₋₁₀) 氧代烃基、亚氨基 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₁₀) 烃基、芳基 (C₁₋₁₀) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基 (C₁₋₅) 烃基、(C₉₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基、(C₉₋₁₂) 双环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 双环烃基、(C₄₋₁₂) 芳基、杂 (C₄₋₁₀) 芳基、(C₉₋₁₂) 双环芳基和杂 (C₄₋₁₂) 双环芳基组成的组，每个是取代或未取代的。

[0329] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中，R₁₀ 具有式 -NH-C(=O)R_{20b}，其中 R_{20b} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、(C₁₋₁₀) 烃氧基、(C₄₋₁₂) 芳氧基、杂 (C₁₋₁₀) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、(C₁₋₁₀) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚硫酰基、(C₁₋₁₀) 烃基、卤代 (C₁₋₁₀) 烃基、羟基 (C₁₋₁₀) 烃基、羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、硫代羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、亚硫酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、氮杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₁₋₁₀) 氧杂烃基、(C₁₋₁₀) 氧代烃基、亚氨基 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₁₀) 烃基、芳基 (C₁₋₁₀) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基 (C₁₋₅) 烃基、(C₉₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基、(C₉₋₁₂) 双环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 双环烃基、(C₄₋₁₂) 芳基、杂 (C₄₋₁₀) 芳基、(C₉₋₁₂) 双环芳基和杂 (C₄₋₁₂) 双环芳基组成的组，每个是取代或未取代的。

[0330] 在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中，R₁₀ 是氢。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中，R₁₀ 是卤代。在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中，R₁₀ 选自 Cl、Br 和 I 组成的组。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中，R₁₀ 是取代或未取代的 (C₁₋₃) 烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中，R₁₀ 是甲基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中，R₁₀ 是 -CF₃。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中，R₁₀ 是取代或未取代的 (C₁₋₃) 烃氧基。在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中，R₁₀ 是氰基。

[0331] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中，R₁₀ 具有式

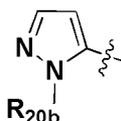
[0332]



[0333] 其中 R_{20b} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、(C₁₋₁₀) 烃氧基、(C₄₋₁₂) 芳氧基、杂 (C₁₋₁₀) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、(C₁₋₁₀) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚硫酰基、(C₁₋₁₀) 烃基、卤代 (C₁₋₁₀) 烃基、羟基 (C₁₋₁₀) 烃基、羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、硫代羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、亚硫酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、氮杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₁₋₁₀) 氧杂烃基、(C₁₋₁₀) 氧代烃基、亚氨基 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₁₀) 烃基、芳基 (C₁₋₁₀) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基 (C₁₋₅) 烃基、(C₉₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基、(C₉₋₁₂) 双环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 双环烃基、(C₄₋₁₂) 芳基、杂 (C₄₋₁₀) 芳基、(C₉₋₁₂) 双环芳基和杂 (C₄₋₁₂) 双环芳基组成的组，每个是取代或未取代的。

[0334] 在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R_{10} 具有式

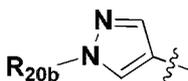
[0335]



[0336] 其中 R_{20b} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 炔氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烷基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烷基、卤代 (C_{1-10}) 烷基、羟基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、氮杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 氧杂烷基、 (C_{1-10}) 氧代烷基、亚氨基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基、 (C_{9-12}) 双环烷基、杂 (C_{3-12}) 双环烷基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组, 每个是取代或未取代的。

[0337] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_{10} 具有式

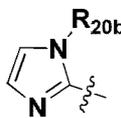
[0338]



[0339] 其中 R_{20b} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 炔氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烷基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烷基、卤代 (C_{1-10}) 烷基、羟基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、氮杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 氧杂烷基、 (C_{1-10}) 氧代烷基、亚氨基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基、 (C_{9-12}) 双环烷基、杂 (C_{3-12}) 双环烷基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组, 每个是取代或未取代的。

[0340] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_{10} 具有式

[0341]

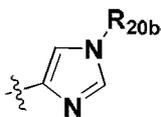


[0342] 其中 R_{20b} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 炔氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烷基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烷基、卤代 (C_{1-10}) 烷基、羟基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、氮杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 氧杂烷基、 (C_{1-10}) 氧代烷基、亚氨基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基、 (C_{9-12}) 双环烷基、杂 (C_{3-12}) 双环烷基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基

组成的组,每个是取代或未取代的。

[0343] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_{10} 具有式

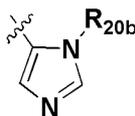
[0344]



[0345] 其中 R_{20b} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烃氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烃基、卤代 (C_{1-10}) 烃基、羟基 (C_{1-10}) 烃基、羰基 (C_{1-10}) 烃基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烃基、磺酰基 (C_{1-10}) 烃基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烃基、氮杂 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{1-10}) 氧杂烃基、 (C_{1-10}) 氧代烃基、亚氨基 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{1-10}) 烃基、芳基 (C_{1-10}) 烃基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烃基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{3-12}) 环烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基、 (C_{9-12}) 双环烃基、杂 (C_{3-12}) 双环烃基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组,每个是取代或未取代的。

[0346] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_{10} 具有式

[0347]



[0348] 其中 R_{20b} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烃氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烃基、卤代 (C_{1-10}) 烃基、羟基 (C_{1-10}) 烃基、羰基 (C_{1-10}) 烃基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烃基、磺酰基 (C_{1-10}) 烃基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烃基、氮杂 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{1-10}) 氧杂烃基、 (C_{1-10}) 氧代烃基、亚氨基 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{1-10}) 烃基、芳基 (C_{1-10}) 烃基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烃基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{3-12}) 环烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基、 (C_{9-12}) 双环烃基、杂 (C_{3-12}) 双环烃基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组,每个是取代或未取代的。

[0349] 在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R_{10} 是取代或未取代的杂 (C_{1-10}) 芳基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_{10} 是取代或未取代的杂 (C_{1-5}) 芳基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_{10} 是取代或未取代的杂 (C_{3-12}) 环烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, R_{10} 是取代或未取代的杂 (C_{3-6}) 环烃基。

[0350] 在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, R_{10} 是取代的 5 元杂芳基,其具有 1-3 个杂原子,其中该杂芳基环具有在环中的至少一个氧代基团,或至少一个羟取代基。在特定的变化方案中,该杂芳基具有 1-3 个氮原子。

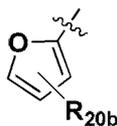
[0351] 在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, R_{10} 是取代的 5 元杂环烃基,其具有 1-3 个杂原子,其中该杂环烃基环具有在环中的至少一个氧代基团,或至少一个羟取代基。在特定的变化方案中,该杂环烃基具有 1-3 个氮原子。

[0352] 在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, R_{10} 是取代的 6 元杂芳基, 其具有 1-3 个杂原子, 其中该杂芳基环具有在环中的至少一个氧代基团, 或至少一个羟取代基。在特定的变化方案中, 该杂芳基具有 1-3 个氮原子。

[0353] 在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, R_{10} 是取代的 6 元杂环烷基, 其具有 1-3 个杂原子, 其中该杂环烷基环具有在环中的至少一个氧代基团, 或至少一个羟取代基。在特定的变化方案中, 该杂环烷基具有 1-3 个氮原子。

[0354] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_{10} 具有式

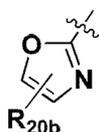
[0355]



[0356] 其中 R_{20b} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 炔氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烷基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烷基、卤代 (C_{1-10}) 烷基、羟基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、氮杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 氧杂烷基、 (C_{1-10}) 氧代烷基、亚氨基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基、 (C_{9-12}) 双环烷基、杂 (C_{3-12}) 双环烷基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组, 每个是取代或未取代的。

[0357] 在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, R_{10} 具有式

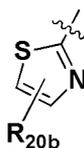
[0358]



[0359] 其中 R_{20b} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 炔氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烷基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烷基、卤代 (C_{1-10}) 烷基、羟基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、氮杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 氧杂烷基、 (C_{1-10}) 氧代烷基、亚氨基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基、 (C_{9-12}) 双环烷基、杂 (C_{3-12}) 双环烷基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组, 每个是取代或未取代的。

[0360] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{10} 具有式

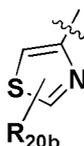
[0361]



[0362] 其中 R_{20b} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 炔氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烷基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烷基、卤代 (C_{1-10}) 烷基、羟基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、氮杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 氧杂烷基、 (C_{1-10}) 氧代烷基、亚氨基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基、 (C_{9-12}) 双环烷基、杂 (C_{3-12}) 双环烷基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组，每个是取代或未取代的。

[0363] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中， R_{10} 具有式

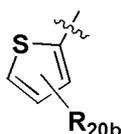
[0364]



[0365] 其中 R_{20b} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 炔氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烷基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烷基、卤代 (C_{1-10}) 烷基、羟基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、氮杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 氧杂烷基、 (C_{1-10}) 氧代烷基、亚氨基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基、 (C_{9-12}) 双环烷基、杂 (C_{3-12}) 双环烷基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组，每个是取代或未取代的。

[0366] 在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中， R_{10} 具有式

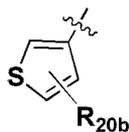
[0367]



[0368] 其中 R_{20b} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 炔氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烷基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烷基、卤代 (C_{1-10}) 烷基、羟基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、氮杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{1-10}) 氧杂烷基、 (C_{1-10}) 氧代烷基、亚氨基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-12}) 环烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基、 (C_{9-12}) 双环烷基、杂 (C_{3-12}) 双环烷基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组，每个是取代或未取代的。

[0369] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中， R_{10} 具有式

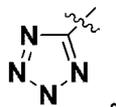
[0370]



[0371] 其中 R_{20b} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烃氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烃基、卤代 (C_{1-10}) 烃基、羟基 (C_{1-10}) 烃基、羰基 (C_{1-10}) 烃基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烃基、磺酰基 (C_{1-10}) 烃基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烃基、氮杂 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{1-10}) 氧杂烃基、 (C_{1-10}) 氧代烃基、亚氨基 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{1-10}) 烃基、芳基 (C_{1-10}) 烃基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烃基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{3-12}) 环烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基、 (C_{9-12}) 双环烃基、杂 (C_{3-12}) 双环烃基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组，每个是取代或未取代的。

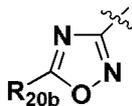
[0372] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中， R_{10} 具有式

[0373]



[0374] 在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中， R_{10} 具有式

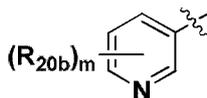
[0375]



[0376] 其中 R_{20b} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烃氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烃基、卤代 (C_{1-10}) 烃基、羟基 (C_{1-10}) 烃基、羰基 (C_{1-10}) 烃基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烃基、磺酰基 (C_{1-10}) 烃基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烃基、氮杂 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{1-10}) 氧杂烃基、 (C_{1-10}) 氧代烃基、亚氨基 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{1-10}) 烃基、芳基 (C_{1-10}) 烃基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烃基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{3-12}) 环烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基、 (C_{9-12}) 双环烃基、杂 (C_{3-12}) 双环烃基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组，每个是取代或未取代的。

[0377] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中， R_{10} 具有式

[0378]



[0379] 其中

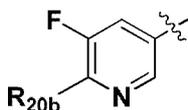
[0380] m 选自 0、1、2、3 和 4 组成的组；和

[0381] R_{20b} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烃氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烃基、卤代 (C_{1-10}) 烃基、羟基 (C_{1-10}) 烃基、羰基 (C_{1-10}) 烃基、硫代羰

基 (C₁₋₁₀) 烃基、磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、亚磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、氮杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₁₋₁₀) 氧杂烃基、(C₁₋₁₀) 氧代烃基、亚氨基 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₁₀) 烃基、芳基 (C₁₋₁₀) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基 (C₁₋₅) 烃基、(C₉₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基、(C₉₋₁₂) 双环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 双环烃基、(C₄₋₁₂) 芳基、杂 (C₄₋₁₀) 芳基、(C₉₋₁₂) 双环芳基和杂 (C₄₋₁₂) 双环芳基组成的组,每个是取代或未取代的。

[0382] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R₁₀ 具有式

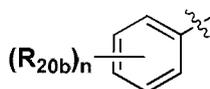
[0383]



[0384] 其中 R_{20b} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、(C₁₋₁₀) 烃氧基、(C₄₋₁₂) 芳氧基、杂 (C₁₋₁₀) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、(C₁₋₁₀) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、(C₁₋₁₀) 烃基、卤代 (C₁₋₁₀) 烃基、羟基 (C₁₋₁₀) 烃基、羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、硫代羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、亚磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、氮杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₁₋₁₀) 氧杂烃基、(C₁₋₁₀) 氧代烃基、亚氨基 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₁₀) 烃基、芳基 (C₁₋₁₀) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基 (C₁₋₅) 烃基、(C₉₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基、(C₉₋₁₂) 双环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 双环烃基、(C₄₋₁₂) 芳基、杂 (C₄₋₁₀) 芳基、(C₉₋₁₂) 双环芳基和杂 (C₄₋₁₂) 双环芳基组成的组,每个是取代或未取代的。

[0385] 在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R₁₀ 具有式

[0386]



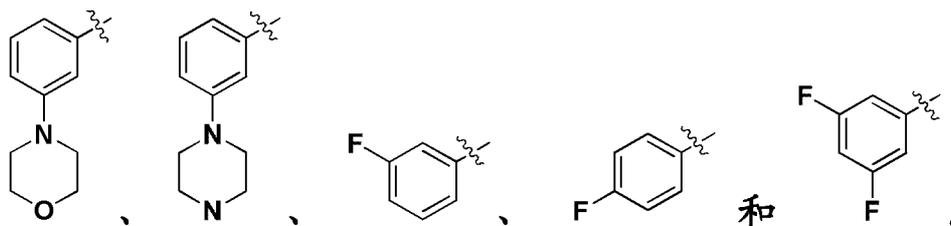
[0387] 其中

[0388] n 选自 0、1、2、3、4 和 5 组成的组 ;和

[0389] R_{20b} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、(C₁₋₁₀) 烃氧基、(C₄₋₁₂) 芳氧基、杂 (C₁₋₁₀) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、(C₁₋₁₀) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、(C₁₋₁₀) 烃基、卤代 (C₁₋₁₀) 烃基、羟基 (C₁₋₁₀) 烃基、羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、硫代羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、亚磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、氮杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₁₋₁₀) 氧杂烃基、(C₁₋₁₀) 氧代烃基、亚氨基 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₁₀) 烃基、芳基 (C₁₋₁₀) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基 (C₁₋₅) 烃基、(C₉₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基、(C₉₋₁₂) 双环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 双环烃基、(C₄₋₁₂) 芳基、杂 (C₄₋₁₀) 芳基、(C₉₋₁₂) 双环芳基和杂 (C₄₋₁₂) 双环芳基组成的组,每个是取代或未取代的。

[0390] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R₁₀ 具有选自由以下组成的组的式 :

[0391]



[0392] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_{10} 具有选自自由以下组成的组的式:

[0393]



[0394] 其中 R_{21} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、 (C_{1-10}) 烃氧基、 (C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、 (C_{1-10}) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、 (C_{1-10}) 烃基、卤代 (C_{1-10}) 烃基、羟基 (C_{1-10}) 烃基、羰基 (C_{1-10}) 烃基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烃基、磺酰基 (C_{1-10}) 烃基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烃基、氮杂 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{1-10}) 氧杂烃基、 (C_{1-10}) 氧代烃基、亚氨基 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{1-10}) 烃基、芳基 (C_{1-10}) 烃基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烃基、 (C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{1-10}) 烃基、 (C_{3-12}) 环烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基、 (C_{9-12}) 双环烃基、杂 (C_{3-12}) 双环烃基、 (C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组, 每个是取代或未取代的。

[0395] 在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, R_{11} 是氢。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{11} 是卤代。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{11} 是取代或未取代的 (C_{1-3}) 烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R_{11} 是甲基。

[0396] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{12} 不存在。在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, R_{12} 是氢。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{12} 是卤代。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{12} 是取代或未取代的 (C_{1-3}) 烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R_{12} 是甲基。

[0397] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_{13} 不存在。在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, R_{13} 是氢。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{13} 是卤代。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{13} 是取代或未取代的 (C_{1-3}) 烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R_{13} 是甲基。

[0398] 在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, R_{14} 是氢。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{14} 是卤代。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{14} 是取代或未取代的 (C_{1-3}) 烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R_{14} 是甲基。

[0399] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{15} 不存在。在

上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, R_{15} 是氢。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{15} 是卤代。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{15} 是取代或未取代的 (C_{1-3}) 烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R_{15} 是甲基。

[0400] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{16} 不存在。在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, R_{16} 是氢。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{16} 是卤代。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{16} 是取代或未取代的 (C_{1-3}) 烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R_{16} 是甲基。

[0401] 在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, R_{17} 是氢。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{17} 是卤代。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R_{17} 是氟。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{17} 是取代或未取代的 (C_{1-3}) 烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R_{17} 是甲基。在包含 R_{17} 的上述实施方案和变化方案的每一个的一个变化方案中, R_{17} 是未取代的。

[0402] 在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, R_{18} 是氢。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{18} 是卤代。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R_{18} 是氟。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{18} 是取代或未取代的 (C_{1-3}) 烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R_{18} 是甲基。在包含 R_{18} 的上述实施方案和变化方案的每一个的一个变化方案中, R_{18} 是未取代的。

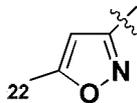
[0403] 在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R_{19} 是选自氢、氨基、(C_{1-10}) 烃基氨基、磺酰氨基、(C_{1-10}) 烃基、卤代 (C_{1-10}) 烃基、羟基 (C_{1-10}) 烃基、羰基 (C_{1-10}) 烃基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烃基、磺酰基 (C_{1-10}) 烃基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烃基、氮杂 (C_{1-10}) 烃基、(C_{1-10}) 氧杂烃基、(C_{1-10}) 氧代烃基、亚氨基 (C_{1-10}) 烃基、(C_{3-12}) 环烃基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{1-10}) 烃基、芳基 (C_{1-10}) 烃基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烃基、(C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{1-10}) 烃基、(C_{3-12}) 环烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基、(C_{9-12}) 双环烃基、杂 (C_{3-12}) 双环烃基、(C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、(C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组, 每个是取代或未取代的。

[0404] 在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R_{19} 是取代或未取代的 (C_{1-5}) 烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_{19} 是甲基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_{19} 是三氟甲基。在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, R_{19} 是异丙基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{19} 是丁基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{19} 是取代或未取代的 (C_{3-6}) 环烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R_{19} 是环丙基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_{19} 是环戊基。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R_{19} 取代或未取代的杂 (C_{3-12}) 环烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R_{19} 是取代或未取代的 (C_{4-12}) 芳基。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化

方案中, R_{19} 是取代或未取代的杂 (C_{4-10}) 芳基。

[0405] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_{19} 具有式

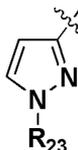
[0406]



[0407] 其中 R_{22} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、(C_{1-10}) 炔氧基、(C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、(C_{1-10}) 烷基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、(C_{1-10}) 烷基、卤代 (C_{1-10}) 烷基、羟基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、氮杂 (C_{1-10}) 烷基、(C_{1-10}) 氧杂烷基、(C_{1-10}) 氧代烷基、亚氨基 (C_{1-10}) 烷基、(C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、(C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 烷基、(C_{3-12}) 环烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基、(C_{9-12}) 双环烷基、杂 (C_{3-12}) 双环烷基、(C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、(C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组, 每个是取代或未取代的。

[0408] 在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, R_{19} 具有式

[0409]



[0410] 其中 R_{23} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、(C_{1-10}) 炔氧基、(C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、(C_{1-10}) 烷基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、(C_{1-10}) 烷基、卤代 (C_{1-10}) 烷基、羟基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、氮杂 (C_{1-10}) 烷基、(C_{1-10}) 氧杂烷基、(C_{1-10}) 氧代烷基、亚氨基 (C_{1-10}) 烷基、(C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、(C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 烷基、(C_{3-12}) 环烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基、(C_{9-12}) 双环烷基、杂 (C_{3-12}) 双环烷基、(C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{4-10}) 芳基、(C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组, 每个是取代或未取代的。

[0411] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{19} 具有式

[0412]



[0413] 其中 R_{24} 选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、(C_{1-10}) 炔氧基、(C_{4-12}) 芳氧基、杂 (C_{1-10}) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、(C_{1-10}) 烷基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、(C_{1-10}) 烷基、卤代 (C_{1-10}) 烷基、羟基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-10}) 烷基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烷基、磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烷基、氮杂 (C_{1-10}) 烷基、(C_{1-10}) 氧杂烷基、(C_{1-10}) 氧代烷基、亚氨基 (C_{1-10}) 烷基、(C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-5}) 烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基 (C_{1-10}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烷基、(C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烷基、杂

(C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基、(C₉₋₁₂) 双环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 双环烃基、(C₄₋₁₂) 芳基、杂 (C₄₋₁₀) 芳基、(C₉₋₁₂) 双环芳基和杂 (C₄₋₁₂) 双环芳基组成的组,每个是取代或未取代的。

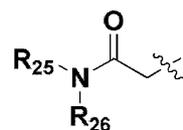
[0414] 在包含 R₁₉ 的上述实施方案和变化方案的每一个的一个变化方案中, R₁₉ 是未取代的。

[0415] 在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, R_{20a} 是选自氢、羰基、氧羰基、氨基羰基、(C₁₋₁₀) 烃基羰基、(C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₅) 羰基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₁₀) 羰基、芳基 (C₁₋₁₀) 羰基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基 (C₁₋₅) 羰基、(C₉₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 羰基、杂 (C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 羰基、(C₁₋₁₀) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、(C₁₋₁₀) 烃基、卤代 (C₁₋₁₀) 烃基、羟基 (C₁₋₁₀) 烃基、羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、硫代羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、亚磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、氮杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₁₋₁₀) 氧杂烃基、(C₁₋₁₀) 氧代烃基、亚氨基 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₁₀) 烃基、芳基 (C₁₋₁₀) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基 (C₁₋₅) 烃基、(C₉₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基、(C₉₋₁₂) 双环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 双环烃基、(C₄₋₁₂) 芳基、杂 (C₄₋₁₀) 芳基、(C₉₋₁₂) 双环芳基和杂 (C₄₋₁₂) 双环芳基组成的组,每个是取代或未取代的；

[0416] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{20a} 是氢。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R_{20a} 是取代或未取代的 (C₁₋₅) 烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_{20a} 是甲基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_{20a} 是乙基。在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, R_{20a} 是丙基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{20a} 是取代或未取代的芳基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{20a} 是取代或未取代的苯基。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R_{20a} 是取代或未取代的 (C₃₋₁₂) 环烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_{20a} 是取代或未取代的环己基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_{20a} 是取代或未取代的杂 (C₄₋₁₀) 芳基。在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, R_{20a} 是取代或未取代的羟基 (C₁₋₆) 烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{20a} 是羟乙基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{20a} 是卤代。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R_{20a} 是氟。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_{20a} 是取代或未取代的杂 (C₃₋₆) 环烃基 (C₁₋₄) 烃基。

[0417] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_{20a} 具有式

[0418]



[0419] 其中 R₂₅ 和 R₂₆ 各自独立地是选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、(C₁₋₁₀) 烃氧基、(C₄₋₁₂) 芳氧基、杂 (C₁₋₁₀) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、(C₁₋₁₀) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、(C₁₋₁₀) 烃基、卤代 (C₁₋₁₀) 烃基、羟基 (C₁₋₁₀) 烃基、羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、硫代羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、亚磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、氮杂

(C₁₋₁₀) 烃基、(C₁₋₁₀) 氧杂烃基、(C₁₋₁₀) 氧代烃基、亚氨基 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₁₀) 烃基、芳基 (C₁₋₁₀) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基 (C₁₋₅) 烃基、(C₉₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基、(C₉₋₁₂) 双环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 双环烃基、(C₄₋₁₂) 芳基、杂 (C₄₋₁₀) 芳基、(C₉₋₁₂) 双环芳基和杂 (C₄₋₁₂) 双环芳基组成的组, 每个是取代或未取代的。

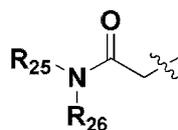
[0420] 在包含 R_{20a} 的上述实施方案和变化方案的每一个的一个变化方案中, R_{20a} 是未取代的。

[0421] 在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, R_{20b} 是选自氢、羰基、氧羰基、氨基羰基、(C₁₋₁₀) 烃基羰基、(C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₅) 羰基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₁₀) 羰基、芳基 (C₁₋₁₀) 羰基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基 (C₁₋₅) 羰基、(C₉₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 羰基、杂 (C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 羰基、(C₁₋₁₀) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚硫酰基、(C₁₋₁₀) 烃基、卤代 (C₁₋₁₀) 烃基、羟基 (C₁₋₁₀) 烃基、羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、硫代羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、亚硫酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、氮杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₁₋₁₀) 氧杂烃基、(C₁₋₁₀) 氧代烃基、亚氨基 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₁₀) 烃基、芳基 (C₁₋₁₀) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基 (C₁₋₅) 烃基、(C₉₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基、(C₉₋₁₂) 双环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 双环烃基、(C₄₋₁₂) 芳基、杂 (C₄₋₁₀) 芳基、(C₉₋₁₂) 双环芳基和杂 (C₄₋₁₂) 双环芳基组成的组, 每个是取代或未取代的;

[0422] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{20b} 是氢。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R_{20b} 是取代或未取代的 (C₁₋₅) 烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_{20b} 是甲基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_{20b} 是乙基。在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, R_{20b} 是丙基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{20b} 是取代或未取代的芳基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{20b} 是取代或未取代的苯基。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R_{20b} 是取代或未取代的 (C₃₋₁₂) 环烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_{20b} 是取代或未取代的环己基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_{20b} 是取代或未取代的杂 (C₄₋₁₀) 芳基。在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, R_{20b} 是取代或未取代的羟基 (C₁₋₆) 烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{20b} 是羟乙基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{20b} 是卤代。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R_{20b} 是氟。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_{20b} 是取代或未取代的杂 (C₃₋₆) 环烃基 (C₁₋₄) 烃基。

[0423] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_{20b} 具有式

[0424]



[0425] 其中 R₂₅ 和 R₂₆ 各自独立地是选自氢、卤代、硝基、氰基、硫代、氧基、羟基、羰氧基、(C₁₋₁₀) 烃氧基、(C₄₋₁₂) 芳氧基、杂 (C₁₋₁₀) 芳氧基、羰基、氧羰基、氨基羰基、氨基、(C₁₋₁₀) 烃基

氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚硫酰基、(C₁₋₁₀) 烃基、卤代 (C₁₋₁₀) 烃基、羟基 (C₁₋₁₀) 烃基、羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、硫代羰基 (C₁₋₁₀) 烃基、磺酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、亚硫酰基 (C₁₋₁₀) 烃基、氮杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₁₋₁₀) 氧杂烃基、(C₁₋₁₀) 氧代烃基、亚氨基 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基 (C₁₋₁₀) 烃基、芳基 (C₁₋₁₀) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 芳基 (C₁₋₅) 烃基、(C₉₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₈₋₁₂) 双环芳基 (C₁₋₅) 烃基、杂 (C₁₋₁₀) 烃基、(C₃₋₁₂) 环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 环烃基、(C₉₋₁₂) 双环烃基、杂 (C₃₋₁₂) 双环烃基、(C₄₋₁₂) 芳基、杂 (C₄₋₁₀) 芳基、(C₉₋₁₂) 双环芳基和杂 (C₄₋₁₂) 双环芳基组成的组, 每个是取代或未取代的。

[0426] 在包含 R_{20b} 的实施方案和变化方案的每一个的一个变化方案中, R_{20b} 是未取代的。

[0427] 在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, R₂₁ 是取代或未取代的 (C₁₋₅) 羟基氨基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R₂₁ 是 CH₃NH-。在包含 R₂₁ 的实施方案和变化方案的每一个的一个变化方案中, R₂₁ 是未取代的。

[0428] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R₂₂ 是取代或未取代的 (C₁₋₃) 烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R₂₂ 是甲基。在包含 R₂₂ 的上述实施方案和变化方案的每一个的一个变化方案中, R₂₂ 是未取代的。

[0429] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R₂₃ 是取代或未取代的 (C₁₋₃) 烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R₂₃ 是甲基。在包含 R₂₃ 的实施方案和变化方案的每一个的一个变化方案中, R₂₃ 是未取代的。

[0430] 在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, R₂₄ 是取代或未取代的 (C₁₋₅) 烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R₂₄ 是异丙基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R₂₄ 是叔丁基。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R₂₄ 是取代或未取代的 (C₃₋₆) 环烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R₂₄ 是环丙基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R₂₄ 是环戊基。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R₂₄ 是取代或未取代的芳基。在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, R₂₄ 是取代或未取代的苯基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R₂₄ 是取代或未取代的杂 (C₃₋₁₂) 环烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R₂₄ 是取代或未取代的吡咯烷基。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R₂₄ 是取代或未取代的哌啶基。在包含 R₂₄ 的上述实施方案和变化方案的每一个的一个变化方案中, R₂₄ 是未取代的。

[0431] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R₂₅ 是氢。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R₂₅ 是卤代。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R₂₅ 是取代或未取代的 (C₁₋₃) 烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R₂₅ 是甲基。在包含 R₂₅ 的实施方案和变化方案的每一个的一个变化方案中, R₂₅ 是未取代的。

[0432] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R₂₆ 是氢。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R₂₆ 是卤代。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R₂₆ 是取代或未取代的 (C₁₋₃) 烃基。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R₂₆ 是甲基。在包含 R₂₆ 的实施方案和变化方案的每一个的一个变化方案中, R₂₆ 是未取代的。

[0433] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_{27} 是氢。在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, R_{27} 是卤代。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{27} 是取代或未取代的 (C_{1-3}) 烃基。

[0434] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_{28} 是氢。在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, R_{28} 是卤代。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{28} 是取代或未取代的 (C_{1-3}) 烃基。

[0435] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{29} 是氢。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_{29} 是取代或未取代的 (C_{1-3}) 烃基。

[0436] 在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, R_{30} 是选自氢、羰基、氧羰基、氨基、(C_{1-10}) 烃基氨基、磺酰氨基、亚氨基、磺酰基、亚磺酰基、(C_{1-10}) 烃基、卤代 (C_{1-10}) 烃基、羟基 (C_{1-10}) 烃基、羰基 (C_{1-10}) 烃基、硫代羰基 (C_{1-10}) 烃基、磺酰基 (C_{1-10}) 烃基、亚磺酰基 (C_{1-10}) 烃基、氮杂 (C_{1-10}) 烃基、亚氨基 (C_{1-10}) 烃基、(C_{3-12}) 环烃基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基 (C_{1-10}) 烃基、芳基 (C_{1-10}) 烃基、杂 (C_{1-10}) 芳基 (C_{1-5}) 烃基、(C_{9-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{8-12}) 双环芳基 (C_{1-5}) 烃基、杂 (C_{1-10}) 烃基、(C_{3-12}) 环烃基、杂 (C_{3-12}) 环烃基、(C_{9-12}) 双环烃基、杂 (C_{3-12}) 双环烃基、(C_{4-12}) 芳基、杂 (C_{1-10}) 芳基、(C_{9-12}) 双环芳基和杂 (C_{4-12}) 双环芳基组成的组, 每个是取代或未取代的。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, R_{30} 是氢。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, R_{30} 是取代或未取代的 (C_{1-3}) 烃基。

[0437] 在上述实施方案和变化方案的每一个的进一步的变化方案中, n 是 1。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, n 是 2。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, r 是 1。在上述实施方案和变化方案的每一个的又一个变化方案中, r 是 2。

[0438] 在上述实施方案和变化方案的每一个的又一进一步的变化方案中, m 是 1。在上述实施方案和变化方案的每一个的另一个变化方案中, m 是 2。

[0439] 应注意, 本发明的化合物可以是其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、水合物或前体药物的形式。例如, 该化合物可选地包含取代基, 该取代基体内可转化为例如氢的不同取代基。体内可转变成生物活性化合物的取代基实例包含但不限于可生物水解的部分, 例如可生物水解的酯、可生物水解的酰胺和可生物水解的氨基甲酸盐。

[0440] 还应注意, 该化合物可能以立体异构体的混合物存在, 或该化合物可能以单一立体异构体存在。

[0441] 在其另一方面, 提供了一种药物组合物, 该药物组合物包含根据上述实施方案和变化方案中的任何一个的化合物; 和一个或多个的药学上可接受的赋形剂。在特定的变化方案中, 该组合物是适用于口服施用的固体制剂。在另一特定的变化方案中, 该组合物是适用于口服施用的液体制剂。在又一特定的变化方案中, 该组合物是片剂。在又一特定的变化中, 该组合物是适用于胃肠外施用的液体制剂。

[0442] 本发明也提供了一种药物组合物, 该药物组合物包括根据以上实施方案和变化方案中的任一个的化合物, 其中所述组合物适合于通过选自以下途径组成的组的途径来施用: 口服、胃肠外、腹膜内、静脉内、动脉内、透皮、舌下、肌肉内、直肠、颊面、鼻内、经脂质体、经吸入、阴道、眼内、经局部递送 (例如通过导管或支架)、皮下、脂肪内、关节内或鞘内。

[0443] 在其又一方面,提供了药盒,所述药盒包括以上实施方案和变化方案中的任一个的化合物;和说明书,所述说明书包括选自以下信息组成的组的一种或多种形式的信息:指出施用组合物的疾病状态、组合物的储存信息、剂量信息和关于如何施用组合物的说明。在一个特定的变化方案中,药盒包括多剂量形式的化合物。

[0444] 在其又一方面,提供了制品,所述制品包括以上实施方案和变化方案中的任一个的化合物;和包装材料。在一个变化方案中,包装材料包括用于容纳化合物的容器。在一个特定的变化方案中,容器包括指出由以下成员组成的组的一个或多个成员的标签:施用组合物的疾病状态、储存信息、剂量信息和/或关于如何施用化合物的说明。在另一个变化方案中,制品包括多剂量形式的化合物。

[0445] 在其进一步的方面,提供了包括向受治疗者施用以上实施方案和变化方案中的任一个的化合物的治疗方法。

[0446] 在其另一方面,提供了一种抑制 cMET 的方法,该方法包括使 cMET 与以上实施方案和变化方案中的任一个的化合物接触。

[0447] 在其又一方面,提供了一种抑制 cMET 的方法,该方法包括使以上实施方案和变化方案中的任一个的化合物存在于受治疗者中,以体内抑制 cMET。

[0448] 在其进一步的方面,提供了一种抑制 cMET 的方法,该方法包括向受治疗者施用第一化合物,该第一化合物体内转变成第二化合物,其中该第二化合物体内抑制 cMET,该第二化合物是根据以上实施方案和变化方案中的任一个的化合物。

[0449] 在其另一方面,提供了一种治疗疾病状态的方法,cMET 具有引起该疾病状态的病理和/或症状的活性,该方法包括使对该疾病状态的治疗有效量的以上实施方案和变化方案中的任一个化合物存在于受治疗者中。

[0450] 在其又一方面,提供了治疗疾病状态的方法,cMET 具有引起该疾病状态的病理和/或症状的活性,该方法包括向受治疗者施用以上实施方案和变化方案中的任一个化合物,其中该化合物以对该疾病状态的治疗有效量存在于该受治疗者。

[0451] 在其进一步的方面中,提供了治疗疾病状态的方法,cMET 具有引起该疾病状态的病理和/或症状的活性,该方法包括向受治疗者施用第一化合物,该第一化合物体内转变成第二化合物,其中该第二化合物体内抑制 cMET,该第二化合物是根据以上实施方案和变化方案中的任一个的化合物。

[0452] 在每个上述方法的一个变化方案中,该疾病状态是癌症。在特定的变化方案中,该癌症是选自癌症(例如,膀胱癌、乳癌、子宫颈癌、胆管癌、结肠直肠癌、食道癌、胃癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌、鼻咽癌、卵巢癌、胰脏癌、前列腺癌和甲状腺癌);骨骼肌肉瘤(例如,骨肉瘤、滑膜肉瘤和横纹肌肉瘤);软组织肉瘤(例如,MFH/纤维肉瘤、平滑肌肉瘤、和卡波西肉瘤);造血恶性肿瘤(例如,多发性骨髓瘤、淋巴瘤、成人 T 细胞白血病、急性粒细胞性白血病和慢性骨髓样白血病);和其他的赘生物(例如,成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、黑色素瘤、间皮瘤、和威尔姆氏肿瘤)。在其他特定的变化中,该癌症是选自胃癌、肺癌、结肠癌、乳癌和其他实体肿瘤组成的组。

[0453] 在每个上述方法的另一变化方案中,该疾病状态是增殖性疾病。在特定的变化方案中,该增殖性疾病是选自骨髓性增殖性疾病、动脉粥样硬化、和肺的纤维化组成的组。

[0454] cMET 抑制剂的盐、水合物和前体药物

[0455] 应认识到,本发明的化合物可以以体内转化为本发明的化合物的盐、水合物和前药的形式存在并以该形式任选地被施用。例如,以下在本发明的范围内:将本发明的化合物转化为它们药学上可接受的盐的形式并以该形式使用它们,所述药学上可接受的盐根据本领域公知的程序由不同的有机的和无机的酸和碱衍生而来。

[0456] 当本发明的化合物具有游离碱形式时,所述化合物可通过使所述化合物的游离碱形式与药学上可接受的无机酸或有机酸反应来制备成药学上可接受的酸加成盐,例如氢卤化物,诸如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐;其他的无机酸和它们相应的盐,诸如硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等等;以及烷基磺酸盐和单芳基磺酸盐,诸如乙磺酸盐、甲苯磺酸盐和苯磺酸盐;以及其他的有机酸和它们相应的盐,诸如乙酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐和抗坏血酸盐。本发明的更多的酸加成盐包括但不限于:己二酸盐、海藻酸盐、精氨酸盐(arginate)、天冬氨酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴化物、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、辛酸盐、氯化物、氯苯甲酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、二氢磷酸盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、富马酸盐、半乳糖酸盐(galacterate)(来自黏酸)、半乳糖醛酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、甘油磷酸盐、半琥珀酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、碘化物、羟乙磺酸盐、异丁酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、苹果酸盐、丙二酸、扁桃酸盐、偏磷酸盐、甲磺酸盐、甲基苯甲酸盐、一氢磷酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、油酸盐、双羟萘酸盐(pamoate)、果胶盐(pectinate)、过硫酸盐、苯乙酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、膦酸盐和酞酸盐。应认识到,游离碱形式将通常在诸如在极性溶剂中的溶解度的物理性质上稍微不同于它们相应的盐形式,但是在其他方面,对于本发明来说,所述盐等同于它们相应的游离碱形式。

[0457] 当本发明的化合物具有游离酸形式时,药学上可接受的碱加成盐可通过使所述化合物的游离酸形式与药学上可接受的无机碱或有机碱反应来制备。这样的碱的实例是:碱金属氢氧化物,其包括氢氧化钾、氢氧化钠和氢氧化锂;碱土金属氢氧化物,诸如氢氧化钡和氢氧化钙;碱金属醇盐,例如乙醇钾和丙醇钠;以及不同的有机碱,诸如氢氧化铵、哌啶、二乙醇胺和N-甲基谷氨酰胺。还包括了本发明的化合物的铝盐。本发明的更多的碱盐包括但不限于:铜盐、铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、锰盐、亚锰盐、钾盐、钠盐和锌盐。有机碱盐包括但不限于以下物质的盐:伯胺、仲胺和叔胺、包括天然存在的取代的胺的取代的胺、环胺和碱性离子交换树脂,例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、氯普鲁卡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺(苄星)、二环己胺、二乙醇胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、海巴(hydrabamine)、异丙胺、利多卡因、赖氨酸、甲葡胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙醇胺、三乙胺、三甲胺、三丙胺和三(羟甲基)-甲胺(氨丁三醇)。应认识到,游离酸形式将通常在诸如在极性溶剂中的溶解度的物理性质上稍微不同于它们相应的盐形式,但是在其他方面,对于本发明来说,所述盐等同于它们相应的游离酸形式。

[0458] 本发明也涉及根据本发明的化合物的N-氧化物。根据本发明的化合物的N-氧化物可通过本领域普通技术人员所知的方法来制备。例如,可通过用氧化剂(例如三氟过氧乙酸、过马来酸、过苯甲酸、过氧乙酸、间氯过氧苯甲酸或类似物)在合适的惰性有机溶剂(例如卤化烃,诸如二氯甲烷)中在约0°C下处理非氧化形式的化合物来制备N-氧化物。可

选地,可由合适起始物料的 N-氧化物来制备化合物的 N-氧化物。应理解,可通过体外和体内的代谢过程制备 N-氧化物。

[0459] 根据本发明的化合物的前药衍生物可通过修饰本发明的化合物的取代基来制备,所述取代基然后体内转化为不同的取代基。应注意,在许多实例中,前药本身也属于根据本发明的化合物的范围。例如,可通过使化合物与氨甲酰化剂(例如 1,1-酰氧基烷基氯甲酸酯(1,1-acyloxyalkylcarbonochloridate)、碳酸对硝基苯酯或类似试剂)或酰化剂反应来制备前药。制备前药的方法的更多实例描述于 Saulnier 等人(1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 第 4 卷,第 1985 页中。

[0460] 还可制备本发明的化合物的被保护的衍生物。应用于产生保护基并除去它们的技术的实例可参见 T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis* (有机合成中的保护基), 第 3 版, John Wiley & Sons, Inc. 1999。

[0461] 在本发明的方法期间,本发明的化合物还可方便地制备成或形成溶剂化物(例如水合物)。可通过使用诸如二噁英、四氢呋喃或甲醇的有机溶剂,从水溶剂/有机溶剂混合物重结晶来方便地制备本发明的化合物的水合物。

[0462] 如本文所用,“药学上可接受的盐”意在包括根据本发明的任何化合物,它们以其盐的形式被利用,特别是所述盐与化合物的游离形式或化合物的不同的盐的形式比较,赋予化合物改善的药物动力学性质。药学上可接受的盐形式还可一开始就赋予化合物其先前没有的所需的药物动力学性质,并且甚至可以积极地影响关于其在体内的治疗活性的化合物的药物动力学。可以被有利地影响的药物动力学性质的实例是化合物穿过细胞膜运输的方式,该方式又可直接地并积极地影响化合物的吸收、分布、生物转化和排泄。尽管药物组合物的施用途径是重要的,并且不同的解剖学的、生理学的和病理学的因素可决定性地影响生物利用度,但是化合物的溶解度通常取决于所利用的其特定的盐形式的特征。本领域技术人员应理解,化合物的水溶液将提供化合物进入正被治疗的受治疗者的身体中的最快速的吸收,而脂质溶液和悬浮液,以及固体剂型将导致化合物较低快速的吸收。

[0463] 包含 cMET 抑制剂的组合物

[0464] 多种组合物和施用方法可和本发明的化合物一起使用。除本发明的化合物以外,这样的组合物可包括常规的药物赋形剂和其他常规的药学上无活性的制剂。此外,除本发明的化合物外,组合物可包括活性剂。这些额外的活性剂可包括额外的根据本发明的化合物和/或一种或多种其他的药学上活性剂。

[0465] 组合物可以是以适合于所使用的施用途径的方式配制的气体、液体、半液体或固体形式。对于口服施用,通常使用胶囊和片剂。对于胃肠外施用,通常使用按照本文描述制备的冻干粉末的重新构建。

[0466] 可口服、胃肠外、腹膜内、静脉内、动脉内、透皮、舌下、肌肉内、直肠、颊面、鼻内、经脂质体、经吸入、阴道、眼内、经局部递送(例如通过导管或支架)、皮下、脂肪内、关节内或鞘内施用或共施用包括本发明的化合物的组合物。根据本发明的化合物和/或组合物还可以以缓释剂型施用或共施用。

[0467] cMET 抑制剂和包括它们的组合物可以以任何常规的剂型施用或共施用。在本发明的上下文中,共施用意在指在协同治疗期间施用多于一种治疗剂以实现改善的临床结果,所述治疗剂之一包括 cMET 抑制剂。这种共施用还可以是在时间上共同的(coextensive),

即在重叠时间段期间发生。

[0468] 用于胃肠外、皮内、皮下或局部应用的溶液或悬浮液可任选地包括以下组分中的一种或多种：无菌稀释剂，诸如注射用水、盐溶液、不挥发油、聚乙二醇、甘油、丙二醇和其他合成溶剂；抗微生物剂，诸如苯醇和羟苯甲酯；抗氧化剂，诸如抗坏血酸和亚硫酸氢钠；螯合剂，诸如乙二胺四乙酸 (EDTA)；缓冲剂，诸如乙酸盐、柠檬酸盐和磷酸盐；用于调节张力的试剂，诸如氯化钠或右旋糖；以及用于调节组合物的酸度或碱度的试剂，诸如碱剂或酸化剂或缓冲剂，如碳酸盐、碳酸氢盐、磷酸盐、盐酸和有机酸，所述有机酸如乙酸和柠檬酸。胃肠外制剂可任选地装于安瓿、一次性注射器或由玻璃、塑料或其他合适材料制成的单一剂量或多剂量小瓶。

[0469] 当根据本发明的化合物出现溶解度不足时，可使用增溶化合物的方法。这些方法为本领域技术人员所知，并且包括但不限于使用诸如二甲基亚砜 (DMSO) 的助溶剂、使用诸如 TWEEN 的表面活性剂或溶解于碳酸氢钠水溶液中。化合物的衍生物，诸如化合物的前药，还可用于配制有效的药物组合物。

[0470] 当将根据本发明的化合物混合或添加于组合物中时，可形成溶液、悬浮液、乳剂或类似物。产生的组合物的形式将取决于多种因素，所述因素包括施用的预期模式和化合物在选定的载体或媒介物 (vehicle) 中的溶解度。改善正被治疗的疾病所需的有效浓度可以根据经验来确定。

[0471] 根据本发明的组合物以单位剂型被任选地提供用于施用于人和动物，所述单位剂型诸如片剂、胶囊、丸剂、粉末、用于吸入器的干燥粉末、颗粒剂、无菌胃肠外溶液或悬浮液和口服溶液或悬浮液，以及油-水乳剂，其含有合适量的化合物，尤其是其药学上可接受的盐，优选钠盐。药学上治疗活性化合物及其衍生物通常以单位剂量形式或多剂量形式来配制并施用。如本文所用，单位剂量形式指适合于人和动物受治疗者的并且如本领域已知的单独包装的物理上分离的单位。每个单位剂量含有与所需的药物载体、媒介物或稀释剂结合的足以产生所需疗效的预定量的治疗活性化合物。单位剂量形式的实例包括安瓿和注射器单独地包装的片剂或胶囊。单位剂量形式可以以其部分或倍数来施用。多剂量形式是将被以分离的单位剂量形式施用的包装于单一容器中的多个相同的单位剂量形式。多剂量形式的实例包括小瓶、片剂瓶或胶囊瓶、或品脱瓶或加仑瓶。因此，多剂量形式是在包装中没有分离的多个单位剂量。

[0472] 除了根据本发明的一种或多种化合物之外，组合物可包括：稀释剂，诸如乳糖、蔗糖、磷酸二钙或羧甲基纤维素；润滑剂，诸如硬脂酸镁、硬脂酸钙和滑石；和粘合剂，诸如淀粉、天然树胶，诸如阿拉伯树胶明胶、葡萄糖、糖蜜、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素及其衍生物、聚维酮、交聚维酮和本领域技术人员所知的其他此类粘合剂。可以例如通过将如上所定义的活性化合物和任选的药物佐剂溶解、分散或以其他方式混合在载体中以形成溶液或悬浮液，来制备液体药学上可施用的组合物，所述载体诸如，例如水、盐水、右旋糖水溶液、甘油、乙二醇、乙醇以及类似载体。如果需要的话，将被施用的药物组合物还可包含少量辅助物质，诸如润湿剂、乳化剂或增溶剂、pH 缓冲剂以及类似物，例如乙酸酯、柠檬酸钠、环糊精衍生物、失水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺醋酸钠 (triethanolamine sodium acetate)、油酸三乙醇胺和其他这类试剂。制备这类剂型的实际方法为本领域所知，或对本领域技术人员来说将是明显的；例如参见 Remington's Pharmaceutical Sciences (雷明顿的药物科

学), Mack Publishing Company, Easton, Pa., 第 15 版, 1975。任何情况下, 将被施用的组合物或制剂将包含足量的本发明的抑制剂以减少体内 cMET 活性, 因而治疗了受治疗者的疾病状态。

[0473] 剂量形式或组合物可任选地包括在 0.005% 至 100% (重量/重量) 范围内的根据本发明的一种或多种化合物, 且剩余 (balance) 包括诸如本文描述的那些另外的物质。对于口服施用, 药学上可接受的组合物可任选地包括任一种或多种通常使用的赋型剂, 诸如, 例如药品级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、滑石、纤维素衍生物、交联羧甲基纤维素钠 (sodium crosscarmellose)、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁、糖精钠、滑石。这类组合物包括溶液、悬浮液、片剂、胶囊、粉末、用于吸入器的干燥粉末和持续释放制剂, 诸如但不限于植入物和微胶囊化的递送系统以及可生物降解的、可生物相容的聚合物, 所述聚合物诸如胶原、乙烯醋酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、聚原酸酯、聚乳酸和其他的聚合物。制备这些制剂的方法为本领域技术人员所知。组合物可任选地包含 0.01% - 100% (重量/重量) 的一种或多种 cMET 抑制剂, 任选地 0.1-95% 和任选地 1-95%。

[0474] 抑制剂的盐, 优选钠盐, 可以用载体来制备, 所述载体保护化合物免于从体内快速消失, 诸如延时释放制剂或包衣。制剂可进一步包括其他活性化合物以获得所需的性质的组合。

[0475] 用于口服施用的制剂

[0476] 口服药物剂型可以是固体、凝胶或液体。固体剂型的实例包括但不限于片剂、胶囊、颗粒剂和整装粉末 (bulk power)。口服片剂的更加具体的实例包括压制的、可咀嚼的锭剂和片剂, 它们可以是肠溶衣的、糖衣的或薄膜衣的。胶囊的实例包括硬明胶胶囊或软明胶胶囊。颗粒剂和粉末可以以非泡腾或泡腾的形式来提供。每个都可以与本领域技术人员所知的其他成分组合。

[0477] 在某些实施方案中, 将根据本发明的化合物提供为固体剂型, 优选胶囊或片剂。片剂、丸剂、胶囊、糖锭以及类似剂型可任选地包含一种或多种以下成分或相似性质的化合物: 粘合剂; 稀释剂; 崩解剂; 润滑剂; 助流剂; 甜味剂和调味剂。

[0478] 可使用的粘合剂的实例包括但不限于微晶纤维素、黄耆胶、葡萄糖溶液、阿拉伯胶浆、明胶溶液、蔗糖和糊糊。

[0479] 可使用的润滑剂的实例包括但不限于滑石、淀粉、硬脂酸镁或硬脂酸钙、石松粉和硬脂酸。

[0480] 可使用的稀释剂的实例包括但不限于乳糖、蔗糖、淀粉、高岭土、盐、甘露醇和磷酸二钙。

[0481] 可使用的助流剂的实例包括但不限于胶体二氧化硅。

[0482] 可使用的崩解剂的实例包括但不限于交联羧甲基纤维素钠、淀粉乙醇酸钠 (sodium starch glycolate)、藻酸、玉米淀粉、马铃薯淀粉、膨润土、甲基纤维素、琼脂和羧甲基纤维素。

[0483] 可使用的着色剂的实例包括但不限于已批准的经认证的水溶性 FD 和 C 染料中的任一种, 其混合物; 和悬浮于水合氧化铝的水溶性 FD 和 C 染料。

[0484] 可使用的甜味剂的实例包括但不限于蔗糖、乳糖、甘露醇和人工甜味剂, 诸如环氨酸钠和糖精钠以及任何数量的喷雾干燥的调味剂。

[0485] 可使用的调味剂的实例包括但不限于从诸如果实的植物提取的天然调味剂和产生愉快感觉的化合物的合成混合物,诸如但不限于薄荷和水杨酸甲酯。

[0486] 可使用的润湿剂的实例包括但不限于丙二醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、单月桂酸二甘醇酯和聚氧乙烯十二烷基醚。

[0487] 可使用的镇吐衣 (anti-emetic coating) 的实例包括但不限于脂肪酸、脂肪、蜡、紫胶、氨化紫胶和醋酸邻苯二甲酸纤维素。

[0488] 可使用的薄膜衣的实例包括但不限于羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇 4000 和醋酸邻苯二甲酸纤维素。

[0489] 如果需要口服施用,可任选地将化合物的盐提供于保护其免受胃的酸性环境影响的组合物中。例如,可将组合物配制于肠溶衣中,所述肠溶衣在胃中维持其完整性并且在肠中释放活性化合物。还可将组合物与抗酸剂或其他这类成分组合配制。

[0490] 当剂量单位形式是胶囊时,其可任选地另外包括液体载体,诸如脂肪油。此外,剂量单位形式可任选地另外包括改性剂量单位的物理形式的各种其它材料,例如糖衣和其他肠溶剂。

[0491] 根据本发明的化合物还可作为酞剂、悬浮液、糖浆、糯米纸囊剂 (wafer)、喷雾剂 (sprinkle)、口香糖或类似物的组分来施用。除了活性化合物以外,糖浆可任选地包括作为甜味剂的蔗糖,以及某些防腐剂、染料和着色剂以及调味剂。

[0492] 本发明的化合物还可与不会损害所需作用的其他活性材料混合,或与补充所需作用的材料混合,所述材料诸如抗酸剂、H₂ 阻断剂和利尿剂。例如,如果化合物用于治疗哮喘或高血压,那么所述化合物可以分别与其他支气管扩张药和抗高血压药一起使用。

[0493] 可被包括于包括本发明的化合物的片剂中的药学上可接受的载体的实例包括但不限于粘合剂、润滑剂、稀释剂、崩解剂、着色剂、调味剂和润湿剂。肠溶衣片剂,由于肠溶衣,而耐受胃酸的作用,并且在中性或碱性的肠中溶解或崩解。糖衣片剂可以是对其应用了不同层的药学上可接受的物质的压制片。薄膜衣片剂可以是已经包衣有聚合物或其他合适的包衣的压制片。多重压制片可以是利用以上提到的药学上可接受的物质,通过多于一个压制循环制备的压制片。着色剂也可以用于片剂。调味剂和甜味剂可以用于片剂,并且特别用于形成咀嚼片剂和锭剂。

[0494] 可使用的液体口服剂型的实例包括但不限于水溶液、乳剂、悬浮液、从非泡腾颗粒剂重新构建的溶液和 / 或悬浮液和从泡腾颗粒剂重新构建的泡腾制剂。

[0495] 可使用的水溶液的实例包括但不限于酞剂和糖浆。如本文所用,酞剂指澄清的、增甜的水醇制剂 (hydroalcoholic preparation)。可用于酞剂的药学上可接受的载体的实例包括但不限于溶剂。可使用的溶剂的特定的实例包括甘油、山梨醇、乙醇和糖浆。如本文所用,糖浆指糖例如蔗糖的浓缩水溶液。糖浆可任选地进一步包括防腐剂。

[0496] 乳剂指两相系统,其中一种液体以小液滴的形式完全分散于另一种液体中。乳剂可以任选地是水包油或油包水乳剂。可用于乳剂的药学上可接受的载体的实例包括但不限于非水液体、乳化剂和防腐剂。

[0497] 可用于非泡腾颗粒剂的、将被重新构建成液体口服剂型的药学上可接受的物质的实例包括稀释剂、甜味剂和润湿剂。

[0498] 可用于泡腾颗粒剂的、将被重新构建成液体口服剂型的药学上可接受的物质的实

例包括有机酸和二氧化碳源。

[0499] 着色剂和调味剂可任选地用于所有以上的剂型。

[0500] 可使用的防腐剂的特定的实例包括甘油、羟苯甲酯和羟苯丙酯、苯甲酸 (benzoic add)、苯甲酸钠和醇。

[0501] 可用于乳剂的非水液体的特定的实例包括矿物油和棉籽油。

[0502] 可使用的乳化剂的特定的实例包括明胶、阿拉伯树胶、黄芪胶、膨润土和表面活性剂如聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯。

[0503] 可使用的悬浮剂的特定的实例包括羧甲基纤维素钠、果胶、黄芪胶、硅酸镁铝和阿拉伯树胶。稀释剂包括乳糖和蔗糖。甜味剂包括蔗糖、糖浆、甘油和人工增甜剂如环氨酸钠和糖精钠。

[0504] 可使用的润湿剂的特定的实例包括丙二醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、单月桂酸二甘醇酯和聚氧乙烯十二烷基醚。

[0505] 可使用的有机酸的特定的实例包括柠檬酸和酒石酸。

[0506] 可用于泡腾组合物中的二氧化碳源包括碳酸氢钠和碳酸钠。着色剂包括已批准的经认证的水溶性 FD 和 C 染料中的任一种及其混合物。

[0507] 可使用的调味剂的特定的实例包括从诸如果实的植物提取的天然调味剂和产生愉快味觉的化合物的合成混合物。

[0508] 对于固体剂型,在例如碳酸丙烯酯、植物油或甘油三酯中的溶液或悬浮液优选地包封于明胶胶囊中。这类溶液及其制备和包封公开于美国专利第 4,328,245 ;4,409,239 和 4,410,545 号中。对于液体剂型,例如在聚乙二醇中的溶液,可用足量的药学上可接受的液体载体例如水来稀释,以便为了施用而容易地测量。

[0509] 可选地,可通过将活性化合物或盐溶解或分散于植物油、乙二醇、甘油三酯、丙二醇酯(例如碳酸丙烯酯)或其他这类载体中,并将这些溶液或悬浮液包封于硬明胶胶囊壳或软明胶胶囊壳中,来制备液体或半固体口服制剂。其他有用的制剂包括在美国专利第 Re 28,819 和 4,358,603 号中所述的那些制剂。

[0510] 注射剂、溶液和乳剂

[0511] 本发明还涉及被设计成通过胃肠外施用来施用本发明的化合物的组合物,所述胃肠外施用的一般特征为皮下、肌肉内或静脉内注射。注射剂可以以任何常规形式制备成例如液体溶液或悬浮液、适合于在注射前溶于或悬浮于液体的固体形式,或制备成乳剂。

[0512] 可以与根据本发明的注射剂联合使用的赋形剂的实例包括但不限于水、盐水、右旋糖、甘油或乙醇。可注射的组合物还可任选地包括少量的无毒辅助物质,诸如润湿剂或乳化剂、pH 缓冲剂、稳定剂、增溶剂和其他这类试剂,诸如例如乙酸钠、失水山梨醇单月桂酸酯、油酸三乙醇胺和环糊精。本文还涵盖缓释或持续释放系统的植入,以使得维持剂量的恒定水平(参见例如美国专利第 3,710,795 号)。这类胃肠外组合物中所包含的活性化合物的百分比将高度取决于其具体的性质,以及化合物的活性和受治疗者的需要。

[0513] 制剂的胃肠外施用包括静脉内、皮下和肌肉内施用。胃肠外施用的制剂包括为注射准备的无菌溶液、准备仅在使用前与溶剂组合的无菌干燥可溶性产品如本文描述的冻干粉末(包括皮下注射用片剂)、为注射而准备的无菌悬浮液、准备仅在使用前与媒介物组合的无菌干燥不溶性产品和无菌乳剂。溶液可以是含水的或非水的。

[0514] 当静脉内施用,合适载体的实例包括但不限于生理盐水或磷酸缓冲盐溶液(PBS)和含有增稠剂和增溶剂的溶液,所述增稠剂和增溶剂诸如葡萄糖、聚乙二醇和聚丙二醇及其混合物。

[0515] 可任选地用于胃肠外制剂的药学上可接受的载体的实例包括但不限于水媒介物(aqueous vehicle)、非水媒介物、抗微生物剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、悬浮剂和分散剂、乳化剂、隐蔽剂或螯合剂以及其他药学上可接受的物质。

[0516] 可任选地使用的水媒介物的实例包括氯化钠注射剂、林格氏注射剂、等渗右旋糖注射剂、无菌水注射剂、右旋糖和乳酸化林格氏注射剂。

[0517] 可任选地使用的非水胃肠外媒介物的实例包括植物源的不挥发油、棉籽油、玉米油、芝麻油和花生油。

[0518] 可将抑菌或抑真菌浓度的抗微生物剂添加于胃肠外制剂中,特别是此时制剂被包装于多剂量容器中,并且因此被设计成将被储存和将移出多个等分部分(multiple aliquot)。可使用的抗微生物剂的实例包括苯酚或甲酚、汞制剂、苜醇、氯丁醇、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、硫柳汞、苯扎氯铵和苜索氯铵。

[0519] 可使用的等渗剂的实例包括氯化钠和右旋糖。可使用的缓冲剂的实例包括磷酸盐和柠檬酸盐。可使用的抗氧化剂的实例包括硫酸氢钠。可使用的局部麻醉剂的实例包括盐酸普鲁卡因。可使用的悬浮剂和分散剂的实例包括羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。可使用的乳化剂的实例包括聚山梨酯 80(TWEEN 80)。金属离子的隐蔽剂或螯合剂包括 EDTA。

[0520] 药物载体还可任选地包括用于水溶性媒介物的乙醇、聚乙二醇和丙二醇,以及用于 pH 调节的氢氧化钠、盐酸、柠檬酸或乳酸。

[0521] 可调节胃肠外制剂中的抑制剂的浓度,以便注射施用足以产生所需药理学效应的药学上有效量。如本领域中所知,将被使用的抑制剂的精确浓度和 / 或剂量将最终取决于患者或动物的年龄、体重和状态。

[0522] 单位剂量的胃肠外制剂可被包装于安瓿、小瓶或具有针头的注射器中。如本领域所知和所实践的,用于胃肠外施用的所有制剂应该是无菌的。

[0523] 注射剂可以被设计成用于局部施用和全身施用。通常,治疗有效剂量被配制为含有至所治疗的组织的至少约 0.1% w/w 多至约 90% w/w 或更高,优选超过 1% w/w 的浓度的 cMET 抑制剂。抑制剂可以一次施用,或可被分成以一定的时间间隔施用的多个较小剂量。应理解,治疗的精确剂量和持续时间将是组合物被胃肠外施用的部位、载体和其他变量的函数,所述其他变量可根据经验使用已知的试验方案或通过来自体内或体外试验数据的外推法来确定。应注意,浓度和剂量值还可随着被治疗的个体的年龄而变化。应进一步理解,对于任何特定的受治疗者,具体的剂量方案可能需要根据个体需要和施用或指导制剂的施用的人士的专业判断随时调整。因此,本文所述的浓度范围意为示例性的,并且不期望限制所要求的制剂的范围或实践。

[0524] cMET 抑制剂可任选地以微粉化或其他合适的形式被悬浮,或可被衍生化以产生更加可溶的活性产物或产生前药。所产生的混合物的形式取决于多个因素,所述因素包括预期的施用模式和化合物在选定的载体或媒介物中的溶解度。有效浓度足以缓解疾病状态的症状并且可以根据经验来确定。

[0525] 冻干粉末

[0526] 本发明的化合物还可被制备成冻干粉末,其可被重新构建以便作为溶液、乳剂和其他的混合物施用。冻干粉末还可被配制为固体或凝胶。

[0527] 可通过将化合物溶解于含有右旋糖或其他合适赋形剂的磷酸钠缓冲溶液中,来制备无菌的冻干粉末。随后将溶液无菌过滤,之后在本领域技术人员所知的标准条件下冻干,提供了所需的制剂。简单地说,可任选地通过以下方法来制备冻干粉末:将约 1-20%,优选地约 5%至 15%的右旋糖、山梨醇、果糖、玉米糖浆、木糖醇、甘油、葡萄糖、蔗糖或其他合适的试剂溶解于通常约中性 pH 的合适的缓冲剂中,所述缓冲剂诸如柠檬酸盐、磷酸钠或磷酸钾或本领域技术人员所知的其他这类缓冲剂。然后,优选地在高于室温下,更优选地在约 30-35°C 下将葡糖激酶活化剂加入到所产生的混合物中,并且搅拌直到 cMET 抑制剂溶解。通过加入更多的缓冲剂将所产生的混合物稀释到所需的浓度。将所产生的混合物无菌过滤或处理以除去颗粒并确保无菌性,且分配到用于冻干的小瓶中。每个小瓶可含有单一剂量或多剂量的抑制剂。

[0528] 局部施用

[0529] 本发明的化合物还可作为局部混合物来施用。局部混合物可用于局部施用和全身施用。所产生的混合物可以是溶液、悬浮液、乳剂或类似混合物,并且被配制为乳膏、凝胶、软膏、乳剂、溶液、酞剂、洗剂、悬浮液、酞剂、糊剂、泡沫剂、气溶胶、冲洗剂、喷雾剂、栓剂、绷带、皮肤贴片或适合于局部施用的任何其他制剂。

[0530] cMET 抑制剂可以被配制为用于局部施用的气溶胶,诸如通过吸入(参见美国专利第 4,044,126、4,414,209 和 4,364,923 号,它们描述了用于递送用于治疗炎性疾病,尤其是哮喘的类固醇的气溶胶)。用于施用至呼吸道的这些制剂可以是以用于喷雾器的气溶胶或溶液的形式,或作为单独的或与惰性载体如乳糖组合的用于吹入的超细粉末。在这种情况下,制剂的颗粒将通常具有小于 50 微米,优选小于 10 微米的直径。

[0531] 抑制剂还可被配制为用于局部(local)施用或局部(topical)施用,例如用于以凝胶、乳膏和洗剂的形式局部施用于皮肤和黏膜,诸如在眼中,以及用于施用于眼或用于脑池内或脊柱内施用。局部施用涵盖透皮递送并且还涵盖施用于眼或黏膜,或涵盖吸入治疗。还可施用单独的或与其他药学上可接受的赋形剂组合的 cMET 抑制剂的鼻溶液(nasal solution)。

[0532] 用于其他施用途径的制剂

[0533] 根据正被治疗的疾病状态,还可以使用其他施用途径,诸如局部施用、透皮贴片和直肠施用。例如,用于直肠施用的药物剂型是用于全身效应的直肠栓剂、胶囊和片剂。如本文所用,直肠栓剂指在体温下融化或软化,释放了一种或多种药理学上或治疗上活性成分的插入直肠的固体。直肠栓剂中利用的药学上可接受的物质是基质或媒介物和升高熔点的试剂。基质的实例包括可可脂(可可豆油)、甘油-明胶、碳蜡(聚氧化乙二醇)和脂肪酸的单酸甘油酯、甘油二酯和甘油三酯的合适的混合物。可使用多种基质的组合。升高栓剂熔点的试剂包括鲸蜡和蜡。可通过压制的方法或通过模塑来制备直肠栓剂。直肠栓剂的典型重量是约 2gm 至 3gm。用于直肠施用的片剂和胶囊可使用相同的药学上可接受的物质并通过与用于口服施用的制剂相同的方法来制造。

[0534] 制剂的实例

[0535] 以下是可任选地与本发明的化合物一起使用的口服、静脉内和片剂制剂的特定的实例。应注意,这些制剂可根据正被使用的特定化合物和打算使用的制剂的适应症(indication)来变化。

[0536]		口服制剂
[0537]	本发明的化合物	10-100mg
[0538]	柠檬酸一水合物	105mg
[0539]	氢氧化钠	18mg
[0540]	调味剂	
[0541]	水	足量至 100mL
[0542]		静脉内制剂
[0543]	本发明的化合物	0.1-10mg
[0544]	右旋糖一水合物	足量至产生等渗
[0545]	柠檬酸一水合物	1.05mg
[0546]	氢氧化钠	0.18mg
[0547]	注射用水	足量至 1.0mL
[0548]		片剂制剂
[0549]	本发明的化合物	1%
[0550]	微晶纤维素	73%
[0551]	硬脂酸	25%
[0552]	胶态氧化硅	1%。

[0553] 包含 cMET 抑制剂的药盒

[0554] 本发明也涉及用于治疗与 cMET 有关疾病的药盒和其他制品。应注意,疾病意欲涵盖所有疾患,cMET 具有引起该疾患的病理和 / 或症状的活性。

[0555] 在一个实施方案中,提供了包括与说明书组合的包含本发明的至少一种抑制剂的组合物的药盒。说明书可指出组合物将被施用的疾病状态、储存信息、剂量信息和 / 或关于如何施用组合物的说明。药盒还可包括包装材料。包装材料可包括用于容纳组合物的容器。药盒还可任选地包括另外的部件,诸如用于施用组合物的注射器。药盒可包括单一剂量形式或多剂量形式的组合物。

[0556] 在另一个实施方案中,提供了包括与包装材料组合的包含本发明的至少一种抑制剂的组合物的制品。包装材料可包括用于容纳组合物的容器。容器可任选地包括标签,所述标签指出组合物将被施用的疾病状态、储存信息、剂量信息和 / 或关于如何施用组合物的说明。药盒还可任选地包括另外的部件,诸如用于施用组合物的注射器。药盒可包括单一剂量形式或多剂量形式的组合物。

[0557] 应注意,在根据本发明的药盒和制品中使用的包装材料可形成多个分开的容器,诸如分开的瓶或分开的箔袋。容器可以是以本领域所知的任何常规形状或形式,它是由药学上可接受的材料制成,例如纸或纸板盒、玻璃或塑料瓶或罐、可重新密封的包(例如,以保持将片剂放入不同容器的“再填充(refill)”)或便于根据治疗方案压出包外的具有个体剂量的泡罩包装。所使用的容器将取决于所涉及的精确剂量形式,例如常规纸板盒将一般不用于容纳液体悬浮液。在单一包装中可一起使用多于一个容器以销售单一剂量形式,

是可行的。例如，片剂可被容纳于瓶中，瓶又被容纳于箱内。通常，药盒包括施用单独的组分的用法。当优选地以不同的剂型（例如口服、局部、透皮和胃肠外）施用单独的组分、以不同的剂量间隔施用单独的组分时，或当开处方的医生需要滴定组合的单个组分时，药盒形式是特别有优势的。

[0558] 根据本发明的药盒的一个特定的实例是所谓的泡罩包装。泡罩包装在包装工业是公知的，并且被广泛用于包装药物单位剂型（片剂、胶囊及类似剂型）。泡罩包装一般由覆盖有优选透明塑性材料的箔的相对硬的材料片组成。在包装加工期间，在塑料箔中形成凹槽。凹槽具有将被包装的单个片剂或胶囊的大小和形状，或可具有容纳将被包装的多个片剂和 / 或胶囊的大小和形状。然后，因此将片剂或胶囊置于凹槽中，并将相对硬的材料片在与形成凹槽的方向相反的箔表面逆着塑料箔密封。结果，按照需要，片剂或胶囊被单独密封或共同地密封于塑料箔和片之间的凹槽中。优选地，片的强度应使得可以通过在凹槽上手工应用压力，由此在片中凹槽的位置处形成开口而从泡罩包装中移出片剂或胶囊。然后，可以经所述开口移出片剂或胶囊。

[0559] 药盒的另一个具体的实施方案是被设计成按日剂量的预期用途的顺序一次分配一份日剂量的分配器。优选地，分配器设置有记忆辅助设备 (memory-aid)，以便进一步促进与方案的一致。这样的记忆辅助设备的一个实例是机械计数器，其指出已经分配的日剂量的数量。这样的记忆辅助设备的另一个实例是与液晶读数器或可听提示信号联合的电池供电的微芯片存储器，所述液晶读数器或可听提示信号例如读出已服用最后日剂量的日期和 / 或当将服用下一剂量时提示人们。

[0560] 剂量、寄主和安全性

[0561] 本发明的化合物是稳定的并且可以安全使用。特别地，本发明的化合物作为 cMET 抑制剂用于各种受治疗者（例如人、非人哺乳动物和非哺乳动物）。最佳剂量可随诸如以下条件变化：例如，受治疗者的类型、受治疗者的体重、施用途径和所使用的特定化合物的具体性质。一般来说，成人（约 60kg 体重）口服施用的日剂量是约 1mg 至 1000mg、约 3mg 至 300mg 或约 10mg 至 200mg。应理解，日剂量可以以每天一次施用或以多（例如 2 或 3）份来提供。

[0562] 组合治疗

[0563] 许多治疗剂可与本发明的抑制剂具有治疗加和或协同作用。可使用包含一个或多个本发明的化合物与一个或多个其他治疗剂的组合治疗以用于，例如：1) 增强一个或多个本发明的化合物和 / 或一个或多个其他治疗剂的治疗效用；2) 减低由一个或多个本发明的化合物和 / 或一个或多个其他治疗剂所显示的副作用；和 / 或 3) 减低一个或多个本发明的化合物和 / 或一个或多个其他治疗剂的有效剂量。例如，这种治疗剂可加和地或协同地与本发明的该抑制剂组合，以抑制不期望的细胞生长，例如导致不期望的良性疾患的不适当细胞生长或肿瘤生长。

[0564] 在一个实施方案中，提供用于治疗细胞增殖性疾病状态的方法，该方法包括用根据本发明的化合物与抗增殖剂的组合处理细胞，其中在该细胞用抗增殖剂处理之前、同时和 / 或之后用根据本发明的化合物处理该细胞，该方法在本文称为组合治疗。应注意，一种药剂在另一药剂之前的处理在本文意称为顺序治疗，即使药剂被一起施用。应注意，组合治疗意欲涵盖当药剂在彼此之前或之后施用（顺序治疗），以及药剂同时施用。

[0565] 可与本发明的抑制剂组合使用的治疗剂的实例包含但不限于抗癌剂、烷化剂、抗生素剂、抗代谢剂、激素剂、植物源剂和生物剂。

[0566] 烷化剂是多功能化合物,其具有将氢离子取代成烷基的能力。烷化剂的实例包含但不限于二氯乙胺(氮芥,例如瘤可宁、环磷酰胺、异环磷酰胺、双氯乙基甲胺、美法仑、尿嘧啶氮芥)、氮丙啶(例如噻替哌)、烷基酮磺酸盐(例如白消安)、亚硝基脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀、链佐星)、非典型烷化剂(六甲蜜胺、达卡巴嗪和丙卡巴肼)、铂化合物(碳铂和顺铂)。这些化合物与磷酸盐、氨基、羟基、巯基(sulfhydryl)、羧基和咪唑基反应。在生理学条件下,这些药物离子化并产生连接至敏感的核酸与蛋白质的正电离子,导致细胞周期停滞和/或细胞死亡。包含本发明的抑制剂和烷化剂的组合治疗可具有对癌症的治疗协同作用,并且减低与这些化学治疗剂相关的副作用。

[0567] 抗生素剂是以相似于如天然产物的修饰的抗生素的方式制备的一组药物。抗生素剂的实例包含但不限于蒽环类抗生素(多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星和蒽二酮)、丝裂霉素 C、博来霉素、放线菌素、普卡霉素。这些抗生素剂通过靶向不同的细胞组成而干扰细胞生长。例如,一般认为蒽环类抗生素干扰 DNA 拓扑异构酶 II 在转录活化 DNA 区上的作用,其导致 DNA 链的断裂。一般认为博来霉素螯合铁,并形成活化的络合物,其然后结合至 DNA 的碱基,导致链的断裂和细胞死亡。包含本发明的抑制剂和抗生素的组合治疗具有对癌症的治疗协同作用,并且减低与这些化学治疗剂相关的副作用。

[0568] 抗代谢剂是干扰对癌细胞的生理和增殖极为重要的代谢过程的一组药物。活化增殖的癌细胞需要大量核酸、蛋白质、脂质和其他重要细胞组成的持续合成。许多抗代谢物抑制了嘌呤或嘧啶核苷的合成,或抑制了 DNA 复制的酶。一些抗代谢物也干扰核糖核苷的合成和 RNA 和/或氨基酸代谢与蛋白质的合成。通过干扰必要细胞组成的合成,抗代谢物可延迟或停滞癌细胞的生长。抗代谢剂的实例包含但不限于氟尿嘧啶(5-FU)、氟尿苷(5-FUdR)、甲氨蝶呤、亚叶酸、羟基脲、硫鸟嘌呤(6-TG)、巯嘌呤(6-MP)、阿糖胞苷、喷司他丁、磷酸氟达拉滨、克拉屈滨(2-CDA)、门冬酰胺酶和吉西他滨。包含本发明的抑制剂和抗代谢剂的组合治疗可具有对癌症的治疗协同作用,并且减低与这些化学治疗剂相关的副作用。

[0569] 激素剂是调节它们的靶器官的生长和发育的一组药物。大部分的激素剂为性类固醇和它们的衍生物和其类似物,例如雌激素、雄性激素和黄体酮。这些激素剂可做为对于该性甾体受体的拮抗物,以下调受体表达和重要基因的转录。这种激素剂的实例是合成的雌激素(例如己烯雌酚)、抗雌激素(例如泰莫西芬、托瑞米芬、氟甲睾酮和雷洛昔芬)、抗雄性激素(比卡鲁胺、尼鲁米特和氟他胺)、芳香酶抑制剂(例如,氨鲁米特、阿那曲唑和四氮唑)、酮康唑、醋酸戈舍瑞林、醋酸亮丙瑞林、醋酸甲地孕酮和米非司酮。包含本发明的抑制剂和激素剂的组合治疗可具有对癌症的治疗协同作用,并且减低与这些化学治疗剂相关的副作用。

[0570] 植物源剂是源自植物的或基于该药剂剂的分子结构修饰的药物。植物源剂的实例包含但不限于长春花生物碱(例如,长春新碱、长春碱、长春地辛、长春利定和长春瑞滨)、鬼臼毒素(例如,依托泊苷(VP-16)和替尼泊甙(VM-26))、和紫杉醇类(例如,紫杉醇和多西紫杉醇)。这些植物源剂通常用作抗有丝分裂剂,该抗有丝分裂试剂结合至微管蛋白并且抑制有丝分裂。一般相信,鬼臼毒素例如依托泊苷通过与拓扑异构酶 II 相互作用而干扰

DNA 合成, 导致 DNA 链的断裂。包含本发明的抑制剂和植物源剂的组合治疗可具有对癌症的治疗协同作用, 并且减低与这些化学治疗剂相关的副作用。

[0571] 生物剂是当单独使用或与化疗和 / 或放射治疗一起使用时引起癌症 / 肿瘤消退的生物分子。生物剂的实例包含但不限于免疫调节蛋白例如细胞因子、抗肿瘤抗原的单克隆抗体、肿瘤阻抑基因和癌症疫苗。包含本发明的抑制剂和生物剂的组合治疗可具有对癌症的治疗协同作用、增强该患者对肿瘤生成信号的免疫反应, 并且减低与这些化学治疗剂相关的副作用。

[0572] 细胞因子具有显著的免疫调节活性。已经证实了一些细胞因子例如介白素 -2 (IL-2、阿地介白素) 和干扰素的抗肿瘤活性, 且已被准许用于具有转移性肾细胞癌和转移性恶性黑色素瘤的患者的治疗。IL-2 是 T 细胞生长因子, 其是 T 细胞介导的免疫反应的关键。一般认为 IL-2 对一些患者的选择性抗肿瘤效果是区别自体及非自体的细胞介导的免疫反应的结果。可与本发明的抑制剂一起使用的介白素实例包含但不限于、介白素 2 (IL-2) 和介白素 4 (IL-4)、介白素 12 (IL-12)。

[0573] 干扰素包含多于 23 种具有重迭活性的相关亚型, 所有的 IFN 亚型都在本发明的范围内。已证实了 IFN 对抗许多实体和血液性恶性肿瘤的活性, 对后者显示出特别地敏感。

[0574] 可与本发明的抑制剂一同使用的其他细胞因子包含那些对造血作用和免疫功能造成极大影响的细胞因子。这种细胞因子的实例包含但不限于红血球生成素、粒细胞 -CSF (非格司亭) 和粒细胞、巨噬细胞 -CSF (沙格司亭)。这些细胞因子可与本发明的抑制剂一起使用, 以减低化疗诱导的髓细胞生成毒性。

[0575] 细胞因子之外的其他免疫调节剂也可与本发明的抑制剂一起使用, 以抑制异常的细胞生长。这种免疫调节剂的实例包含但不限于卡介苗、左旋咪唑和奥曲肽、模拟天然存在的激素生长抑素的效用的长效八肽。

[0576] 抗肿瘤抗原的单克隆抗体是针对肿瘤表达的抗原引出的抗体。例如, 单克隆抗体 **HERCEPTIN®** (曲妥单抗) 是针对人类上皮生长因子受体 2 (HER2) 产生的, 该受体在包括转移性乳癌的一些乳房肿瘤中过度表达。HER2 蛋白的过度表达与更多侵略性疾病和临床中较差的预后有关。**HERCEPTIN®** 用作用于治疗具有转移性乳癌的患者单一药剂, 该患者的肿瘤过度表达 HER2 蛋白。包含本发明的抑制剂和 **HERCEPTIN®** 的组合治疗可具有对肿瘤, 特别是对转移性癌症的治疗协同作用。

[0577] 抗肿瘤抗原的单克隆抗体的另一实例是 **RITUXAN®** (利妥昔单抗), 其是针对在淋巴瘤细胞上的 CD20 产生的, 且该单克隆抗体选择性地耗尽正常的和恶性的 CD20⁺pre-B 和成熟 B 细胞。**RITUXAN®** 是用作用于治疗具有复发或难治的低度或滤泡形的、CD20+B 细胞非霍奇金淋巴瘤的患者的单一药剂。包含本发明的抑制剂和 **RITUXAN®** 的组合治疗不只可对淋巴瘤, 也可对其他形式或类型的恶性肿瘤具有治疗协同作用。

[0578] 肿瘤阻抑基因是作用于抑制细胞生长和分裂周期, 因此预防瘤形成的发展的基因。肿瘤阻抑基因的突变导致细胞忽略抑制信号网络中的一个或多个的组件, 克服了细胞周期检查点, 并导致较高速率的受控制细胞生长 - 癌症。肿瘤阻抑基因的实例包含但不限于 DPC-4、NF-1、NF-2、RB、p53、WT1、BRCA1 和 BRCA2。

[0579] DPC-4 涉及胰脏癌, 并且参与抑制细胞分裂的胞质途径。NF-1 编码抑制胞质抑制蛋白 Ras 的蛋白质。NF-1 涉及神经系统的神经纤维瘤和嗜铬细胞瘤和骨髓样白血病。NF-2

编码了涉及神经系统的脑脊髓膜瘤、神经鞘瘤和室管膜瘤的核蛋白。RB 编码了为细胞周期的主要抑制物的核蛋白 pRB 蛋白。RB 涉及视网膜母细胞瘤和骨癌、膀胱癌、小细胞肺癌和乳腺癌。P53 编码调控细胞分裂并可诱导细胞凋亡的 p53 蛋白。在许多癌症中发现 p53 的突变和 / 或失活。WT1 涉及肾的威尔姆氏肿瘤。BRCA1 涉及乳腺癌和卵巢癌, BRCA2 涉及乳腺癌。可以将该肿瘤阻抑基因转运至其行使肿瘤阻抑功能的肿瘤细胞中。包含本发明的抑制剂和肿瘤阻抑物的组合治疗可对患有多种形式的癌症患者具有治疗协同作用。

[0580] 癌症疫苗是诱导身体对肿瘤的特异性免疫反应的一组药剂。正在研发和临床试验中的大部分癌症疫苗是肿瘤相关抗原 (TAA)。TAA 是存在于肿瘤细胞, 且在正常细胞上是相对地缺少或减少的结构 (即蛋白质、酶或碳水化合物)。通过对于肿瘤细胞相当独特的优点, TAA 提供了用于辨识和引起其破坏的免疫系统的靶。TAA 的实例包含但不限于神经节苷酯 (GM2)、前列腺特异性抗原 (PSA)、甲胎蛋白 (AFP)、癌胚抗原 (CEA) (由结肠癌和其他腺瘤, 例如乳腺癌、肺癌、胃癌和胰脏癌所产生)、黑色素瘤相关抗原 (MART-1、gp100、MAGE 1, 3 酪氨酸酶)、乳头瘤病毒 E6 和 E7 片段、自体同源肿瘤细胞和异体同源肿瘤细胞的整个细胞或部分 / 溶解产物。

[0581] 佐剂可用于增强对 TAA 的免疫反应。佐剂的实例包含但不限于卡介苗 (BCG)、内毒素脂多糖体、钥孔虫戚血兰素 (GKLH)、介白素 -2 (IL-2)、粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 和环磷酰胺, 其是一种化学治疗剂, 认为当施用低剂量时, 其减低肿瘤诱导的阻抑。

实施例

[0582] cMET 抑制剂的制剂

[0583] 可使用用于合成根据本发明的化合物的多种方法。在实施例中提供了合成这些化合物的代表性方法。然而应注意, 本发明的化合物还可通过其他人可能设计的其他合成路线来合成。

[0584] 应容易认识到, 根据本发明的某些化合物具有与其他原子键合的原子, 这赋予该化合物特定的立体化学 (例如手性中心)。应认识到, 根据本发明的化合物的合成可导致产生不同立体异构体 (即对映体和非对映体) 的混合物。除非指定特定的立体化学, 否则化合物的引用意在包括所有不同的可能的立体异构体。

[0585] 本领域中已知分离不同立体异构体的混合物的多种方法。例如, 化合物的消旋混合物可以与光学活性的拆分剂反应以形成一对非对映体化合物。然后, 可分离非对映体以便回收光学纯的对映体。还可使用可分离的络合物来拆分对映体 (例如结晶非对映异构体的盐)。非对映体通常具有明显不同的物理性质 (例如熔点、沸点、溶解度、反应性等等) 并且可容易地通过利用这些不同来分离。例如, 通常可通过色谱法或通过基于溶解度差异的分离 / 拆分技术来分离非对映体。适用于从化合物的消旋混合物中拆分化合物的立体异构体的技术的更加详细的描述可参见 Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (对映体、消旋体和拆分), John Wiley & Sons, Inc. (1981)。

[0586] 还可通过使化合物的游离碱形式与药学上可接受的无机酸或有机酸反应, 将根据本发明的化合物制备成药学上可接受的酸加成盐。可选地, 可通过使化合物的游离酸形式

与药学上可接受的无机碱或有机碱反应,来制备化合物的药学上可接受的碱加成盐。适合于制备化合物的药学上可接受的盐的无机和有机酸和碱在本申请的定义部分列出。可选地,化合物的盐形式可使用起始物料或中间体的盐来制备。

[0587] 化合物的游离酸或游离碱形式可从相应的碱加成盐或酸加成盐形式来制备。例如,酸加成盐形式的化合物通过用合适的碱(例如氢氧化铵溶液、氢氧化钠以及类似的碱)处理可转化为相应的游离碱。碱加成盐形式的化合物通过用合适的酸(例如盐酸等等)处理可转化为相应的游离酸。

[0588] 根据本发明的化合物的 N-氧化物可通过本领域普通技术人员所知的方法来制备。例如,可通过用氧化剂(例如三氟过氧乙酸、过马来酸、过苯甲酸、过氧乙酸、间氯过氧苯甲酸或类似物)在合适的惰性有机溶剂(例如卤化烃,诸如二氯甲烷)中在约 0°C 下处理非氧化形式的化合物来制备 N-氧化物。可选地,可由合适起始物料的 N-氧化物来制备化合物的 N-氧化物。

[0589] 通过用还原剂(例如硫、二氧化硫、三苯基膦、硼氢化锂、硼氢化钠、三氯化磷、三溴化物或类似的还原剂)在合适的惰性有机溶剂(例如乙腈、乙醇、二噁烷水溶液或类似溶剂)中在 0°C 至 80°C 下处理,可从化合物的 N-氧化物制备非氧化形式的化合物。

[0590] 化合物的前药衍生物可通过本领域普通技术人员所知的方法制备(例如,对于更多细节,参见 Saulnier 等人(1994) *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 第 4 卷,第 1985 页)。例如,可通过使未衍生的化合物与合适的氨甲酰化剂(例如 1,1-酰氧基烷基氯甲酸酯、碳酸对硝基苯酯或类似试剂)反应来制备合适的前药。

[0591] 可通过本领域普通技术人员所知的方法来制备化合物的被保护的衍生物。适用于产生保护基并除去它们的技术的详细描述可参见 T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*(有机合成中的保护基),第 3 版, John Wiley & Sons, Inc. 1999。

[0592] 在本发明的方法期间,根据本发明的化合物还可方便地制备成或形成溶剂化物(例如水合物)。可通过使用诸如二噁英、四氢呋喃或甲醇的有机溶剂,从水溶剂/有机溶剂混合物重结晶来方便地制备本发明的化合物的水合物。

[0593] 通过使化合物的消旋混合物与光学活性的拆分剂反应以形成一对非对映异构体的化合物,分离非对映体并回收光学纯的对映体,还可将根据本发明的化合物制备成它们的单个立体异构体。尽管对映体的拆分可使用化合物的共价非对映体衍生物来进行,但优选可分离的络合物(例如结晶非对映异构体的盐)。非对映体具有不同的物理性质(例如熔点、沸点、溶解度、反应性等等)并且可容易地通过利用这些不同来分离。可通过色谱法或优选地通过基于溶解度差异的分离/拆分技术来分离非对映体。然后,通过将不会导致消旋作用的任何实际方法,回收光学纯的对映体和拆分剂。适用于从化合物的消旋混合物中拆分化合物的立体异构体的技术的更加详细的描述可参见 Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*(对映体、消旋体和拆分), John Wiley & Sons, Inc. (1981)。

[0594] 如本文所用,在这些方法、方案和实施例中所使用的符号和约定(convention)与在当代科学文献例如美国化学学会期刊或生物化学期刊中所使用的那些一致。一般使用标准的单字母或三字母缩写来指明氨基酸残基,它们被假定为处于 L-构型,除非另有说明。除非另有说明,所有的起始物料均来自商业供应商,并且没有进一步纯化就使用。

[0595] 所有对醚或 Et₂O 的引用是指乙醚；并且盐水指 NaCl 的饱和水溶液。除非另外说明，所有的温度以℃（摄氏度）表示。所有的反应在惰性气氛下于室温下进行，除非另有说明。

[0596] ¹H NMR 光谱在 Bruker Avance 400 上记录。化学位移以百万分率 (ppm) 表示。耦合常数以赫兹 (Hz) 为单位。分裂方式描述明显的多重性并且指明为 s(单峰)、d(双峰)、t(三重峰)、q(四重峰)、m(多重峰)、br(宽峰)。

[0597] 低分辨率质谱 (MS) 和化合物纯度数据在装备有电喷雾离子化 (ESI) 源、UV 检测器 (220nm 和 254nm) 和蒸发光散射检测器 (ELSD) 的 Waters ZQ LC/MS 单四极杆系统上获得。薄层色谱法在 0.25mm E. Merck 硅胶板 (60F-254) 上进行，用 UV 光、5% 乙醇磷钼酸、茚三酮或对茴香醛溶液显色。在硅胶 (230-400 目, Merck) 上进行快速柱色谱法。

[0598] 在制备这些化合物中使用的起始物料和试剂是从商业供应商诸如 Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI)、Bachem (Torrance, CA)、Sigma (St. Louis, MO) 处获得，或可通过本领域普通技术人员公知的方法、在诸如以下标准工具书中所描述的以下过程来制备：Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis (Fieser 和 Fieser 的有机合成试剂)，第 1-17 卷，John Wiley 和 Sons, New York, NY, 1991；Rodd's Chemistry of Carbon Compounds (Rodd 的碳化合物化学)，第 1-5 卷和补充，Elsevier Science Publishers, 1989；Organic Reactions (有机反应)，第 1-40 卷，John Wiley 和 Sons, New York, NY, 1991；March J. : Advanced Organic Chemistry (高等有机化学)，第 4 版，John Wiley 和 Sons, New York, NY；和 Larock : Comprehensive Organic Transformations (综合有机转化)，VCH Publishers, New York, 1989。

[0599] 本申请全篇中引用的所有文件的全部公开内容通过引用并入本文。

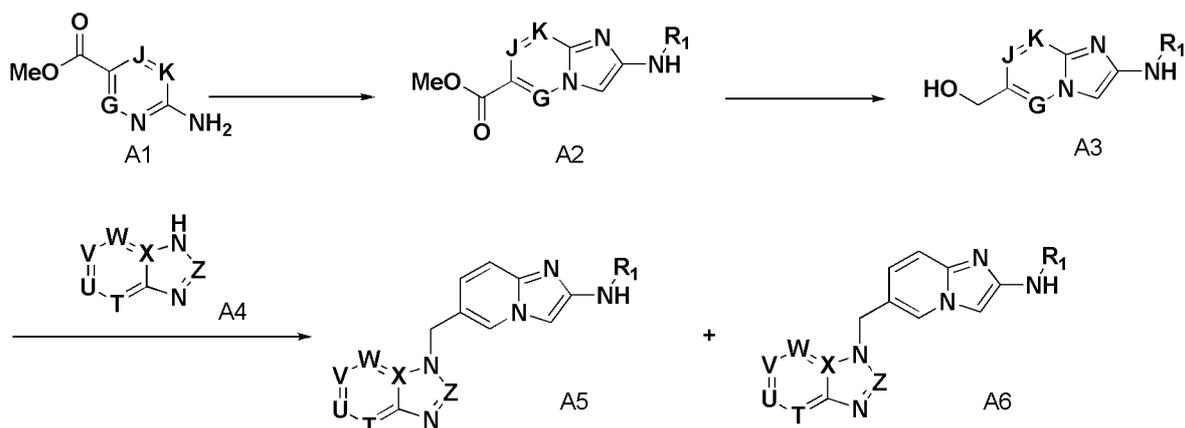
[0600] 本发明化合物的合成方案

[0601] 根据本发明的化合物可根据以下所示的反应方案来合成。本领域技术人员可以容易地设计出其他的合成方案。应理解，各种不同的溶剂、温度和其他的反应条件可以变化以优化反应的收率。

[0602] 在下文描述的反应中，可能有必要保护反应性官能团以防止它们不期望地参与反应，所述反应性官能团例如羟基、氨基、亚氨基、硫代或羧基，其中这些是最终产物所需要的。可根据标准实践使用常规的保护基，例如参见 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry (有机化学中的保护基)" John Wiley and Sons, 1991。

[0603] 方案 A

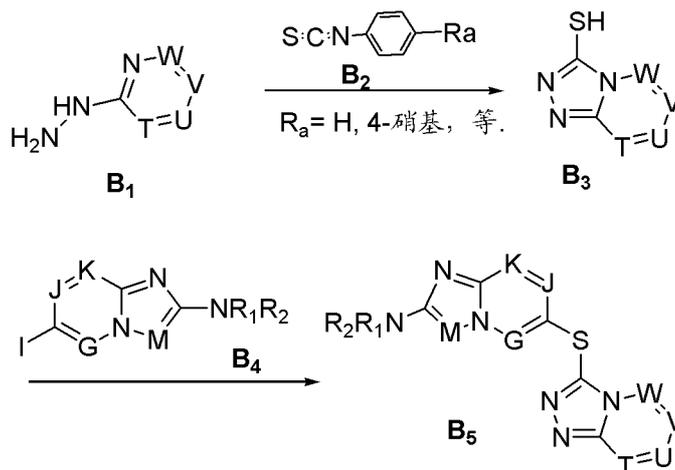
[0604]



[0605] 可按照类似于在美国专利号 6, 358, 971 中描述的方法从化合物 A1 开始 3 步制备出化合物 A2, 该专利的完整内容在此通过引用并入。可在还原剂例如 LAH 或 NaBH₄ 存在下在 THF 或二噁烷中在 0-80°C 下持续 1-8 小时完成该酯的还原以提供醇 (A3)。可使用在三苯基膦和偶氮二甲酸盐 (例如 DEAD 或 DIAD) 的存在下, 于 0-80°C 持续 1-24 小时的 A3 与 A4 的标准 Mitsunobu 偶联提供化合物 A5 和 A6。可使用各种本领域中已知技术中的任何一种来分离化合物 A5 和 A6, 所述技术包括例如, 制备型 LCMS。

[0606] 方案 B

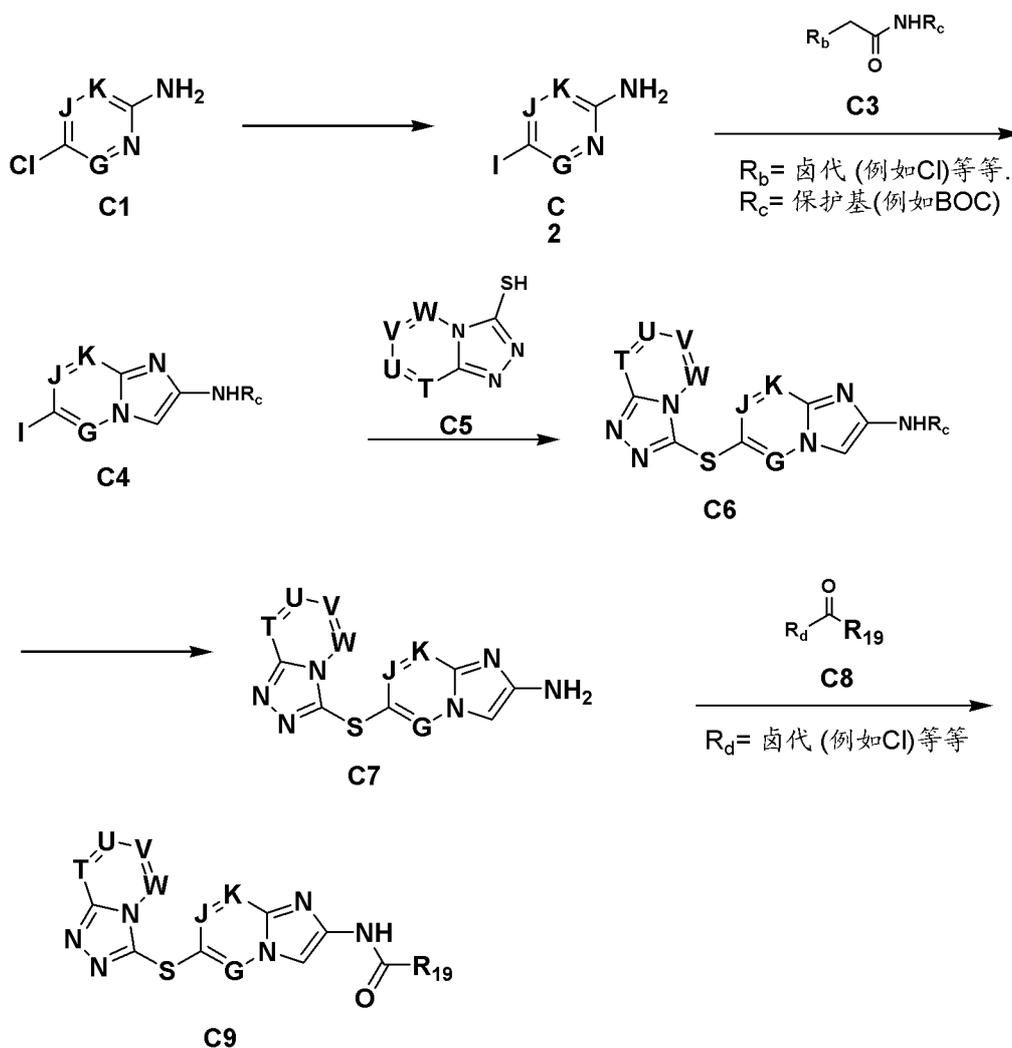
[0607]



[0608] 在微波中在 DME 中于 100-120°C 用化合物 B2 (例如, 异硫氰酸苯酯或对硝基异硫氰酸苯酯) 处理化合物 B1 持续 1-8 小时以提供硫醇 (B3)。可使用在 DME 中用 Pd₂(dba)₃ 和 4,5-二(苯基膦)-9,9-二甲基夹氧杂蒽在 100-120°C 进行 1-8 小时的 B3 和 B4 的钯介导的化合物偶联, 以提供化合物 B5。

[0609] 方案 C

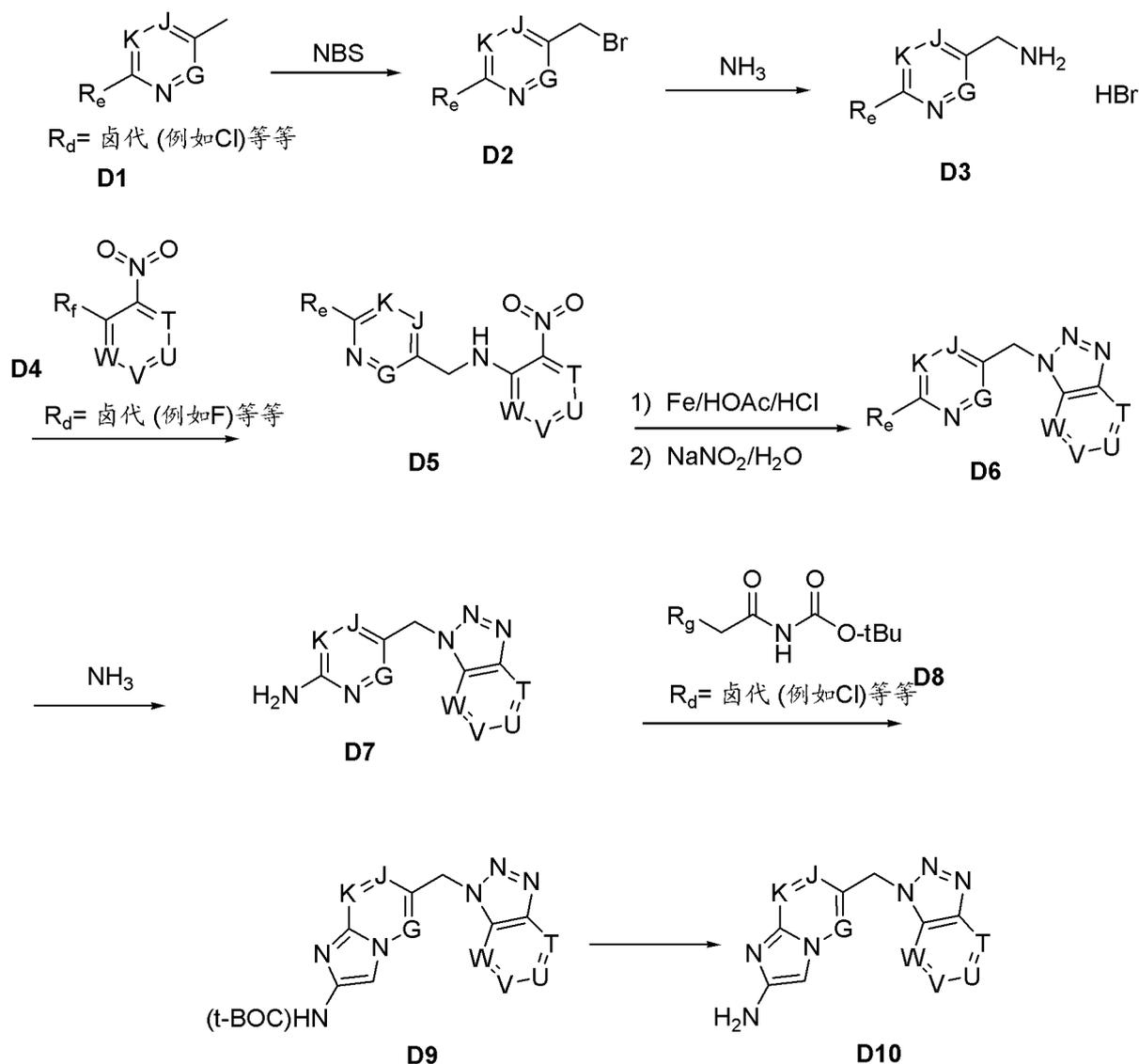
[0610]



[0611] 在HI中于100℃加热苯胺(C1)18小时以提供化合物C2。在极性溶剂(例如DMA、DMF或DMSO)中用乙酰胺(C3)和碱(例如磷酸氢二钠)处理苯胺(C2),并在微波中于100-120℃下加热1-8小时以提供环状产物C4。可在DME中用Pd₂(dba)₃和4,5-二(苯基膦)-9,9-二甲基夹氧杂萘在微波中于100-120℃持续1-8小时完成C4与C5的钯介导的偶联,以提供化合物C6。可在酸(例如HCl或TFA)的存在下,在溶剂(例如THF或二噁烷)或醇(例如MeOH、EtOH或iPrOH)中,在0-100℃持续1-24小时,而从C6除去R_c基团,以提供化合物C7。在碱(例如,TEA、DIEA或吡啶)的存在下,在溶剂中(例如,DCM、THF或CHCl₃),于0-80℃用适当的酰氯处理化合物C7持续1-24小时,以提供化合物C9。

[0612] 方案D

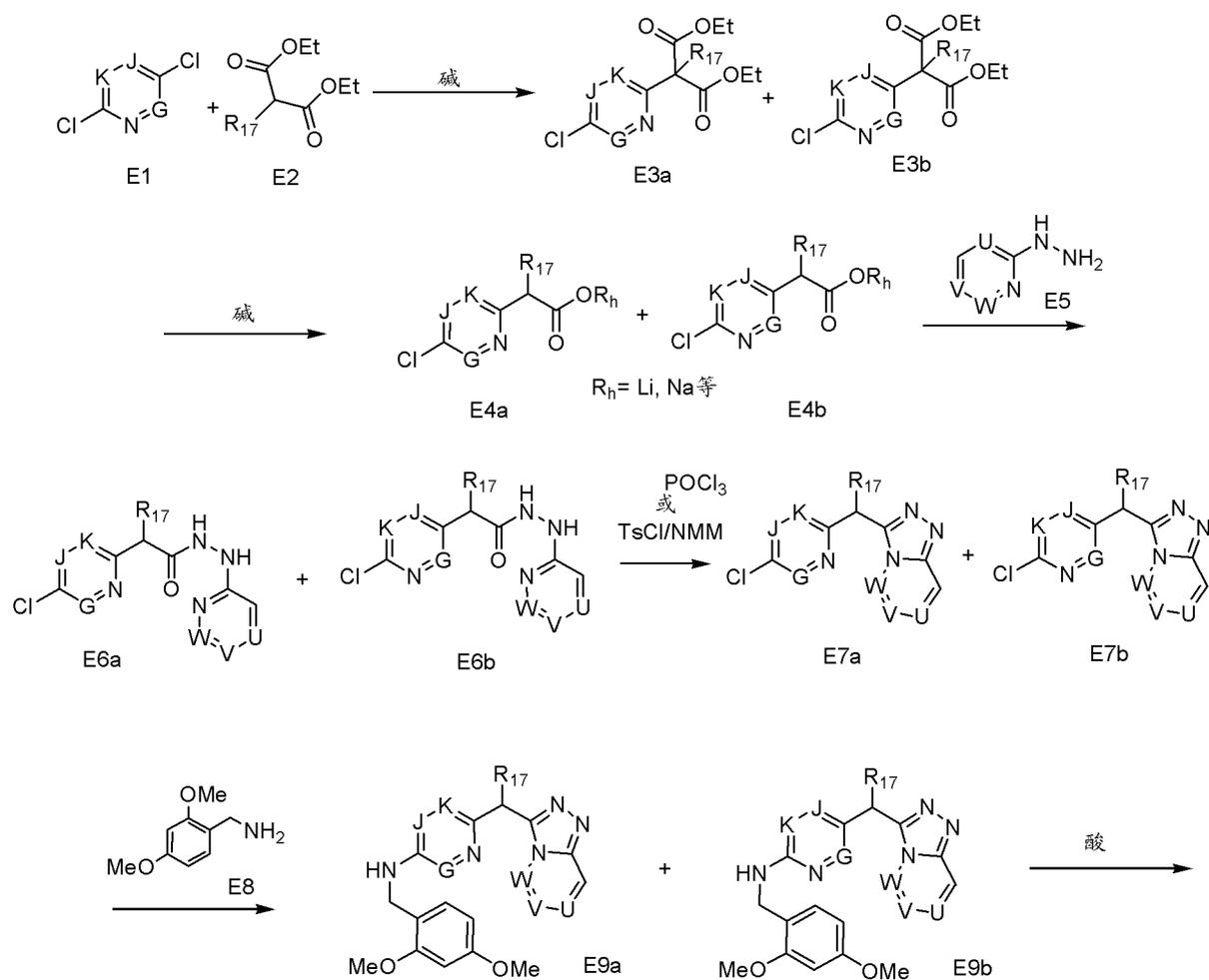
[0613]



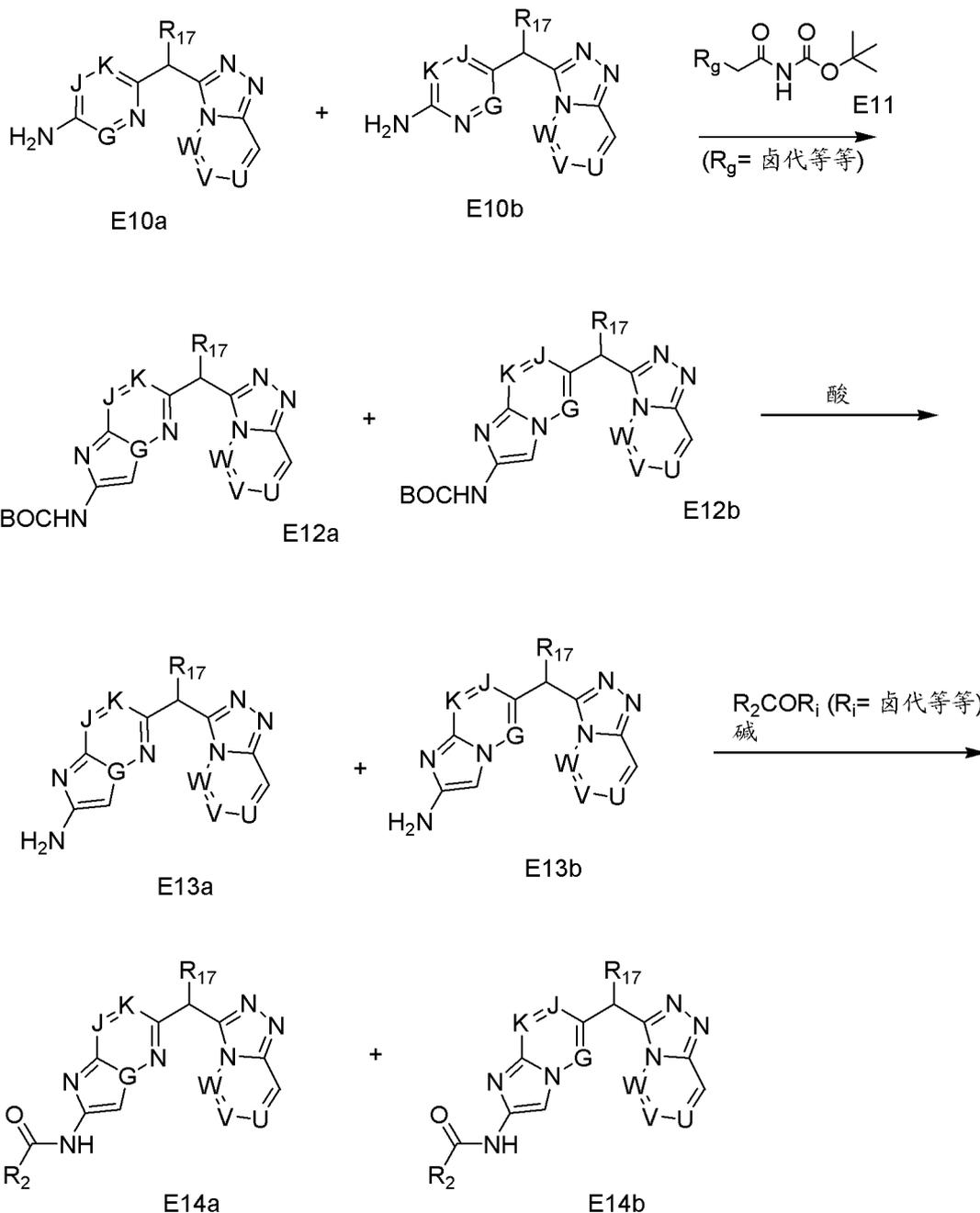
[0614] 在标准条件,例如在过氧化物、AIBN或200-400w光存在下的NBS下,在 CCl_4 中回流1-8小时溴化化合物D1。在醇溶剂(例如,MeOH、EtOH或i-PrOH)中,在0-80℃持续1-24小时的氨取代溴化物(D2)提供了化合物D3。在碱(例如,TEA、DIEA或吡啶)的存在下在溶剂(例如,DMF、DMA或EtOH)中,在0-80℃持续1-24小时完成化合物D3和D4的取代反应,以提供芳基硝基D5。在使用钯催化剂例如10% Pd/C或金属(例如,Fe或Zn)在酸性介质中的标准条件下完成硝基(D5)的还原。随后,所产生的苯胺与三唑在 NaNO_2 水溶液的存在下完成闭环,以提供化合物D6。化合物D6在氨饱和溶剂(例如,EtOH或i-PrOH在密闭容器中)中,在100-150℃持续1-4天的处理提供了苯胺D7。在极性溶剂(例如,DMA、DMF或DMSO)中用乙酰胺(D8)和碱(例如磷酸氢二钠)处理苯胺(D7),并在微波中在100-120℃加热1-8小时,以提供环化产物D9。用酸(例如,HCl或TFA)处理化合物D9提供了化合物D10。

[0615] 方案E

[0616]



[0617]

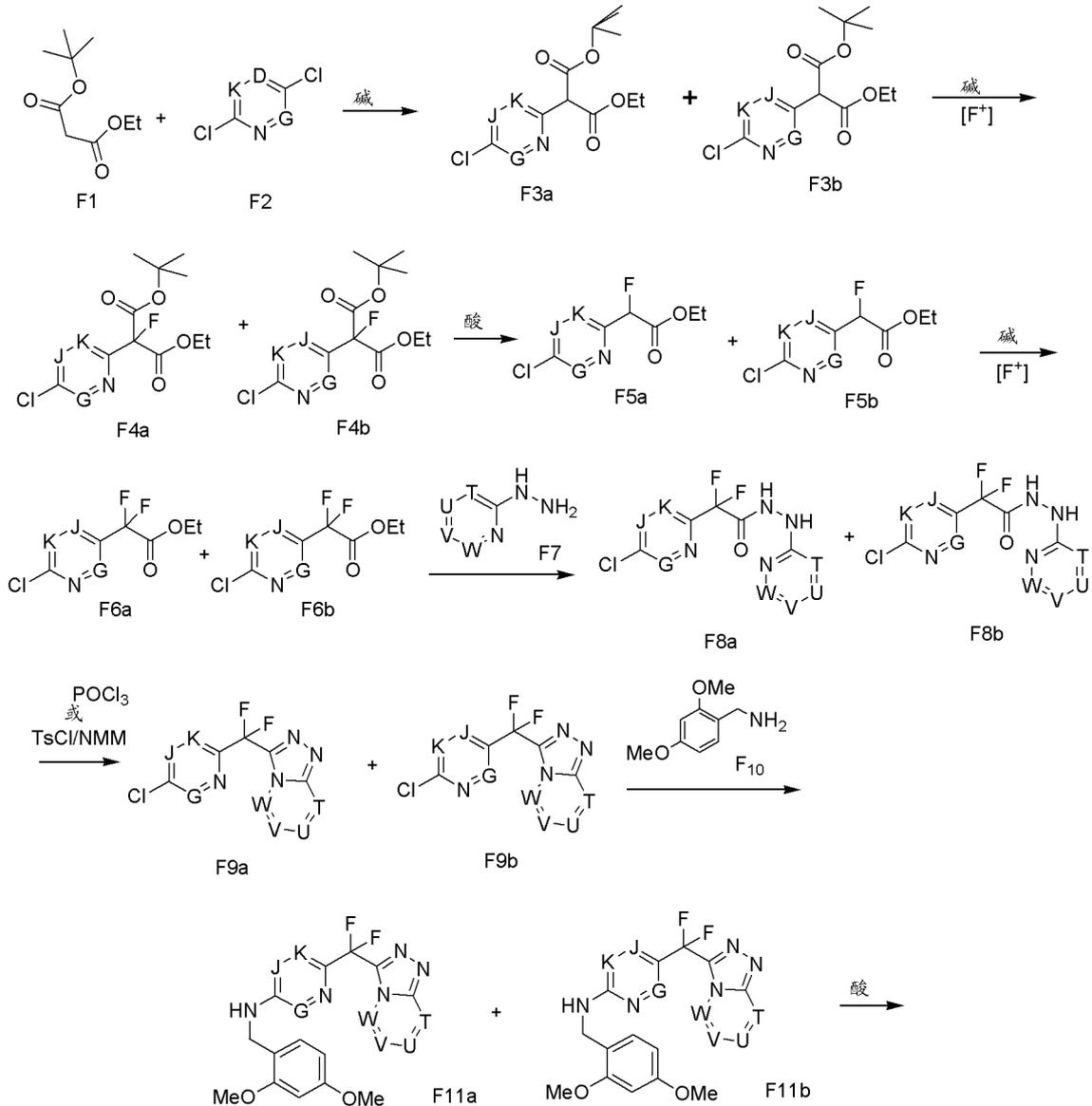


[0618] 可通过溶剂（例如 THF 或二噁烷）中用碱（例如 NaH）在 $-78-0^{\circ}\text{C}$ 处理化合物 E2，随后用化合物 E1 处理，从化合物 E1 和 E2 开始制备化合物 E3a 和 E3b。在进一步使用前，任选地分离化合物 E3a 和 E3b。用碱（例如 LiOH 或 NaOH）在 $-20-75^{\circ}\text{C}$ 处理化合物 E3a 和 / 或 E3b 持续 1-8 小时分别提供了为锂盐或钠盐的化合物 E4a 和 / 或 E4b。在 EDC 或 DCC 的存在下，用化合物 E5 处理化合物 E4a 和 / 或 E4b 持续 1-24 小时，提供了化合物 E6a 和 / 或 E6b。用 POCl_3 在 $80-160^{\circ}\text{C}$ 处理化合物 E6a 和 / 或 E6b 提供了化合物 E7a 和 / 或 E7b。可选择地，通过用 TsCl/N-甲基吗啉在室温至 100°C 下处理化合物 E6a 和 / 或 E6b 持续 30 分钟至 8 小时，可制备化合物 E7a 和 / 或 E7b。在共碱（例如 DIEA 或 Et_3N ）的存在下，在溶剂（例如 THF、二噁烷或 DMF）中，在 $25-100^{\circ}\text{C}$ 持续 2-24 小时，完成化合物 E8 与化合物 E7a 和 / 或 E7b 的偶联。通过用酸（例如 TFA）在 $25-75^{\circ}\text{C}$ 处理化合物 E9a 和 / 或 E9b 持续 2-24 小时从化合物 E9a 和 / 或 E9b 移除该二甲氧基苯甲基，以提供化合物 E10a 和 / 或 E10b。在溶

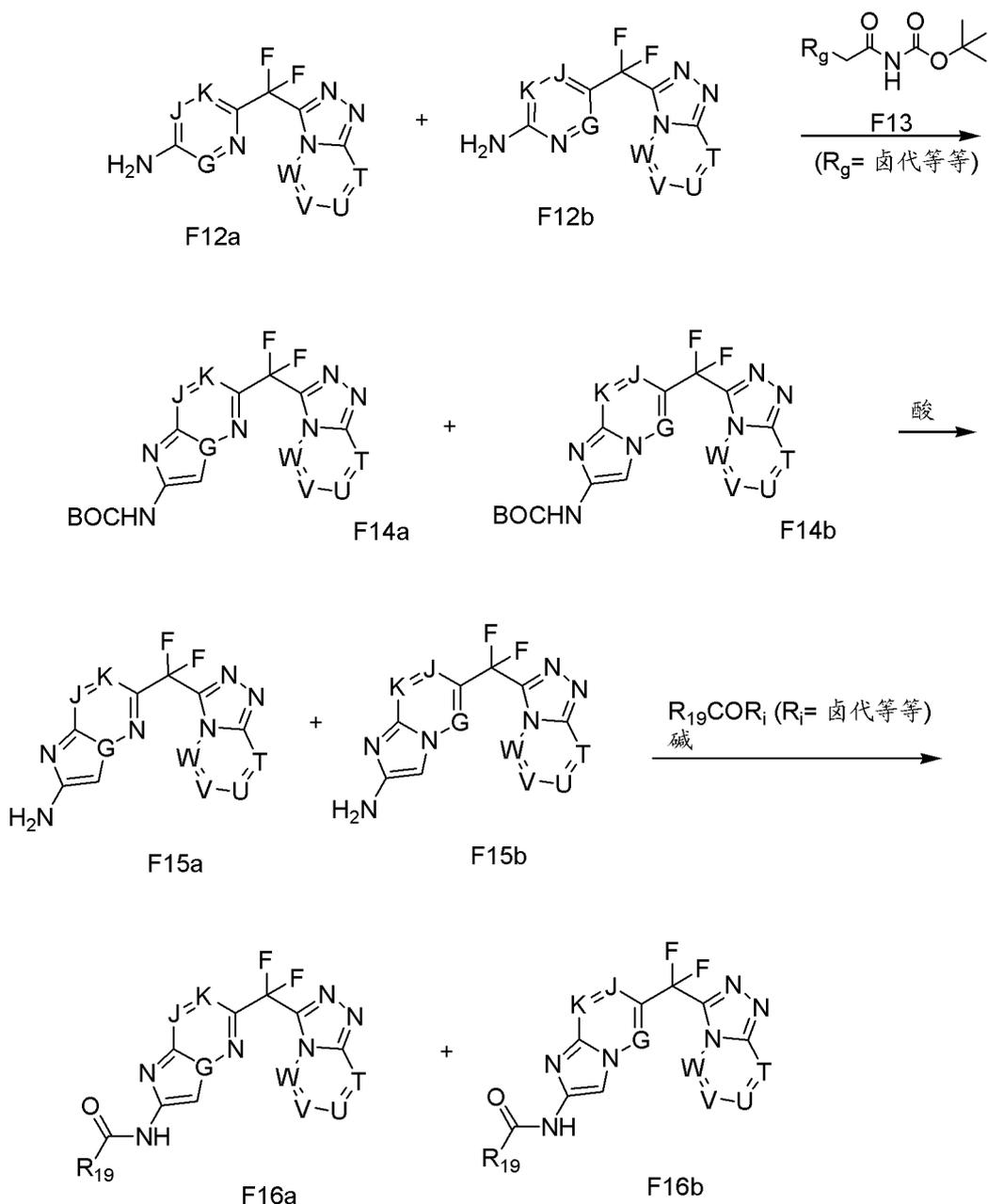
剂（例如 DMA）中，在碱（例如 Na_2HPO_4 ）的存在下，于 120°C 用化合物 E11 处理化合物 E10a 和 / 或 E10b，提供化合物 E12a 和 / 或 E12b。用酸（例如 TFA 或 HCl）处理化合物 E12a 和 / 或 E12b，提供化合物 E13a 和 / 或 E13b。在共碱（例如 DIEA 或 Et_3N ）的存在下，在一溶剂（例如 DCM、THF、二噁烷或 DMF）中，于 $25\text{--}75^\circ\text{C}$ 用酸性卤化物处理化合物 E13a 和 / 或 E13b，提供化合物 E14a 和 / 或 E14b。

[0619] 方案 F

[0620]



[0621]

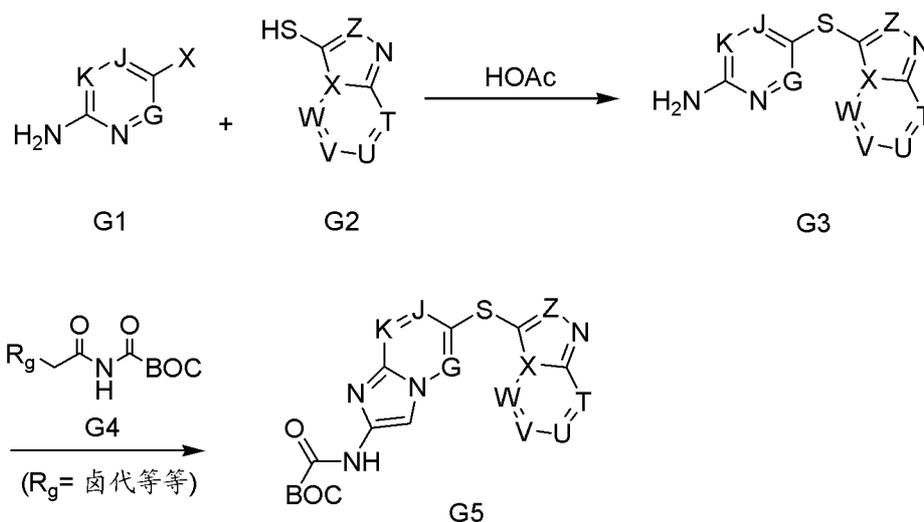


[0622] 通过在溶剂（例如 THF 或二噁烷）中于 $-78-0^{\circ}\text{C}$ 用碱（例如 NaH）处理化合物 F1，随后用化合物 F2 处理，从化合物 F1 和 F2 开始制备出化合物 F3a 和 F3b。在进一步使用前，任选地分离化合物 F3a 和 F3b。用碱（例如 NaH）和氟化物离子源处理化合物 F3a 和 / 或 F3b，提供化合物 F4a 和 / 或 F4b。随后在溶剂（例如 THF、DCM 或二噁烷）中，于 $0-75^{\circ}\text{C}$ 用酸（例如 TFA 或 HCl）处理化合物 F4a 和 / 或 F4b 持续 1-8 小时，提供化合物 F5a 和 / 或 F5b。用碱（例如 NaH）和氟化物离子源处理化合物 F5a 和 / 或 F5b，提供化合物 F6a 和 / 或 F6b。在碱（例如 TEA 或 DIEA）的存在下，在溶剂（例如 MeOH 或 EtOH）中用化合物 F7 处理化合物 F6a 和 / 或 F6b 持续 1-24 小时，提供化合物 F8a 和 / 或 F8b。于 $80-160^{\circ}\text{C}$ 用 POCl_3 处理化合物 F8a 和 / 或 F8b，提供化合物 F9a 和 / 或 F9b。可选择地，通过用 TsCl/N- 甲基吗啉在室温至 100°C 下处理化合物 F8a 和 / 或 F8b 持续 30 分钟至 8 小时，可制备化合物 F9a 和 / 或 F9b。在共碱（例如 DIEA 或 Et_3N ）的存在下，于 $25-100^{\circ}\text{C}$ 在溶剂（例如 THF、二噁烷或 DMF）中完成化合物 F9a 和 / 或 F9b 与化合物 F10 的偶联。通过用酸（例如 TFA）于 $25-75^{\circ}\text{C}$

处理化合物 F11a 和 / 或 F11b 持续 2-24 小时, 完成从化合物 F11a 和 / 或 F11b 移除二甲氧基苯甲基, 以提供化合物 F12a 和 / 或 F12b。在碱 (例如 Na_2HPO_4) 的存在下, 在溶剂 (例如 DMA) 中于 120°C 用化合物 F13 处理化合物 F12a 和 / 或 F12b, 提供化合物 F14a 和 / 或 F14b。用酸 (例如 TFA 或 HCl) 处理化合物 F14a 和 / 或 F14b 提供化合物 F15a 和 / 或 F15b。在共碱 (例如 DIEA 或 Et_3N) 的存在下, 在溶剂 (例如 DCM、THF、二噁烷或 DMF) 中, 于 $25-75^\circ\text{C}$ 用酸性卤化物处理化合物 F15a 和 / 或 F15b, 提供化合物 F16a 和 / 或 F16b。

[0623] 方案 G

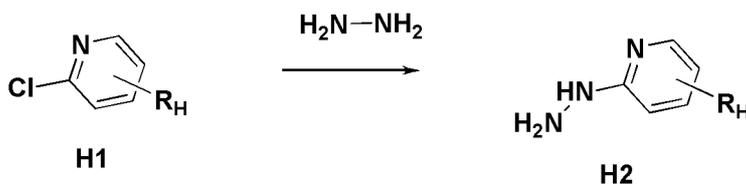
[0624]



[0625] 在 HOAc 中于 $50-100^\circ\text{C}$ 加热化合物 G1 和 G2 持续 2-24 小时提供化合物 G3。在碱 (例如 Na_2HPO_4) 的存在下, 于 120°C 在溶剂 (例如 DMA) 中用化合物 G4 处理化合物 G3, 提供化合物 G5。

[0626] 方案 H

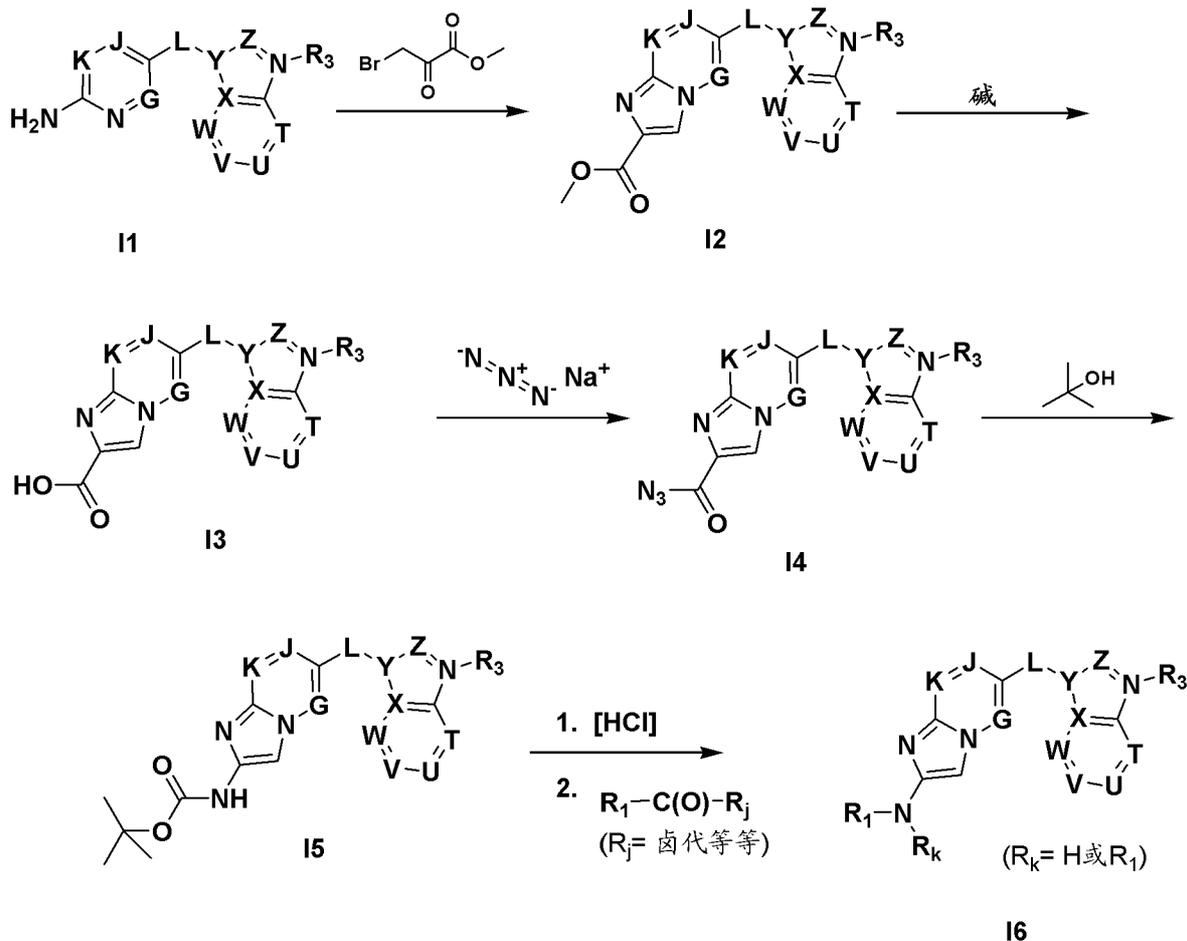
[0627]



[0628] 取决于底物, 在 $60-160^\circ\text{C}$ 的微波条件下加热 H1 (5mmol; 其中 R_H 是 R_8 、 R_9 、 R_{10} 或 R_{11}) 和肼 (30mmol) 在异丙酮或 EtOH (5mL) 中的溶液 2-5 小时。过滤该固态产物、用水冲洗并且在高度真空下干燥。通过浓缩该混合物并以 MeOH 和 Et_3N 共同蒸发而任选地移除过量的肼。可把该产物悬浮于乙醚中、过滤和在高度真空下干燥 (例如, 过夜)。

[0629] 方案 I

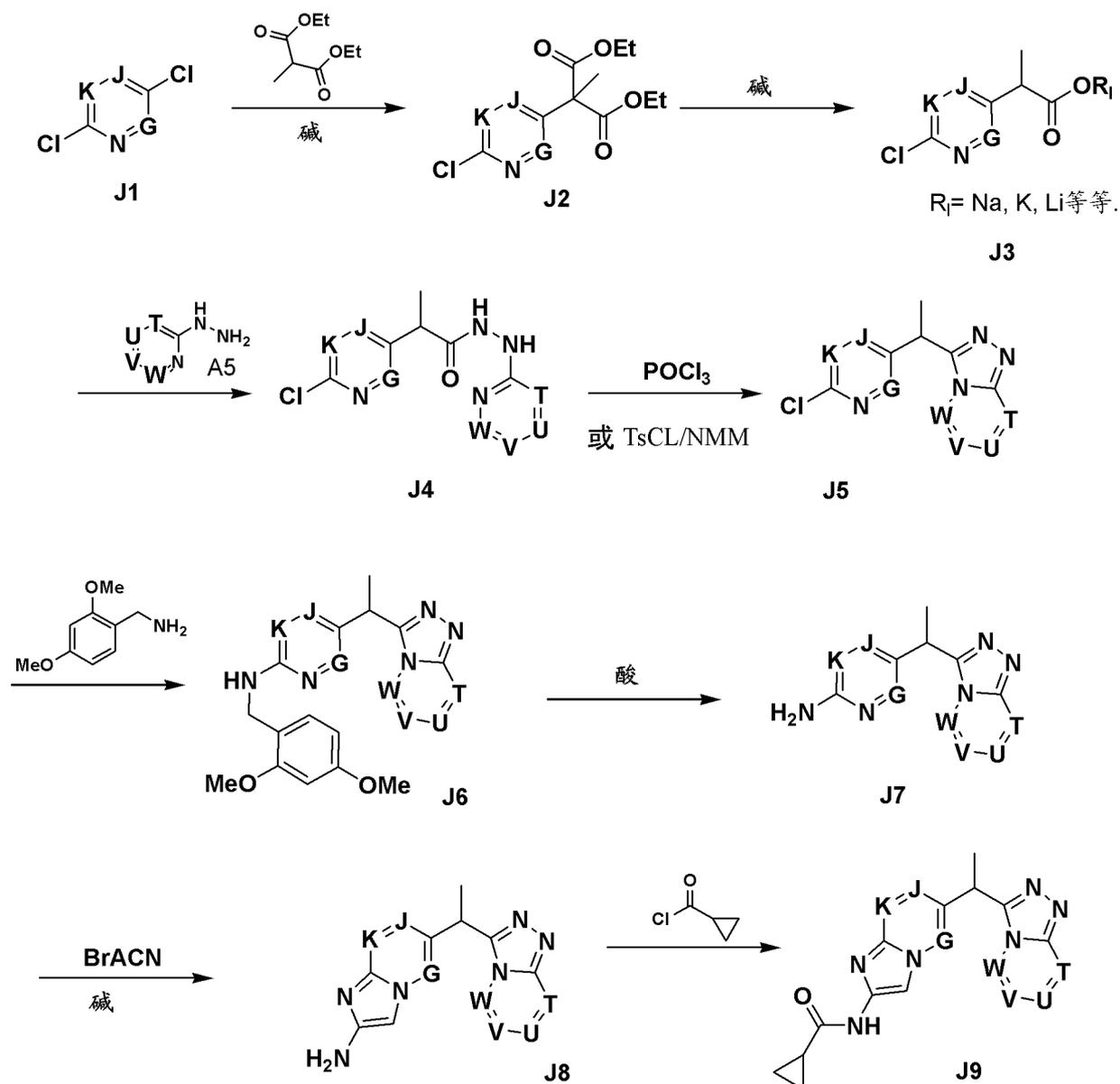
[0630]



[0631] 在碱（例如 NaHCO_3 、 Na_2CO_3 、磷酸钠（磷酸二氢钠、磷酸氢二钠或磷酸三钠）或 K_2CO_3 ）的存在下，在溶剂（例如二噁烷或 THF）中以 3-溴-2-氧代丙酸甲酯处理化合物 I1，并且于 50–100°C 加热 1–18 小时，以提供结构 I2 的化合物。用碱（例如 NaOH 、 KOH 或 LiOH ）在溶剂（例如 MeOH 、 EtOH 或醇水混合物）中于 25–100°C 搅拌 1–18 小时来皂化化合物 I2，以提供结构 I3 的化合物。可在碱（例如 TEA、DIEA 或吡啶）的存在下，在无水溶剂（例如 DMA 或 DMF）中以叠氮化钠和 PyBOB 处理化合物 I3，并且于室温搅拌 1–18 小时，以提供化合物 I4。于 25–120°C 在叔丁醇中搅拌化合物 I4 持续 1–18 小时以提供化合物 I5。在溶剂（例如 DCM 或二噁烷）中用酸（例如 TFA 或 HCl ）处理化合物 I5，并且在 25–100°C 搅拌 1–18 小时。然后在溶剂（例如 DCM、THF、二噁烷或 DMF）中，在碱（例如 TEA、DIEA 或吡啶）的存在下（其产生双酰化产物）或没有碱的情况下（其产生基化产物），用酰氯处理此去保护的产物，并且于 25–100°C 搅拌 1–18 小时，以产生结构 I6 的化合物。

[0632] 方案 J

[0633]

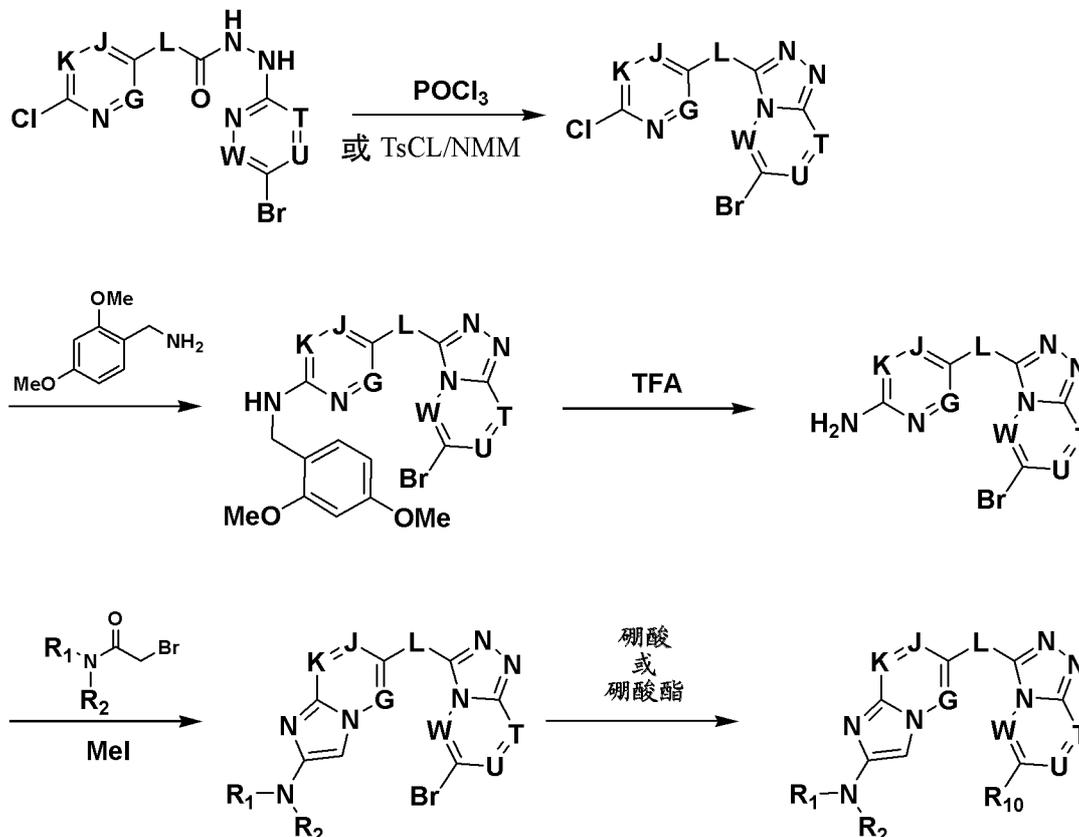


[0634] 在 $-78-0^{\circ}\text{C}$ 把 2-甲基丙二酸二乙酯加至碱 (例如 NaH 或叔丁醇钾) 在溶剂 (例如二噁烷或 THF) 中的混合物中。在 1-4 小时内让该混合物回温至室温。对其分批添加 J1, 然后在 $25-100^{\circ}\text{C}$ 搅拌该反应物 1-18 小时, 以产生结构 J2 的化合物。用碱 (例如 NaOH、KOH 或 LiOH) 在溶剂 (例如 MeOH、EtOH 或醇水混合物) 中, 于 $25-100^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1-18 小时来皂化化合物 J2, 以提供做为适当盐的结构 J3 的化合物。在偶联剂 (如 EDCI 和 HoBT 或 PyBOB) 的存在下, 在溶剂 (例如 DMF 或 DMA) 中, 于 $25-100^{\circ}\text{C}$ 搅拌化合物 J3 和 A5 持续 1-8 小时, 以提供结构 J4 的化合物。在氧氯化磷中于 $80-160^{\circ}\text{C}$ 加热化合物 J4 持续 1-18 小时以产生结构 J5 的化合物。可选择地, 通过用 TsCl/N-甲基吗啉在室温至 100°C 下处理化合物 J4 持续 30 分钟至 8 小时, 制备化合物 J5。在碱 (例如 NaHCO_3 、 Na_2CO_3 、磷酸钠 (磷酸二氢钠、磷酸氢二钠或磷酸三钠) 或 K_2CO_3) 的存在下, 并于溶剂 (例如 IPA) 中以 2,4-二甲氧基苯甲胺处理化合物 J5, 并且在微波中于 $75-150^{\circ}\text{C}$ 加热 1-24 小时, 以产生结构 J6 的化合物。在溶剂 (例如 DCM 或二噁烷) 中, 于 $25-100^{\circ}\text{C}$ 用酸 (例如 TFA 或 HCl) 处理化合物 J6 持续 1-18 小时, 以产生结构 J7 的化合物。在碱 (例如 NaHCO_3 、 Na_2CO_3 、磷酸钠 (磷酸二氢钠、磷酸氢二钠或磷酸三钠) 或 K_2CO_3) 的存在下并在溶剂 (例如 IPA) 中, 在密封管中于 100°C 以溴乙腈处理

化合物 J7 持续 1-18 小时, 以提供结构 J8 的化合物。在碱 (例如 TEA、DIEA 或吡啶) 的存在下或在缺少碱的情况下, 并在溶剂 (例如 DCM、THF 或二噁烷) 中, 在室温以环丙烷甲酰氯处理化合物 J8 持续 1-8 小时, 以提供结构 J9 的化合物。

[0635] 方案 K

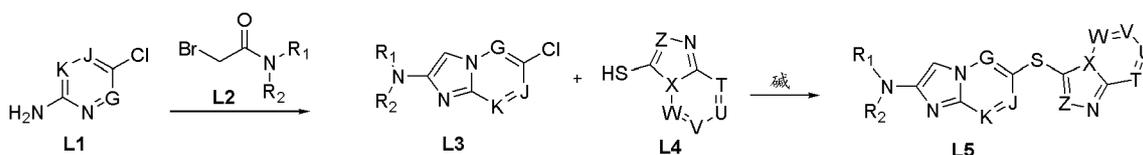
[0636]



[0637] 在氧氯化磷中于 80-160°C 加热化合物 K1 (1-18 小时) 以产生结构 K2 的化合物。可选择地, 通过用 TsCl/N- 甲基吗啉在室温至 100°C 下处理化合物 K1 持续 30 分钟至 8 小时, 可制备化合物 K2。在碱 (例如 NaHCO₃、Na₂CO₃、磷酸钠 (磷酸二氢钠、磷酸氢二钠或磷酸三钠) 或 K₂CO₃) 的存在下和在溶剂 (例如 IPA) 中, 以 2,4-二甲氧基苯甲胺处理化合物 K2, 并且在微波中于 75-150°C 加热 1-24 小时, 以产生结构 K3 的化合物。在溶剂 (例如 DCM 或二噁烷) 中于 25-100°C 用酸 (例如 TFA 或 HCl) 处理化合物 K3 持续 1-18 小时, 以产生结构 K4 的化合物。结构 K4 的化合物在 KI 和碱 (例如氢磷酸钠) 的存在下, 并在溶剂 (例如 DMA 或 DME) 中, 于 50-120°C 与结构 K5 的化合物一起加热 1-24 小时, 以提供结构 K6 的化合物。在催化剂 (例如四 (三苯膦基) 钯 (0) 和碱 (例如 Cs₂CO₃ (水溶液) 或 K₂CO₃ (水溶液)) 的存在下, 在溶剂 (例如二噁烷、THF 或 DME) 中, 于 50-120°C 以适当的硼酸或硼酸酯 (boronic ester) 处理化合物 K6 持续 15 分钟 -8 小时, 以产生结构 K7 的化合物。

[0638] 方案 L

[0639]



[0640] 用化合物 L2 和碱 (例如 K_2HPO_4) 在极性溶剂 (例如 DMA、DMF 或 DMSO) 中处理化合物 L1, 并在 65-85°C 加热以提供化合物 L3。用化合物 L4 和碱 (例如 K_2CO_3) 在极性溶剂 (例如 DMA、DMF 或 DMSO) 中, 在 130-160°C 和大气压至 125psi N_2 下与化合物 L3 反应以提供化合物 L5。

[0641] 可使用本领域技术人员所知的多种技术中的任一种来分离和纯化手性组分。例如, 可使用超临界流体色谱法 (SFC) 来纯化手性组分。在一个特定的变化方案中, 使用 Berger 分析 SFC 系统 (AutoChem, Newark, DE) 进行手性分析的 SFC/MS 分析, Berger 分析 SFC 系统由具有 Berger FCM1100/1200 超临界流体泵和 FCM 1200 调节器流体泵的 Berger SFC 双泵流体控制模块、Berger TCM 2000 炉和 Alcott 718 自动进样器组成。通过 BI-SFC Chemstation 软件 3.4 版控制集成系统。可用以正模式操作的 Waters ZQ 2000 检测器完成检测, Waters ZQ 2000 检测器具有 ESI 接口和每次扫描 0.5 秒的 200-800Da 的扫描范围。可在具有 10% 至 40% 甲醇作为改性剂并且具有或没有醋酸铵 (10mM) 的 ChiralPak AD-H、ChiralPak AS-H、ChiralCel OD-H 或 ChiralCel OJ-H 柱 (5μ , 4.6×250 mm; Chiral Technologies, Inc. West Chester, PA) 上进行色谱分离。可利用多种流速中的任一种, 所述流速包括例如 1.5mL/min 或 3.5mL/min, 且入口压力设置在 100bar。此外, 可使用多种进样条件, 所述进样条件包括例如以 0.1mg/ml 浓度在甲醇中的 5μ L 或 10μ L 的进样。

[0642] 在另一个变化方案中, 使用 Berger MultiGram II SFC 纯化系统进行制备性手性分离。例如, 可将样品装载于 ChiralPakAD 柱 (21×250 mm, 10μ) 上。在特定的变化方案中, 分离的流速可以是 70mL/min, 进样体积多达 2mL, 并且入口压力设置为 130bar。可应用叠式进样以增加效率。

[0643] 在以上反应过程或方案中的每一个中, 可从本文其他处教导的不同取代基中选择不同的取代基。

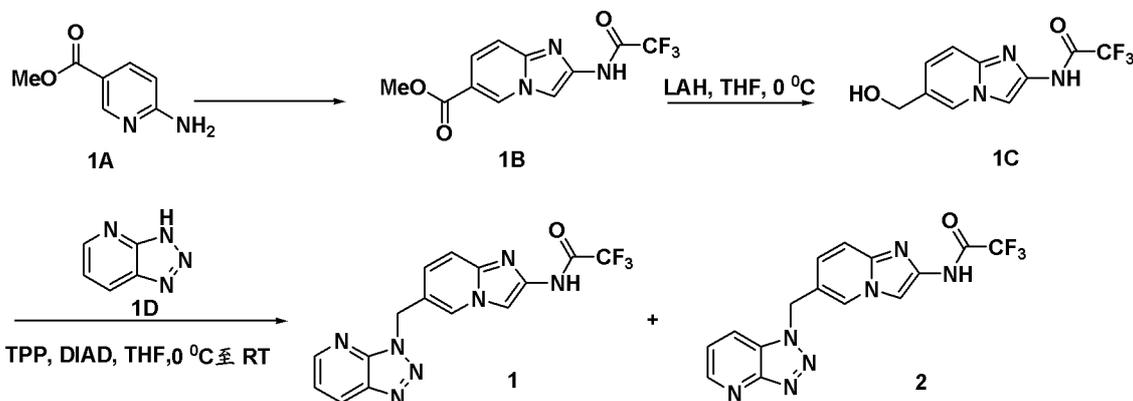
[0644] 本文列出基于以上反应方案的根据本发明的特定化合物的合成的描述。

[0645] cMET 抑制剂的实例

[0646] 以下述实例进一步例示本发明, 但不受下述实例所限制, 下述实例描述了根据本发明的特定化合物的合成。

[0647] 化合物 1 和 2 : N-(6-((3H-[1,2,3] 三唑并 [4,5-b] 吡啶 -3-基) 甲基) 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -2-基) -2,2,2-三氟乙酰胺和 N-(6-((1H-[1,2,3] 三唑并 [4,5-b] 吡啶 -1-基) 甲基) 咪唑 -[1,2-a] 吡啶 -2-基) -2,2,2-三氟乙酰胺。

[0648]



[0649] 2-(2,2,2-三氟乙酰胺基)咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -6-羧酸甲酯 (1B): 从化合物 1A

开始在 3 个步骤中按照类似于美国专利号 6,358,971 中描述的方法来制备化合物 1B, 该专利的全部内容在此通过引用并入。具体来说, 把 6-氨基烟酸甲酯 (1A, 3g, 19.7mmol) 与对甲苯磺酰氯 (4.5g, 23.6mmol) 在吡啶 (40mL) 中的混合物于 80°C 加热 16 小时。把该反应物冷却至室温, 并且在真空中移除吡啶。所产生的残余物被用水稀释, 并且让其搅拌 10 分钟。所产生的固体被过滤并且在真空下干燥, 以提供 6-(4-甲基苯基磺酰氨基) 烟酸甲酯, 其不需进一步纯化而使用。向 6-(4-甲基苯基磺酰氨基) 烟酸甲酯 (5.3g, 17.3mmol) 在无水 DMF 中的悬浮液中连续地加入 DIEA (3.31mL, 19.03mmol) 接着加入 2-溴乙酰胺 (2.63g, 19.03mmol)。在室温搅拌该反应 24 小时, 然后倒入水中。所产生的固体被过滤并且在真空下干燥, 以提供 1-(2-氨基-2-氧代乙基)-6-(4-甲基苯基磺酰氨基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯, 其不需进一步纯化而使用。在室温下把 TFAA (8.0mL, 57.5mmol) 滴加至 1-(2-氨基-2-氧代乙基)-6-(4-甲基苯基磺酰氨基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯 (1.0g, 2.8mmol) 在 DCM (20mL) 中的悬浮液中。回流该反应 2 小时, 冷却至室温, 然后在真空中浓缩。将所产生的残余物悬浮于饱和碳酸氢钠中, 并搅拌 15 分钟。所产生的固体被过滤并且在真空下干燥, 以提供 2-(2,2,2-三氟乙酰氨基) 咪唑并 [1,2-a] 吡啶-6-羧酸甲酯 (1B), 其不需进一步纯化而使用。

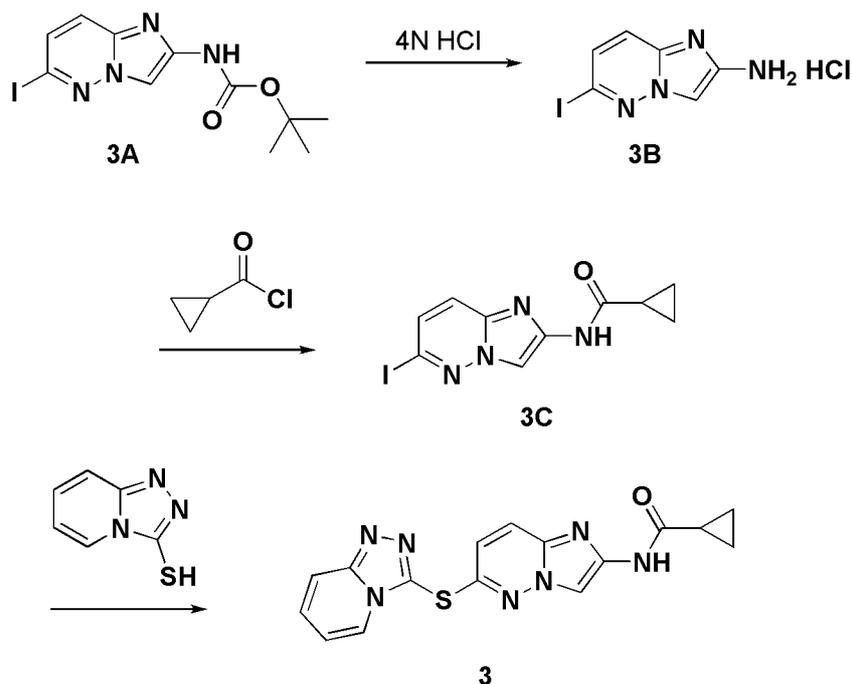
[0650] 2,2,2-三氟-N-(6-(羟甲基)咪唑并 [1,2-a] 吡啶-2-基) 乙酰胺 (1C): 在 0°C 把氢化铝锂 (155mg, 4.09mmol) 分批添加至化合物 1B (470mg, 1.64mmol) 在无水 THF (20mL) 中的搅拌溶液中。在 0°C 搅拌 1 小时后, 以 0.16mL 的水, 接着以 0.16mL 的 15% NaOH 和 0.48mL 的水猝灭该反应。于室温中搅拌该非匀相反应混合物 0.5 小时, 然后经由硅藻土过滤。以 THF 洗涤残余物。浓缩滤液和洗涤液, 并且通过柱色谱来纯化粗残余物, 以提供化合物 1C (220mg, 52%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.41 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.47 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9.6Hz, 1H), 5.36 (t, J = 5.6Hz, 1H) 4.48 (d, J = 5.6Hz, 2H) ESI-MS :m/z 260.2 (M+H)⁺。

[0651] N-(6-((3H-[1,2,3] 三唑并 [4,5-b] 吡啶-3-基) 甲基) 咪唑并 [1,2-a] 吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙酰胺和 N-(6-((1H-[1,2,3] 三唑并 [4,5-b] 吡啶-1-基) 甲基) 咪唑-[1,2-a] 吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙酰胺 (1 和 2): 连续地把化合物 1D (28mg, 0.23mmol) 和三苯基膦 (61mg, 0.23mmol) 加至化合物 1C (30mg, 0.12mmol) 在无水 THF (3.0mL) 中的搅拌溶液。把该反应混合物冷却至 0°C, 并且以逐滴的方式把偶氮二甲酸二异丙酯 (0.05mL, 0.23mmol) 加至其中。在该添加结束之后, 在 0°C 继续搅拌 0.5 小时, 然后在室温搅拌 12 小时。在真空中移除溶剂, 并且通过制备型 HPLC 纯化该残余物, 以提供为 TFA 盐的化合物 1 和 2。两个化合物的 ESI-MS 为 :m/z 362.1 (M+H)⁺。

[0652] 化合物 3 :N-(6-([1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-基硫代) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪-2-基) 环丙烷甲酰胺

[0653] 方法 A

[0654]



[0655] 6-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-胺盐酸盐(3B):根据类似于国际专利公开号 WO 2008/06192(Takeda Pharmaceutical Company Limited)中所描述的程序来合成化合物 3B,该专利的全部内容在此通过引用并入。具体来说,将 6-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基氨基甲酸叔丁酯(3A, 5.9g, 16.38mmol)溶解于二噁烷中的 4N HCl(60mL),并且于室温搅拌 4 小时。把乙醚(140mL)加至该反应中,并且形成棕色沉淀物。过滤该沉淀物并且以乙醚洗涤,以产生定量收率的 6-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-胺盐酸盐。此材料不需纯化而使用。ESI-MS :m/z 261.0(M+H)⁺。

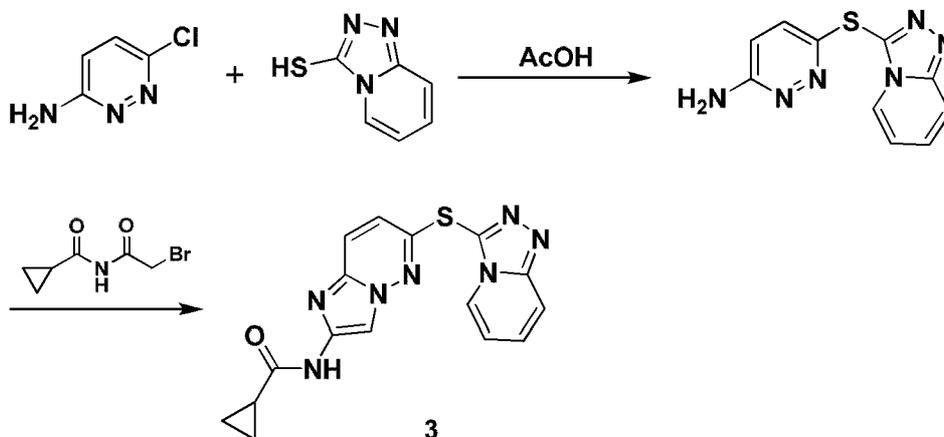
[0656] N-(6-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺(3C):根据类似于国际专利公开号 WO 2008/06192(Takeda Pharmaceutical Company Limited)中所描述的程序来合成化合物 3C,该专利的全部内容在此通过引用并入。将 6-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-胺盐酸盐(4.45g, 17.11mmol)和环丙烷甲酰氯(1.35mL, 18.82mmol)溶解于 DMA(85mL)中并且于室温搅拌 3 小时。然后把该反应混合物倒入水(400mL)中,引起棕色沉淀物的形成。过滤该固体并且在真空下干燥,以产生 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺(4.2g, 77%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ = 11.21(s, 1H), 8.26-8.17(m, 1H), 7.74(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.49(d, J = 9.1Hz, 1H), 2.07-1.87(m, 1H), 0.97-0.77(m, 4H) ESI-MS :m/z 329.1(M+H)⁺。

[0657] N-(6-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺(3):将 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺(0.5g, 1.52mmol)、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-硫醇(0.23g, 1.52mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钼(0)(84mg, 0.09mmol)、9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦)咕吨(106mg, 0.18mmol)和 DIEA(0.531mL, 3.05mmol)溶解于 DME(15.2mL)中,并且在微波中于 120℃ 加热 30 分钟。将该反应混合物浓缩至干燥,于 DMSO 中重构,并通过制备型 LCMS 纯化,以产生为 TFA 盐的 N-(6-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺(1g, 43%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ = 11.17(s, 1H), 8.57-8.44(m, 1H), 8.03-7.94(m, 1H), 7.96-7.88(m, 2H), 7.59(ddd, J = 1.0, 6.6, 9.3Hz, 1H), 7.22-7.11(m,

1H), 7.11-7.03 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 1H), 0.83-0.73 (m, 4H) ESI-MS :m/z 352.3 (M+H)⁺. MP 193-195°C.

[0658] 方法 B

[0659]



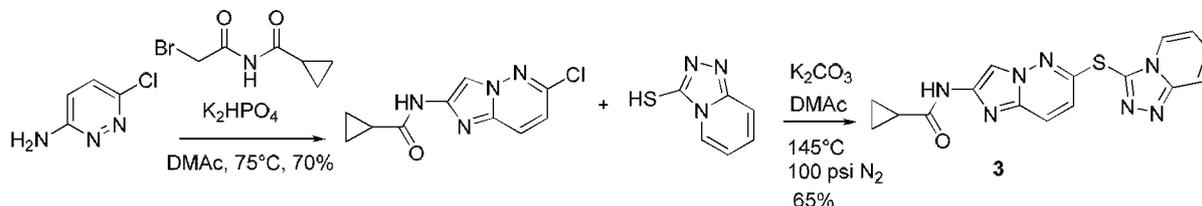
[0660] 6-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基磺酰基)-哒嗪-3-基胺:[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-硫醇(8.49g,55.0mmol)和3-氨基-6-氯哒嗪(6.82g,50mmol)于醋酸(100mL)中的反应混合物在80°C加热20小时。该反应物经由旋转蒸发器蒸发至干燥,把所产生的材料悬浮于H₂O(100mL)中。把固态Na₂CO₃分批加入此悬浮液中,直到达到pH 10,然后以超音波振荡该混合物。通过过滤以收集所产生的固体,并以水彻底地润洗,接着再以乙醚润洗。于真空中通过P₂O₅干燥该固体,以提供白色粉末标题化合物,6-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫烷基)-哒嗪-3-基胺(11.0g)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.15-7.25(m, 1H)7.53-7.58(m, 1H)7.61(ddd, J = 9.22, 6.69, 1.26Hz, 1H)7.84-7.90(m, 1H)7.99(dt, J = 9.09, 1.01Hz, 1H)8.51(dt, J = 7.01, 1.04Hz, 1H)8.79(br. s., 2H)。ESI-MS :m/z 553.2(M+H)⁺。

[0661] N-(6-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺:将6-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-胺(2.443g, 10mmol)、N-(2-溴乙酰基)环丙烷甲酰胺(3.09g, 15.00mmol)、磷酸氢二钾(5.23g, 30.0mmol)和碘化钾(0.830g, 5.00mmol)在DMA(100mL)中的混合物于120°C搅拌2小时。把额外量的N-(2-溴乙酰基)环丙烷甲酰胺(2.06g, 10mmol)和磷酸氢二钾(1.74g, 10mmol)加至该混合物中,并且于120°C另外搅拌该反应物2小时。然后在室温中过夜搅拌该反应物。于140°C再次搅拌该反应混合物3小时,然后冷却至室温。过滤所产生的固体并且以DMA润洗。把该滤液浓缩至100mL,然后倒入水(300mL)中。通过过滤而收集所产生的沉淀物,并且彻底地以水润洗。将该固态材料重新悬浮于10% MeOH/CH₂Cl₂(100mL)中,以超音波振荡,回流30分钟,并且冷却至室温。经由二氧化硅塞过滤该MeOH/CH₂Cl₂溶液,以10% MeOH/CH₂Cl₂(200mL)润洗。加入活性碳(0.5g)至上述的有机溶液中,将该溶液回流30分钟,然后在室温下过夜搅拌。经由硅藻土过滤该活性碳,并且将该滤液浓缩至干燥,以提供灰白色固体。于MeOH(10mL)中回流此固体30分钟,并且冷却至室温。通过过滤而收集所产生的灰白色固体,以MeOH(2mL)润洗,并且在真空中干燥,以提供该标题的化合物,N-(6-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺(1.2g)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ = 11.17(s, 1H), 8.57-8.44(m, 1H),

8.03-7.94 (m, 1H), 7.96-7.88 (m, 2H), 7.59 (ddd, $J = 1.0, 6.6, 9.3$ Hz, 1H), 7.22-7.11 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 1H), 0.83-0.73 (m, 4H) ESI-MS : m/z 352.3 (M+H)⁺. MP 193-195°C.

[0662] 方法 C

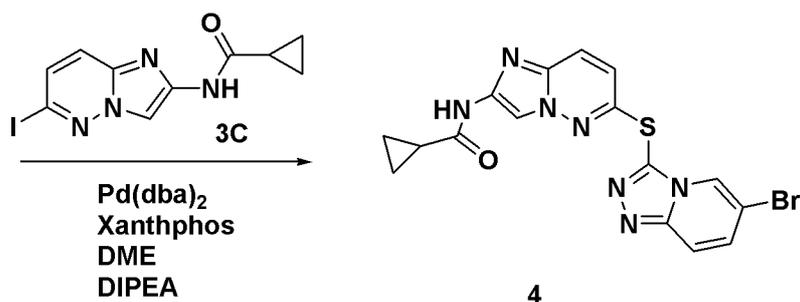
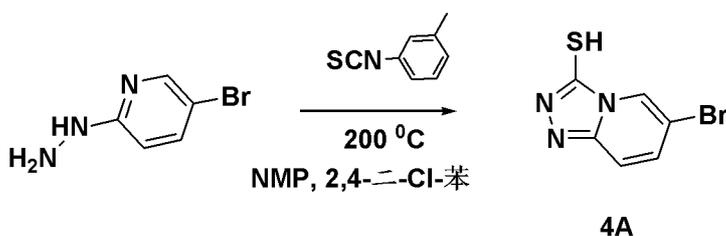
[0663]



[0664] 75°C下,将6-氯咪唑并[1,2-b]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺和磷酸氢二钾在DMA中混合,以提供N-(6-氯咪唑并[1,2-b]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。在145°C和100psi N₂下,N-(6-氯咪唑并[1,2-b]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺与[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-硫醇和K₂CO₃在DMA中反应以提供N-(6-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。

[0665] 化合物4:N-(6-(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0666]



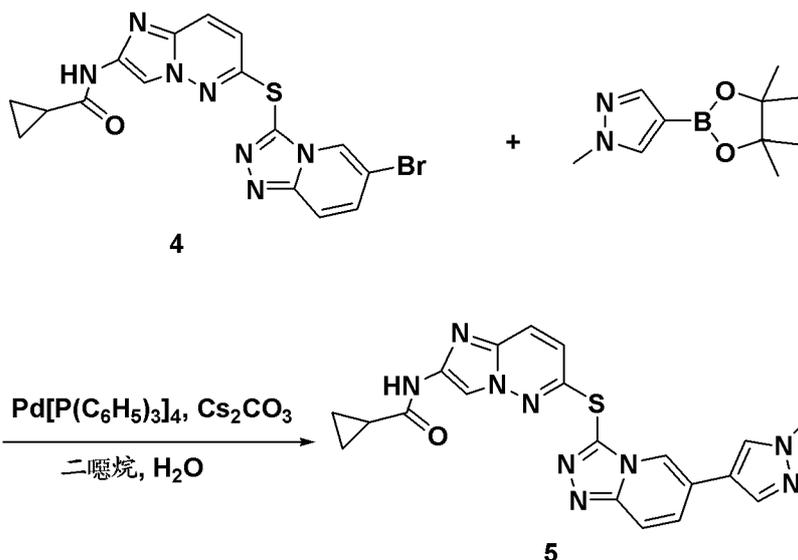
[0667] 6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-硫醇(4A):将异硫氰酸基-3-甲基苯(1.5g,10mmol)加至在1,4-二氯苯和NMP(5:1,10ml)的混合物中的5-溴-2-氨基吡啶(1.85g,10mmol)的悬浮溶液中。于室温搅拌该混合物5分钟,在70°C搅拌15分钟,然后在200°C的微波条件下加热1.5小时。把该混合物倒进乙醚(20mL)中。过滤出固体,然后以乙醚洗涤,以产生标题产物。

[0668] N-(6-(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺(4):将DME(2mL)加至装有N-(6-碘咪唑并[1,2-b]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺(100mg,0.3mmol)、化合物4A、Pd(dba)₂(3%/mol)、xanthphos(5%/mol)

和 DIPEA (1.5mmol) 的密封管中。在真空下去除气体后,在 125℃ 的微波环境下加热该混合物 30 分钟。通过 LCMS 纯化该混合物,以产生为 TFA 盐的标题化合物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃-CD₃OD 10 : 1) δ ppm 8.5(s,1H),8.1(s,1H),7.8(d, J = 9.8Hz,1H),7.7(d, J = 9.2Hz,2H),7.60(d, J = 9.6Hz,1H),7.1(d, J = 9.36Hz,1H),1.7(m,1H),1.05(m,2H),0.90(m,2H)ESI-MS :m/z 430.2 (M+H)⁺。

[0669] 化合物 5 :N-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)-咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

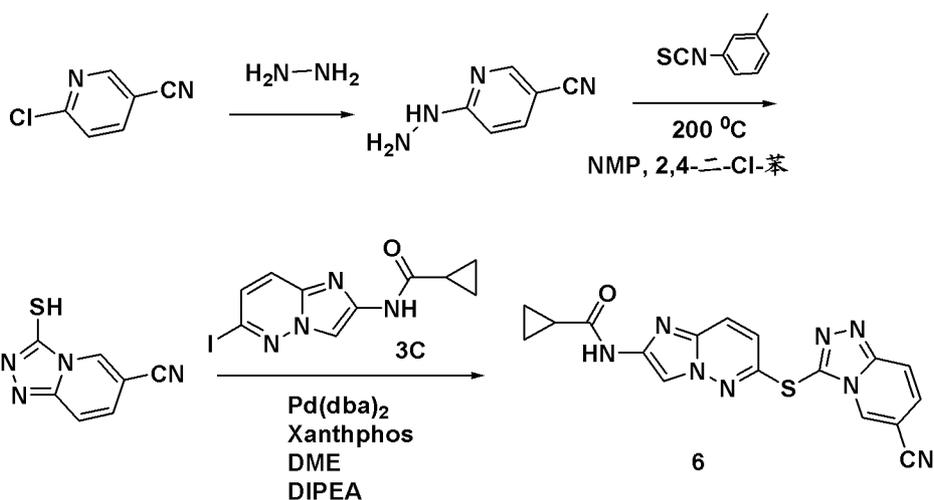
[0670]



[0671] 在 140℃ 的微波环境下,将化合物 4(15mg,0.35mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)-1H-吡唑(11mg,0.52mmol)、Cs₂CO₃(350mg)和四(三苯膦基)钯(0)(即 Pd[P(C₆H₅)₃]₄)(1%/mol)在二噁烷-H₂O(20 : 1,1.5mL)中的混合物加热 30 分钟。通过 LCMS 纯化该混合物以产生为 TFA 盐的标题化合物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃-CD₃OD 10 : 1) δ ppm 8.33(s,1H),8.14(s,1H),7.75(s,1H),7.70(s,1H),7.67(d, J = 9.5Hz,1H),7.56(dd, J = 9.4 和 1.6Hz,1H),7.06(d, J = 9.4Hz,1H),3.96(s,3H),1.67(m,1H),1.06(m,2H),0.90(m,2H)ESI-MS :m/z 432.2 (M+H)⁺。

[0672] 化合物 6 :N-(6-(6-氰基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

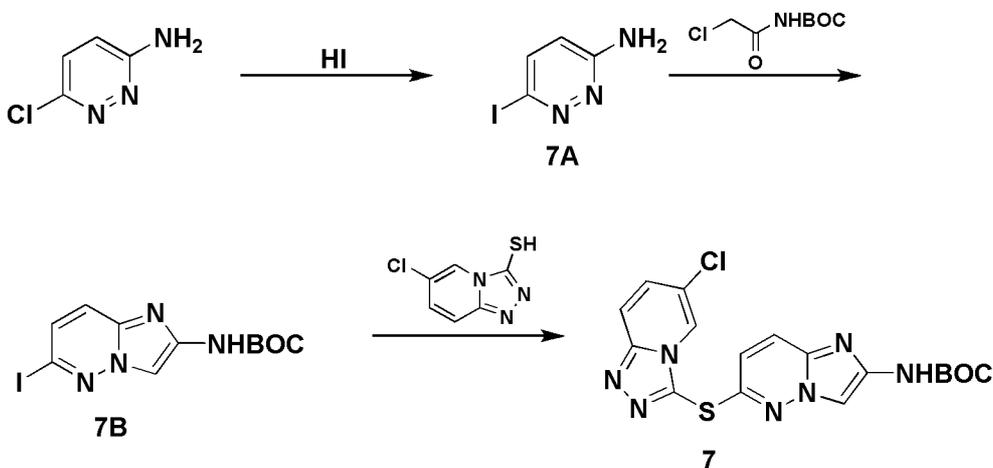
[0673]



[0674] 把 NH_2NH_2 (10g, 310.2mmol) 加至 6-氯烟碱甲腈 (7g, 50.8mmol) 于 EtOH (50mL) 中的悬浮混合物中。在室温中搅拌该混合物 10 分钟, 然后在 60°C 搅拌 5 小时。把该混合物冷却至室温。滤出该固体, 以水洗涤, 并且在高度真空下干燥, 以产生 6-肼基烟碱甲腈 (3.5g)。按照化合物 4 的合成程序, 从 6-肼基烟碱甲腈制备化合物 6。 ^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ 10 : 1) δ ppm 11.37 (s, 1H), 8.70 (t, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (dd, $J = 1.04$ 和 9.52Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 1.12$ 和 9.52Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 1.52$ 和 9.48Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.06 (m, 2H), 0.90 (m, 2H) ESI-MS : m/z 377.2 (M+H) $^+$ 。

[0675] 化合物 7 : 6-(6-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基氨基甲酸叔丁酯

[0676]



[0677] 6-碘咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-胺 (7A) : 根据类似于国际专利公开号 WO 2007/30366 (Smithkline Beecham Corporation) 中所描述的程序来合成化合物 7A, 该专利的全部内容在此通过引用并入。具体来说, 把 6-氯咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-胺 (10.0g, 77.2mmol) 与氢碘酸 (78mL, 57% 水溶液) 混合, 并加热至 100°C 过夜。在该反应物冷却至室温后加入乙酸乙酯 (50mL)。以超音振荡所产生的混合物, 并过滤。以大量的乙酸乙酯洗涤该滤饼。然后在高度真空下干燥该粗材料, 以产生亮黄固体 6-碘咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-胺 (7A; 24g, 89%), 其不需进一步纯化而使用。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.36-8.08 (m, 1H), 7.95 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.03 (m, 1H). ESI-MS : m/z 221.9 (M+H) $^+$ 。

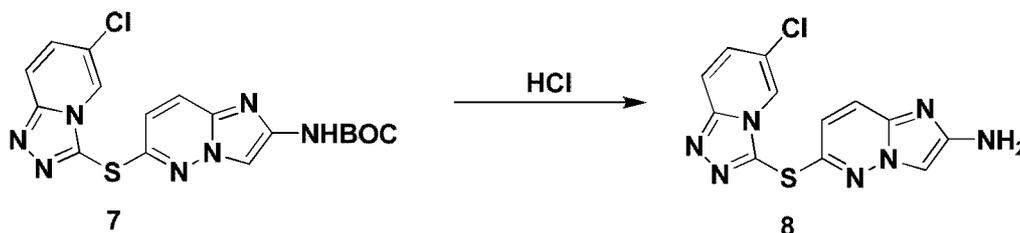
[0678] 6-碘咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基氨基甲酸叔丁酯 (7B) : 将含有化合物 7A (2.5g,

11.3mmol)、2-氯乙酰基氨基甲酸叔丁酯 (2.4g, 12.4mmol)、磷酸氢二钠 (3.2g, 22.6mmol) 和 DMA (23mL) 的混合物于 120°C 加热 2 小时。将该混合物冷却至室温, 倒入包含 400mL 水的烧瓶中并以超音振荡。过滤该固体、以水润洗, 然后在真空下干燥。然后将该固体溶于 600mL 的乙酸乙酯, 并且以硅胶短塞过滤。将该滤液浓缩以产生深绿固体化合物 7B (1.6g, 39%), 其不需进一步纯化而使用。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.21 (br. s., 1H), 8.06-8.00 (m, 1H), 7.69 (d, J = 9.9Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.3Hz, 1H), 1.48 (s, 9H) ESI-MS :m/z 361.1 (M+H)⁺。

[0679] 6-(6-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基氨基甲酸叔丁酯 (7): 将化合物 7B (50mg, 0.14mmol)、6-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-硫醇 (28mg, 0.15mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨 (0) (11mg, 0.01mmol)、9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦)咕吨 (14mg, 0.025mmol)、DIEA (48uL, 0.28mmol) 和 DME (1.4mL) 化合, 并在高吸收率的微波单元中 120°C 加热 30 分钟。通过使用在 DCM 中的 5% MeOH 的硅胶纯化所产生的粗材料。浓缩最纯的级分以产生化合物 7 (0.06g; 定量收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.18 (br. s., 1H), 8.86-8.82 (m, 1H), 8.11-8.05 (m, 1H), 7.89 (d, J = 9.3Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 1.9, 9.7Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.6Hz, 1H), 1.48-1.41 (m, 9H) ESI-MS :m/z 418.2.0 (M+H)⁺。

[0680] 化合物 8 : 6-(6-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-胺

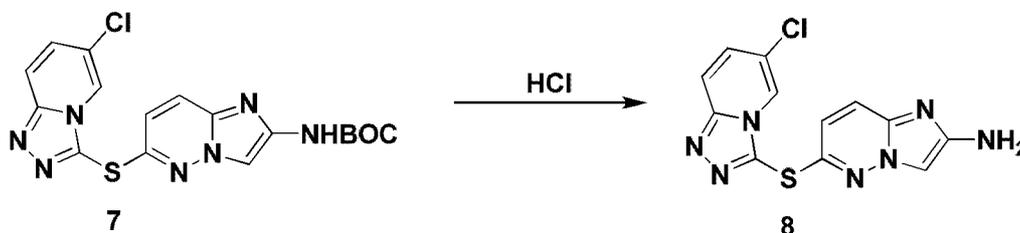
[0681]



[0682] 合并化合物 7 (0.15g, 0.42mmol) 和在二噁烷 (2mL) 中的 4N HCl, 并于室温搅拌 2 小时以产出化合物 8。浓缩该粗反应混合物且其不需纯化而被使用。ESI-MS :m/z 318.2 (M+H)⁺。

[0683] 化合物 9 : N-(6-(6-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

[0684]

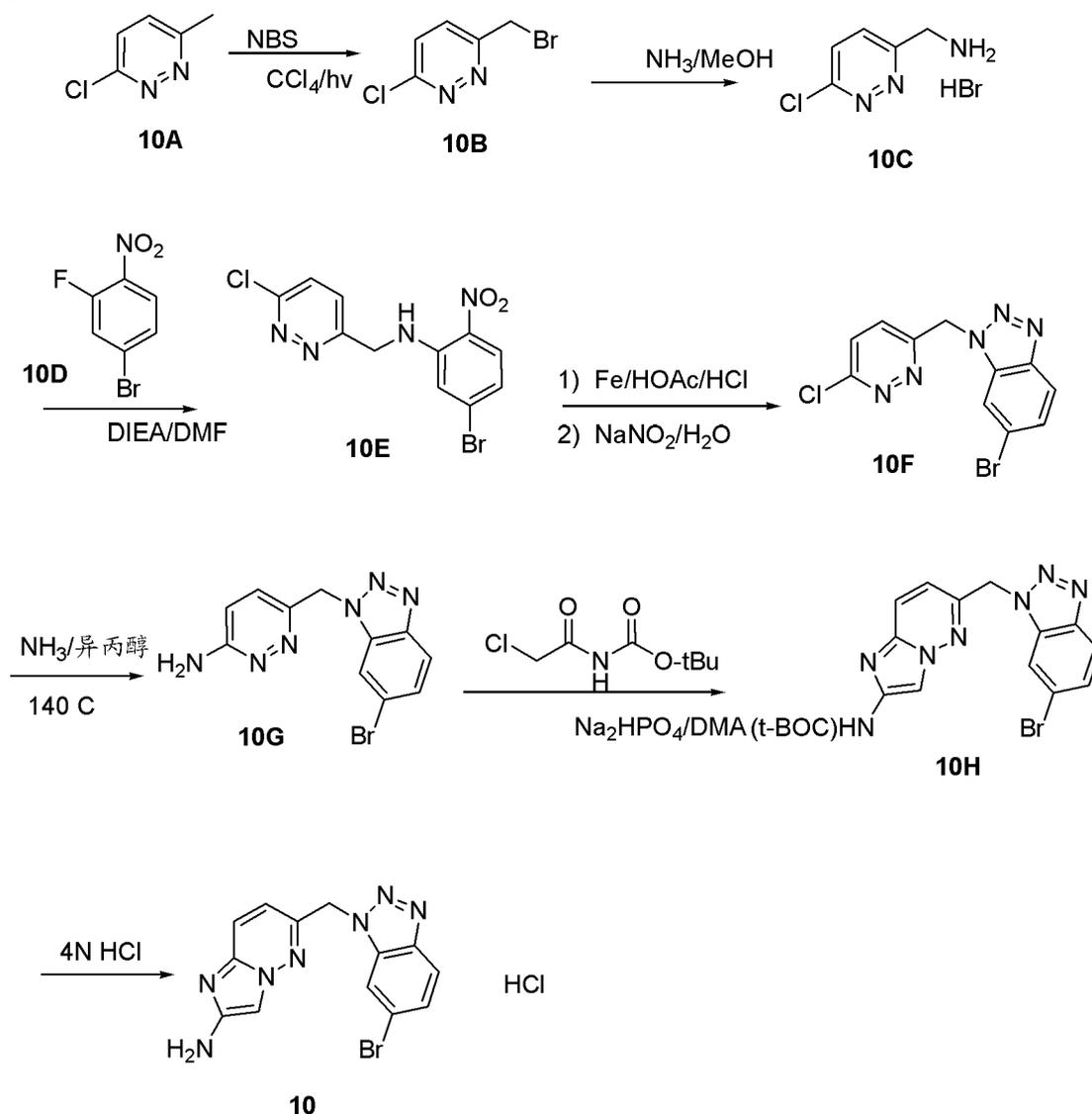


[0685] 将化合物 8 (0.13g, 0.41mmol)、环丙烷甲酰氯 (112uL, 1.23mmol)、三乙胺 (690mL, 4.9mmol) 和 DCE (2mL) 合并, 并且搅拌 2 小时以产出化合物 9。浓缩并通过制备型 LC 纯化该反应混合物。ESI-MS :m/z 386.3 (M+H)⁺。

[0686] 化合物 10 : 6-(6-溴-苯并三唑-1-基甲基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基胺盐酸

盐

[0687]



[0688] 3-溴甲基-6-氯-哒嗪 (10B) : 在光照 (200w) 下, 将 3-氯-6-甲基-哒嗪 10A (5.12g, 40mmol) 和 NBS (8.90g, 50mmol) 于 CCl_4 (300mL) 中的溶液回流 4 小时。将该反应混合物冷却至室温并且过滤。以 Cl_4C 彻底地冲该固态残余物并过滤。合并滤液, 将其浓缩至小体积, 并且装载至硅胶柱上。以 50% 己烷 / 乙酸乙酯洗脱该柱, 以产生 2.2g 所需的产物 (10B), 该产物于真空中干燥, 并立即用于下一个步骤中。ESI-MS : m/z 206.9 (M+H)⁺。

[0689] C-(6-氯-哒嗪-3-基)-甲胺氢溴酸盐 (10C) : 在 0℃ 将化合物 10B (2.08g, 10mmol) 于甲醇 (50mL) 中的溶液加至一预饱和的氨 / 甲醇溶液 (200mL)。密封该反应溶液并于室温下过夜搅拌。浓缩甲醇溶液, 并于真空中干燥以产生 2.2g 为氢溴酸盐的粗产物 (10C), 其不进行进一步纯化而被用于下一步骤中。ESI-MS : m/z 144.1 (M+H)⁺。

[0690] (5-溴-2-硝基-苯基)-(6-氯-哒嗪-3-基甲基)-胺 (10E) : 将在具有 DIEA (1.30g, 10mmol) 的化合物 10C (1.00g, 4.46mmol) 和 4-溴-2-氟-1-硝基-苯 (10D) (0.97g, 4.40mmol) 在 DMF (50mL) 中的溶液于 65℃ 搅拌 2 小时。将该反应物倒入冰 / 水中, 并通过过滤而收集该固态沉淀物, 以水洗涤该固态沉淀物, 并且在真空中通过 P_2O_5 过夜干燥, 以产生 1.5g 所需的产物 (10E)。ESI-MS : m/z 342.9 (M+H)⁺。

[0691] 6-溴-1-(6-氯-哒嗪-3-基甲基)-1H-苯并三唑 (10F): 将铁粉 (2.2g, 40mmol) 加至化合物 10E (1.40g, 4.08mmol) 在 HOAc/HCl (50/5mL) 中的溶液中。将该反应混合物在 50°C 搅拌 30 分钟, 然后冷却至室温并且过滤。然后在 0°C 将 NaNO₂ (0.35g, 5mmol) 的水溶液 (2mL) 滴加至上述酸溶液。搅拌该反应溶液 1 小时, 并且于减压浓缩至干燥。在乙酸乙酯/NaHCO₃ 溶液中超声波振荡所产生的残余物, 过滤掉沉淀物, 并且以乙酸乙酯彻底地润洗。分离该有机溶液并且以 MgSO₄ 干燥、过滤和浓缩, 以产生 1.2g 的所需的产物 (10F)。ESI-MS: m/z 323.9 (M+H)⁺。

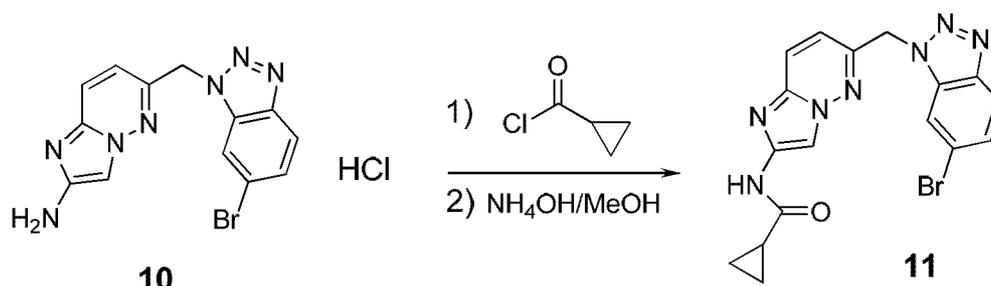
[0692] 6-(6-溴-苯并三唑-1-基甲基)-哒嗪-3-基胺 (10G): 在 -78°C 用氨气鼓泡流经在不锈钢压力管中的化合物 10F (1.2g, 3.7mmol) 于异丙酮 (15mL) 中的悬浮液 5 分钟。密封该压力管并且在油浴中于 140°C 加热 3 天。然后再次冷却该反应溶液, 将其转移至圆瓶中, 浓缩并于真空中干燥, 以产生 1.3g 的粗产物 (10G), 其不需进一步的纯化而于下一个步骤中使用。ESI-MS: m/z 305.1 (M+H)⁺。

[0693] [6-(6-溴-苯并三唑-1-基甲基)-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪-2-基]-氨基甲酸叔丁酯 (10H): 将化合物 10G (1.0g, 3.28mmol)、(2-氯-乙酰基)-氨基甲酸叔丁酯 (1.0g, 5.0mmol) 和 Na₂HPO₄ (1.4g, 10mmol) 在 DMA (50mL) 的混合物于 135°C 搅拌 4 小时。在减低的压力下移除溶剂。在乙酸乙酯/水中超声波振荡该残余物, 并且过滤掉该沉淀物。分离和浓缩乙酸乙酯溶液, 并且将其装载至硅胶上。以己烷/乙酸乙酯 (1/2) 洗脱该二氧化硅柱, 以产生 0.45g 的所需的产物 (10H)。ESI-MS: m/z 444.1 (M+H)⁺。

[0694] 6-(6-溴-苯并三唑-1-基甲基)-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪-2-基胺盐酸盐 (10): 将化合物 10H (0.44g, 1.0mmol) 在 4N HCl/二噁烷 (10mL) 中的溶液于室温下搅拌 60 分钟, 将该溶液浓缩并且在真空中干燥, 以产生为盐酸盐的 0.3g 产物 (10)。ESI-MS: m/z 344.1 (M+H)⁺。

[0695] 化合物 11: 环丙烷羧酸 [6-(6-溴-苯并三唑-1-基甲基)-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪-2-基]-酰胺

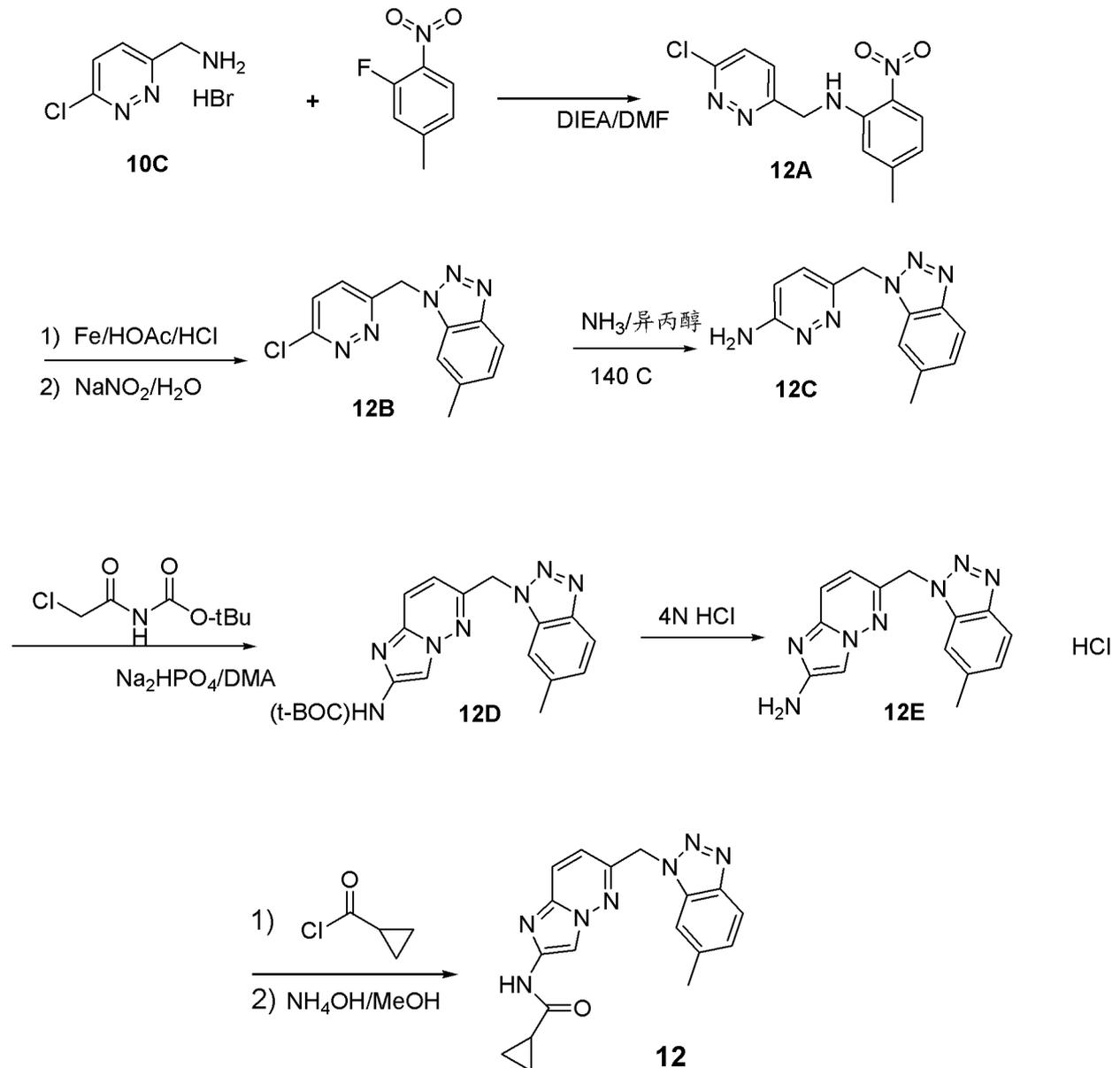
[0696]



[0697] 将 DIEA (0.31g, 3mmol) 加至化合物 10 (0.34g, 1mmol) 在 CH₂Cl₂ (25mL) 中的溶液, 随后加入环丙烷甲酰氯 (0.23g, 2.2mmol)。在室温下搅拌该反应溶液 60 分钟, 并将该溶液浓缩。将该残余物重新溶解于甲醇 (10mL) 中, 并且加入氢氧化铵 (0.5mL)。搅拌该反应溶液 30 分钟, 并将其浓缩。将该残余物溶解于乙酸乙酯中, 并以 5% 柠檬酸洗涤, 然后再以饱和 NaHCO₃ 洗涤。以 MgSO₄ 干燥该有机相, 并将其浓缩, 以产生 0.25g 所需的产物 (11)。ESI-MS: m/z 412.1 (M+H)⁺。

[0698] 化合物 12: N-(6-((6-甲基-1H-苯 [d][1,2,3] 三唑-1-基) 甲基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪-2-基) 环丙烷甲酰胺

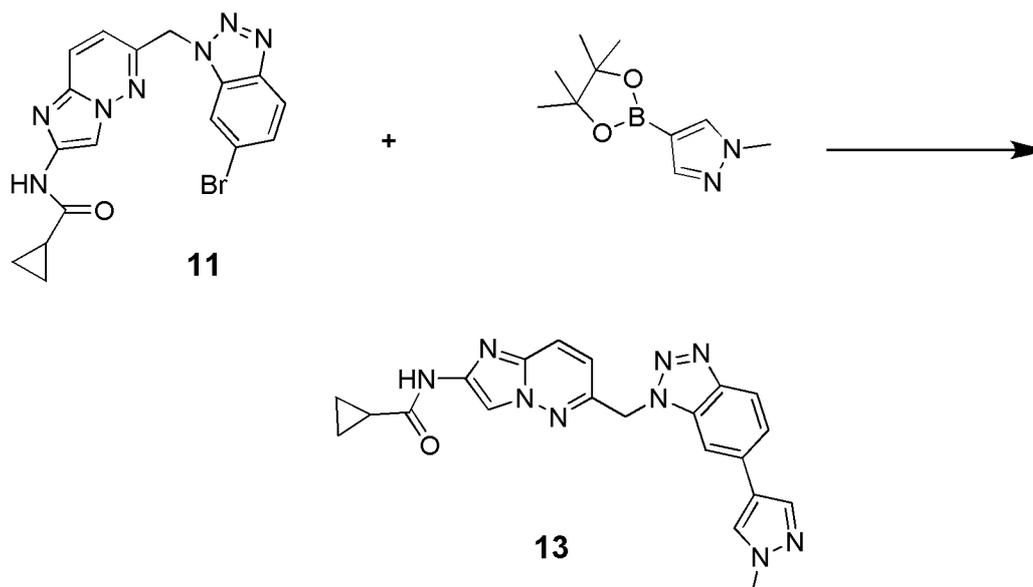
[0699]



[0700] 使用所描述与化合物 10 有关的相似程序来制备化合物 12E,但是使用 2-氟-4-甲基-1-硝基-苯来代替化合物 10D。然后使用所描述与化合物 11 有关的方法来从化合物 12E 制备出化合物 12。¹H NMR(DMSO-d₆): δ ppm 11.20(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.96(m, 2H), 7.68(s, 1H), 7.28(d, 1H), 7.10(d, 1H), 6.14(s, 2H), 2.46(s, 3H), 1.94(m, 1H), 0.80(m, 4H)。

[0701] 化合物 13:环丙烷羧酸 {6-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯并三唑-1-基甲基]-咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基}-酰胺

[0702]



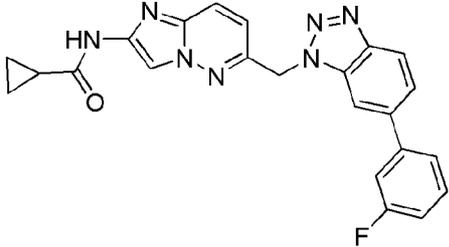
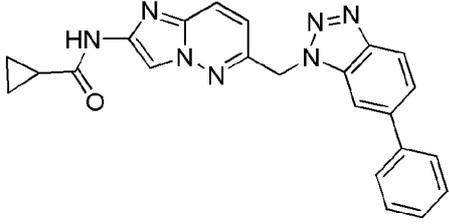
[0703] 使用一微波炉,将在一 NaHCO_3 饱和的二噁烷/ H_2O (2/1) 溶液 (0.5mL) 中的化合物 11 (20mg, 0.05mmol)、1-甲基吡唑-4-硼酸频哪醇酯 (20mg, 0.1mmol) 和催化量的 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 的一混合物于 120°C 加热 30 分钟。在制备型 LCMS 纯化后,得到为 TFA 盐的 11mg 的所需的产物。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ ppm 11.40 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.16 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 0.80 (m, 4H) ESI-MS : m/z 414.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0704] 以相似于化合物 13 的方式,合成并且从化合物 11 和相应的硼酸或酯类中纯化出化合物 14-24。

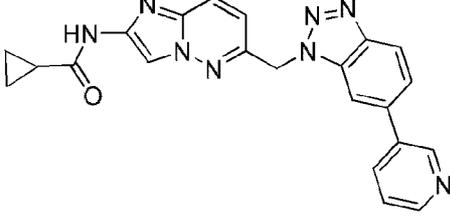
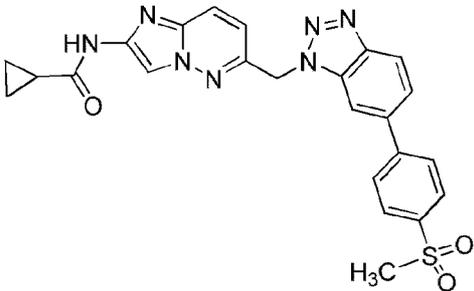
[0705]

化合物	结构	LC/MS	NMR
-----	----	-------	-----

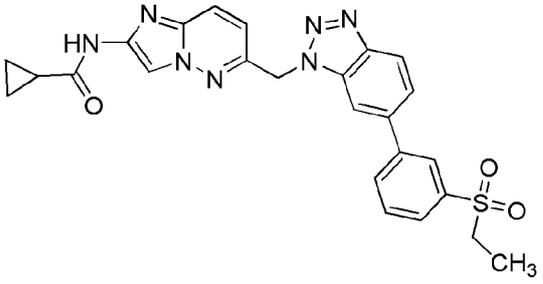
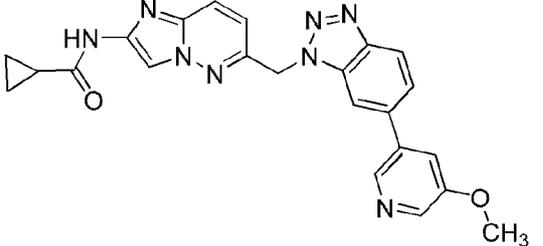
[0706]

化合物	结构	LC/MS	NMR
14	 <p data-bbox="371 734 919 882">N-(6-(((6-(3-氟苯基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	427	¹ H NMR (400MHz ,DMSO-d ₆) δ ppm 11.17 (s, 1 H), 8.40 - 8.28 (m, 1 H), 8.21 - 8.11 (m, 1 H), 7.97 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.86 - 7.78 (m, 1 H), 7.69 - 7.45 (m, 4 H), 7.31 - 7.21 (m, 1 H), 7.16 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 6.30 - 6.17 (m, 2 H), 1.92 (五重峰, J = 6.1 Hz, 1 H), 0.86 - 0.75 (m, 4 H)
15	 <p data-bbox="371 1541 919 1688">N-(6-(((6-苯基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	409	¹ H NMR (400MHz ,DMSO-d ₆) δ ppm 11.18 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.19 - 8.13 (m, 2 H), 7.97 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.81 - 7.73 (m, 3 H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.45 - 7.38 (m, 1 H), 7.16 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 6.28 - 6.19 (m, 2 H), 1.92 (五重峰, J = 6.1 Hz, 1 H), 0.85 - 0.78 (m, 4 H)

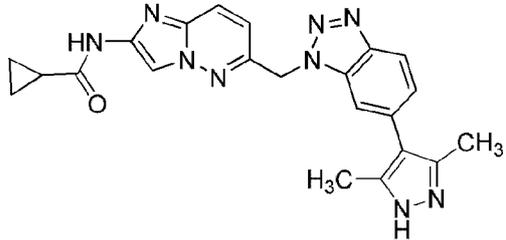
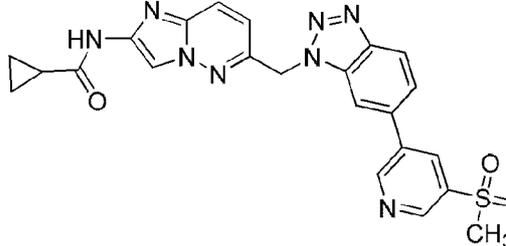
[0707]

化合物	结构	LC/MS	NMR
16	 <p data-bbox="379 504 917 649">N-(6-((6-(吡啶-3-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]喹喏啉-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	410	---
17	 <p data-bbox="379 1108 917 1254">N-(6-((6-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]喹喏啉-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	487	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.18 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.25 - 8.20 (m, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.09 - 8.03 (m, 4 H), 7.98 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1 H), 7.86 - 7.80 (m, 1 H), 7.17 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1 H), 6.27 (s, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 1.98 - 1.85 (m, 1 H), 0.85 - 0.77 (m, 4 H)

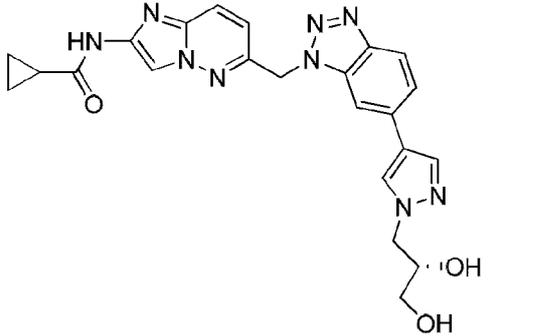
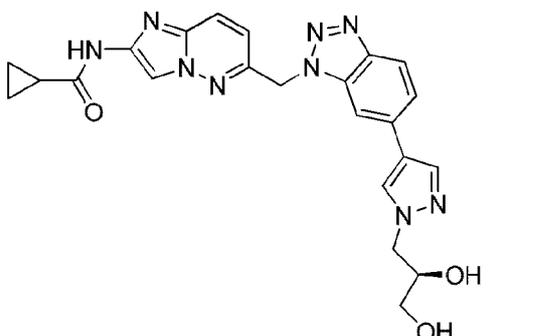
[0708]

化合物	结构	LC/MS	NMR
18	 <p data-bbox="379 683 922 840">N-(6-((6-(3-(乙基磺酰基)苯基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]喹啶-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	501	¹ H NMR (400MHz ,DMSO-d ₆) δ ppm 11.17 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.28 - 8.20 (m, 2 H), 8.13 (s, 2 H), 7.95 (dd, <i>J</i> = 8.7, 14.8 Hz, 3 H), 7.90 - 7.79 (m, 2 H), 7.15 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1 H), 6.28 (s, 2 H), 1.92 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1 H), 1.14 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 4 H), 0.88 - 0.76 (m, 4 H)
19	 <p data-bbox="379 1444 922 1601">N-(6-((6-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]喹啶-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	440	¹ H NMR (400MHz ,DMSO-d ₆) δ ppm 11.18 (s, 1 H), 8.64 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1 H), 8.47 - 8.36 (m, 2 H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.98 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1 H), 7.91 - 7.79 (m, 2 H), 7.17 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1 H), 6.26 (s, 2 H), 3.97 - 3.93 (m, 3 H), 2.02 - 1.86 (m, 1 H), 0.83 - 0.78 (m, 4 H)

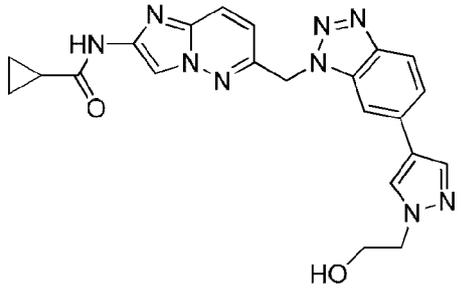
[0709]

化合物	结构	LC/MS	NMR
20	 <p>N-(6-((6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	427	¹ H NMR (400MHz ,DMSO-d ₆) δ ppm 11.20 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.44 - 7.35 (m, 1 H), 7.17 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 6.20 (s, 2 H), 2.26 - 2.16 (m, 6 H), 2.02 - 1.88 (m, 1 H), 0.90 - 0.77 (m, 4 H)
21	 <p>N-(6-((6-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	488	¹ H NMR (400MHz ,DMSO-d ₆) δ ppm 11.17 (s, 1 H), 9.35 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.19 - 9.04 (m, 1 H), 8.70 - 8.65 (m, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.30 - 8.25 (m, 1 H), 8.18 - 8.10 (m, 1 H), 8.00 - 7.91 (m, 2 H), 7.17 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 6.29 (s, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 1.96 - 1.86 (m, 1 H), 0.85 - 0.77 (m, 4 H)

[0710]

化合物	结构	LC/MS	NMR
22	 <p>(S)-N-(6-((6-(1-(2,3-二羟丙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	474	¹ H NMR (400MHz ,DMSO-d ₆) δ ppm 11.18 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (d, 2H), 8.00 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 0.83 (m, 4H).
23	 <p>(R)-N-(6-((6-(1-(2,3-二羟丙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	474	¹ H NMR (400MHz ,DMSO-d ₆) δ ppm 11.18 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (d, 2H), 8.00 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 0.83 (m, 4H).

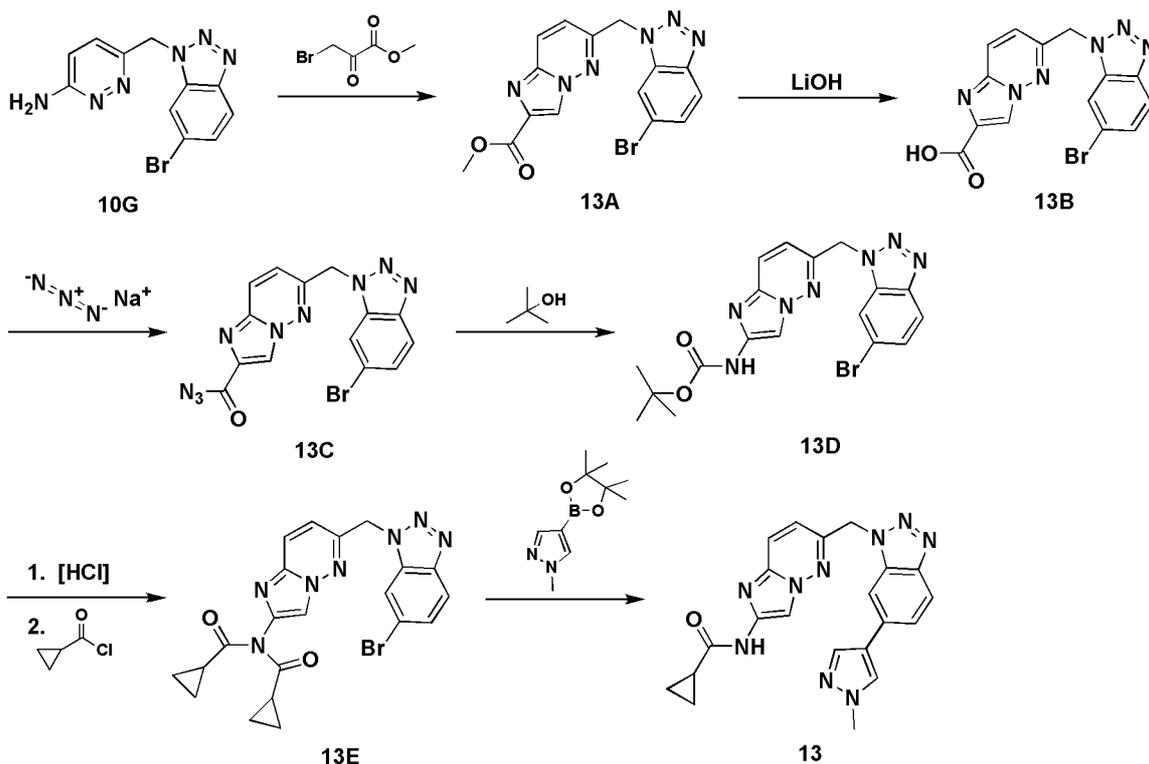
[0711]

化合物	结构	LC/MS	NMR
24 ^a	 <p>HCl</p> <p>N-(6-(((6-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺)盐酸盐</p>	444	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ ppm 11.21 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.77 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 0.83 (m, 4H)

[0712] a 熔点 : > 200°C。

[0713] 化合物 13 : N-(6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

[0714]



[0715] 6-((6-溴-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-羧酸乙酯: 将 6-((6-溴-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-胺 10G (4.8g, 15.73mmol)、3-溴-2-氧代丙酸乙酯 (4.60g, 23.60mmol) 和 NaHCO₃ (4.0g) 在二噁烷中的混合物在 60°C 加热 1 小时。加入额外的 3-溴-2-氧代丙酸乙酯 (1.5g, 7.87mmol, 0.5 当量), 并于 60°C 另外搅拌 1 小时。过滤该反应混合物并以二噁烷润洗。将 4-甲基苯磺酸

(2.71g, 15.73mmol) 加至该滤液中, 并且将该反应物于 75°C 加热 2 小时。经由旋转蒸发器将该反应物蒸发至干燥, 并将所产生的残余物溶解于 EtOAc 中。以饱和的 NaHCO₃ 冲洗该有机相, 随后以 0.1N NaOH (3×150mL) 冲洗。以 MgSO₄ 干燥该溶液, 将其过滤、浓缩至干燥, 并以通过 MPLC (10% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化, 以提供标题化合物 6-((6-溴-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-羧酸乙酯 13A (4.7g, 11.6mmol, 50%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.30 (t, J = 7.07Hz, 3H) 4.30 (q, J = 7.07Hz, 2H) 6.26 (s, 2H) 7.33 (d, J = 9.60Hz, 1H) 7.59 (dd, J = 8.72, 1.64Hz, 1H) 8.08 (d, J = 8.84Hz, 1H) 8.23 (d, J = 9.60Hz, 1H) 8.31 (d, J = 1.26Hz, 1H) 8.77 (s, 1H). MS :m/z 401.2 (M+H)⁺。

[0716] 6-((6-溴-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-羧酸: 将 LiOH (0.597g, 24.92mmol) 加至 6-((6-溴-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-羧酸乙酯 13A (5g, 12.46mmol) 在 10% H₂O/MeOH (200mL) 中的溶液中。于室温下搅拌该反应物 18 小时, 然后将该反应物浓缩, 以移除 MeOH。加入 H₂O (100mL), 并以浓 HCl 将 pH 调整至 4。通过过滤来收集所产生的固体, 以水润洗之后以 EtOAc 润洗, 并且在真空中通过 P₂O₅ 干燥, 以提供标题化合物 6-((6-溴-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-羧酸 13B (3.6g, 9.65mmol, 77%)。以 EtOAc (3×150mL) 萃取该滤液, 并且将该有机物合并, 以 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩至干燥, 以产生额外的 0.6g 产物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.24 (s, 2H) 7.24 (d, J = 9.35Hz, 1H) 7.58 (dd, J = 8.84, 1.77Hz, 1H) 8.04-8.14 (m, 2H) 8.32 (d, J = 1.01Hz, 1H) 8.47 (s, 1H). MS :m/z 373.2 (M+H)⁺。

[0717] 6-((6-溴-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-羧基叠氮: 在 5 分钟内将 PyBOP (6.02g, 11.58mmol) 在室温下分批地加入 6-((6-溴-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-羧酸 13B (3.6g, 9.65mmol)、N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺 (7.48g, 57.9mmol) 和叠氮化钠 (6.27g, 96mmol) 在无水的 DMF (60mL) 中的搅拌溶液中。将该反应物另外搅拌 30 分钟, 然后倒入 EtOAc/H₂O (100/300mL) 混合物中并充分振荡。过滤所产生的沉淀物, 以 H₂O 随后以 EtOAc 润洗, 并且通过 P₂O₅ 在真空中干燥 18 小时, 以提供标题化合物 6-((6-溴-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-羧基叠氮 13C (2.1g, 5.28mmol, 55%)。以 5% 柠檬酸 (2×100mL)、NaHCO₃ 洗涤该 EtOAc 溶液, 以 MgSO₄ 干燥, 过滤并且浓缩至干燥, 以产生额外的粗产物 (1.6g 的 80% 纯材料)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.28 (s, 2H) 7.37 (d, J = 9.60Hz, 1H) 7.59 (dd, J = 8.84, 1.77Hz, 1H) 8.09 (d, J = 8.84Hz, 1H) 8.26 (d, J = 10.10Hz, 1H) 8.32 (d, J = 1.26Hz, 1H) 8.92 (s, 1H). MS :m/z 398.2 (M+H)⁺。

[0718] 6-((6-溴-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基氨基甲酸叔丁酯: 将 6-((6-溴-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-羧基叠氮 13C (1g, 2.51mmol) 在 2-甲基丙-2-醇 (50mL, 753mmol) 中的悬浮液于微波中以 100°C 加热 3 小时。重复该反应一次。合并反应, 并经由旋转蒸发器移除该溶剂。将所产生的残余物悬浮于 EtOAc/H₂O 中, 并以超音波振荡。通过过滤来收集所产生的固体, 将该固体以 H₂O 接着以 EtOAc 润洗, 并且通过 P₂O₅ 于真空中干燥, 以提供标题化合物 6-((6-溴-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基氨基甲酸叔丁酯 13D (1.7g, 3.83mmol, 77%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.47 (s, 9H) 6.18 (s, 2H) 7.13 (d, J = 9.35Hz, 1H) 7.58 (dd, J = 8.72, 1.64Hz, 1H) 7.94 (d, J = 9.85Hz,

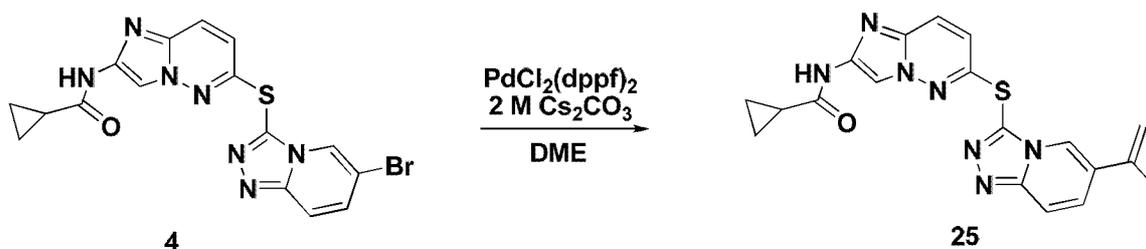
2H) 8.07(d, J = 8.84Hz, 1H) 8.31(d, J = 1.77Hz, 1H) 10.24(br, 1H). MS :m/z 444.2(M+H)⁺.

[0719] N-(6-((6-溴-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)-N-(环丙烷羰基)环丙烷甲酰胺:将6-((6-溴-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基氨基甲酸叔丁酯 13D(1.7g, 3.83mmol) 在 4N HCl/二噁烷(30mL) 中的混合物于室温中搅拌 2 小时。经由旋转蒸发器移除该溶剂,所产生的残余物在真空中干燥 18 小时,以产出为 HCl 盐类的 6-((6-溴-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-胺。该材料未经进一步纯化而使用。将 N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺(2.70g, 20.92mmol) 于 0℃ 加入 6-((6-溴-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-胺盐酸盐(1.8g, 5.23mmol) 在 CH₂Cl₂ 中的溶液中,接着加入环丙烷甲酰氯(1.640g, 15.69mmol)。该反应物在室温搅拌 2 小时。然后以 5% 柠檬酸溶液、接着以饱和 NaHCO₃ 洗涤该反应物, MgSO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩至干燥。通过 MPLC(5% MeOH/CH₂Cl₂) 来纯化所产生的残余物, 以提供标题化合物 N-(6-((6-溴-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)-N-(环丙烷羰基)环丙烷甲酰胺 13E(2.0g, 4.1mmol, 80%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.75-0.86(m, 8H) 1.93(m, 2H) 6.19(s, 2H) 7.16(d, J = 9.35Hz, 1H) 7.51-7.64(m, 1H) 7.99(d, J = 9.35Hz, 1H) 8.01-8.10(m, 1H) 8.13(s, 1H) 8.31(d, J = 1.77Hz, 1H). MS :m/z 480.2(M+H)⁺.

[0720] N-(6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺:将 N-(6-((6-溴-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)-N-(环丙烷羰基)环丙烷甲酰胺 13E(0.7g, 1.457mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)-1H-吡唑(0.303g, 1.457mmol) 和 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(0.06g, 0.075mmol) 在 Na₂CO₃(2N, 6mL)/二噁烷(12mL) 中的混合物于微波中以 110℃ 加热 45 分钟。过滤该反应物并以 EtOAc 润洗。重复此反应 2 次。合并有机溶液, 并以 5% 柠檬酸溶液、接着以 NaHCO₃ 洗涤该有机溶液, 以 MgSO₄ 干燥, 过滤。将 MeOH 加至该 EtOAc 溶液中以产生 5% MeOH(v/v), 所产生的溶液经由短二氧化硅柱过滤, 并以 5% MeOH/EtOAc 彻底地润洗。将活性炭(1g) 加入洗脱液, 并于室温中搅拌 1 小时。经由硅藻土过滤该溶液, 并经由旋转蒸发器浓缩至干燥。将所产生的材料悬浮于 EtOAc(50mL) 中并以超音波振荡。通过过滤来收集所产生的固体, 并且以 EtOAc 润洗, 以提供标题化合物 N-(6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺 13(820mg, 1.98mmol, 45%)。浓缩该滤液, 并将其重构于 10% MeOH/EtOAc 中, 将之装载至一短二氧化硅柱上, 并以 10% MeOH/EA 冲提, 以产生额外的产物(190mg)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.76-0.86(m, 4H) 1.88-1.97(m, 1H) 3.88(s, 3H) 6.15(s, 2H) 7.12(d, J = 9.35Hz, 1H) 7.66(dd, J = 8.72, 1.39Hz, 1H) 7.93-8.01(m, 2H) 8.04(d, J = 8.84Hz, 1H) 8.10(s, 1H) 8.17(s, 1H) 8.26(s, 1H) 11.18(s, 1H). MS :m/z 414.2(M+H)⁺. MP 250.2-251.6℃.

[0721] 化合物 25 :N-(6-(6-(丙-1-烯-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

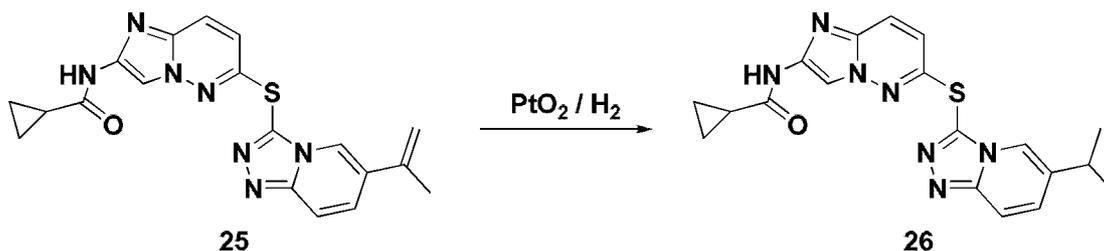
[0722]



[0723] 将化合物 4 (50mg, 0.10mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂硼戊烷 (71mg, 0.43mmol)、 Cs_2CO_3 (3M; 0.11mL, 0.30mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (4.0mg, 0.0005mmol) 在 DME (1.0mL) 中的混合物在微波中以 100℃ 加热 1 小时。然后经由旋转蒸发器将该反应混合物浓缩至干燥。将所产生的粗材料重构于 DMSO (1.0mL) 中, 并经由制备型质量驱动 LCMS (preparative mass trigger LCMS) 使用 25-50% ACN : 0.05% TFA (水溶液) 的梯度洗脱液纯化。合并所收集到的级分, 并经由旋转蒸发器移除 ACN。冻干所产生的混合物以提供该标题化合物的 TFA 盐。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.17 (s, 1H) 8.31 (s, 1H) 8.14 (s, 1H) 7.95 (s, 1H) 7.91 (d, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H) 7.64 (dd, $J = 9.4$ 和 1.6Hz , 1H) 7.05 (d, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H) 5.67 (s, 1H) 5.29 (s, 1H) 2.08 (m, 3H) 1.89 (m, 1H) 1.06 (m, 2H) 0.90 (m, 2H) ESI-MS : m/z 391.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0724] 化合物 26 : N-(6-(6-异丙基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

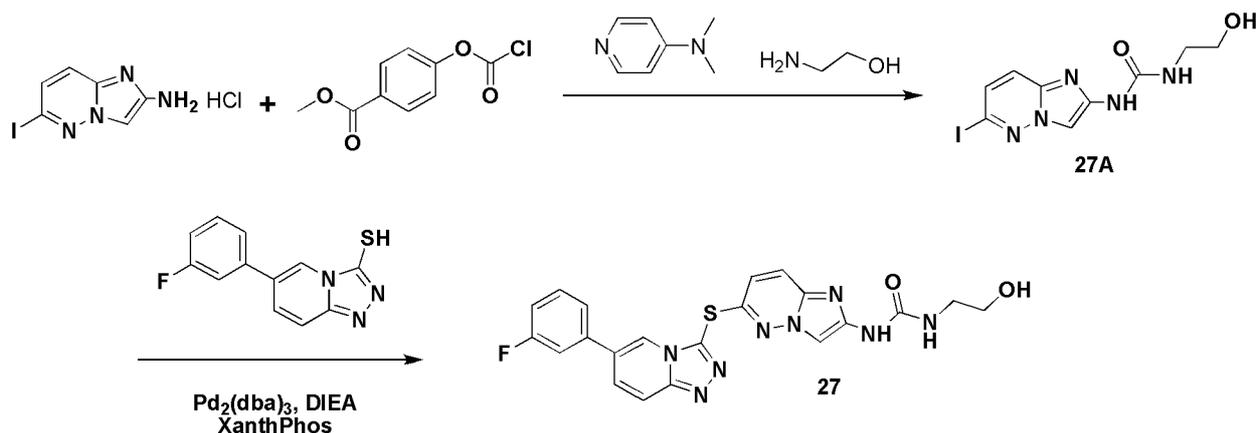
[0725]



[0726] 将氧化铂 (IV) (4.35mg, 0.019mmol) 加至 N-(6-(6-(丙-1-烯-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺 (150mg, 0.383mmol) 在乙醇 (20mL) 中的溶液中。在 10psi 的 H_2 下于 25℃ 搅拌该反应物 24 小时。然后经由硅藻土过滤该反应混合物, 并且经由旋转蒸发器浓缩该滤液至干燥。将所产生的粗材料重构于 DMSO (1.0mL) 中, 并经由制备型质量驱动 LCMS 使用 25-50% ACN : 0.05% TFA (水溶液) 的梯度洗脱液纯化。合并所收集到的级分, 并经由旋转蒸发器移除该 ACN。冻干所产生的混合物, 以提供为黄色固体的标题化合物的 TFA 盐 (6.0mg, 0.015mmol, 3.98% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.71-0.87 (m, 4H) 1.19 (d, $J = 6.82\text{Hz}$, 6H) 1.79-1.98 (m, 1H) 3.02 (dt, $J = 13.71, 6.92\text{Hz}$, 1H) 7.03 (d, $J = 9.35\text{Hz}$, 1H) 7.62 (dd, $J = 9.47, 1.64\text{Hz}$, 1H) 7.90-7.97 (m, 3H) 8.26 (s, 1H) 11.17 (s, 1H)。ESI-MS : m/z 394.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0727] 化合物 27 : 1-(6-(6-(3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)-3-(2-羟乙基)脲

[0728]

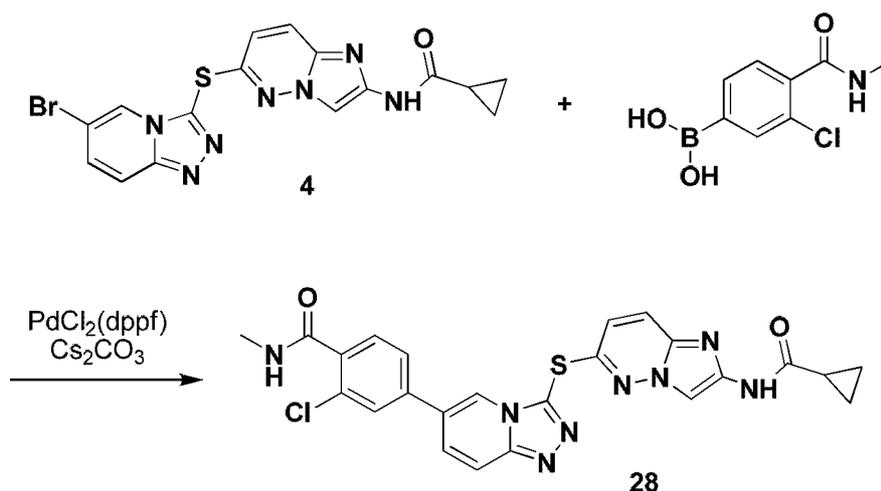


[0729] 1-(2-羟乙基)-3-(6-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)脲:在25℃将4-(氯羰氧基)苯甲酸甲酯(199mg,0.927mmol)加至6-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-胺盐酸盐(250mg,0.843mmol)和DMAP(227mg,1.855mmol)在DCM(体积:5.0mL)中的溶液中。于25℃下搅拌该反应1小时,以提供已过滤的深绿色的非均相混合物。将该固体重新悬浮于DCM(体积:5.0mL)中,在室温下以乙醇胺(2M在MeOH中,0.843mL,1.686mmol)处理,然后另外搅拌1小时。然后经由旋转蒸发器而将该反应蒸发至干燥,并将所产生的残余物悬浮于EtOAc(体积:10.0mL)中。过滤该混合物,并于高度真空下干燥所产生的黑色固体,并且不经进一步纯化而使用。

[0730] 1-(6-(6-(3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)-3-(2-羟乙基)脲:将1-(2-羟乙基)-3-(6-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)脲(125mg,0.360mmol)、6-(3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-硫醇(88mg,0.360mmol)、Pd₂(dba)₃(19.79mg,0.022mmol)、XANTPHOS(25.00mg,0.043mmol)和DIEA(0.126mL,0.720mmol)在DME(体积:2.0mL)中的混合物在微波中于120℃以高吸收度加热30分钟。然后经由旋转蒸发器将该反应混合物浓缩至干燥。将所产生的粗材料重构于DMSO(体积:1.0mL)中,并经由制备型质量驱动LCMS使用20-45%ACN:0.05%TFA(水溶液)的梯度洗脱液纯化。结合所收集的级分,并经由旋转蒸发器移除ACN。冻干所产生的混合物,并将其重构于水:ACN(1:10,5.0mL)中。加入2滴[HCl]并且冻干所产生的溶液,以提供为棕色固体的标题化合物的HCl盐(20mg,0.043mmol,11.96%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 3.14(q,J=5.47Hz,2H),3.41(m,2H),6.61(br.s.,1H)6.97-7.07(m,2H)7.21-7.32(m,1H)7.53(td,J=7.96,6.06Hz,1H)7.62(d,J=8.34Hz,1H)7.65-7.72(m,1H)7.83(d,J=9.35Hz,1H)7.99(dd,J=9.60,1.77Hz,1H)8.11(dd,J=9.60,1.01Hz,1H)8.69-8.93(m,1H)9.17(s,1H)。ESI-MS:m/z465.3(M+H)。

[0731] 化合物28:2-氯-4-(3-(2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-N-甲基苯甲酰胺

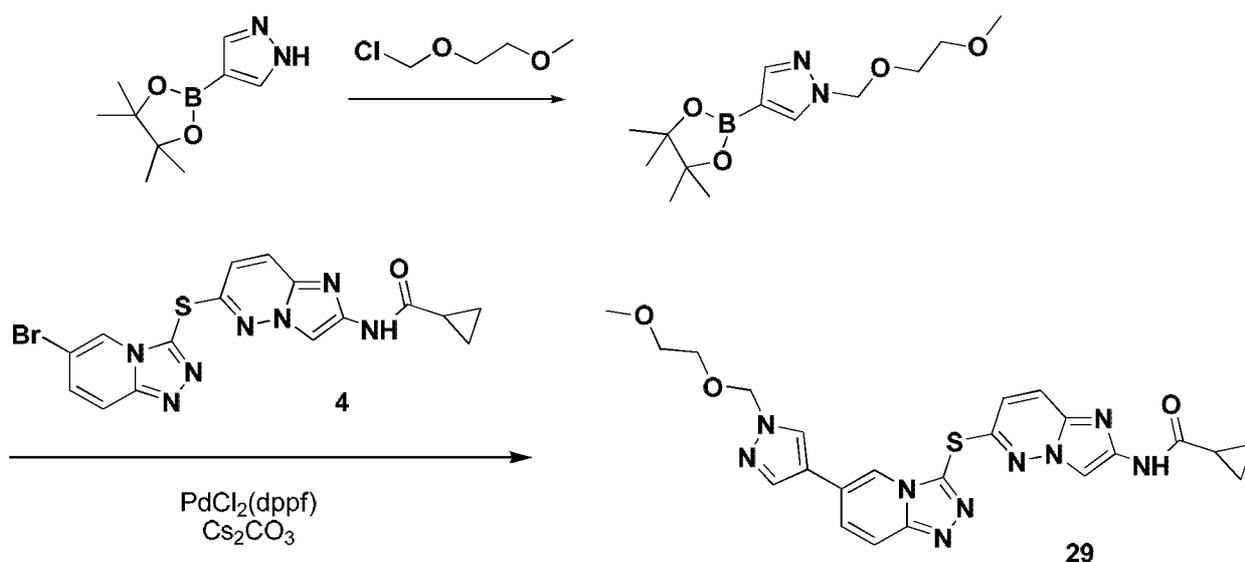
[0732]



[0733] 将N-(6-(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺(150mg, 0.349mmol)、3-氯-4-(甲基氨基甲酰基)苯基硼酸(112mg, 0.523mmol)、PdCl₂(dppf)(12.75mg, 0.017mmol)和碳酸铯(0.349mL, 1.046mmol)在DME(体积:1.0mL)中的混合物在微波中于100℃以高吸收度加热1小时。然后经由旋转蒸发器将该反应混合物浓缩至干燥。将所产生的粗材料重构于DMSO(体积:1.0mL)中,并经由制备型质量驱动LCMS使用20-45%ACN:0.05%TFA(水溶液)的梯度洗脱液纯化。合并所收集的级分,并经由旋转蒸发器移除ACN。冻干所产生的混合物,以提供为淡黄色固体的标题化合物的TFA盐(6.0mg, 0.012mmol, 3.32%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.69-0.85(m, 4H) 1.81-1.96(m, 1H) 2.75(d, J = 4.55Hz, 3H) 7.07(d, J = 9.60Hz, 1H) 7.51(d, J = 8.08Hz, 1H) 7.79(dd, J = 7.83, 1.77Hz, 1H) 7.87-7.97(m, 3H) 8.00(dd, J = 9.60, 1.77Hz, 1H) 8.11(dd, J = 9.60, 1.01Hz, 1H) 8.39(d, J = 4.80Hz, 1H) 8.86(d, J = 1.52Hz, 1H) 11.15(s, 1H). ESI-MS :m/z 419.2(M+H)⁺。

[0734] 化合物29:N-(6-(6-(1-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

[0735]

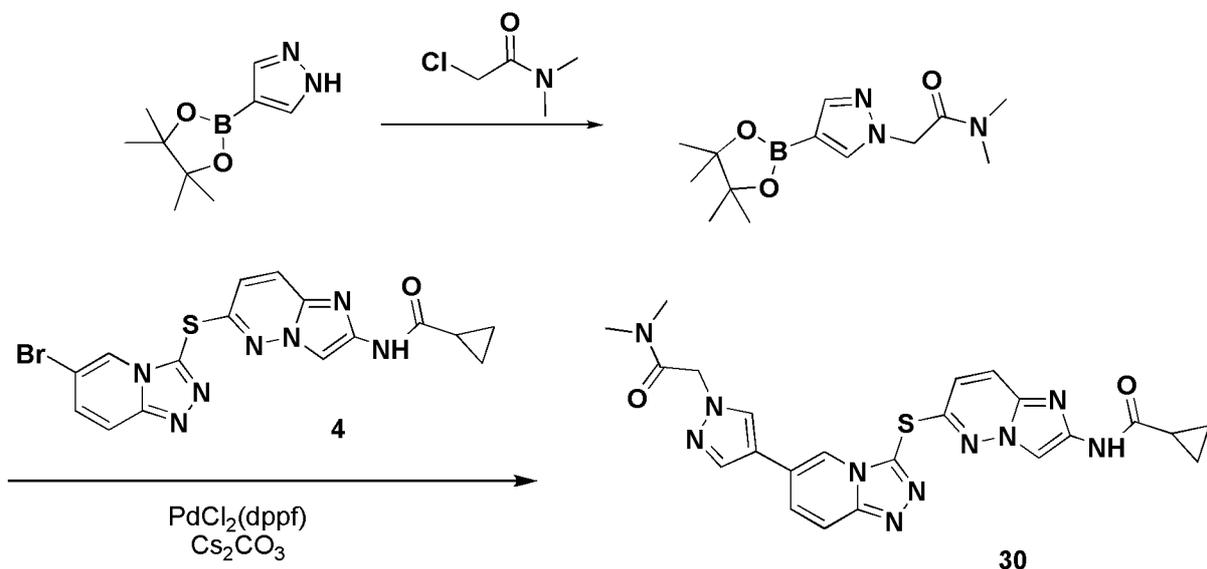


[0736] 将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)-1H-吡唑(0.8g, 4.1mmol)、碳酸铯(2.0g, 6.2mmol)和1-(氯甲氧基)-2-甲氧基乙烷(0.59mL, 5.2mmol)在

DMF(14mL) 中的溶液在微波中于 90℃ 加热 1 小时。在初始的加热后,加入额外的 1-(氯甲氧基)-2-甲氧基乙烷 (0.59mL) 和碳酸铯 (2g)。另外重复加热 1 小时。然后将该粗反应混合物以水 (250mL) 稀释,并且以乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。通过硅胶柱使用 DCM/EtOAc/MeOH(8/1.5/0.5) 作为洗脱液纯化该标题化合物,以产生为浅黄色油状物的 1-(2-甲氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)-1H-吡唑 (1.6g)。ESI-MS :m/z 283.2(M+H)⁺。

[0737] 将 N-(6-(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺 (100mg, 0.232mmol)、1-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)-1H-吡唑 (328mg, 1.162mmol)、PdCl₂(dppf) (8.50mg, 0.012mmol) 和碳酸铯 (0.232mL, 0.697mmol) 在二噁烷 (体积:1.0mL) 中的混合物在微波中于 100℃ 以高吸收度加热 1 小时。然后经由旋转蒸发器将该反应混合物浓缩至干燥。将所产生的粗材料重构于 DMSO (体积:1.0mL) 中,并经由制备型质量驱动 LCMS 使用 15-40% ACN : 0.05% TFA (水溶液) 的梯度洗脱液纯化。合并所收集的级分,并经由旋转蒸发器移除 ACN。冻干所产生的混合物,以提供为淡黄色固体的标题化合物的 TFA 盐 (8.0mg, 0.016mmol, 6.81% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.72-0.78 (m, 4H) 1.90 (m, 1H) 3.20 (m, 3H) 3.38-3.42 (m, 2H) 3.54-3.58 (m, 2H) 5.45 (m, 2H) 7.00 (m, 1H) 7.67 (m, 1H) 7.91-7.96 (m, 3H) 8.04 (m, 1H) 8.59 (m, 1H), 8.76 (m, 1H) 11.16 (s, 1H)。ESI-MS :m/z 506.3(M+H)⁺。

[0738] 化合物 30 :N-(6-(6-(1-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺
[0739]

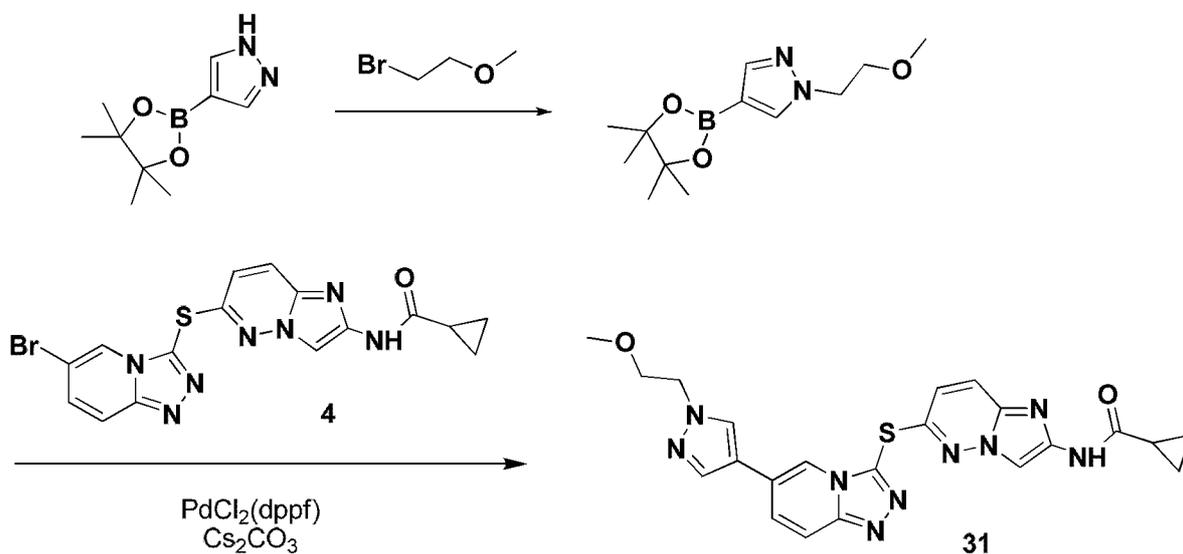


[0740] 将 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)-1H-吡唑 (0.8g, 4.1mmol)、碳酸铯 (2.0g, 6.2mmol) 和 2-氯-N,N-二甲基乙酰胺 (0.47mL, 4.5mmol) 在 DMF (14mL) 中的溶液在微波中于 90℃ 加热 1 小时。然后将该粗反应混合物以水 (300mL) 稀释,并且以乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。通过硅胶柱纯化使用 DCM/EtOAc/MeOH(8/1.5/0.5) 作为洗脱液产物,以产生为浅黄色状物油的 N,N-二甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺 (1.3g)。ESI-MS :m/z 280.3(M+H)⁺。

[0741] 将 N-(6-(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺 (100mg, 0.232mmol)、N,N-二甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺 (324mg, 1.162mmol)、PdCl₂(dppf) (8.50mg, 0.012mmol) 和碳酸铯 (0.232mL, 0.697mmol) 在二噁烷 (体积:1.0mL) 中的混合物在微波中于 100℃ 以高吸收度加热 1 小时。然后经由旋转蒸发器将该反应混合物浓缩至干燥。将所产生的粗材料重构于 DMSO (体积:1.0mL) 中, 并经由制备型质量驱动 LCMS 使用 15-40% ACN : 0.05% TFA (水溶液) 的梯度洗脱液纯化。合并所收集的级分, 并经由旋转蒸发器移除 ACN。冻干所产生的混合物, 以提供为黄色固体的标题化合物的 TFA 盐 (4.8mg, 9.55 μmol, 4.11% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.79 (d, J = 6.06Hz, 4H) 1.90 (d, J = 6.57Hz, 1H) 2.84 (s, 3H) 3.03 (s, 3H) 5.12 (s, 2H) 7.00 (d, J = 9.35Hz, 1H) 7.87-7.97 (m, 3H) 8.01-8.08 (m, 2H) 8.31 (s, 1H) 8.71 (s, 1H) 11.16 (s, 1H)。ESI-MS :m/z 503.3 (M+H)⁺。

[0742] 化合物 31 :N-(6-(6-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

[0743]



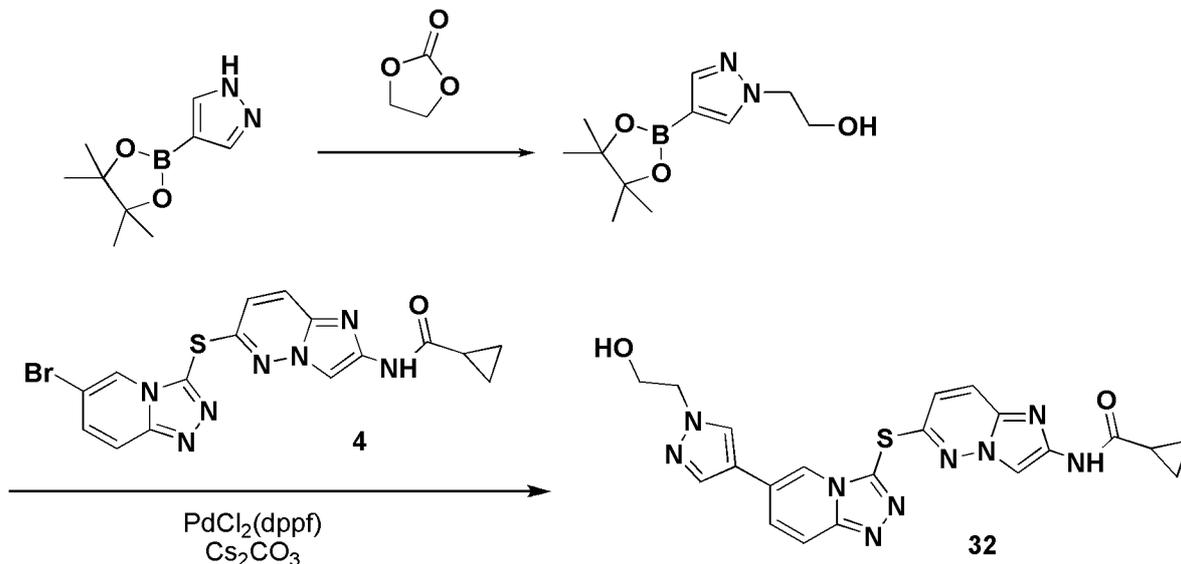
[0744] 将 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)-1H-吡唑 (0.8g, 4.1mmol)、碳酸铯 (2.0g, 6.2mmol) 和 1-溴-2-甲氧基乙烷 (0.41mL, 4.3mmol) 在 DMF (14mL) 中的溶液在微波中于 90℃ 加热 1 小时。在初始的加热后, 加入额外的 1-溴-2-甲氧基乙烷 (0.41mL) 至该反应中。另外重复加热 1 小时。然后将该粗反应混合物以水 (250mL) 稀释, 并且以乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。通过硅胶柱使用 DCM/EtOAc/MeOH (8/1.5/0.5) 作为洗脱液纯化产物, 以产生为浅黄色油状物的 1-(2-甲氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)-1H-吡唑 (1.2g)。ESI-MS :m/z 253.2 (M+H)⁺。

[0745] 将 N-(6-(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺 (100mg, 0.232mmol)、1-(2-甲氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)-1H-吡唑 (410mg, 1.627mmol)、PdCl₂(dppf) (8.50mg, 0.012mmol) 和碳酸铯 (0.232mL, 0.697mmol) 在二噁烷 (体积:1.0mL) 中的混合物在微波中于 100℃ 以高吸收度加热 1 小时。然后经由旋转蒸发器将该反应混合物浓缩至干燥。将所产生的粗材料重构于 DMSO (体积:1.0mL) 中, 并经由制备型质量驱动 LCMS 使用 15-40% ACN : 0.05% TFA (水溶液) 的梯度洗脱液纯化。合并所收集的级分, 并经由旋转蒸发

器移除 ACN。冻干所产生的混合物,以提供为黄色固体的标题化合物的 TFA 盐 (6.0mg, 0.013mmol, 5.43 % 产率)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.69-0.86 (m, 4H) 1.90 (m, 1H) 3.20 (m, 3H) 3.63-3.70 (m, 2H) 4.22-4.27 (m, 2H) 7.00 (m, 1H) 7.57 (m, 1H) 7.86-7.95 (m, 3H) 8.04 (m, 1H) 8.08 (m, 1H) 8.37 (m, 1H), 11.16 (s, 1H). ESI-MS :m/z 476.3 (M+H) $^+$ 。

[0746] 化合物 32 :N-(6-(6-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

[0747]

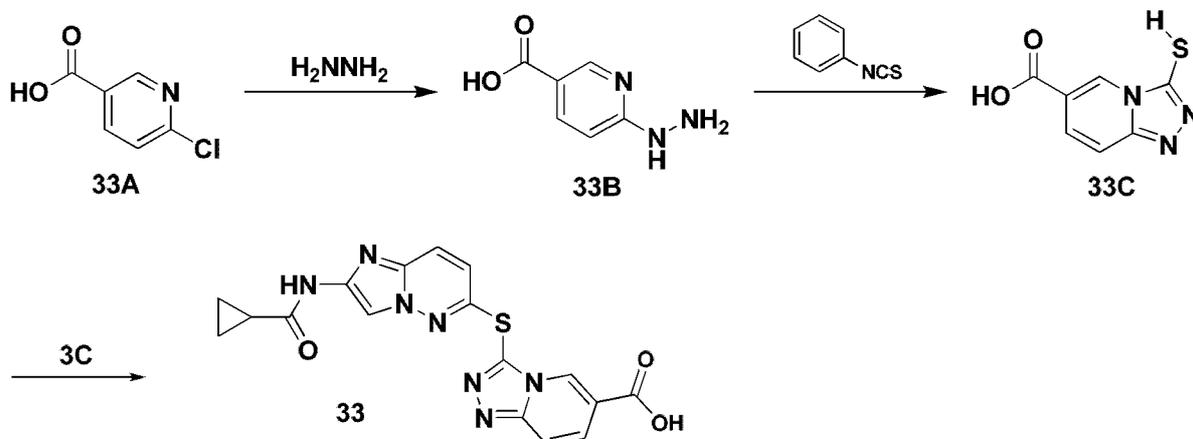


[0748] 根据在 PCT 公开号 2008/44022 中的程序来合成 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇,该专利的全部内容在此通过引用并入。具体来说,将 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)-1H-吡唑 (5.0g, 25.8mmol)、1,3-二氧戊环-2-酮 (2.5g, 28.3mmol) 和氢氧化钠 (颗粒, 1.0g, 25.8mmol) 溶解于 DMF (206mL) 中。将该反应混合物加热至回流 2 小时。在反应冷却至室温后加入活性炭,并搅拌该反应物 1 小时,然后经由硅藻土过滤。然后以 DMF (120mL) 润洗滤饼,并且浓缩该滤液以提供为黄色油状的 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇 (6g)。所产生的材料不经进一步纯化而使用。ESI-MS :m/z 239.3 (M+H) $^+$ 。

[0749] 将 N-(6-(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺 (500mg, 1.2mmol)、2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇 (1.4g, 5.8mmol)、碳酸铯 (1.14mL, 3M 溶液) 和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]-二氯化钯 (II) (85mg, 0.12mmol) 在 DME (5mL) 中的混合物在微波中于 100℃ 加热 30 分钟。然后经由旋转蒸发器将该反应混合物浓缩至干燥。将所产生的粗材料重构于 DMSO (体积: 1.0mL) 中,并经由制备型质量驱动 LCMS 使用 10-35% ACN : 0.05% TFA (水溶液) 的梯度洗脱液纯化。合并所收集的级分,并经由旋转蒸发器移除 ACN。冻干所产生的混合物,并将其重构于水: ACN (1 : 10, 5.0mL) 中。加入 2 滴浓 HCl,并将所产生的溶液冻干,以提供标题化合物的 HCl 盐。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.16 (s, 1H) 8.69 (s, 1H) 8.38 (s, 1H) 8.04-8.08 (m, 1H) 8.02 (d, J = 1.01Hz, 1H) 7.91-7.95 (m, 1H) 7.88-7.91 (m, 2H) 6.99-7.05 (m, 1H) 4.10-4.16 (m, 2H) 3.73 (t, J = 5.56Hz, 2H) 1.90 (五重峰, J = 6.19Hz, 1H) 0.74-0.84 (m, 4H) ESI-MS :m/z 462.3 (M+H) $^+$. MP 182-184℃。

[0750] 化合物 33 :3-(2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧酸

[0751]

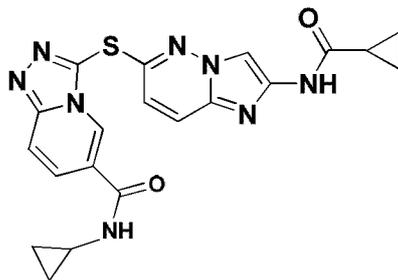


[0752] 3-巯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧酸:将 MeOH(10mL) 中的 6-氯烟酸(1.6g) 以 NH_2NH_2 (2g) 于 140°C 处理 2 小时。冷却至 -20°C 之后,过滤该固体以产生 560mg 的化合物 33B。将化合物 33B 以在 1,2-二氯苯(5mL) 中的异硫氰基苯(141mg) 于 100°C 处理 10 分钟,然后于 180°C 处理 1 小时。通过 LCMS 纯化该产物,以产生 3-巯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧酸(450mg)。ESI-MS :m/z 196.1(M+H)⁺。

[0753] 3-(2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧酸:按照化合物 4 的合成中所描述的程序从 3-巯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧酸制备出化合物 33。¹H NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ 10 : 1) δ ppm 9.03(bs, 1H), 8.01(d, J = 9.1Hz, 1H), 7.87(d, J = 9.6Hz, 1H), 7.68(d, J = 9.4Hz, 1H), 7.36(m, 1H), 7.09(d, J = 9.3Hz, 1H), 2.84(m, 1H), 1.72(m, 1H), 0.97(m, 2H), 0.84(m, 2H) ESI-MS :m/z 396.1(M+H)⁺。

[0754] 化合物 34 :3-(2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基硫代)-N-环丙基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-甲酰胺

[0755]

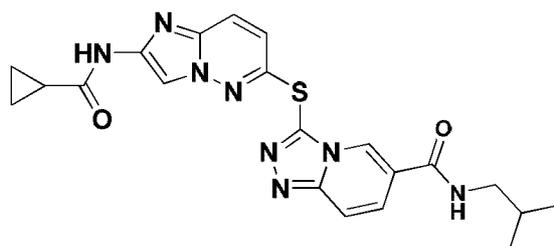


[0756] 将 HATU(20mg) 加至化合物 33(10mg)、环丙胺(30mg) 和 DIEPA(100uL) 于 DMF(1mL) 中的溶液中。于室温下搅拌该混合物 0.5 小时,和于 60°C 搅拌 5 小时。通过制备型 LCMS 分离标题化合物。¹H NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ 10 : 1) δ ppm 8.95(bs, 1H), 8.06(dd, J = 9.4, 1.6Hz, 1H), 7.98(dd, J = 9.6, 1.0Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 7.87(d, J = 9.4Hz, 1H), 7.29(d, J = 9.3Hz, 1H), 1.77(m, 1H), 1.04(m, 1H), 0.95(m, 2H), 0.89(m, 2H), 0.80(m, 2H), 0.63(m, 2H)。ESI-MS :m/z 435.1(M+H)⁺。

[0757] 化合物 35 :3-(2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基硫代)-N-异丁

基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-甲酰胺

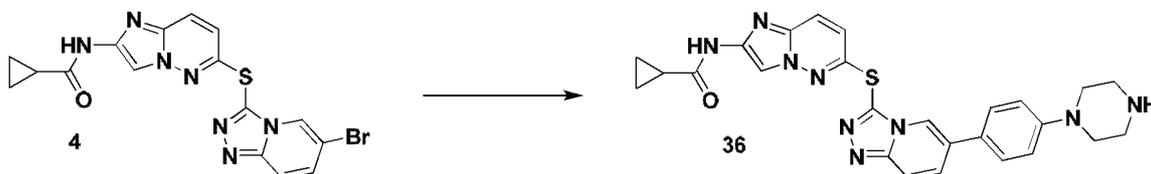
[0758]



[0759] 按照化合物 34 的合成中所描述的程序从 2-甲基丙烷-1-胺制备出化合物 35。
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.88 (bs, 1H), 8.72 (bs, 1H), 7.95-7.88 (m, 3H), 7.15 (bs, 1H), 3.08 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.3-1.15 (m, 3H), 0.85 (m, 2H), 0.82 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H)
 ESI-MS :m/z 451.1 (M+H)⁺。

[0760] 化合物 36 :N-(6-(6-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

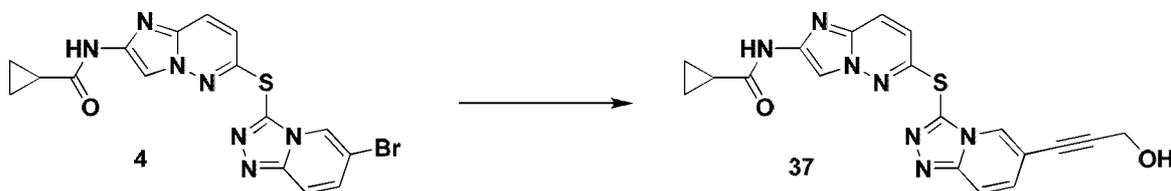
[0761]



[0762] 按照描述与化合物 5 合成有关的类似方法从 N-(6-(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺和 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯来制备化合物 36。以 4M HCl-二噁烷于 80°C 处理该粗产物 1 小时。通过 LCMS 纯化该混合物以产生为 TFA 盐的标题化合物。
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.61 (bs, 1H), 7.92-8.0 (m, 2H), 7.8 (bs, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.57, (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H), 7.21 (bs, 1H), 7.08, (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 3.47 (m, 4H), 3.36 (m, 4H), 1.82 (m, 1H), 1.3-1.15 (m, 2H), 0.85 (m, 2H). ESI-MS :m/z 512.2 (M+H)⁺。

[0763] 化合物 37 :N-(6-(6-(3-羟基丙-1-炔基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

[0764]

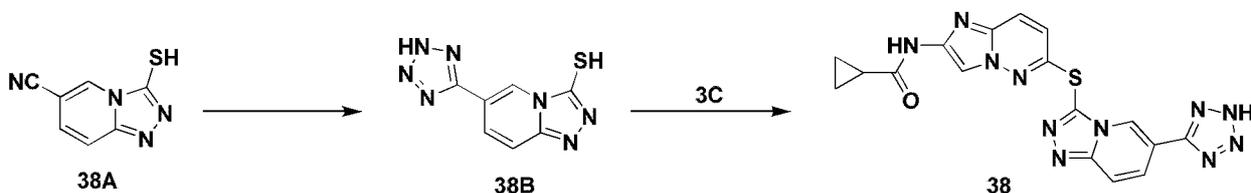


[0765] 在 N_2 下,将 N-(6-(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺 (43mg)、丙-2-炔-1-醇 (10mg)、 Ph_3P (1.1mg) 和四(三苯膦基)钯 (0) (即, $\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_4$) (4mg) 在 THF (1.5mL) 中的混合物于室温中搅拌 10 分钟,然后加入 CuI (1mg)。于 60°C 过夜加热该混合物。通过 LCMS 纯化该混合物产生为 TFA 盐的标题化合物。
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ ppm 11.16 (s, 1H), 8.67 (t, $J = 1.0\text{Hz}$, 1H), 8.00 (dd, $J = 9.4$ 和 1.0Hz , 1H), 7.93 (dd, $J = 9.3$ 和 0.7Hz , 1H), 7.91 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 9.4$ 和 1.5Hz , 1H), 7.12 (d, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.24 (m, 2H), 0.80 (m, 2H). ESI-MS :m/z

406.2 (M+H)⁺。

[0766] 化合物 38 :N-(6-(6-(2H-四唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

[0767]

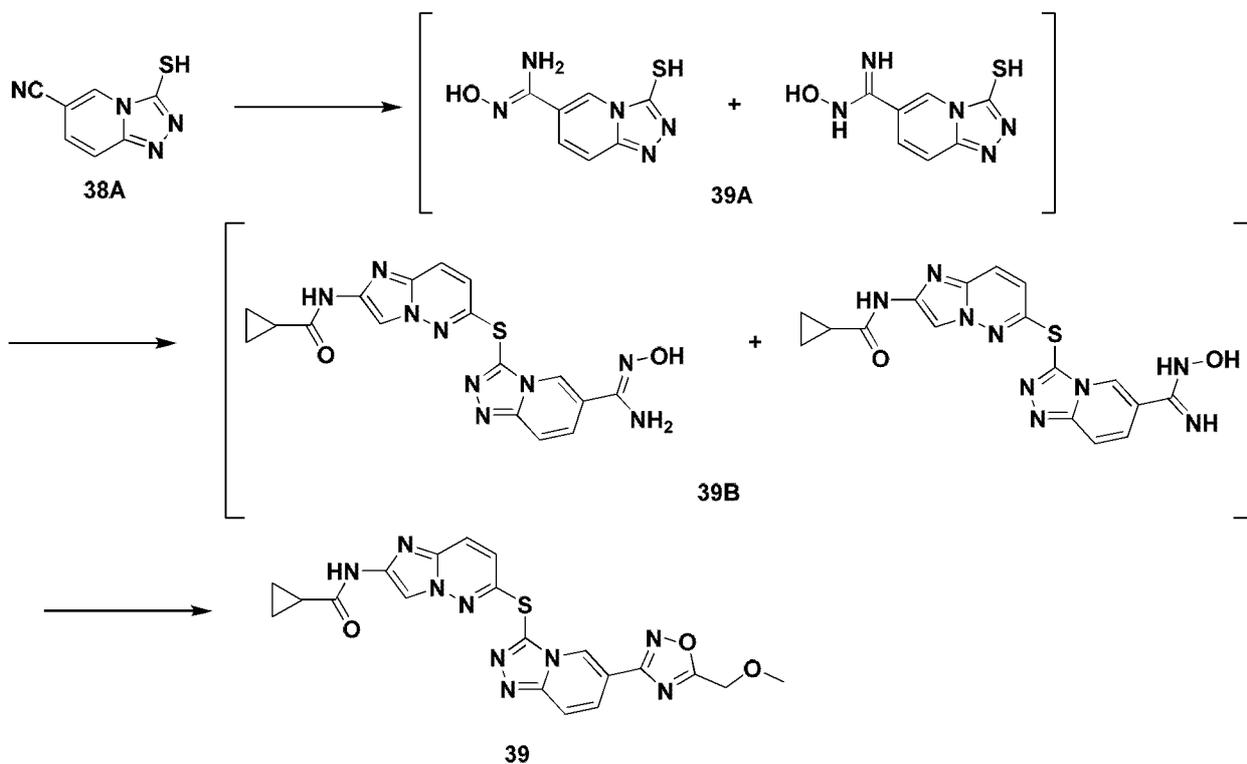


[0768] 6-(2H-四唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-硫醇 :将 3-巯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-腈 (360mg, 2mmol)、NaN₃ 和 NH₄Cl 在 DMF (10mL) 中的混合物在微波环境下以 140℃ 加热 10 小时。通过 LCMS 纯化该产物以产生为化合物 38B (320mg)。ESI-MS : m/z 220.1 (M+H)⁺。

[0769] 3-(2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基硫代)-N-异丁基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-甲酰胺 :按照化合物 4 的合成中所描述的程序从化合物 38B 制备化合物 38。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ ppm 11.16 (s, 1H), 9.14 (t, J = 1.5Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 9.6 和 1.0Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 9.6 和 0.7Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.94 (d, J = 9.4Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.6Hz, 1H), 1.90 (m, 1H), 0.78 (bd, J = 5.8Hz, 2H)。ESI-MS : m/z 419.1 (M+H)⁺。

[0770] 化合物 39 :N-(6-(6-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

[0771]



[0772] (Z)-N-羟基-3-巯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-脒 :将 3-巯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-腈 (390mg, 2mmol) 和羟胺 (50%重量百分比于水中, 420mg) 在 EtOH (4mL) 中的混合物在微波环境下以 120℃ 加热 10 小时。通过 LCMS 纯化该产物以产生

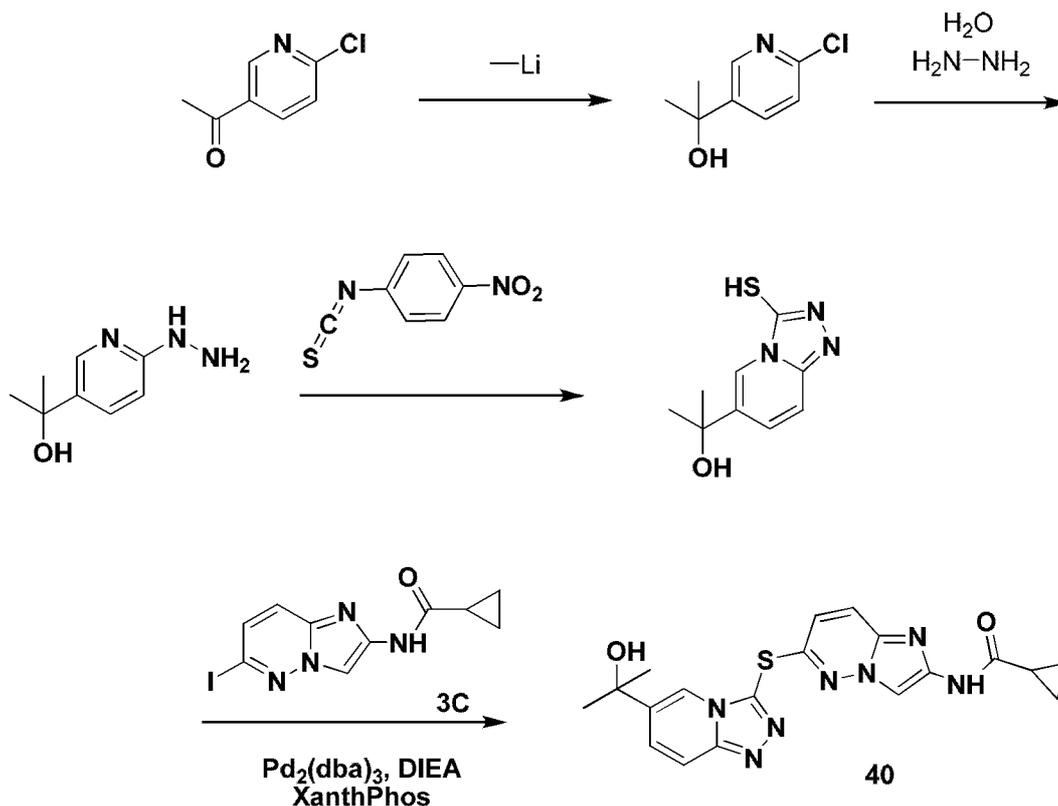
化合物 39A 及其互变异构体 (128mg)。ESI-MS :m/z 210.0 (M+H)⁺。

[0773] (Z)-N-(6-(6-(N'-羟基甲脒酰基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺:按照化合物 4 的合成中所描述的程序从化合物 39A 及其互变异构体来制备出化合物 39B 及其互变异构体。ESI-MS :m/z 410.1 (M+H)⁺。

[0774] N-(6-(6-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺:将 2-甲氧基乙酰氯 (11mg) 在 THF (0.5mL) 中的溶液加至化合物 39B (30mg) 和 DIEPA (200mL) 在 THF-DME (1-1, 1.5mL) 中的冷却 (-10℃) 混合物中。在此温度下将该混合物搅拌 5 分钟,然后于室温搅拌 1 小时。在微波环境下于 140℃ 加热该混合物 30 分钟,并且通过 LCMS 纯化,以产生为 TFA 盐的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ ppm 11.49 (s, 1H), 9.09 (bs, 1H), 8.19 (dd, J = 9.6 和 1.6Hz, 1H), 8.11-8.12 (m, 2H), 7.92 (d, J = 9.3Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.4Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.77 (m, 1H), 1.06 (m, 2H), 0.93 (m, 2H)。ESI-MS :m/z 463.1 (M+H)⁺。

[0775] 化合物 40 :N-(6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

[0776]



[0777] 2-(6-氯吡啶-3-基)丙-2-醇:于 0℃ 将甲基锂 (16.07mL, 25.7mmol) 加至 1-(6-氯吡啶-3-基)乙酮 (2.0g, 12.85mmol) 的 THF (体积:25mL) 溶液中。将该反应物搅拌 1 小时,并且让其回温至室温。以水 (体积:50mL) 猝灭所产生的深红色溶液,以 EtOAc (1×50mL) 萃取,并通过 MgSO₄ 干燥该有机层。过滤该有机相,且经由旋转蒸发器将该滤液蒸发至干燥。所产生的材料经由 MPLC (DCM : MeOH, 95 : 5) 纯化,以提供为深红色固体的 2-(6-氯吡啶-3-基)丙-2-醇 (.985g, 5.74mmol, 44.6% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.44 (s, 5H) 5.32 (s, 1H) 7.44 (d, J = 8.34Hz, 1H) 7.90 (dd, J = 8.34,

2.53Hz, 1H) 8.49(d, J = 2.53Hz, 1H). ESI-MS :m/z 172.0 (M+H)⁺.

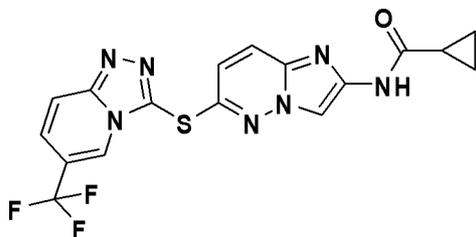
[0778] 2-(6-胍基吡啶-3-基)丙-2-醇:将2-(6-氯吡啶-3-基)丙-2-醇(975mg, 5.68mmol)和水合肼(5512 μ l, 114mmol)的混合物于微波中以高吸收度在110℃加热10小时。将该混合物冷却至室温,并且经由旋转蒸发器移除胍。所产生的黄色残余物不经进一步后处理而使用。

[0779] 2-(3-巯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)丙-2-醇:将2-(6-胍基吡啶-3-基)丙-2-醇(250mg, 1.495mmol)和1-异硫氰酸基-4-硝基苯(269mg, 1.495mmol)在ACN(体积:2.0mL)中的混合物于室温下搅拌1小时。以Et₂O(体积:5.0mL)稀释该反应,并且过滤所产生的固体。极少产物存在于该固体中。静置1小时,该滤液形成沉淀。将其过滤以提供为橘色固体的2-(5-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)-N-(4-硝基苯基)氨基硫脲(175mg, 0.504mmol, 33.7%产率)。将2-(5-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)-N-(4-硝基苯基)氨基硫脲(275mg, 0.792mmol)在DME(体积:2.0mL)中的溶液于微波中以高吸收度在110℃加热3小时。经由旋转蒸发器将该反应物蒸发至干燥,置于硅胶上,并且通过MPLC以DCM:MeOH(98:2)纯化化合物,以提供2-(3-巯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)丙-2-醇。

[0780] N-(6-(6-(2-羟基丙烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺:将N-(6-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺(62.7mg, 0.191mmol)、Pd₂(dba)₃(10.50mg, 0.011mmol)、XANTPHOS(13.27mg, 0.023mmol)、DIEA(0.067mL, 0.382mmol)和2-(3-巯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)丙-2-醇(40mg, 0.191mmol)在DME(体积:1.5mL)中的混合物在微波中以高吸收度在120℃加热30分钟。然后经由旋转蒸发器将该反应混合物浓缩至干燥。将所产生的粗材料重构于DMSO(体积:1.0mL),并且经由制备型质量驱动LCMS使用20-45%ACN:0.05%TFA(水溶液)的梯度洗脱液纯化。合并所收集到的级分并且经由旋转蒸发器将ACN移除。冻干所产生的混合物以产生为棕色固体的标题化合物的TFA盐(3.3mg, 8.06 μ mol, 4.22%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.72-0.85(m, 3H) 1.43(s, 4H) 1.91(m, 1H) 7.04(d, J = 9.35Hz, 1H) 7.70(dd, J = 9.60, 1.77Hz, 1H) 7.87-8.00(m, 2H) 8.32(d, J = 1.52Hz, 1H) 11.18(s, 1H). ESI-MS :m/z 410.3 (M+H)⁺.

[0781] 化合物 41 :N-(6-(6-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

[0782]



[0783] 使用描述关于化合物 6 的类似程序来制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ = 11.16(s, 1H), 9.03(d, J = 1.3Hz, 1H), 8.25-8.17(m, 1H), 7.96-7.90(m, 2H), 7.83(dd, J = 1.5, 9.6Hz, 1H), 7.17(d, J = 9.6Hz, 1H), 1.91(五重峰, J = 6.3Hz, 1H), 0.84-0.76(m, 4H) E SI-MS :m/z 420.3 (M+H)⁺.

[0784] 化合物 42 :N-(6-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

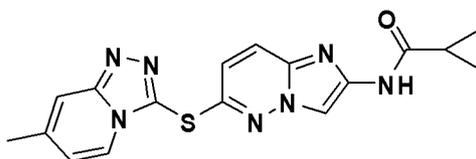
[0785]



[0786] 使用描述关于化合物 6 的类似程序来制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 11.17 (s, 1H), 8.35 (d, J = 1.3Hz, 1H), 7.96-7.87 (m, 3H), 7.46 (dd, J = 1.5, 9.3Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.3Hz, 1H), 2.34-2.27 (m, 3H), 1.95-1.86 (m, 1H), 0.82-0.75 (m, 4H) ESI-MS :m/z 366.3 (M+H)⁺。

[0787] 化合物 43 :N-(6-(7-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

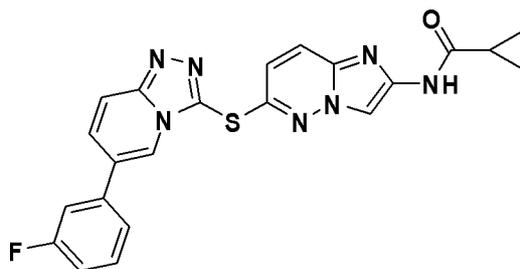
[0788]



[0789] 使用描述关于化合物 6 的类似程序来制备出该标题的化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 11.17 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.1Hz, 1H), 7.96-7.88 (m, 2H), 7.76 (d, J = 1.3Hz, 1H), 7.06 (d, J = 9.3Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 1.5, 7.1Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.95-1.86 (m, 1H), 0.83-0.73 (m, 4H) ESI-MS :m/z 366.3 (M+H)⁺。

[0790] 化合物 44 :N-(6-(6-(3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

[0791]

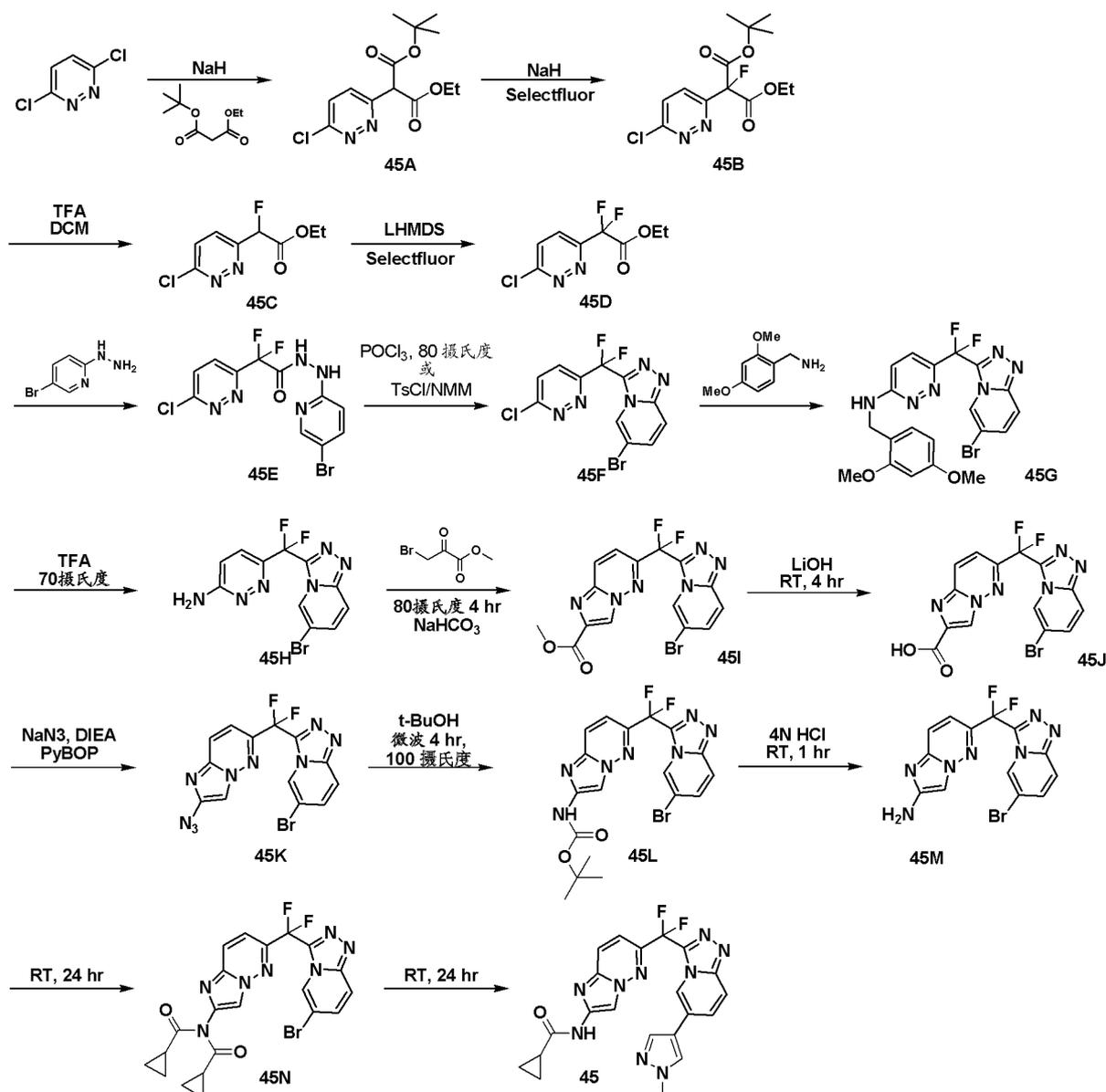


[0792] 使用描述关于化合物 6 的类似程序来制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 11.15 (s, 1H), 8.81 (d, J = 1.5Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 1.0, 9.6Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 1.6, 9.5Hz, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.68 (dt, J = 2.1, 10.4Hz, 2H), 7.62 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.53 (td, J = 6.2, 8.0Hz, 1H), 7.27 (td, J = 2.1, 8.3Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.6Hz, 1H), 1.89 (五重峰, J = 6.3Hz, 1H), 0.86-0.74 (m, 4H) ESI-MS :m/z 446.3 (M+H)⁺。

[0793] 化合物 45 :N-(6-(二氟(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

[0794] 方法 A

[0795]



[0796] 1-叔丁基 3-乙基 2-(6-氯吡嗪-3-基)丙二酸酯:在 0℃将丙二酸叔丁基乙酯(41.3ml,211mmol)滴加至氢氧化钠(19.33g,483mmol)在二噁烷(1000mL)中的悬浮液中。在 0℃将该反应搅拌 1 小时,然后让其回温至室温。然后在 25℃分批加入 3,6-二氯吡嗪(30g,201mmol)。在回流时搅拌该反应 2 小时,然后经由旋转蒸发器移除溶剂。将所产生的残余物溶解于 EtOAc(400mL),并且以饱和的 NaHCO₃(400mL)洗涤有机相,通过 MgSO₄干燥,过滤,并且经由旋转蒸发器浓缩至干燥。重复此反应。经由 MPLC(己烷:EtOAc,8:2)纯化来自两个批次合并的粗残余物,以提供标题化合物 1-叔丁基 3-乙基 2-(6-氯吡嗪-3-基)丙二酸酯(86.5g,288mmol,71.3%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm1.12-1.23(m, 3H)1.36-1.52(m,9H)4.20(m, J = 10.71,7.22,7.22,3.85,3.85Hz,2H)5.29(s,1H)7.85(d, J = 8.84Hz,1H)7.99(d, J = 8.84Hz,1H)。ESI-MS :m/z 301.2(M+H)⁺。

[0797] 1-叔丁基 3-乙基 2-(6-氯吡嗪-3-基)-2-氟丙二酸酯:将 NaH(12.65g,316mmol)加至 1-叔丁基 3-乙基 2-(6-氯吡嗪-3-基)丙二酸酯 45A(86.5g,288mmol)在 THF(2400mL)中的溶液中。在 0℃将该反应搅拌 15 分钟。于 0℃滴加 Selectfluor(112g,316mmol)在 DMF(干的,800mL)中的混浊溶液,然后让该反应在 2 小时期间回温到室温。

然后以饱和的 NH_4Cl (250mL) 猝灭该反应, 并将该反应的体积减低至 1500mL。向混合物加入 Et_2O (300mL) 和水 (50mL)。分离各层, 并以 Et_2O ($3 \times 300\text{mL}$) 萃取水层。然后以饱和的 NaHCO_3 溶液 ($3 \times 150\text{mL}$) 洗涤合并的有机层, 以 MgSO_4 干燥, 过滤, 并且经由旋转蒸发器浓缩至干燥。经由 MPLC (己烷 : EtOAc , 8 : 2) 纯化该残余物, 以提供 1-叔丁基 3-乙基 2-(6-氯哒嗪-3-基)-2-氟丙二酸酯 45B (70.2g, 220mmol, 77%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.24 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H) 1.46 (s, 9H) 4.28-4.43 (m, 2H) 8.14 (s, 2H)。ESI-MS : m/z 319.2 (M+H) $^+$ 。

[0798] 2-(6-氯哒嗪-3-基)-2-氟乙酸乙酯: 将 1-叔丁基 3-乙基 2-(6-氯哒嗪-3-基)-2-氟丙二酸酯 45B (60.2g, 189mmol) 在 300mL TFA/DCM (1 : 1) 中的溶液于 25°C 搅拌 2 小时, 然后经由旋转蒸发器浓缩至干燥。将所产生的残余物溶解于 EtOAc (300mL) 中, 以饱和的 NaHCO_3 溶液洗涤, 通过 MgSO_4 干燥, 然后浓缩至干燥以产生标题化合物 2-(6-氯哒嗪-3-基)-2-氟乙酸乙酯 45C (36.6g, 167mmol, 89%)。该材料不经过进一步纯化而立即使用。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H) 4.23 (qd, $J = 7.12, 4.42\text{Hz}$, 2H) 6.43-6.62 (m, 1H) 8.00-8.12 (m, 2H)。ESI-MS : m/z 219.0 (M+H) $^+$ 。

[0799] 2-(6-氯哒嗪-3-基)-2,2-二氟乙酸乙酯: 在 -78°C 将六甲基二硅基氨基锂 (201mL, 201mmol) 滴加至 2-(6-氯哒嗪-3-基)-2-氟乙酸乙酯 (36.6g, 167mmol) 在无水 THF (500mL) 中的溶液中。15 分钟后, 滴加 Selectfluor (71.2g, 201mmol) 在 DMF (183mL) 中的溶液。完成添加后, 在 30 分钟的期间内让该反应回温至室温。然后加入饱和 NH_4Cl (70mL), 并经由旋转蒸发器移除 THF。以水 (500mL) 稀释所产生的残余物, 以 Et_2O ($3 \times 100\text{mL}$) 萃取, 以 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩至干燥。所产生的材料经由 MPLC (己烷 : EtOAc , 8 : 2) 纯化, 以提供 2-(6-氯哒嗪-3-基)-2,2-二氟乙酸乙酯 45D (20.8g, 88mmol, 52.5%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.25 (t, $J = 7.07\text{Hz}$, 3H) 4.38 (q, $J = 7.07\text{Hz}$, 2H) 8.26 (d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H) 8.33 (d, $J = 8.84\text{Hz}$, 1H)。ESI-MS : m/z 237.1 (M+H) $^+$ 。

[0800] N'-(5-溴吡啶-2-基)-2-(6-氯哒嗪-3-基)-2,2-二氟乙酰肼: 将 DIEA (5.90g, 45.6mmol) 加至 2-(6-氯哒嗪-3-基)-2,2-二氟乙酸乙酯 (10.8g, 45.6mmol) 和 5-溴-2-吡基吡啶 (8.58g, 45.6mmol) 在无水 MeOH (100mL) 中的溶液中。将该反应于室温搅拌 18 小时。经由旋转蒸发器移除溶剂, 并且将所产生的材料重构于 EtOAc 中。以水洗涤该有机相, 并浓缩至干燥。通过 MPLC (EtOAc) 纯化所产生的残余物, 以提供标题化合物 N'-(5-溴吡啶-2-基)-2-(6-氯哒嗪-3-基)-2,2-二氟乙酰肼 45E (13.3g, 35.1mmol, 77% 产率)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 6.62 (d, $J = 8.84\text{Hz}$, 1H) 7.11 (d, $J = 9.35\text{Hz}$, 1H) 7.47-7.60 (m, 2H) 8.06 (d, $J = 2.53\text{Hz}$, 1H)。ESI-MS : m/z 377.9 (M+H) $^+$ 。

[0801] 6-溴-3-((6-氯哒嗪-3-基)二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶: 将 N'-(5-溴吡啶-2-基)-2-(6-氯哒嗪-3-基)-2,2-二氟乙酰肼 (1.0g, 2.64mmol) 和 PCl_5 (1.2g, 8mmol) 在 POCl_3 (40.5g, 264mmol) 中的混合物在密封管中以 140°C 加热 18 小时。经由旋转蒸发器移除溶剂, 并且将所产生的残余物重构于 EtOAc 中。以饱和 NaHCO_3 洗涤该有机相, 以 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩至干燥。经由 MPLC (己烷 : EtOAc , 50-100% 梯度) 纯化所产生的材料, 以提供标题化合物 6-溴-3-((6-氯哒嗪-3-基)二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 45F (0.8g, 2.21mmol, 84%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.75 (dd, $J = 9.85, 1.77\text{Hz}$, 1H) 8.01 (dd, $J = 9.85, 1.01\text{Hz}$, 1H) 8.31 (d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H) 8.42-8.51 (m,

1H) 8.93(s, 1H). ESI-MS :m/z 359.9 (M+H)⁺.

[0802] 通过在乙酸乙酯 (体积:25mL) 中混合 N'-(5-溴吡啶-2-基)-2-(6-氯哒嗪-3-基)-2,2-二氟乙酰肼 (1.514g, 4mmol) 和 4-甲基苯-1-磺酰氯 (0.839g, 4.40mmol), 并将混合物在氮气保护下冷却至 10℃, 还制备了 6-溴-3-((6-氯哒嗪-3-基)二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 45F。在 2 分钟内加入 4-甲基吗啉 (1.142ml, 10.40mmol)。将反应混合物升至室温, 并搅拌 6 小时。加入额外的 4-甲基吗啉 (0.44ml, 4mmol)。将反应混合物在 60℃ 加热 24 小时, 以将亚胺酰氯中间体水平减少至依照 HPLC 小于 1%。将反应混合物冷却至室温。加入 EtOAc (30ml) 和水 (13ml), 并将混合物搅拌 30 分钟。分离水层。将有机层浓缩, 且残留物通过硅胶柱纯化以得到 1.28g 产物 (89% 收率)。

[0803] 6-((6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)哒嗪-3-胺: 将 6-溴-3-((6-氯哒嗪-3-基)二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 (0.5g, 1.387mmol)、(2,4-二甲氧基苯基)甲胺 (0.696g, 4.16mmol) 和 NaHCO₃ (0.58g, 7.0mmol) 在 IPA (10mL) 中的反应混合物在微波中以 140℃ 加热 1 小时。经由旋转蒸发器移除溶剂, 并且将所产生的残余物重构于 EtOAc 中。以水洗涤该有机溶液, 将该有机溶液分离并通过短二氧化硅塞, 以提供标题化合物 6-((6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)哒嗪-3-胺 45G (0.6g, 1.22mmol, 88%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.71-3.76(s, 3H) 3.79(s, 3H) 3.85-3.89(m, 2H) 6.46(dd, J = 8.34, 2.53Hz, 1H) 6.57(d, J = 2.27Hz, 1H) 6.61-6.66(m, 1H) 7.08(d, J = 9.35Hz, 1H) 7.14(d, J = 8.34Hz, 1H) 7.81(d, J = 9.35Hz, 1H) 7.99(dd, J = 9.60, 1.01Hz, 1H) 8.70(s, 1H). ESI-MS :m/z 491.1 (M+H)⁺.

[0804] 6-((6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)哒嗪-3-胺: 将 6-((6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)哒嗪-3-胺 (16.5g, 33.6mmol) 和茴香醚 (5.45g, 50.4mmol) 在 TFA (150mL) 中的溶液在 70℃ 搅拌 30 分钟。经由旋转蒸发器将该反应物浓缩至干燥, 并且将所产生的残余物在 Et₂O/NaHCO₃ (pH = 7) 的溶液中超音振荡。通过过滤收集所产生的固体, 以水然后以 Et₂O 润洗该固体, 并通过 P₂O₅ 在真空中干燥, 以提供标题化合物 6-((6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)哒嗪-3-胺 45H (11.0g, 32.2mmol, 96%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.14(d, J = 9.35Hz, 1H) 7.71(dd, J = 9.85, 1.77Hz, 1H) 7.92(d, J = 9.35Hz, 1H) 7.92(d, J = 10.20Hz, 1) 8.02(d, J = 10.20, 1H) 8.74(s, 1H). ESI-MS :m/z 340.9 (M+H)⁺.

[0805] 6-((6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-羧酸甲酯: 将 6-((6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)哒嗪-3-胺 (11.0g, 32.2mmol)、3-溴-2-氧代丙酸甲酯 (11.67g, 64.5mmol) 和 NaHCO₃ (10.84g) 在二噁烷 (150mL) 中的反应混合物在 80℃ 加热 4 小时, 以提供红色反应混合物。过滤掉固体, 以二噁烷润洗, 并且经由旋转蒸发器浓缩合并的滤液。将所产生的残余物溶解于 EtOAc 中, 并以 0.1N NaOH 洗涤直到不再留存红色。然后分离该有机相并浓缩至干燥。经由 MPLC (5 : 95, MeOH/EtOAc) 纯化所产生的材料, 以提供标题化合物 45I (4.0g, 9.45mmol, 30%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.88(s, 3H) 7.77(dd, J = 9.73, 1.64Hz, 1H) 7.85(d, J = 9.60Hz, 1H) 7.97-8.08(m, 1H) 8.53(d, J = 9.60Hz, 1H) 8.98(d, J = 1.01Hz, 1H) 9.02(s, 1H). ESI-MS :m/z 423.1 (M+H)⁺.

[0806] 6-((6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-羧酸:将6-((6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-羧酸甲酯(4.0g,9.45mmol)和LiOH(0.340g,14.18mmol)在10% H₂O/MeOH(150mL)中的溶液在室温搅拌4小时。经由旋转蒸发器移除溶剂,并且将所产生的残余物以H₂O(100mL)稀释。以浓HCl将水相调整至pH = 5。收集所产生的沉淀物,以水润洗,以Et₂O润洗,并通过P₂O₅在真空下干燥18小时,以提供标题化合物6-((6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-羧酸45J(3.5g,8.55mmol,90%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.76(dd, J = 9.85, 1.77Hz, 1H)7.82(d, J = 9.60Hz, 1H)8.02(d, J = 9.60Hz, 1H)8.51(d, J = 9.85Hz, 1H)8.90(s, 1H)8.97(s, 1H)。ESI-MS :m/z 409.0(M+H)⁺。

[0807] 6-((6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-羧基叠氮:在室温下于5分钟内将PyBOP(5.34g,10.27mmol)分批加入6-((6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-羧酸(3.5g,8.55mmol)、N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺(6.63g,51.3mmol)和叠氮化钠(5.56g,86mmol)在无水DMF(60mL)中的搅拌溶液中。将该反应另外搅拌30分钟,并以EtOAc(200mL)稀释。然后将该反应倒入10%柠檬酸水溶液(200mL)中,将该有机相分离,并以柠檬酸溶液(2×100mL)、饱和NaHCO₃(3×100mL)和饱和NaCl溶液洗涤。以EtOAc(200mL)反萃水相,并合并有机相,以MgSO₄干燥,过滤,并经由旋转蒸发器浓缩至干燥。将所产生的残余物于1:1Et₂O/己烷中磨碎,并通过过滤收集固体,并通过P₂O₅在真空中干燥,以提供标题化合物6-((6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-羧基叠氮45K(3.2g,7.37mmol,92%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.77(dd, J = 9.85, 1.77Hz, 1H)7.88(d, J = 9.60Hz, 1H)8.00-8.05(m, 1H)8.56(d, J = 9.60Hz, 1H)8.98(s, 1H)9.14(s, 1H)。ESI-MS :m/z 434.0(M+H)⁺。ESI-MS :m/z 406.0(M+H)⁺。

[0808] 6-((6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基氨基甲酸叔丁酯:将在叔丁醇(10mL)中的6-((6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-羧基叠氮(3.2g,7.37mmol,分成4份)于微波中以100℃加热1小时。经由旋转蒸发器移除溶剂,并将所产生的残余物重构于EtOAc中,以5%柠檬酸洗涤,并以饱和NaHCO₃洗涤。将有机相通过二氧化硅塞,以EtOAc:MeOH(95:5)润洗,然后浓缩,以产生标题化合物6-((6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基氨基甲酸叔丁酯45L(2.8g,5.83mmol,79%),其不经进一步纯化而在下一个步骤中使用。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.47(s, 9H)7.66(d, J = 9.35Hz, 1H)7.72-7.78(m, 1H)7.96-8.06(m, 2H)8.22(d, J = 9.35Hz, 1H)8.93(s, 1H)10.40(br, 1H)。ESI-MS :m/z 480.1(M+H)⁺。

[0809] 6-((6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-胺:将6-((6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基氨基甲酸叔丁酯(2.8g,5.83mmol)在4N HCl/二噁烷(25mL)中的溶液在室温搅拌1小时。经由旋转蒸发器移除溶剂,并且将所产生的残余物在真空下干燥,以提供为HCl盐的标题化合物6-((6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-胺45M(2.2g,5.84mmol,92%)。此材料不经进一步纯化而使用。ESI-MS :m/

z 380.1 (M+H)⁺。

[0810] N-(6-((6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)-N-(环丙烷羰基)环丙烷甲酰胺:在0℃将环丙烷甲酰氯(1.831g,17.52mmol)滴加至6-((6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-胺(2.2g,5.84mmol)和DIEA(4.53g,35.0mmol)在CH₂Cl₂(250mL)中的溶液。将该反应物于室温下搅拌18小时。然后以5%柠檬酸(2×100mL)洗涤该反应物,然后再以NaHCO₃(2×100mL)洗涤。然后以MgSO₄干燥有机相,过滤,并且经由旋转蒸发器浓缩至干燥。经由MPLC(95:5,DCM:MeOH)纯化所产生的材料,以提供标题化合物N-(6-((6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)-N-(环丙烷羰基)环丙烷甲酰胺45N(2.2g,4.27mmol,73%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 0.83-1.03(m,8H)2.05-2.12(m,2H)7.70-7.87(m,2H)7.97-8.06(m,1H)8.48(d,J=9.60Hz,1H)8.65(s,1H)8.99(s,1H)。ESI-MS:m/z 516.1 (M+H)⁺。

[0811] N-(6-(二氟(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺:将N-(6-((6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)-N-(环丙烷羰基)环丙烷甲酰胺(0.6g,1.16mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑(0.242g,1.162mmol)和PdCl₂(dppf):CH₂Cl₂(0.048g,0.058mmol)在二噁烷(10mL)/2N Na₂CO₃(5mL)中的混合物于微波中以110℃加热30分钟。重复此反应4次,并合并反应混合物。以CH₂Cl₂(500mL)稀释该反应,并以H₂O(3×200mL)洗涤。分离该有机相并且经由旋转蒸发器浓缩至干燥。将所产生的残余物悬浮于EtOAc中,并以超音振荡。通过过滤收集所产生的固体,并以EtOAc润洗。将该固体溶解于MeOH/CH₂Cl₂(5:95,300mL)中,并且经由二氧化硅塞过滤和以MeOH/CH₂Cl₂(5:95)润洗。将浓HCl(0.5mL)加至所收集的洗脱液,接着加入活性炭。将该溶液于室温搅拌1小时,并且经由硅藻土过滤。将该溶剂蒸发,然后将所产生的残余物磨碎于EtOAc中。通过过滤收集该固体,以EtOAc润洗,并且在真空中干燥,以提供标题化合物N-(6-(二氟(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺盐酸盐(0.92g,1.78mmol,38%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 0.82(d,J=6.32Hz,4H)1.91-2.01(m,1H)3.87(s,3H)7.70(d,J=9.35Hz,1H)7.90(dd,J=9.60,1.52Hz,1H)7.98-8.11(m,2H)8.19-8.32(m,2H)8.40(s,1H)8.70(s,1H)11.35(s,1H)。ESI-MS:m/z 516.1 (M+H)⁺。MP:195℃分解。

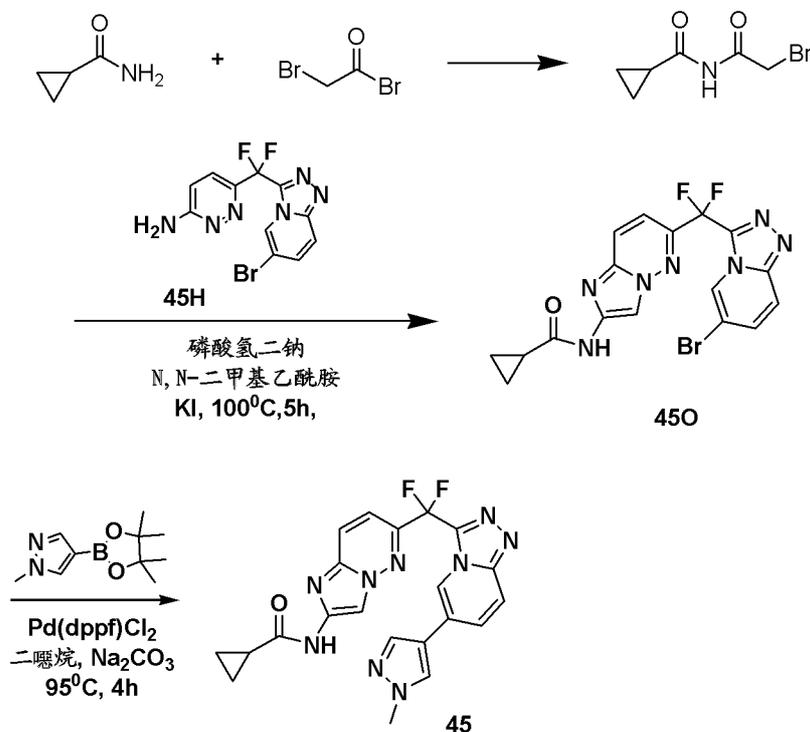
[0812] 还通过在80℃将0.5g粗制N-(6-(二氟(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺溶解于AcOH(15ml)以形成澄清溶液来制备N-(6-(二氟(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺盐酸盐。将溶液冷却至室温,加入Sili-硫脲(购自Silicycle;0.25g),并将混合物搅拌过夜。通过硅藻土过滤混合物,并将6.5ml 1.7M HCl的甲醇溶液加入到AcOH溶液中。然后,缓慢加入EtOAc(18ml)以诱发结晶。然后在室温下搅拌混合物1小时,直到形成大量沉淀。加入额外的EtOAc(30ml),并将混合物搅拌60分钟。然后经过滤收集固体,以EtOAc(10ml)洗涤,并在60℃在真空中干燥过夜。

[0813] 此外,通过将粗制N-(6-(二氟(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并

[4,3-a] 吡啶 -3- 基) 甲基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 (2.2g ;4.9mmol) 悬浮于 333ml DCM 中, 来制备 N-(6-(二氟 (6-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -3- 基) 甲基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺盐酸盐。加入 50ml 在 MeOH 中的 0.2M HCl(10mmol)。将混合物剧烈搅拌 69 分钟, 并加入 Sili- 硫脲 (购自 Silicycle ;1.12g)。将混合物在室温下搅拌 14 小时, 通过硅藻土过滤, 并用 10% MeOH(40ml) 洗涤, 以提供约 420ml 总体积的滤液。加入 15ml 2M HClMeOH 溶液。通过旋转蒸发器在 225mbar, 22°C 浴温浓缩溶液, 以除去约 325ml 溶剂。检查溶液的澄清度, 以保证固体形成最小化。加入 10ml 的 2M HCl MeOH 溶液。溶液用 25mg N-(6-(二氟 (6-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -3- 基) 甲基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺盐酸盐接种。使溶液继续在 130mbar 浓缩, 以在晶种存在下除去 60ml 溶剂。溶液变混浊后, 将溶液维持在室温, 持续 40 分钟。将混合物冷却至 0°C, 搅拌 2 小时, 并通过过滤收集固体。固体在真空下, 在 60°C 干燥过夜, 以得到 1.75g 浅黄色固体。

[0814] 方法 B

[0815]



[0816] N-(6-((6- 溴 -[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -3- 基) 二氟甲基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 (450) : 于室温下将 2- 溴乙酰溴 (59.9ml, 690mmol) 加至在 1,4- 二恶烷 (1600ml) 中的环丙烷甲酰胺 (58.7g, 690mmol) 中, 并于 60°C 搅拌 4 小时。将该反应混合物浓缩至干燥。将该残余物溶解于 EtOAc 中, 并且小心地以饱和 NaHCO₃、水、然后以盐水溶液洗涤, 通过 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩以得到为灰白色固体的 N-(2- 溴乙酰基) 环丙烷甲酰胺 (138g, 670mmol, 97% 产率)。不经纯化而使用该材料。ESI-MS :m/z 208.0 (M+2H)⁺。

[0817] 在室温中将 N-(2- 溴乙酰基) 环丙烷甲酰胺 (19.75g, 96mmol) 和碘化钾 (10.61g, 63.9mmol) 加至 6-((6- 溴 -[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -3- 基) 二氟甲基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 -3- 胺 (21.8g, 63.9mmol) 和磷酸氢二钠 (27.2g, 192mmol) 在 N, N- 二甲基乙酰胺 (250ml) 中的混合物中。将该反应混合物于 100°C 搅拌 5 小时。将反应混合物冷却至室温, 以

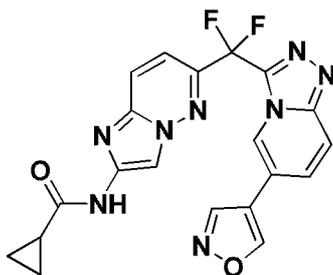
EtOAc(1000ml) 稀释,并且以盐水 (5X) 洗涤,通过 Na_2SO_4 干燥,将挥发物蒸发,且将该残余物以 combiflash(2%至 30%在二氯甲烷中的 MeOH,在 120 分钟期间) 纯化。合并包含级分的产物并将其浓缩以得到为灰白色固体的 N-(6-((6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺 (13.9g, 31.0mmol, 48.5% 产率)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 11.31(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.18-8.35(m, 2H), 7.92-8.06(m, 1H), 7.61-7.80(m, 2H), 1.91-2.02(m, 1H), 0.78-0.89(m, 4H). ESI-MS :m/z 450.0(M+2H)⁺。

[0818] N-(6-(二氟(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺 45):将 N-(6-((6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺 (7.2g, 16.06mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)-1H-吡唑 (5.01g, 24.10mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$: CH_2Cl_2 (0.655g, 0.803mmol) 在 1,4-二恶烷:1M Na_2CO_3 (比例:2.1;体积:100ml) 中的混合物以 95°C 加热 4 小时。将该反应混合物冷却,并经由旋转蒸发器浓缩至干燥,以 EtOAc 和水稀释。通过过滤来收集所产生的固体,以 H_2O 接着以 EtOAc 润洗。将灰色固体溶解于在氯仿中的 20% MeOH 中,并以活性炭过夜处理,通过硅藻土垫过滤,且以在氯仿中的 20% MeOH 润洗该硅藻土垫,直到 HPLC 检测不到化合物。将溶液通过硅胶柱。蒸发溶剂,将所产生的固体以 EtOAc、MeOH,接着以 EtOAc、然后以 Et_2O 润洗,在真空下干燥,以提供为白色固体的 N-(6-(二氟(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺 (5.13g, 11.41mmol, 71.1% 产率)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 11.35(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.19-8.34(m, 2H), 8.00-8.12(m, 2H), 7.91(dd, J = 1.64, 9.47Hz, 1H), 7.71(d, J = 9.35Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 1.88-2.02(m, 1H), 0.83(d, J = 6.32Hz, 4H). ESI-MS :m/z 450.1(M+H)⁺. MP :274.9°C。

[0819] 如下述制备化合物 45 的二盐酸盐。N-(6-(二氟(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺二盐酸盐:于室温下将氯化氢 (12N, 0.973ml, 11.68mmol) 加至在 MeOH 和 DCM(比例:1:2, 体积 100ml) 的混合物中的 N-(6-(二氟(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺 (2.100g, 4.67mmol) 中,并且搅拌 2 小时。将蒸发物蒸发至干燥,且以 EtOAc 和乙醚润洗该固体,然后在真空下干燥,以提供为灰白色固体的 N-(6-(二氟(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺双盐酸盐 2HCl (2.4g, 4.59mmol, 98% 产率)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 12.21(br. s., 2H), 11.32(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.14-8.27(m, 2H), 7.94-8.08(m, 2H), 7.87(dd, J = 1.52, 9.60Hz, 1H), 7.65(d, J = 9.35Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 1.84-1.99(m, 1H), 0.77(d, J = 6.32Hz, 4H). ESI-MS :m/z 450.1(M+H)⁺. MP :208°C。

[0820] 化合物 46 :N-(6-(二氟(6-(异恶唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

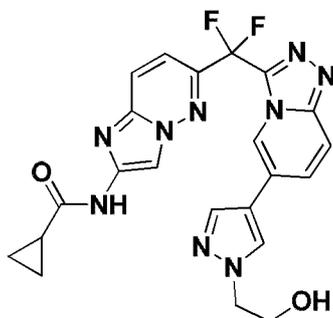
[0821]



[0822] 将 N-(6-((6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)-N(环丙烷羰基)环丙烷甲酰胺 (45N, 0.200g, 0.38mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)异噁唑 (0.1g, 0.5mmol) 和 PdCl₂(dppf) : CH₂Cl₂ (5mg, 0.006mmol) 在 Na₂CO₃ (2N, 1mL) / 二噁烷 (2mL) 中的混合物在微波中以 110℃ 加热 30 分钟。过滤该反应混合物, 并且以 EtOAc 洗涤固体。然后以饱和 NaCl 洗涤滤液, 以 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并且经由旋转蒸发器浓缩至干燥。通过制备型 LCMS 纯化所产生的残余物。结合所收集的级分, 并且以两滴浓 HCl 处理所产生的混合物。冻干溶液, 以提供该标题的化合物 N-(6-(二氟(6-(异噁唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺的 HCl 盐 (20mg, 0.04mmol, 12%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.82 (d, J = 6.32Hz, 4H) 1.91-2.01 (m, 1H) 7.67 (dd, J = 9.47, 5.43Hz, 1H) 7.75 (dd, J = 9.73, 1.64Hz, 1H) 7.84 (dd, J = 9.85, 1.77Hz, 1H) 7.98-8.07 (m, 1H) 8.23-8.34 (m, 2H) 8.46 (s, 1H) 9.02 (s, 1H) 11.36 (d, J = 2.27Hz, 1H)。ESI-MS : m/z 437.2 (M+H)⁺。

[0823] 化合物 47 : N-(6-(二氟(6-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

[0824]



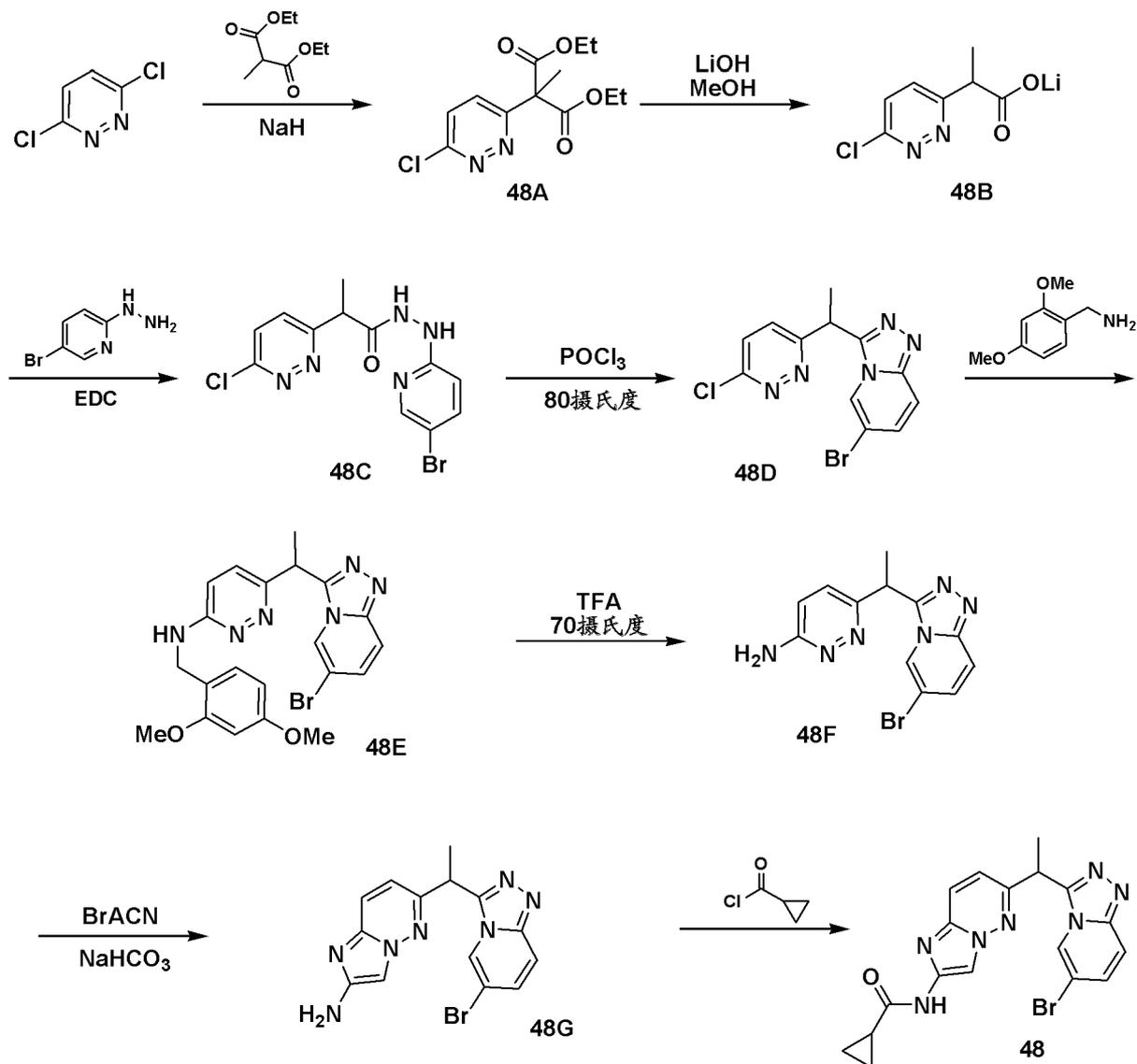
[0825] 将在 Na₂CO₃ (2N, 1mL) / 二噁烷 (2mL) 中的 N-(6-((6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)-N(环丙烷羰基)环丙烷甲酰胺 (45N, 0.067g, 0.13mmol)、1-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑 (0.042g, 0.130mmol) 和 PdCl₂(dppf) (5mg, 0.006mmol) 的混合物在微波中以 110℃ 加热 30 分钟。过滤该反应混合物, 并且以 EtOAc 洗涤。然后以饱和 NaCl 洗涤有机相, 以 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并且浓缩至干燥。将所产生的残余物溶解于 4N HCl / 二噁烷中, 并且于室温搅拌 30 分钟, 然后浓缩至干燥。所产生的材料通过制备型 LCMS 纯化。合并所收集的级分, 并以两滴浓 HCl 处理所产生的混合物。冻干溶液, 以提供标题化合物的 HCl 盐 (18mg, 0.037mmol, 29%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.83 (d, J = 6.06Hz, 4H) 1.95 (d, J = 5.81Hz, 1H) 3.77 (t, J = 5.43Hz, 2H) 4.10-4.21 (m, 2H) 7.71 (d, J = 9.35Hz, 1H) 7.87-7.98 (m, 1H) 8.00-8.07 (m, 1H) 8.11 (s, 1H) 8.20-8.33 (m, 2H) 8.44 (s,

¹H) 8.73 (s, 1H) 11.35 (s, 1H). ESI-MS :m/z 480.2 (M+H)⁺。

[0826] 化合物 48 :N-(6-(1-(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

[0827] 方法 A

[0828]



[0829] 2-(6-氯哒嗪-3-基)-2-甲基丙二酸二乙酯:在 0℃下将 2-甲基丙二酸二乙酯 (42.9ml, 252mmol) 滴加至 NaH(13.42g, 336mmol) 在二噁烷 (800mL) 中的混合物中。将该反应在 0℃搅拌 1 小时, 并让其回温至室温。然后在 25℃分批地加入 3,6-二氯哒嗪 (25g, 168mmol)。然后将反应回流搅拌 1 小时。经由旋转蒸发器去除溶剂, 并将所产生的残余物溶解于 EtOAc 中。以饱和 NaHCO₃(100mL)、接着以 5% 柠檬酸洗涤有机溶液。以 MgSO₄ 干燥该有机层, 将其过滤, 并浓缩至干燥。将所产生的残余物经由 MPLC(己烷: EtOAc, 3:1) 纯化, 以提供为黄色油状标题化合物 2-(6-氯哒嗪-3-基)-2-甲基丙二酸二乙酯 48A(12g, 25% 产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18 (s, 6H) 1.81 (s, 3H) 4.21 (dd, J = 7.07, 2.27Hz, 4H) 8.00 (s, 2H). ESI-MS :m/z 287.1 (M+H)⁺。

[0830] 2-(6-氯哒嗪-3-基)丙酸锂:将 2-(6-氯哒嗪-3-基)-2-甲基丙二酸二乙

酯 (19.8g, 69.1mmol) 和 LiOH(3.31g, 138mmol) 在 MeOH : 水 (3 : 1, 200mL) 中的溶液于 25℃ 搅拌 3 小时。经由旋转蒸发器从该反应中移除 MeOH, 并将所产生的残余物重构于 H₂O(300mL) 中。以 Et₂O(3×100mL) 洗涤该混合物水溶液, 然后将其冻干至干燥, 以定量产量提供 2-(6-氯吡嗪-3-基)丙烷酰肼 48B。不经进一步后处理而使用该材料。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.36(3H, d, J = 7.33Hz) 3.63(1H, q, J = 7.24Hz) 7.71(2H, s). ESI-MS :m/z 187.0(M+H)⁺。

[0831] N'-(5-溴吡啶-2-基)-2-(6-氯吡嗪-3-基)丙烷酰肼: 将 2-(6-氯吡嗪-3-基)丙烷酰肼 (7.2g, 37.4mmol)、5-溴-2-胍基吡啶 (7.03g, 37.4mmol)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇 (5.05g, 37.4mmol) 和 N1-((乙基亚氨基)亚甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺盐酸盐 (7.89g, 41.1mmol) 在 DMF(体积: 320ml) 中的混合物于 25℃ 搅拌 4 小时。将该反应倒入 H₂O(2L), 并以 EtOAc(3×500mL) 萃取。通过 MgSO₄ 干燥该有机相, 过滤, 并且蒸发至干燥。通过 MPLC CHCl₃ : MeOH(9 : 1) 纯化所产生的残余物, 以提供标题化合物 N'-(5-溴吡啶-2-基)-2-(6-氯吡嗪-3-基)丙烷酰肼 48C(5.5g, 15.42mmol, 41.2% 产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.52(d, J = 7.33Hz, 3H) 4.17(d, J = 7.07Hz, 1H) 6.52(d, J = 8.84Hz, 1H) 7.67(dd, J = 8.84, 2.53Hz, 1H) 7.87(d, J = 9.09Hz, 1H) 7.94(d, J = 8.84Hz, 1H) 8.11(d, J = 1.77Hz, 1H) 8.66(d, J = 1.52Hz, 1H) 10.20(d, J = 1.52Hz, 1H). ESI-MS :m/z 356.1(M+H)⁺。

[0832] 6-溴-3-(1-(6-氯吡嗪-3-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶: 将 N'-(5-溴吡啶-2-基)-2-(6-氯吡嗪-3-基)丙烷酰肼 (5.0g, 14.02mmol) 和三氯化磷 (100mL, 1073mmol) 的溶液于 90℃ 搅拌 5 小时。冷却反应, 将其蒸发至干燥, 并将所产生的材料重构于 EtOAc 和饱和 NaHCO₃(400mL, 1 : 1) 的混合物中。分离该有机相, 以饱和 NaHCO₃(1×100mL) 洗涤有机相, 并通过 MgSO₄ 干燥。经由旋转蒸发器移除该有机相, 以提供标题化合物 6-溴-3-(1-(6-氯吡嗪-3-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 48D(2.2g, 6.50mmol, 46.3% 产率)。此材料不经进一步纯化而使用。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.86(d, J = 7.07Hz, 3H) 5.27(d, J = 7.33Hz, 1H) 7.49(dd, J = 9.60, 1.77Hz, 1H) 7.78(dd, J = 9.85, 1.01Hz, 1H) 7.94(s, 2H) 8.79(s, 1H). ESI-MS :m/z 339.1(M+H)⁺。

[0833] N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-6-(1-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)吡嗪-3-胺: 于 140℃ 将 6-溴-3-(1-(6-氯吡嗪-3-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 (650mg, 1.920mmol)、(2,4-二甲氧基苯基)甲胺 (0.577mL, 3.84mmol) 和 NaHCO₃(645mg, 7.68mmol) 在 IPA(10.0mL) 中的混合物于微波中以高吸收度加热 18 小时。将该反应冷却至室温, 经由旋转蒸发器蒸发至干燥, 并重构于 EtOAc(25mL) 中。过滤掉不溶物, 并将该滤液减少至干燥。经由 MPLC(DCM : MeOH, 98 : 2) 纯化所产生的残余物, 以提供为黄色固体的标题化合物 6-(1-(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)吡嗪-3-胺 48E(750mg, 1.598mmol, 83% 产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.77(d, J = 7.07Hz, 3H) 3.72(s, 3H) 4.37(d, J = 5.81Hz, 2H) 4.95(d, J = 7.07Hz, 1H) 6.44(dd, J = 8.34, 2.53Hz, 1H) 6.54(d, J = 2.27Hz, 1H) 6.85(d, J = 9.35Hz, 1H) 7.03(s, 1H) 7.12(d, J = 8.34Hz, 1H) 7.29(d, J = 9.35Hz, 1H) 7.45(dd, J = 9.73, 1.64Hz, 1H) 7.69-7.79(m, 1H) 8.59(s, 1H). ESI-MS :m/z 469.2(M+H)⁺。

[0834] 6-(1-(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)吡嗪-3-胺: 于 75℃

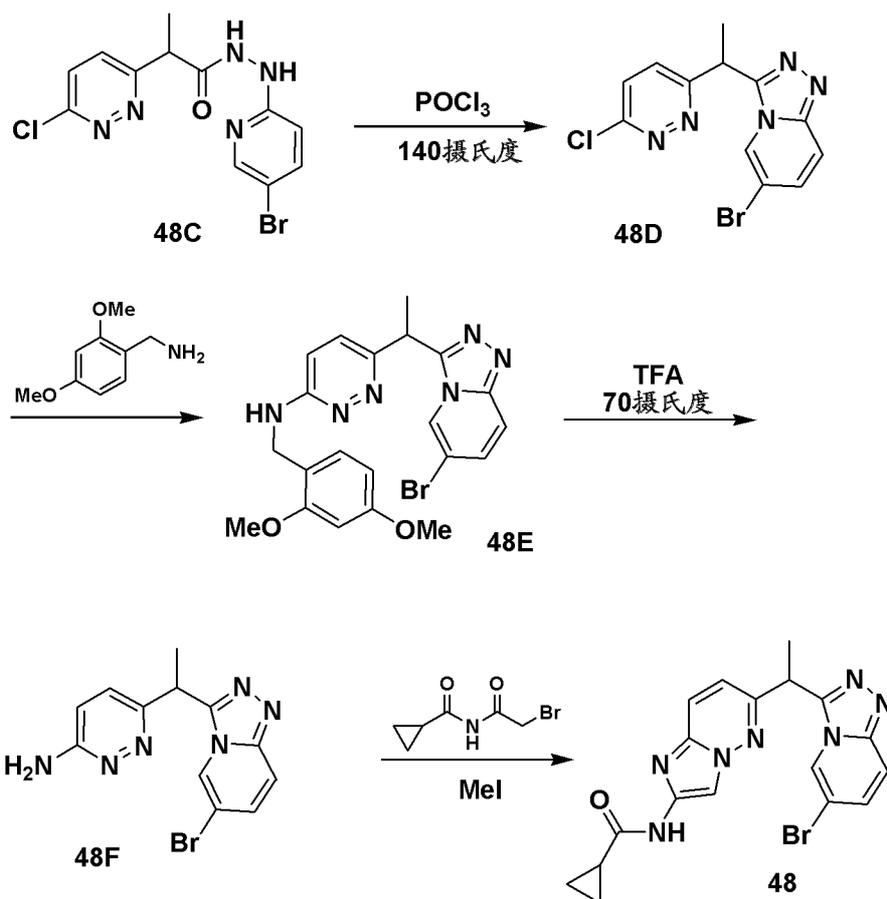
将 6-(1-(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)哒嗪-3-胺(750mg, 1.598mmol)、茴香醚(0.349mL, 3.20mmol)和 TFA(1.0mL, 12.98mmol)在 DCM(5.0mL)中的混合物于微波中以高吸收度加热 2 小时。经由旋转蒸发器将反应蒸发至干燥,并以 Et₂O 处理所产生的油,以产生固体。过滤该固体,并在真空下干燥,以提供为黄色固体的标题化合物 6-(1-(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)哒嗪-3-胺 2,2,2-三氟醋酸酯 48F(400mg, 0.923mmol, 57.8% 产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.77(d, J = 7.07Hz, 3H) 5.05(d, J = 7.07Hz, 1H) 7.44(d, J = 9.60Hz, 1H) 7.50(dd, J = 9.73, 1.64Hz, 1H) 7.73-7.84(m, 1H) 7.92(d, J = 9.60Hz, 1H) 8.56(br. s., 2H) 8.81(s, 1H). ESI-MS :m/z 319.1(M+H)⁺。

[0835] 6-(1-(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-胺:将 6-(1-(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)哒嗪-3-胺(1.0g, 3.13mmol)、2-溴乙腈(0.251mL, 3.76mmol)和 NaHCO₃(0.053g)在 IPA(10mL)中的混合物在密封管中于 100℃加热 2 小时。过滤掉固体,以 IPA 润洗,并经由旋转蒸发器蒸发至干燥。通过 LCMS 纯化所产生的残余物,并将其冻干成 TFA 盐,以提供标题化合物 6-(1-(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-胺 48G(0.62mg, 1.73mmol, 55%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.85(d, J = 7.07Hz, 3H) 5.17(d, J = 7.07Hz, 1H) 7.38-7.57(m, 3H) 7.80(d, J = 9.60Hz, 1H) 7.99(d, J = 9.09Hz, 1H) 8.78(s, 1H). ESI-MS :m/z 358.1(M+H)⁺。

[0836] N-(6-(1-(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺:将 DIEA(0.65g, 5.0mmol)加入 6-(1-(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-胺 TFA 盐(250mg, 0.52mmol)在 CH₂Cl₂中的溶液中,接着加入环丙烷甲酰氯(0.16g, 1.5mmol)。在室温搅拌该反应物 30 分钟。经由旋转蒸发器移除溶剂,并将所产生的残余物重构于 MeOH(10mL)中。加入 NH₄OH(0.5mL)并在室温下搅拌该反应物 1 小时。然后将该反应浓缩至干燥,并将所产生的材料溶解于 EtOAc,以饱和 NaHCO₃洗涤、以 MgSO₄干燥,过滤并浓缩至干燥。该粗材料经由 MPLC(5% MeOH/0.1% NH₄OH/EA)纯化,以提供标题化合物 N-(6-(1-(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺 48(0.22g, 0.52mmol, 100%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm. 7.3-0.87(m, 4H) 1.83-1.99(m, 4H) 5.17(d, J = 7.07Hz, 1H) 7.38-7.57(m, 3H) 7.80(d, J = 9.60Hz, 1H) 7.99(d, J = 9.09Hz, 1H) 8.78(s, 1H) 11.14(s, 1H). ESI-MS :m/z 426.2(M+H)⁺。

[0837] 方法 B

[0838]



[0839] 6-溴-3-(1-(6-氯吡嗪-3-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 (48D) : 将 N'-(5-溴吡啶-2-基)-2-(6-氯吡嗪-3-基)丙烷酰肼 (13g, 36.5mmol) 在三氯化磷 (84ml, 901mmol) 中的溶液在该微波中以 140℃ 加热 15 分钟。经由旋转蒸发器浓缩该反应, 并将所产生的混合物滴加至 EtOAc : 饱和碳酸氢盐 (水溶液) 的混合物 (4 : 6, 1L)。分离有机相, 并以 EtOAc (3×75mL) 萃取水相。合并 EtOAc 溶液, 并将其蒸发至干燥。通过 MPLC (DCM : MeOH, 97 : 3) 纯化所产生的残余物, 以提供标题化合物 6-溴-3-(1-(6-氯吡嗪-3-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 (48D, 3.3g, 26.7%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.86 (d, J = 7.07Hz, 3H) 5.27 (d, J = 7.33Hz, 1H) 7.49 (dd, J = 9.60, 1.77Hz, 1H) 7.78 (dd, J = 9.85, 1.01Hz, 1H) 7.94 (s, 2H) 8.79 (s, 1H)。ESI-MS : m/z 339.1 (M+H)⁺。

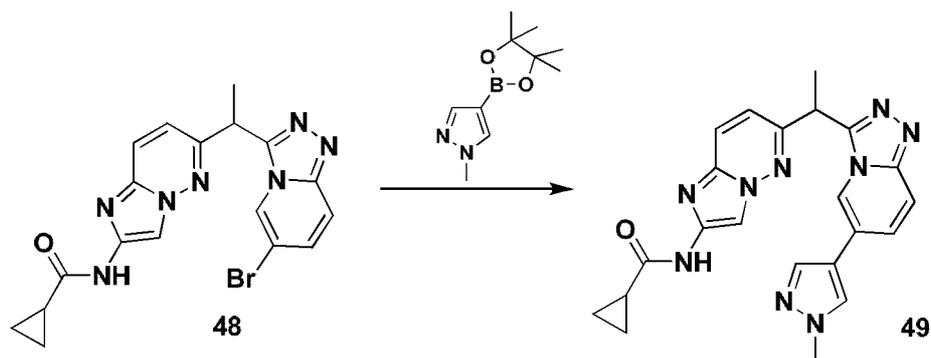
[0840] 6-(1-(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)吡嗪-3-胺 (48E) : 使用类似于从方法 A 制备化合物 48E 描述的的程序来合成标题化合物。

[0841] 6-(1-(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)吡嗪-3-胺 (48F) : 使用类似于由方法 A 制备化合物 48E 中所描述的的程序来合成标题化合物。

[0842] N-(6-(1-(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)环丙烷甲酰胺 (48) : 使用类似于制备化合物 450 所描述的的程序来合成标题化合物。

[0843] 化合物 49 : N-(6-(1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

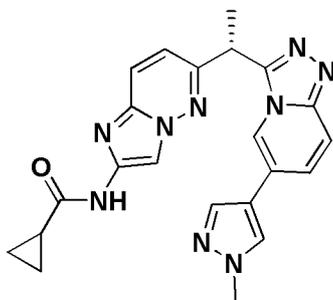
[0844]



[0845] 将N-(6-(1-(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]-吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺 (0.23g, 0.54mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑 (0.16g, 0.8mmol) 和 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0.02g, 0.02mmol) 在 Na₂CO₃ (2N, 1mL) / 二噁烷 (2mL) 中的混合物于微波中以 110°C 加热 45 分钟。过滤该反应混合物, 以 EtOAc 润洗, 并经由旋转蒸发器浓缩至干燥。所产生的材料通过制备型 LCMS 纯化。结合所收集的级分并以两滴浓 HCl 处理所产生的混合物。冻干该溶液, 以提供标题化合物 N-(6-(1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺 49 的 HCl (0.11g, 0.25mmol, 47%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.80 (d, J = 6.32Hz, 4H) 1.84-1.99 (m, 4H) 3.87 (s, 3H) 5.35 (d, J = 7.07Hz, 1H) 7.43 (d, J = 9.35Hz, 1H) 8.02 (d, J = 9.35Hz, 1H) 8.05-8.13 (m, 3H) 8.19 (dd, J = 9.60, 1.52Hz, 1H) 8.38 (s, 1H) 9.01 (s, 1H) 11.18 (s, 1H)。MS :m/z 428.2 (M+H)⁺。

[0846] 化合物 50 : (S)-N-(6-(1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

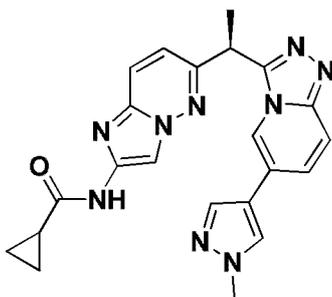
[0847]



[0848] 在下述条件下从化合物 49 的手性分离获得化合物 50 : 使用 25% EtOH (加 10mM NH₄OAc) 在 CO₂ 中的流动相于 ChiralCel AS-H 柱 (21×250mm) 上以 50mL/min 的流速, 以在 220nm 的 UV 检测的 SFC/UV 系统。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.73-0.88 (m, 3H) 1.81-1.99 (m, 4H) 3.87 (s, 3H) 5.08-5.21 (m, 1H) 7.27 (d, J = 9.35Hz, 1H) 7.63 (dd, J = 9.60, 1.52Hz, 1H) 7.80 (dd, J = 9.60, 1.01Hz, 1H) 7.91-8.00 (m, 2H) 8.12 (s, 1H) 8.23 (s, 1H) 8.62 (s, 1H) 11.13 (s, 1H)。MS :m/z 428.2 (M+H)⁺。

[0849] 化合物 51 : (R)-N-(6-(1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

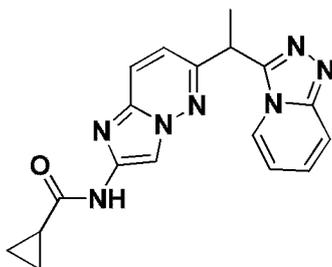
[0850]



[0851] 在下述条件下从化合物 49 的手性分离获得化合物 51: 使用 25% EtOH(加 10mM NH_4OAc) 在 CO_2 中的移动相的于 ChiralCel AS-H 柱 (21×250mm) 上, 50mL/min 流速, 以在 220nm 的 UV 检测的 SFC/UV 系统。 ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.73-0.88(m, 3H) 1.81-1.99(m, 4H) 3.87(s, 3H) 5.08-5.21(m, 1H) 7.27(d, $J = 9.35\text{Hz}$, 1H) 7.63(dd, $J = 9.60, 1.52\text{Hz}$, 1H) 7.80(dd, $J = 9.60, 1.01\text{Hz}$, 1H) 7.91-8.00(m, 2H) 8.12(s, 1H) 8.23(s, 1H) 8.62(s, 1H) 11.13(s, 1H). MS :m/z428.2(M+H)⁺。

[0852] 化合物 52 :N-(6-(1-([1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -3-基) 乙基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 -2-基) 环丙烷甲酰胺

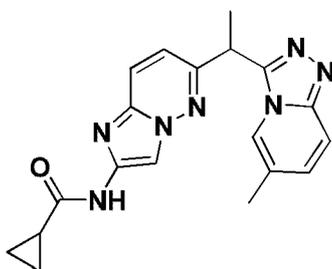
[0853]



[0854] 使用类似于制备化合物 4(方法 A) 中所描述的程序使用 2- 胍基吡啶来合成标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.73-0.87(m, 4H) 1.83-1.99(m, 4H) 5.04-5.15(m, 1H) 6.94-7.04(m, 1H) 7.19(d, $J = 9.35\text{Hz}$, 1H) 7.38-7.47(m, 1H) 7.80(d, $J = 9.35\text{Hz}$, 1H) 7.94(d, $J = 9.85\text{Hz}$, 1H) 8.10(s, 1H) 8.35(d, $J = 7.07\text{Hz}$, 1H) 11.14(s, 1H). MS :m/z 348.2(M+H)⁺。

[0855] 化合物 53 :N-(6-(1-(6-甲基-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -3-基) 乙基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 -2-基) 环丙烷甲酰胺

[0856]

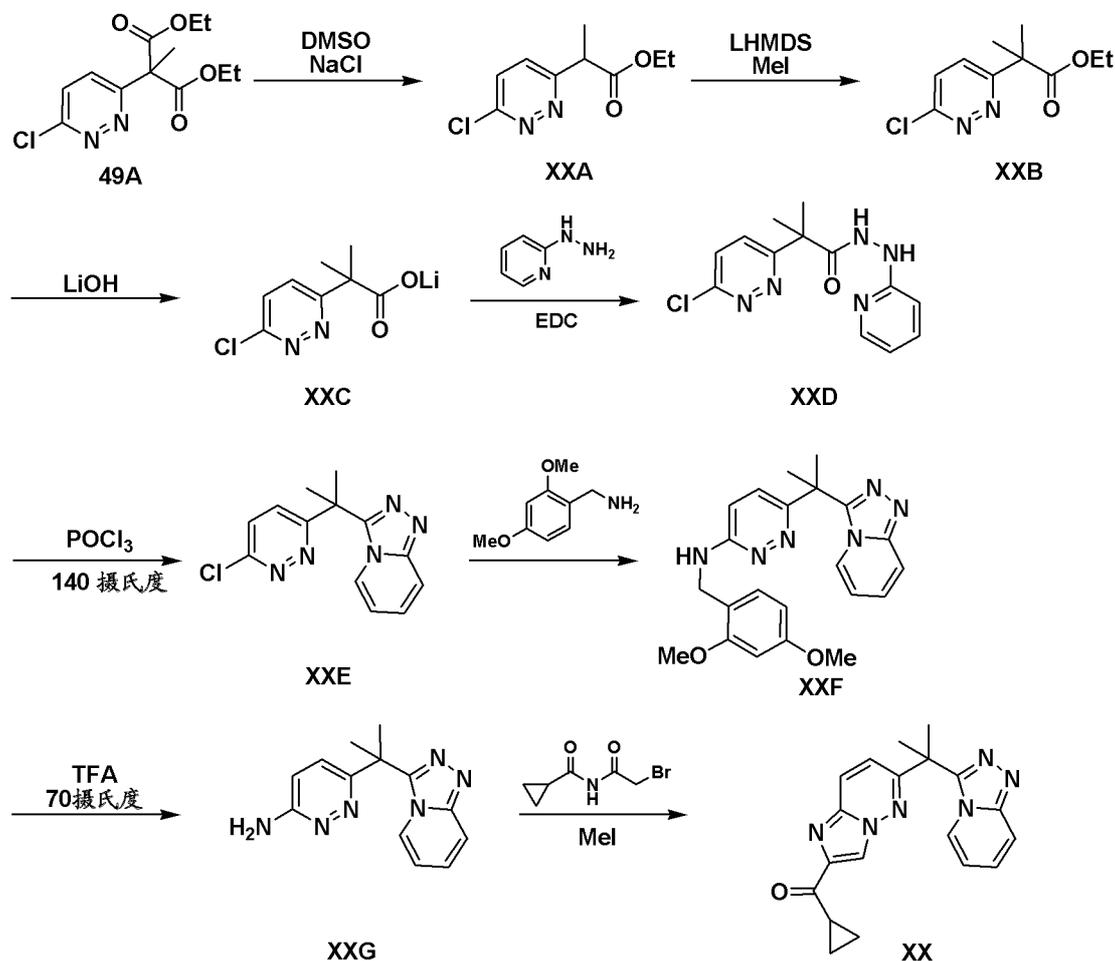


[0857] 使用类似于制备化合物 48(方法 A) 中所描述的程序, 使用 2- 胍基 -5- 甲基吡啶合成标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.76-0.86(m, 4H) 1.85(d, $J = 7.07\text{Hz}$, 3H) 1.92(m, 1H) 3.56(s, 3H) 5.02(d, $J = 7.07\text{Hz}$, 1H) 7.18(d, $J = 9.35\text{Hz}$, 1H) 7.23-7.31(m, 1H) 7.70(d, $J = 8.84\text{Hz}$, 1H) 7.93(d, $J = 9.85\text{Hz}$, 1H) 8.10(s, 1H) 8.20(s, 1H) 11.13(s, 1H)。

MS :m/z 362.2 (M+H)⁺。

[0858] 化合物 54 : (6-(2-([1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -3- 基) 丙烷 -2- 基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 -2- 基) (环丙基) 甲酮

[0859]



[0860] 2-(6-氯哒嗪-3-基)丙酸乙酯 (54A) : 将 2-(6-氯哒嗪-3-基)-2-甲基丙二酸二乙酯 (11g, 38.4mmol) 和 NaCl (2.69g, 46.0mmol) 在 DMSO (91mL) 和 H₂O (1.382mL) 中的溶液分到 8 个分开的微波小瓶, 并将每个反应于微波中以高吸收度在 175℃ 加热 90 分钟。合并反应, 然后将其倒入 H₂O (300mL) 中。以 EtOAc (2×100mL) 萃取水相, 然后以盐水 (2×100mL) 洗涤有机相。通过 MgSO₄ 干燥有机相, 将其过滤, 并经由旋转蒸发器浓缩至干燥。经由 MPLC (3 : 1, 己烷 : EtOAc) 纯化所产生的油, 以提供标题化合物 2-(6-氯哒嗪-3-基)丙酸乙酯 (54A, 2.9g, 35%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.13 (s, 3H) 1.49 (d, J = 7.33Hz, 3H) 4.09 (dd, J = 7.07, 2.02Hz, 2H) 4.23 (d, J = 7.33Hz, 1H) 7.83 (d, J = 8.84Hz, 1H) 7.93 (d, J = 8.84Hz, 1H)。ESI-MS :m/z 215.0 (M+H)⁺。

[0861] 2-(6-氯哒嗪-3-基)-2-甲基丙酸乙酯 (54B) : 在 -70℃ 以逐滴的方式将六甲基二硅基氨基锂 (1.0 摩尔在 THF 中, 15.65mL, 15.65mmol) 加至 2-(6-氯哒嗪-3-基)丙酸乙酯 (2.8g, 13.04mmol) 在 THF (28mL) 中的溶液中。在 -70℃ 将该反应搅拌 30 分钟, 然后加入碘甲烷 (0.816mL, 13.04mmol)。将该反应搅拌 2 小时, 以让其回温至室温。经由旋转蒸发器将该反应物浓缩至干燥, 并通过 MPLC (98 : 2, DCM : MeOH) 纯化所产生的材料, 以提供标题化合物 2-(6-氯哒嗪-3-基)-2-甲基丙酸乙酯 (54B, 2.82g, 95%)。¹H NMR (400MHz,

DMSO-d₆) δ ppm 1.11 (t, J = 7.07Hz, 3H) 1.58 (s, 6H) 4.08 (q, J = 7.07Hz, 2H) 7.83-7.97 (m, 2H)。

[0862] 2-(6-氯哒嗪-3-基)-2-甲基丙酸锂 (54C) :使用类似于制备化合物 48B 中所描述的程序来合成标题化合物。

[0863] 2-(6-氯哒嗪-3-基)-2-甲基-N'-(吡啶-2-基)丙烷酰肼 (54D) :使用类似于制备化合物 48C 中所描述的程序,使用 2-肼基吡啶合成标题化合物。

[0864] 3-(2-(6-氯哒嗪-3-基)丙烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 (54E) :将 2-(6-氯哒嗪-3-基)-N'-(吡啶-2-基)丙烷酰肼 (1.2g, 4.32mmol) 和三氯化磷 (10.0mL, 107mmol) 的混合物在微波中以高吸收度于 140℃ 加热 15 分钟。经由旋转蒸发器将所产生的反应物蒸发至干燥。将所产生的残余物重构于 EtOAc (50mL) 中,并以饱和的碳酸氢盐 (3×50mL) 洗涤。分离有机层,并通过 MgSO₄ 干燥,并经由旋转蒸发器移除 EtOAc,以提供标题化合物 3-(2-(6-氯哒嗪-3-基)丙烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 (54E, 0.750g, 2.74mmol, 63.4% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.94 (6H, s) 6.75-6.82 (1H, m) 7.33 (1H, ddd, J = 9.35, 6.57, 1.01Hz) 7.72-7.82 (2H, m) 7.87-7.99 (2H, m). ESI-MS :m/z 274.1 (M+H)⁺。

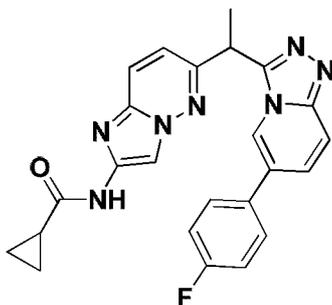
[0865] 6-(2-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丙烷-2-基)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)哒嗪-3-胺 (54F) :使用类似于制备化合物 48E 中所描述的程序来合成标题化合物。

[0866] 6-(2-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丙烷-2-基)哒嗪-3-胺 (54G) :使用类似于制备化合物 48F 中所描述的程序来合成标题化合物。

[0867] (6-(2-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丙烷-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)(环丙基)甲酮 (54) :将 6-(2-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丙烷-2-基)哒嗪-3-胺 2,2,2-三氟醋酸酯 (50mg, 0.136mmol)、N-(2-溴乙酰基)环丙烷甲酰胺 (28.0mg, 0.136mmol)、磷酸氢二钠 (57.8mg, 0.407mmol) 和碘化钾 (22.54mg, 0.136mmol) 在 DMA (体积:1160 μ l) 中的混合物于微波中以高吸收度在 100℃ 加热 1 小时。通过制备型 LCMS 来纯化该反应,以提供为 TFA 盐的标题化合物 (6-(2-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丙烷-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)(环丙基)甲酮 (54, 13mg, 26%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.81 (d, J = 6.06Hz, 4H) 1.87-2.00 (m, 7H) 6.92-6.97 (m, 1H) 7.12 (d, J = 9.60Hz, 1H) 7.55 (dd, J = 8.97, 6.69Hz, 1H) 7.87-8.01 (m, 3H) 8.04 (s, 1H) 11.16 (s, 1H). ESI-MS :m/z 362.1 (M+H)⁺。

[0868] 化合物 55 :N-(6-(1-(6-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

[0869]

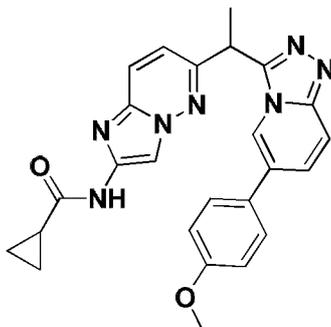


[0870] 使用类似于制备化合物 49 中所描述的程序,使用 4-氟苯基硼酸来合成标题化合

物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.72-0.88(m, 4H) 1.81-1.98(m, 4H) 5.30(d, J = 7.07Hz, 1H) 7.30(d, J = 9.35Hz, 1H) 7.32-7.40(m, 2H) 7.76-7.82(m, 2H) 7.82-7.88(m, 1H) 7.95(t, J = 9.09Hz, 2H) 8.09(s, 1H) 8.78(s, 1H) 11.14(s, 1H). ESI-MS :m/z 442.2 (M+H)⁺。

[0871] 化合物 56 :N-(6-(1-(6-(4-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

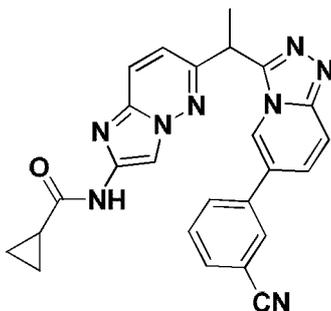
[0872]



[0873] 使用类似于制备化合物 49 中所描述的程序,使用 4-甲氧基苯基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.73-0.87(m, 5H) 1.84-2.00(m, 5H) 5.30(d, J = 7.33Hz, 1H) 7.02-7.14(m, 3H) 7.29(d, J = 9.35Hz, 1H) 7.61-7.72(m, 3H) 7.83-8.00(m, 4H) 8.10(s, 1H) 8.71(s, 1H) 11.15(s, 1H). ESI-MS :m/z 454.2 (M+H)⁺。

[0874] 化合物 57 :N-(6-(1-(6-(3-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

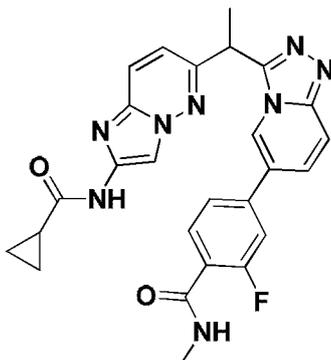
[0875]



[0876] 使用类似于制备化合物 49 中所描述的程序,使用 3-氰基苯基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.71-0.86(m, 4H) 1.82-1.97(m, 4H) 5.24-5.37(m, 1H) 7.31(d, J = 9.60Hz, 1H) 7.69-7.75(m, 1H) 7.87-7.99(m, 4H) 8.05-8.13(m, 2H) 8.31(t, J = 1.52Hz, 1H) 8.94(s, 1H) 11.12(s, 1H). ESI-MS :m/z 449.2 (M+H)⁺。

[0877] 化合物 58 :4-(3-(1-(2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺

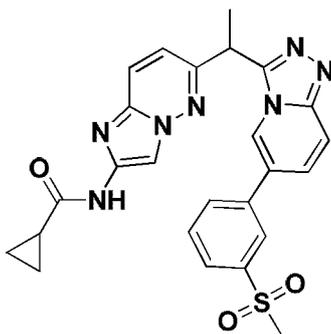
[0878]



[0879] 使用类似于制备化合物 49 所描述的程序,使用 3-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并将分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.72-0.86(m, 4H) 1.84-1.98(m, 4H) 2.80(d, J = 4.55Hz, 3H) 5.31(d, J = 7.07Hz, 1H) 7.30(d, J = 9.35Hz, 1H) 7.66-7.71(m, 1H) 7.71-7.81(m, 2H) 7.83-7.88(m, 1H) 7.89-7.98(m, 2H) 8.09(s, 1H) 8.30(dd, J = 4.55, 2.53Hz, 1H) 8.89(s, 1H) 11.13(s, 1H). ESI-MS :m/z 499.2 (M+H)⁺。

[0880] 化合物 59 :N-(6-(1-(6-(3-(甲基磺酰基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]喹啶-2-基)环丙烷甲酰胺

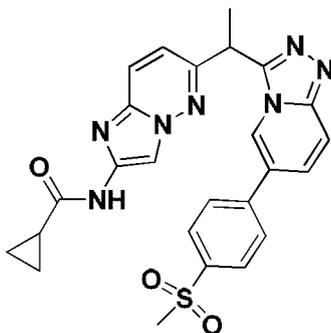
[0881]



[0882] 使用类似于制备化合物 49 中所描述的程序,使用 3-(甲基磺酰基)苯基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.74-0.85(m, 5H) 1.83-1.98(m, 5H) 5.34(d, J = 7.07Hz, 1H) 7.32(d, J = 9.35Hz, 1H) 7.73-7.85(m, 1H) 7.89-8.03(m, 5H) 8.05-8.14(m, 2H) 8.27(t, J = 1.64Hz, 1H) 8.93(s, 1H) 11.13(s, 1H). ESI-MS :m/z 502.2 (M+H)⁺。

[0883] 化合物 60 :N-(6-(1-(6-(4-(甲基磺酰基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]喹啶-2-基)环丙烷甲酰胺

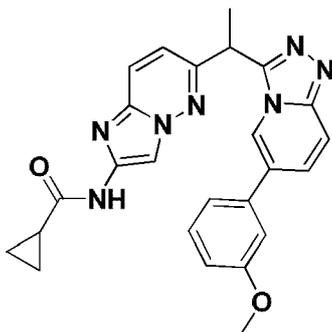
[0884]



[0885] 使用类似于制备化合物 49 中所描述的程序,使用 4-(甲基磺酰基)苯基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.73-0.87(m, 5H) 1.83-1.98(m, 5H) 5.31(d, J = 7.07Hz, 1H) 7.30(d, J = 9.35Hz, 1H) 7.85-7.90(m, 1H) 7.93-7.99(m, 2H) 7.99-8.07(m, 5H) 8.09(s, 1H) 8.90(s, 1H) 11.13(s, 1H). ESI-MS :m/z 502.2(M+H)⁺。

[0886] 化合物 61 :N-(6-(1-(6-(3-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

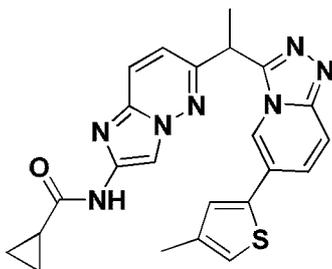
[0887]



[0888] 使用类似于制备化合物 49 中所描述的程序,使用 3-甲氧基苯基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.74-0.85(m, 4H) 1.90(d, J = 7.33Hz, 4H) 3.61(s, 3H) 5.32(d, J = 7.07Hz, 1H) 7.02(ddd, J = 8.21, 2.40, 0.76Hz, 1H) 7.21-7.34(m, 3H) 7.37-7.49(m, 1H) 7.87-8.00(m, 3H) 8.09(s, 1H) 8.77(s, 1H) 11.14(s, 1H). ESI-MS :m/z 454.2(M+H)⁺。

[0889] 化合物 62 :N-(6-(1-(6-(4-甲基噻吩-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

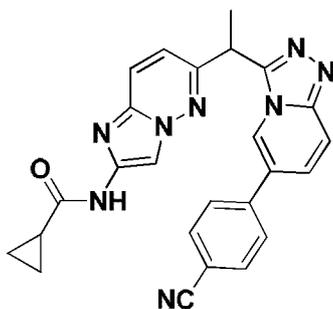
[0890]



[0891] 使用类似于制备化合物 49 中所描述的程序,使用 4-甲基噻吩-2-基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.75-0.87(m, 4H) 1.82-1.98(m, 4H) 2.24(d, J = 0.76Hz, 3H) 5.24(d, J = 7.33Hz, 1H) 7.17-7.30(m, 2H) 7.45(d, J = 1.26Hz, 1H) 7.71(dd, J = 9.60, 1.52Hz, 1H) 7.86(dd, J = 9.47, 0.88Hz, 1H) 7.95(d, J = 9.60Hz, 1H) 8.13(s, 1H) 8.64(s, 1H) 11.15(s, 1H). ESI-MS :m/z 444.2(M+H)⁺。

[0892] 化合物 63 :N-(6-(1-(6-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

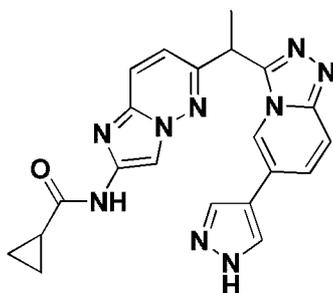
[0893]



[0894] 使用类似于制备化合物 49 中所描述的程序,使用 4-氰基苯基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.73-0.87(m, 4H) 1.83-2.00(m, 4H) 5.29(d, J = 7.07Hz, 1H) 7.29(d, J = 9.35Hz, 1H) 7.80-7.89(m, 1H) 7.90-8.04(m, 6H) 8.08(s, 1H) 8.90(s, 1H) 11.13(s, 1H). ESI-MS :m/z 449.2(M+H)⁺。

[0895] 化合物 64 :N-(6-(1-(6-(1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

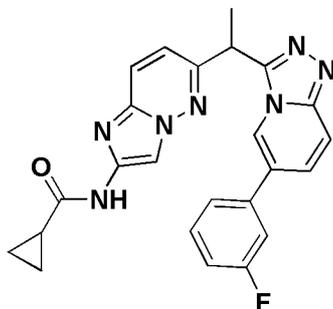
[0896]



[0897] 使用类似于制备化合物 49 所描述的程序,使用 1H-吡啶-4-基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.73-0.86(m, 4H) 1.82-1.99(m, 4H) 5.21(d, J = 7.33Hz, 1H) 7.31(d, J = 9.60Hz, 1H) 7.88(d, J = 6.06Hz, 2H) 7.97(d, J = 9.35Hz, 1H) 8.11(s, 1H) 8.19(s, 2H) 8.75(s, 1H) 11.13(s, 1H). ESI-MS :m/z 414.2(M+H)⁺。

[0898] 化合物 65 :N-(6-(1-(6-(3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

[0899]

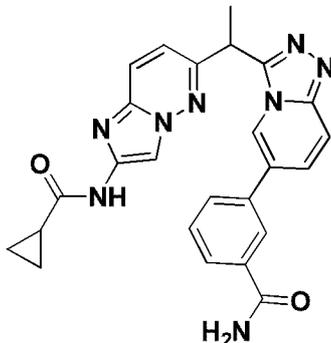


[0900] 使用类似于制备化合物 49 中所描述的程序,使用 4-氟苯基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.72-0.87(m, 4H) 1.83-1.97(m, 4H) 5.29(d, J = 7.33Hz, 1H) 7.51-7.61(m, 2H) 7.64(dt, J = 10.29, 2.05Hz, 1H) 7.81(dd, J = 9.73, 1.64Hz, 1H) 7.87-7.92(m,

1H) 7.94 (d, $J = 9.35\text{Hz}$, 1H) 8.09 (s, 1H) 8.80 (s, 1H) 11.08 (s, 1H). ESI-MS :m/z 442.2 (M+H)⁺.

[0901] 化合物 66 :3-(3-(1-(2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯甲酰胺

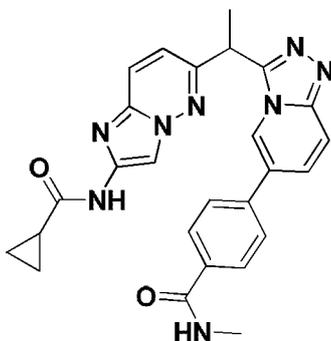
[0902]



[0903] 使用类似于制备化合物 49 中所描述的程序,使用 3-氨基甲酰基苯基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.71-0.89 (m, 4H) 1.83-2.00 (m, 4H) 7.31 (d, $J = 9.35\text{Hz}$, 1H) 7.46 (br. s., 1H) 7.60 (t, $J = 7.71\text{Hz}$, 1H) 7.82-8.03 (m, 5H) 8.04-8.14 (m, 2H) 8.22 (t, $J = 1.52\text{Hz}$, 1H) 8.86 (s, 1H) 11.09 (s, 1H). ESI-MS :m/z 467.2 (M+H)⁺.

[0904] 化合物 67 :4-(3-(1-(2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯甲酰胺

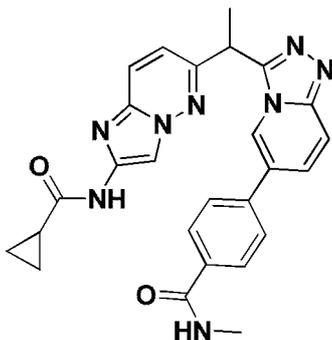
[0905]



[0906] 使用类似于制备化合物 49 中所描述的程序,使用 4-氨基甲酰基苯基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.73-0.89 (m, 4H) 1.83-1.99 (m, 4H) 5.29 (d, $J = 7.33\text{Hz}$, 1H) 7.28 (d, $J = 9.35\text{Hz}$, 1H) 7.77-7.86 (m, 3H) 7.87-7.92 (m, 1H) 7.94 (d, $J = 9.35\text{Hz}$, 1H) 7.97-8.06 (m, 3H) 8.10 (s, 1H) 8.79 (s, 1H) 11.08 (s, 1H). ESI-MS :m/z 467.2 (M+H)⁺.

[0907] 化合物 68 :4-(3-(1-(2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-N-甲基苯甲酰胺

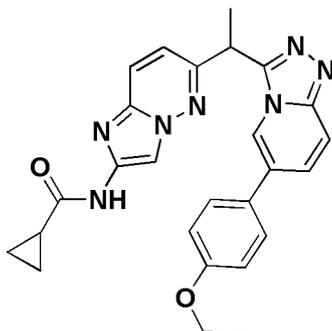
[0908]



[0909] 使用类似于制备化合物 49 中所描述的程序,使用 4-(甲基氨基甲酰基)苯基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.72-0.88(m, 4H) 1.83-1.99(m, 4H) 2.81(d, J = 4.55Hz, 3H) 5.30(d, J = 7.07Hz, 1H) 7.28(d, J = 9.35Hz, 1H) 7.78-7.87(m, 3H) 7.87-8.00(m, 4H) 8.10(s, 1H) 8.49(d, J = 4.55Hz, 1H) 8.81(s, 1H) 11.09(s, 1H). ESI-MS :m/z 481.2(M+H)⁺。

[0910] 化合物 69 :N-(6-(1-(6-(4-乙氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

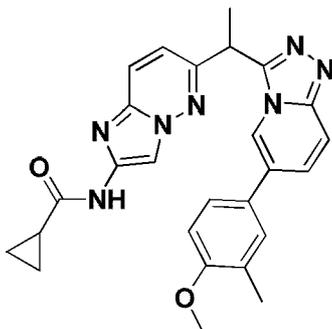
[0911]



[0912] 使用类似于制备化合物 49 中所描述的程序,使用 4-乙氧基苯基硼酸合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.72-0.87(m, 4H) 1.34(t, J = 6.95Hz, 3H) 1.82-1.98(m, 4H) 5.27(d, J = 7.07Hz, 1H) 6.99-7.10(m, 2H) 7.26(d, J = 9.35Hz, 1H) 7.57-7.69(m, 2H) 7.74-7.83(m, 1H) 7.84-7.91(m, 1H) 7.94(d, J = 9.60Hz, 1H) 8.10(s, 1H) 8.64(s, 1H) 11.09(s, 1H). ESI-MS :m/z 468.2(M+H)⁺。

[0913] 化合物 70 :N-(6-(1-(6-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

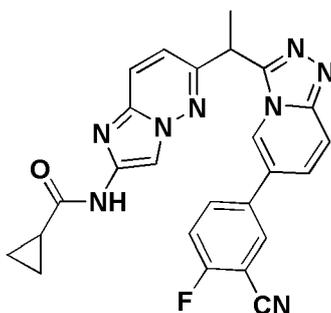
[0914]



[0915] 使用类似于制备化合物 49 中所描述的程序,使用 4-甲氧基-3-甲基苯基硼酸合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.74-0.86(m, 5H) 1.85-1.99(m, 5H) 2.21(s, 4H) 5.29(d, J = 7.33Hz, 2H) 7.06(d, J = 8.59Hz, 1H) 7.28(d, J = 9.35Hz, 1H) 7.42-7.57(m, 2H) 7.78-7.99(m, 4H) 8.12(s, 1H) 8.65(s, 1H) 11.10(s, 1H). ESI-MS :m/z 468.2(M+H)⁺。

[0916] 化合物 71 :N-(6-(1-(6-(3-氰基-4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

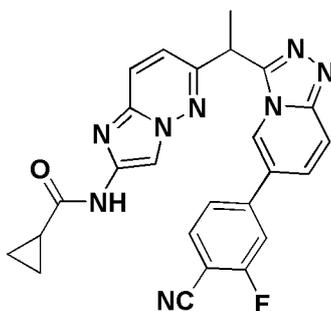
[0917]



[0918] 使用类似于制备化合物 49 中所描述的程序,使用 3-氰基-4-氟苯基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.73-0.86(m, 4H) 1.84-1.99(m, 5H) 5.26(d, J = 7.33Hz, 1H) 7.29(d, J = 9.60Hz, 1H) 7.68(t, J = 8.97Hz, 1H) 7.75-7.84(m, 1H) 7.87-7.98(m, 2H) 8.08(s, 1H) 8.12-8.22(m, 1H) 8.38(dd, J = 6.19, 2.40Hz, 1H) 8.86(s, 1H) 11.08(s, 1H). ESI-MS :m/z 467.2(M+H)⁺。

[0919] 化合物 72 :N-(6-(1-(6-(4-氰基-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

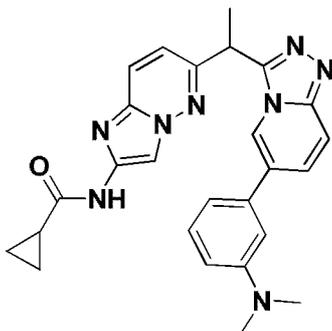
[0920]



[0921] 使用类似于制备化合物 49 中所描述的程序,使用 4-氰基-3-氟苯基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.73-0.86(m, 4H) 1.82-2.00(m, 4H) 5.29(d, J = 7.33Hz, 1H) 7.29(d, J = 9.60Hz, 1H) 7.82-7.88(m, 2H) 7.89-7.97(m, 2H) 8.02(dd, J = 10.99, 1.64Hz, 1H) 8.05-8.10(m, 2H) 8.95(s, 1H) 11.08(s, 1H). ESI-MS :m/z 467.2(M+H)⁺。

[0922] 化合物 73 :N-(6-(1-(6-(3-(二甲基氨基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

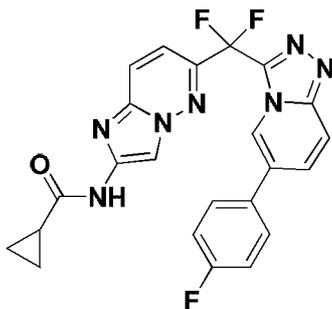
[0923]



[0924] 使用类似于制备化合物 49 中所描述的程序,使用 3-(二甲基氨基)苯基硼酸合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.74-0.86(m, 4H) 1.91(d, J = 7.07Hz, 4H) 2.94(s, 6H) 5.29(d, J = 7.33Hz, 1H) 6.82(dd, J = 8.21, 2.15Hz, 1H) 6.90(s, 1H) 6.97(d, J = 7.83Hz, 1H) 7.25-7.34(m, 2H) 7.83-7.89(m, 1H) 7.89-7.98(m, 2H) 8.09(s, 1H) 8.62(s, 1H) 11.09(s, 1H). ESI-MS :m/z 467.2(M+H)⁺。

[0925] 化合物 74 :N-(6-(二氟(6-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

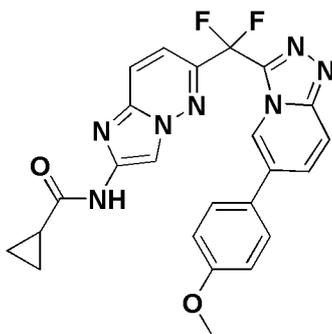
[0926]



[0927] 使用类似于制备化合物 45 中所描述的程序,使用 4-氟苯基硼酸合成标题化合物。通过制备型 LCMS 纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.83(d, J = 6.06Hz, 4H) 1.96(五重峰, J = 6.19Hz, 1H) 7.37(t, J = 8.84Hz, 2H) 7.71(d, J = 9.35Hz, 1H) 7.79-7.85(m, 2H) 7.96(dd, J = 9.73, 1.39Hz, 1H) 8.12(d, J = 9.60Hz, 1H) 8.24(s, 1H) 8.28(d, J = 9.35Hz, 1H) 8.74(s, 1H) 11.35(s, 1H). ESI-MS :m/z 464.2(M+H)⁺。

[0928] 化合物 75 :N-(6-(二氟(6-(4-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

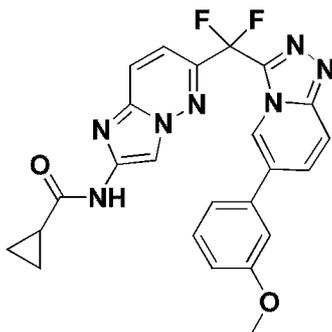
[0929]



[0930] 使用类似于制备化合物 45 (方法 B) 中所描述的程序, 使用 4- 甲氧基苯基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物, 并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.83(d, J = 6.32Hz, 4H) 1.92-2.00(m, 1H) 3.82(s, 3H) 7.09(d, J = 8.84Hz, 2H) 7.70(d, 2H) 7.72(s, 1H) 7.95(dd, J = 9.60, 1.52Hz, 1H) 8.08(d, J = 9.60Hz, 1H) 8.25(s, 1H) 8.27(d, J = 9.60Hz, 1H) 8.66(s, 1H) 11.35(s, 1H). E SI-MS :m/z 476.2(M+H)⁺。

[0931] 化合物 76 :N-(6-(二氟(6-(3-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

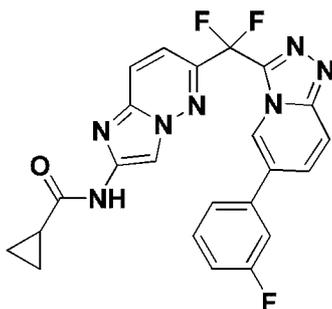
[0932]



[0933] 使用类似于制备化合物 45 中所描述的程序, 使用 3- 甲氧基苯基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物, 并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.83(d, J = 6.06Hz, 4H) 1.91-2.01(m, 1H) 3.83(s, 3H) 7.05(dd, J = 8.21, 1.89Hz, 1H) 7.26(d, J = 2.02Hz, 1H) 7.30(d, J = 7.58Hz, 1H) 7.44(t, 1H) 7.71(d, J = 9.35Hz, 1H) 7.98(dd, J = 9.60, 1.52Hz, 1H) 8.11(d, J = 8.84Hz, 1H) 8.24(s, 1H) 8.28(d, J = 9.35Hz, 1H) 8.73(s, 1H) 11.35(s, 1H). ESI-MS :m/z 476.2(M+H)⁺。

[0934] 化合物 77 :N-(6-(二氟(6-(3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

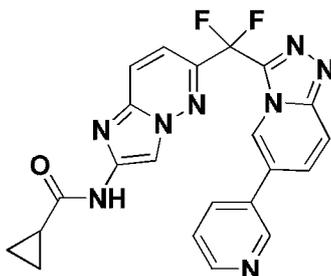
[0935]



[0936] 使用类似于制备化合物 45 中所描述的程序, 使用 3- 氟苯基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物, 并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.83(d, J = 6.06Hz, 4H) 1.96(五重峰, J = 6.19Hz, 1H) 7.32(dt, 1H) 7.54-7.59(m, 1H) 7.62(t, J = 7.58Hz, 1H) 7.68(dt, 1H) 7.71(d, 1H) 8.00(dd, J = 9.60, 1.52Hz, 1H) 8.13(d, J = 9.60Hz, 1H) 8.23(s, 1H) 8.28(d, J = 9.60Hz, 1H) 8.81(s, 1H) 11.34(s, 1H). ESI-MS :m/z 464.2(M+H)⁺。

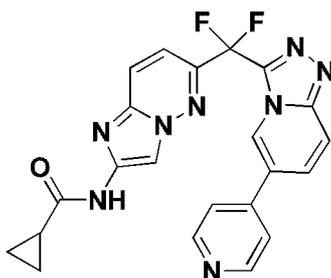
[0937] 化合物 78 :N-(6-(二氟(6-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)

甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺
[0938]



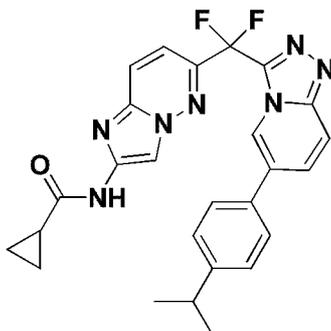
[0939] 使用类似于制备化合物 45 中所描述的程序,使用吡啶-3-基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.83(d, J = 6.06Hz, 4H) 1.96(五重峰, J = 6.13Hz, 1H) 7.61(dd, J = 7.96, 4.93Hz, 1H) 7.73(d, J = 9.35Hz, 1H) 8.02(dd, J = 9.60, 1.52Hz, 1H) 8.17(d, J = 9.09Hz, 1H) 8.22(s, 1H) 8.25(s, 1H) 8.26-8.32(m, 1H) 8.69(d, J = 4.29Hz, 1H) 8.90(s, 1H) 9.00(br. s., 1H) 11.34(s, 1H). ESI-MS :m/z 447.2(M+H)⁺。

[0940] 化合物 79 :N-(6-(二氟(6-(吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺
[0941]



[0942] 使用类似于制备化合物 45 中所描述的程序,使用吡啶-4-基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.83(d, J = 5.31Hz, 4H) 1.96(五重峰, J = 6.13Hz, 1H) 7.69-7.77(m, 1H) 7.93(d, J = 5.05Hz, 2H) 8.07(dd, J = 9.60, 1.52Hz, 1H) 8.19(d, J = 9.85Hz, 1H) 8.23(s, 1H) 8.29(d, J = 9.35Hz, 1H) 8.76(br. s., 2H) 8.98(s, 1H) 11.34(s, 1H). ESI-MS :m/z 447.2(M+H)⁺。

[0943] 化合物 80 :N-(6-(二氟(6-(4-异丙基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺
[0944]

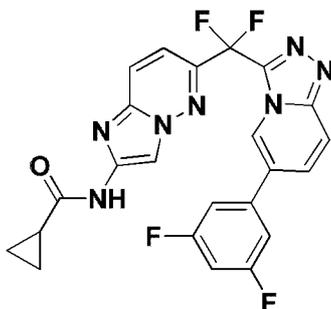


[0945] 使用类似于制备化合物 45 中所描述的程序,使用 4-异丙基苯基硼酸来合成标

题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.84(d, $J = 6.06\text{Hz}$, 4H) 1.24(d, $J = 6.82\text{Hz}$, 6H) 1.95(q, 1H) 2.96(spt, $J = 6.86\text{Hz}$, 1H) 7.40(d, $J = 8.34\text{Hz}$, 2H) 7.67(d, $J = 8.34\text{Hz}$, 2H) 7.71(d, $J = 9.35\text{Hz}$, 1H) 7.96(dd, $J = 9.60, 1.26\text{Hz}$, 1H) 8.11(d, $J = 9.60\text{Hz}$, 1H) 8.24(s, 1H) 8.28(d, $J = 9.35\text{Hz}$, 1H) 8.70(s, 1H) 11.36(s, 1H). ESI-MS : m/z 488.2(M+H) $^+$ 。

[0946] 化合物 81 :N-(6-((6-(3,5-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

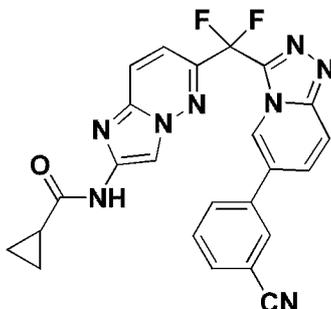
[0947]



[0948] 使用类似于制备化合物 45 中所描述的程序,使用 3,5-二氟苯基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.83(d, $J = 5.81\text{Hz}$, 4H) 1.95(五重峰, 1H) 7.32-7.42(m, 1H) 7.56-7.66(m, 2H) 7.73(d, $J = 9.60\text{Hz}$, 1H) 8.01(dd, $J = 9.73, 1.39\text{Hz}$, 1H) 8.14(d, $J = 9.60\text{Hz}$, 1H) 8.21(s, 1H) 8.28(d, $J = 9.35\text{Hz}$, 1H) 8.88(s, 1H) 11.34(s, 1H). ESI-MS : m/z 482.2(M+H) $^+$ 。

[0949] 化合物 82 :N-(6-((6-(3-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

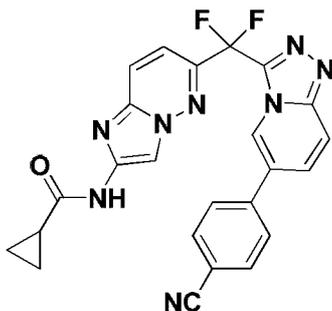
[0950]



[0951] 使用类似于制备化合物 45 中所描述的程序,使用 3-氰基苯基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.83(d, $J = 6.06\text{Hz}$, 4H) 1.96(五重峰, $J = 6.13\text{Hz}$, 1H) 7.68-7.77(m, 2H) 7.94(d, $J = 7.83\text{Hz}$, 1H) 8.03(dd, $J = 9.73, 1.14\text{Hz}$, 1H) 8.12(d, $J = 8.34\text{Hz}$, 1H) 8.16(d, $J = 9.60\text{Hz}$, 1H) 8.23(s, 1H) 8.29(d, $J = 9.35\text{Hz}$, 1H) 8.33(s, 1H) 8.93(s, 1H) 11.35(s, 1H). ESI-MS : m/z 471.2(M+H) $^+$ 。

[0952] 化合物 83 :N-(6-((6-(4-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

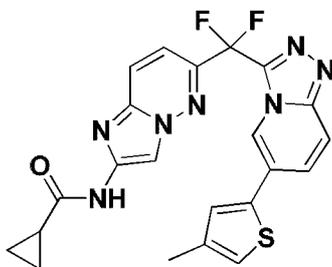
[0953]



[0954] 使用类似于制备化合物 45 中所描述的程序,使用 4- 氰基苯基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.83(d, J = 6.06Hz, 4H) 1.96(五重峰, J = 6.19Hz, 1H) 7.72(d, J = 9.60Hz, 1H) 8.00(s, 4H) 8.03(d, J = 9.60Hz, 1H) 8.16(d, J = 9.60Hz, 1H) 8.20-8.24(m, 1H) 8.28(d, J = 9.60Hz, 1H) 8.89(s, 1H) 11.35(s, 1H)。ESI-MS :m/z 471.2(M+H)⁺。

[0955] 化合物 84 :N-(6-(二氟(6-(4-甲基噻吩-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

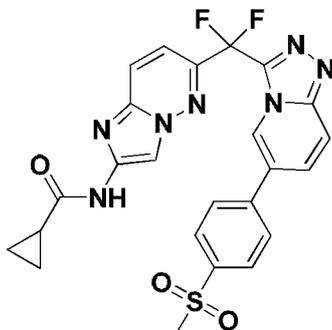
[0956]



[0957] 使用类似于制备化合物 45 中所描述的程序,使用 4- 甲基噻吩-2-基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化该反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.84(d, J = 6.32Hz, 4H) 1.95(q, 1H) 2.26(s, 3H) 7.29(s, 1H) 7.59(s, 1H) 7.70(d, J = 9.35Hz, 1H) 7.91(dd, J = 9.73, 1.64Hz, 1H) 8.07(d, J = 9.60Hz, 1H) 8.26(s, 1H) 8.25-8.30(m, 1H) 8.69(s, 1H) 11.36(s, 1H)。ESI-MS :m/z 466.2(M+H)⁺。

[0958] 化合物 85 :N-(6-(二氟(6-(4-(甲基磺酰基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

[0959]

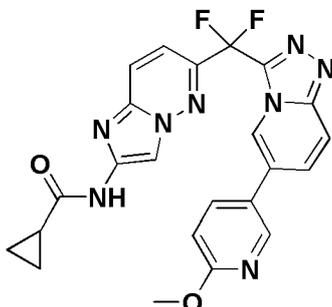


[0960] 使用类似于制备化合物 45 中所描述的程序,使用 4-(甲基磺酰基)苯基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.83(d, J = 6.06Hz, 4H) 1.96(q, 1H) 3.28(s, 3H) 7.72(d, J = 9.35Hz, 1H) 8.02(dd, 1H) 8.05(s, 4H) 8.17(d, J = 9.60Hz, 1H) 8.23(s, 1H) 8.28(d, J = 9.60Hz,

1H) 8.88 (s, 1H) 11.35 (s, 1H). ESI-MS :m/z 524.2 (M+H)⁺。

[0961] 化合物 86 :N-(6-(二氟(6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

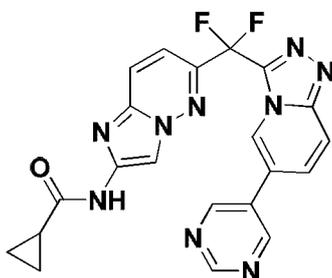
[0962]



[0963] 使用类似于制备化合物 45 中所描述的程序,使用 6-甲氧基吡啶-3-基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.83(d, J = 6.06Hz, 4H) 1.96(五重峰, J = 6.19Hz, 1H) 3.91(s, 3H) 6.97(d, J = 8.59Hz, 1H) 7.72(d, J = 9.35Hz, 1H) 7.97(dd, J = 9.60, 1.52Hz, 1H) 8.09-8.15(m, 2H) 8.22(s, 1H) 8.28(d, J = 9.35Hz, 1H) 8.56(d, J = 2.53Hz, 1H) 8.78(s, 1H) 11.35(s, 1H). ESI-MS :m/z 477.2 (M+H)⁺。

[0964] 化合物 87 :N-(6-(二氟(6-(咪啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

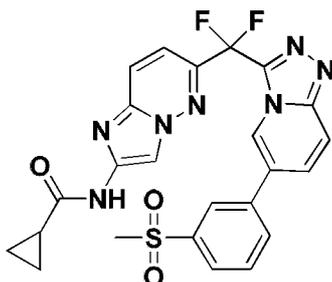
[0965]



[0966] 使用类似于制备化合物 45 中所描述的程序,使用咪啶-5-基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.83(d, J = 5.56Hz, 4H) 1.90-2.00(m, 1H) 7.74(d, J = 9.60Hz, 1H) 8.06(dd, J = 9.60, 1.26Hz, 1H) 8.17-8.25(m, 2H) 8.29(d, J = 9.35Hz, 1H) 9.03(s, 1H) 9.21(s, 2H) 9.24-9.29(m, 1H) 11.34(s, 1H). ESI-MS :m/z 448.2 (M+H)⁺。

[0967] 化合物 88 :N-(6-(二氟(6-(3-(甲基磺酰基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

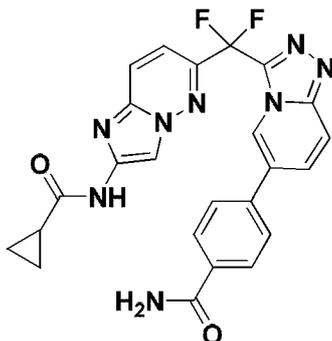
[0968]



[0969] 使用类似于制备化合物 45 中所描述的程序,使用 3-(甲基磺酰基)苯基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.83(d, J = 6.06Hz, 4H) 1.91-2.01(m, 1H) 3.32(s, 3H) 7.72(d, J = 9.35Hz, 1H) 7.81(t, J = 7.83Hz, 1H) 8.02(d, J = 7.83Hz, 1H) 8.06(dd, J = 9.60, 1.52Hz, 1H) 8.13(d, J = 7.83Hz, 1H) 8.18(d, J = 9.60Hz, 1H) 8.23-8.31(m, 3H) 8.92(s, 1H) 11.35(s, 1H). ESI-MS :m/z 524.2(M+H)⁺。

[0970] 化合物 89 :4-(3-((2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯甲酰胺

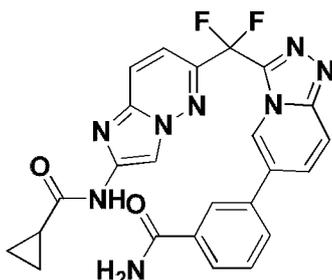
[0971]



[0972] 使用类似于制备化合物 45 中所描述的程序,使用 4-氨基甲酰基苯基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.83(d, J = 6.32Hz, 4H) 1.90-2.01(m, 1H) 7.48(br. s., 1H) 7.72(d, J = 9.35Hz, 1H) 7.87(d, J = 8.34Hz, 2H) 7.98-8.06(m, 3H) 8.10(br. s., 1H) 8.11-8.17(m, 1H) 8.24(s, 1H) 8.28(d, J = 9.35Hz, 1H) 8.82(s, 1H) 11.35(s, 1H). ESI-MS :m/z 489.2(M+H)⁺。

[0973] 化合物 90 :3-(3-((2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯甲酰胺

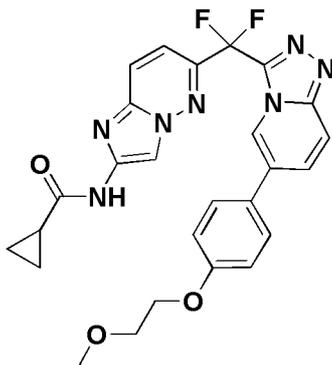
[0974]



[0975] 使用类似于制备化合物 45 中所描述的程序,使用 3-氨基甲酰基苯基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.84(d, J = 6.06Hz, 4H) 1.96(五重峰, J = 6.13Hz, 1H) 7.53(s, 1H) 7.62(t, J = 7.70Hz, 1H) 7.72(d, J = 9.60Hz, 1H) 7.90-7.98(m, 2H) 8.04(dd, J = 9.73, 1.39Hz, 1H) 8.16(d, J = 9.60Hz, 1H) 8.19(br. s., 1H) 8.22(s, 1H) 8.25(s, 1H) 8.28(d, J = 9.35Hz, 1H) 8.85(s, 1H) 11.35(s, 1H). ESI-MS :m/z 489.2(M+H)⁺。

[0976] 化合物 91 :N-(6-(二氟(6-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

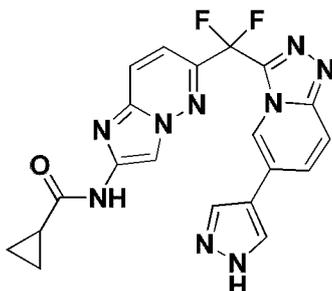
[0977]



[0978] 使用类似于制备化合物 45 中所描述的程序,使用 4-(2-甲氧基乙氧基)苯基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.84(d, J = 6.32Hz, 4H)1.96(五重峰, J = 6.13Hz, 1H)3.32(s, 3H)3.66-3.71(m, 2H)4.13-4.19(m, 2H)7.09(d, J = 8.59Hz, 2H)7.70(dd, J = 9.09, 2.78Hz, 3H)7.95(dd, J = 9.60, 1.52Hz, 1H)8.08(d, J = 9.60Hz, 1H)8.25(s, 1H)8.28(d, J = 9.35Hz, 1H)8.67(s, 1H)11.36(s, 1H). ESI-MS :m/z 520.2(M+H)⁺。

[0979] 化合物 92 :N-(6-((6-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

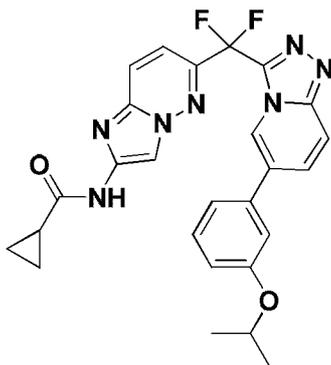
[0980]



[0981] 使用类似于制备化合物 45 中所描述的程序,使用 1H-吡唑-4-基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.84(d, J = 6.06Hz, 4H)1.96(五重峰, J = 6.19Hz, 1H)7.71(d, J = 9.35Hz, 1H)7.97(dd, 1H)8.03-8.08(m, 1H)8.17-8.43(m, 2H)8.25(s, 1H)8.28(d, J = 9.35Hz, 1H)8.75(s, 1H)11.35(s, 1H).). ESI-MS :m/z 436.2(M+H)⁺。

[0982] 化合物 93 :N-(6-(二氟(6-(3-异丙氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

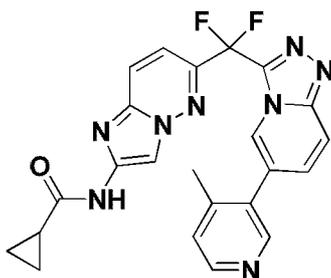
[0983]



[0984] 使用类似于制备化合物 45 中所描述的程序,使用 3-异丙氧基苯基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.83(d, J = 6.06Hz, 4H) 1.28(d, J = 6.06Hz, 6H) 1.96(五重峰, J = 6.13Hz, 1H) 4.65-4.76(m, 1H) 7.02(dd, J = 8.21, 1.89Hz, 1H) 7.21(s, 1H) 7.26(d, J = 7.83Hz, 1H) 7.38-7.46(m, 1H) 7.71(d, J = 9.35Hz, 1H) 7.96(dd, J = 9.60, 1.26Hz, 1H) 8.10(d, J = 9.60Hz, 1H) 8.24(s, 1H) 8.28(d, J = 9.35Hz, 1H) 8.71(s, 1H) 11.36(s, 1H). ESI-MS :m/z 504.2(M+H)⁺。

[0985] 化合物 94 :N-(6-(二氟(6-(4-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

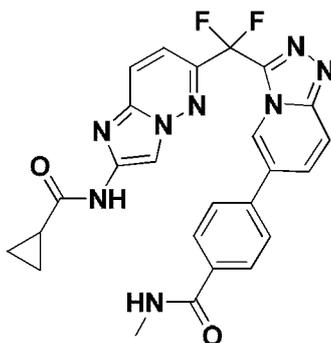
[0986]



[0987] 使用类似于制备化合物 45 中所描述的程序,使用 4-甲基吡啶-3-基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.79-0.89(m, 4H) 1.19-1.29(m, 3H) 1.89-2.00(m, 1H) 6.87(s, 1H) 7.43(br. s., 1H) 7.68-7.76(m, 2H) 8.11(d, J = 8.84Hz, 1H) 8.22(s, 1H) 8.28(d, J = 9.35Hz, 1H) 8.51(br. s., 1H) 8.68(s, 1H) 11.35(s, 1H). ESI-MS :m/z 461.2(M+H)⁺。

[0988] 化合物 95 :4-(3-((2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基)二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-N-甲基苯甲酰胺

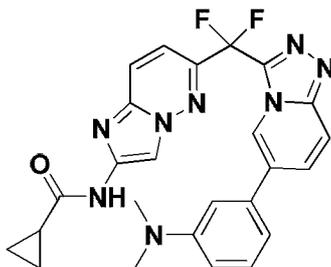
[0989]



[0990] 使用类似于制备化合物 45 中所描述的程序,使用 4-(甲基氨基甲酰基)苯基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.83(d, J = 6.06Hz, 4H)1.96(五重峰, J = 6.13Hz, 1H)2.76-2.86(m, 3H)7.72(d, J = 9.60Hz, 1H)7.88(d, J = 8.34Hz, 2H)7.93-8.00(m, 2H)8.03(dd, J = 9.73, 1.39Hz, 1H)8.14(d, J = 9.35Hz, 1H)8.24(s, 1H)8.28(d, J = 9.35Hz, 1H)8.57(d, J = 4.55Hz, 1H)8.83(s, 1H)11.35(s, 1H)。ESI-MS :m/z 503.2(M+H)⁺。

[0991] 化合物 96 :N-(6-((6-(3-(二甲基氨基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

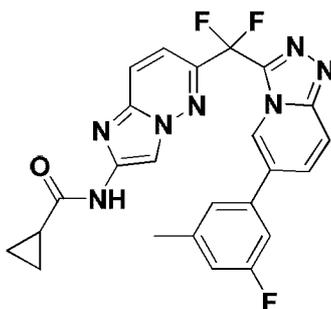
[0992]



[0993] 使用类似于制备化合物 45 中所描述的程序,使用 3-(二甲基氨基)苯基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.84(d, J = 6.06Hz, 4H)1.96(五重峰, J = 6.13Hz, 1H)2.96(s, 6H)6.85(d, J = 8.34Hz, 1H)6.94(br. s., 1H)6.98(d, J = 7.33Hz, 1H)7.33(t, J = 7.83Hz, 1H)7.68-7.74(m, 1H)7.93-7.99(m, 1H)8.09(d, J = 9.60Hz, 1H)8.25(s, 1H)8.28(d, J = 9.60Hz, 1H)8.65(s, 1H)11.32-11.40(m, 1H)。ESI-MS :m/z489.2(M+H)。

[0994] 化合物 97 :N-(6-(二氟(6-(3-氟-5-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

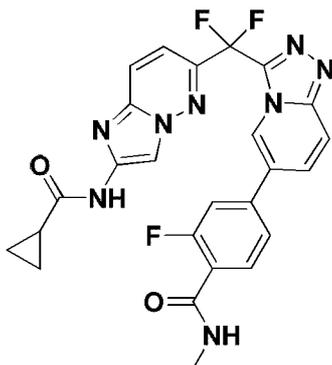
[0995]



[0996] 使用类似于制备化合物 45 中所描述的程序,使用 3-氟-5-甲基苯基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.83(d, J = 6.06Hz, 4H)1.95(q, 1H)2.41(s, 3H)7.15(d, J = 9.60Hz, 1H)7.42-7.50(m, 2H)7.72(d, J = 9.35Hz, 1H)7.98(dd, J = 9.73, 1.39Hz, 1H)8.12(d, J = 9.60Hz, 1H)8.24(s, 1H)8.28(d, J = 9.60Hz, 1H)8.80(s, 1H)11.36(s, 1H)。ESI-MS :m/z 478.2(M+H)⁺。

[0997] 化合物 98 :4-(3-((2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺

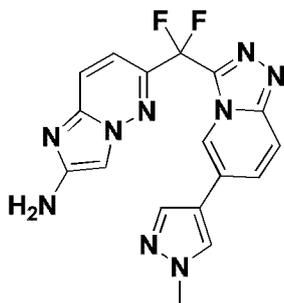
[0998]



[0999] 使用类似于制备化合物 45 中所描述的程序,使用 3-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.83(d, J = 5.81Hz, 4H) 1.90-2.00(m, 1H) 2.80(d, J = 4.55Hz, 3H) 7.68-7.78(m, 2H) 7.81(d, J = 11.87Hz, 1H) 8.00-8.07(m, 1H) 8.11-8.18(m, 1H) 8.22(s, 1H) 8.28(d, J = 9.35Hz, 1H) 8.33(d, J = 4.55Hz, 1H) 8.88(s, 1H) 11.35(s, 1H)。ESI-MS :m/z 521.2(M+H)⁺。

[1000] 化合物 99 :6-(二氟(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-胺

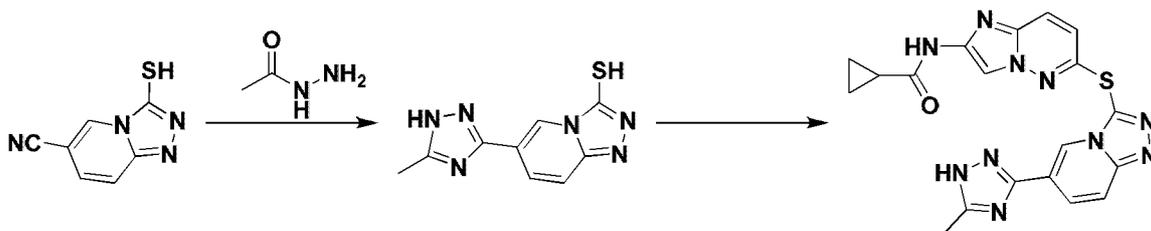
[1001]



[1002] 将 45(100mg) 在 3N HCl : 50% MeOH : 水中的溶液于 50°C 加热 3 小时。浓缩该反应物并通过制备型 LCMS 纯化,以提供为 TFA 盐的标题化合物 6-(二氟(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-胺(30mg)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.89(s, 3H) 7.46(br. s., 1H) 7.51-7.58(m, 1H) 7.90(dd, J = 9.47, 1.39Hz, 1H) 7.93-7.99(m, 1H) 8.04(d, J = 9.60Hz, 1H) 8.08(s, 1H) 8.39-8.43(m, 2H) 8.67(s, 1H)。ESI-MS :m/z 382.2(M+H)⁺。

[1003] 化合物 100 :N-(6-(6-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

[1004]



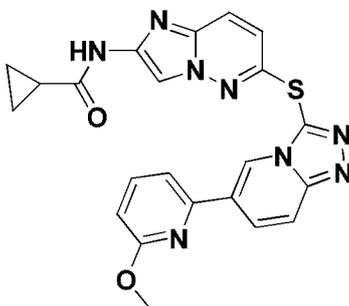
[1005] 6-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-硫醇 :3-巯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-腈(38A, 450mg, 2.56mmol)、乙酰肼(400mg, 5.4mmol)

和 2-甲基丙-2-醇钠 (200mg, 2.08mmol) 在丙-2-醇 (2.5ml) 中的混合物在微波环境下以 180℃ 加热 2 小时。通过制备型 LCMS 纯化产物, 以提供标题化合物 6-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-硫醇。

[1006] N-(6-(6-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺: 使用类似于制备化合物 4 中所描述的程序, 使用 6-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-硫醇来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物, 并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ = 11.26(s, 1H), 9.25(s, 1H), 8.19-8.29(m, 2H), 8.00(d, J = 9.6Hz, 1H), 7.85-7.93(m, 1H), 7.40(d, J = 9.3Hz, 1H), 2.43(s, 3H), 1.96(br. s., 1H), 0.75-0.93 δ ppm(m, 5H). ESI-MS :m/z 433.1 (M+H)⁺。

[1007] 化合物 101 :N-(6-(6-(6-甲氧基吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

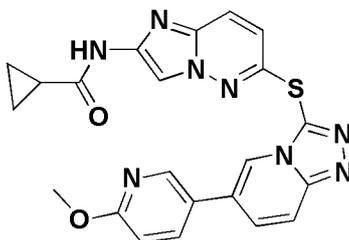
[1008]



[1009] 使用类似于制备化合物 5 中所描述的程序, 使用 6-甲氧基吡啶-2-基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物, 并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(甲醇-d₄, 400MHz): δ = 9.09(s, 1H), 8.35(d, J = 9.9Hz, 1H), 7.95-8.04(m, 2H), 7.84(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.71-7.78(m, 1H), 7.55(d, J = 7.3Hz, 1H), 7.23(d, J = 9.1Hz, 1H), 6.79(d, J = 8.3Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 1.84(m, 1H), 0.82-0.96 δ ppm(m, 4H). ESI-MS :m/z 459.2 (M+H)⁺。

[1010] 化合物 102 :N-(6-(6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

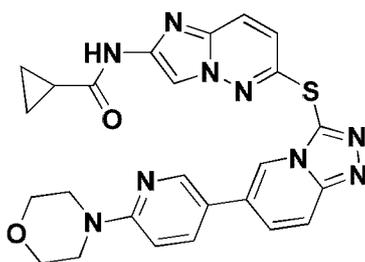
[1011]



[1012] 使用类似于制备化合物 5 中所描述的程序, 使用 6-甲氧基吡啶-3-基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物, 并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(甲醇-d₄, 400MHz): δ = 8.71(br. s., 1H), 8.40(br. s., 1H), 7.86-8.16(m, 4H), 7.80(br. s., 1H), 7.20(br. s., 1H), 6.87(d, J = 8.8Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 1.85(br. s., 1H), 0.73-1.02 δ ppm(m, 4H). ESI-MS :m/z 459.2 (M+H)⁺。

[1013] 化合物 103 :N-(6-(6-(6-吗啉基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡

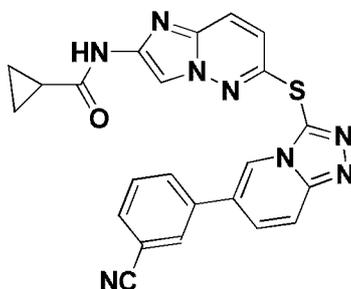
啉-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺
[1014]



[1015] 使用类似于制备化合物 5 中所描述的程序,使用 4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化硼戊烷-2-基)吡啶-2-基)吗啉来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。

[1016] 化合物 104 :N-(6-(6-(3-氰基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

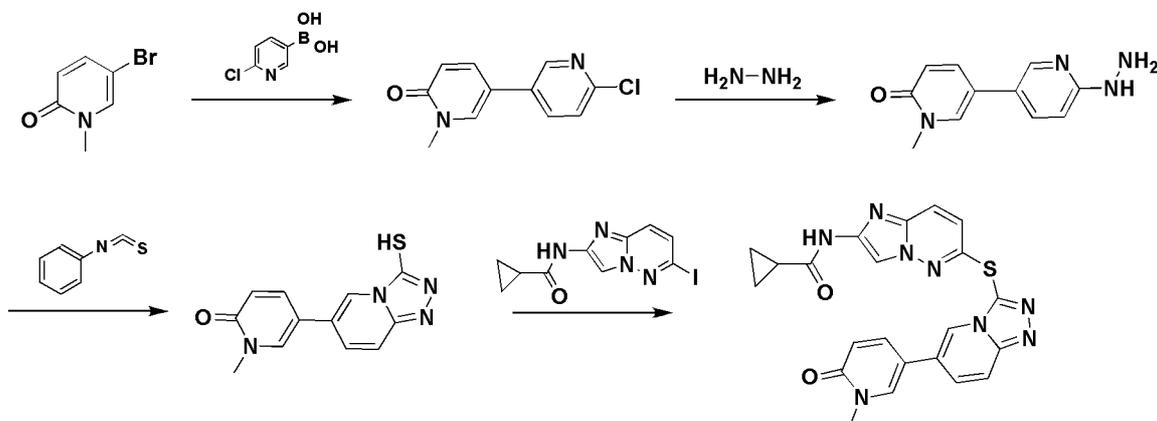
[1017]



[1018] 使用类似于制备化合物 5 中所描述的程序,使用 3-氰基苯基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(甲醇-d₄, 400MHz): δ = 8.72(s, 1H), 8.34(d, J = 2.3Hz, 1H), 8.12(dd, J = 9.2, 2.4Hz, 1H), 8.04(d, J = 9.6Hz, 1H), 7.92(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.82(s, 2H), 7.16-7.27(m, 2H), 3.80-3.89(m, 4H), 3.61-3.69(m, 4H), 1.85(br. s., 1H), 0.95(m, 2H), 0.80-0.92 δ ppm(m, 2H). ESI-MS :m/z 514.2(M+H)⁺。

[1019] 化合物 105 :N-(6-(6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

[1020]



[1021] 5-(6-氯吡啶-3-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮:将 5-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(2.2g, 11.7mmol)、6-氯吡啶-3-基硼酸(1.57g, 9.98mmol)、Na₂CO₃(2.2g, 20.76mmol)和四

(三苯膦基)钯(0) (500mg, 0.05mmol) 在二噁烷：水 (15 : 1, 20ml) 中的混合物脱气, 并将其于微波中以 110°C 加热 1 小时。以 EtOAc 稀释反应, 并以水洗涤。通过 Na₂SO₄ 干燥有机层, 过滤, 并且浓缩至干燥。所产生的残余物通过硅胶色谱 (AcOEt- 己烷) 纯化, 以提供标题化合物 5-(6-氯吡啶-3-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 (1.6g, 73% 产率)。

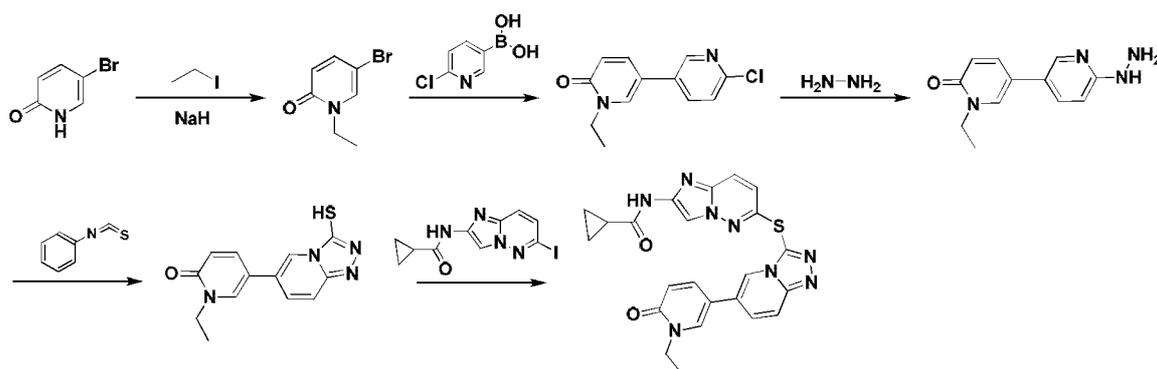
[1022] 5-(6-胍基吡啶-3-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮: 将 5-(6-氯吡啶-3-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 (1.2g, 5.44mmol) 和胍 (870mg, 2.2mmol) 在 2-丙醇 (5ml) 中的混合物在微波中以 140°C 加热 5 小时。以 MeOH (3x) 共同蒸发反应混合物, 然后将其悬浮于水 (50ml) 中。通过过滤来收集固体产物, 并在高度真空下干燥 24 小时, 以提供该标题化合物 5-(6-胍基吡啶-3-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 (600mg, 51% 产率)。

[1023] 5-(3-巯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮: 将 5-(6-胍基吡啶-3-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 (600mg, 2.78mmol) 和异硫氰酸苯 (450mg, 3.33mmol) 在 NMP-1,3-二氯苯 (1 : 1, 10mL) 中的混合物在微波中以 160°C 加热 1 小时, 然后通过制备型 LCMS 纯化, 以提供该标题化合物 5-(3-巯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 (310mg, 43% 产率)。

[1024] N-(6-(6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺: 按照化合物 4 的合成程序, 从 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺和 5-(3-巯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮来制备标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物, 并分离 TFA 盐产物。然后将该产物溶解于 MeOH 中, 以二噁烷中的 4M HCl 处理, 并且浓缩至干燥, 以提供标题化合物的 HCl 盐。¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz): δ = 8.83(s, 1H), 8.18(d, J = 9.9Hz, 2H), 8.11(d, J = 9.6Hz, 1H), 7.98(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.77-7.92(m, 2H), 7.55(d, J = 9.1Hz, 1H), 6.58(d, J = 9.3Hz, 1H), 3.52-3.59(m, 3H), 1.73(br. s., 1H), 0.80-0.90 δ ppm(m, 4H). ESI-MS :m/z459.2 (M+H)⁺。

[1025] 化合物 106 :N-(6-(6-(1-乙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

[1026]



[1027] 5-溴-1-乙基吡啶-2(1H)-酮: 在室温下以 NaH 处理 5-溴吡啶-2-醇 (1.74g, 10.00mmol) 在 DMF (20ml) 中的溶液, 然后搅拌 30 分钟。将碘乙烷 (0.823ml, 12.00mmol) 加入该混合物中, 且将该反应物在室温下过夜搅拌。以 DCM 稀释该反应, 以水洗涤, 通过 Na₂SO₄ 干燥, 并经由旋转蒸发器浓缩至干燥, 以提供为粗产物的标题化合物, 该粗产物不经进一步纯化而使用。

[1028] 5-(6-氯吡啶-3-基)-1-乙基吡啶-2(1H)-酮:将5-溴-1-乙基吡啶-2(1H)-酮(1.9g, 9.45mmol)、6-氯吡啶-3-基硼酸(1.8g, 11.46mmol)、 Cs_2CO_3 (9.9g, 30.37mmol)和四(三苯膦基)钯(0)(543mg, 0.55mmol)的混合物悬浮于二噁烷:水(15:1, 20ml)中。在去除气体后,将该混合物在微波中以140°C加热30分钟。然后以EtOAc稀释该反应,并以水洗涤。通过 Na_2SO_4 干燥有机层,将其过滤,并经由旋转蒸发器浓缩至干燥。通过LCMS纯化所产生的残余物,以提供标题化合物5-(6-氯吡啶-3-基)-1-乙基吡啶-2(1H)-酮(1.2g, 51%产率)。

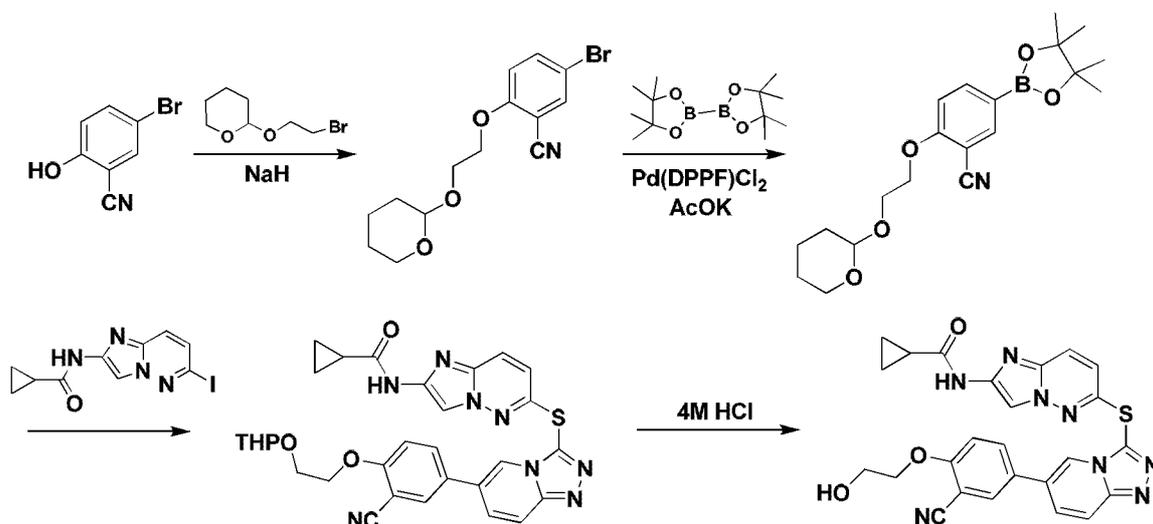
[1029] 5-(6-胍基吡啶-3-基)-1-乙基吡啶-2(1H)-酮:将5-(6-氯吡啶-3-基)-1-乙基吡啶-2(1H)-酮(1.2g, 5.44mmol)和胍(820mg, 25.62mmol)在2-丙醇(5ml)中的混合物在微波中以140°C加热4小时。以MeOH(3x)共同蒸发该混合物,然后将该混合物悬浮于水(50mL)中。通过过滤来收集所产生的固体,并在高度真空下干燥一天,以提供粗制标题化合物5-(6-胍基吡啶-3-基)-1-乙基吡啶-2(1H)-酮(1.2g, 95.9%产率)。

[1030] 5-(3-巯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-乙基吡啶-2(1H)-酮:将5-(6-胍基吡啶-3-基)-1-乙基吡啶-2(1H)-酮(1.2g, 5.22mmol)和异硫氰酸苯(775mg, 5.74mmol)在NMP(3ml)和DCM(10ml)中的混合物在室温下搅拌30分钟。经由旋转蒸发器移除DCM,并以1,3-二氯苯(7mL)稀释反应。然后在微波中以160°加热混合物1小时。将乙醚(10ml)加至该反应,并通过过滤来收集所产生的固体,并以乙醚洗涤,以提供该标题化合物5-(3-巯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-乙基吡啶-2(1H)-酮(600mg, 42.3%产率)。

[1031] N-(6-(6-(1-乙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺:按照化合物4的合成程序,从N-(6-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺和5-(3-巯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-1-乙基吡啶-2(1H)-酮来制备出标题化合物。通过制备型LCMS来纯化粗反应混合物,且分离出TFA盐产物。然后将该产物溶解于MeOH中,以二噁烷中的4M HCl处理,并浓缩至干燥,以提供标题化合物的HCl盐。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 11.15(s, 1H), 8.66-8.72(m, 1H), 8.24(d, J = 2.5Hz, 1H), 8.08(dd, J = 9.6, 1.0Hz, 1H), 7.93(s, 2H), 7.90-7.92(m, 1H), 7.87(dd, J = 9.5, 2.9Hz, 1H), 7.06(d, J = 9.3Hz, 2H), 6.47(d, J = 9.3Hz, 1H), 3.96(q, J = 7.1Hz, 2H), 1.92(t, J = 6.1Hz, 1H), 1.24(t, J = 7.2Hz, 3H), 0.75-0.82 δ ppm(m, 4H). ESI-MS: m/z 473.2 (M+H) $^+$ 。

[1032] 化合物107: N-(6-(6-(3-氰基-4-(2-羟基乙氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

[1033]



[1034] 5-溴-2-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)苯甲腈:将5-溴-2-羟基苯甲腈(1g,5.05mmol)的DMF溶液在室温下以95%NaH(242mg,9.6mmol)处理20分钟。然后将2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃(0.839ml,5.56mmol)加至该反应中,并将该混合物于室温搅拌5小时。然后以DCM稀释该反应,并以水洗涤。通过 Na_2SO_4 干燥该有机相,将其过滤,并浓缩至干燥,以提供该标题化合物5-溴-2-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)苯甲腈(1.6g,9.75%产率),其不经进一步纯化而使用。

[1035] 2-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)苯甲腈:将5-溴-2-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)苯甲腈(1.6g,4.92mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼戊烷)(1.9g,7.48mmol)、AcOK(1.47g,15mmol)和Pd(DPPF) Cl_2 (366mg,0.5mmol)在二噁烷(50ml)中的混合物以110°C加热60分钟。经由旋转蒸发器将反应蒸发至干燥,并通过硅胶色谱(DCM-己烷)来纯化所产生的残余物,以提供标题化合物2-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)苯甲腈(1.7g,92.6%产率)。

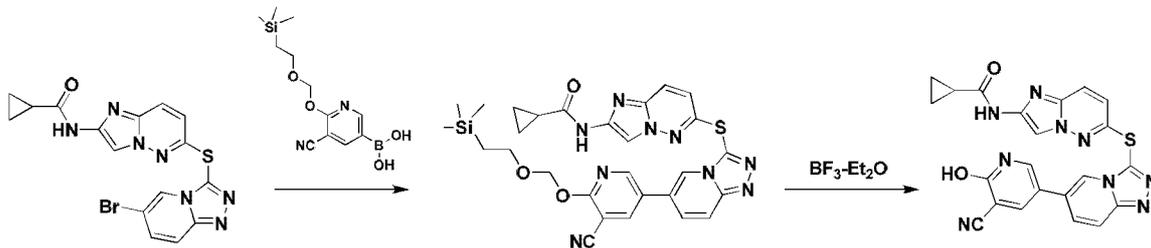
[1036] N-(6-(6-(3-氰基-4-(3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺:按照化合物5的合成程序,从化合物4和2-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)苯甲腈来制备标题化合物。不经进一步纯化而使用该反应混合物。

[1037] N-(6-(6-(3-氰基-4-(2-羟基乙氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺:在70°C将N-(6-(6-(3-氰基-4-(3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺的粗反应混合物以[HCl]:二噁烷(1:5)处理30分钟。浓缩该反应物,并通过LCMS纯化,以提供为TFA盐的标题化合物。然后将该产物溶解于MeOH中,以二噁烷中的4M HCl处理,并浓缩至干燥,以提供标题化合物的HCl盐。 ^1H NMR(甲醇- d_4 ,400MHz): δ = 9.00(br. s.,1H),8.36(br. s.,1H),8.24(br. s.,1H),8.08(br. s.,2H),8.01(br. s.,1H),7.94(br. s.,1H),7.66-7.74(m,1H),7.36(br. s.,1H),4.27(br. s.,2H),3.95(br. s.,2H),1.83(br. s.,1H),0.84-1.04 δ ppm(m,4H).ESI-MS:m/z

513.4 (M+H)⁺.

[1038] 化合物 108 :N-(6-(6-(5-氰基-6-羟基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

[1039]

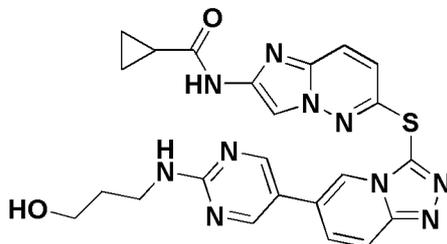


[1040] N-(6-(6-(5-氰基-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺 :使用类似于制备化合物 5 中所描述的程序,使用 5-氰基-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)吡啶-3-基硼酸来合成标题化合物。不经过进一步纯化而于下一个步骤中使用该粗反应物。

[1041] N-(6-(6-(5-氰基-6-羟基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺 :将 N-(6-(6-(5-氰基-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺的粗反应混合物于 TFA : DCM(1 : 1,5mL) 中回流 30 分钟。然后浓缩该反应物,并通过制备型 LCMS 纯化,以提供为 TFA 盐的标题化合物 N-(6-(6-(5-氰基-6-羟基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺。然后将该产物溶解于 MeOH 中,以二噁烷中的 4M HCl 处理,并浓缩至干燥,以提供标题化合物的 HCl 盐。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz) : δ = 8.80(br. s., 1H), 8.51(d, J = 2.5Hz, 1H), 8.13(d, J = 2.8Hz, 1H), 8.04(d, J = 9.6Hz, 1H), 7.79-7.96(m, 3H), 7.27(d, J = 7.8Hz, 1H), 1.83(br. s., 1H), 0.91 δ ppm(d, J = 16.7Hz, 4H). ESI-MS :m/z 513.4 (M+H)⁺.

[1042] 化合物 109 :N-(6-(6-(2-(3-羟丙氨基)噻啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

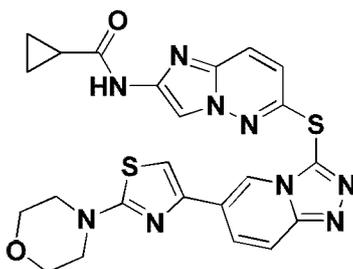
[1043]



[1044] 使用类似于制备化合物 5 中所描述的程序,使用 2-(3-羟丙氨基)噻啶-5-基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(乙腈-d₃,400MHz) : δ = 8.50(s, 2H), 8.44(s, 1H), 7.89-8.00(m, 2H), 7.67-7.78(m, 2H), 7.62(s, 3H), 7.01(d, J = 9.3Hz, 1H), 3.55(t, J = 6.1Hz, 2H), 3.45(t, J = 6.6Hz, 2H), 1.70-1.79(m, 3H), 0.85 δ ppm(d, J = 16.2Hz, 4H). ESI-MS :m/z 503.3 (M+H)⁺.

[1045] 化合物 110 :N-(6-(6-(2-吗啉基噻唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡

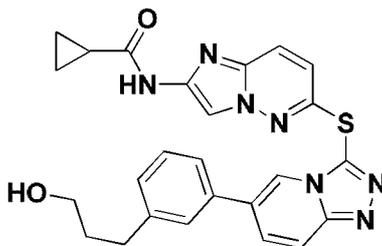
啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺
[1046]



[1047] 使用类似于制备化合物 5 中所描述的程序,使用 2-吗啉基噻唑-4-基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(乙腈-d₃,400MHz): δ = 8.74(s,1H),8.03(br. s.,1H),7.91-7.97(m,1H),7.83-7.90(m,1H),7.71(br. s.,1H),7.15(s,1H),7.03(br. s.,1H),3.75(s,4H),3.39-3.45(m,4H),1.78(dt, J = 5.0,2.4Hz,1H),0.81-0.92 δ ppm(m,4H). ESI-MS :m/z 520.2(M+H)⁺。

[1048] 化合物 111 :N-(6-(6-(3-(3-羟丙基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

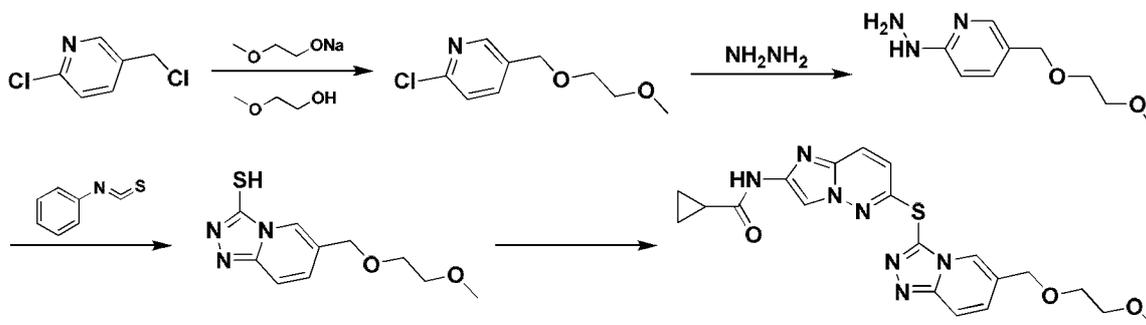
[1049]



[1050] 使用类似于制备化合物 5 中所描述的程序,使用 3-(3-羟丙基)苯基硼酸来合成标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz): δ = 8.54(s,1H),7.84-7.94(m,3H),7.72(d, J = 9.3Hz,1H),7.33-7.39(m,2H),7.25-7.32(m,1H),7.18(d, J = 7.6Hz,1H),7.10(d, J = 9.3Hz,1H),3.46(t, J = 6.3Hz,2H),2.58-2.67(dd, J = 8.0 和 7.6,2H),1.67-1.79(m,3H),0.72-0.87 δ ppm(m,4H). ESI-MS :m/z 486.3(M+H)⁺。

[1051] 化合物 112 :N-(6-(6-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

[1052]



[1053] 2-胍基-5-((2-甲氧基乙氧基)甲基)吡啶:将 2-甲氧基乙醇钠(5.9g,12.00mmol)加入 2-氯-5-(氯甲基)吡啶(1620mg,10mmol)在 2-甲氧基乙醇(10mL)中

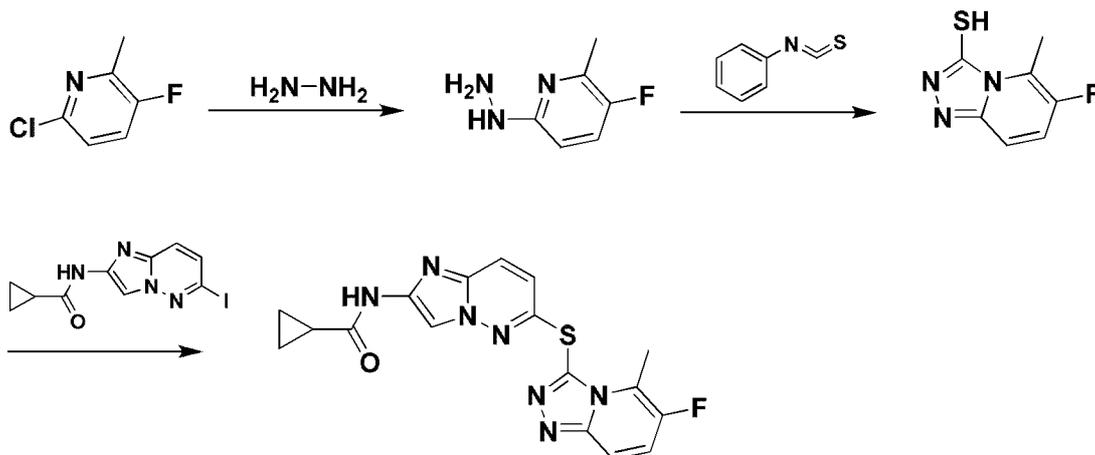
的溶液中。将该混合物在室温下搅拌 10 分钟,然后于 50℃ 搅拌 2 小时。然后将胍 (1.6g, 50.0mmol) 加至该混合物中,并将该反应物于 120℃ 加热 1 小时。通过制备型 LCMS 纯化该混合物,以提供标题化合物 2-胍基-5-((2-甲氧基乙氧基)甲基)吡啶 (540mg, 27.4% 产率)。

[1054] 6-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-硫醇:按照化合物 4A 的合成中所描述的程序,从 2-胍基-5-((2-甲氧基乙氧基)甲基)吡啶和异硫氰酸苯来制备标题化合物。

[1055] N-(6-(6-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺:按照化合物 4 的合成中所描述的程序,从 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺和 6-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-硫醇来制备标题化合物。¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz): δ = 8.75-8.78(m, 1H), 8.15(dd, J = 9.3, 1.0Hz, 1H), 8.04-8.11(m, 1H), 8.02(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.56(d, J = 9.3Hz, 1H), 4.71(d, J = 1.0Hz, 2H), 3.61-3.67(m, 2H), 3.47-3.53(m, 2H), 3.29(s, 3H), 1.80-1.87(m, 1H), 0.88-1.01 δ ppm(m, 4H). ESI-MS :m/z 440.2(M+H)⁺。

[1056] 化合物 113 :N-(6-(6-氟-5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

[1057]



[1058] 3-氟-6-胍基-2-甲基吡啶:将水合胍 (5g, 100mmol) 加至 6-氯-3-氟-2-甲基吡啶 (4.7g, 32.3mmol) 在异丙醇 (100mL) 中的混合物中。回流该混合物 5 小时后,加入额外的水合胍 (5g, 100mmol), 并将该反应物回流 3 天。然后将该混合物浓缩至干燥,并在真空下储存过夜。不经过进一步纯化而使用该材料。

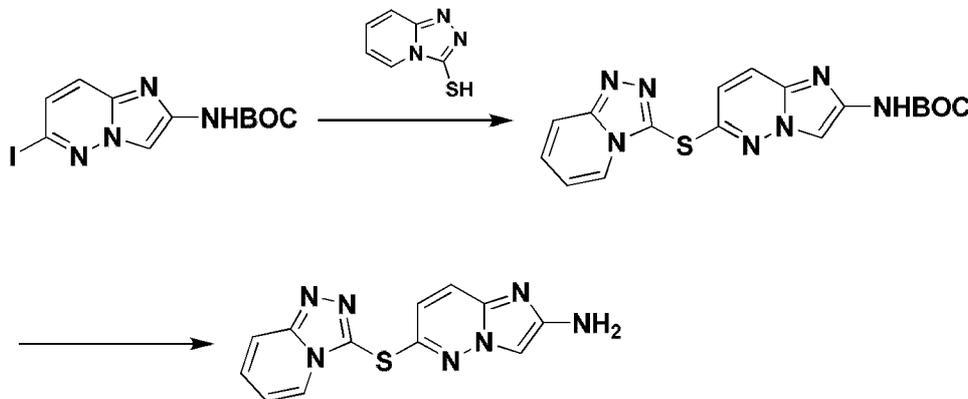
[1059] 6-氟-5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-硫醇:按照化合物 4A 的合成中所描述的程序,从 3-氟-6-胍基-2-甲基吡啶和异硫氰酸苯来制备标题化合物。

[1060] N-(6-(6-氟-5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺:按照化合物 4 的合成中所描述的程序,从 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺和 6-氟-5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-硫醇来制备标题化合物。通过制备型 LCMS 来纯化粗反应混合物,并分离 TFA 盐产物。然后将该产物溶解于 MeOH 中,以二噁烷中的 4M HCl 处理,并浓缩至干燥,以提供标题化合物的 HCl

盐。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz): δ = 8.00(s,1H),7.83-7.89(m,3H),7.63(dd,J = 9.9,8.3Hz,1H),7.22(d,J = 9.6Hz,1H),2.96(d,J = 3.5Hz,4H),1.81-1.91(m,1H),0.96(dt,J = 4.5,3.0Hz,2H),0.86-0.92(m,2H).ESI-MS:m/z 384.3(M+H)⁺。

[1061] 化合物 114:6-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-胺

[1062]



[1063] 6-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基氨基甲酸叔丁酯:按照化合物 4 的合成程序,从 6-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基氨基甲酸叔丁酯和[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-硫醇来制备标题化合物。

[1064] 6-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-胺:将 6-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基氨基甲酸叔丁酯(300mg,0.78mmol)在二噁烷(5ml)中的溶液以在二噁烷(5ml)中的 4M HCl 在 80°C 下处理 1 小时。浓缩该混合物并通过 LCMS 纯化,以产生为 TFA 盐的该标题的化合物 6-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-胺(201mg,68%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.00(d,J = 9.35Hz,1H)7.16(t,J = 6.44Hz,1H)7.22(s,1H)7.54-7.65(m,1H)7.73(d,J = 9.35Hz,1H)8.00(d,J = 9.09Hz,1H)8.47(d,J = 6.82Hz,1H).ESI-MS:m/z 284.2(M+H)⁺。

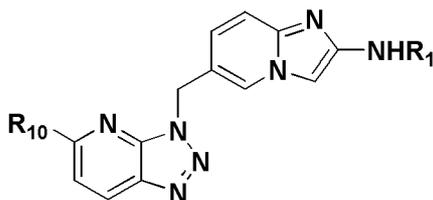
[1065] 用于游离碱和 HCl 盐形成的一般程序

[1066] 可通过使用己烷:EtOAc(9:1 \rightarrow 4:6)或 DCM:MeOH(99:1 \rightarrow 9:1)做为洗脱液的 MPLC 来纯化该粗材料,以制备出上述示例性化合物的游离碱形式。具体来说,制备了化合物 3、13、45 和 49 的游离碱形式。

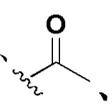
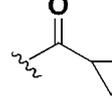
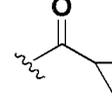
[1067] 可通过将该 TFA 盐溶解于水中,以浓 HCl 处理该溶液并冻干至干燥而制备出上述示例性化合物的 HCl 盐。具体来说,制备了化合物 3、13、45 和 49 的 HCl 盐形式。

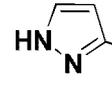
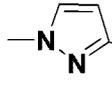
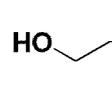
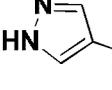
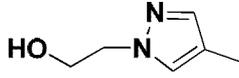
[1068] 除了前述内容之外,可使用上述反应方案和其变化方案制备具有下式的化合物:

[1069]



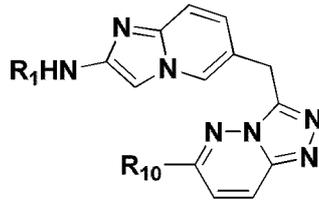
[1070] 其中

[1071] R_1 选自由氢、、 和  组成的组；且

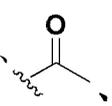
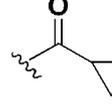
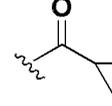
[1072] R_{10} 选自由 、、、 和  组成的组。

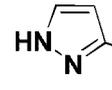
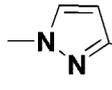
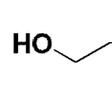
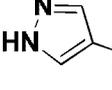
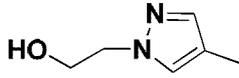
[1073] 此外,可使用上述反应方案和其变化方案制备具有下式的化合物:

[1074]



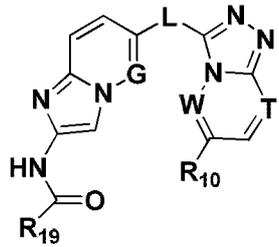
[1075] 其中

[1076] R_1 选自由氢、、 和  组成的组；且

[1077] R_{10} 选自由 、、、 和  组成的组。

[1078] 此外,可使用上述反应方案和其变化方案制备具有下式的化合物:

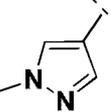
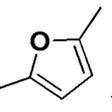
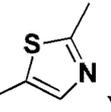
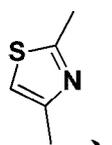
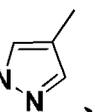
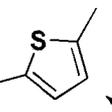
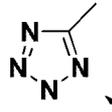
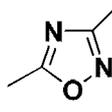
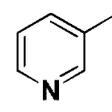
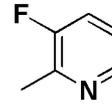
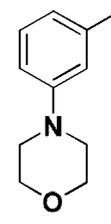
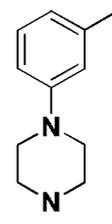
[1079]



[1080] 其中

[1081] L 选自由 S、 CH_2 、 $CH(CH_3)$ 、 $C(CH_3)_2$ 和 CF_2 组成的组；

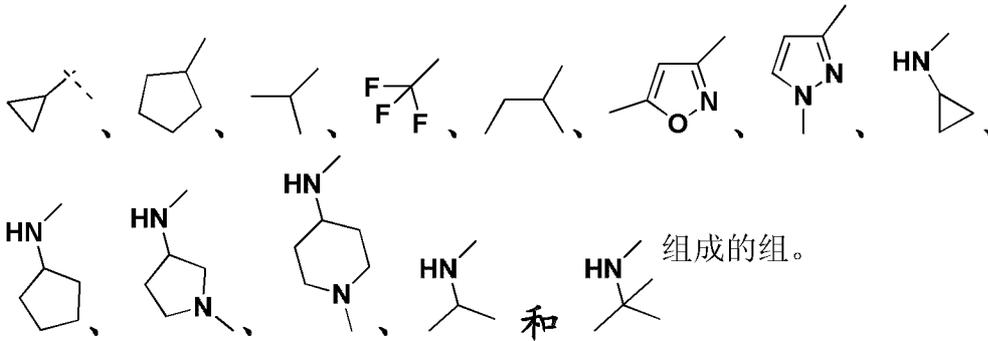
[1082] G、T 和 W 各自独立地选自由 CH 和 N 组成的组；

[1083] R_1 选自由 Cl、Br、I、 CH_3 、 CF_3 、CN、、、、、、、、、、、、、



组成的组;和

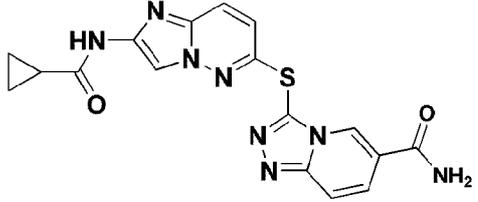
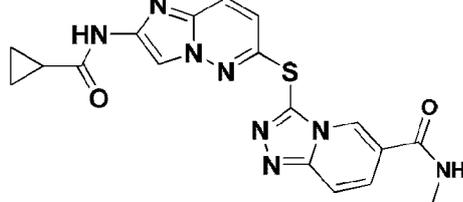
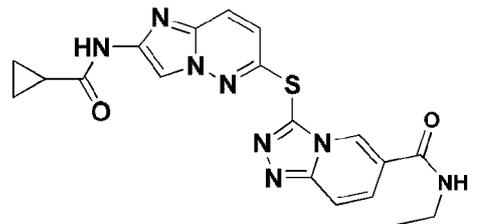
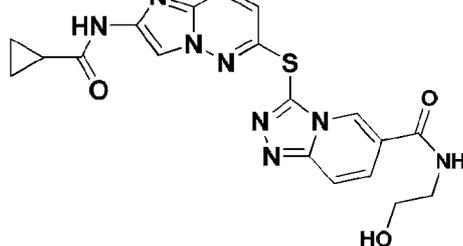
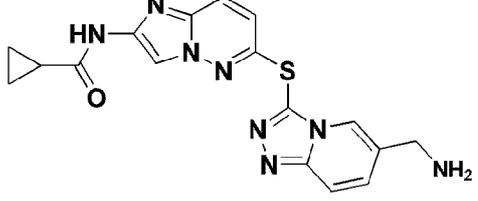
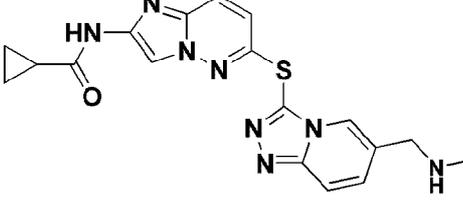
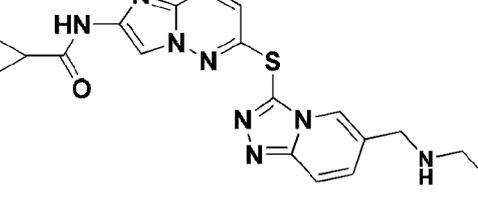
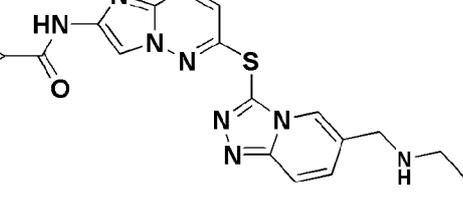
[1084] R 1 9 选 自 由



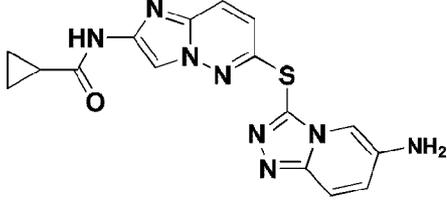
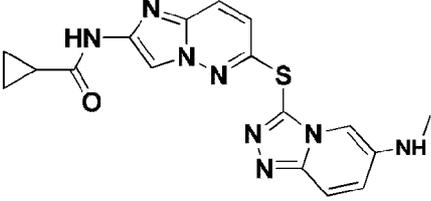
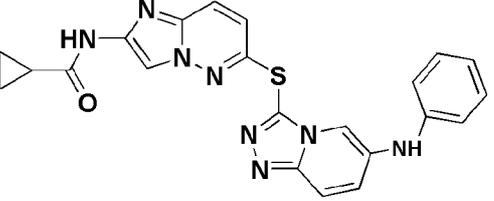
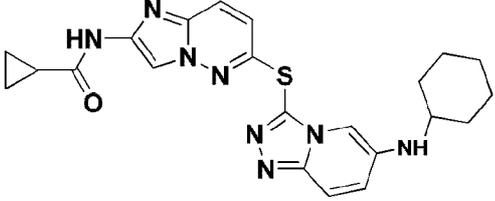
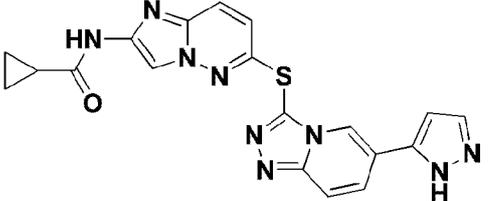
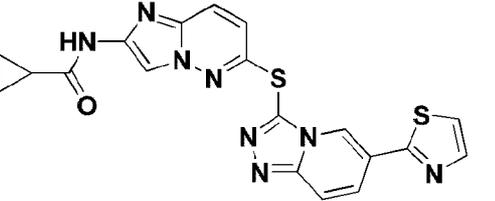
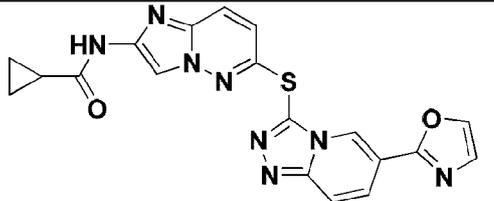
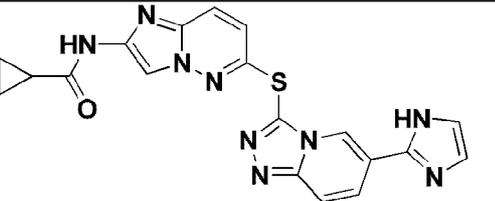
组成的组。

[1085] 除了前述内容之外,可使用上述反应方案和其变化方案制备下列化合物:

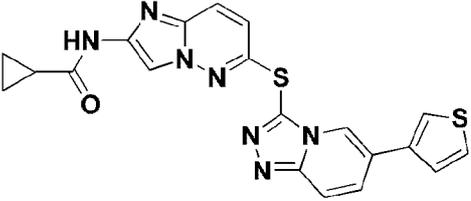
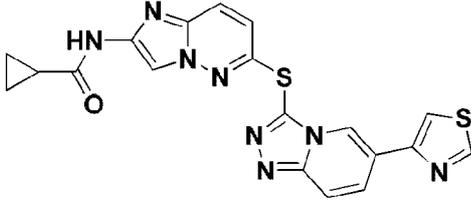
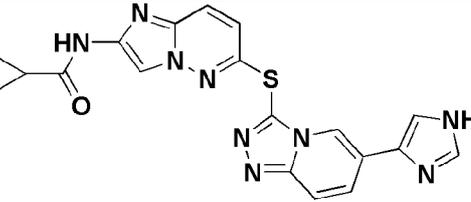
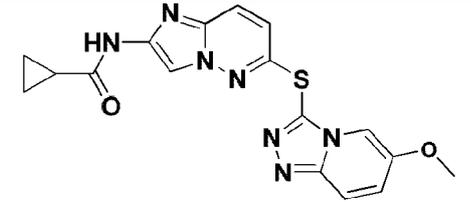
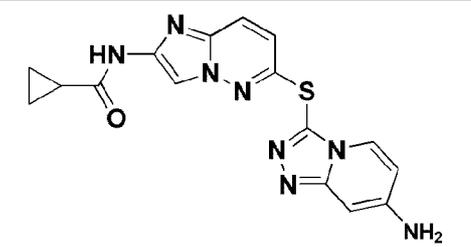
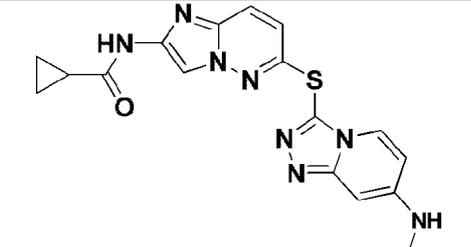
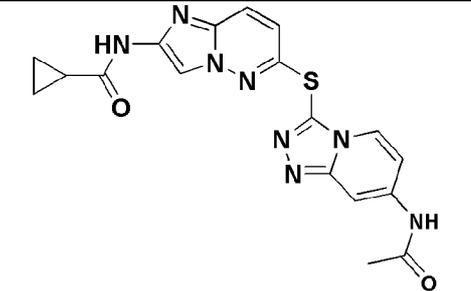
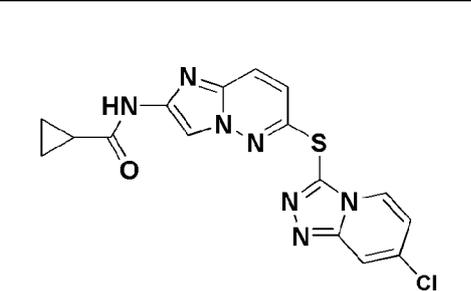
[1086]

 <p>3-(2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并[1,2-b]喹嗪-6-基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-甲酰胺</p>	 <p>3-(2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并[1,2-b]喹嗪-6-基硫代)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-甲酰胺</p>
 <p>3-(2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并[1,2-b]喹嗪-6-基硫代)-N-乙基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-甲酰胺</p>	 <p>3-(2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并[1,2-b]喹嗪-6-基硫代)-N-(2-羟乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(6-(氨基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]喹嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(6-((甲基氨基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]喹嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(6-((乙基氨基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]喹嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(6-((丙基氨基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]喹嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>

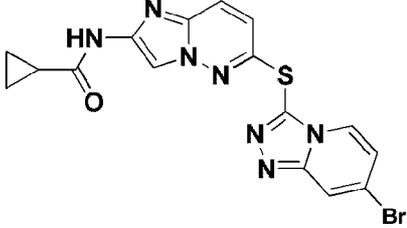
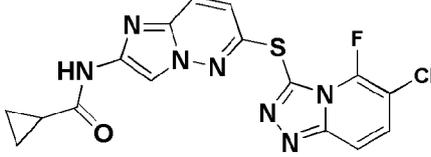
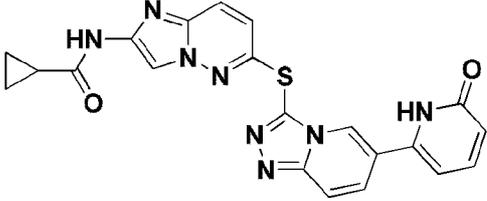
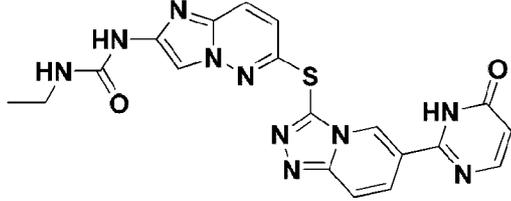
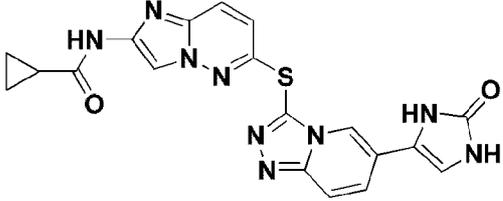
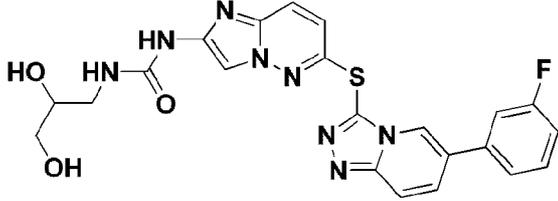
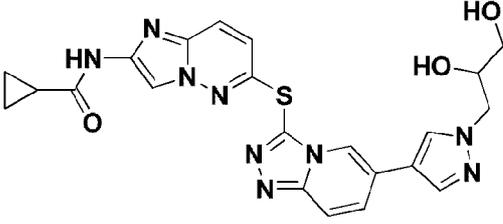
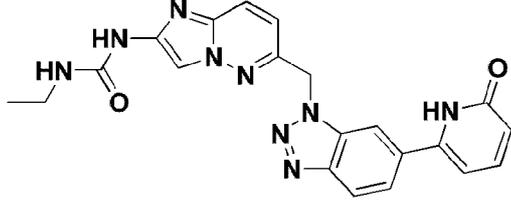
[1087]

 <p>N-(6-(6-氨基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(6-(甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(6-(苯基氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(6-(环己基氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(6-(1H-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(6-(噻唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(6-(噁唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(6-(1H-咪唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>

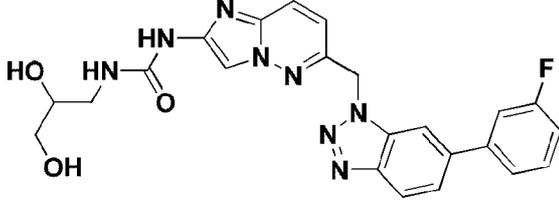
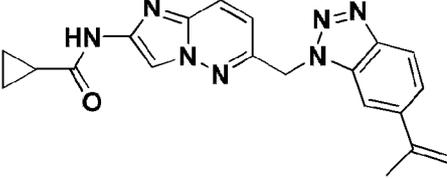
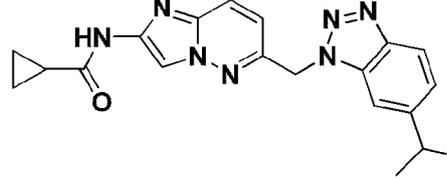
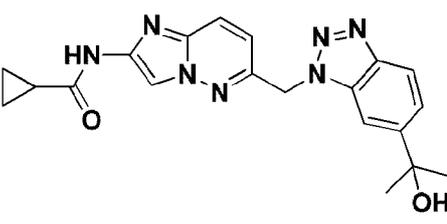
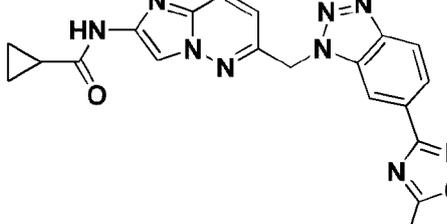
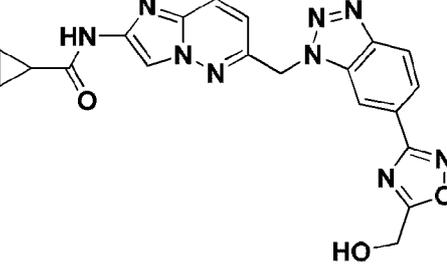
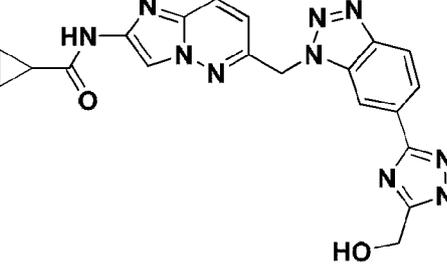
[1088]

 <p>N-(6-(6-(噻吩-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(6-(噻唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(6-(1H-咪唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(6-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(7-氨基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(7-(甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(7-乙酰氨基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(7-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>

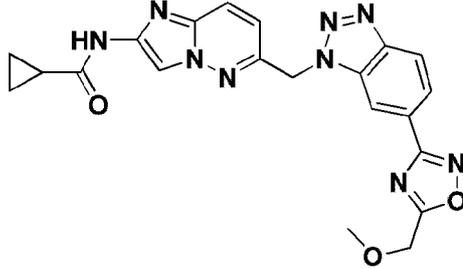
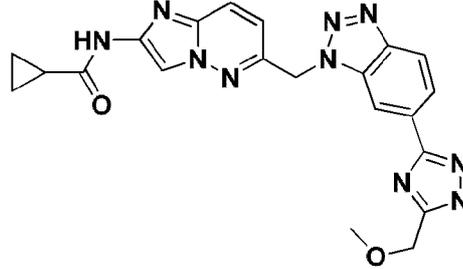
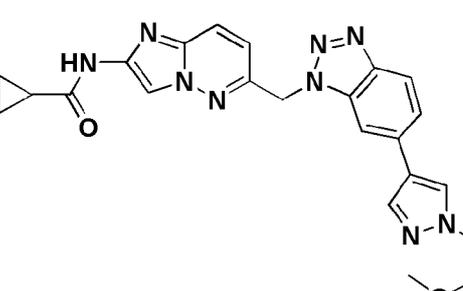
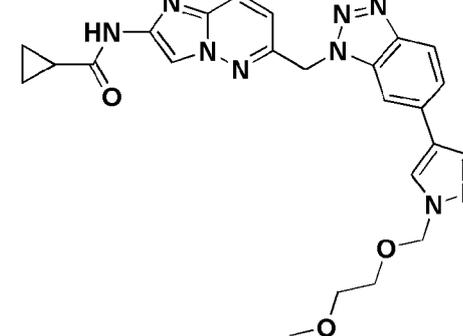
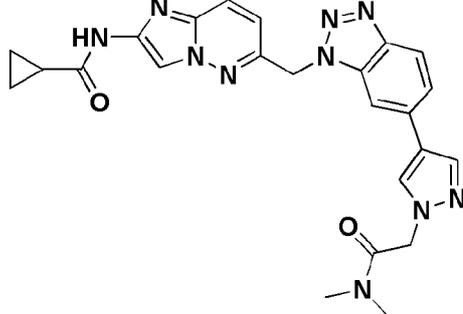
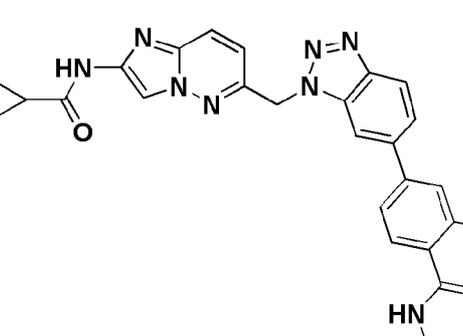
[1089]

 <p>N-(6-(7-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(6-氯-5-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>3-(2N-(6-(6-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>3-(21-乙基-3-(6-(6-(6-氧代-1,6-二氢嘧啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)脲</p>
 <p>3-(2N-(6-(6-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>1-(2,3-二羟丙基)-3-(6-(6-(3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)脲</p>
 <p>N-(6-(6-(1-(2,3-二羟丙基)-1H-咪唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>1-乙基-3-(6-((6-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)脲</p>

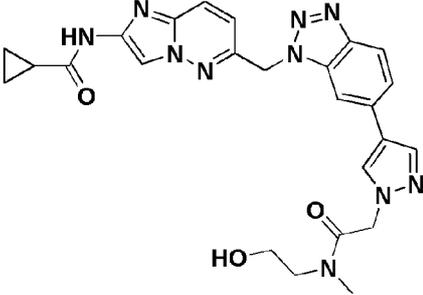
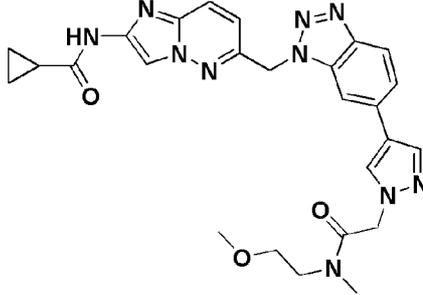
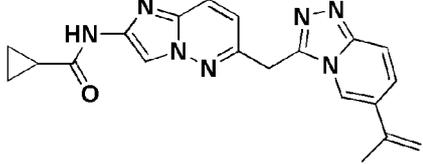
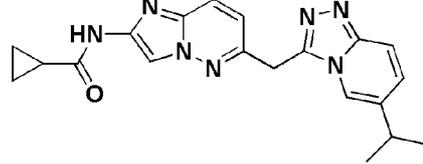
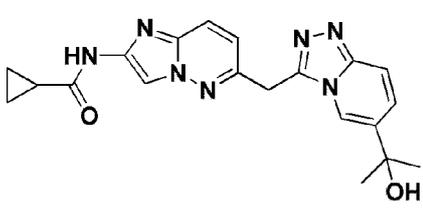
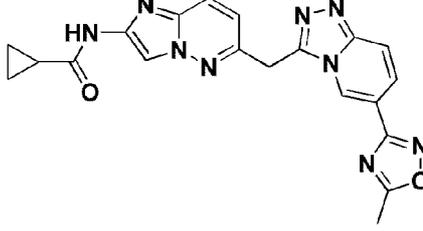
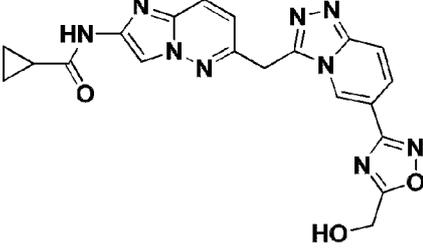
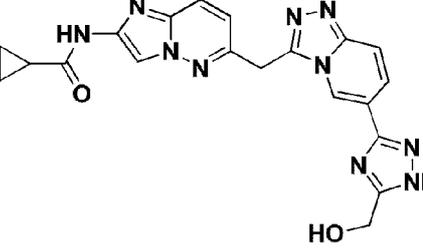
[1090]

 <p>1-乙基-3-(6-(6-(1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)脲</p>	 <p>1-(2,3-二羟丙基)-3-(6-((6-(3-氟苯基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)脲</p>
 <p>N-(6-((6-(丙-1-烯-2-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-((6-异丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-((6-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-((6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-((6-(5-(羟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-((6-(5-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>

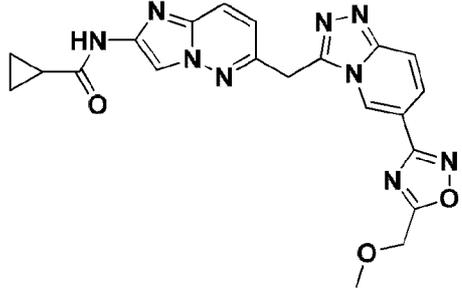
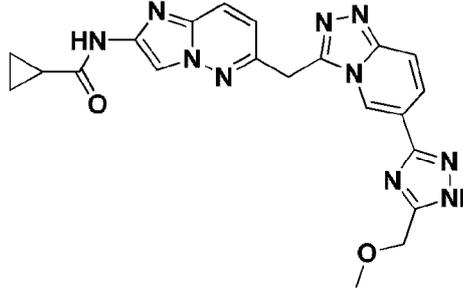
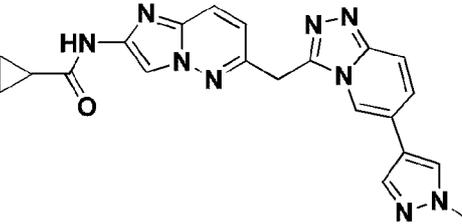
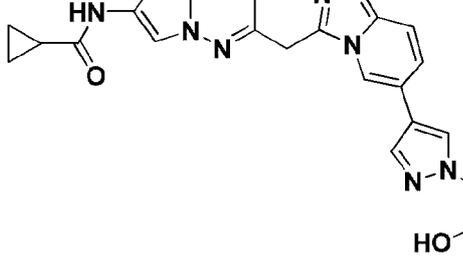
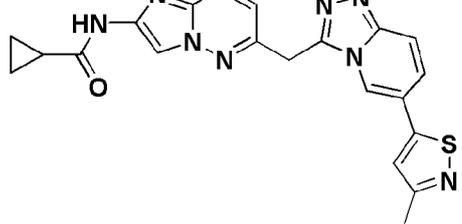
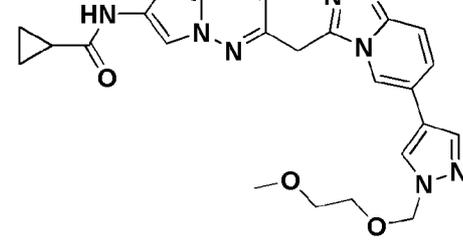
[1091]

 <p>N-(6-((6-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-((6-(5-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-((6-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-((6-(1-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-((6-(1-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>2-氯-4-(1-((2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-N-甲基苯甲酰胺</p>

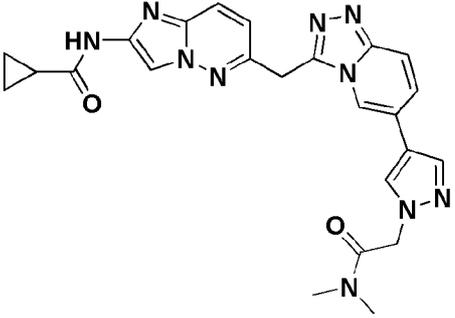
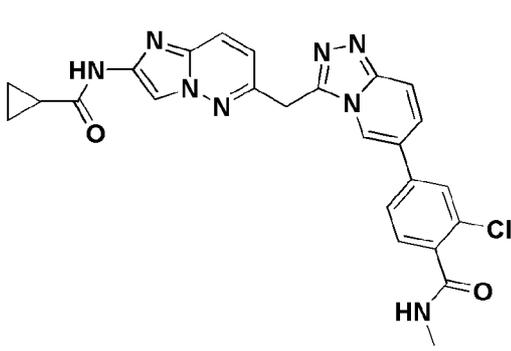
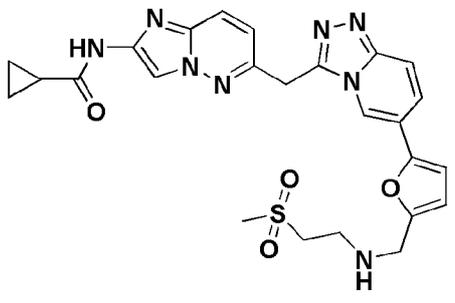
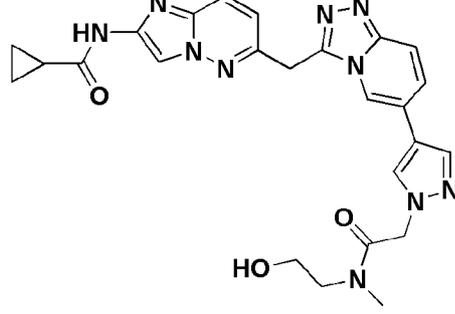
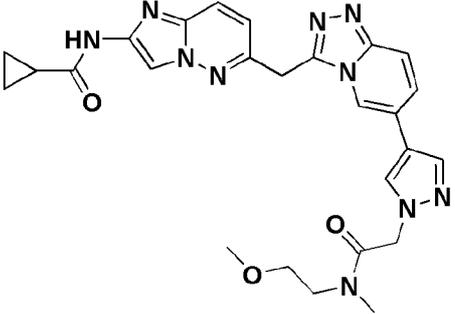
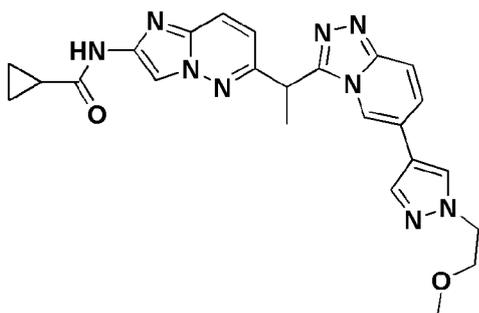
[1092]

 <p>N-(6-((6-(1-(2-((2-羟乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-((6-(1-(2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-((6-(丙-1-烯-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-((6-(异丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-((6-(2-羟基丙烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-((6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-((6-(5-(羟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-((6-(5-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>

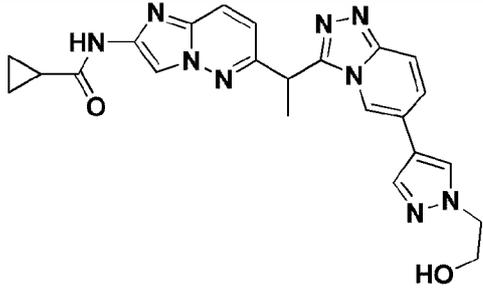
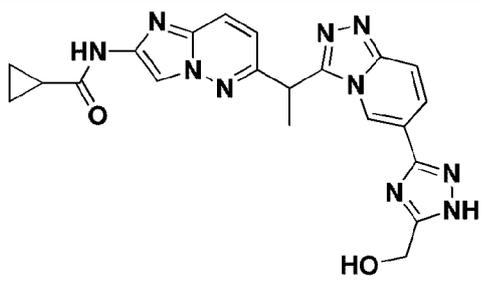
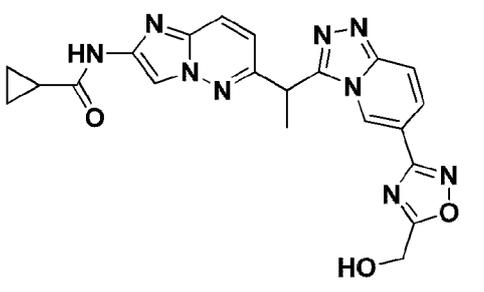
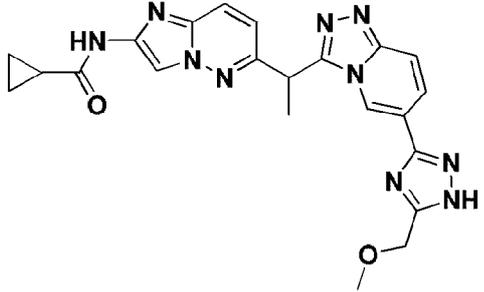
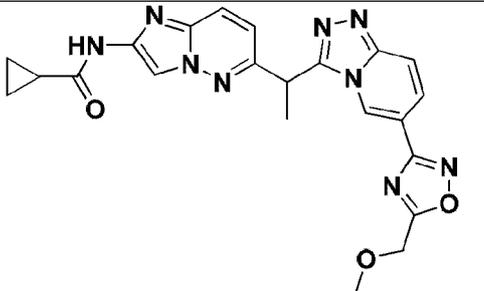
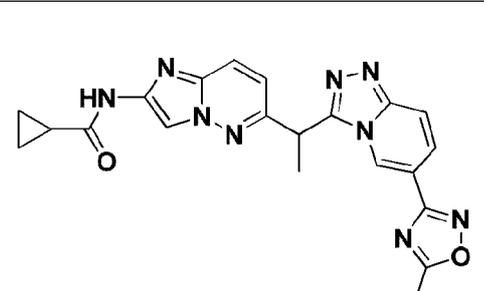
[1093]

 <p>N-(6-(((6-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(((6-(5-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(((6-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(((6-(3-甲基异噁唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(((6-(1-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>

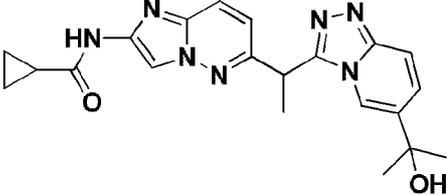
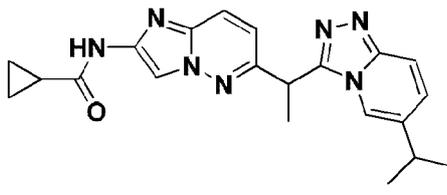
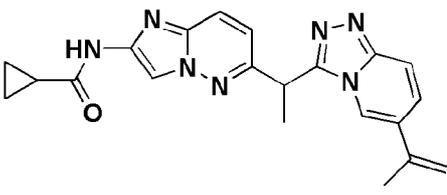
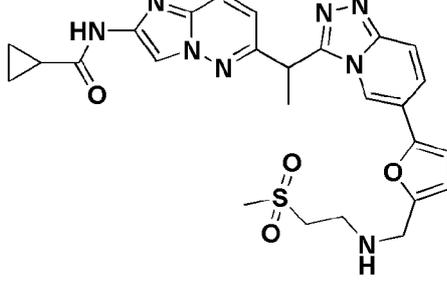
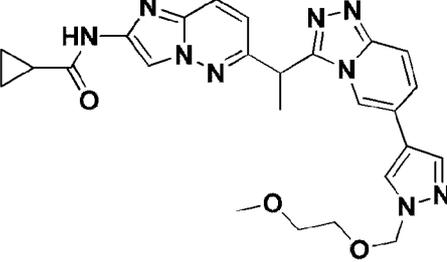
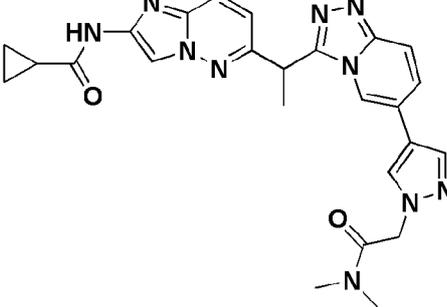
[1094]

 <p>N-(6-((6-(1-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>2-氯-4-(3-((2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-N-甲基苯甲酰胺</p>
 <p>N-(6-((6-(5-((2-(甲基磺酰基)乙基氨基)甲基)咪唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-((6-(1-(2-((2-羟乙基)(甲基氨基)-2-氧代乙基)-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-((6-(1-(2-((2-甲氧基乙基)(甲基氨基)-2-氧代乙基)-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(1-(6-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>

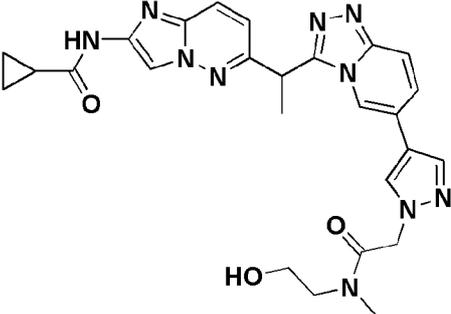
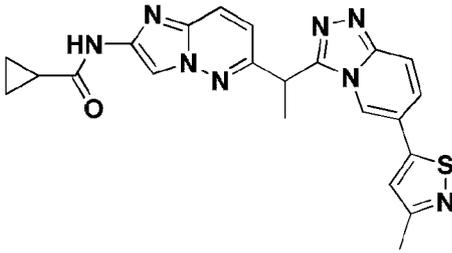
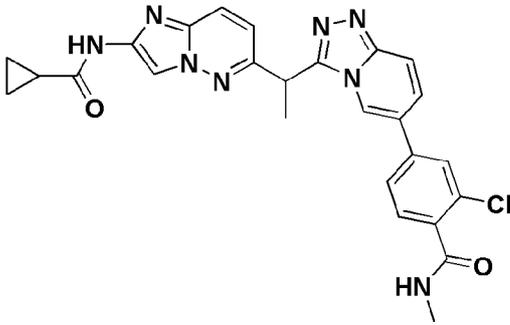
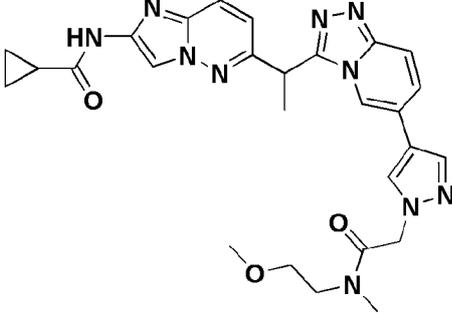
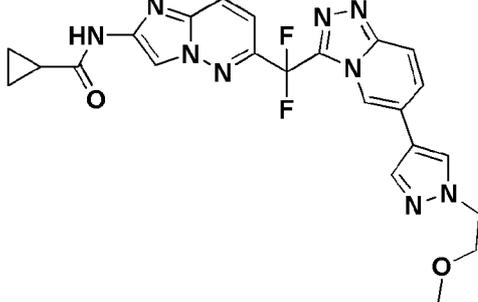
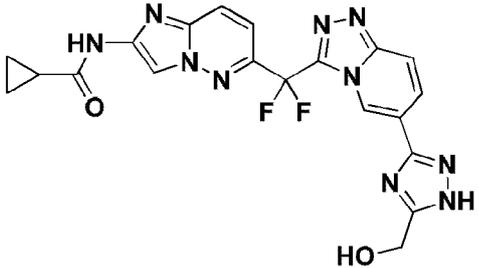
[1095]

 <p>N-(6-(1-(6-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(1-(6-(5-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(1-(6-(5-(羟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(1-(6-(5-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(1-(6-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(1-(6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>

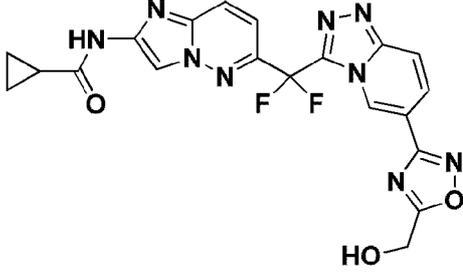
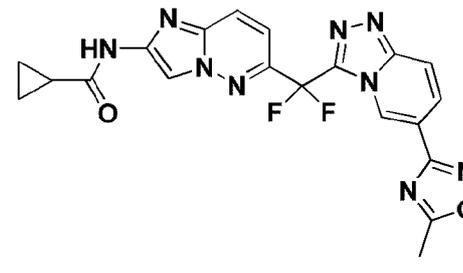
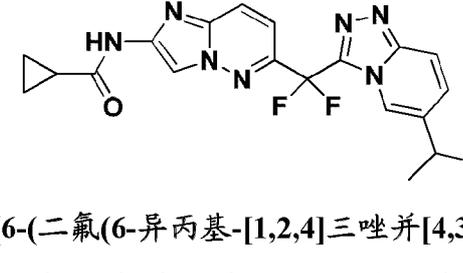
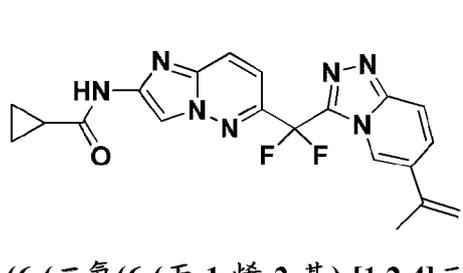
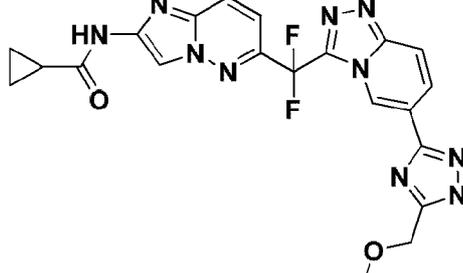
[1096]

 <p>N-(6-(1-(6-(2-羟基丙烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(1-(6-异丙基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(1-(6-(丙-1-烯-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(1-(6-(5-((2-(甲基磺酰基)乙基氨基)甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(1-(6-(1-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(1-(6-(1-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>

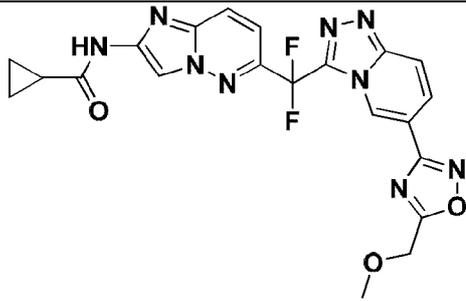
[1097]

 <p>N-(6-(1-(6-(1-(2-((2-羟乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(1-(6-(3-甲基异噻唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>2-氯-4-(3-(1-(2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-N-甲基苯甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(1-(6-(1-(2-(2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(二氟(6-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(二氟(6-(5-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>

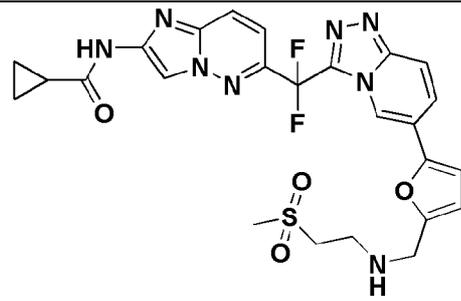
[1098]

 <p>N-(6-(二氟(6-(5-(羟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]喹嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(二氟(6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]喹嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(二氟(6-(2-羟基丙烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]喹嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(二氟(6-异丙基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]喹嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(二氟(6-(丙-1-烯-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]喹嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(二氟(6-(5-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]喹嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>

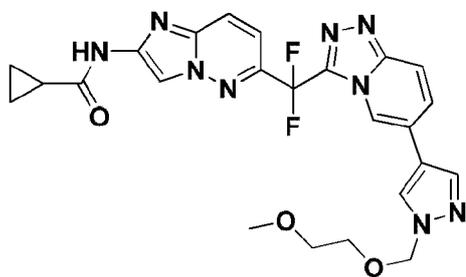
[1099]



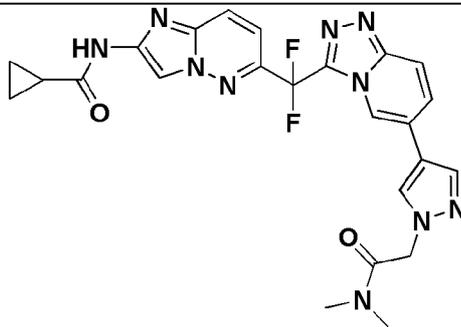
N-(6-(二氟(6-(5-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺



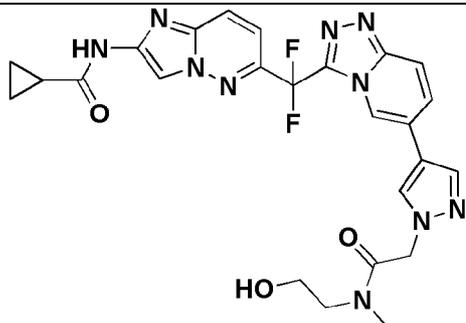
N-(6-(二氟(6-(5-((2-(甲基磺酰基)乙基氨基)甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺



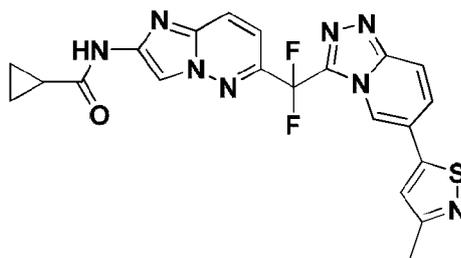
N-(6-(二氟(6-(1-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺



N-(6-(二氟(6-(1-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)二氟甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

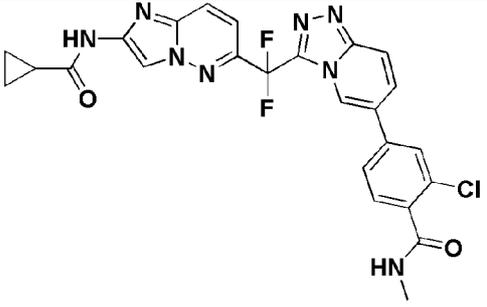
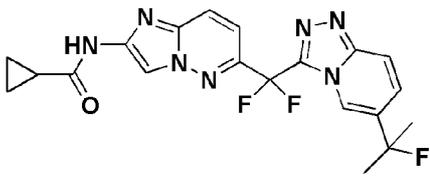
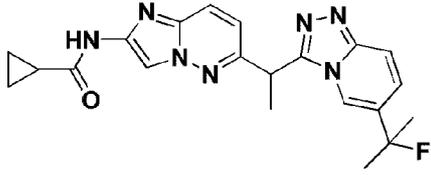
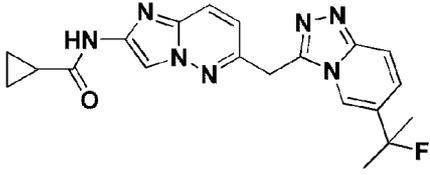
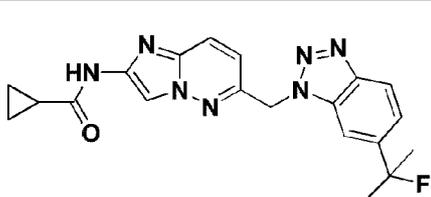
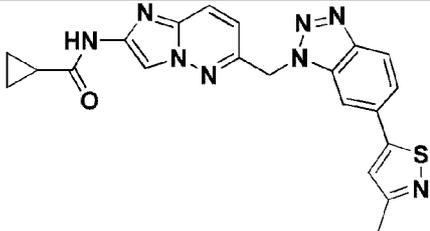
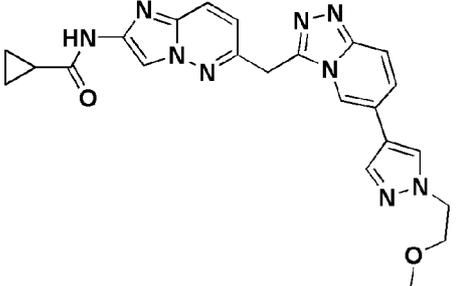
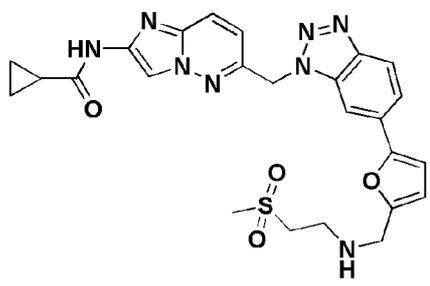


N-(6-(二氟(6-(1-(2-((2-羟乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

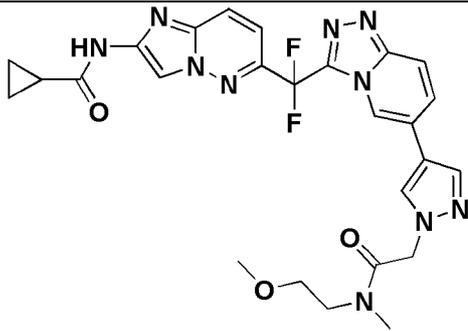


N-(6-(二氟(6-(3-甲基异噻唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

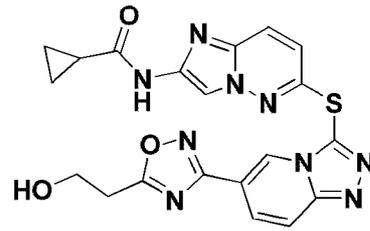
[1100]

 <p>2-氯-4-(3-((2-(环丙烷甲酰氨基)咪唑并[1,2-b]吡啶-6-基)二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-N-甲基苯甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(二氟(6-(2-氟丙烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(1-(6-(2-氟丙烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-((6-(2-氟丙烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-((6-(2-氟丙烷-2-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-((6-(3-甲基异噁唑-5-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-((6-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-((6-(5-((2-(甲基磺酰基)乙基氨基)甲基)呋喃-2-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺</p>

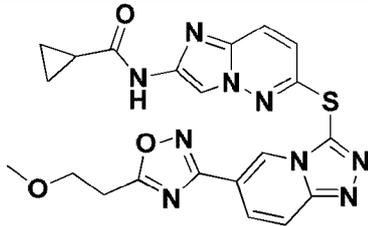
[1101]



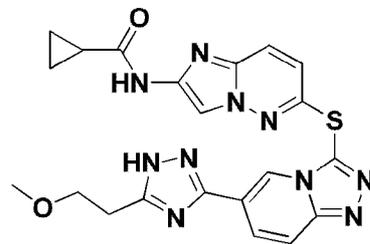
N-(6-(二氟(6-(1-(2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺



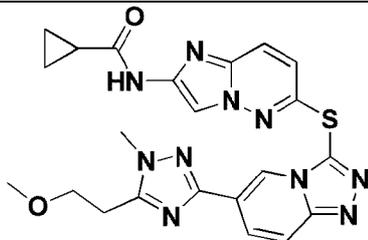
N-(6-(6-(5-(2-羟乙基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺



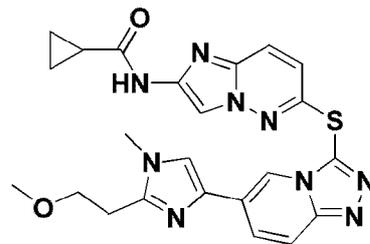
N-(6-(6-(5-(2-甲氧基乙基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺



N-(6-(6-(5-(2-甲氧基乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

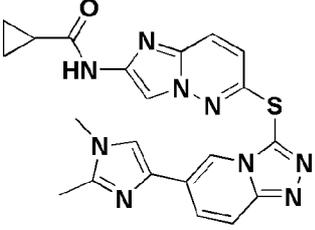
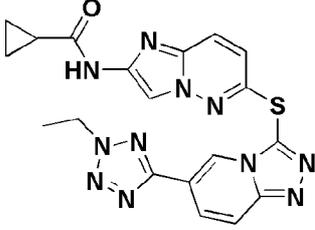
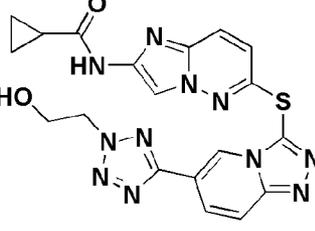
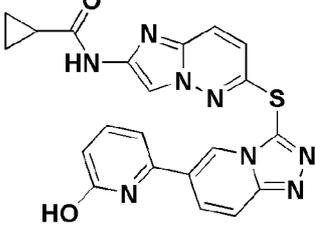
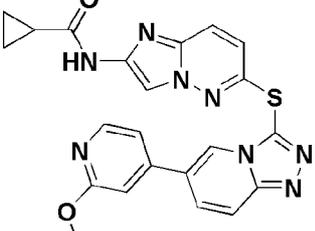
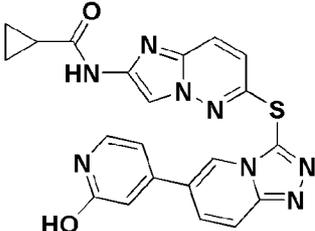
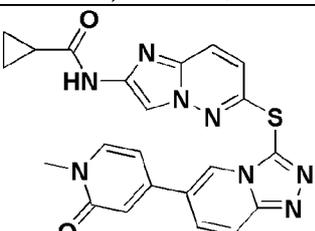
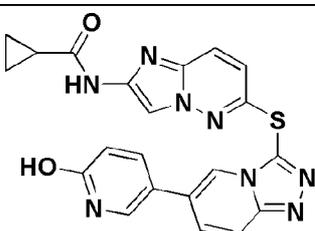


N-(6-(6-(5-(2-甲氧基乙基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

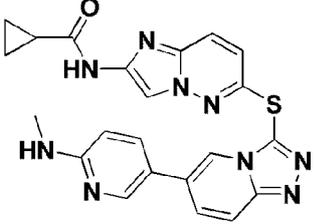
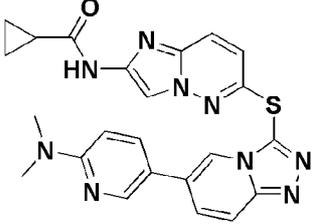
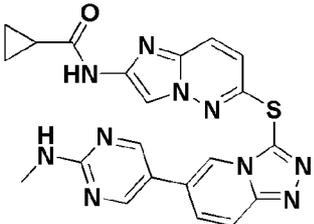
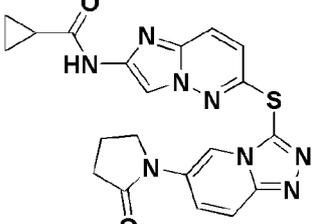
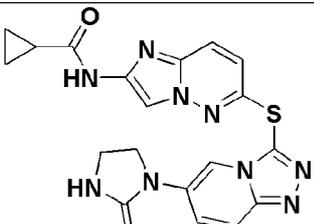
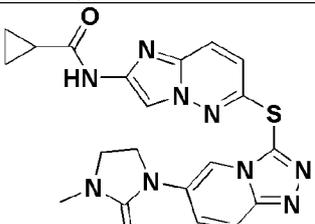
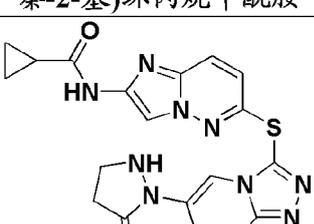
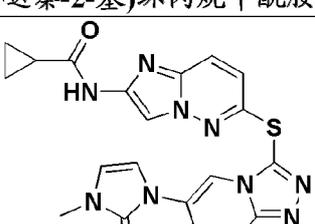


N-(6-(6-(2-(2-甲氧基乙基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

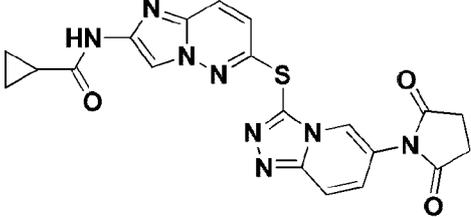
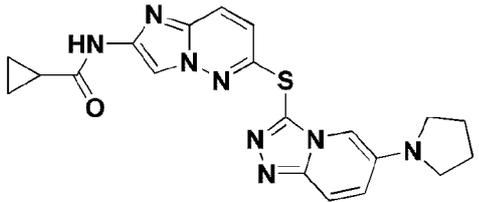
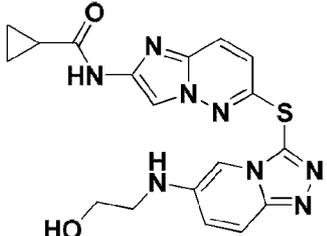
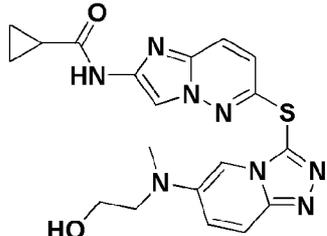
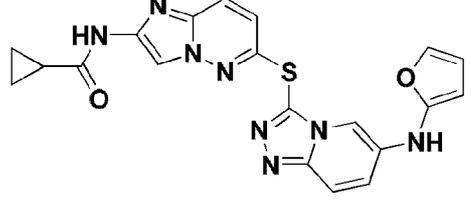
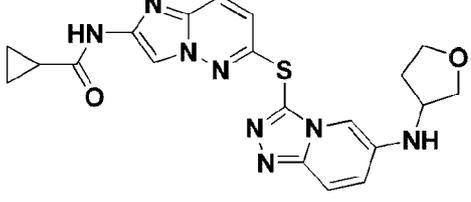
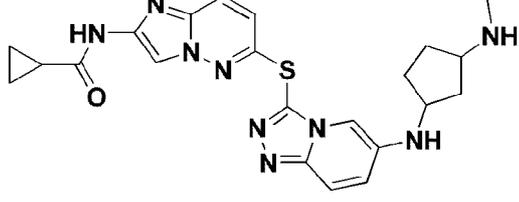
[1102]

 <p>N-(6-(6-(1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(6-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(6-(2-(2-羟乙基)-2H-四唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(6-(6-羟基吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(6-(2-羟基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(6-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(6-(6-羟基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>

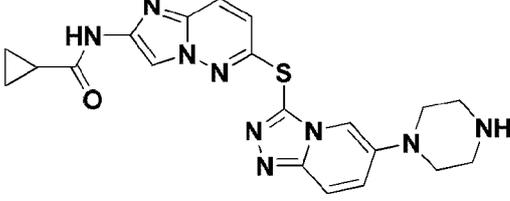
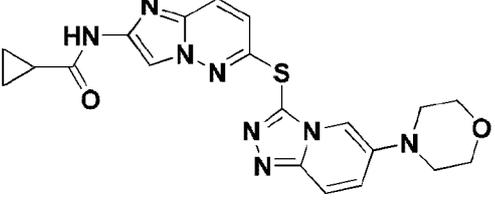
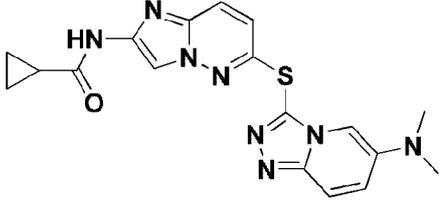
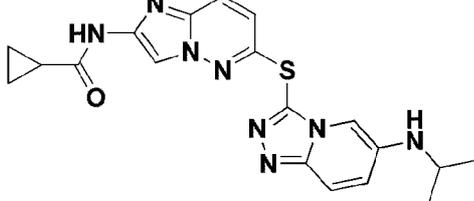
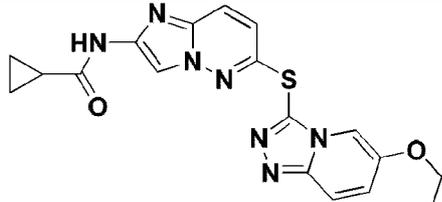
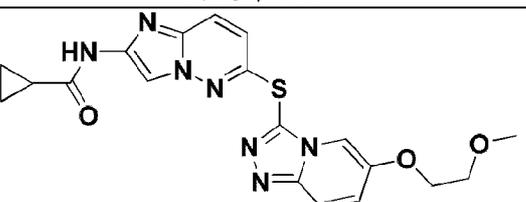
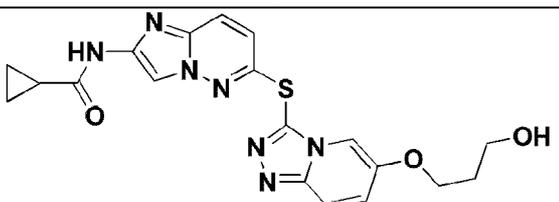
[1103]

 <p>N-(6-(6-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(6-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(6-(2-(甲基氨基)嘧啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(6-(2-氧代吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(6-(2-氧代咪唑烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(6-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(6-(5-氧代咪唑烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(6-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>

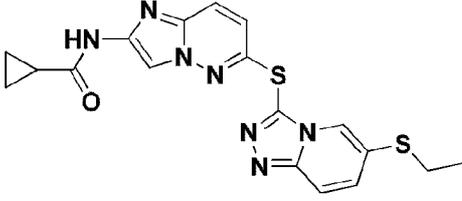
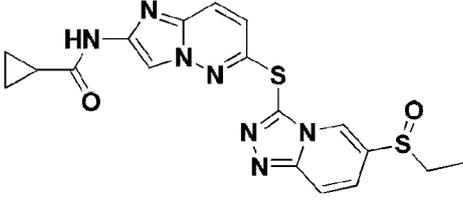
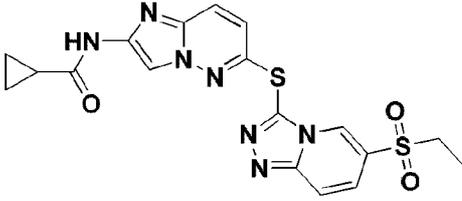
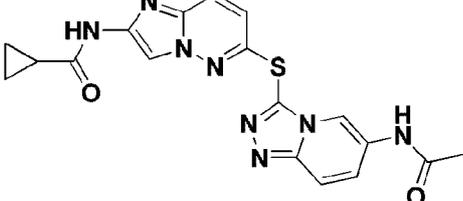
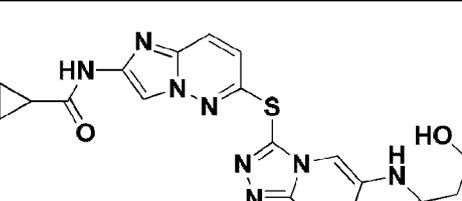
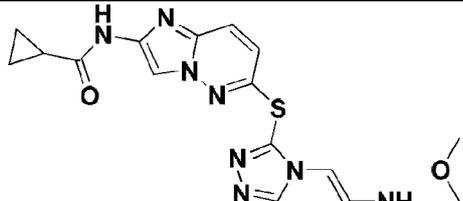
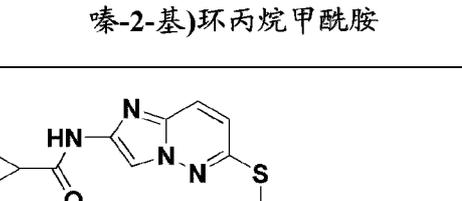
[1104]

 <p>N-(6-(6-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]喹啶-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(6-(吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]喹啶-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(6-(2-羟乙基氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]喹啶-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(6-((2-羟乙基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]喹啶-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(6-(呋喃-2-基氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]喹啶-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(6-(环戊基氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]喹啶-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(6-(四氢呋喃-3-基氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]喹啶-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(6-(3-(甲基氨基)环戊基氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]喹啶-2-基)环丙烷甲酰胺</p>

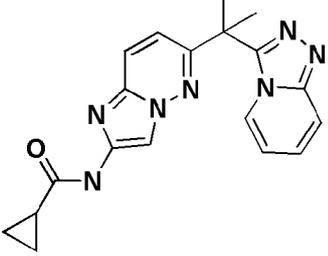
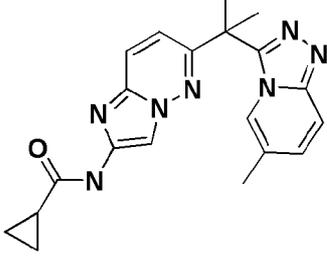
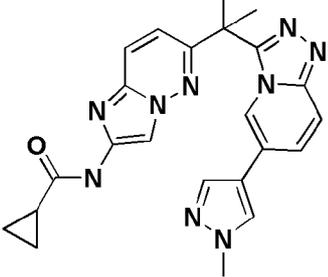
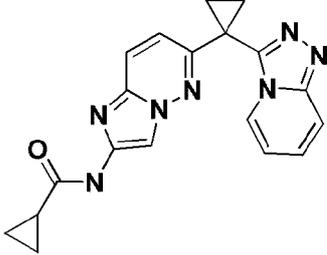
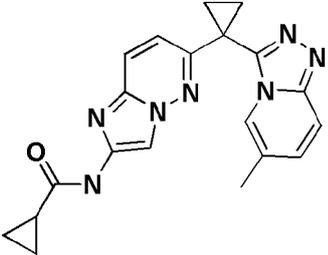
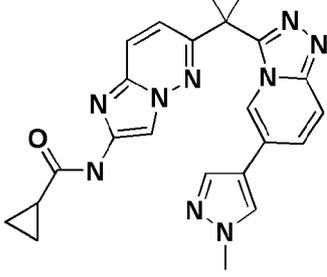
[1105]

 <p>N-(6-(6-(哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(6-(吗啉基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(6-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(6-(异丙基氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(6-(异丙氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(6-(乙氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(6-(2-甲氧基乙氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(6-(3-羟基丙氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>

[1106]

 <p>N-(6-(6-(乙基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(6-(乙基亚硫酸基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(6-(乙基磺酰基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(6-乙酰氨基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(6-(3-羟基丙烷酰氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(6-(3-甲氧基丙烷酰氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(6-(环丙烷甲酰氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(6-(3-(2-羟乙基)脲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>

[1107]

 <p>N-(6-(2-((1,2,4)三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丙烷-2-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(2-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丙烷-2-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(2-(6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丙烷-2-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(1-((1,2,4)三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)环丙基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>
 <p>N-(6-(1-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)环丙基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>	 <p>N-(6-(1-(6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)环丙基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)环丙烷甲酰胺</p>

[1108] 生物测试

[1109] 可在体外、体内或在细胞系中分析化合物作为蛋白激酶抑制剂的活性。体外测定包括确定活化的蛋白激酶的磷酸化活性或ATP酶活性的抑制。交替的体外测定定量出抑制剂结合蛋白激酶的活性。可通过在结合之前放射标记抑制剂、分离该抑制剂/蛋白激酶复合物并确定放射标记结合的量,而测量出抑制剂结合。可选择地,可通过执行竞争实验而决定抑制剂结合,在该竞争实验中,新的抑制剂与结合至已知的放射性配体的蛋白激酶一起孵育。

[1110] A. cMET 抑制作用的确定

[1111] 通过使用毛细管电泳和 cMET 的磷酸化肽产物的荧光定量来确定与 cMET 催化相关的化合物的抑制特性。名义上为 $24\ \mu\text{M}$ 的 cMET 酶 (氨基酸 1023-1360) 在 -80°C 保持于包含 25mM Tris-HCl pH 8.5、 150mM NaCl、 3mM DTT 和 10% 甘油的缓冲液中,直到使用。使用 N 端组胺酸标记的 cMET 激酶结构域的镍亲和性色谱,从 Sf9 细胞制备酶。在纯化之后,移除标签并浓缩酶。最终的酶是被部分磷酸化的,且具有部分催化的活性。为了完全活化该酶,快速解冻冰冻的 cMET,并通过加入分析缓冲液 (50mM HEPES pH 7.5, 10mM NaCl, 10mM MgCl_2 , 0.01% Brij[®] 35)、 1.25mM ATP、 5mM MgCl_2 和 5mM DTT 而达到 $2.4\ \mu\text{M}$ 的 cMET 浓度,随后室温孵育 30 分钟而活化该 cMET。将多种浓度的测试化合物溶液制备于 DMSO 中,并将其稀释至测定混合物中而达到 2% 的最终 DMSO 浓度,该测定混合物包含测定缓冲液、 0.5mM EDTA 和 $2\ \mu\text{M}$ 的肽底物 FL-2 (5-FAM-EAIYAAPFAKKK-CONH₂ 其中 5-FAM = 5-羧基荧光素)。随后,加入 cMET 酶 (最终浓度 1.2nM),并将该系统于室温孵育 20 分钟。通过加入 ATP (最终浓度 $50\ \mu\text{M}$) 而起始催化。将测定物于室温中孵育 2 小时,然后通过加入 EDTA 猝灭。通过于毛细管电泳期间以 Caliper LifeSciences LabChip 3000 在下述的设定中监控荧光而定量磷酸化的肽产物:底压 = -0.1ps 、屏蔽压力 (screen pressure) = -1.2psi 、下游电压 = -500V 、上游电压 = -2300V 、芯片类型 = TC372。除了缺少 DTT、FL-2 和 ATP 并增加 0.1% 涂层试剂 (Caliper) 之外,该洗脱缓冲液与测定缓冲液相同。在这些条件下,在 37 秒洗脱出磷酸化产物,和在 45 秒洗脱出未磷酸化的产物。定量峰高并用于确定酶催化速率。

[1112] 通过背景校正的 cMET 催化速率对化合物浓度的标准 IC_{50} 等式的非线性最小二乘法曲线拟合而计算 IC_{50} 值。做为此分析法的参照点,癌基因抑活药显现了 $\sim 150\text{nM}$ 的 IC_{50} 。本发明所选择的化合物对 cMET 的 IC_{50} 值提供于表 1 中。

[1113] B. 抑制细胞存活力的确定

[1114] 按照该供货商 (American Type Culture Collection (Rockville, MD)) 的说明书,将细胞维持在包含 $5\% - 8\%$ CO_2 的潮湿空气中。使用可溶的四唑盐,MTS (Promega, 麦迪逊, WI),确定一组肿瘤细胞系 (MKN45、EBC1 和 A549) 的细胞存活力的抑制。将细胞以 $2,000 - 7,500$ 个细胞/孔的浓度接种于 96 孔组织培养板中,并使其在加入化合物或 DMSO 媒介物前附着约 24 小时。在以测试化合物孵育 96 小时后,通过用 Spectamax 全自动定量绘图酶标仪 (Molecular Devices, 圣地亚哥, CA) 测量 $\text{OD}_{490\text{nm}}$,确定由代谢活化细胞的 MTS 转化。以测试化合物进行二次重复的细胞处理。从柱 1 至 11 和包含 DMSO 媒介物的柱 12 连续稀释 ($1 : 2.5$) 化合物。将化合物稀释至细胞生长培养基中,然后将化合物溶液加至细胞中。加入等量的 DMSO 至细胞 (最终浓度是 0.5%)。对 DMSO 处理的细胞背景校正和归一化之后,使用细胞存活力与化合物浓度的函数的非线性曲线拟合,计算 EC_{50} 值。该 MKN45 和 EBC1 细胞系包含水平的磷酸 Met (phospho-Met),且增殖取决于 cMET,而该 A549 细胞系用作阴性对照。

[1115] 可通过该化合物浓度和荧光强度的非线性曲线拟合到标准 EC_{50} 等式而计算 EC_{50} 值。本发明所选择的化合物对 MKN45、EBC1 和 A549 的 EC_{50} 值提供于表 1 中。

[1116] 表 1

[1117]

化合物	cMet IC ₅₀ , nm	MKN45 EC ₅₀ , nm	EBC1 EC ₅₀ , nm	A549 EC ₅₀ , nm
1	> 100	---	---	---
2	> 100	---	---	---
3 (HCl 盐)	> 100	250 - 630	100 - 199	8000 - 25000
3 (TFA 盐)	> 100	250 - 630	100 - 199	8000 - 25000
3 (游离碱)	> 100	100 - 199	60 - 100	8000 - 25000
4	30 - 59	100 - 249	< 35	> 50000

化合物	cMet IC ₅₀ , nm	MKN45 EC ₅₀ , nm	EBC1 EC ₅₀ , nm	A549 EC ₅₀ , nm
5	< 30	< 100	< 35	> 50000
6	> 100	> 630	> 200	> 50000
9	60 - 100	250 - 630	100 - 199	8000 - 25000
12	> 100	> 630	> 200	> 50000
13 (HCl 盐)	30 - 59	100 - 249	< 35	8000 - 25000
13 (TFA 盐)	30 - 59	60 - 100	< 30	5000 - 8000
13 (游离碱)	30 - 59	< 30	< 30	> 50000
14	30 - 59	250 - 630	100 - 199	600 - 1600
15	60 - 100	250 - 630	100 - 199	8000 - 25000
16	> 100	> 630	> 200	> 50000
17	60 - 100	< 100	< 35	> 19500
18	30 - 59	100 - 249	100 - 199	> 19500
19	60 - 100	250 - 630	100 - 199	> 19500
20	60 - 100	250 - 630	> 200	> 50000
21	> 100	> 630	> 200	> 50000
22	60 - 100	> 630	> 200	> 50000
23	30 - 59	250 - 630	100 - 199	> 50000
24	60 - 100	100 - 249	35 - 99	> 50000
25	< 30	< 100	< 35	8000 - 25000
26	< 30	< 100	< 35	> 19500
27	< 30	< 100	35 - 99	> 50000
28	< 30	< 100	< 35	> 50000
29	60 - 100	< 100	35 - 99	> 50000
30	30 - 59	> 630	> 200	> 19500
31	30 - 59	< 100	< 35	> 50000
32	< 30	100 - 249	35 - 99	> 50000
33	> 100	> 630	> 200	> 50000
34	60 - 100	> 630	> 200	> 50000
35	> 100	> 630	100 - 199	> 19500
36	< 30	250 - 630	35 - 99	> 50000
37	30 - 59	250 - 630	100 - 199	> 50000
38	> 100	> 630	> 200	> 50000
39	60 - 100	100 - 249	35 - 99	600 - 1600
40	> 100	> 630	> 200	> 50000
41	60 - 100	100 - 249	35 - 99	8000 - 25000

[1118]

化合物	cMet IC ₅₀ , nm	MKN45 EC ₅₀ , nm	EBC1 EC ₅₀ , nm	A549 EC ₅₀ , nm
42	60 - 100	100 - 249	35 - 99	> 50000
43	> 100	---	---	---
44	< 30	< 100	< 35	600 - 1600
45 (HCl 盐)	< 30	< 30	< 30	> 50000
45 (TFA 盐)	30 - 59	---	---	---
46	30 - 59	60 - 100	60 - 100	> 50000
47	< 30	< 30	< 30	> 50000
49 (HCl 盐)	< 30	30 - 59	< 30	8000 - 25000
49 (TFA 盐)	30 - 59	60 - 100	60 - 100	> 50000
49 (游离碱)	< 30	60 - 100	< 30	> 50000
50	< 30	30 - 59	< 30	> 50000
51	> 100	> 100	> 100	> 50000
52	> 100	> 100	> 100	> 50000
53	250 - 630	250 - 630	250 - 630	> 50000
55	< 30	< 30	< 30	> 50000
56	< 30	< 30	< 30	> 50000
57	< 30	< 30	< 30	> 50000
58	< 30	< 30	< 30	> 50000
59	< 30	100 - 249	60 - 100	> 50000
60	< 30	60 - 100	60 - 100	> 50000
61	< 30	< 30	< 30	> 50000
62	< 30	< 30	< 30	5000 - 8000
63	< 30	< 30	< 30	> 50000
64	< 30	100 - 249	100 - 249	> 50000
65	< 30	< 30	< 30	> 50000
66	< 30	100 - 249	100 - 249	> 50000
67	< 30	100 - 249	60 - 100	> 50000
68	< 30	30 - 59	30 - 59	> 50000
69	< 30	< 30	< 30	> 50000
70	< 30	< 30	< 30	> 50000
71	< 30	< 30	< 30	> 50000
72	< 30	< 30	< 30	> 50000
73	< 30	< 30	< 30	8000 - 25000
74	< 30	< 30	< 30	8000 - 25000
75	< 30	< 30	< 30	8000 - 25000

[1119]

化合物	cMet IC ₅₀ , nm	MKN45 EC ₅₀ , nm	EBC1 EC ₅₀ , nm	A549 EC ₅₀ , nm
76	< 30	< 30	< 30	> 50000
77	< 30	< 30	< 30	> 50000
78	30 - 59	< 30	< 30	> 50000
79	60 - 100	< 30	< 30	> 50000
80	30 - 59	< 30	30 - 59	> 50000
81	< 30	< 30	< 30	> 50000
82	< 30	< 30	< 30	> 50000
83	< 30	< 30	< 30	> 50000
84	< 30	< 30	< 30	> 50000
85	< 30	< 30	< 30	> 50000
86	30 - 59	< 30	< 30	> 50000
87	100 - 249	30 - 59	30 - 59	> 50000
88	< 30	< 30	< 30	> 50000
89	< 30	-	-	-
90	< 30	< 30	< 30	> 50000
91	< 30	< 30	< 30	> 50000
92	< 30	< 30	< 30	> 50000
93	60 - 100	30 - 59	30 - 59	8000 - 25000
94	250 - 630	-	-	-
95	< 30	-	-	-
96	< 30	< 30	< 30	8000 - 25000
97	< 30	< 30	< 30	> 50000
98	< 30	< 30	< 30	> 50000
99	250 - 630	100 - 249	100 - 249	> 50000
101	< 30	100 - 249	30 - 59	> 50000
102	30 - 59	60 - 100	30 - 59	> 50000
103	< 30	30 - 59	< 30	> 50000
104	< 30	< 30	< 30	> 50000
105	< 30	250 - 630	100 - 249	> 50000
106	< 30	60 - 100	30 - 59	> 50000
107	< 30	100 - 249	60 - 100	> 50000
108	30 - 59	8000 - 25000	8000 - 25000	> 50000
109	250 - 630	8000 - 25000	8000 - 25000	8000 - 25000
110	30 - 59	100 - 249	30 - 59	> 50000
111	< 30	100 - 249	30 - 59	8000 - 25000

[1120]

化合物	cMet IC₅₀, nm	MKN45 EC₅₀, nm	EBC1 EC₅₀, nm	A549 EC₅₀, nm
[1121] 112	100 - 249	-	-	-
113	250 - 630	-	-	-
114	> 630	> 630	> 630	> 50000

[1122] 明显的是,对于本领域的技术人员来说,在本发明的化合物、组合物、药盒和方法中可做出各种改良和变化,而不偏离本发明的精神或范围。因此,本发明意欲涵盖本发明的改良方案 and 变化方案,其条件为他们在所附带权利要求和其同等要求的范围中。