



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109369671 B

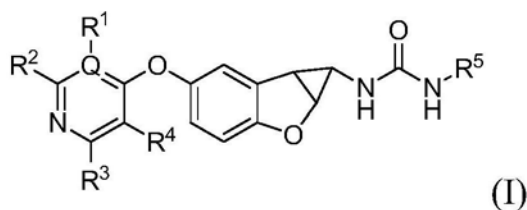
(45) 授权公告日 2021. 07. 27

(21) 申请号 201811172580.7	C07D 405/12 (2006.01)
(22) 申请日 2014.06.27	C07D 487/04 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号	C07D 473/30 (2006.01)
申请公布号 CN 109369671 A	A61P 35/00 (2006.01)
(43) 申请公布日 2019.02.22	A61K 31/4375 (2006.01)
(66) 本国优先权数据	A61K 31/519 (2006.01)
PCT/CN2013/078338 2013.06.28 CN	A61K 31/52 (2006.01)
(62) 分案原申请数据	A61K 31/5365 (2006.01)
201480037041.6 2014.06.27	A61K 31/443 (2006.01)
(73) 专利权人 百济神州有限公司	A61K 31/506 (2006.01)
地址 开曼群岛大开曼	A61K 31/496 (2006.01)
(72) 发明人 周昌友 张国良	A61K 31/4545 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494	A61K 31/444 (2006.01)
代理人 陈桢	
(51) Int.Cl.	(56) 对比文件
C07D 498/04 (2006.01)	CN 1494545 A,2004.05.05
C07D 471/04 (2006.01)	WO 2007136572 A2,2007.11.29
	WO 2007067444 A1,2007.06.14
	审查员 陈曦
	权利要求书14页 说明书95页

(54) 发明名称
 作为Raf激酶和/或Raf激酶二聚体抑制剂的
稠合三环脲类化合物

(57) 摘要
 本发明提供了一些稠合三环脲类化合物及其盐、其组合物以及其使用方法。

1. 式(I)化合物、其立体异构体及其药用盐在制备用于治疗或预防对抑制Raf激酶和/或Raf激酶二聚体响应的癌症的药物中的用途:



其中:

Q选自C和N;

R¹和R²为氢;

R³和R⁴,相同或不同,各自选自氢、-NR⁶R⁷和-CONR⁶R⁷,其中R⁶和R⁷各自选自氢或C₁-C₆烷基;或R³和R⁴与它们所连接的环一起,形成选自二氮杂萘基、吡啶并噁嗪基、吡啶并嘧啶基和嘌呤基的稠合环,所述稠合环任选取代有氧代;

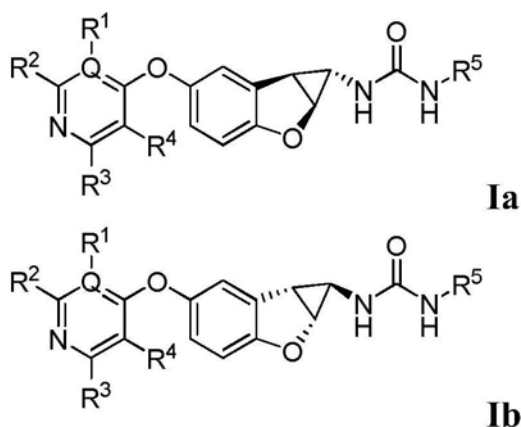
条件是当Q为N时,R¹不存在;

R⁵选自C₁-C₁₀烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基环,其各自任选取代有至少一个取代基R⁹,所述环烷基为C₃-C₈单环环烷基或排列成选自[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]和[6,6]环系统的二环环烷基,所述杂环基为4-12元单环饱和环,其包含1个选自氧或氮的杂原子,所述芳基为苯基、萘基或茚满基,且所述杂芳基为5-7元芳族单环,其包含1-3个选自N的杂原子;

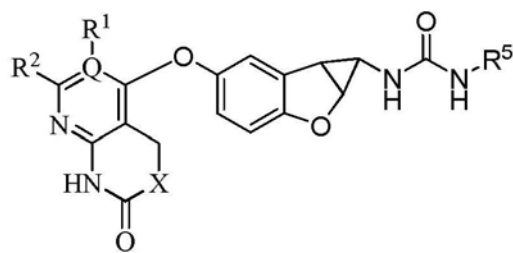
R⁹选自卤素、卤代C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基、芳基、C₂-C₆炔基、-C₁-C₆烷基-NR'R''、-OR'、-NR'R''和硝基,其中所述芳基任选被一个、两个或三个选自卤素和卤代C₁-C₆烷基的取代基取代,所述芳基为苯基,其中R'和R''独立地选自H和C₁-C₆烷基,或(R'和R'')与它们所连接的原子一起,形成选自杂环基和杂芳基环的环,所述杂环基环任选被卤素和C₁-C₆烷基取代,所述杂芳基环任选被卤素和C₁-C₆烷基取代,所述杂环基环为4-12元单环饱和环,其包含1个或2个选自氮的杂原子,且所述杂芳基环为5-7元芳族单环,其包含1-3个选自N的杂原子,

其中所述Raf激酶为V600E B-Raf突变体。

2. 权利要求1的用途,所述化合物呈任一种下列构型:



3. 式II化合物、其立体异构体及其药用盐在制备用于治疗或预防对抑制Raf激酶和/或Raf激酶二聚体响应的癌症的药物中的用途:



其中：

Q选自C和N；

R¹和R²为氢；条件是当Q为N时，R¹不存在；

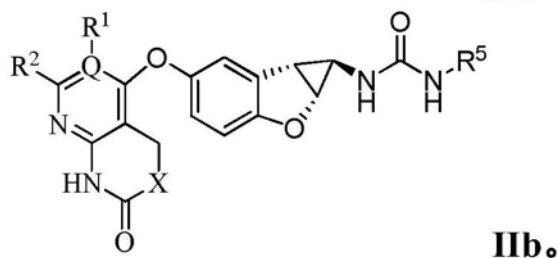
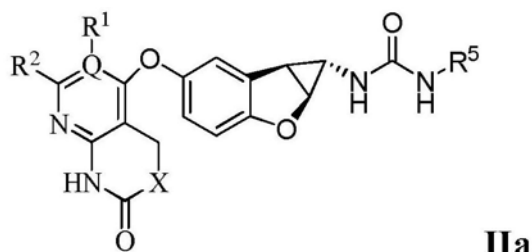
X选自-O-、-NR'-和-CR'R''，其中R'和R''为H；

R⁵选自C₁-C₁₀烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基环，其各自任选取代有至少一个取代基R⁹，所述环烷基为C₃-C₈单环环烷基或排列成选自[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]和[6,6]环系统的二环环烷基，所述杂环基为4-12元单环饱和环，其包含1个选自氧或氮的杂原子，所述芳基为苯基、萘基或茚满基，且所述杂芳基为5-7元芳族单环，其包含1-3个选自N的杂原子；

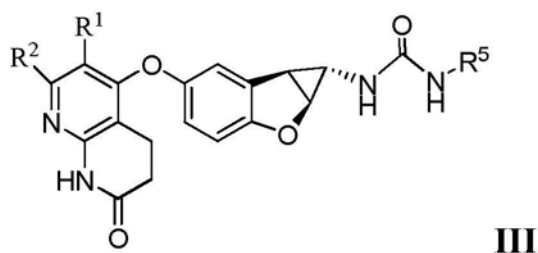
R⁹选自卤素、卤代C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基、芳基、C₂-C₆炔基、-C₁-C₆烷基-NR'R''、-OR'、-NR'R''和硝基，其中所述芳基任选被一个、两个或三个选自卤素和卤代C₁-C₆烷基的取代基取代，所述芳基为苯基，其中R'和R''独立地选自H和C₁-C₆烷基，或(R'和R'')与它们所连接的原子一起，形成选自杂环基和杂芳基环的环，所述杂环基环任选被卤素和C₁-C₆烷基取代，所述杂芳基环任选被卤素和C₁-C₆烷基取代，所述杂环基环为4-12元单环饱和环，其包含1个或2个选自氮的杂原子，且所述杂芳基环为5-7元芳族单环，其包含1-3个选自N的杂原子，

其中所述Raf激酶为V600E B-Raf突变体。

4. 权利要求3的用途，所述化合物呈任一种下列构型：



5. 式III化合物、其立体异构体及其药用盐在制备用于治疗或预防对抑制Raf激酶和/或Raf激酶二聚体响应的癌症的药物中的用途：



其中：

R^1 和 R^2 为氢；

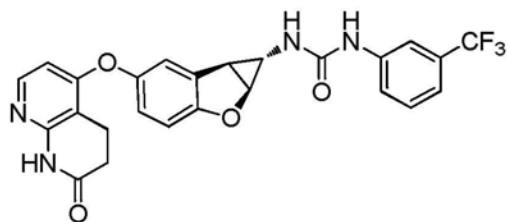
R^5 选自 C_1 - C_{10} 烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基环，其各自任选取代有至少一个取代基 R^9 ，所述环烷基为 C_3 - C_8 单环环烷基或排列成选自[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]和[6,6]环系统的二环环烷基，所述杂环基为4-12元单环饱和环，其包含1个选自氧或氮的杂原子，所述芳基为苯基、萘基或茚满基，且所述杂芳基为5-7元芳族单环，其包含1-3个选自N的杂原子；

R^9 选自卤素、卤代 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_2 - C_6 炔基、 $-C_1$ - C_6 烷基- $NR'R''$ 、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 和硝基，其中所述芳基任选被一个、两个或三个选自卤素和卤代 C_1 - C_6 烷基的取代基取代，所述芳基为苯基，其中 R' 和 R'' 独立地选自H和 C_1 - C_6 烷基，或(R' 和 R'')与它们所连接的原子一起，形成选自杂环基和杂芳基环的环，所述杂环基环任选被卤素和 C_1 - C_6 烷基取代，所述杂芳基环任选被卤素和 C_1 - C_6 烷基取代，所述杂环基环为4-12元单环饱和环，其包含1个或2个选自氮的杂原子，且所述杂芳基环为5-7元芳族单环，其包含1-3个选自N的杂原子，

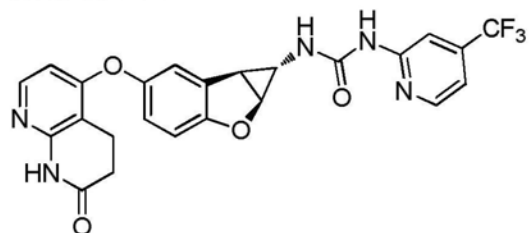
其中所述Raf激酶为V600E B-Raf突变体。

6. 选自如下的化合物、其立体异构体及其药用盐在制备用于治疗或预防对抑制Raf激酶和/或Raf激酶二聚体响应的癌症的药物中的用途

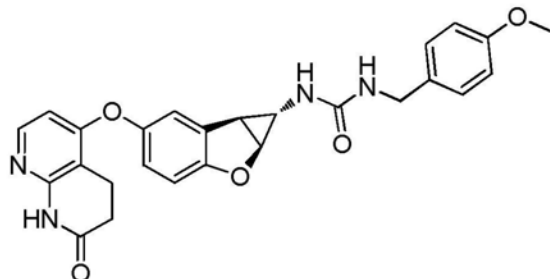
化合物 1.1



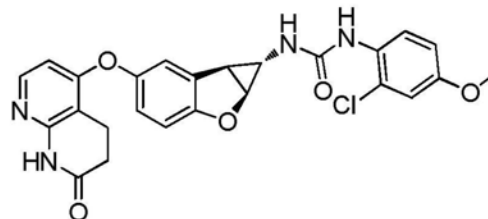
化合物 1.2



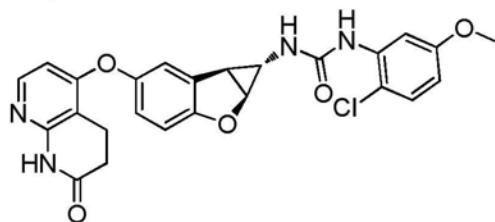
化合物 1.3



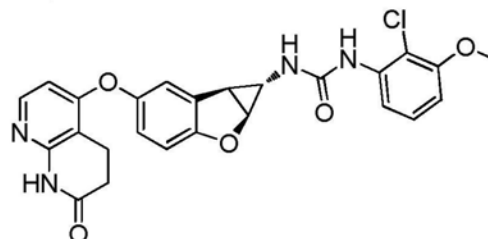
化合物 1.4



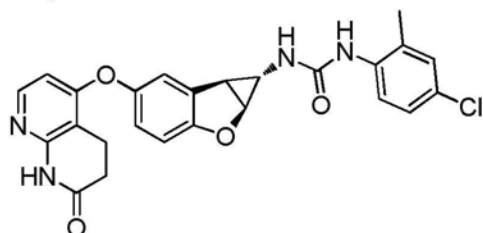
化合物 1.5



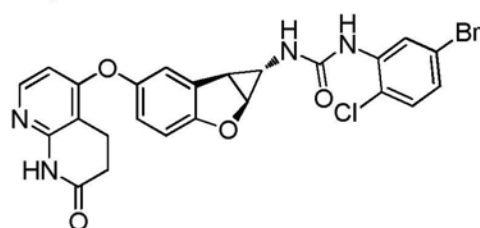
化合物 1.6



化合物 1.7

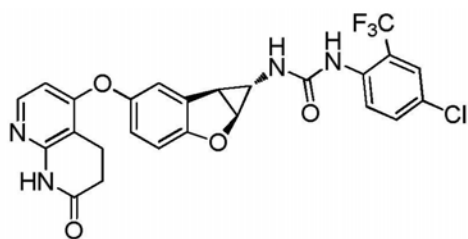


化合物 1.8

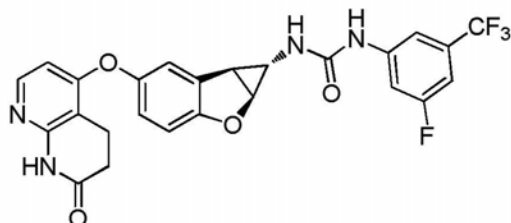


化合物 1.9

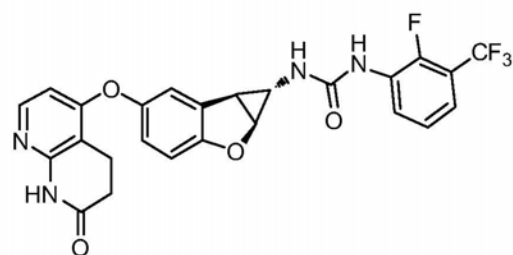
化合物 1.10



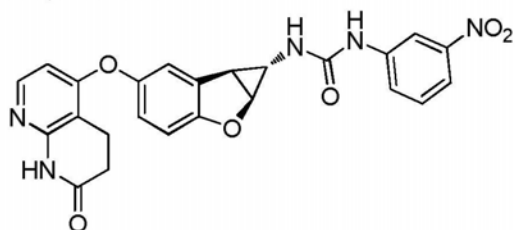
化合物 1.11



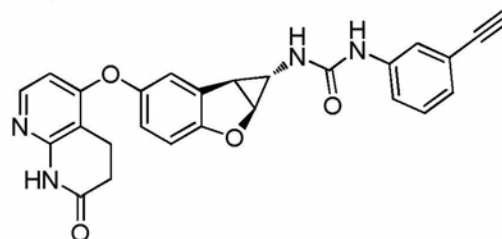
化合物 1.12



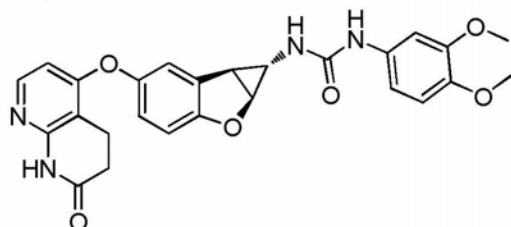
化合物 1.13



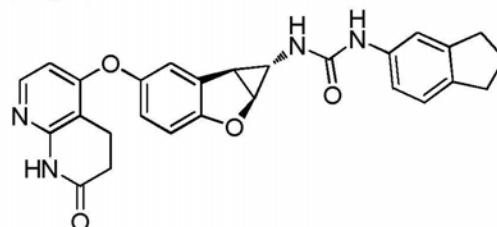
化合物 1.14



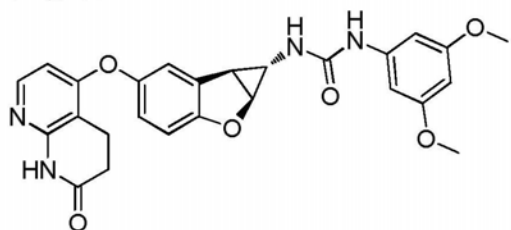
化合物 1.15



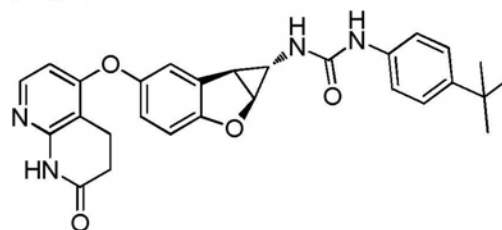
化合物 1.16



化合物 1.17

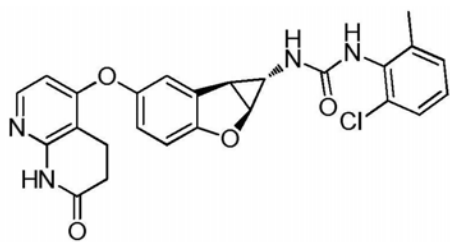


化合物 1.18

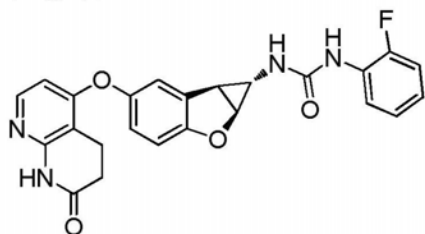


化合物 1.19

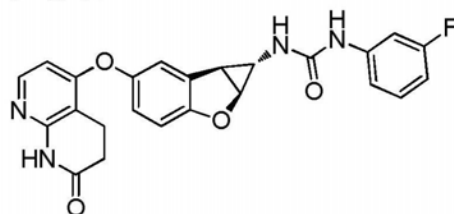
化合物 1.20



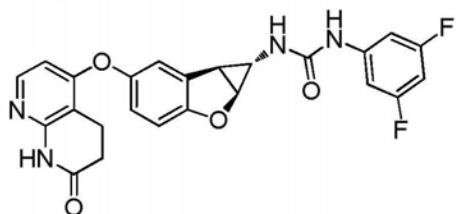
化合物 1.21



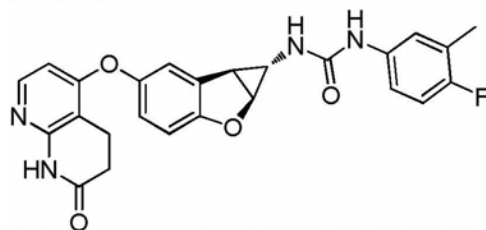
化合物 1.22



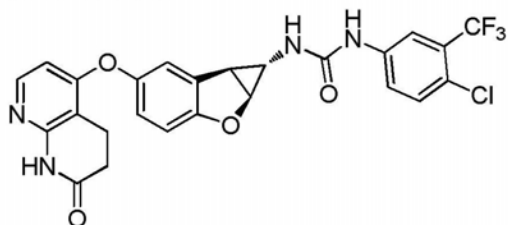
化合物 1.23



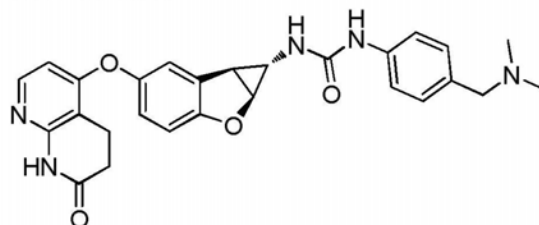
化合物 1.24



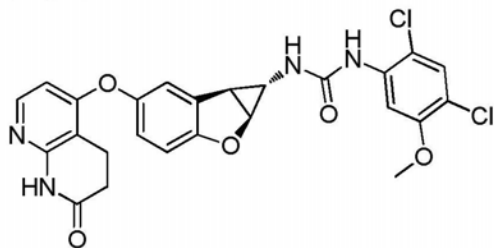
化合物 1.25



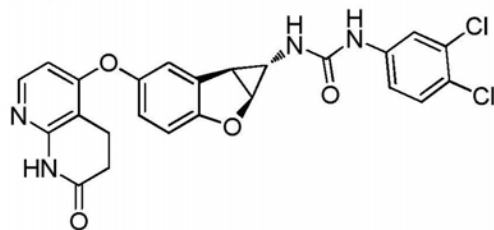
化合物 1.26



化合物 1.27

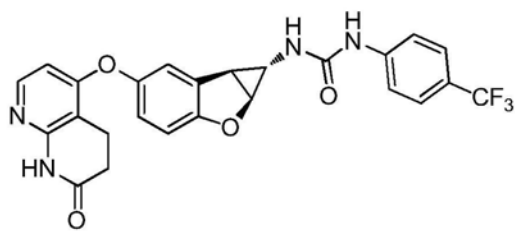


化合物 1.28

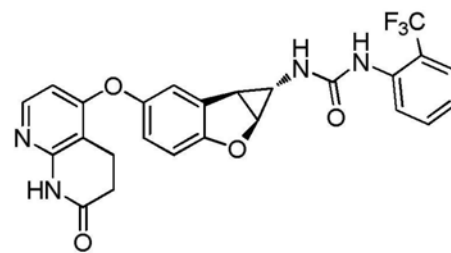
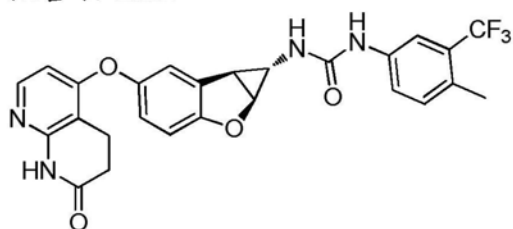


化合物 1.29

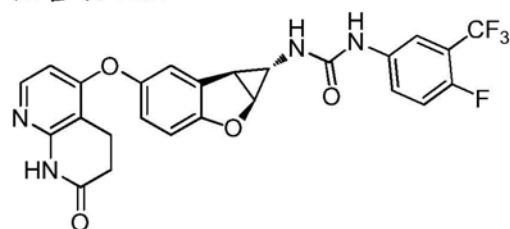
化合物 1.30



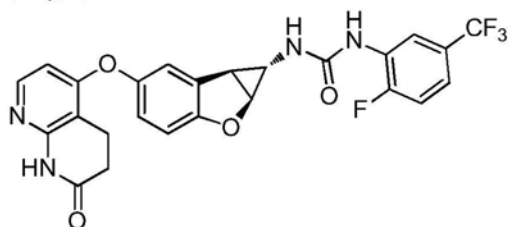
化合物 1.31



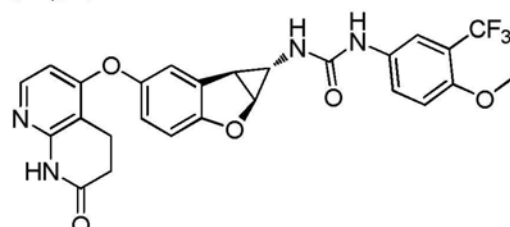
化合物 1.32



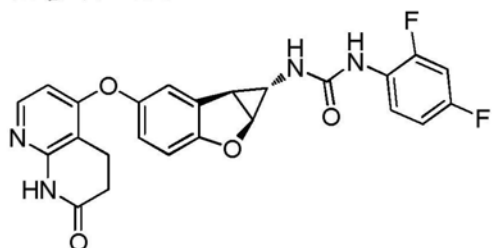
化合物 1.33



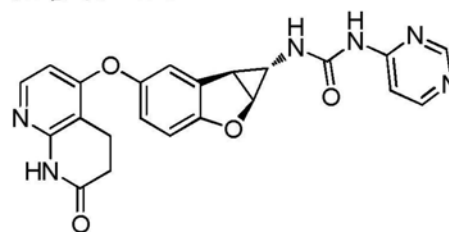
化合物 1.34



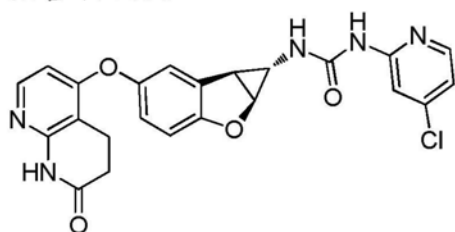
化合物 1.35



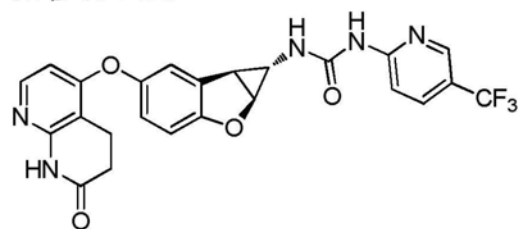
化合物 1.36



化合物 1.37

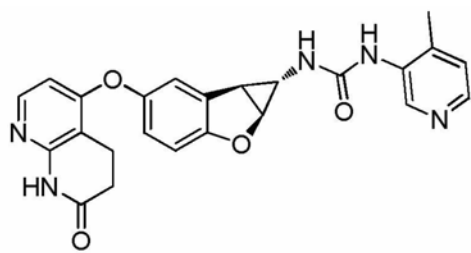


化合物 1.38

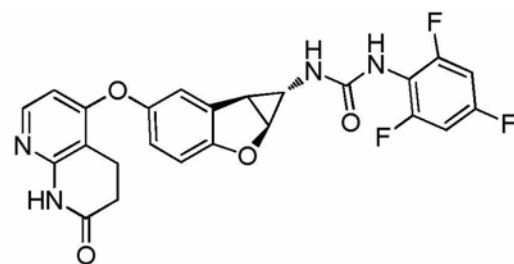
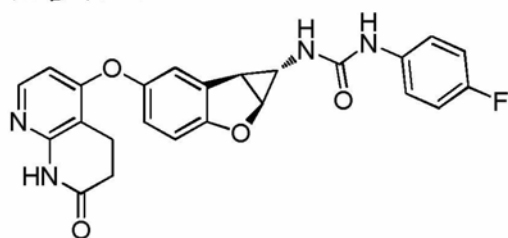


化合物 1.39

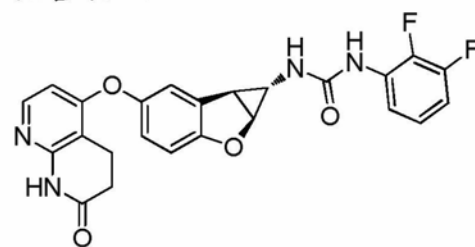
化合物 1.40



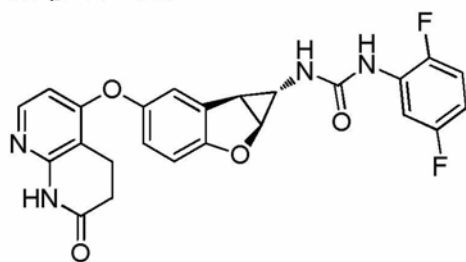
化合物 1.41



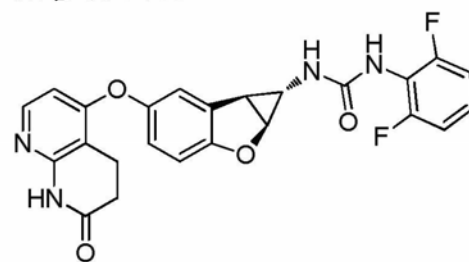
化合物 1.42



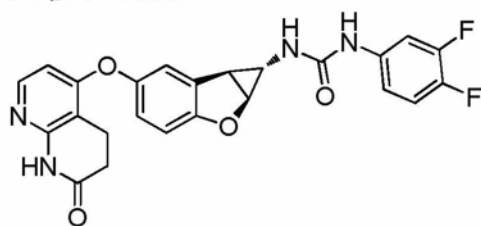
化合物 1.43



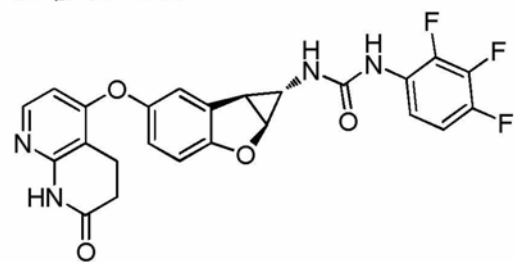
化合物 1.44



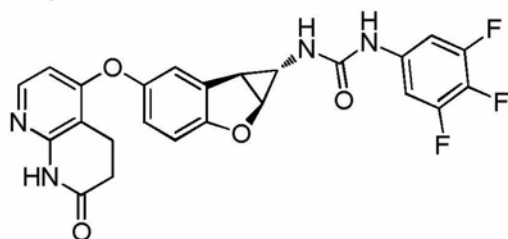
化合物 1.45



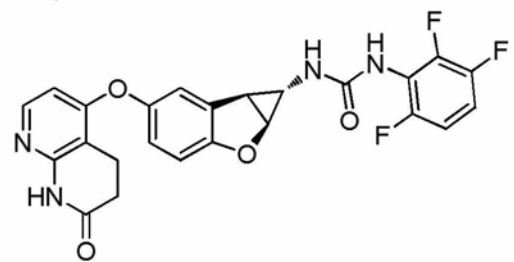
化合物 1.46



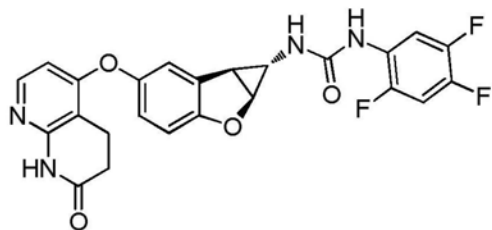
化合物 1.47



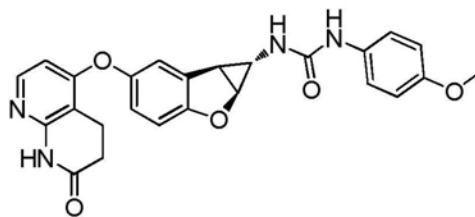
化合物 1.48



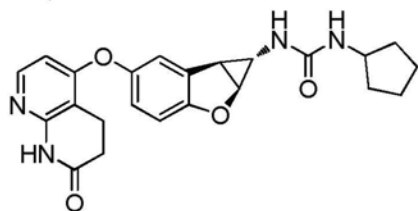
化合物 1.49



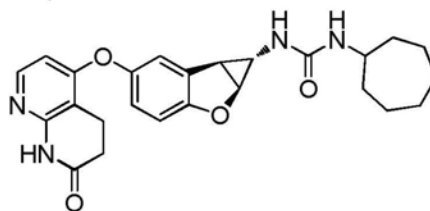
化合物 1.50



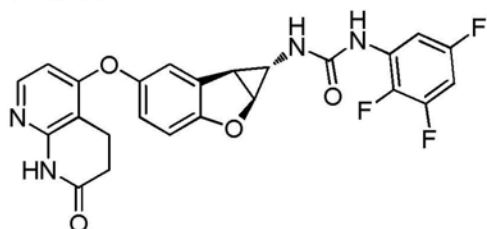
化合物 1.51



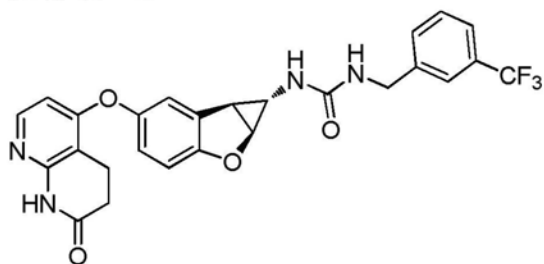
化合物 1.52



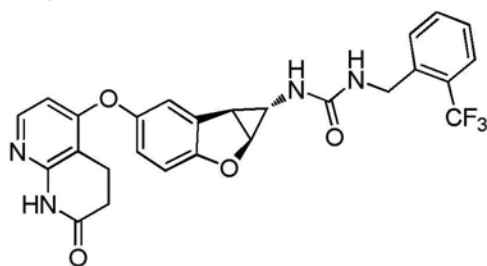
化合物 1.53



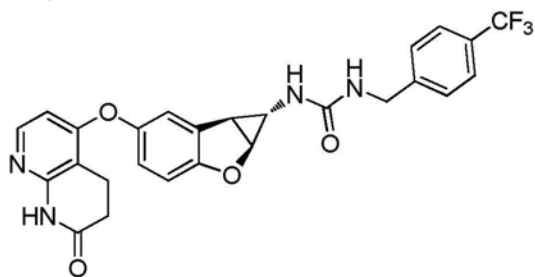
化合物 1.54



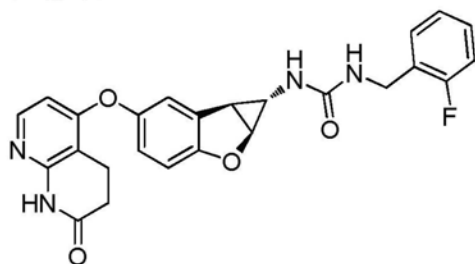
化合物 1.55



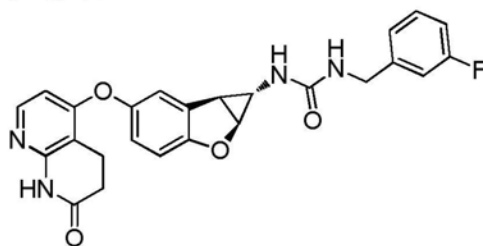
化合物 1.56



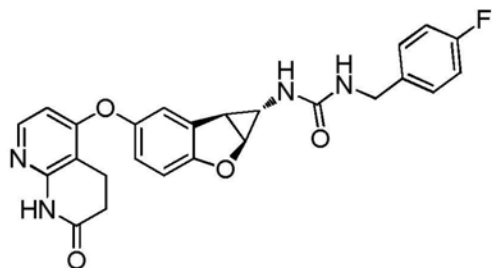
化合物 1.57



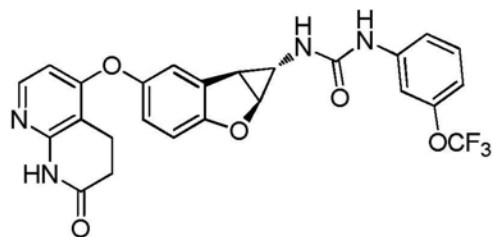
化合物 1.58



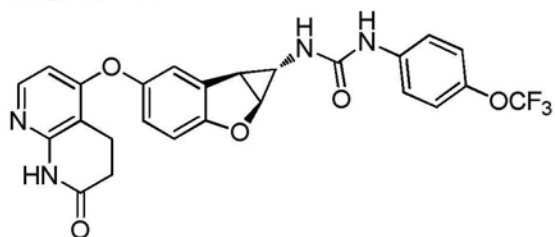
化合物 1.59



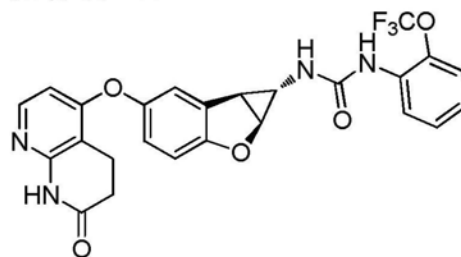
化合物 1.60



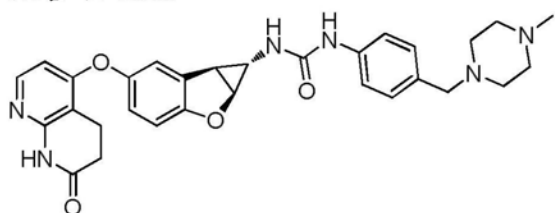
化合物 1.61



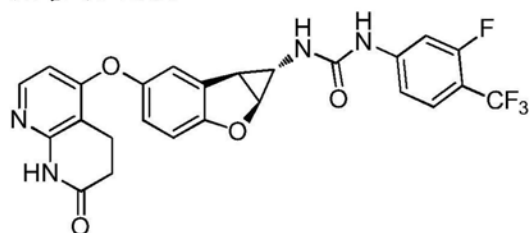
化合物 1.62



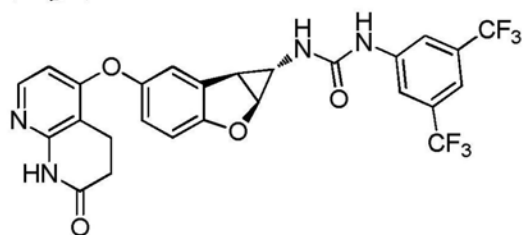
化合物 1.63



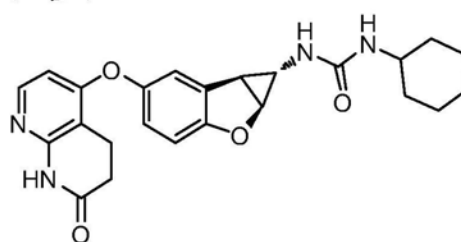
化合物 1.64



化合物 1.65

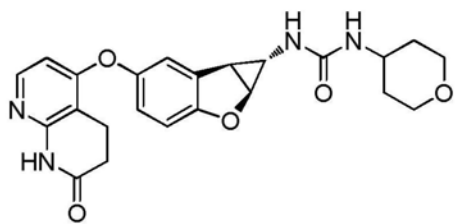


化合物 1.66

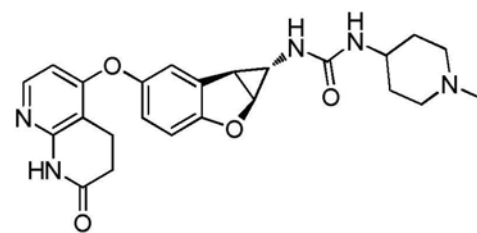
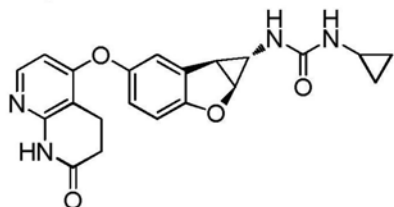


化合物 1.67

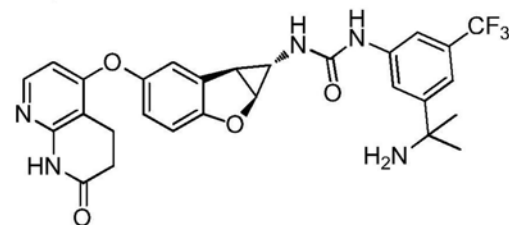
化合物 1.68



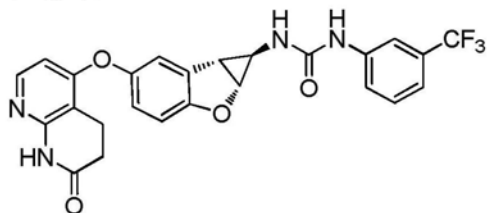
化合物 1.69



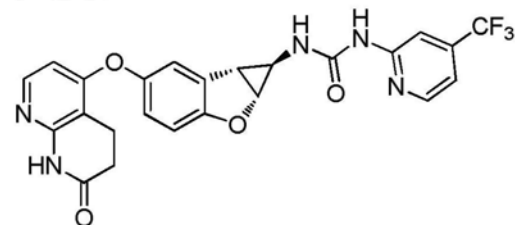
化合物 1.70



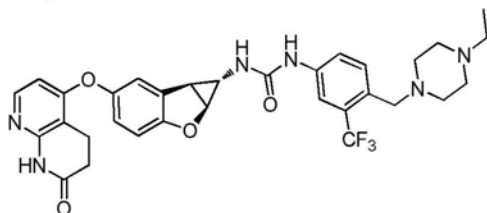
化合物 1.71



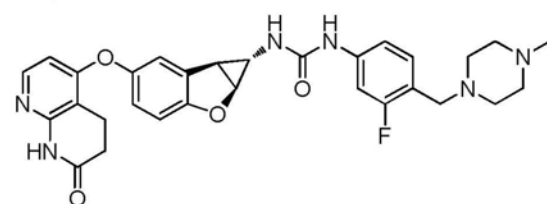
化合物 1.72



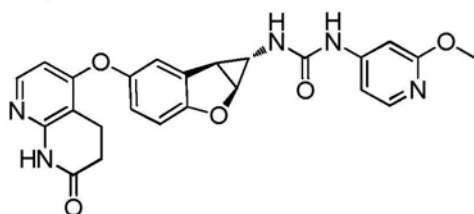
化合物 1.73



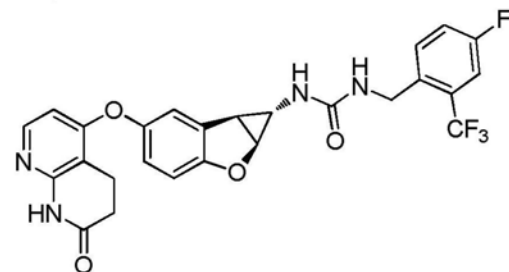
化合物 1.74



化合物 1.75

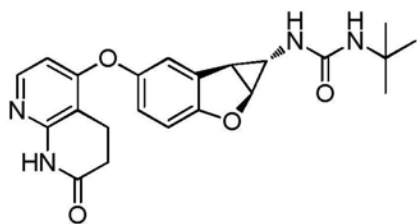


化合物 1.76

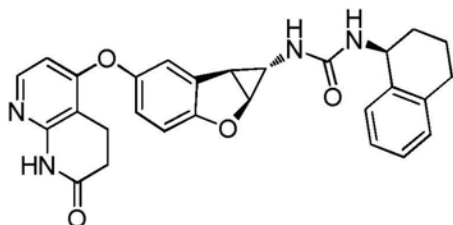


化合物 1.77

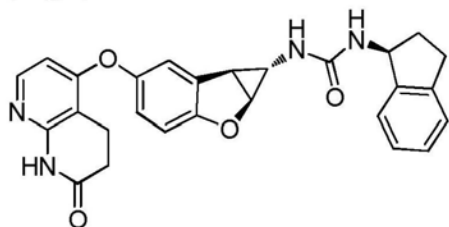
化合物 1.78



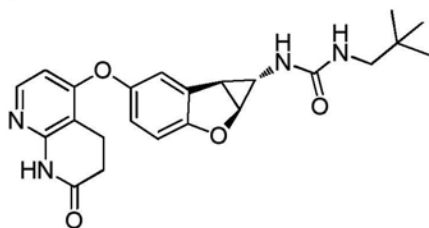
化合物 1.79



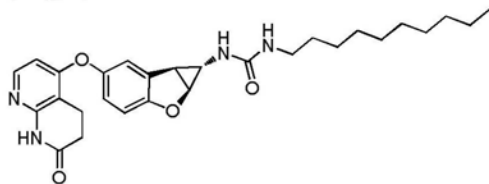
化合物 1.81



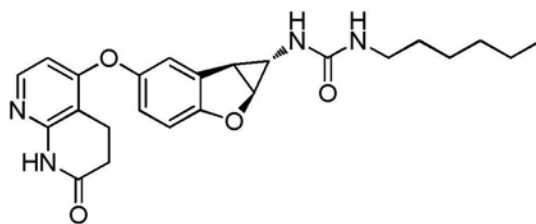
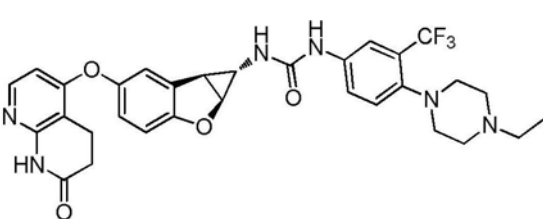
化合物 1.83



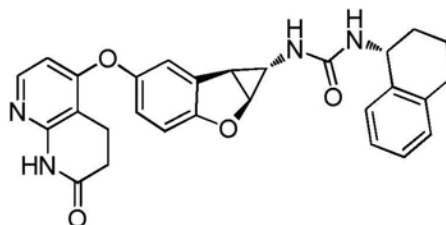
化合物 1.85



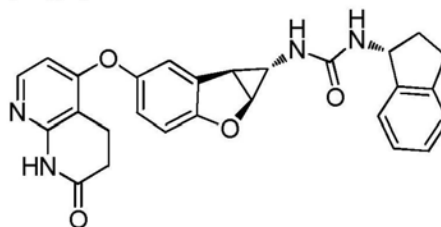
化合物1.87



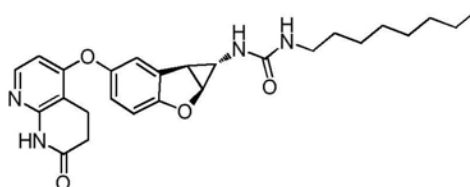
化合物 1.80



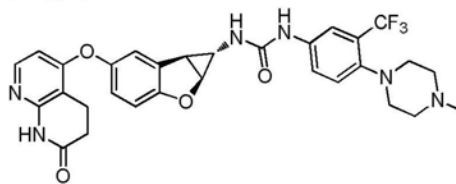
化合物 1.82



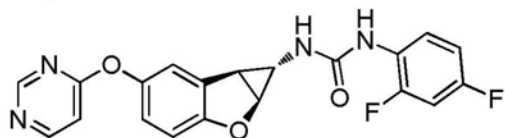
化合物 1.84



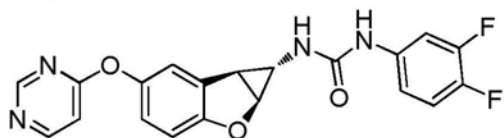
化合物 1.86



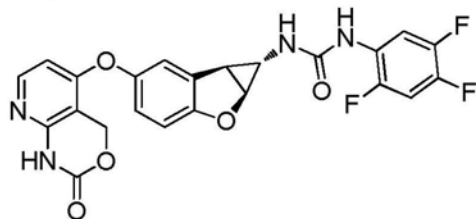
化合物 2.1



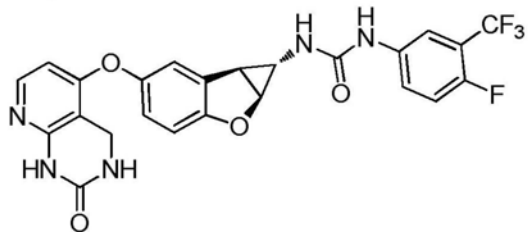
化合物 2.2



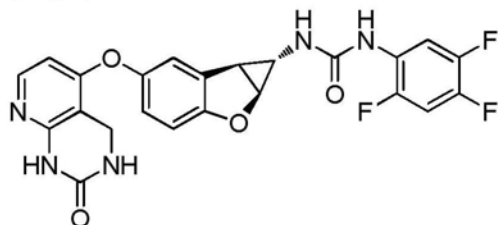
化合物 2.3



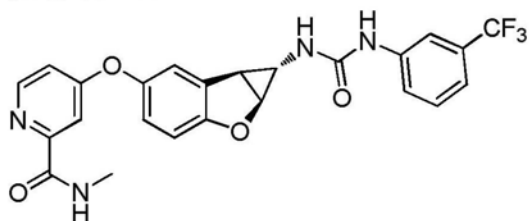
化合物 2.4



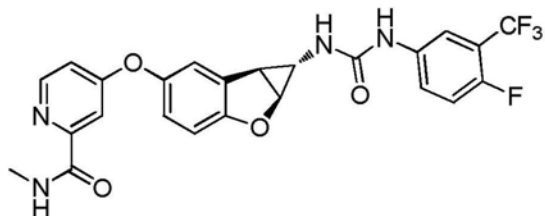
化合物 2.5



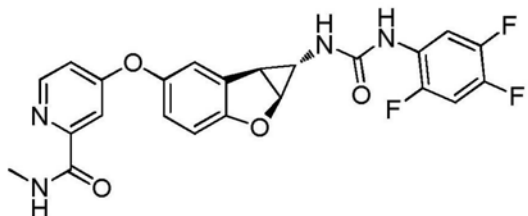
化合物 2.6



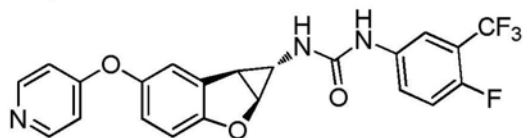
化合物 2.7



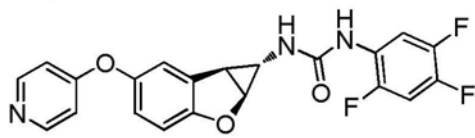
化合物 2.8



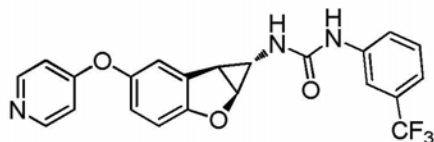
化合物 2.9



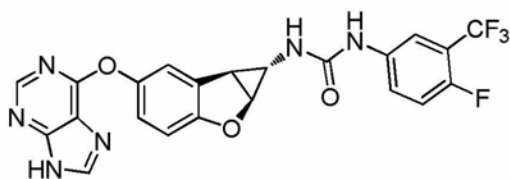
化合物 2.10



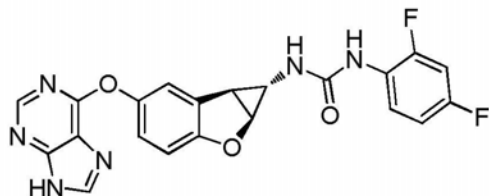
化合物 2.11



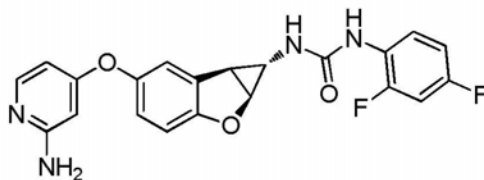
化合物 2.12



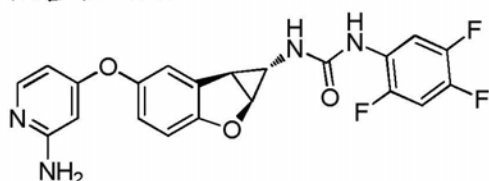
化合物 2.13



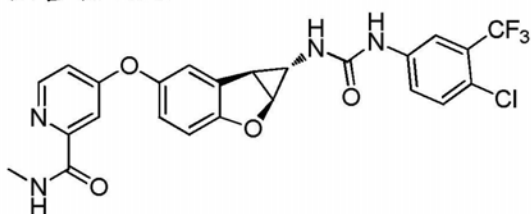
化合物 2.14



化合物 2.15



化合物 2.16



其中所述Raf激酶为V600E B-Raf突变体。

7. 药物组合物在制备用于治疗或预防对抑制Raf激酶和/或Raf激酶二聚体响应的癌症的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种药用载体和作为活性成分的治疗有效量的权利要求1-6中任一项的化合物,所述Raf激酶为V600E B-Raf突变体。

8. 权利要求1-7中任一项的用途,所述癌症选自黑色素瘤和甲状腺癌、Barret腺癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠直肠癌、胃癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、血液癌症、胆道癌、子宫内膜癌、大肠结肠癌、组织细胞性淋巴瘤。

9. 权利要求1-7中任一项的用途,所述癌症选自非小细胞肺癌、血癌和肺腺癌。

作为Raf激酶和/或Raf激酶二聚体抑制剂的稠合三环脲类化合物

[0001] 本发明申请是基于申请日为2014年06月27日,申请号为201480037041.6(国际申请号为PCT/CN2014/080983),发明名称为“作为Raf激酶和/或Raf激酶二聚体抑制剂的稠合三环脲类化合物”的专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本申请公开了稠合三环脲类化合物,包含至少一种所述稠合三环脲类化合物的药物组合物,其制备方法以及其在治疗中的用途。本申请所公开的三环脲类化合物可以用于抑制Raf激酶和/或Raf激酶二聚体并且用于治疗由其介导的病症。

背景技术

[0003] Raf/MEK/ERK通道对于细胞的存活、生长、增殖和肿瘤的形成有积极性作用(Zebisch等.,Curr Med Chem.14(5):601-623,2007;Roberts和Der,Oncogene 26(22):3291-3310,2007;Montagut和Settleman,Cancer Lett.283(2):125-134,2009)。Raf/MEK/ERK信号转导通道的激发可以在配体连接到与膜结合的受体酪氨酸激酶后产生。GTP结合的RAS被激活后,可以促进Raf家族蛋白(A-Raf,B-Raf和Raf1,以前被称作C-Raf)的活化(Wellbrock等,Nat.Rev.Mol.Cell Biol.5:875-885,2004)。据报道,Raf/MEK/ERK信号通道中各种RAS GTP酶和B-Raf激酶的突变都可结构性激活MAPK通道,从而导致细胞分化和存活量的增加(Bos,Cancer Res.49:4682-4689,1989;Hoshino等,Oncogene.18(3):813-822,1999)。例如,据报道,在很大比例的人黑色素瘤和甲状腺瘤中发现了B-Raf突变(Davies等,Nature 417:949-954,2002)(Cohen等,J.Nat.Cancer Inst.95(8):625-627,2003;Kimura等,Cancer Res.63(7):1454-1457,2003;Pollock和Meltzer,Cancer Cell2:5-7,2002)。此外,据报道,在Barret腺癌(Garnett等,Cancer Cell6:313-319,2004;Sommerer等,Oncogene 23(2):554-558,2004)、乳腺癌(Davies等,Nature 417:949-954,2002)、宫颈癌(Moreno-Bueno等,Clin.Cancer Res.12(12):365-3866,2006)、胆管癌(cholangiocarcinoma)(Tannapfel等,Gut.52(5):706-712,2003)、恶性胶质瘤(Knobbe等,Acta Neuropathol.(Berl.).108(6):467-470,2004)、结肠直肠癌(Yuen等,Cancer Res.62(22):6451-6455,2002;Davies等,Nature417:949-954,2002)、胃癌(Lee等,Oncogene 22(44):6942-6945)、肺癌(Brose等,Cancer Res.62(23):6997-7000,2002)、卵巢癌(Russell和McCluggage,J.Pathol.203(2):617-619,2004;Davies等,Nature 417:949-954,2002)、胰腺癌(Ishimura等,Cancer Lett.199(2):169-173,2003)、前列腺癌(Cho等,Int.J.Cancer.119(8):1858-1862,2006)和血液癌症(Garnett和Marais,Cancer Cell 6:313-319,2004)中发现了频率较低但仍显著的B-Raf突变。这些报道表明,B-Raf是人体癌症中最经常出现突变的基因之一。基于临床前靶标确认、流行病学和成药性,B-Raf激酶可以代表一类很好的可以治疗癌症的靶标。最近,B-raf抑制剂威罗菲尼(vemurafenib)和达拉菲尼(dabrafenib)的批准证实了B-raf抑制剂在治疗B-raf突变的黑色素瘤中的效用。

[0004] 除了激活Raf/MEK/ERK通路的B-raf突变,RAS GTP酶的突变或作为Raf/MEK/ERK信号传导的上游生长因子受体的畸变还导致引起癌症的该通路的持续活化。大约30%的人类肿瘤含有三种Ras基因之一的突变(Downward,Nat Rev Cancer.2003Jan;3(1):11-22);K-Ras、N-Ras和H-Ras与Ras-GRP水平升高和由此的下游信号传导通路的构成性活化相关。K-ras或N-ras突变占胰腺癌的59%,结直肠癌的39%,胆道癌的30%,非小细胞肺癌的17%,卵巢癌的15%,子宫内膜癌的15%和血癌的23%(Sanger Institut,Cosmic Database January 2013,cancer.sanger.ac.uk)。尽管第一代B-RAF抑制剂诸如威罗菲尼和达拉菲尼在B-RAF V600E黑色素瘤的治疗中取得了惊人的成功,但是针对具有活化的RAS突变的肿瘤无效并且在一些情况下其甚至可促进肿瘤生长(Niault等,J Cell Biol.2009 Nov 2;187(3):335-42)。临床前数据表明这可能由RAF抑制剂由通过以下方式的MAPK信号传导的反常升高引起:在活化的RAS的突变的上下文中(RAF抑制剂结合至二聚体中的一个RAF原聚体反式激活另一个原聚体),诱导B-RAF/C-RAF杂二聚体(Hatzivassiliou等,Nature.2010Mar 18;464(7287):431-5;Poulikakos等,Nature.2010Mar 18;464(7287):427-30;Heidorn等,Cell.2010 Jan 22;140(2):209-21)。还已显示具有增强的二聚化趋势的B-RAF V600E剪接变体(p61)的表达有助于对RAF抑制剂的抵抗(Poulikakos等,Nature.2011 Nov 23;480(7377):387-90)。还报道了C-RAF/B-RAF二聚体是比对应的单体或同型二聚体更好的MEK激酶(Rushworth等,Mol Cell Biol.2006Mar;26(6):2262-72)。这些发现表明RAF二聚体在疾病联系中发挥着重要作用。因此,抑制RAF二聚体的活性代表着阻断不仅由V600E突变而且由原癌RAS突变和生长因子受体的畸变触发的异常RAF信号传导的新颖的独立方法。

[0005] 如早前所述,构成性二聚化p61的存在有助于对威罗菲尼的抵抗并且该剪接变体是在9位具有获得性威罗菲尼抗性的黑色素瘤患者的6位中鉴定出(Poulikakos等,Nature.2011 Nov 23;480(7377):387-90)。p61表达细胞中威罗菲尼的无效和野生型B-RAF细胞中由威罗菲尼的MAPK通路的反常活化,预示着可诱导二聚RAF的任何细胞将能够诱导对第一代B-RAF抑制剂的抵抗。实际上,这已经通过许多不同的机制进行报道,所述机制包括受体酪氨酸激酶的上调和额外的遗传突变诸如伴随的B-RAF和N-RAS突变的获得(Nazarian等,Nature.2010 Dec 16;468(7326):973-7;Tap等,Neoplasia 2010 Aug;12(8):637-49)。因此,RAF二聚体抑制剂也可能有效治疗对第一代B-RAF抑制剂诸如威罗菲尼和达拉菲尼抵抗的肿瘤。

[0006] 为了评价化合物对RAF二聚体的抑制效果,重要的是首先诱导RAF蛋白的二聚体形成。p61 B-RAF剪切变体的表达通过其形成构成性p61同型二聚体的能力促使MAPK通路的活化(Poulikakos等,Nature.2011 Nov 23;480(7377):387-90),因此稳定表达p61的A375(A375-p61)还用于通过测量ERK磷酸化的 IC_{50} 评价化合物对RAF二聚体的效果。由于A375-p61细胞对p61的成瘾性,对细胞增殖的半数最大效应浓度(EC_{50})的测量也用于该目的。最后,还报道了突变的Ras诱导RAF二聚体(Luo等,Nature.1996 Sep 12;383(6596):181-5;Weber等,Cancer Res.2001 May 1;61(9):3595-8;Garnett等,Mol Cell.2005Dec 22;20(6):963-9)。化合物在RAS突变细胞诸如Calu-6中抑制ERK磷酸化的能力用作评价化合物抑制RAF二聚体活性的能力的另一种途径。

[0007] 已经讨论了Raf激酶抑制剂在破坏肿瘤细胞生长中的用途,以及由此在治疗癌症

例如黑色素瘤、结肠直肠癌(包括大肠结肠癌)、组织细胞性淋巴瘤、肺腺癌、小细胞肺癌、胰腺癌和乳腺癌(Crump, Current Pharmaceutical Design 8:2243-2248, 2002; Sebastien 等, Current Pharmaceutical Design 8:2249-2253, 2002)中,和/或在治疗或预防与由缺血事件造成的神经元变性相关的病症,包括在心搏停止后的脑缺血、中风和多发梗塞性痴呆中的用途。还讨论了Raf激酶抑制剂在脑缺血性事件后及在多囊性肾病(Nagao等, Kidney Int. 63(2):427-437, 2003)中的用途,所述脑缺血性事件为诸如来自于头部受伤、外科手术和/或分娩期的那些脑缺血性事件(York等, Mol. and Cell. Biol. 20(21):8069-8083, 2000; Chin等, Neurochem. 90:595-608, 2004)。

[0008] 此外,某些高增殖性病症的特征是Raf激酶功能的过度活化,例如,这种活化来自于蛋白质的突变或过度表达。因此,Raf激酶的抑制剂可用于高增殖性病症诸如癌症的治疗。

[0009] B-Raf激酶的小分子抑制剂正在被开发用于抗癌治疗。**Nexavar®**(甲苯磺酸索拉菲尼(sorafenib tosylate))是一种多重激酶抑制剂,其包括B-Raf激酶的抑制,**Nexavar®**已被批准用于治疗罹患晚期肾细胞癌和不可手术切除的肝细胞癌患者。最近已经批准威罗菲尼和达拉菲尼用于治疗具有B-Raf V600E突变的转移性黑色素瘤。其它Raf抑制剂也已被公开或已进入临床试验,例如SB-590885、RAF-265和XL-281。

[0010] 其它B-Raf抑制剂也是已知的。参见例如美国专利申请公开2006/0189627、美国专利申请公开2006/0281751、美国专利申请公开2007/0049603、国际专利申请公开W0 2007/002325、国际专利申请公开W0 2007/002433、国际专利申请公开W0 03/068773、国际专利申请公开W0 2007/013896、国际专利申请公开W0 2011/097526、国际专利申请公开W0 2011/117382和国际专利申请公开W0 2012/118492。

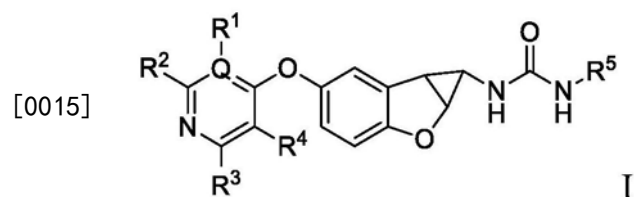
[0011] 某些含氮杂芳基取代的芳族二环化合物已经被鉴定为Raf抑制剂。参见例如国际专利申请公开W0 2007/067444和美国专利申请公开2010/0197924。

[0012] 还鉴定了某些Raf激酶抑制剂。参见例如国际专利申请公开W0 2005/062795、国际专利申请公开W0 2008/079906、国际专利申请公开W0 2008/079909、国际专利申请公开W0 2006/066913、国际专利申请公开W0 2008/028617、国际专利申请公开W0 2009/012283、国际专利申请公开W0 2010/064722和国际专利申请公开W0 2011/092088。

发明内容

[0013] 本申请公开了评价在细胞中抑制RAF二聚体活性的方法和可在细胞中抑制Raf激酶(包括野生型B-RAF和V600E B-RAF突变体和Raf二聚体活性)的化合物。

[0014] 本申请提供了至少一种选自式I化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐:



[0016] 其中:

[0017] Q选自C和N;

[0018] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 ，相同或不同，各自选自氢、卤素、烷基、烯基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、炔基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^6)\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^6\text{COR}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^6\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 和 $-\text{NR}^6\text{SO}_2$ 芳基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基、芳基和杂环基独立地任选取代有至少一个取代基 R^9 ，或(R^1 和 R^2)和/或(R^3 和 R^4)，与它们所连接的环一起，形成选自杂环基和杂芳基环的稠合环，所述稠合环任选取代有至少一个取代基 R^9 ；条件是当Q为N时 R^1 不存在；

[0019] R^5 选自烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基环，其各自任选取代有至少一个取代基 R^9 ；

[0020] R^6 、 R^7 和 R^8 ，相同或不同，各自选自H、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；或(R^6 和 R^7)和/或(R^7 和 R^8)与它们所连接的原子一起，各自形成选自杂环基和杂芳基环的环，所述环任选取代有至少一个取代基 R^9 ；

[0021] R^9 选自卤素、卤代烷基、烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、炔基、氧代、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{COR}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}')\text{NR}''\text{R}'''$ 、硝基、 $-\text{NR}'\text{COR}''$ 、 $-\text{NR}'\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}''$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2$ 芳基、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{NR}''\text{R}'''$ 、 $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$ 和 $-\text{NR}'\text{SO}_2$ 芳基，其中所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环基各自独立地任选被一个、两个或三个选自卤素、烷基和卤代烷基的取代基取代，其中 R' 、 R'' 和 R''' 独立地选自H、卤代烷基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，或(R' 和 R'')和/或(R'' 和 R''')与它们所连接的原子一起，形成选自杂环基和杂芳基环的环，所述杂环基环任选被卤素和烷基取代，所述杂芳基环任选被卤素和烷基取代。

[0022] 本申请还提供了一种药物组合物，其包含本申请所述的至少一种药用载体和至少一种选自式(I)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐。

[0023] 本申请还提供了治疗对抑制Raf激酶响应的癌症的方法，包括向需要治疗这类癌症的受试者给药对治疗所述癌症有效的量的本申请所述的至少一种选自式(I)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐。

[0024] 本申请还提供了本申请所述的至少一种选自式(I)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐在制备用于抑制Raf激酶的药物中的用途。

[0025] 本申请还提供了本申请所述的至少一种选自式(I)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐在制备用于抑制Raf激酶二聚体的药物中的用途。

[0026] 本申请还提供了本申请所述的至少一种选自式(I)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐在制备用于抑制Raf激酶和/或Raf激酶二聚体的药物中的用途。

[0027] 本申请还提供了本申请所述的至少一种选自式(I)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐在制备用于治疗对第一代B-Raf抑制剂抵抗的肿瘤的药物中的用途。

[0028] 本申请还提供了本申请所述的至少一种选自式(I)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0029] 本申请使用的下列词语、短语和符号通常意在具有下述含义，除非使用它们的上下文有相反说明。下列缩写和术语在全文中具有指定的含义：

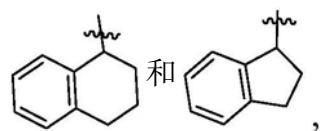
[0030] 本申请中术语“烷基”是指选自包含1-18个，诸如1-12个，进一步诸如1-10个，更进一步诸如1-6个碳原子的直链及支链饱和烃基的烃基。烷基的实例可选自甲基、乙基、1-丙基或正丙基(“n-Pr”)、2-丙基或异丙基(“i-Pr”)、1-丁基或正丁基(“n-Bu”)、2-甲基-1-丙

基或异丁基("i-Bu")、1-甲基丙基或仲丁基("s-Bu")以及1,1-二甲基乙基或叔丁基("t-Bu")。烷基的其它实例可选自1-戊基(正戊基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-2-丁基($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-甲基-2-丁基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-甲基-1-丁基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-1-丁基($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、1-己基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-己基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-己基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$)、2-甲基-2-戊基($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-甲基-2-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、4-甲基-2-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-甲基-3-戊基($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-3-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)和3,3-二甲基-2-丁基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$)。

[0031] 本申请中术语“烯基”是指选自包含至少一个C=C双键和2-18个诸如2-6个碳原子的直链及支链烃基的烃基。烯基的实例可选自乙烯基(ethenyl)或乙烯基(vinyl)($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、丙-1-烯基($-\text{CH}=\text{CHCH}_3$)、丙-2-烯基($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、2-甲基丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁-1,3-二烯基、2-甲基丁-1,3-二烯基、己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基和己-1,3-二烯基。

[0032] 本申请中术语“炔基”是指选自包含至少一个C≡C三键和2-18个诸如2-6个碳原子的直链及支链烃基的烃基。炔基的实例包括乙炔基($-\text{C}\equiv\text{CH}$)、1-丙炔基($-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$)、2-丙炔基(炔丙基, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)、1-丁炔基、2-丁炔基和3-丁炔基。

[0033] 本申请中术语“环烷基”是指选自饱和及部分不饱和的环状烃基的烃基,所述环状烃基包括单环和多环(例如,二环和三环)基团。例如环烷基可包含3-12个,诸如3-8个,进一步诸如3-6个、3-5个或3-4个碳原子。进一步举例而言,环烷基可选自包含3-12个,诸如3-8个、3-6个碳原子的单环。单环环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一基和环十二基。二环环烷基的实例包括具有7-12个碳原子的二环环烷基,其排列成选自[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]和[6,6]环系统的二环,或排列成选自二环[2.2.1]庚烷、二环[2.2.2]辛烷和二环[3.2.2]壬烷的桥接二环。二环环烷基的其它实例包括排列成选自[5,6]和[6,6]环系统的二环的那些,诸如



其中波浪线表示连接点。所述环可为饱和的或具有至少一个双键

(即部分不饱和的),但不完全共轭,且如本申请对芳族定义的那样是非芳族的。

[0034] 本申请中术语“芳基”是指选自以下的基团:

[0035] 5元或6元碳环芳族环,例如,苯基;

[0036] 二环环系统,诸如7-12元二环环系统,其中至少一个环为碳环和芳族环,例如选自萘、茚满和1,2,3,4-四氢喹啉;以及

[0037] 三环环系统,诸如10-15元三环环系统,其中至少一个环为碳环和芳族环,例如茚。

[0038] 例如,所述芳基选自稠合至5-7元环烷基环或杂环(任选包含至少一个选自N、O和S的杂原子)的5元和6元碳环芳族环,条件是当碳环芳族环与杂环稠合时,连接的位点在碳环芳族环,而当碳环芳族环与环烷基稠合时,连接的位点可在碳环芳族环或环烷基。由经取代的苯衍生物形成的且在环原子处具有自由价的二价基团被命名为经取代的亚苯基。通过从

具有自由价的碳原子除去一个氢原子由命名以“-基”结尾的一价多环烃基衍生的二价基团如下命名:向相应的一价基团添加“-亚基”,例如,具有两个连接的位点的萘基被称为亚萘基。然而,芳基不以任何方式涵盖杂芳基或与杂芳基重叠,单独在下文定义。因此,如果一个或多个碳环芳族环与杂环芳族环稠合,所得到的环系统为杂芳基,而非芳基,如本申请定义。

[0039] 本申请中术语“卤素”或“卤代”是指F、Cl、Br或I。

[0040] 本申请中术语“杂芳基”是指选自以下的基团:

[0041] 5-7元芳族单环,其包含至少一个选自N、O和S的杂原子,例如1-4个,或者在一些实施方案中为1-3个,剩余环原子为碳;

[0042] 8-12元二环,其包含至少一个选自N、O和S的杂原子,例如1-4个,或者在一些实施方案中为1-3个,或者在其它实施方案中为1个或2个,剩余环原子为碳,且其中至少一个环为芳族的且芳族环中存在至少一个杂原子;以及

[0043] 11-14元三环,其包含至少一个选自N、O和S的杂原子,例如1-4个,或者在一些实施方案中为1-3个,或者在其它实施方案中为1个或2个,剩余环原子为碳,且其中至少一个环为芳族的且芳族环中存在至少一个杂原子。

[0044] 例如,所述杂芳基包括稠合至5-7元环烷基环的5-7元杂环芳族环。对于其中只有一个环包含至少一个杂原子的上述稠合二环杂芳基环系统来说,连接的位点可在杂芳环或在环烷基环。

[0045] 当杂芳基中S和O原子的总数超过1时,所述杂原子彼此不相邻。在一些实施方案中,杂芳基中S和O原子的总数至多为2。在一些实施方案中,芳族杂环中S和O原子的总数至多为1。

[0046] 杂芳基的实例包括,但不限于,(从指定为优先次序1的连接位置开始编号),吡啶基(诸如2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基)、噌啉基、吡嗪基、2,4-嘧啶基、3,5-嘧啶基、2,4-咪唑基、咪唑并吡啶基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、四唑基、噻吩基、三嗪基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吡啶基、异吡啶基、二氢吡啶基、酞嗪基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、三唑基、喹啉基、异喹啉基、吡唑基、吡咯并吡啶基(诸如1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)、吡唑并吡啶基(诸如1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)、苯并噁唑基(诸如苯并[d]噁唑-6-基)、蝶啶基、嘌呤基、1-氧杂-2,3-二唑基、1-氧杂-2,4-二唑基、1-氧杂-2,5-二唑基、1-硫杂-3,4-二唑基、1-硫杂-2,3-二唑基、1-硫杂-2,4-二唑基、1-硫杂-2,5-二唑基、1-硫杂-3,4-二唑基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹喔啉基、二氮杂萘基、呋喃并吡啶基、苯并噻唑基(诸如苯并[d]噻唑-6-基)、吡唑基(诸如1H-吡唑-5-基)和5,6,7,8-四氢异喹啉基。

[0047] 本申请中术语“杂环的”或“杂环”或“杂环基”是指选自4-12元单环、二环和三环饱和及部分不饱和环的环,所述环除了至少一个(诸如1-4个、再诸如1-3个或者再诸如1个或2个)选自氧、硫和氮的杂原子之外还包含至少一个碳原子。本申请中“杂环”还指与5-、6-和/或7-元环烷基,碳环芳族环或杂芳族环稠合的5-7-元杂环,其包含至少一个选自N、O和S的杂原子,条件是当杂环与碳环芳族环或杂芳族环稠合时,连接的位点在杂环,而当杂环与环烷基稠合时,连接的位点可在环烷基或杂环。本申请中“杂环”还指包含至少一个选自N、O和S的杂原子的脂族螺环,条件是连接的位点在杂环。所述环可为饱和的或具有至少一个双键

(即部分不饱和的)。所述杂环可取代有氧代。杂环中连接的位点可为碳或杂原子。杂环不是本申请所定义的杂芳基。

[0048] 杂环的实例包括,但不限于,(从指定为优先次序1的连接位置开始编号),1-吡咯烷基、2-吡咯烷基、2,4-咪唑烷基、2,3-吡唑烷基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、2,5-哌嗪基、吡喃基、2-吗啉基、3-吗啉基、氧杂环丙基、氮杂环丙基、硫杂环丙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、1,2-二硫杂环丁基、1,3-二硫杂环丁基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、硫吗啉基、氧硫杂环己基、哌嗪基、高哌嗪基、高哌啶基、氮杂环庚基、氧杂环庚基、硫杂环庚基、1,4-氧硫杂环己基、1,4-二氧杂环庚基、1,4-氧硫杂环庚基、1,4-氧氮杂环庚基、1,4-二硫杂环庚基、1,4-硫氮杂环庚基和1,4-二氮杂环庚基、1,4-二噻烷基、1,4-氮硫杂环己基、氧氮杂茺基、二氮杂茺基、硫氮杂茺基、二氢噻吩基、二氢吡喃基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吡啶基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、1,4-二噻烷基、1,3-二氧杂环戊基、吡唑啉基、吡唑烷基、二噻烷基、二硫杂环戊基、吡唑烷基、咪唑啉基、嘧啶酮基、1,1-二氧代-硫吗啉基、3-氮杂二环[3.1.0]己基、3-氮杂二环[4.1.0]环庚基和氮杂二环[2.2.2]环己基。经取代的杂环还包括取代有一个或多个氧代部分的环系统,诸如哌啶基N-氧化物、吗啉基-N-氧化物、1-氧代-1-硫吗啉基和1,1-二氧代-1-硫吗啉基。

[0049] 本申请中术语“稠合环”是指多环系统,例如,双环或三环系统,其中两个环仅共享两个环原子和一个共同的键。稠合环的实例可包括稠合的二环环烷基环,诸如具有7-12个环原子的二环环烷基环,其排列成选自上述[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]和[6,6]环系统的二环;稠合的二环芳基环,诸如上述7-12元二环芳基环系统,稠合的三环芳基环,诸如上述10-15元三环芳基环系统;稠合的二环杂芳基环,诸如上述8-12-元二环杂芳基环;稠合的三环杂芳基环,诸如上述11-14元三环杂芳基环;以及上述稠合的二环或三环杂环基环。

[0050] 本申请所述化合物可含有不对称中心,并且由此可以对映异构体存在。当本申请所述化合物具有两个或更多个不对称中心时,它们还可以非对映异构体存在。对映异构体和非对映异构体均落入更宽种类的立体异构体中。本申请意在包括所有可能的立体异构体,诸如基本上纯的解析的对映异构体、它们的外消旋混合物以及非对映异构体的混合物。本申请意在包括所有本申请所述化合物的立体异构体和/或其药用盐。除非另有具体说明,否则提及一种异构体适用于任意可能的异构体。但凡未指明异构体组成时,均包括所有可能的异构体。

[0051] 本申请使用的术语“基本上纯的”意指目标立体异构体含有至多35重量%,诸如至多30重量%,再诸如至多25重量%,再诸如至多20重量%的任意一种或多种其它立体异构体。在一些实施方案中,术语“基本上纯的”意指目标立体异构体含有至多10重量%,例如至多5重量%,诸如至多1重量%的任意一种或多种其它立体异构体。

[0052] 当本申请所述化合物含有烯烃双键,除非另有指明,否则这类双键意欲包括E和Z两种几何异构体。

[0053] 某些本申请所述化合物可以具有不同的氢的连接位点存在,称为互变异构体。例如,包括羰基-CH₂C(O)-的化合物(酮形式)可经受互变异构,形成羟基-CH=C(OH)- (烯醇形式)。适用时,本申请意欲,单独地以及它们的混合物,包括酮形式和烯醇形式两者。

[0054] 可有利地从彼此和/或从起始物质中分离出反应产物。通过本领域中的常规技术

将每一步或一系列步骤的期望产物分离和/或纯化(以下称为分离)至期望的均质程度。通常上述分离涉及多相萃取、从溶剂或溶剂混合物中结晶、蒸馏、升华或色谱。色谱可涉及许多方法,其包括例如:反相和正相色谱;尺寸排阻色谱;离子交换色谱;高、中和低压液相色谱方法和仪器;小规模分析色谱;模拟移动床("SMB")色谱和制备型薄层或厚层色谱以及小规模薄层和快速色谱的技术。本领域技术人员应当使用最可能实现期望分离的技术。

[0055] 通过本领域技术人员熟知的方法,诸如色谱和/或分级结晶,基于非对映异构体的物理化学差异,可将非对映异构的混合物分离成它们的单独的非对映异构体。对映异构体可通过以下方式进行分离:通过与适当光学活性的化合物(例如,手性助剂诸如手性醇或 Mosher's 酰氯)进行反应将对映异构的混合物转化成非对映异构的混合物,分离非对映异构体,然后将单独的非对映异构体转化(例如,水解)成对应的纯的对映异构体。也可使用手性 HPLC 柱分离对映异构体。

[0056] 单一的立体异构体,例如,基本上纯的对映异构体,可通过以下方式获得:使用诸如形成非对映异构体的方法,用光学活性的拆分剂来拆分外消旋混合物(ElieI, E. 和 Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller, C.H., 等"Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review." J. Chromatogr., 113 (3) (1975): pp. 283-302)。本发明的手性化合物的外消旋混合物可通过任何合适的方法分开和离析,所述方法包括:(1)与手性化合物形成离子性非对映异构的盐,然后通过分级结晶或其它方法分离,(2)与手性衍生化试剂形成非对映异构的化合物,分离所述非对映异构体,然后转化为纯的立体异构体,(3)在手性条件下直接分离基本上纯的或富含的立体异构体。参见:Wainer, Irving W., Ed. Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993。

[0057] "药用盐"包括,但不限于与无机酸形成的盐,例如选自盐酸盐、磷酸盐、磷酸二氢盐、氢溴酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐和硝酸盐的盐;以及与有机酸形成的盐,例如选自苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、枸橼酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、链烷酸盐(诸如乙酸盐和与 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ 形成的盐,其中 n 选自 0-4) 的盐。类似地,药用阳离子的实例包括,但不限于钠、钾、钙、铝、锂和铵。

[0058] 此外,如果本申请所述化合物以酸加成盐的形式来获得,则可通过碱化酸式盐的溶液获得游离碱。相反,如果产物为游离碱,则可通过以下方式制备加成盐(诸如药用加成盐):将游离碱溶于合适的有机溶剂中,然后按照用于由碱化合物制备酸加成盐的常规操作用酸处理该溶液。本领域技术人员无需创造性努力就应当知道可用于制备无毒药用加成盐的多种合成方法。

[0059] 本申请使用的"其药用盐"包括至少一种式 I、II 和/或 III 化合物的盐,以及至少一种式 I、II 和/或 III 化合物的立体异构体的盐,诸如对映异构体的盐和/或非对映异构体的盐。

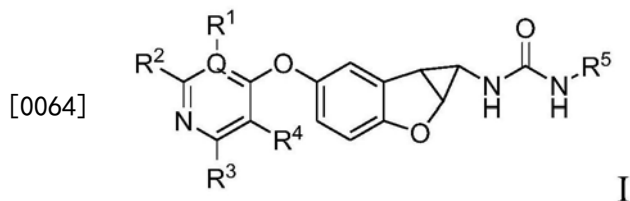
[0060] "治疗"、"处理"或"处置"或"减轻"是指对被认为有此需要的(患有例如癌症)受试者给药本申请所述的至少一种化合物和/或其至少一种立体异构体和/或其至少一种药用盐。

[0061] 术语"有效量"是指在受试者中有效"治疗"(如上文所定义)疾病或病症的本申请

所述的至少一种化合物和/或至少一种其立体异构体和/或至少一种其药用盐的量。

[0062] 本申请公开的术语“至少一个取代基”包括例如1-4个,诸如1-3个,再诸如1个或2个取代基,条件是化合价容许。例如,本申请公开的“至少一个取代基 R^9 ”包括1-4个,诸如1-3个,再诸如1个或2个选自本申请所述 R^9 列表的取代基。

[0063] 本申请提供了至少一种选自式I化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐:



[0065] 其中:

[0066] Q选自C和N;

[0067] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 ,相同或不同,各自选自氢、卤素、烷基、烯基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、炔基、 $-CN$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-COR^6$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-C(=NR^6)NR^7R^8$ 、 $-NR^6COR^7$ 、 $-NR^6CONR^7R^8$ 、 $-NR^6CO_2R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-NR^6SO_2NR^7R^8$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 和 $-NR^6SO_2$ 芳基,其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基、芳基和杂环基独立地任选取代有至少一个取代基 R^9 ,或(R^1 和 R^2)和/或(R^3 和 R^4),与它们所连接的环一起,形成选自杂环基和杂芳基环的稠合环,所述稠合环任选取代有至少一个取代基 R^9 ;条件是当Q为N时, R^1 不存在;

[0068] R^5 选自烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基环,其各自任选取代有至少一个取代基 R^9 ;

[0069] R^6 、 R^7 和 R^8 ,相同或不同,各自选自H、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;或(R^6 和 R^7)和/或(R^7 和 R^8)与它们所连接的原子一起,各自形成选自杂环基和杂芳基环的环,所述环任选取代有至少一个取代基 R^9 ;

[0070] R^9 选自卤素、卤代烷基、烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、炔基、氧代、-烷基- $-NR'R''$ 、 $-CN$ 、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-COR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-C(=NR')NR''R'''$ 、硝基、 $-NR'COR''$ 、 $-NR'CONR'R''$ 、 $-NR'CO_2R''$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2$ 芳基、 $-NR'SO_2NR''R'''$ 、 $NR'SO_2R''$ 和 $-NR'SO_2$ 芳基,其中所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环基各自独立地任选被一个、两个或三个选自卤素、烷基和卤代烷基的取代基取代,其中 R' 、 R'' 和 R''' 独立地选自H、卤代烷基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,或(R' 和 R'')和/或(R'' 和 R''')与它们所连接的原子一起,形成选自杂环基和杂芳基环的环,所述杂环基环任选被卤素和烷基取代,所述杂芳基环任选被卤素和烷基取代。

[0071] 在一些式(I)的实施方案中,Q为C。

[0072] 在一些式(I)的实施方案中,Q为N且 R^1 不存在。

[0073] 在一些式(I)的实施方案中, R^1 和 R^2 ,相同或不同,各自选自氢、卤素和烷基,所述烷基任选取代有至少一个取代基 R^9 (诸如未取代的烷基或卤代烷基)。

[0074] 在一些式(I)的实施方案中, R^1 和 R^2 各自为氢。

[0075] 在一些式(I)的实施方案中, R^3 和 R^4 ,相同或不同,各自选自氢、卤素、任选取代有至少一个取代基 R^9 (诸如未取代的烷基或卤代烷基)的烷基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CONR^6R^7$,其中 R^6 和 R^7 各自选自氢或烷基。

[0076] 在一些式(I)的实施方案中, R^3 为卤素、任选取代有至少一个取代基 R^9 (诸如未取代的烷基或卤代烷基)的烷基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CONR^6R^7$ 且 R^4 为氢,其中 R^6 和 R^7 各自选自氢或烷基。

[0077] 在一些式(I)的实施方案中, R^3 为 $-NR^6R^7$ 或 $-CONR^6R^7$ 且 R^4 为氢,其中 R^6 和 R^7 各自选自氢或烷基。

[0078] 在一些式(I)的实施方案中, R^3 和 R^4 与它们所连接的环一起,形成选自杂环或杂芳基环的稠合环,诸如二氮杂萘基(诸如二氢二氮杂萘基,更诸如二氢二氮杂萘-4-基)、吡啶并噁嗪基(诸如吡啶并噁嗪基,更诸如二氢-1H-吡啶并[2,3-d][1,3]噁嗪-5-基)、吡啶并嘧啶基(诸如吡啶并[2,3-d]嘧啶基,更诸如1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-5-基)和嘌呤基(诸如9H-嘌呤-6-基),所述环任选取代有至少一个取代基 R^9 ,诸如氧代。

[0079] 在一些式(I)的实施方案中, R^3 和 R^4 与它们所连接的环一起,形成选自杂环基和杂

芳基环的稠合环,所述稠合环任选取代有至少一个取代基 R^9 ,所述稠合环由



表,其中 R^1 、 R^2 和 R^9 如式(I)中所定义,且X选自-O-、 $-NR'$ -和 $-CR'R''$,其中 R' 和 R'' 独立地选自H、卤代烷基或烷基。

[0080] 在一些式(I)的实施方案中, R^3 和 R^4 与它们所连接的环一起,形成选自杂环基和杂

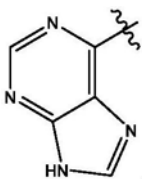
芳基环的稠合环,所述稠合环任选取代有至少一个取代基 R^9 ,所述稠合环由



表,其中 R^1 和 R^2 如式(I)中所定义,且X选自-O-、 $-NR'$ -和 $-CR'R''$,其中 R' 和 R'' 独立地选自H、卤代烷基或烷基。

[0081] 在一些式(I)的实施方案中, R^3 和 R^4 与它们所连接的环一起,形成选自杂环基和杂

芳基环的稠合环,所述稠合环由



表示。

[0082] 在一些式(I)的实施方案中, R^5 为烷基,其任选取代有至少一个如式(I)中所定义的取代基 R^9 ,例如,任选取代有一个或两个或三个卤素。

[0083] 在一些式(I)的实施方案中, R^5 为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、新戊基、己基、辛基、壬基或癸基,其各自任选取代有一个或两个或三个卤素。

[0084] 在一些式(I)的实施方案中, R^5 为芳基,其任选取代有至少一个如式(I)中所定义的取代基 R^9 ,例如任选取代有一个或两个或三个如式(I)中所定义的取代基 R^9 。

[0085] 在一些式(I)的实施方案中, R^5 为苯基或萘基或茚满基,其各自任选取代有一个或两个或三个如式(I)中所定义的取代基 R^9 。

[0086] 在一些式(I)的实施方案中, R^5 为苯基或萘基或茚满基,其各自任选取代有一个或两个或三个选自以下的取代基 R^9 :卤素、卤代烷基、烷基、烯基、炔基、-烷基- $NR'R''$ 、-CN、-OR'、- $NR'R''$ 和硝基,其中 R' 和 R'' 独立地选自H、卤代烷基和烷基,或(R' 和 R'')与它们所连接的氮原子一起,形成选自杂环基的环,所述环任选被卤素和烷基取代。

[0087] 在一些式(I)的实施方案中, R^5 为杂芳基,其任选取代有至少一个如式(I)中所定义的取代基 R^9 ,例如任选取代有一个或两个或三个如式(I)中所定义的取代基 R^9 。

[0088] 在一些式(I)的实施方案中, R^5 为吡啶基或嘧啶基,其各自任选取代有一个或两个或三个如式(I)中所定义的取代基 R^9 。

[0089] 在一些式(I)的实施方案中, R^5 为吡啶基或嘧啶基,其各自任选取代有一个或两个或三个选自以下的取代基 R^9 :卤素、卤代烷基、烷基、烯基、炔基、-烷基- $NR'R''$ 、-CN、-OR'、- $NR'R''$ 和硝基,其中 R' 和 R'' 独立地选自H、卤代烷基和烷基,或(R' 和 R'')与它们所连接的氮原子一起,形成选自杂环基的环,所述环任选被卤素和烷基取代。

[0090] 在一些式(I)的实施方案中, R^5 为杂环基,其任选取代有至少一个如式(I)中所定义的取代基 R^9 ,例如任选取代有一个或两个或三个如式(I)中所定义的取代基 R^9 。

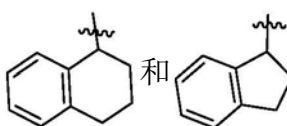
[0091] 在一些式(I)的实施方案中, R^5 为四氢吡喃基(tetrapyranyl)或哌啶基,其各自任选取代有一个或两个或三个如式(I)中所定义的取代基 R^9 。

[0092] 在一些式(I)的实施方案中, R^5 为四氢吡喃基(tetrapyranyl)或哌啶基,其各自任选取代有一个或两个或三个选自以下的取代基 R^9 :卤素、卤代烷基、烷基、烯基、炔基、-烷基- $NR'R''$ 、-CN、-OR'、- $NR'R''$ 和硝基,其中 R' 和 R'' 独立地选自H、卤代烷基和烷基,或(R' 和 R'')与它们所连接的氮原子一起,形成选自杂环基的环,所述环任选被卤素和烷基取代。

[0093] 在一些式(I)的实施方案中, R^5 为环烷基,其任选取代有至少一个如式(I)中所定义的取代基 R^9 ,例如任选取代有一个或两个或三个如式(I)中所定义的取代基 R^9 。

[0094] 在一些式(I)的实施方案中, R^5 为单环或二环环烷基,其各自任选取代有一个或两个或三个如式(I)中所定义的取代基 R^9 。

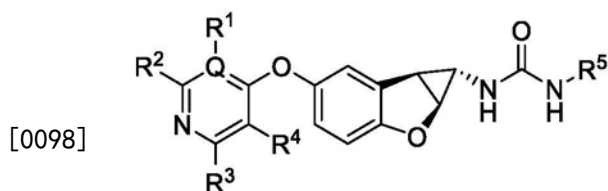
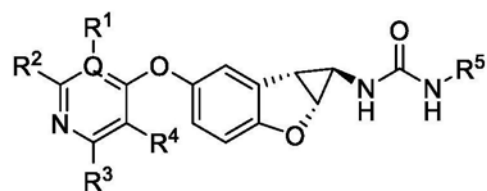
[0095] 在一些式(I)的实施方案中, R^5 为单环或二环环烷基,所述单环环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基;所述二环环烷基选自排列成选自[4,4]、[4,

5]、[5,5]、[5,6]和[6,6]环系统的那些(诸如,其各自任选取代有一个

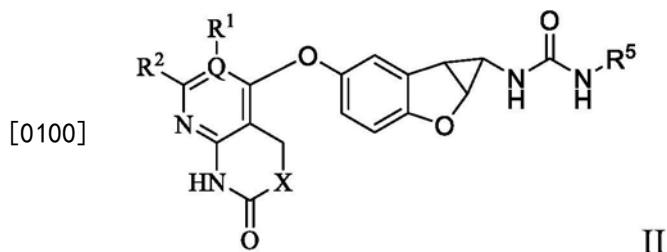
或两个或三个选自以下的取代基 R^9 :

[0096] 卤素、卤代烷基、烷基、烯基、炔基、-烷基- $NR'R''$ 、-CN、-OR'、- $NR'R''$ 和硝基,其中 R' 和 R'' 独立地选自H、卤代烷基和烷基,或(R' 和 R'')与它们所连接的氮原子一起,形成选自杂环基的环,所述环任选被卤素和烷基取代。

[0097] 在一些式(I)的实施方案中,所述化合物呈任一种下列构型:

**Ia****Ib.**

[0099] 在一些式 (I) 的实施方案中, 式 (I) 化合物由式 (II) 表示



[0101] 其立体异构体及其药用盐,

[0102] 其中:

[0103] Q选自C和N;

[0104] R^1 和 R^2 , 相同或不同, 各自选自氢、卤素、烷基、烯基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、炔基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^6)\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^6\text{COR}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^6\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 和 $-\text{NR}^6\text{SO}_2$ 芳基, 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基、芳基和杂环基独立地任选取代有至少一个取代基 R^9 , 或(R^1 和 R^2)与它们所连接的环一起, 形成选自杂环基和杂芳基环的稠合环, 所述稠合环任选取代有至少一个取代基 R^9 ; 条件是当Q为N时, R^1 不存在;

[0105] X选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}'$ 和 $-\text{CR}'\text{R}''$, 其中 R' 和 R'' 独立地选自H、卤代烷基或烷基;

[0106] R^5 选自烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基环, 其各自任选取代有至少一个取代基 R^9 ;

[0107] R^6 、 R^7 和 R^8 , 相同或不同, 各自选自H、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基; 或(R^6 和 R^7)和/或(R^7 和 R^8)与它们所连接的原子一起, 各自形成选自杂环基和杂芳基环的环, 所述环任选取代有至少一个取代基 R^9 ;

[0108] R^9 选自卤素、卤代烷基、烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、炔基、氧代、 $-\text{烷基}$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{COR}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}')\text{NR}''\text{R}'''$ 、硝基、 $-\text{NR}'\text{COR}''$ 、 $-\text{NR}'\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}''$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、

[0109] $-\text{SO}_2$ 芳基、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{NR}''\text{R}'''$ 、 $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$ 和 $-\text{NR}'\text{SO}_2$ 芳基, 其中所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环基各自独立地任选被一个、两个或三个选自卤素、烷基和卤代烷基的取代基取代, 其中 R' 、 R'' 和 R''' 独立地选自H、卤代烷基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 或(R' 和 R'')和/或(R'' 和 R''')与它们所连接的原子一起, 形成选自杂环基和杂芳基环的环, 所述杂环基环任选被卤素和烷基取代, 所述杂芳基环任选被卤素和烷基取代。

[0110] 在一些式 (II) 的实施方案中, Q为C。

[0111] 在一些式 (II) 的实施方案中, Q为N且 R^1 不存在。

[0112] 在一些式 (II) 的实施方案中, R^1 和 R^2 , 相同或不同, 各自选自氢、卤素、任选取代有

至少一个取代基 R^9 (诸如未取代的烷基或卤代烷基) 的烷基。

[0113] 在一些式 (II) 的实施方案中, R^1 和 R^2 各自为氢。

[0114] 在一些式 (II) 的实施方案中,X为-O-。

[0115] 在一些式 (II) 的实施方案中,X为- $CR'R''$,其中 R' 和 R'' 独立地选自H、卤代烷基或烷基。

[0116] 在一些式 (II) 的实施方案中,X为-N R' -,其中 R' 选自H、卤代烷基或烷基。

[0117] 在一些式 (II) 的实施方案中, R^5 为烷基,其任选取代有至少一个如式 (II) 中所定义的取代基 R^9 ,例如,任选取代有一个或两个或三个卤素。

[0118] 在一些式 (II) 的实施方案中, R^5 为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、新戊基、己基、辛基、壬基或癸基,其各自任选取代有一个或两个或三个卤素。

[0119] 在一些式 (II) 的实施方案中, R^5 为芳基,其任选取代有至少一个如式 (II) 中所定义的取代基 R^9 ,例如任选取代有一个或两个或三个如式 (II) 中所定义的取代基 R^9 。

[0120] 在一些式 (II) 的实施方案中, R^5 为苯基或萘基或茚满基,其各自任选取代有一个或两个或三个如式 (II) 中所定义的取代基 R^9 。

[0121] 在一些式 (II) 的实施方案中, R^5 为苯基或萘基或茚满基,其各自任选取代有一个或两个或三个选自以下的取代基 R^9 : 卤素、卤代烷基、烷基、烯基、炔基、-烷基-N $R'R''$ 、-CN、-OR'、-N $R'R''$ 和硝基,其中 R' 和 R'' 独立地选自H、卤代烷基和烷基,或(R' 和 R'')与它们所连接的氮原子一起,形成选自杂环基的环,所述环任选被卤素和烷基取代。

[0122] 在一些式 (II) 的实施方案中, R^5 为杂芳基,其任选取代有至少一个如式 (II) 中所定义的取代基 R^9 ,例如任选取代有一个或两个或三个如式 (II) 中所定义的取代基 R^9 。

[0123] 在一些式 (II) 的实施方案中, R^5 为吡啶基或嘧啶基,其各自任选取代有一个或两个或三个如式 (II) 中所定义的取代基 R^9 。

[0124] 在一些式 (II) 的实施方案中, R^5 为吡啶基或嘧啶基,其各自任选取代有一个或两个或三个选自以下的取代基 R^9 : 卤素、卤代烷基、烷基、烯基、炔基、-烷基-N $R'R''$ 、-CN、-OR'、-N $R'R''$ 和硝基,其中 R' 和 R'' 独立地选自H、卤代烷基和烷基,或(R' 和 R'')与它们所连接的氮原子一起,形成选自杂环基的环,所述环任选被卤素和烷基取代。

[0125] 在一些式 (II) 的实施方案中, R^5 为杂环基,其任选取代有至少一个如式 (II) 中所定义的取代基 R^9 ,例如任选取代有一个或两个或三个如式 (II) 中所定义的取代基 R^9 。

[0126] 在一些式 (II) 的实施方案中, R^5 为四氢吡喃基或哌啶基,其各自任选取代有一个或两个或三个如式 (II) 中所定义的取代基 R^9 。

[0127] 在一些式 (II) 的实施方案中, R^5 为四氢吡喃基或哌啶基,其各自任选取代有一个或两个或三个选自以下的取代基 R^9 : 卤素、卤代烷基、烷基、烯基、炔基、-烷基-N $R'R''$ 、-CN、-OR'、-N $R'R''$ 和硝基,其中 R' 和 R'' 独立地选自H、卤代烷基和烷基,或(R' 和 R'')与它们所连接的氮原子一起,形成选自杂环基的环,所述环任选被卤素和烷基取代。

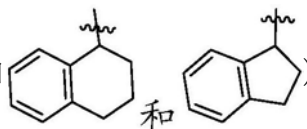
[0128] 在一些式 (II) 的实施方案中, R^5 为环烷基,其任选取代有至少一个如式 (II) 中所定义的取代基 R^9 ,例如任选取代有一个或两个或三个如式 (II) 中所定义的取代基 R^9 。

[0129] 在一些式 (II) 的实施方案中, R^5 为单环或二环环烷基,其各自任选取代有一个或两个或三个如式 (II) 中所定义的取代基 R^9 。

[0130] 在一些式 (II) 的实施方案中, R^5 为单环环烷基或二环环烷基,所述单环环烷基选

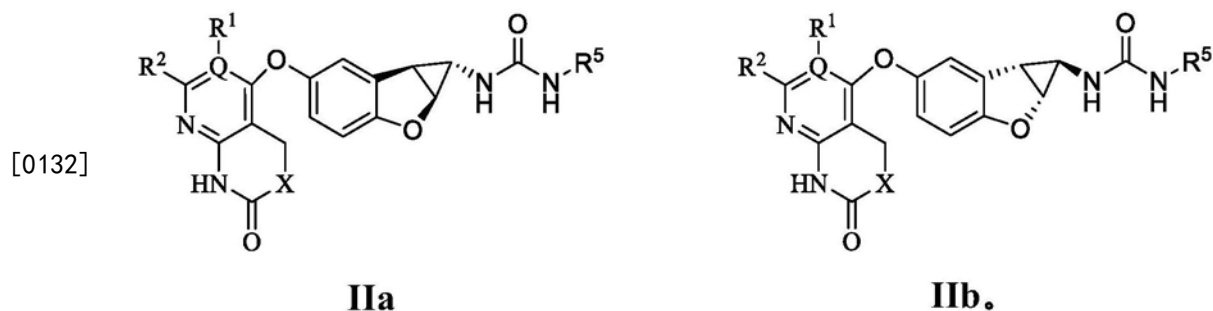
自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基；所述二环环烷基选自排列成选自[4,

4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]和[6,6]环系统的那些(诸如

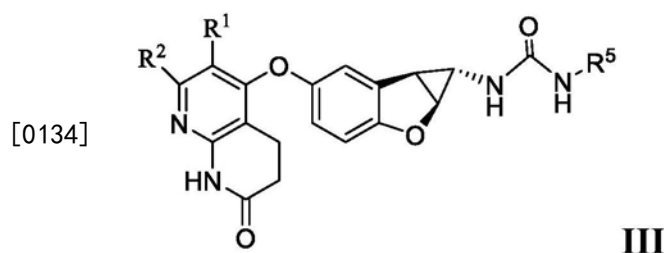


和),其各自任选取代有一个或两个或三个选自以下的取代基 R^9 :卤素、卤代烷基、烷基、烯基、炔基、-烷基- NR' 、 R'' 、-CN、-OR'、- $NR'R''$ 和硝基,其中 R' 和 R'' 独立地选自H、卤代烷基和烷基,或(R' 和 R'')与它们所连接的氮原子一起,形成选自杂环基的环,所述环任选被卤素和烷基取代。

[0131] 在一些式(II)的实施方案中,所述化合物呈任一种下列构型:



[0133] 在一些式(II)的实施方案中,式(I)化合物由式(III)表示



[0135] 其立体异构体及其药用盐,

[0136] 其中:

[0137] R^1 和 R^2 ,相同或不同,各自选自氢、卤素、烷基、烯基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、炔基、-CN、- NR^6R^7 、-OR⁶、-COR⁶、-CO₂R⁶、-CONR⁶R⁷、-C(=NR⁶)NR⁷R⁸、-NR⁶COR⁷、-NR⁶CONR⁷R⁸、-NR⁶CO₂R⁷、-SO₂R⁶、-NR⁶SO₂NR⁷R⁸、-NR⁶SO₂R⁷和-NR⁶SO₂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基、芳基和杂环基独立地任选取代有至少一个取代基 R^9 ,或(R^1 和 R^2)与它们所连接的环一起,形成选自杂环基和杂芳基环的稠合环,所述稠合环任选取代有至少一个取代基 R^9 ;条件是当Q为N时, R^1 不存在;

[0138] R^5 选自烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基环,其各自任选取代有至少一个取代基 R^9 ;

[0139] R^6 、 R^7 和 R^8 ,相同或不同,各自选自H、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;或(R^6 和 R^7)和/或(R^7 和 R^8)与它们所连接的原子一起,各自形成选自杂环基和杂芳基环的环,所述环任选取代有至少一个取代基 R^9 ;

[0140] R^9 选自卤素、卤代烷基、烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、炔基、氧代、-烷基-NR'R''、-CN、-OR'、-NR'R''、-COR'、-CO₂R'、-CONR'R''、-C(=NR')NR'R''、硝基、-NR'COR''、-NR'CONR'R''、-NR'CO₂R''、-SO₂R'、

[0141] -SO₂芳基、-NR'SO₂NR''R''、NR'SO₂R''和-NR'SO₂芳基,其中所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环基各自独立地任选取被一个、两个或三个选自卤素、烷基和卤代烷基的取代基取代,

其中R'、R''和R'''独立地选自H、卤代烷基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，或(R'和R'')和/或(R''和R''')与它们所连接的原子一起，形成选自杂环基和杂芳基环的环，所述杂环基环任选被卤素和烷基取代，所述杂芳基环任选被卤素和烷基取代。

[0142] 在一些式(III)的实施方案中，R¹和R²，相同或不同，各自选自氢、卤素和烷基，所述烷基任选取代有至少一个取代基R⁹(诸如未取代的烷基或卤代烷基)。

[0143] 在一些式(III)的实施方案中，R¹和R²各自为氢。

[0144] 在一些式(III)的实施方案中，R⁵为烷基，其任选取代有至少一个如式(III)中所定义的取代基R⁹，例如，任选取代有一个或两个或三个卤素。

[0145] 在一些式(III)的实施方案中，R⁵为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、新戊基、己基、辛基、壬基或癸基，其各自任选取代有一个或两个或三个卤素。

[0146] 在一些式(III)的实施方案中，R⁵为芳基，其任选取代有至少一个如式(III)中所定义的取代基R⁹，例如任选取代有一个或两个或三个如式(III)中所定义的取代基R⁹。

[0147] 在一些式(III)的实施方案中，R⁵为苯基或萘基或茚满基，其各自任选取代有一个或两个或三个如式(III)中所定义的取代基R⁹。

[0148] 在一些式(III)的实施方案中，R⁵为苯基或萘基或茚满基，其各自任选取代有一个或两个或三个选自以下的取代基R⁹：卤素、卤代烷基、烷基、烯基、炔基、-烷基-NR'R''、-CN、-OR'、-NR'R''和硝基，其中R'和R''独立地选自H、卤代烷基和烷基，或(R'和R'')与它们所连接的氮原子一起，形成选自杂环基的环，所述环任选被卤素和烷基取代。

[0149] 在一些式(III)的实施方案中，R⁵为苯基，任选取代有一个或两个或三个选自以下的取代基R⁹：卤素、卤代烷基、烷基、烯基、炔基、-烷基-NR'R''、-CN、-OR'、-NR'R''和硝基，其中R'和R''独立地选自H、卤代烷基和烷基，或(R'和R'')与它们所连接的氮原子一起，形成选自杂环基的环，所述环任选被卤素和烷基取代。

[0150] 在一些式(III)的实施方案中，R⁵为杂芳基，其任选取代有至少一个如式(III)中所定义的取代基R⁹，例如任选取代有一个或两个或三个如式(III)中所定义的取代基R⁹。

[0151] 在一些式(III)的实施方案中，R⁵为吡啶基或嘧啶基，其各自任选取代有一个或两个或三个如式(III)中所定义的取代基R⁹。

[0152] 在一些式(III)的实施方案中，R⁵为吡啶基或嘧啶基，其各自任选取代有一个或两个或三个选自以下的取代基R⁹：卤素、卤代烷基、烷基、烯基、炔基、-烷基-NR'R''、-CN、-OR'、-NR'R''和硝基，其中R'和R''独立地选自H、卤代烷基和烷基，或(R'和R'')与它们所连接的氮原子一起，形成选自杂环基的环，所述环任选被卤素和烷基取代。

[0153] 在一些式(III)的实施方案中，R⁵为杂环基，其任选取代有至少一个如式(III)中所定义的取代基R⁹，例如任选取代有一个或两个或三个如式(III)中所定义的取代基R⁹。

[0154] 在一些式(III)的实施方案中，R⁵为四氢吡喃基或哌啶基，其各自任选取代有一个或两个或三个如式(III)中所定义的取代基R⁹。

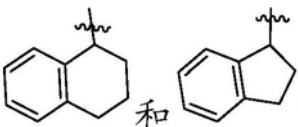
[0155] 在一些式(III)的实施方案中，R⁵为四氢吡喃基或哌啶基，其各自任选取代有一个或两个或三个选自以下的取代基R⁹：卤素、卤代烷基、烷基、烯基、炔基、-烷基-NR'R''、-CN、-OR'、-NR'R''和硝基，其中R'和R''独立地选自H、卤代烷基和烷基，或(R'和R'')与它们所连接的氮原子一起，形成选自杂环基的环，所述环任选被卤素和烷基取代。

[0156] 在一些式(III)的实施方案中，R⁵为环烷基，其任选取代有至少一个如式(III)中

所定义的取代基 R^9 ，例如任选取代有一个或两个或三个如式(III)中所定义的取代基 R^9 。

[0157] 在一些式(III)的实施方案中， R^5 为单环或二环环烷基，其各自任选取代有一个或两个或三个如式(III)中所定义的取代基 R^9 。

[0158] 在一些式(III)的实施方案中， R^5 为单环环烷基或二环环烷基，所述单环环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基；所述二环环烷基选自排列成选自[4，

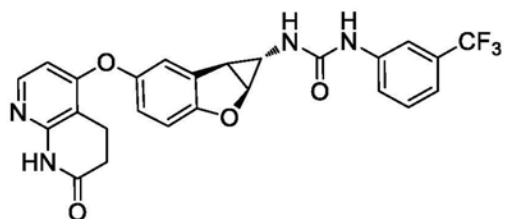
4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]和[6,6]环系统的那些（诸如 ），其各自任选取

代有一个或两个或三个选自以下的取代基 R^9 ：卤素、卤代烷基、烷基、烯基、炔基、-烷基- NR' 、 R'' 、-CN、-OR'、- $NR'R''$ 和硝基，其中 R' 和 R'' 独立地选自H、卤代烷基和烷基，或(R' 和 R'')与它们所连接的氮原子一起，形成选自杂环基的环，所述环任选被卤素和烷基取代。

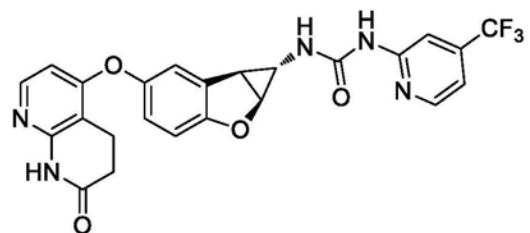
[0159] 在一些式(III)的实施方案中， R^5 为单环环烷基，其选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0160] 本申请还提供了至少一种选自下列化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐：

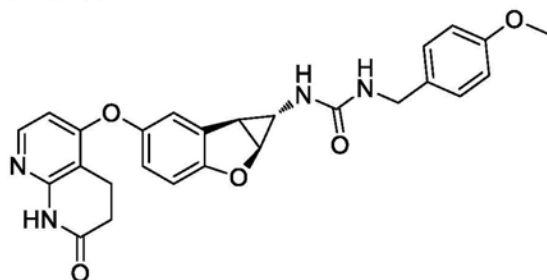
化合物 1.1



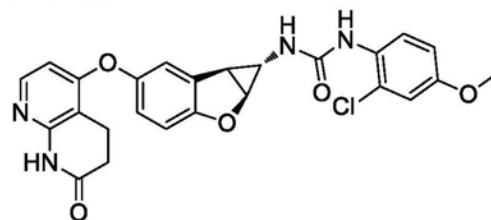
化合物 1.2



化合物 1.3

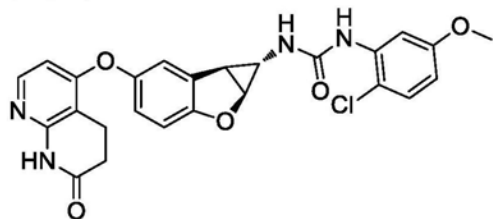


化合物 1.4

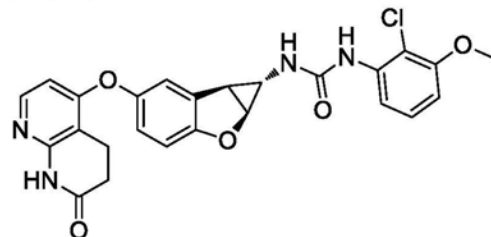


[0161]

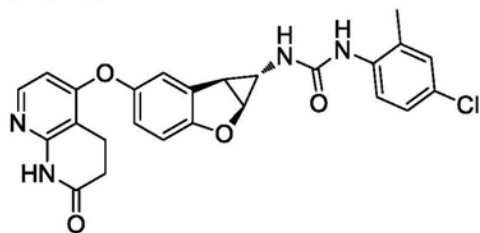
化合物 1.5



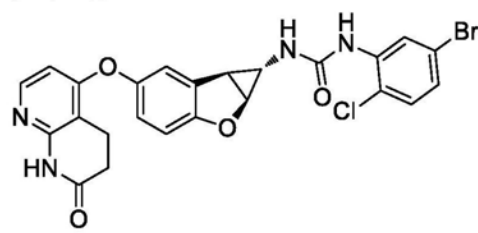
化合物 1.6



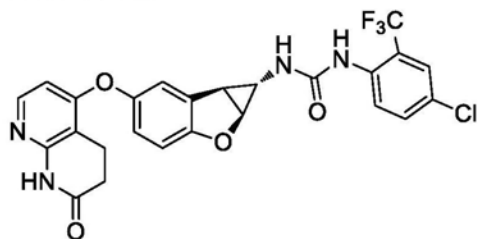
化合物 1.7



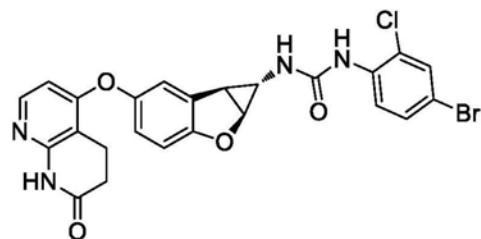
化合物 1.8



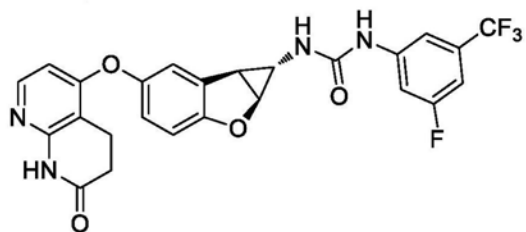
化合物 1.9



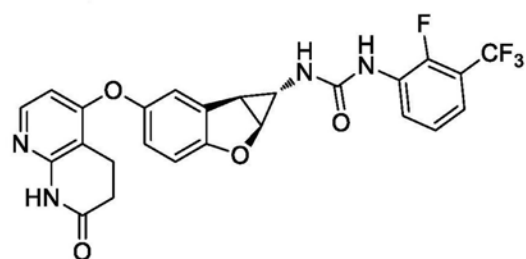
化合物 1.10



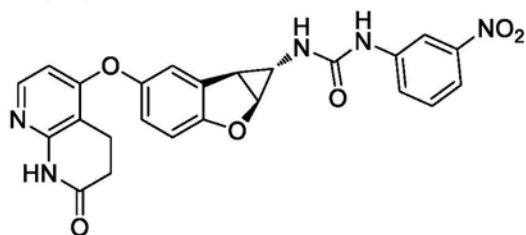
化合物 1.11



化合物 1.12

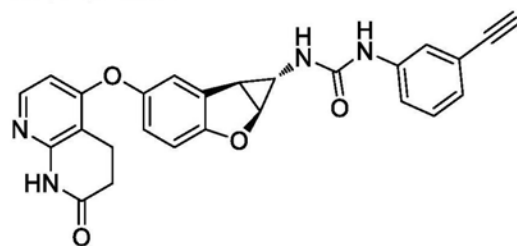


化合物 1.13

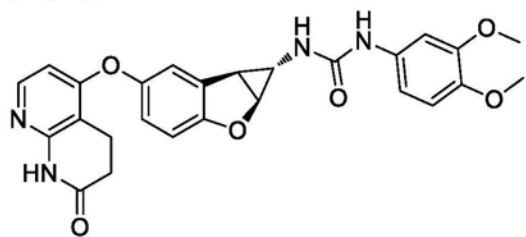


[0162]

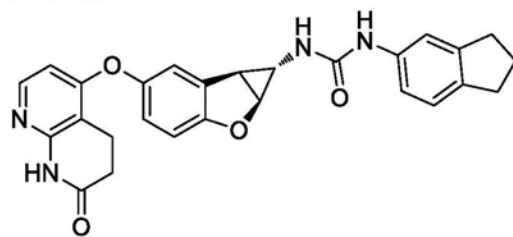
化合物 1.14



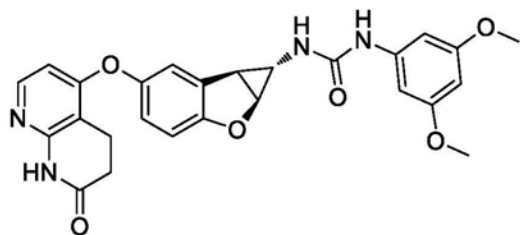
化合物 1.15



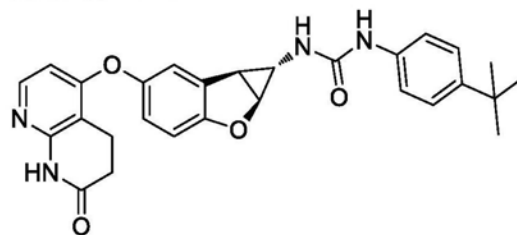
化合物 1.16



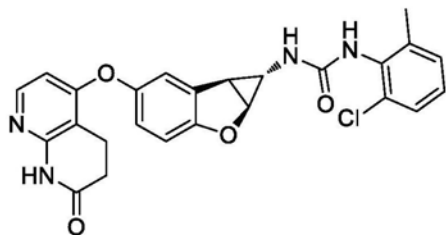
化合物 1.17



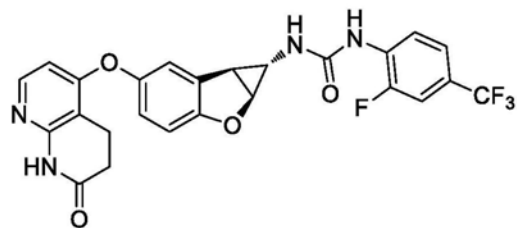
化合物 1.18



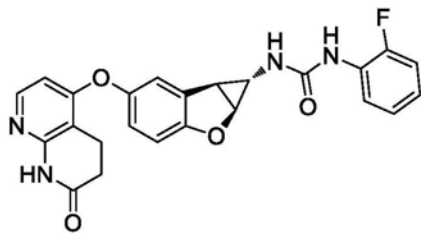
化合物 1.19



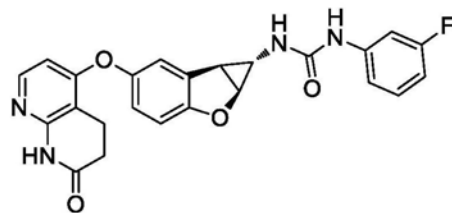
化合物 1.20



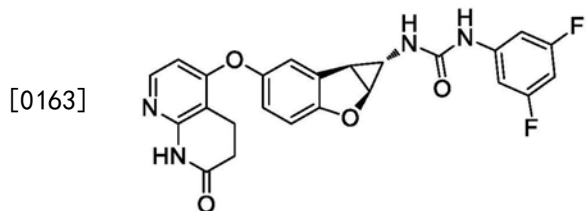
化合物 1.21



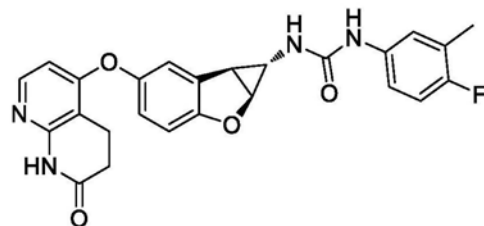
化合物 1.22



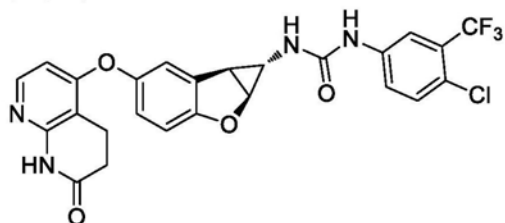
化合物 1.23



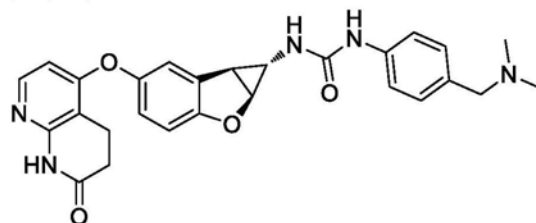
化合物 1.24



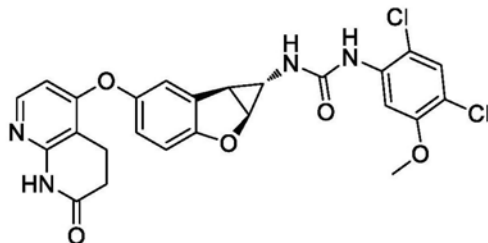
化合物 1.25



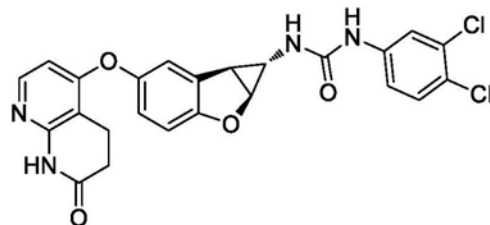
化合物 1.26



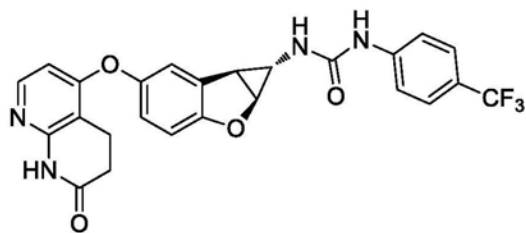
化合物 1.27



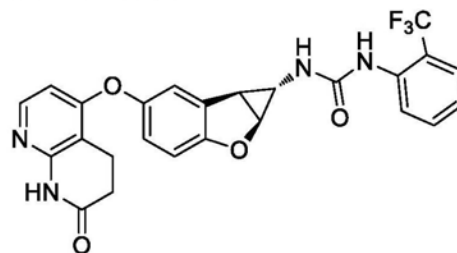
化合物 1.28



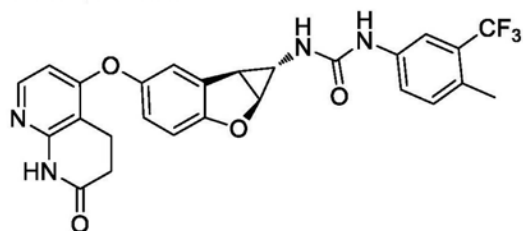
化合物 1.29



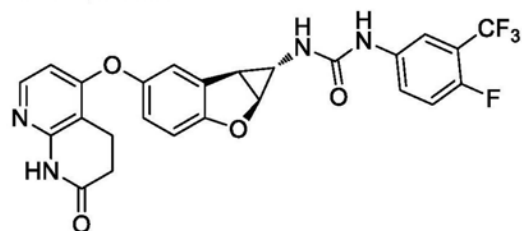
化合物 1.30



化合物 1.31

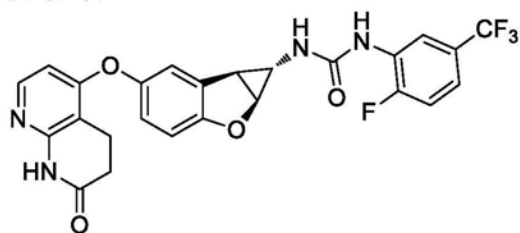


化合物 1.32

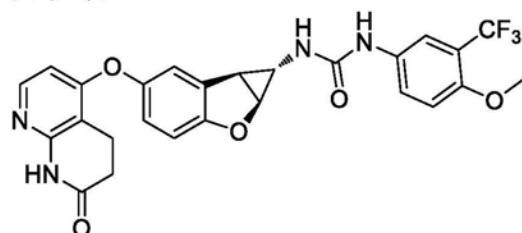


化合物 1.33

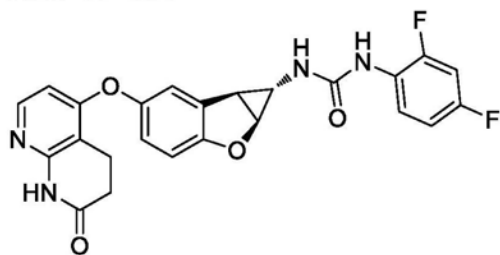
[0164]



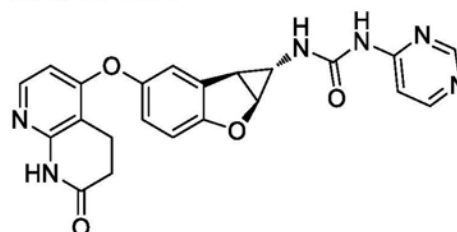
化合物 1.34



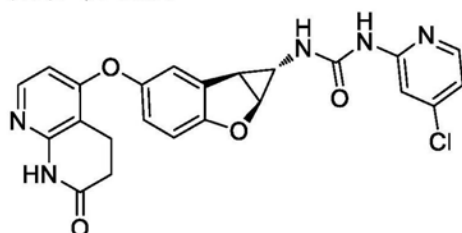
化合物 1.35



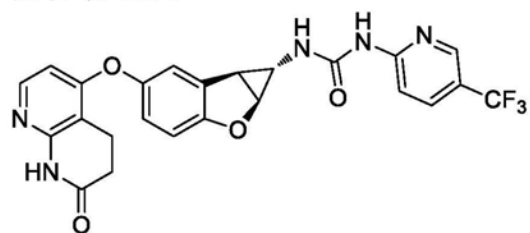
化合物 1.36



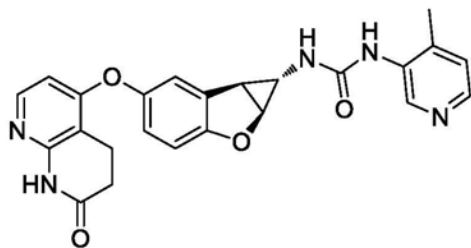
化合物 1.37



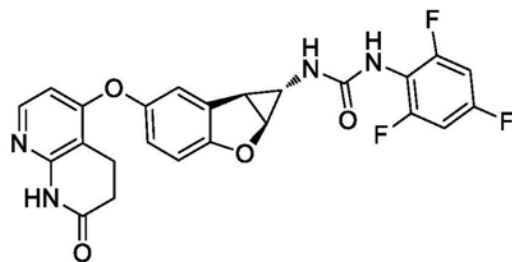
化合物 1.38



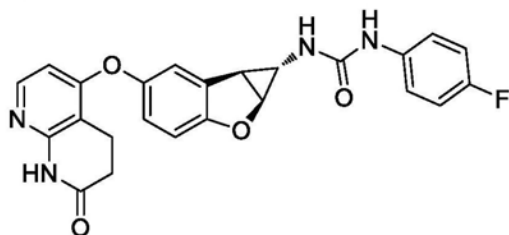
化合物 1.39



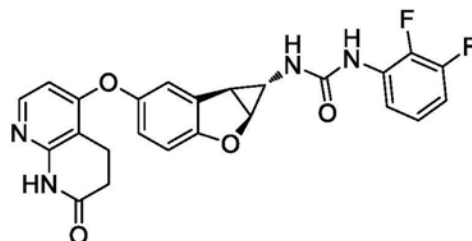
化合物 1.40



化合物 1.41

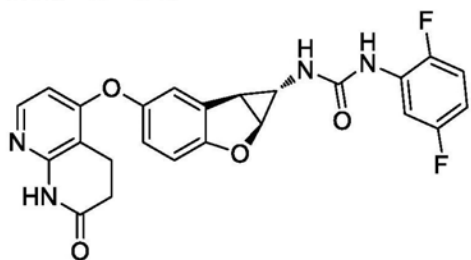


化合物 1.42

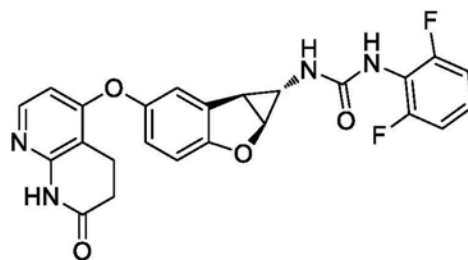


[0165]

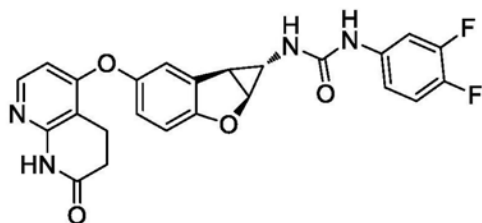
化合物 1.43



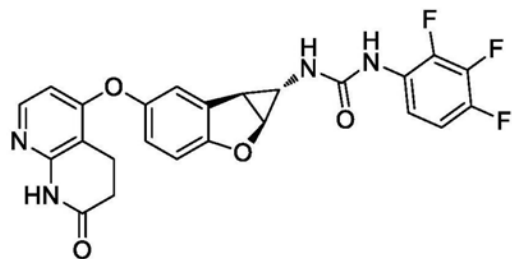
化合物 1.44



化合物 1.45

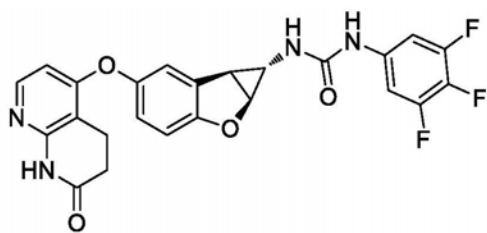


化合物 1.46

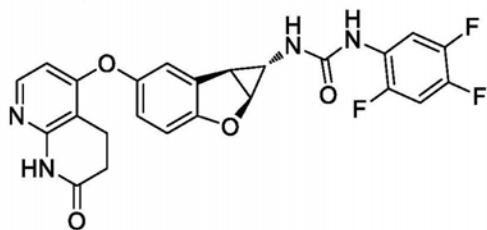


化合物 1.47

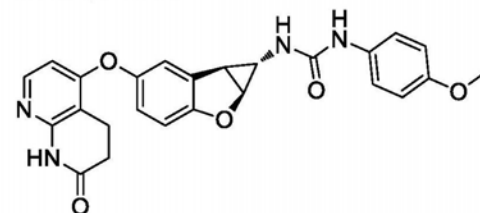
化合物 1.48



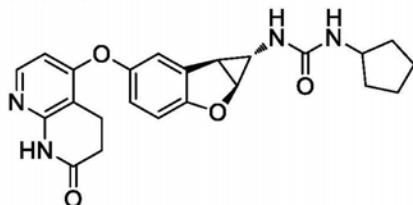
化合物 1.49



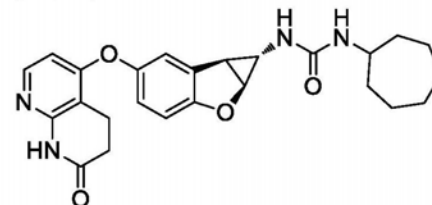
化合物 1.50



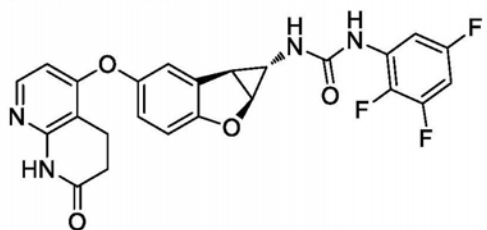
化合物 1.51



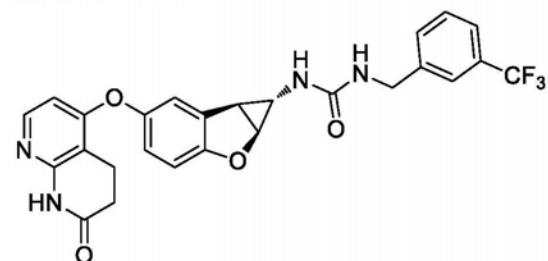
化合物 1.52



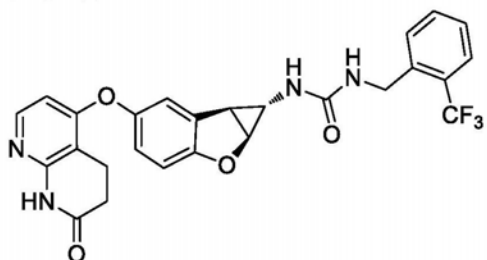
化合物 1.53



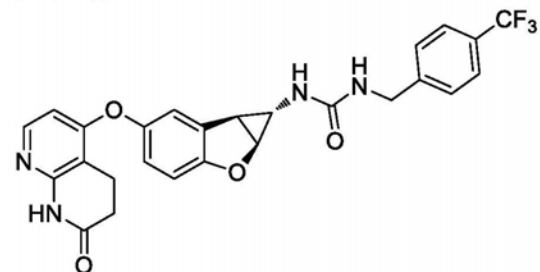
化合物 1.54



化合物 1.55

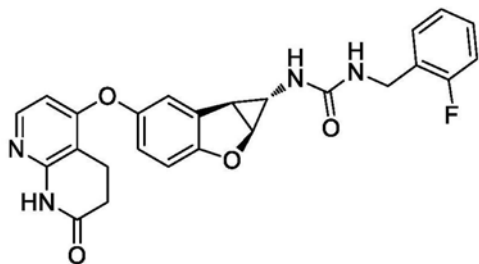


化合物 1.56

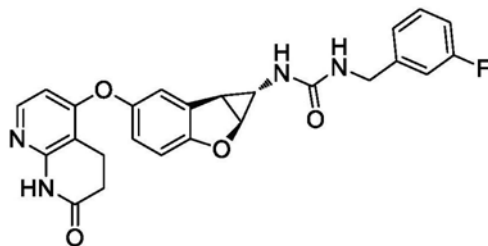


[0166]

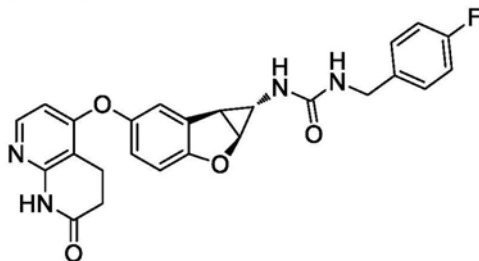
化合物 1.57



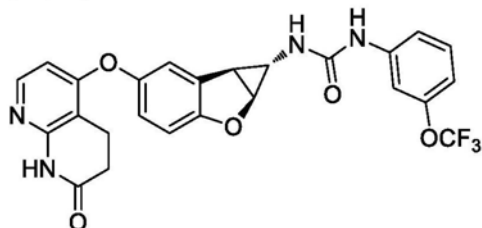
化合物 1.58



化合物 1.59

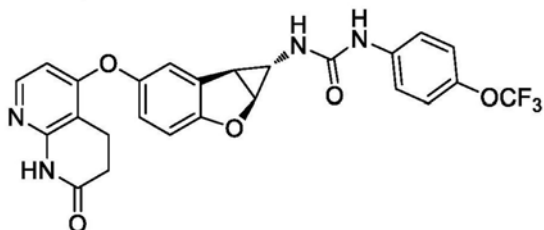


化合物 1.60

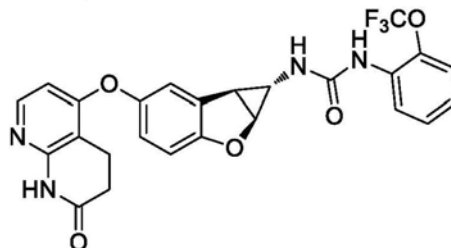


化合物 1.61

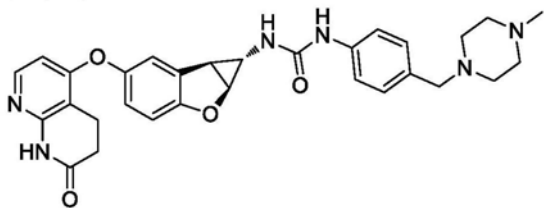
[0167]



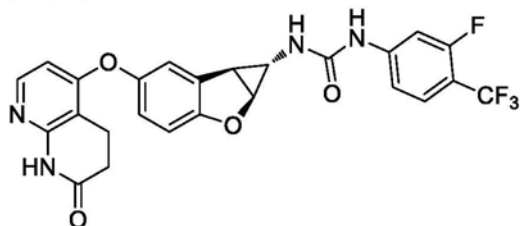
化合物 1.62



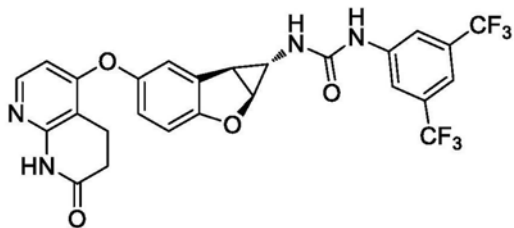
化合物 1.63



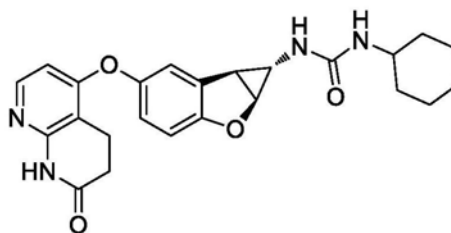
化合物 1.64



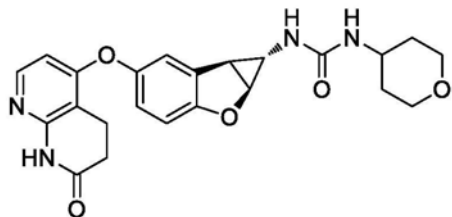
化合物 1.65



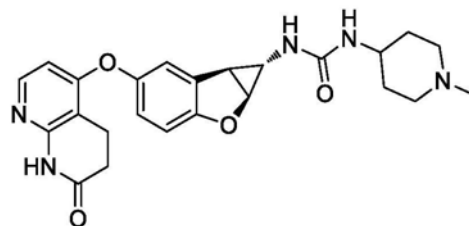
化合物 1.66



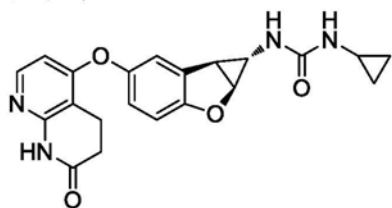
化合物 1.67



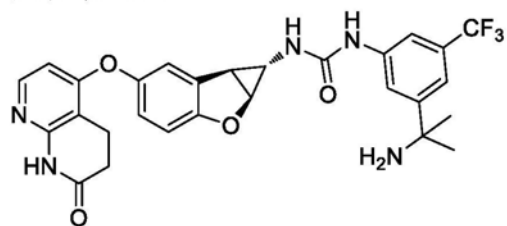
化合物 1.68



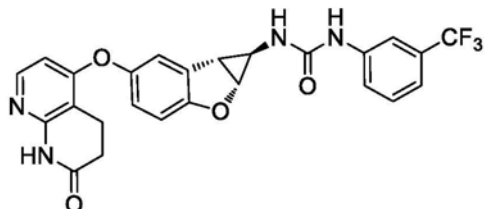
化合物 1.69



化合物 1.70

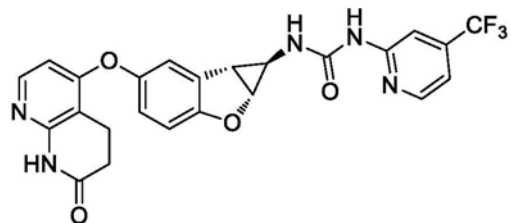


化合物 1.71

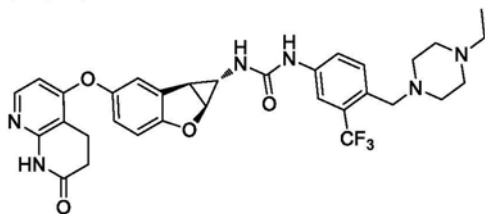


[0168]

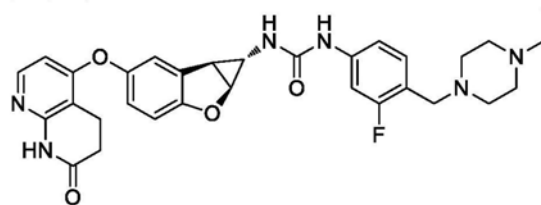
化合物 1.72



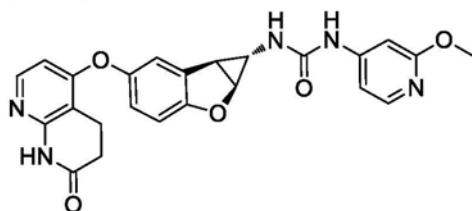
化合物 1.73



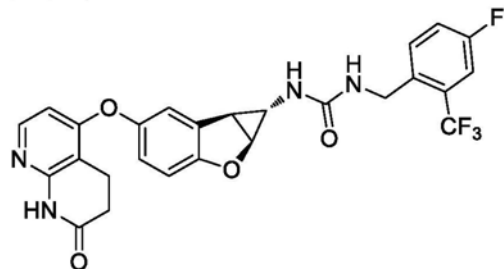
化合物 1.74



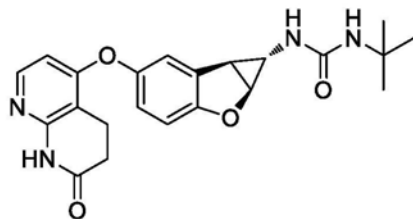
化合物 1.75



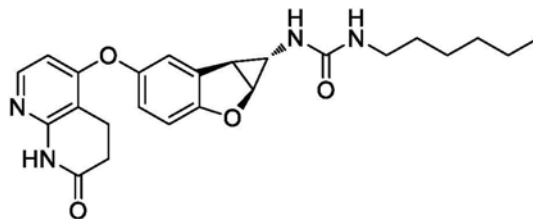
化合物 1.76



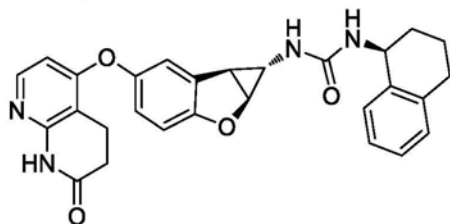
化合物 1.77



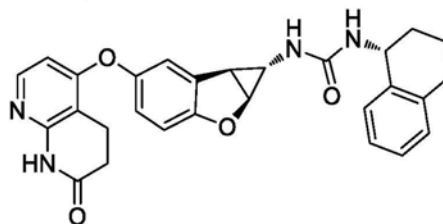
化合物 1.78



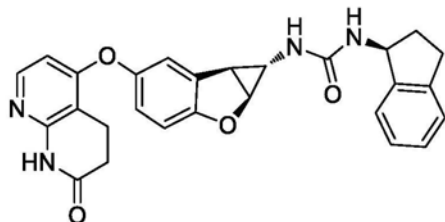
化合物 1.79



化合物 1.80

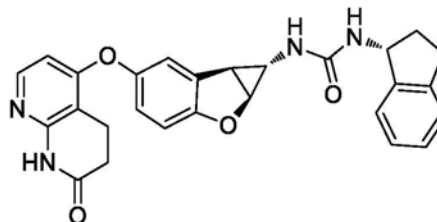


化合物 1.81

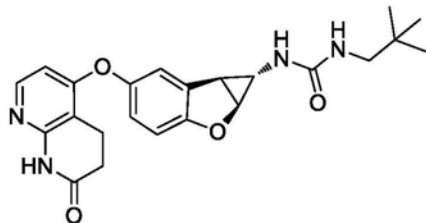


[0169]

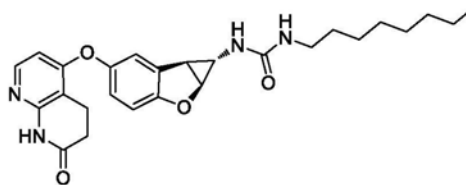
化合物 1.82



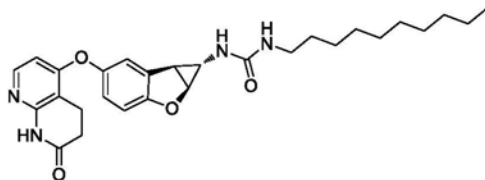
化合物 1.83



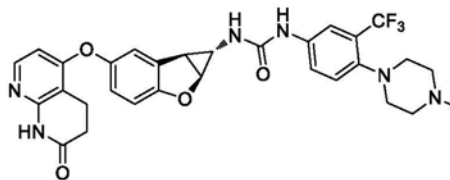
化合物 1.84



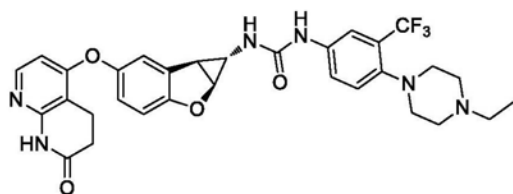
化合物 1.85



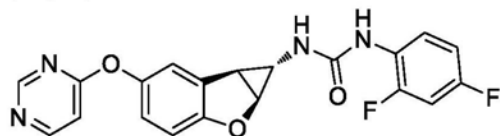
化合物 1.86



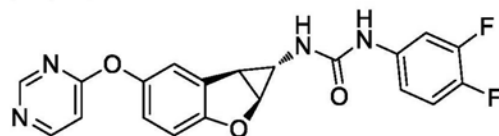
化合物 1.87



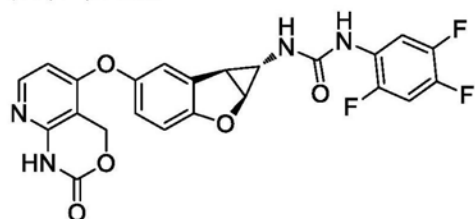
化合物 2.1



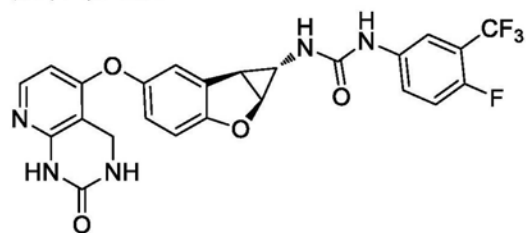
化合物 2.2



化合物 2.3

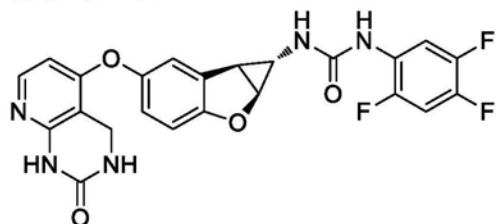


化合物 2.4

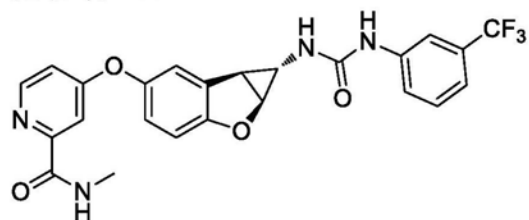


[0170]

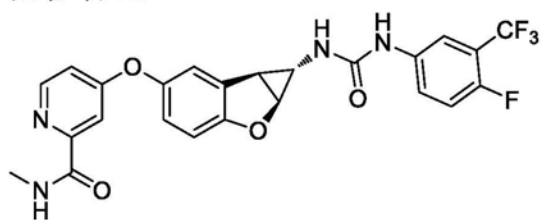
化合物 2.5



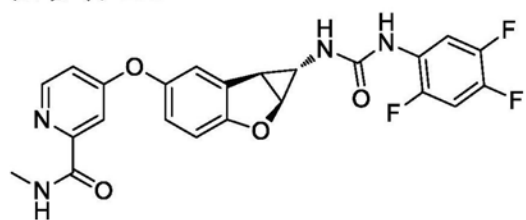
化合物 2.6



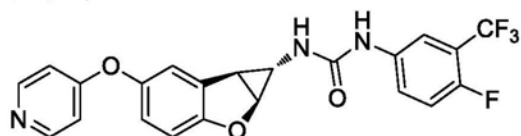
化合物 2.7



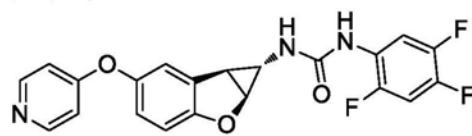
化合物 2.8



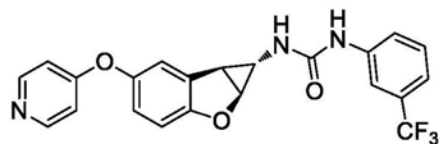
化合物 2.9



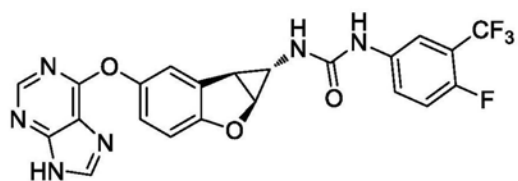
化合物 2.10



化合物 2.11

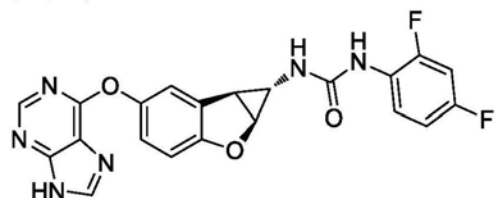


化合物 2.12

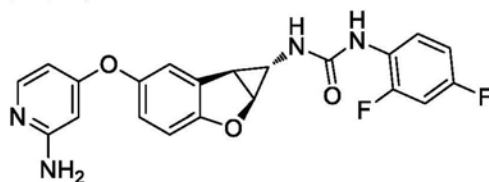


化合物 2.13

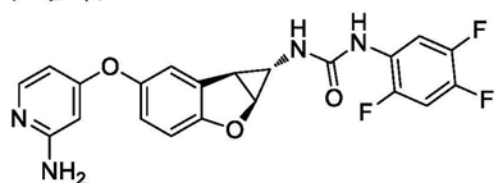
[0171]



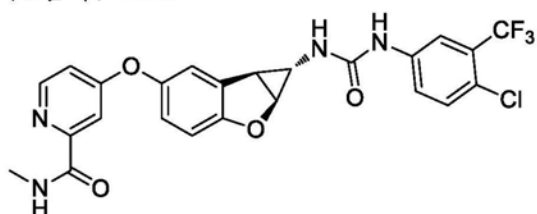
化合物 2.14



化合物 2.15

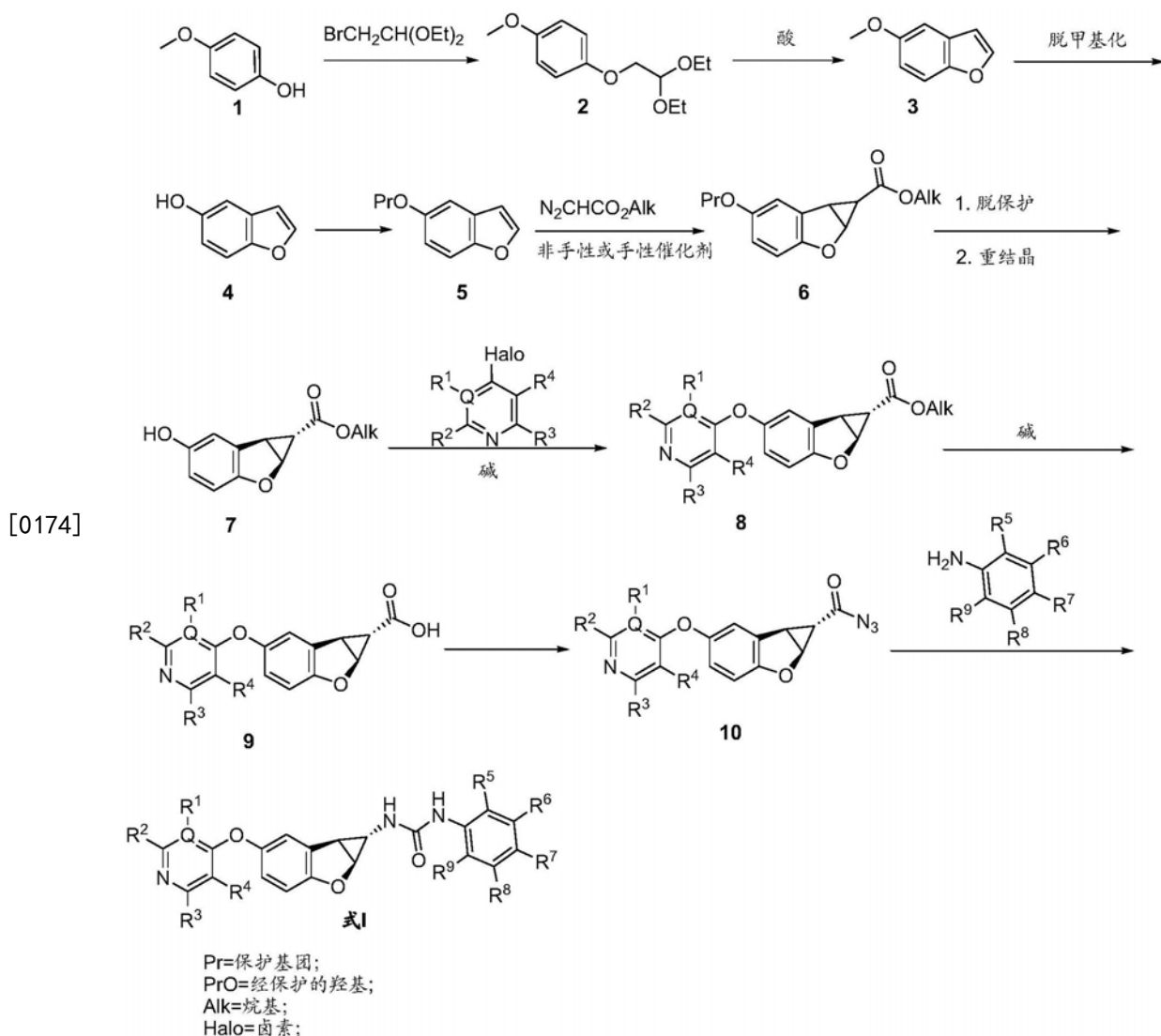


化合物 2.16



[0172] 本申请公开的化合物和/或其药用盐,可结合本申请公开的内容,采用市售起始物质合成。下列方案示例说明一些本申请公开的化合物的制备方法。

[0173] 方案I



[0175] 在该方案中,市售的4-甲氧基苯酚1与2-溴-1,1-二乙氧基乙烷反应,形成式2,然后在酸性条件存在下闭环,得到5-甲氧基苯并呋喃3。然后除去甲基并用羟基保护基团(诸如甲基、乙基、异丙基、苄基、对甲氧基苄基、三苯甲基、甲氧基甲基、四氢吡喃基、乙酰基、苯甲酸酯基、三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基或叔丁基二苯基甲硅烷基,更诸如来自苄基溴的苄基和来自TBSCl的叔丁基二苯基甲硅烷基)保护式4的羟基,得到式5的经保护的羟基苯并呋喃。式5化合物与重氮乙酸烷基酯(诸如重氮乙酸乙酯)在Rh或Cu催化剂存在下反应得到式6的环丙烷衍生物。式6的手性衍生物可通过以下方式获得:使用由Cu(OOCCF₃)₂和手性氨基醇原位形成的手性催化剂或使用市售的手性Rh催化剂。式6化合物如上所述脱保护得到苯酚衍生物(例如,TMS保护基团可通过用HCl/EtOH处理除去)。式7可使用简单重结晶获得。所得式7的苯酚衍生物与卤代杂芳基衍生物(诸如氟取代的杂芳基衍生物)反应得到式8化合物,随后使用碱诸如氢氧化钠将其水解成式9的游离酸。式9化合物与DPPA(二苯基磷酰基叠氮)反应形成式10,其在苯胺存在下重排得到式I化合物。

[0176] 本申请还提供了治疗或预防过度增殖性病症诸如癌症的方法,包括向有此需要的受试者诸如哺乳动物或人类给予药学有效量的本申请公开的至少一种选自式(I)、(II)或

(III) 化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐。

[0177] 本申请还提供了通过抑制Raf激酶和/或Raf激酶二聚体治疗或预防过度增殖性疾病诸如癌症的方法,包括向有此需要的受试者诸如哺乳动物或人类给予药学有效量的本申请公开的至少一种选自式(I)、(II)或(III)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐。

[0178] 本申请还提供了治疗或预防癌症的方法,包括向有此需要的受试者诸如哺乳动物或人类给予药学有效量的本申请公开的至少一种选自式(I)、(II)或(III)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐,所述癌症包括但不限于,例如,黑色素瘤和甲状腺癌、Barret腺癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠直肠癌、胃癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、血液癌症(hematologic cancer)、胆道癌(cancer of Biliary Tract)、非小细胞肺癌、子宫内膜癌、血癌(blood cancer)、大肠结肠癌(large intestinal colon carcinoma)、组织细胞性淋巴瘤、肺腺癌。

[0179] 本申请还提供了治疗或预防与由缺血事件导致的神经元变性有关的病症的方法,包括向有此需要的受试者诸如哺乳动物或人类给予药学有效量的本申请公开的至少一种选自式(I)、(II)或(III)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐,所述缺血事件包括包括在心搏停止后的脑缺血、中风和多发梗塞性痴呆。

[0180] 本申请还提供了治疗或预防与脑缺血性事件后以及多囊性肾病有关的病症的方法,包括向有此需要的受试者诸如哺乳动物或人类给予药学有效量的本申请公开的至少一种选自式(I)、(II)或(III)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐,所述脑缺血性事件为诸如来自于头部受伤、外科手术和/或分娩期的那些脑缺血性事件。

[0181] 本申请还提供了药物组合物,其包含本申请公开的至少一种选自式(I)、(II)或(III)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐和药用载体、赋形剂或佐剂。

[0182] 本申请还提供了治疗或预防与对Raf激酶的抑制响应的癌症的方法,包括向有此需要的受试者诸如哺乳动物或人类给予药学有效量的本申请公开的至少一种选自式(I)、(II)或(III)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐。

[0183] 所述至少一种选自式(I)、(II)或(III)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐可单独或与至少一种其它治疗药物组合用于治疗。在一些实施方案中,所述至少一种选自式(I)、(II)或(III)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐可用于与至少一种其它治疗药物组合。所述至少一种其它治疗药物可例如选自抗过度增殖药物、抗癌药物和化学治疗药物。本申请公开的至少一种化合物和/或至少一种药用盐可与至少一种其它治疗药物以单一剂量或以单独剂型形式给药。当以单独剂型给药时,所述至少一种其它治疗药物可在给药本申请公开的至少一种化合物和/或至少一种药用盐之前、同时或之后进行给药。“化学治疗药物”是用于治疗癌症的化学化合物,而不论作用机制如何。化学治疗药物包括“靶向疗法”和常规化学治疗中使用的化合物。合适的化学治疗药物可例如选自:诱导细胞凋亡的药物;多核苷酸(例如,核酶);多肽(例如,酶);药物;生物学模拟物;生物碱;烷化剂;抗肿瘤抗生素;抗代谢物;激素;铂化合物;与抗癌药物、毒素和/或放射性核素轭合的单克隆抗体;生物学响应修饰剂(例如,干扰素,诸如IFN- α ,以及白介素,诸如IL-2);过继性免疫治疗剂;造血生长因子;诱导肿瘤细胞分化的药物(例如,全反式维甲酸);基因疗法试剂;反义疗法试剂和核苷酸;肿瘤疫苗;以及血管生成抑制剂。

[0184] 化学治疗药物的实例包括厄洛替尼(Erlotinib) (TARCEVA®, Genentech/OSI

Pharm.); 硼替佐米 (Bortezomib) (**VELCADE®**, Millennium Pharm.); 氟维司群 (Fulvestrant) (**FASLODEX®**, AstraZeneca); 舒尼替尼 (Sunitinib) (**SUTENT®**, Pfizer); 来曲唑 (Letrozole) (**FEMARA®**, Novartis); 甲磺酸伊马替尼 (Imatinib mesylate) (**GLEEVEC®**, Novartis); PTK787/ZK 222584 (Novartis); 奥沙利铂 (Oxaliplatin) (**Eloxatin®**, Sanofi); 5-FU (5-氟尿嘧啶); 甲酰四氢叶酸 (Leucovorin); 雷帕霉素 (Rapamycin) (Sirolimus, **RAPAMUNE®**, Wyeth); 拉帕替尼 (Lapatinib) (**TYKERB®**, GSK572016, Glaxo Smith Kline); Lonaferinib (SCH 66336); 索拉非尼 (Sorafenib) (NEXAVAR, Bayer); Irinotecan (**CAMPTOSAR®**, Pfizer) 和吉非替尼 (Gefitinib) (**IRESSA®**, AstraZeneca); AG1478、AG1571 (SU 5271, Sugen); 曲美替尼 (Trametinib) (GSK1120212); 司美替尼 (Selumetinib) (AZD6244); Binimetinib (MEK162); Pimasertib; 烷化剂诸如塞替派 (thiotepa) 和 **CYTOXAN®** 环磷酰胺; 磺酸烷基酯 (alkyl sulfonate) 诸如白消安 (busulfan)、英丙舒凡 (improsulfan) 和呱泊舒凡 (piposulfan); 氮丙啶诸如 benzodopa、卡波醌 (carboquone)、meturedopa 和 uredopa; 乙撑亚胺 (ethylenimine) 和甲基氨基吡啶 (methylenamine), 诸如六甲蜜胺 (altretamine)、三亚胺嗪 (triethylenemelamine)、三亚乙基磷酰胺 (triethylenephosphoramidate)、三亚乙基硫化磷酰胺 (triethylenethiophosphoramidate) 和 trimethylomelamine; 番荔枝内酯 (acetogenin) (诸如布拉它辛 (bullatacin) 和布拉它辛酮 (bullatacinone)); 喜树碱 (camptothecin) (包括合成性类似物托泊替康 (topotecan)); 苔藓抑素 (bryostatin); callistatin; CC-1065 及其阿多来新 (adozelesin)、卡折来新 (carzelesin) 和比折来新 (bizelesin) 合成性类似物; cryptophycins (诸如 cryptophycin 1 和 cryptophycin 8); 多拉司他汀 (dolastatin); duocarmycin 及其合成性类似物, 诸如 KW-2189 和 CB1-TM1; 艾榴塞洛素 (eleutherobin); pancratistatin; sarcodictyin; spongistatin; 氮芥诸如苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、萘氮芥 (chlomaphazine)、氯磷酰胺 (chlorophosphamide)、雌莫司汀 (estramustine)、异环磷酰胺 (ifosfamide)、双氯乙基甲胺 (mechlorethamine)、盐酸氧氮芥 (mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法仑 (melphalan)、新氮芥 (novembichin)、苯芥胆甾醇 (phenesterine)、泼尼莫司汀 (prednimustine)、曲磷胺 (trofosfamide)、尿嘧啶氮芥 (uracil mustard); 硝基脲诸如卡莫司汀 (carmustine)、氯脲菌素 (chlorozotocin)、福莫司汀 (fotemustine)、洛莫司汀 (lomustine)、尼莫斯汀 (nimustine) 和雷莫司汀 (ranimustine); 抗生素诸如烯二炔 (enediyne) 抗生素 (例如, 刺孢霉素 (calicheamicin), 诸如刺孢霉素 γ II 和刺孢霉素 ω II (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); 蒽环类抗生素 (dynemicin), 诸如 dynemicin A; 二膦酸盐 (bisphosphonate), 诸如氯膦酸盐 (clodronate); 埃斯培拉霉素 (esperamicin); 以及新抑癌蛋白生色团 (neocarzinostatin chromophore) 和相关色蛋白烯二炔抗生素生色团 (chromoprotein enediyne antibiotic chromophore)、aclacinomycin、放线菌素 (actinomycin)、authramycin、偶氮丝氨酸 (azaserine)、博来霉素 (bleomycin)、放线菌素 C (cactinomycin)、carabacin、去甲柔红霉素 (carminomycin)、嗜癌素 (carzinophilin)、色

霉素(chromomycin)、放线菌素D(dactinomycin)、柔红霉素(daunorubicin)、地拖比星(detorubicin)、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸(6-diazo-5-氧代-L-norleucine)、**ADRIAMYCIN®**(多柔比星)、吗啉代-多柔比星、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯啉子基-多柔比星和脱氧多柔比星)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊达比星(idarubicin)、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素(mitomycin)诸如丝裂霉素C、麦考酚酸(mycophenolic acid)、诺拉霉素(nogalamycin)、橄榄霉素(olivomycins)、培洛霉素(peplomycin)、泊非霉素(porfiromycin)、嘌呤霉素(puromycin)、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星(rodorubicin)、链黑霉素(streptonigrin)、链佐星(streptozocin)、杀结核菌素(tubercidin)、乌苯美司(ubenimex)、净司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin);抗代谢物诸如甲氨喋呤(methotrexate)和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物诸如二甲叶酸(denopterin)、甲氨喋呤(methotrexate)、嘌呤(pterapterin)、三甲曲沙(trimetrexate);嘌呤类似物诸如氟达拉滨(fludarabine)、6-巯嘌呤(6-mercaptopurine)、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鸟嘌呤(thioguanine);嘧啶类似物诸如安西他滨(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-氮鸟苷(6-azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二脱氧尿苷(dideoxyuridine)、脱氧氟尿苷(doxifluridine)、伊诺他滨(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine);以及雄激素(rogen)诸如卡普睾酮(calusterone)、丙酸甲雄烷酮(dromostanolone propionate)、环硫雄醇(epitioastanol)、美雄烷(mepitioastane)、睾内酯(testolactone);抗肾上腺素(anti-adrenal)诸如氨鲁米特(aminogluthetamide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane);叶酸补充剂(folic acid replenisher)诸如亚叶酸(frolic acid);醋葡萄糖内酯(aceglatone);醛磷酸胺糖苷(aldophosphamide glycoside);氨基乙酰丙酸(aminol evulinic acid);恩尿嘧啶(eniluracil);安吡啶(amsacrine);bestrabucil;比生群(bisantrene);伊达曲杀(edatraxate);地磷酰胺(defofamine);秋水仙胺(demecolcine);地吡醌(diaziquone);elfornithine;依利醋铵(elliptinium acetate);埃坡霉素(epothilone);依托格鲁(etoglucid);硝酸镓(gallium nitrate);羟基脲(hydroxyurea);香菇多糖(lentinan);氯尼达明(lonidainine);美登醇(maytansinoid)诸如美登素(maytansine)和安丝菌素(ansamitocin);米托胍脲(mitoguazone);米托蒽醌(mitoxantrone);mopidanmol;根瘤菌剂(nitraerine);喷司他丁(pentostatin);蛋氨酸芥(phenamet);吡柔比星(pirarubicin);洛索蒽醌(losoxantrone);鬼臼酸(podophyllinic acid);2-乙基肼;丙卡巴肼(procarbazine);**PSK®**多糖复合物(JHS Natural Products, Eugene, Oreg.);雷佐生(razoxane);根霉素(rhizoxin);西佐喃(sizofiran);锗螺旋胺(spirogermanium);细交链孢菌酮酸(tenuazonic acid);三亚胺醌(triaziquone);2,2',2''-三氯三乙胺;单端孢菌毒素(trichothecene)(诸如T-2毒素、verracurin A、杆孢菌素A(roridin A)和anguidine);乌拉坦(urethan);长春地辛(vindesine);达卡巴嗪(dacarbazine);甘露莫司汀(mannomustine);二溴甘露醇(mitobronitol);二溴卫矛醇(mitolactol);呱泊溴烷(pipobroman);gacytosine;阿糖胞苷(arabinoside) (“Ara-C”);环磷酰胺(cyclophosphamide);塞替派(thiotepa);紫杉烷(taxoid),例如**TAXOL®**(紫杉醇(paclitaxel);Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、

ABRAXANE® (Cremophor-free)、紫杉醇的白蛋白工程化纳米微粒制剂 (albumin-engineered nanoparticle formulations of paclitaxel) (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.) 和 **TAXOTERE®** (多西他赛 (doxorubicin); Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France); chlorambucil; **GEMZAR®** (吉西他滨); 6-硫代鸟嘌呤 (6-thioguanine); 巯嘌呤 (mercaptopurine); 甲氨喋呤 (methotrexate); 铂类似物诸如顺铂 (cisplatin) 和卡铂 (carboplatin); 长春碱 (vinblastine); 依托泊苷 (etoposide) (VP-16); 异环磷酰胺 (ifosfamide); 米托蒽醌 (mitoxantrone); 长春新碱 (vincristine); **NAVELBINE®** (长春瑞滨 (vinorelbine)); 诺消灵 (novantrone); 替尼泊苷 (teniposide); 伊达曲杀 (edatrexate); 柔红霉素 (daunomycin); 氨基喋呤 (aminopterin); 卡培他滨 (capecitabine) (**XELODA®**); 伊班膦酸盐 (ibandronate); CPT-11; 拓扑异构酶抑制剂 RFS 2000; 二氟甲基鸟氨酸 (difluoromethylornithine) (DMFO); 类视黄醇 (retinoid) 诸如视黄酸 (retinoic acid); 以及上述任何物质的药用盐、酸和衍生物。

[0185] “化学治疗药物”还可例如选自: (i) 用于调节或抑制激素对肿瘤的作用的抗激素药物, 诸如抗雌激素药物 (anti-estrogen) 和选择性雌激素受体调节剂 (selective estrogen receptor modulator, SERM), 包括例如他莫昔芬 (包括 **NOLVADEX®**; 枸橼酸他莫昔芬)、雷洛昔芬 (raloxifene)、屈洛昔芬 (droloxifene)、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬 (trioxifene)、雷洛西芬 (keoxifene)、LY117018、奥那司酮 (onapristone) 和 **FARESTON®** (枸橼酸托米芬 (toremifene citrate)); (ii) 抑制芳香酶 (调节肾上腺中雌激素产生) 的芳香酶抑制剂, 例如 4 (5) -咪唑、氨鲁米特 (aminoglutethimide)、**MEGASE®** (醋酸甲地孕酮 (megestrol acetate))、**AROMASIN®** (依西美坦 (exemestane); Pfizer)、formestane、法偈唑 (fadrozole)、**RIVISOR®** (伏氯唑 (vorozole))、**FEMARA®** (来曲唑; Novartis) 和 **ARIMIDEX®** (阿那曲唑 (anastrozole); AstraZeneca); (iii) 抗雄激素药物 (anti-androgen), 诸如氟他胺 (flutamide)、尼鲁米特 (nilutamide)、比卡鲁胺 (bicalutamide)、醋酸亮丙瑞林 (leuprolide) 和戈舍瑞林 (goserelin); 以及曲沙他滨 (troxacitabine) (1,3-二氧戊环核苷胞嘧啶类似物); (iv) 蛋白激酶抑制剂, 诸如 MEK1/2 抑制剂, 例如, 曲美替尼 (trametinib)、司美替尼 (selumetinib)、pimasertib 和 GDC-0973; (v) 脂类激酶抑制剂; (vi) 反义寡核苷酸, 诸如抑制异常细胞增殖中所涉及的信号传导通路中的基因表达的反义寡核苷酸, 例如 PKC- α 、Raf 和 H-Ras; (vii) 核酶 诸如 VEGF 表达抑制剂 (例如, **ANGIOZYME®**) 和 HER2 表达抑制剂; (viii) 疫苗 诸如基因治疗疫苗, 例如 **ALLOVECTIN®**、**LEUVECTIN®** 和 **VAXID®**; **PROLEUKIN®** rIL-2; 拓扑异构酶1抑制剂 诸如 **LURTOTECAN®**; **ABARELIX®** rmRH; (ix) 抗血管生成药物 诸如贝伐珠单抗 (bevacizumab) (**AVASTIN®**, Genentech); 以及 (x) 上述任何物质的药用盐、酸和衍生物。

[0186] “化学治疗药物”还可例如选自治疗性抗体, 诸如阿仑珠单抗 (alemtuzumab) (Campath)、贝伐珠单抗 (bevacizumab) (**AVASTIN®**, Genentech); 西妥昔单抗

(cetuximab) (ERBITUX®, Imclone); 帕木单抗 (panitumumab) (VECTIBIX®, Amgen)、利妥昔单抗 (rituximab) (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec)、培妥珠单抗 (pertuzumab) (OMNITARG®, 2C4, Genentech)、曲妥珠单抗 (trastuzumab) (HERCEPTIN®, Genentech)、托西莫单抗 (tositumomab) (Bexxar, Corixa) 和抗体药物偶合物奥吉妥珠单抗 (gemtuzumab ozogamicin) (MYLOTARG®, Wyeth)。

[0187] 具有作为化学治疗药物的治疗潜力且与至少一种选自式(I)、(II)或(III)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐联用的人源化单克隆抗体可例如选自:阿仑珠单抗 (alemtuzumab)、阿泊珠单抗 (apolizumab)、阿塞珠单抗 (aselizumab)、atlizumab、bapineuzumab、贝伐珠单抗 (bevacizumab)、莫比伐珠单抗 (bivatuzumab mertansine)、莫坎妥珠单抗 (cantuzumab mertansine)、西利珠单抗 (cedelizumab)、赛妥珠单抗 (certolizumab pegol)、cidfusituzumab、cidtuzumab、达克珠单抗 (daclizumab)、依库珠单抗 (eculizumab)、依法珠单抗 (efalizumab)、依帕珠单抗 (epratuzumab)、厄利珠单抗 (erlizumab)、泛维珠单抗 (felvizumab)、芳妥珠单抗 (fontolizumab)、奥吉妥珠单抗 (gemtuzumab ozogamicin)、奥英妥珠单抗 (inotuzumab ozogamicin)、ipilimumab、拉贝珠单抗 (labetuzumab)、林妥珠单抗 (lintuzumab)、马妥珠单抗 (matuzumab)、美泊珠单抗 (mepolizumab)、莫维珠单抗 (motavizumab)、motovizumab、那他珠单抗 (natalizumab)、尼妥珠单抗 (nimotuzumab)、nolovizumab、numavizumab、ocrelizumab、奥马珠单抗 (omalizumab)、帕利珠单抗 (palivizumab)、帕考珠单抗 (pascolizumab)、pectusituzumab、pectuzumab、培妥珠单抗 (pertuzumab)、培克珠单抗 (pexelizumab)、ralivizumab、雷珠单抗 (ranibizumab)、瑞利珠单抗 (reslivizumab)、瑞利珠单抗 (reslizumab)、resyvizumab、罗维珠单抗 (rovelizumab)、卢利珠单抗 (ruplizumab)、西罗珠单抗 (sibrotuzumab)、西利珠单抗 (siplizumab)、索土珠单抗 (sontuzumab)、他珠单抗 (tacatuzumab tetraxetan)、tadocizumab、他利珠单抗 (talizumab)、特非珠单抗 (tefibazumab)、托珠单抗 (tocilizumab)、托利珠单抗 (toralizumab)、曲司珠单抗 (trastuzumab)、西莫白介素 (tucotuzumab celmoleukin)、tucusituzumab、umavizumab、乌珠单抗 (urtioxazumab)、维西珠单抗 (visilizumab)、nivolumab和Pembrolizumab。

[0188] 本申请还提供了组合物,其包含至少一种选自式(I)、(II)或(III)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐以及至少一种药用载体。

[0189] 虽然任何给定情况下最合适的途径应取决于具体主体、活性成分所要给药针对的疾病性质和严重程度,但是包含至少一种选自式(I)、(II)或(III)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐的组合物可以用多种已知的方式给药,诸如口服给药、局部给药、直肠给药、胃肠外给药,通过吸入喷雾给药或经由植入的贮器给药。本申请使用的术语“胃肠外”包括皮下、皮内、静脉内、肌内、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内和颅内注射或输注技术。本申请公开的组合物可方便地以单位剂型存在且可通过任一种本领域中熟知的方法来制备。

[0190] 所述至少一种选自式(I)、(II)或(III)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐可以下列形式来给药:固体剂型,诸如胶囊、片剂、锭剂 (troche)、糖丸 (dragée)、颗粒剂和粉剂;或者液体剂型,诸如酏剂、糖浆剂、乳剂、分散剂和混悬剂。本申请公开的至少一种

选自式(I)、(II)或(III)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐还可以下列形式来胃肠外给药:无菌液体剂型,诸如分散剂、混悬剂或溶液剂。还可用于给药本申请公开的至少一种选自式(I)、(II)或(III)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐的其它剂型如用于表面给药的软膏剂、乳膏剂、滴剂、透皮贴剂或粉剂;如用于眼部给药的眼用溶液或混悬液制剂,即滴眼剂;如用于吸入或鼻内给药的气溶胶喷雾剂或粉剂组合物;或者用于直肠或阴道给药的乳膏剂、软膏剂、喷雾剂或栓剂。

[0191] 还可使用明胶胶囊,其含有本申请公开的至少一种化合物和/或至少一种其药用盐以及粉状载体,诸如乳糖、淀粉、纤维素衍生物、硬脂酸镁、硬脂酸等。类似的稀释剂可用于制备压制片。片剂和胶囊都可制备成为持续释放产品,以在一段时间内提供药物的持续释放。可将压制片进行糖包衣或薄膜包衣,以掩蔽任何令人不愉快的味道并保护片剂免受大气的破坏,或者进行肠溶包衣,用于在胃肠道内选择性崩解。

[0192] 用于口服给药的液体剂型还可包括至少一种选自用于提高患者接受性的着色剂和矫味剂的试剂。

[0193] 通常,水、合适的油、盐水、含水右旋糖(葡萄糖)和相关的糖溶液和二醇类诸如丙二醇或聚乙二醇可为用于胃肠外溶液的合适载体的实例。用于胃肠外给药的溶液可包含至少一种本申请所述的化合物、至少一种合适的稳定剂,并且如有必要,包含至少一种缓冲物质。抗氧化剂诸如亚硫酸氢钠、亚硫酸钠或抗坏血酸,其单独或组合,可为合适稳定剂的实例。还可将枸橼酸及其盐和EDTA钠用作合适稳定剂的实例。此外,胃肠外溶液还可包含至少一种防腐剂,所述防腐剂例如选自苯扎氯铵、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸乙酯以及三氯叔丁醇。

[0194] 药用载体例如选自与组合物的活性成分兼容(且在一些实施方案中,能够稳定活性成分)且对所要治疗的受试者无害的载体。例如,增溶剂,诸如环糊精(其可与本申请公开的至少一种化合物和/或至少一种药用盐形成特定的更易溶解的复合物),可用作用于递送活性成分的药物赋形剂。其它载体的实例包括胶体二氧化硅、硬脂酸镁、纤维素、月桂基硫酸钠和色素诸如D&C Yellow#10。合适的药用载体在本领域的标准参考文本Remington's Pharmaceutical Sciences,A.0sol中有述。

[0195] 通过体内测定还可考查本申请公开的至少一种选自式(I)、(II)或(III)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐在治疗癌症中的效力。例如,可对患有癌症的动物(例如,小鼠模型)给药本申请公开的至少一种化合物和/或至少一种其药用盐并且可得到其治疗效果。一项或多项上述测试中的阳性结果足以增加科学的知识宝库,并由此足以说明所测试化合物和/或盐的实际效用。基于所述结果,还可确定针对动物(诸如人类)的适当剂量范围和给药途径。

[0196] 对于经吸入给药,本申请公开的至少一种选自式(I)、(II)或(III)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐可方便地以气溶胶喷雾剂呈现形式从压力包装或雾化器中进行递送。本申请公开的至少一种选自式(I)、(II)或(III)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐还可以粉剂形式进行递送,可将其进行配制,然后借助吹入式粉末吸入装置(insufflation powder inhaler device)可吸入粉剂组合物。一种用于吸入的示例性递送系统可为计量剂量吸入(metered dose inhalation) (MDI) 气溶胶,可将其配制成本申请公开的至少一种选自式(I)、(II)或(III)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐在至少

一种合适的抛射剂(例如选自氟碳化合物和烃)中的混悬液或溶剂。

[0197] 对于眼部给药,眼用制剂可与适当重量百分比的本申请公开的至少一种选自式(I)、(II)或(III)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐在适当的眼用媒介物中的溶液或混悬液进行配制,由此使得本申请公开的至少一种选自式(I)、(II)或(III)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐与眼表面保持接触足够的时间段,使化合物渗入眼睛的角膜和内部区域。

[0198] 用于给药本申请公开的至少一种选自式(I)、(II)或(III)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐的有用药物剂型包括,但不限于,硬和软明胶胶囊、片剂、胃肠外注射剂和口服混悬剂。

[0199] 给药剂量将取决于多种因素,诸如接受者的年龄、健康状况和体重,疾病的程度,同步治疗的类型,(如果有)治疗的频率和期望效果的性质。通常,活性成分的日剂量可例如从每天0.1至2000mg变化。例如,每天一次或多次10-500mg可有效地获得期望的效果。

[0200] 在一些实施方案中,许多单位胶囊可通过以下方式来制备:将标准的两件式硬明胶胶囊每个用例如100mg呈粉末形式的本申请公开的至少一种选自式(I)、(II)或(III)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐、150mg乳糖、50mg纤维素和6mg硬脂酸镁进行装填。

[0201] 在一些实施方案中,可制备本申请公开的至少一种选自式(I)、(II)或(III)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐与食用油(诸如大豆油、棉籽油或橄榄油)的混合物,然后借助变容真空泵(positive displacement pump)注射至明胶中,形成含有100mg活性成分的软明胶胶囊。将胶囊洗涤,然后干燥。

[0202] 在一些实施方案中,可通过常规操作制备多种片剂,从而使得所述剂量单位包含例如100mg至少一种选自式(I)、(II)或(III)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐、0.2mg胶体二氧化硅、5mg硬脂酸镁、275mg微晶纤维素、11mg淀粉和98.8mg乳糖。可使用适当的包衣以提高适口性或延迟吸收。

[0203] 在一些实施方案中,适于经注射给药的胃肠外组合物可通过以下方式来制备:将1.5重量%的本申请公开的至少一种化合物和/或至少一种对映异构体、非对映异构体或其药用盐在10体积%的丙二醇中进行搅拌。用注射用水将溶液调至期望体积,然后进行灭菌。

[0204] 在一些实施方案中,可制备用于口服给药的含水混悬液。例如,可使用以下含水混悬液:每5ml含水混悬液包含100mg极细的至少一种选自式(I)、(II)或(III)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐、100mg羧甲基纤维素钠、5mg苯甲酸钠、1.0g山梨醇溶液U.S.P.和0.025ml香草醛。

[0205] 当至少一种选自式(I)、(II)或(III)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐分步给药或与至少一种其它治疗药物组合给药时,通常使用相同的剂型。当以物理组合给予药物时,根据所组合药物的兼容性选择剂型和给药途径。因此,将术语“共同给药”理解为包括同时或先后或者以至少两种活性组分的固定剂量组合的形式给药至少两种药物。

[0206] 本申请公开的至少一种选自式(I)、(II)或(III)化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐可作为唯一活性成分或与至少一种第二活性成分给药,所述第二活性成分例如选自已知在患者中用于治疗癌症的其它活性成分。

[0207] 下文实施例意在完全是示例性的,而不应当被视为以任何方式进行限制。虽然已

尽量确保所用数字/数量(例如,量、温度等)的准确性,但是仍存在一些实验性误差和偏差。除非另有说明,否则温度以摄氏度为单位。试剂购自商业供货商诸如Sigma-Aldrich、Alfa Aesar或TCI,除非另有说明,否则所述试剂未经进一步纯化即使用。

[0208] 除非另有说明,否则下文所述反应在正压力的氮气或氩气下或者用干燥管在无水溶剂中进行;反应烧瓶装配有用于经由注射器引入底物和试剂的橡胶垫片;并且玻璃仪器是经烘箱干燥和/或加热干燥的。

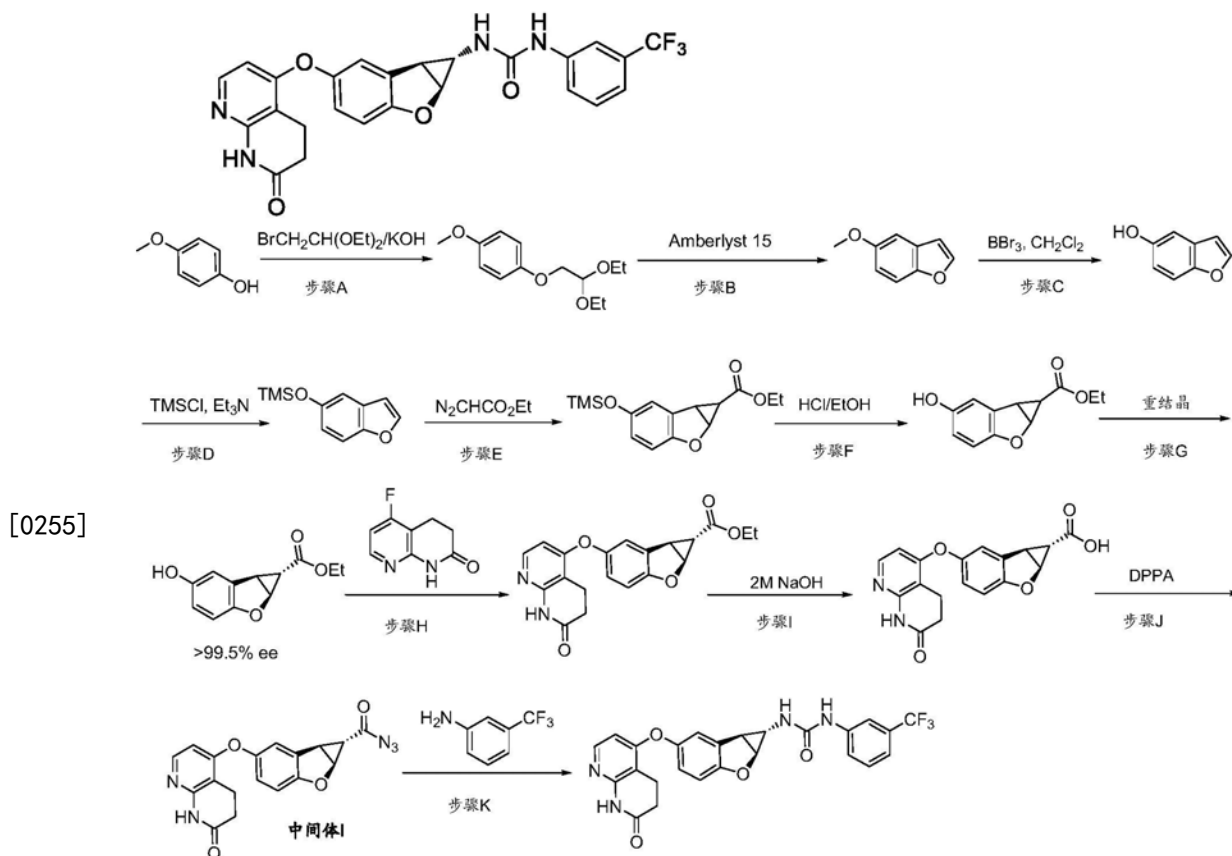
[0209] 除非另有说明,否则柱色谱纯化在具有硅胶柱的Biotage系统(生产商:Dyax Corporation)或在硅胶SepPak管柱(Waters)上进行,或者在使用预装硅胶管柱的Teledyne Isco Combiflash纯化系统上进行。

[0210] 在400MHz操作的Varian仪器上记录¹H NMR谱。使用CDCl₃、CD₂Cl₂、CD₃OD、D₂O、d₆-DMSO、d₆-丙酮或(CD₃)₂CO作为溶剂并且使用四甲基硅烷(0.00ppm)或残余溶剂(CDCl₃: 7.25ppm; CD₃OD: 3.31ppm; D₂O: 4.79ppm; d₆-DMSO: 2.50ppm; d₆-丙酮: 2.05; (CD₃)₂CO: 2.05)作为参照标准获得¹H-NMR谱。当报告峰多重性时,使用下列缩写:s(单峰)、d(双峰)、t(三重峰)、q(四重峰)、qn(五重峰)、sx(六重峰)、m(多重峰)、br(加宽的)、dd(双二重峰)、dt(双三重峰)。给出时,偶合常数以赫兹(Hz)为单位进行报告。除试剂外的所有化合物命名均由ChemDraw version 12.0生成。

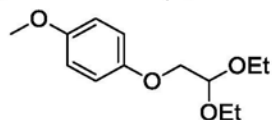
[0211] 在下列实施例中使用以下缩写:

[0212]	AcOH	乙酸
[0213]	Aq	水溶液
[0214]	Brine	饱和氯化钠水溶液
[0215]	Bn	苄基
[0216]	BnBr	苄基溴
[0217]	CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
[0218]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0219]	Dppf	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
[0220]	DBU	1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯
[0221]	DIEA或DIPEA	N,N-二异丙基乙基胺
[0222]	DMAP	4-N,N-二甲基氨基吡啶
[0223]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0224]	DMSO	二甲基亚砷
[0225]	EtOAc	乙酸乙酯
[0226]	EtOH	乙醇
[0227]	Et ₂ O或醚	乙醚
[0228]	g	克
[0229]	h或hr	小时
[0230]	HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
[0231]	HCl	盐酸
[0232]	HPLC	高效液相色谱
[0233]	IPA	2-丙醇

[0234]	i-PrOH	异丙醇
[0235]	Mg	毫克
[0236]	mL	毫升
[0237]	Mmol	毫摩尔
[0238]	MeCN	乙腈
[0239]	MeOH	甲醇
[0240]	Min	分钟
[0241]	ms或MS	质谱
[0242]	Na ₂ SO ₄	硫酸钠
[0243]	PE	石油醚
[0244]	PPA	聚磷酸
[0245]	Rt	保留时间
[0246]	Rt或rt	室温
[0247]	TBAF	四丁基氟化铵
[0248]	TBSCl	叔丁基二甲基氯硅烷
[0249]	TFA	三氟乙酸
[0250]	THF	四氢呋喃
[0251]	TLC	薄层色谱
[0252]	μL	微升
[0253]	<u>实施例1:化合物1.1-1.87的合成</u>	
[0254]	化合物1.1:1-((1S,1aS,6bS)-5-((7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-4-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲	

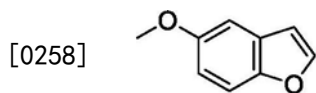


步骤 A: 1-(2,2-二乙氧基乙氧基)-4-甲氧基苯



[0256] 在室温向4-甲氧基苯酚(500g, 4mol)在DMSO(500mL)中的经搅拌溶液中加入KOH(400g, 7.1mol, 1.78当量)。搅拌20min后,将所得混合物加热至120℃。在该温度2小时内滴加2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(850g, 4.3mol)并再搅拌2小时。将混合物用水(1000mL)和PE(1000mL)处理,经硅藻土垫过滤。液相用PE(500mL×2)萃取。合并的有机物用NaOH水溶液(2N, 300mL×2)、盐水(500mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到标题化合物(850g, 88%),其为其暗黄色油状物,直接用于下一步骤中。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 6.98-6.78(m, 4H), 4.76(t, J=5.2Hz, 1H), 3.88(d, J=5.2Hz, 2H), 3.71-3.68(m, 3H), 3.69-3.61(m, 2H), 3.60-3.50(m, 2H), 1.17-1.10(m, 6H) ppm。

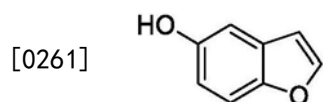
[0257] 步骤B: 5-甲氧基苯并呋喃



[0259] 将步骤A的产物(420g, 1.87mmol)与Amberlyst 15(42g)在甲苯(2L)中的混合物回流搅拌6小时,同时共沸除去反应中生成的EtOH(保持溶剂多于1.5L)。所得反应混合物过滤并用过量甲苯洗涤树脂。合并的滤液减压浓缩至干。粗产物在100℃经实验室油泵减压蒸馏得到(105g, 74℃级分)。固体用稀释并用NaOH(3M, 200mL×2)、盐水(500mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到标题化合物(85g, 33%),其为其白色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.59(d, J=2.0Hz, 1H), 7.39(d, J=9.0Hz, 1H), 7.05(d, J=2.4Hz, 1H), 6.90(dd, J

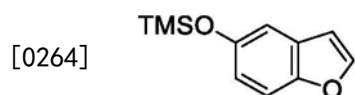
=9.0, 2.4Hz, 1H), 6.73-6.68 (m, 1H), 3.84 (s, 3H) ppm。

[0260] 步骤C: 苯并呋喃-5-醇



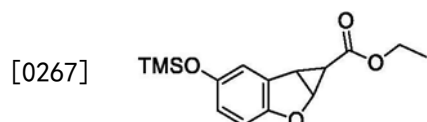
[0262] 在-20℃在N₂下向步骤B的产物(50g, 0.34mol)在CH₂Cl₂(1200mL)中的溶液中滴加BBr₃(32.5mL, 0.34mol)。加入后, 将混合物温热至20℃并搅拌2小时。反应混合物冷却至0℃并历时15min在-20℃使用套管小心地加至NH₃/MeOH溶液(3mol/L, 500mL)中。浓缩混合物并向残余物中加入EA(500mL)。固体经硅胶垫滤出并减压浓缩滤液, 得到粗产物(粗品, 48g), 其为油状物, 直接用于下一步骤中。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.14 (s, 1H), 7.86 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.94 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.79 (dd, J=2.0, 0.9Hz, 1H), 6.74 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H) ppm。MS: M/e 135 (M+1)⁺。

[0263] 步骤D: (苯并呋喃-5-基氧基) 三甲基甲硅烷



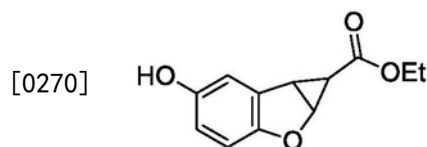
[0265] 在0℃向步骤C的产物(350g, 2.6mol)和Et₃N(400g, 3.9mol)在DCM(2000mL)中的经搅拌溶液中加入TMSCl(290g, 2.6mol)在DCM(300mL)中的溶液。将混合物在环境温度搅拌3小时。大量白色固体析出并用硅胶垫将其过滤且用PE洗涤滤饼。浓缩合并的滤液并将所得油状物在高真空下蒸馏得到产物(290g, 产率: 历经2步62%), 其为无色油状物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.69 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.84 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.61 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.56 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 0.00 (s, 9H) ppm。

[0266] 步骤E: 5-((三甲基甲硅烷基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-甲酸乙酯



[0268] 三氟甲磺酸亚铜(I)(与甲苯的2:1络合物, 600mg, 0.5%)和(S,S)-2,2'-异亚丙基-双(4-苯基-2-噁唑啉)(760mg, 1%)在二氯甲烷(10mL)中在环境温度在N₂气氛下搅拌1小时。加入步骤D的产物(47.2g, 0.23mol), 接着使用注射泵历时12小时慢慢加重氮乙酸乙酯(78g, 0.69mol)在DCM(400mL)中的溶液。将EDTA二钠的溶液(0.05mol/L, 100mL×2)加至反应混合物中并在室温搅拌1小时。浓缩有机相并减压蒸馏(实验室油泵)残余物。在125~140℃收集标题化合物的级分(43.5g, 65%, 浅黄色油状物)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ6.79 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.59 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.42 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 4.95 (dd, J=5.4, 1.0Hz, 1H), 3.08 (dd, J=5.4, 3.2Hz, 1H), 1.02 (dd, J=3.1, 1.2Hz, 1H), 0.00 (s, 9H) ppm。

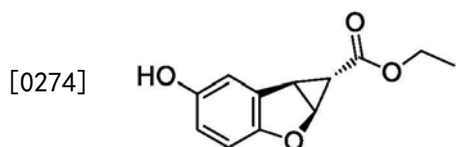
[0269] 步骤F: 5-羟基-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-甲酸乙酯



[0271] 在环境温度向步骤E的产物(35g, 0.12mol)在MeOH(100mL)中的溶液中加入HCl/EtOH的溶液(1M, 0.1mL)并搅拌1小时。浓缩混合物并将所得油状物用100mL PE/EA(3:1)稀释且再浓缩, 得到标题化合物(26.3g, 产率:>99%, ee%:85%), 其为浅黄色固体。

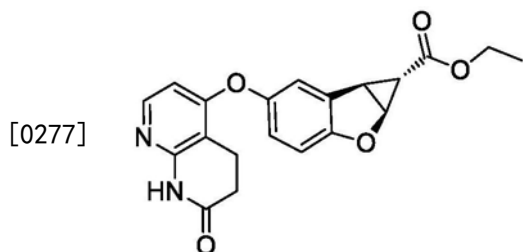
[0272] $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CDCl_3) δ 7.01 (s, 1H), 6.89 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.63 (dd, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 5.02 (dd, $J=5.6, 1.2\text{Hz}$, 1H), 4.15 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.19 (dd, $J=5.4, 3.0\text{Hz}$, 1H), 1.26 (dd, $J=3.0, 1.2\text{Hz}$, 1H), 1.26-1.23 (m, 3H) ppm。

[0273] 步骤G: (1S, 1aS, 6bR) -5-羟基-1a, 6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-甲酸乙酯



[0275] 步骤F的产物苯酚(46.0g, 纯度:100%; ee:85.1%) 在正己烷/乙酸乙酯(12/1, 共1400mL)中的溶液回流搅拌。所有固体溶解且获得均质溶液后, 溶液再回流搅拌0.5h。然后溶液冷却至室温, 历时2h时间苯酚化合物以针状形式晶体结晶出来。过滤混合物并收集晶体(26.5g, ee:98.0%)。使26g 98.0% ee化合物经受第二轮重结晶(正己烷/乙酸乙酯11/1, 共1000mL), 得到18.3g晶体(标题化合物) 过滤并干燥后具有99.9% ee。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 6.89 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.55 (dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 5.12 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.09 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.27 (dd, $J=5.6, 2.8\text{Hz}$, 1H), 1.25-1.15 (m, 4H)。MS: M/e 221 ($M+1$)⁺。

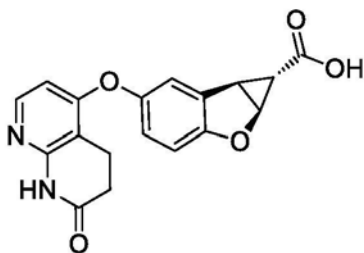
[0276] 步骤H: (1S, 1aS, 6bR) -5-((7-氧代-5, 6, 7, 8-四氢-1, 8-二氮杂萘-4-基) 氧基) -1a, 6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-甲酸乙酯



[0278] 向步骤G的产物(66.3g, 0.3mol)和5-氟-3, 4-二氢-1, 8-二氮杂萘-2(1H)-酮(50g, 0.3mol)在DMF(850mL)中的混合物中加入叔丁醇钾(35.4g, 0.32mol)并将混合物在120℃在氮气下搅拌2小时。反应混合物冷却至室温并经硅藻土垫过滤且将滤液除去一半溶剂。将残余物滴加至经搅拌的2L水中。固体从溶液中析出。将固体过滤, 用水洗涤并风干。呈灰色固体的干燥标题化合物(108.2g, 98%) 直接用于下一步骤中。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.43 (s, 1H), 7.92 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.94 (dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.21 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 5.26 (dd, $J=5.4, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.08 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.34 (dd, $J=5.4, 3.2\text{Hz}$, 1H), 2.89 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 2.51 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 1.34 (dd, $J=3.2, 1.0\text{Hz}$, 1H), 1.18 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H) ppm。MS: M/e 367 ($M+1$)⁺。

[0279] 步骤I: (1S, 1aS, 6bR) -5-((7-氧代-5, 6, 7, 8-四氢-1, 8-二氮杂萘-4-基) 氧基) -1a, 6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-甲酸

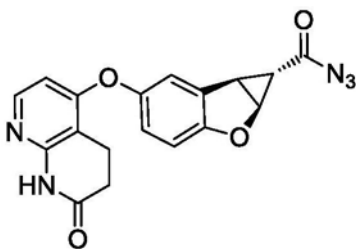
[0280]



[0281] 在室温将氢氧化钠水溶液(450mL, 2M, 0.9mol)加至步骤H的产物(216.4g, 0.59mol)在乙醇(1L)中的经搅拌溶液中。将混合物在室温搅拌2小时并在60℃搅拌2小时。减压除去溶剂并将残余物溶于水(1.2L)中。将溶液用HCl(1mol/L)中和至pH=7, 白色固体从溶液中析出。经由过滤收集白色固体并风干, 得到标题化合物(164g, 82%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.59 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 7.92 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.29 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.93 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 6.21 (d, J=5.8Hz, 1H), 5.21 (dd, J=5.4, 1.0Hz, 1H), 3.27-3.25 (m, 1H), 2.89 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.51 (d, J=8.8Hz, 2H), 1.19 (dd, J=3.0, 1.0Hz, 1H) ppm。MS: M/e 339 (M+1)⁺。

[0282] 步骤J: (1S, 1aS, 6bR) -5-((7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-4-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-羰酰叠氮(中间体I)

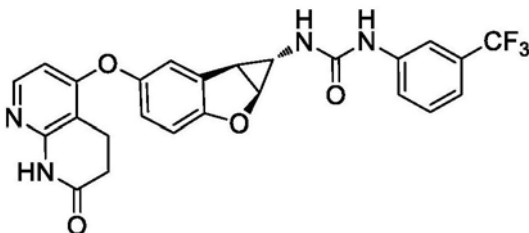
[0283]



[0284] 向步骤I的产物(6.0g, 17.7mmol)在DMF(40mL)中的0℃溶液中先后加入Et₃N(4.5g, 45mmol)和DPPA(5.9g, 21.5mmol)。将所得混合物温热至环境温度并搅拌5小时。加入150mL H₂O并将混合物用EA(100mL×3)萃取。合并的萃取物用盐水(100mL×3)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩直至剩余约30mL EA。加入150mL PE并将混合物搅拌30分钟。将白色固体过滤并用PE/EA(5:1, 100mL)洗涤, 高真空干燥, 得到标题化合物(6.17g, 产率: 95%), 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.80 (s, 1H), 8.02 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.15 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.00-6.85 (m, 2H), 6.26 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.22 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.43 (dd, J=5.2, 2.8Hz, 1H), 3.07 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.71 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.36 (d, J=2.0Hz, 1H)。MS: M/e 364 (M+1)⁺。

[0285] 步骤K: 1-((1S, 1aS, 6bS) -5-((7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-4-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲(化合物1.1)

[0286]

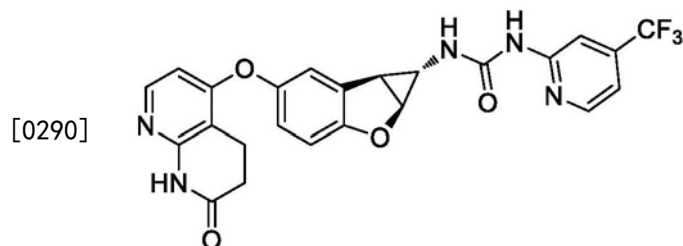


[0287] 将步骤J的化合物(1g, 2.75mmol)和3-(三氟甲基)苯胺(500mg, 3.11mmol)在15mL

无水1,4-二噁烷中的混合物回流搅拌2小时。减压浓缩反应混合物并将所得残余物通过硅胶色谱纯化得到粗化合物。固体在己烷/EA (1:1, 50mL) 溶液中析出并过滤, 得到标题化合物 (1.00g, 产率: 73%), 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.95 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.52 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.42 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.94-6.82 (m, 2H), 6.40 (d, J=6.4Hz, 1H), 4.90 (d, J=6.0Hz, 1H), 3.09 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.96 (dd, J=6.0, 2.0Hz, 1H), 2.68 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.26 (d, J=2.0Hz, 1H)。MS: M/e 497 (M+1)⁺。

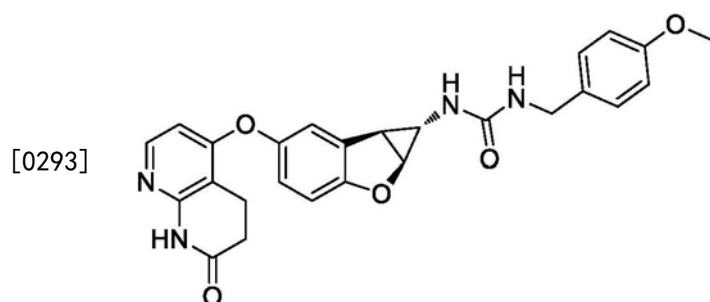
[0288] 根据针对化合物1.1所述的操作在本领域技术人员能认识到的适当条件下制备化合物1.2至1.69。

[0289] 化合物1.2



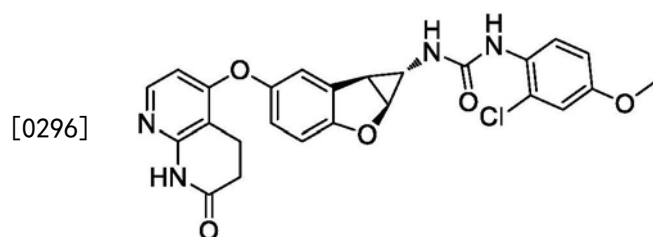
[0291] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.34 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.92 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.19 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.14 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.89-6.80 (m, 2H), 6.44 (d, J=6.4Hz, 1H), 4.92 (d, J=5.6Hz, 1H), 3.05 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.96 (dd, J=5.6, 2.0Hz, 1H), 2.65 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.27 (d, J=2.0Hz, 1H)。MS: M/e 498 (M+1)⁺。

[0292] 化合物1.3



[0294] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.55 (s, 1H), 7.96 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.24-7.14 (m, 3H), 6.94-6.81 (m, 4H), 6.55-6.35 (m, 2H), 6.26 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.89 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.93 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.86 (dd, J=5.6, 1.6Hz, 1H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.18 (s, 1H)。MS: M/e 473 (M+1)⁺。

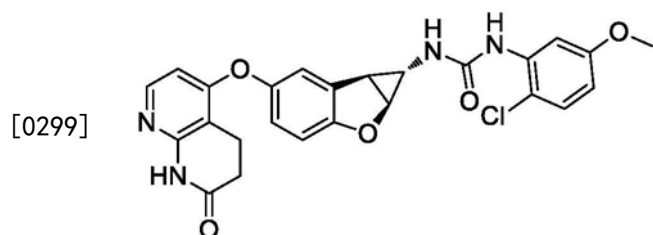
[0295] 化合物1.4



[0297] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.48 (s, 1H), 7.96 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 7.02 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.93-6.85 (m, 3H), 6.25

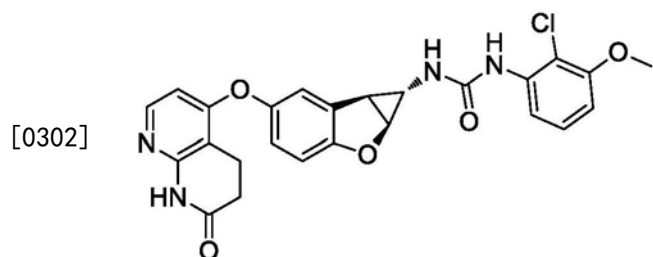
(d, J=6.4Hz, 1H), 4.97 (d, J=5.6Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.98-2.90 (m, 3H), 2.56-2.50 (m, 2H), 2.27-2.25 (m, 1H)。MS: M/e 493 (M+1)⁺

[0298] 化合物1.5



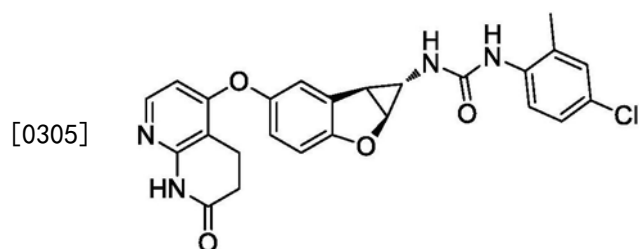
[0300] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.47 (s, 1H), 8.08-7.92 (m, 2H), 7.87 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.94-6.91 (m, 2H), 6.57 (dd, J=8.8, 3.2Hz, 1H), 6.25 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.99 (d, J=5.6Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.00-2.88 (m, 3H), 2.63-2.50 (m, 2H), 2.29-2.26 (m, 1H)。MS: M/e 493 (M+1)⁺。

[0301] 化合物1.6



[0303] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.07-7.90 (m, 2H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.26-7.17 (m, 2H), 6.94-6.91 (m, 2H), 6.79-6.74 (m, 1H), 6.25 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.98 (d, J=5.6Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.99-2.91 (m, 3H), 2.57-2.52 (m, 2H), 2.29-2.27 (m, 1H)。MS: M/e 493 (M+1)⁺。

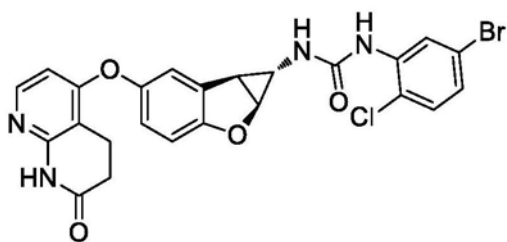
[0304] 化合物1.7



[0306] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.47 (s, 1H), 7.96 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.83 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 6.93-6.90 (m, 2H), 6.25 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.98 (d, J=5.6Hz, 1H), 2.98-2.90 (m, 3H), 2.56-2.51 (m, 2H), 2.28-2.26 (m, 1H), 2.18 (s, 3H)。MS: M/e 477 (M+1)⁺。

[0307] 化合物1.8

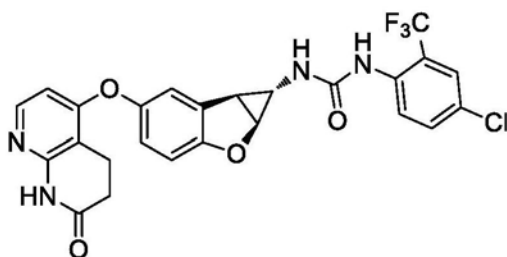
[0308]



[0309] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.43 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.39 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.17 (dd, $J=8.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.93-6.91 (m, 2H), 6.25 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 5.00 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.02-2.86 (m, 3H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.29-2.26 (m, 1H). MS: M/e 543 ($M+1$) $^+$

[0310] 化合物1.9

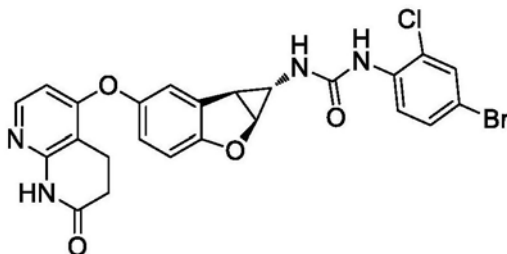
[0311]



[0312] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.04-8.00 (m, 1H), 7.97-7.84 (m, 2H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 2H), 6.24 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.99 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.04-2.84 (m, 3H), 2.59-2.51 (m, 2H), 2.30-2.27 (m, 1H). MS: M/e 531 ($M+1$) $^+$

[0313] 化合物1.10

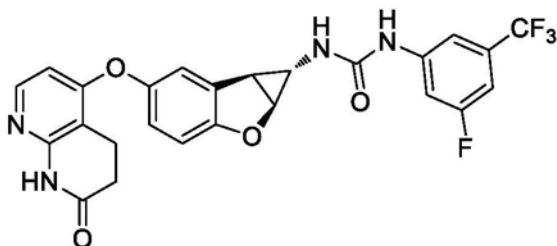
[0314]



[0315] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.15-8.10 (m, 2H), 7.96 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 2H), 6.25 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.99 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.03-2.87 (m, 3H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.29-2.26 (m, 1H). MS: M/e 543 ($M+1$) $^+$.

[0316] 化合物1.11

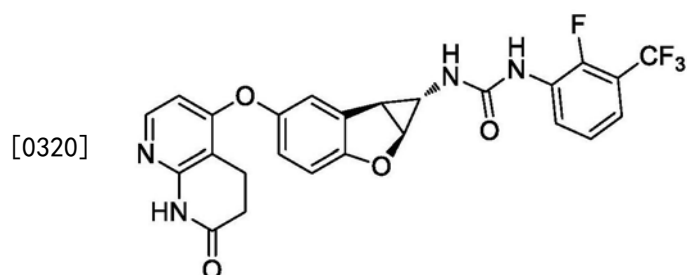
[0317]



[0318] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.49 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.96 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H),

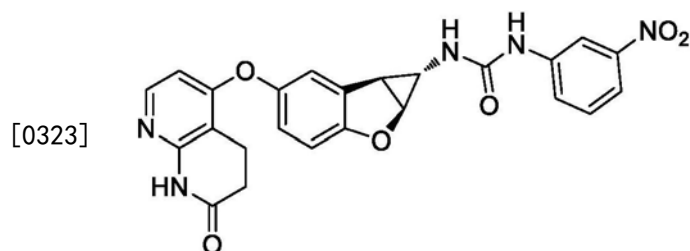
7.69 (s, 1H), 7.60 (d, J=11.4Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.17 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.99-6.88 (m, 3H), 6.26 (d, J=5.6Hz, 1H), 5.00 (d, J=5.6Hz, 1H), 3.03-2.89 (m, 3H), 2.54 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.27 (s, 1H) ppm. MS: M/e 515 (M+1)⁺.

[0319] 化合物1.12



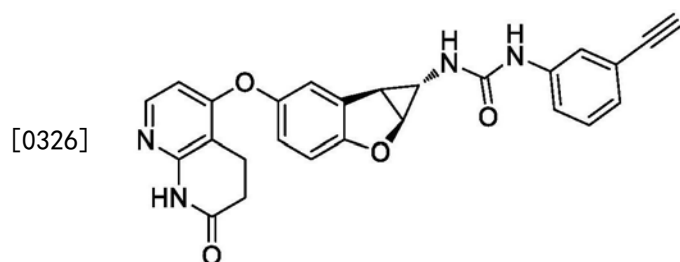
[0321] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.49 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.46-8.32 (m, 1H), 7.96 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.08 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.98-6.88 (m, 2H), 6.26 (d, J=5.6Hz, 1H), 5.00 (d, J=5.6Hz, 1H), 3.02-2.89 (m, 3H), 2.55 (d, J=7.6Hz, 2H), 2.28 (s, 1H) ppm. MS: M/e 515 (M+1)⁺.

[0322] 化合物1.13



[0324] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.51 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.53 (t, J=2.0Hz, 1H), 7.97 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.78 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.71 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.52 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.24 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.97-6.86 (m, 3H), 6.26 (d, J=5.6Hz, 1H), 5.00 (d, J=5.6Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.6, 1.6Hz, 1H), 2.94 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.55 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.29 (s, 1H) ppm. MS: M/e 474 (M+1)⁺.

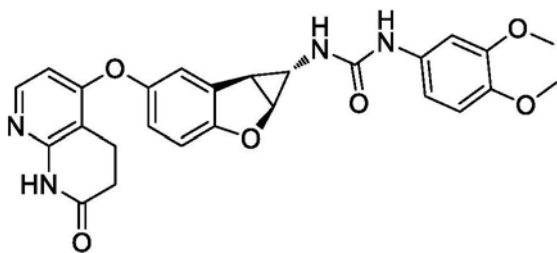
[0325] 化合物1.14



[0327] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.96 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.30-7.18 (m, 2H), 7.03 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.26 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.98 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.00-2.87 (m, 3H), 2.54 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.26 (s, 1H) ppm. MS: M/e 453 (M+1)⁺.

[0328] 化合物1.15

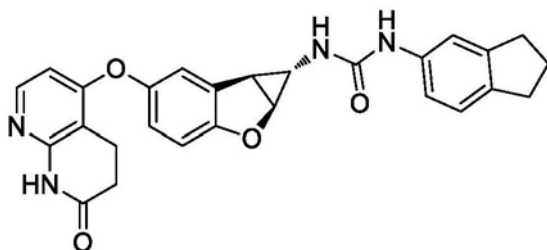
[0329]



[0330] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.52 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.96 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 6.92 (s, 2H), 6.82 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.26 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.96 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.00-2.88 (m, 3H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.24 (s, 1H)。
MS: M/e 489 ($M+1$) $^+$

[0331] 化合物1.16

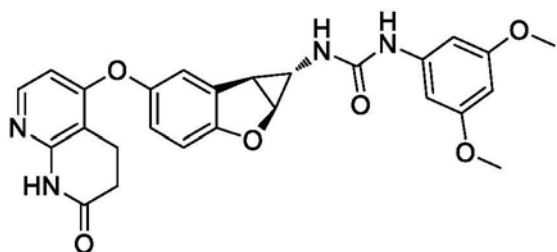
[0332]



[0333] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.56 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.97 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14-7.02 (m, 2H), 6.97-6.85 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.27 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.96 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.00-2.90 (m, 3H), 2.84-2.71 (m, 4H), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.24 (s, 1H), 2.06-1.89 (m, 2H)。
MS: M/e 469 ($M+1$) $^+$

[0334] 化合物1.17

[0335]

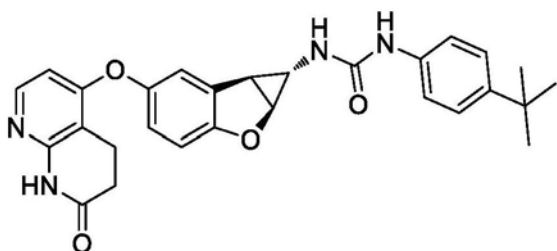


[0336] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.53 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.96 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.96-6.87 (m, 2H), 6.65 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.26 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 6.09 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.97 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.68 (s, 6H), 3.01-2.88 (m, 3H), 2.55 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.24 (s, 1H)。

[0337] MS: M/e 489 ($M+1$) $^+$ 。

[0338] 化合物1.18

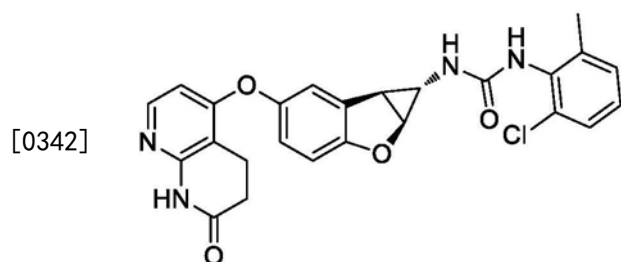
[0339]



[0340] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.56 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.97 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H),

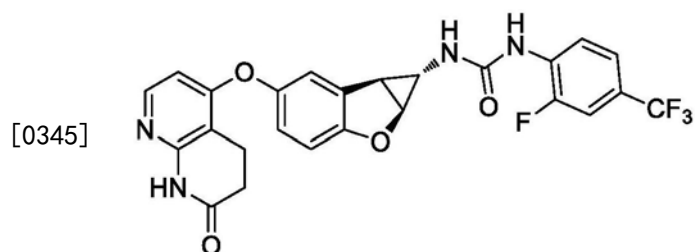
7.36-7.28 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 3H), 6.96-6.86 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.27 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.96 (d, J=5.6Hz, 1H), 2.98-2.90 (m, 3H), 2.55 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.25 (s, 1H), 1.24 (s, 9H)。MS:M/e 485 (M+1)⁺。

[0341] 化合物1.19



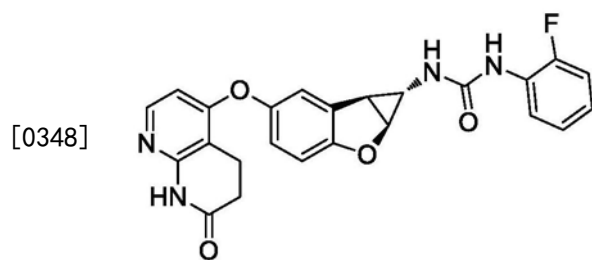
[0343] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.48 (s, 1H), 7.95 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.31 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.23-7.12 (m, 3H), 6.95-6.87 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.24 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.95 (d, J=5.6Hz, 1H), 2.97-2.87 (m, 3H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.26 (s, 1H), 2.21 (s, 3H)。MS:M/e 477 (M+1)⁺。

[0344] 化合物1.20



[0346] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.54 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.39 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.97 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.66 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.97-6.89 (m, 2H), 6.27 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.01 (d, J=5.6Hz, 1H), 2.99 (d, J=5.6Hz, 1H), 2.94 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.55 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.29 (s, 1H)。MS:M/e 515 (M+1)⁺。

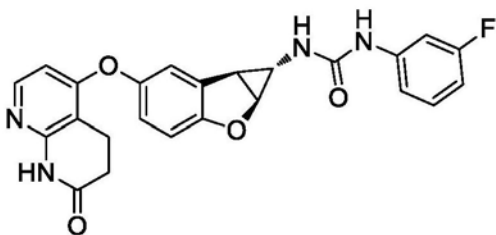
[0347] 化合物1.21



[0349] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.12-8.06 (m, 1H), 7.96 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.25-7.06 (m, 3H), 6.99-6.91 (m, 4H), 6.25 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.98 (d, J=6.0Hz, 1H), 2.99-2.88 (m, 3H), 2.54 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.28-2.25 (m, 1H)。MS:M/e 447 (M+1)⁺。

[0350] 化合物1.22

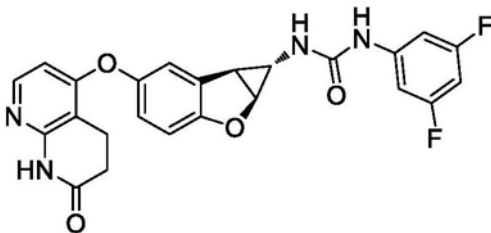
[0351]



[0352] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.96 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.95-6.90 (m, 2H), 6.76-6.69 (m, 2H), 6.26 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.98 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 2.97-2.90 (m, 3H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.27-2.24 (m, 1H). MS: M/e 447 ($M+1$) $^+$.

[0353] 化合物1.23

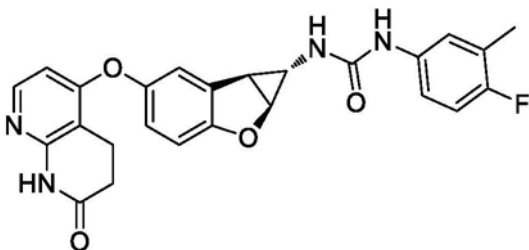
[0354]



[0355] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.96 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.93-6.91 (m, 2H), 6.86-6.82 (m, 1H), 6.77-6.70 (m, 1H), 6.25 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.98 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 2.98-2.90 (m, 3H), 2.57-2.52 (m, 2H), 2.27-2.24 (m, 1H). MS: M/e 465 ($M+1$) $^+$.

[0356] 化合物1.24

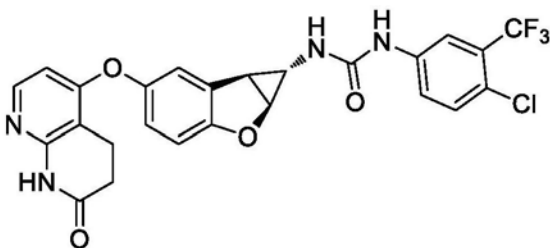
[0357]



[0358] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.96 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.31 (dd, $J=7.2, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 6.99 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.25 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.96 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 2.98-2.88 (m, 3H), 2.54 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 2.24 (s, 1H), 2.18 (s, 3H) ppm. MS: M/e 461 ($M+1$) $^+$.

[0359] 化合物1.25

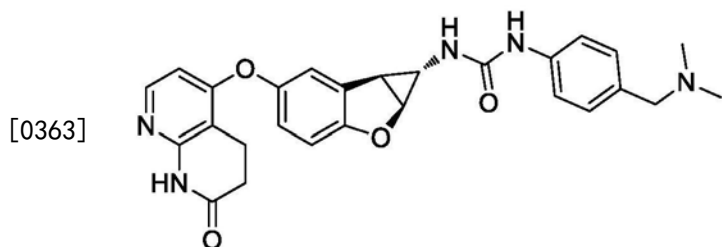
[0360]



[0361] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.09 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.63 (dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=$

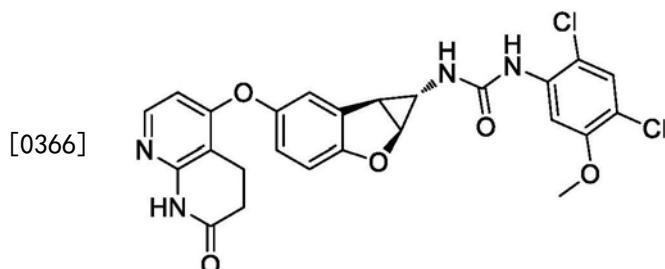
2.0Hz, 1H), 6.94-6.85 (m, 3H), 6.25 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.99 (d, J=5.6Hz, 1H), 3.02-2.88 (m, 3H), 2.55 (d, J=7.8Hz, 2H), 2.27 (s, 1H) ppm。MS: M/e 531 (M+1)⁺。

[0362] 化合物1.26



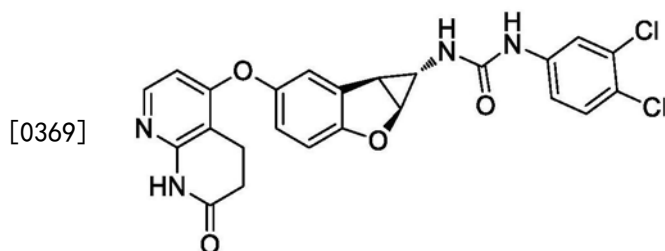
[0364] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.96 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.00-6.79 (m, 3H), 6.26 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.97 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.17 (d, J=5.2Hz, 2H), 3.00-2.85 (m, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.54 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.27 (s, 1H) ppm。MS: M/e 486 (M+1)⁺。

[0365] 化合物1.27



[0367] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.47 (s, 1H), 8.12 (d, J=2.4Hz, 2H), 7.96 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.61-7.45 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.93 (d, J=1.6Hz, 2H), 6.24 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.00 (d, J=5.6Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.98 (dd, J=5.6, 2.4Hz, 1H), 2.93 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.53 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.28 (s, 1H) ppm。MS: M/e 527 (M+1)⁺。

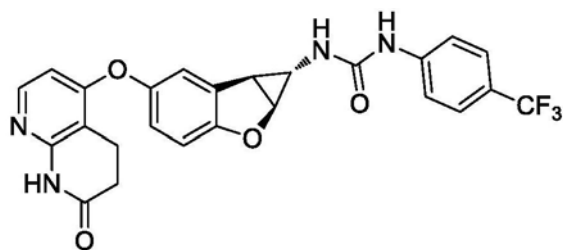
[0368] 化合物1.28



[0370] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.49 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.96 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.86 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.22 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.95-6.89 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.27 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.98 (d, J=5.6Hz, 1H), 3.00-2.89 (m, 3H), 2.54 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.26 (s, 1H) ppm。MS: M/e 497 (M+1)⁺。

[0371] 化合物1.29

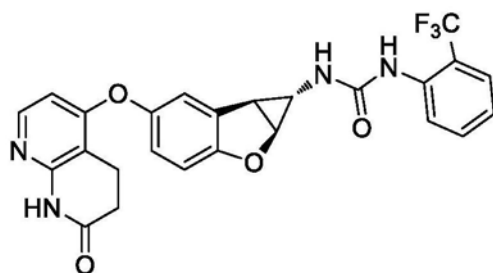
[0372]



[0373] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.96 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.55 (m, 4H), 7.23 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 6.95-6.89 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.25 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.99 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.00-2.89 (m, 3H), 2.54 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.28 (s, 1H) ppm. MS: M/e 497 ($M+1$) $^+$.

[0374] 化合物1.30

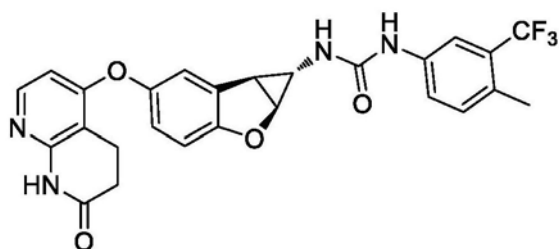
[0375]



[0376] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.49 (s, 1H), 7.96 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.67-7.55 (m, 2H), 7.39 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.17 (m, 2H), 6.97-6.88 (m, 2H), 6.26 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.98 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 3.00-2.89 (m, 3H), 2.55 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.29 (s, 1H) ppm. MS: M/e 497 ($M+1$) $^+$.

[0377] 化合物1.31

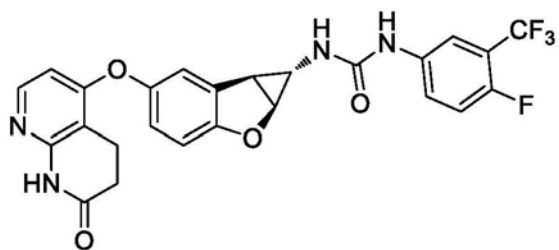
[0378]



[0379] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.52 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.97 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.28 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 6.97-6.87 (m, 2H), 6.73 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.27 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.98 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 2.99-2.90 (m, 3H), 2.55 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.34 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 3H), 2.26 (s, 1H) ppm. MS: M/e 511 ($M+1$) $^+$.

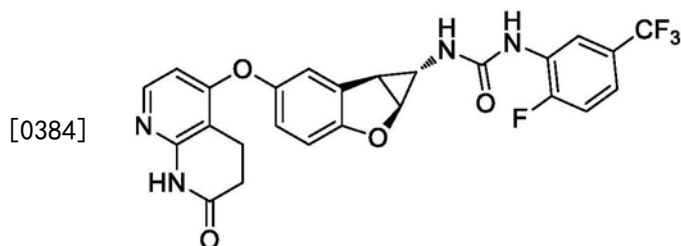
[0380] 化合物1.32

[0381]



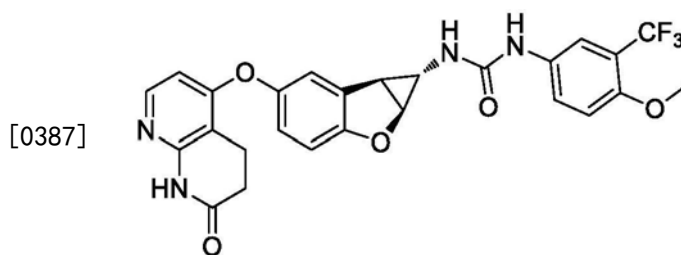
[0382] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.02-7.94 (m, 2H), 7.67-7.57 (m, 1H), 7.39 (t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.26 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.98 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.00-2.89 (m, 3H), 2.55 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.26 (s, 1H) ppm. MS: M/e 515 ($M+1$) $^+$.

[0383] 化合物1.33



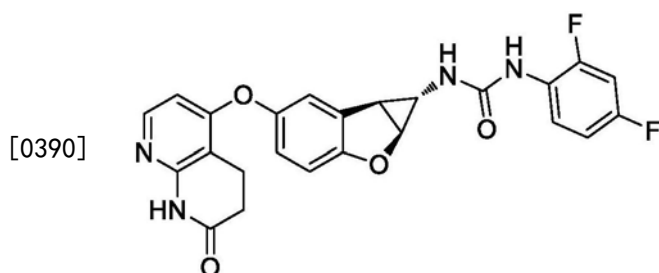
[0385] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.51-7.39 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.97-6.89 (m, 2H), 6.25 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 5.01 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.04-2.89 (m, 3H), 2.55 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.27 (s, 1H) ppm. MS: M/e 515 ($M+1$) $^+$.

[0386] 化合物1.34



[0388] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.56 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.97 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.55 (dd, $J=9.2, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.17 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.28 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.98 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.99-2.90 (m, 3H), 2.55 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.26 (s, 1H). MS: M/e 515 ($M+1$) $^+$.

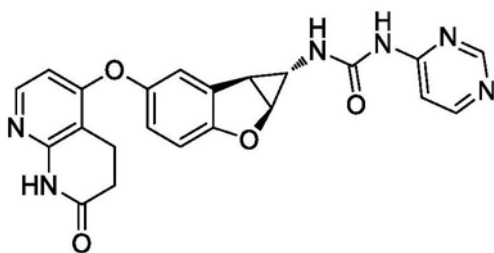
[0389] 化合物1.35



[0391] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.53 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07-7.90 (m, 2H), 7.33-7.16 (m, 2H), 7.01 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.96-6.89 (m, 3H), 6.27 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.98 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 2.97-2.90 (m, 3H), 2.55 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.26 (s, 1H) ppm. MS: M/e 465 ($M+1$) $^+$.

[0392] 化合物1.36

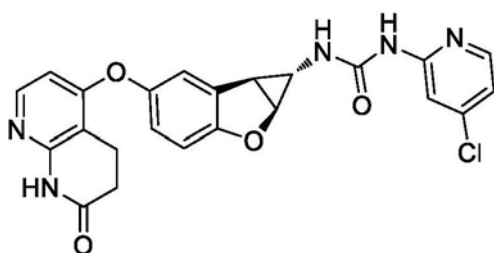
[0393]



[0394] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.47 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.50 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 2H), 6.25 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 5.05 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.04 (dd, $J=5.6, 2.0\text{Hz}$, 1H), 2.93 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.54 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.32 (s, 1H) ppm. MS: M/e 431 ($M+1$) $^+$.

[0395] 化合物1.37

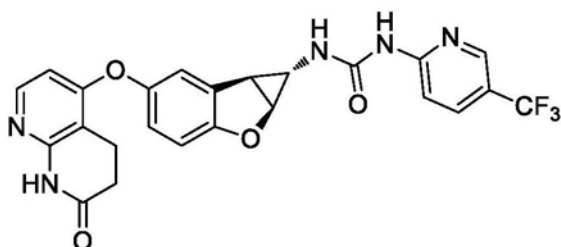
[0396]



[0397] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.52 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.19 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.09 (dd, $J=5.6, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.97-6.87 (m, 2H), 6.27 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 5.04 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.02 (dd, $J=5.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 2.94 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.55 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.30 (s, 1H). MS: M/e 464 ($M+1$) $^+$

[0398] 化合物1.38

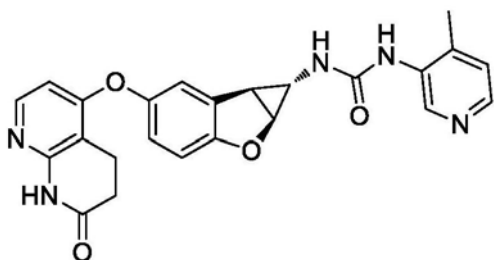
[0399]



[0400] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.47 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.12-8.04 (m, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.73 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.95-6.88 (m, 2H), 6.26 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 5.05 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.94 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.55 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.33 (s, 1H) ppm. MS: M/e 498 ($M+1$) $^+$.

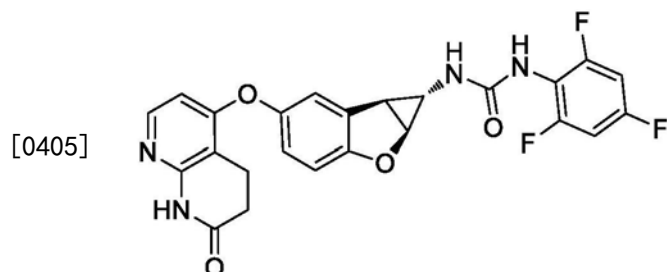
[0401] 化合物1.39

[0402]



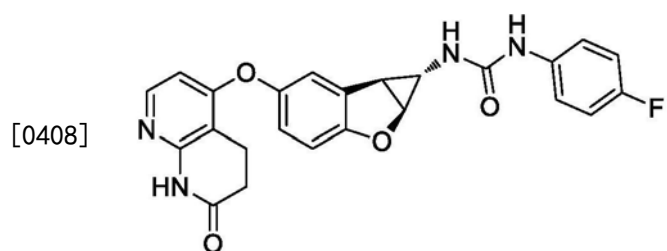
[0403] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.51 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.44 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.00-6.88 (m, 2H), 6.26 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 5.03 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.02 (dd, $J=5.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 2.94 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.55 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.32 (s, 1H) ppm. MS: M/e 444 ($M+1$) $^+$.

[0404] 化合物1.40



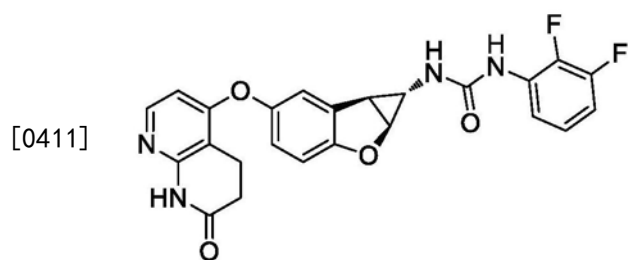
[0406] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.51 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.95 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.20 (m, 3H), 6.94-6.91 (m, 3H), 6.24 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.95 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 2.95-2.90 (m, 3H), 2.54 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.25-2.24 (m, 1H) ppm. MS: M/e 483 ($M+1$) $^+$.

[0407] 化合物1.41



[0409] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.98 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.11-7.02 (m, 2H), 6.97-6.87 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.29 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.97 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.01-2.89 (m, 3H), 2.56 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.25 (s, 1H) ppm. MS: M/e 447 ($M+1$) $^+$.

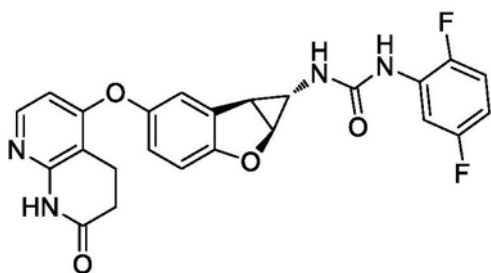
[0410] 化合物1.42



[0412] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95-7.85 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.15-6.90 (m, 5H), 6.25 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.99 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 2.99-2.90 (m, 3H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.28-2.25 (m, 1H). MS: M/e 465 ($M+1$) $^+$.

[0413] 化合物1.43

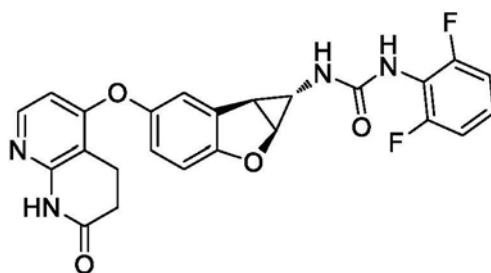
[0414]



[0415] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.52 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.05-7.93 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.09 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.84-6.72 (m, 1H), 6.26 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.99 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.01-2.89 (m, 3H), 2.55 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.27 (s, 1H) ppm. MS: M/e 465 ($M+1$) $^+$.

[0416] 化合物1.44

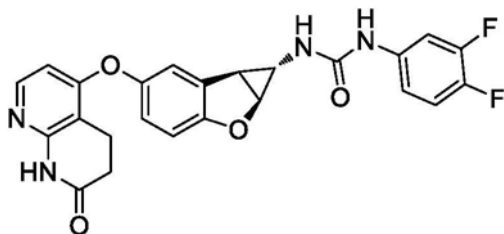
[0417]



[0418] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.53 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.19 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 2H), 6.95-6.87 (m, 3H), 6.26 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.96 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.00-2.88 (m, 3H), 2.54 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.26 (s, 1H) ppm. MS: M/e 465 ($M+1$) $^+$.

[0419] 化合物1.45

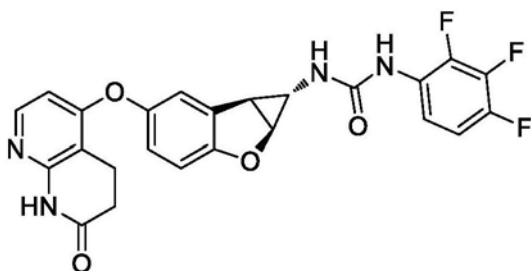
[0420]



[0421] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.96 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.35-7.20 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 1H), 6.95-6.86 (m, 2H), 6.75-6.71 (s, 1H), 6.26 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.97 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 2.97-2.90 (m, 3H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.26-2.24 (m, 1H). MS: M/e 465 ($M+1$) $^+$.

[0422] 化合物1.46

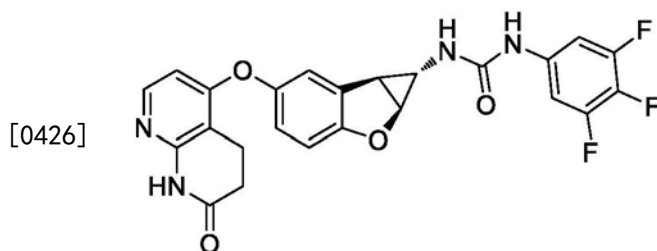
[0423]



[0424] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.95 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H),

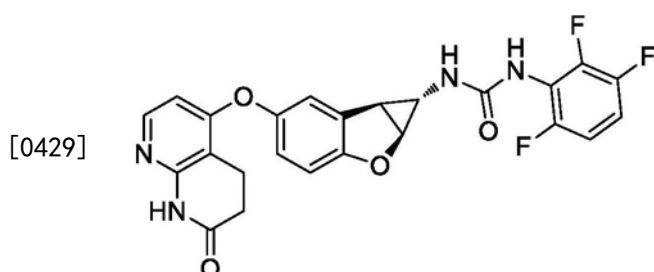
7.85-7.75 (m, 1H) , 7.31-7.15 (m, 2H) , 7.00 (d, J=2.0Hz, 1H) , 6.96-6.86 (m, 2H) , 6.24 (d, J=5.6Hz, 1H) , 4.98 (d, J=5.6Hz, 1H) , 3.00-2.88 (m, 3H) , 2.54 (t, J=7.6Hz, 2H) , 2.26 (s, 1H) ppm。MS:M/e 483 (M+1)⁺。

[0425] 化合物1.47



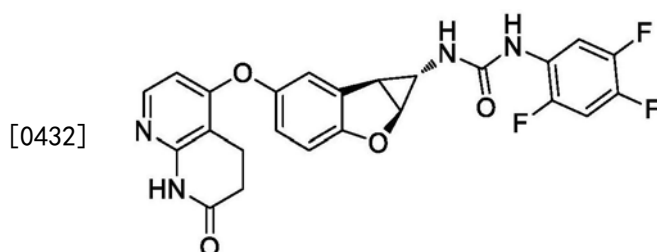
[0427] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.52 (s, 1H) , 8.98 (s, 1H) , 7.96 (d, J=6.0Hz, 1H) , 7.40-7.30 (m, 2H) , 7.23 (s, 1H) , 7.05-6.83 (m, 3H) , 6.26 (d, J=6.0Hz, 1H) , 4.98 (d, J=5.6Hz, 1H) , 3.10-2.84 (m, 3H) , 2.54 (t, J=7.2Hz, 2H) , 2.25 (s, 1H) ppm。MS:M/e 483 (M+1)⁺。

[0428] 化合物1.48



[0430] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.50 (s, 1H) , 8.28 (s, 1H) , 7.95 (d, J=6.0Hz, 1H) , 7.40-7.30 (m, 1H) , 7.21 (s, 1H) , 7.19-7.11 (m, 1H) , 6.99 (s, 1H) , 6.97-6.85 (m, 2H) , 6.25 (d, J=6.0Hz, 1H) , 4.97 (d, J=6.0Hz, 1H) , 3.01-2.87 (m, 3H) , 2.55 (t, J=8.0Hz, 2H) , 2.27 (s, 1H) ppm。MS:M/e 483 (M+1)⁺。

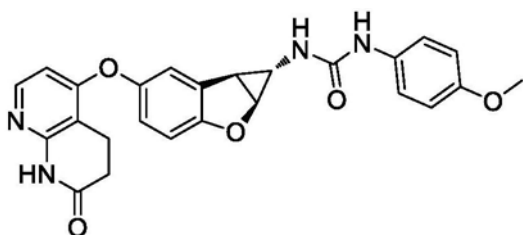
[0431] 化合物1.49



[0433] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.48 (s, 1H) , 8.55 (s, 1H) , 8.24-8.12 (m, 1H) , 7.96 (d, J=5.6Hz, 1H) , 7.64-7.52 (m, 1H) , 7.23 (s, 1H) , 7.02 (s, 1H) , 6.98-6.86 (m, 2H) , 6.24 (d, J=5.6Hz, 1H) , 4.99 (d, J=5.6Hz, 1H) , 3.02-2.86 (m, 3H) , 2.55 (d, J=8.0Hz, 2H) , 2.26 (s, 1H) ppm。MS:M/e 483 (M+1)⁺。

[0434] 化合物1.50

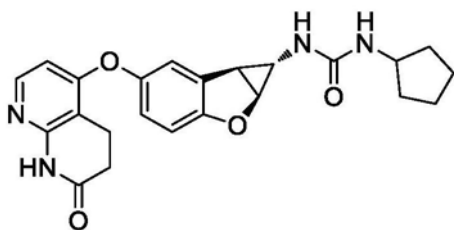
[0435]



[0436] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.96 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.23-7.21 (m, 1H), 6.93-6.90 (m, 2H), 6.84-6.80 (m, 2H), 6.51-6.48 (m, 1H), 6.25 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.95 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.96-2.90 (m, 3H), 2.62-2.51 (m, 2H), 2.25-2.22 (m, 1H). MS: M/e 459 ($M+1$) $^+$

[0437] 化合物1.51

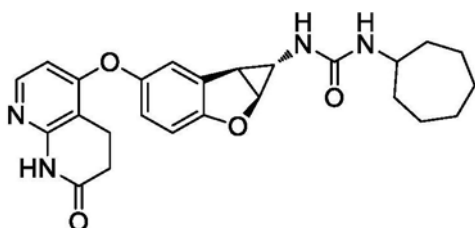
[0438]



[0439] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.55 (s, 1H), 7.96 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.95-6.84 (m, 2H), 6.26 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.87 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.96-3.76 (m, 1H), 2.93 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.82 (dd, $J=5.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 2.54 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.53-1.41 (m, 2H), 1.37-1.22 (m, 2H) ppm. MS: M/e 421 ($M+1$) $^+$.

[0440] 化合物1.52

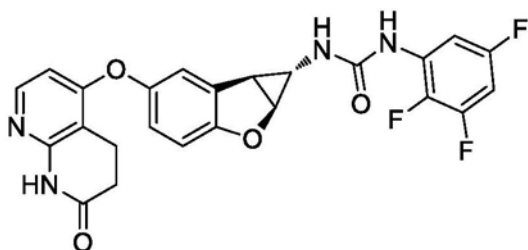
[0441]



[0442] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.51 (s, 1H), 7.95 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.97-6.82 (m, 2H), 6.25 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.86 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.68-3.47 (m, 1H), 2.93 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.82 (dd, $J=5.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 2.55 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.60-1.43 (m, 6H), 1.43-1.30 (m, 4H) ppm. MS: M/e 449 ($M+1$) $^+$.

[0443] 化合物1.53

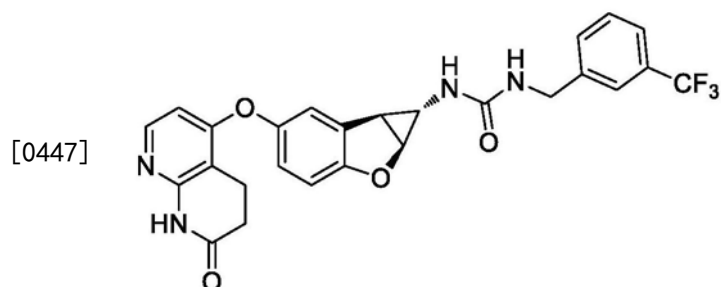
[0444]



[0445] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.96 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H),

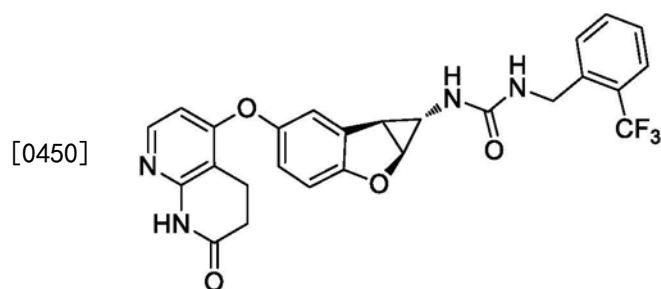
7.91-7.78 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.10-6.99 (m, 1H), 6.98-6.87 (m, 2H), 6.25 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 5.00 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 3.02-2.87 (m, 3H), 2.55 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.28-2.25 (m, 1H) ppm. MS: M/e 483 ($M+1$)⁺.

[0446] 化合物1.54



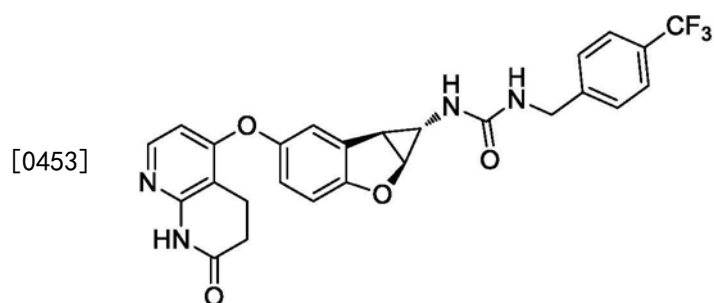
[0448] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.55 (s, 1H), 7.96 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.52 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.84-6.72 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.26 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.90 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.31 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 2.93 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.88 (dd, $J=5.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 2.54 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.21 (s, 1H) ppm. MS: M/e 511 ($M+1$)⁺.

[0449] 化合物1.55



[0451] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.49 (s, 1H), 7.95 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.73-7.61 (m, 2H), 7.53 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.45 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.00-6.82 (m, 2H), 6.73-6.58 (m, 2H), 6.24 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.92 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.42 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.00-2.82 (m, 3H), 2.54 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.28-2.13 (m, 1H) ppm. MS: M/e 511 ($M+1$)⁺.

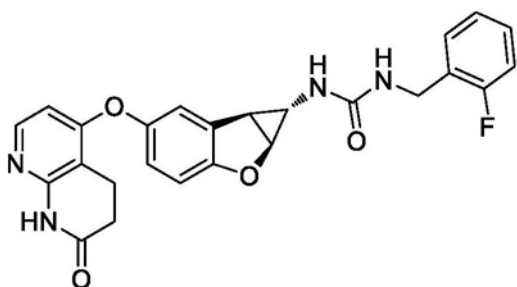
[0452] 化合物1.56



[0454] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 7.92 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.44 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.90-6.82 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.21 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.87 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.27 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 2.89 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.85 (dd, $J=5.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 2.51 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.20-2.13 (m, 1H) ppm. MS: M/e 511 ($M+1$)⁺.

[0455] 化合物1.57

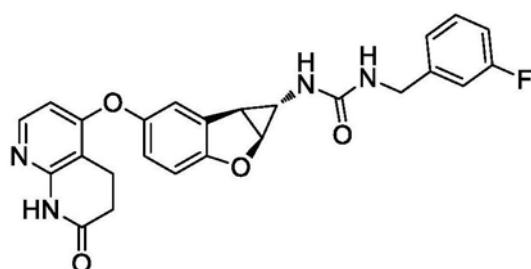
[0456]



[0457] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.45 (s, 1H), 7.92 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.20 (m, 2H), 7.18-7.05 (m, 3H), 6.89-6.82 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.21 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.86 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.23 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 2.89 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.83 (dd, $J=5.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 2.51 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.18-2.13 (m, 1H) ppm. MS: M/e 461 ($M+1$) $^+$.

[0458] 化合物1.58

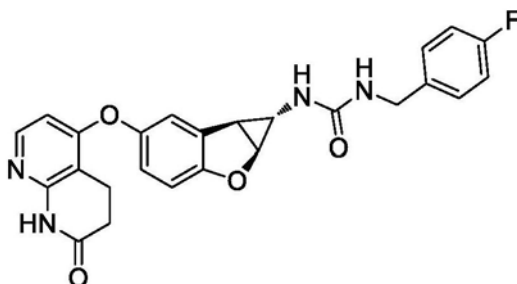
[0459]



[0460] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 7.95 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 7.13-7.00 (m, 3H), 6.90-6.88 (m, 2H), 6.68-6.63 (m, 1H), 6.54-6.50 (m, 1H), 6.24 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.90 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.23 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.95-2.85 (m, 3H), 2.56-2.52 (m, 2H), 2.21-2.19 (m, 1H). MS: M/e 461 ($M+1$) $^+$

[0461] 化合物1.59

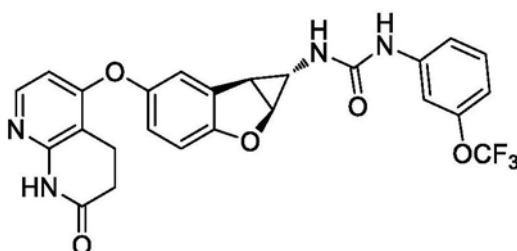
[0462]



[0463] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (s, 1H), 7.95 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 2H), 6.91-6.88 (m, 2H), 6.64-6.56 (m, 1H), 6.49-6.45 (m, 1H), 6.26-6.22 (m, 1H), 4.89 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.19 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 2.96-2.90 (m, 2H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.56-2.52 (m, 2H), 2.20-2.17 (m, 1H). MS: M/e 461 ($M+1$) $^+$

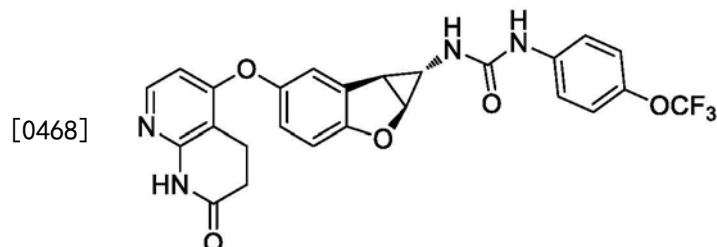
[0464] 化合物1.60

[0465]



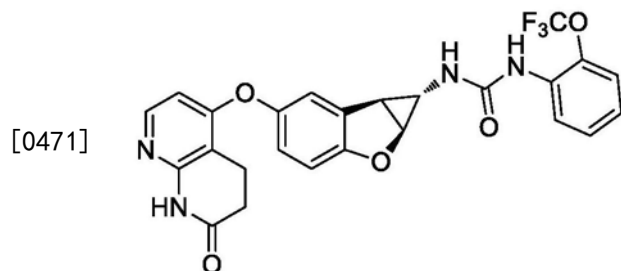
[0466] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.51 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.96 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.35 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.95-6.85 (m, 3H), 6.76 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.26 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.98 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.01-2.88 (m, 3H), 2.54 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.27-2.25 (m, 1H) ppm. MS: M/e 513 ($M+1$) $^+$.

[0467] 化合物1.61



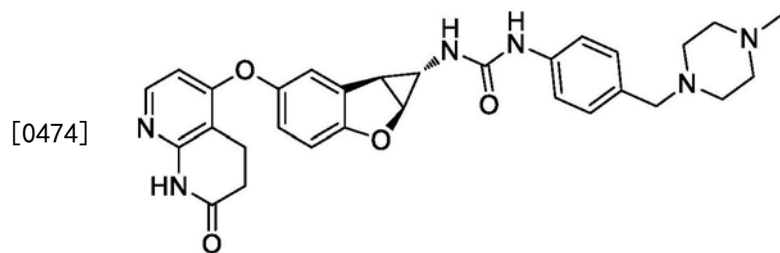
[0469] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.96 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.24-7.22 (m, 3H), 7.00-6.83 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.26 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.97 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.00-2.85 (m, 3H), 2.54 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.27-2.26 (m, 1H) ppm. MS: M/e 513 ($M+1$) $^+$.

[0470] 化合物1.62



[0472] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (s, 1H), 8.26-8.19 (m, 2H), 7.96 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.21 (m, 4H), 7.09-6.99 (m, 1H), 6.97-6.89 (m, 2H), 6.26 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.99 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.02-2.88 (m, 3H), 2.54 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.30-2.25 (m, 1H) ppm. MS: M/e 513 ($M+1$) $^+$.

[0473] 化合物1.63



[0475] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.51 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.93 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.29 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.92-6.81 (m, 2H), 6.23 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.92 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.65-2.85 (m, 11H), 2.80 (s, 3H), 2.51 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.26-2.19 (m, 1H) ppm. MS: M/e 541 ($M+1$) $^+$.

[0476] 化合物1.64



[0479] 化合物1.65



[0482] 化合物1.66



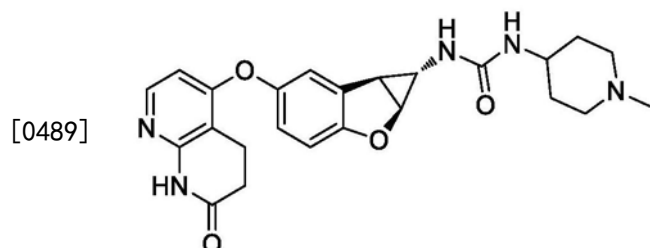
[0485] 化合物1.67



75

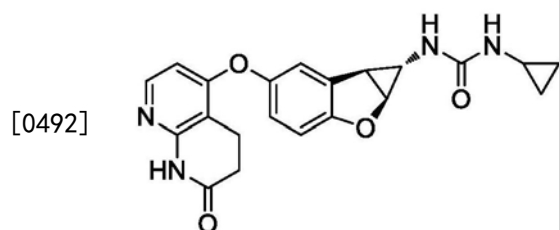
6.96-6.82 (m, 2H) , 6.26 (d, J=6.0Hz, 2H) , 6.04 (s, 1H) , 4.87 (d, J=5.6Hz, 1H) , 3.79 (d, J=11.2Hz, 2H) , 3.57 (s, 1H) , 3.38-3.27 (m, 2H) , 2.94 (t, J=7.6Hz, 2H) , 2.84 (dd, J=5.6, 16.8Hz, 1H) , 2.55 (t, J=7.6Hz, 2H) , 2.24-2.11 (m, 1H) , 1.70 (d, J=12.0Hz, 2H) , 1.42-1.22 (m, 2H) ppm。MS:M/e 437 (M+1)⁺。

[0488] 化合物1.68



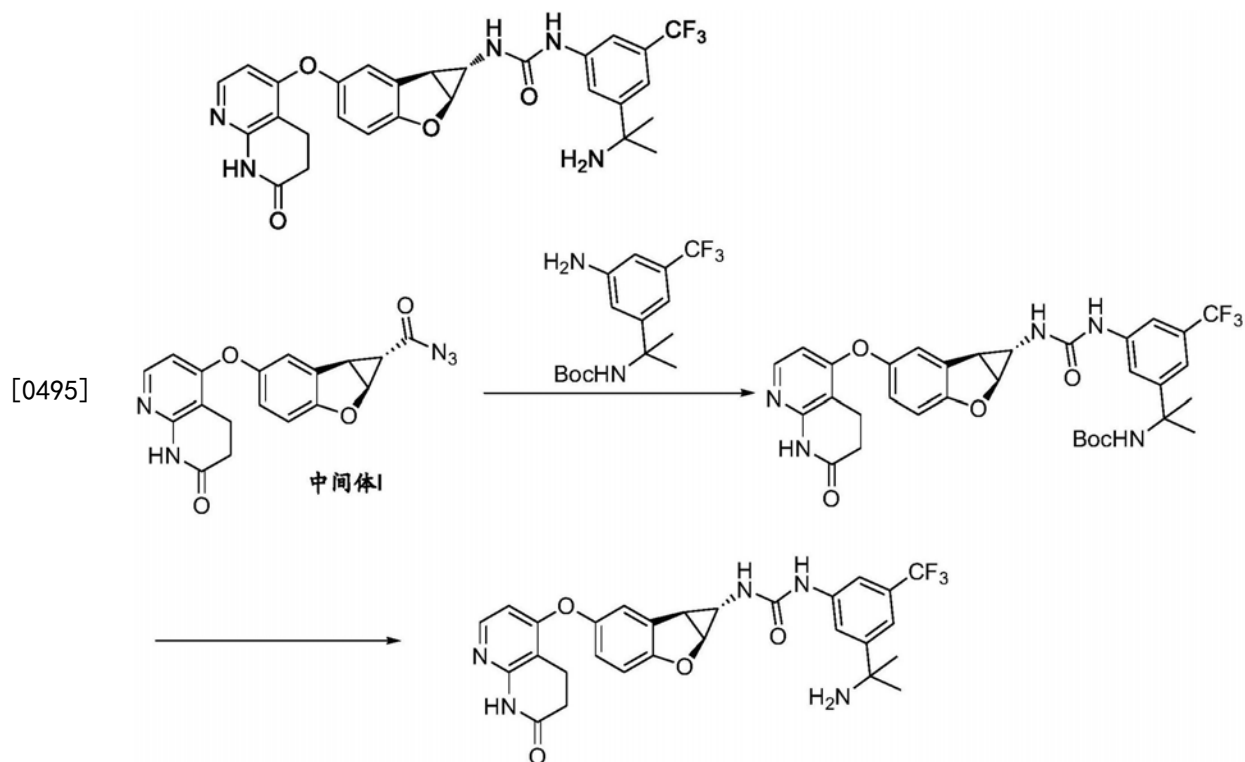
[0490] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.44 (s, 1H) , 7.91 (d, J=5.6Hz, 1H) , 7.14 (s, 1H) , 7.00-6.72 (m, 2H) , 6.20 (d, J=5.6Hz, 2H) , 5.96 (s, 1H) , 4.83 (d, J=5.2Hz, 1H) , 3.42-3.33 (m, 1H) , 2.89 (t, J=7.6Hz, 2H) , 2.84-2.66 (m, 3H) , 2.51 (t, J=7.6Hz, 2H) , 2.22 (s, 3H) , 2.18-2.05 (m, 3H) , 1.81-1.62 (m, 2H) , 1.45-1.24 (m, 2H) ppm。MS:M/e 450 (M+1)⁺。

[0491] 化合物1.69

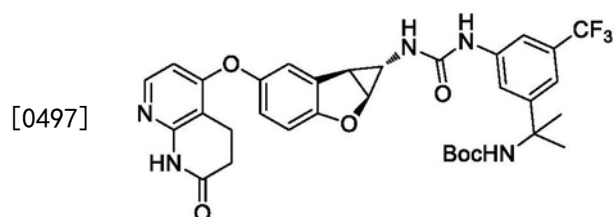


[0493] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.52 (d, J=19.2Hz, 1H) , 7.96 (d, J=6.0Hz, 1H) , 7.19 (s, 1H) , 6.96-6.81 (m, 2H) , 6.32-6.23 (m, 3H) , 4.89 (d, J=5.6Hz, 1H) , 2.93 (t, J=7.6Hz, 2H) , 2.85 (dd, J=5.6, 2.0Hz, 1H) , 2.55 (t, J=7.6Hz, 2H) , 2.45-2.36 (m, 1H) , 2.21-2.10 (m, 1H) , 0.62-0.50 (m, 2H) , 0.40-0.29 (m, 2H) ppm。MS:M/e 393 (M+1)⁺。

[0494] 化合物1.70: 1- (3- (2-氨基丙-2-基) -5- (三氟甲基) 苯基) -3- ((1S, 1aS, 6bS) -5- ((7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-4-基) 氧基) -1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-基) 脲

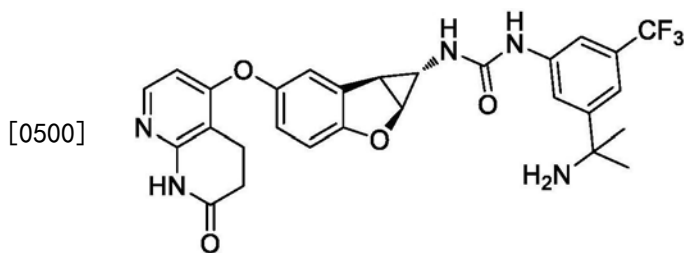


[0496] 步骤A: (2-(3-(3-((1S,1aS,6bS)-5-((7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-4-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-基)脲基)-5-(三氟甲基)苯基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯



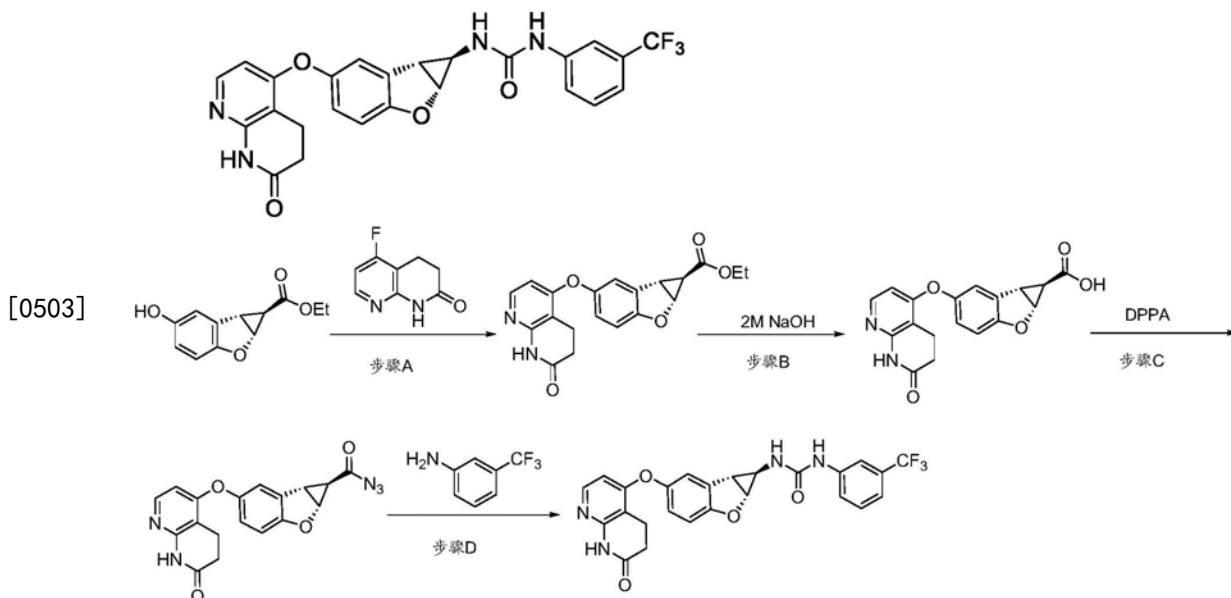
[0498] 将中间体I(叠氮化合物)(50mg,0.14mmol)和(2-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(43.8mg,0.14mmol)在1,4-二噁烷(1mL)中的混合物回流搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩并将残余物通过制备型HPLC纯化得到标题化合物(42.31mg,产率:46.2%),其为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.51(s,1H),8.96(s,1H),7.96(d,J=6.0Hz,1H),7.81(br.s,1H),7.52(s,1H),7.36(br.s,1H),7.23(d,J=1.6Hz,1H),7.16(s,1H),6.97-6.88(m,2H),6.74(s,1H),6.26(d,J=6.0Hz,1H),5.00(d,J=5.6Hz,1H),3.00-2.89(m,3H),2.54(t,J=7.6Hz,2H),2.26(s,1H),1.48(s,6H),1.40-1.21(m,9H).ppm。MS: M/e 654(M+1)⁺。

[0499] 步骤B:1-(3-(2-氨基丙-2-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-((1S,1aS,6bS)-5-((7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-4-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-基)脲(化合物1.70)

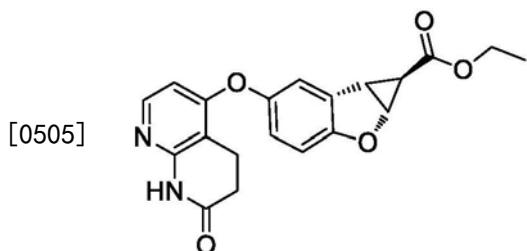


[0501] 在室温步骤A的产物 (20mg, 0.04mmol) 溶于HCl/EA (6M, 2mL) 中。将混合物在室温搅拌2小时。减压除去溶剂并将残余物通过制备型HPLC纯化得到标题化合物 (17.01mg, 产率: 83.3%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (s, 1H), 9.22 (br. s, 1H), 8.48 (s, 3H), 7.96 (d, J = 6.0Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.04 (br. s, 1H), 6.97-6.88 (m, 2H), 6.25 (d, J = 6.0Hz, 1H), 4.99 (d, J = 5.6Hz, 1H), 2.97 (d, J = 5.6Hz, 1H), 2.93 (t, J = 7.6Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.6Hz, 2H), 2.28 (s, 1H), 1.62 (s, 6H) ppm. MS: M/e 554 (M+1)⁺。

[0502] 化合物1.71:1-((1R,1aR,6bR)-5-((7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-4-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲



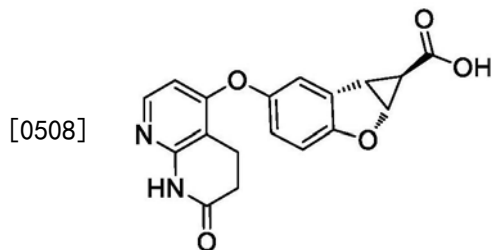
[0504] 步骤A: (1R,1aR,6bS)-5-((7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-4-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-甲酸乙酯



[0506] (1R,1aR,6bS)-5-羟基-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-甲酸乙酯 (2.2g, 0.01mol) (通过手性SFC (柱: Chiralpak AD-H) 从合成化合物1.1的步骤F分离的产物)、5-氟-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (1.67g, 0.01mol) 和 t-BuOK (1.45g, 0.013mol) 在DMF (10mL) 中的混合物在100℃搅拌5小时。将反应混合物冷却至室温并经硅藻土垫过滤。浓缩滤液至原始体积的一半。滴加水 (30mL), 固体从溶液中析出。将固体过滤并风干。得到标题

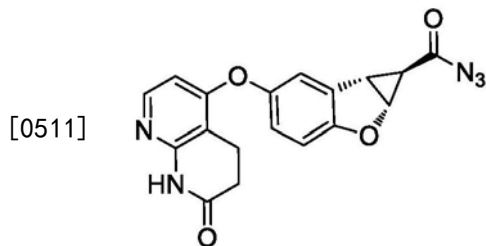
化合物 (3.5g, crude), 为黑色固体。MS: M/e 367 ($M+1$)⁺。

[0507] 步骤B: (1R, 1aR, 6bS) -5-((7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-4-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-甲酸



[0509] 在室温将氢氧化钠水溶液 (10mL, 2mol/L, 20mmol) 加至步骤A (2.8g, 7.7mmol) 的粗产物在甲醇 (20mL) 中的经搅拌溶液中。混合物在60℃搅拌3小时。减压除去溶剂并将残余物溶于水 (20mL) 中, 用二氯甲烷 (2x 20mL) 萃取。收集水层并用HCl (2mol/L) 中和至pH约3, 白色固体从溶液中析出。经由过滤收集白色固体并风干, 得到标题化合物 (2.1g, 历经两步 66%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.60 (brs, 1H), 10.49 (s, 1H), 7.95 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.02-6.95 (m, 2H), 6.24 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 5.27-5.23 (m, 1H), 3.34-3.29 (m, 1H), 2.93 (t, *J*=7.6Hz, 2H), 2.53 (t, *J*=7.6Hz, 2H), 1.24-1.21 (m, 1H) ppm。MS: M/e 339 ($M+1$)⁺。

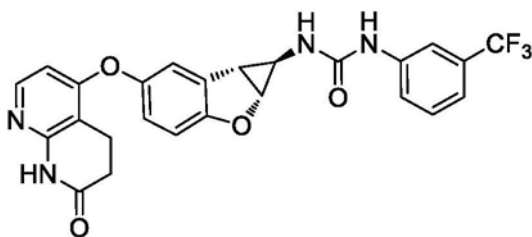
[0510] 步骤C: (1R, 1aR, 6bS) -5-((7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-4-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-羰酰叠氮



[0512] 向步骤B的产物 (0.5g, 1.48mmol) 在DMF (1mL) 中的0℃溶液中先后加入Et₃N (0.3mL) 和DPPA (0.5g, 1.82mmol)。将所得混合物温热至环境温度并搅拌5小时。加入10mL H₂O并将混合物用EA (10mL×3) 萃取。合并的萃取物用盐水 (10mL×3) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩直至剩余约2mL EA。加入10mL PE并将混合物搅拌30分钟。将白色固体过滤并用PE/EA (5:1, 100mL) 洗涤, 高真空干燥, 得到标题化合物 (0.5g, 产率: 93.1%), 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.49 (s, 1H), 7.95 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.10-6.96 (m, 2H), 6.25 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 5.42 (dd, *J*=5.2, 0.8Hz, 1H), 3.56 (dd, *J*=5.2, 3.2Hz, 1H), 2.92 (t, *J*=8.0Hz, 2H), 2.54 (t, *J*=8.0Hz, 2H), 1.51 (dd, *J*=3.2, 0.8Hz, 1H) ppm。MS: M/e 364 ($M+1$)⁺。

[0513] 步骤D: 1-((1R, 1aR, 6bR) -5-((7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-4-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲 (化合物1.71)

[0514]

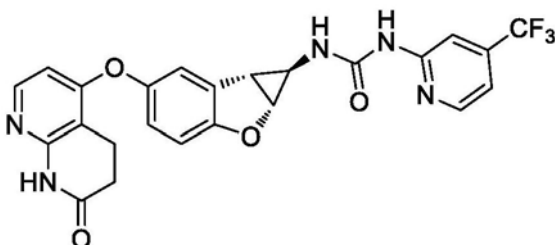


[0515] 步骤C的产物 (40mg, 0.11mmol) 和3-(三氟甲基)苯胺 (18.6mg, 0.12mmol) 在甲苯 (1mL) 中的混合物在100℃搅拌2小时。减压浓缩反应混合物并经所得残余物通过制备型 HPLC 纯化得到标题化合物 (24.7mg, 产率: 45.2%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.05-7.91 (m, 2H), 7.60-7.41 (m, 2H), 7.29-7.20 (m, 2H), 6.99-6.87 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.02-2.88 (m, 3H), 2.54 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.27 (s, 1H) ppm。MS: M/e 497 (M+1)⁺

[0516] 根据针对化合物1.71所述的操作在本领域技术人员能认识到的适当条件下制备化合物1.72。

[0517] 化合物1.72

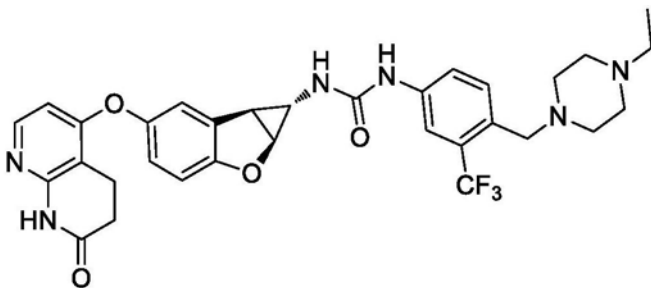
[0518]



[0519] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.49 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.03-7.92 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.31 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.25 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.98-6.88 (m, 2H), 6.25 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.05 (d, J=6.0Hz, 1H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.94 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.55 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.30 (s, 1H) . ppm。MS: M/e 498 (M+1)⁺。

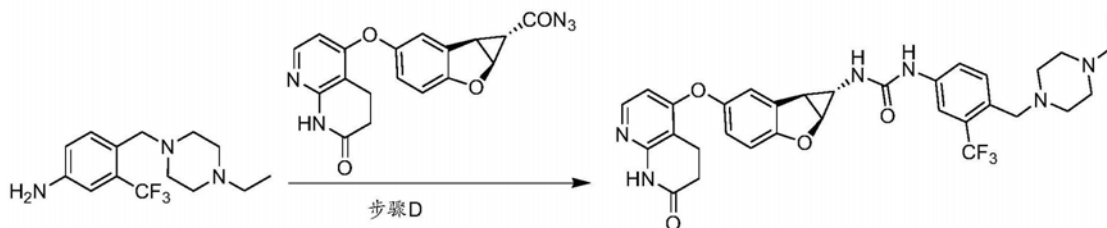
[0520] 化合物1.73: 1-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((1S,1aS,6bS)-5-((7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-4-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-基)脲

[0521]



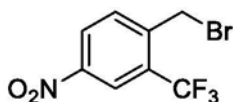


[0522]



[0523] 步骤A: 1-(溴甲基)-4-硝基-2-(三氟甲基)苯

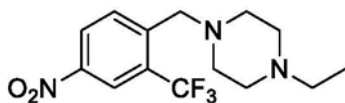
[0524]



[0525] 在室温向1-甲基-4-硝基-2-(三氟甲基)苯(500mg, 2.44mmol)和过氧化苯甲酰(58mg, 0.24mmol)在CCl₄(15mL)中的溶液中加入N-溴代琥珀酰亚胺(434mg, 2.44mmol)。将溶液在80℃搅拌4小时。TLC(PE/EA=5/1)显示反应完成。浓缩所得溶液并将残余物用DCM(20mL×2)萃取且用水(20mL)洗涤。合并的有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗产物(690mg, 产率: 99%), 其为黄色油状物, 直接用于下一步骤中。

[0526] 步骤B: 1-乙基-4-(4-硝基-2-(三氟甲基)苄基)哌嗪

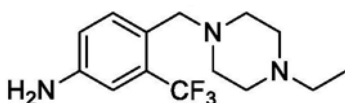
[0527]



[0528] 向步骤A的化合物(690mg, 2.44mmol)在DCM(10mL)中的溶液中先后加入1-乙基哌嗪(279mg, 2.44mmol)和Et₃N(247mg, 2.44mmol)。将溶液在室温搅拌4小时。TLC(PE/EA=5/1)显示反应完成。浓缩所得溶液并将残余物(770mg, 产率: 99%)直接用于下一步骤中。MS: M/e 318 (M+1)⁺。

[0529] 步骤C: 4-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺

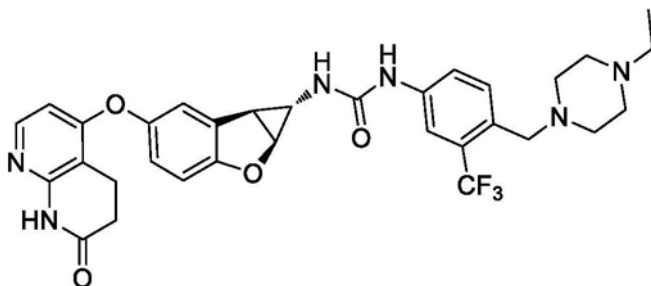
[0530]



[0531] 向步骤B的产物(770mg, 2.43mmol)在甲醇(10mL)中的溶液中加入Pd/C(70mg)。将溶液在室温在氢气(4atm)下搅拌2小时。TLC(DCM/MeOH=20/1)显示反应完成。所得溶液经硅藻土垫过滤, 将滤液浓缩并通过硅胶色谱(硅胶重量: 10g, 洗脱: DCM/MeOH=20/1)纯化, 得到标题化合物(500mg, 产率: 71%), 其为黄色油状物。MS: M/e 288 (M+1)⁺。

[0532] 步骤D: 1-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((1S, 1aS, 6bS)-5-((7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-4-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-基)脲(化合物1.73)

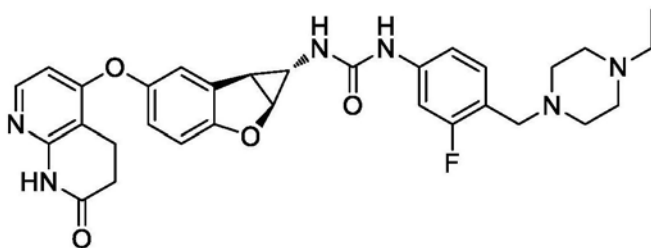
[0533]



[0534] 将步骤C的产物 (49mg, 0.17mmol) 和中间体I (50mg, 0.14mmol) 在1,4-二噁烷 (2mL) 中的混合物在100℃在N₂下搅拌2小时 (通过LCMS监测)。将所得溶液减压浓缩并通过制备型HPLC纯化得到标题化合物 (20mg, 23%), 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.92 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.90 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.59-7.44 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.97-6.82 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.21 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.95 (d, J=5.6Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.99-2.82 (m, 3H), 2.54-2.48 (m, 4H), 2.43-2.20 (m, 9H), 0.94 (t, J=7.2Hz, 3H) ppm。MS: M/e 623 (M+1)⁺。

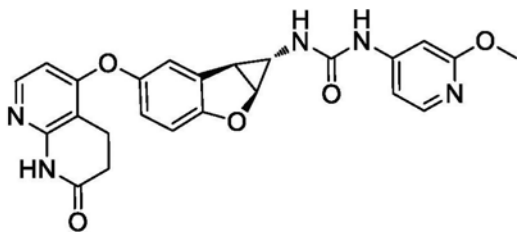
[0535] 根据针对化合物1.73所述的操作在本领域技术人员能认识到的适当条件下制备化合物1.74。

[0536]

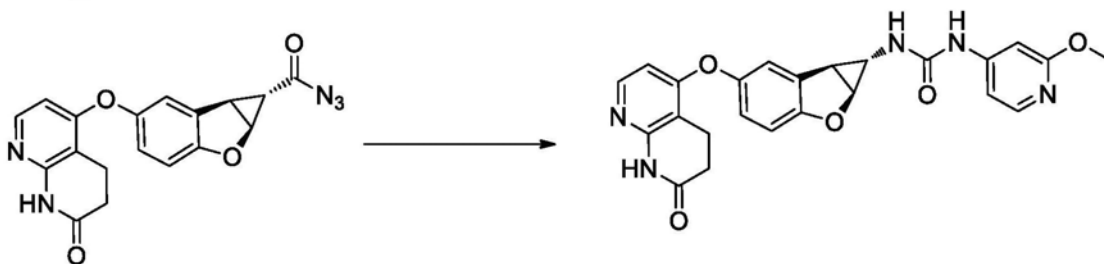


[0537] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.96 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.42 (dd, J=12.8, 1.6Hz, 1H), 7.27-7.14 (m, 2H), 7.05 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 6.97-6.86 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.25 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.97 (d, J=5.6Hz, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.99-2.88 (m, 3H), 2.56-2.50 (m, 4H), 2.48-2.26 (m, 8H), 2.27-2.21 (m, 1H), 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H) ppm。MS: M/e 573 (M+1)⁺。

[0538] 化合物1.75: 1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-3-((1S,1aS,6bS)-5-((7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-4-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-基)脲



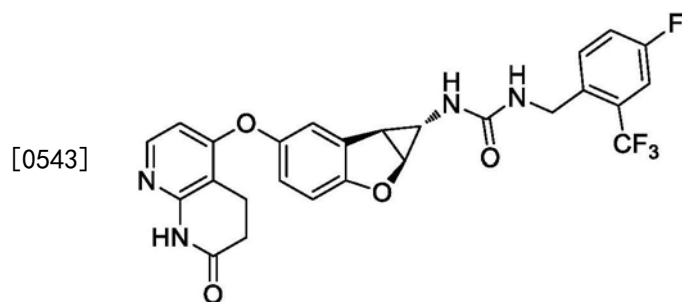
[0539]



[0540] 将中间体I(叠氮化合物)(50mg, 0.14mmol)在甲苯(1mL)中的混合物回流搅拌30min。在回流向经搅拌的混合物中加入2-甲氧基吡啶-4-胺(17mg, 0.14mmol)。将反应混合物再回流搅拌30min。将混合物减压浓缩并将残余物通过制备型HPLC纯化得到标题化合物(25mg, 产率:39.7%), 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.63 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.07 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.99 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.14 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.98-6.90 (m, 2H), 6.29 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.01 (d, J=5.6Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.01 (dd, J=5.6, 2.0Hz, 1H), 2.95 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.56 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.31 (s, 1H) ppm。MS: M/e 460 (M+1)⁺。

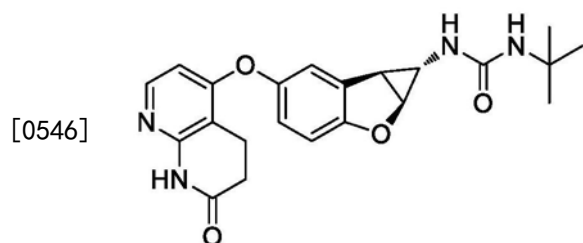
[0541] 根据针对化合物1.1所述的操作在本领域技术人员能认识到的适当条件下制备化合物1.76至1.85。

[0542] 化合物1.76



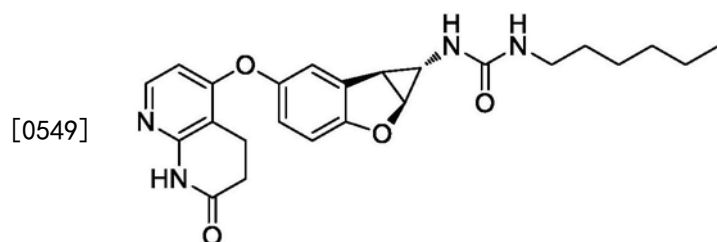
[0544] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.49 (s, 1H), 7.95 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.65-7.48 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 6.95-6.85 (m, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.24 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.91 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.38 (d, J=5.2Hz, 2H), 2.97-2.85 (m, 3H), 2.54 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.24-2.17 (m, 1H) ppm。MS: M/e 529 (M+1)⁺。

[0545] 化合物1.77



[0547] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.51 (s, 1H), 7.95 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.97-6.83 (m, 2H), 6.23 (d, J=5.6Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.84 (d, J=5.6Hz, 1H), 2.93 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.80 (dd, J=5.6, 2.0Hz, 1H), 2.54 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.22 (s, 9H) ppm。MS: M/e 409 (M+1)⁺。

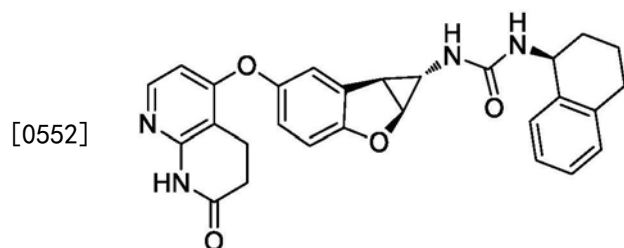
[0548] 化合物1.78



[0550] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.49 (s, 1H), 7.95 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.18 (s, 1H),

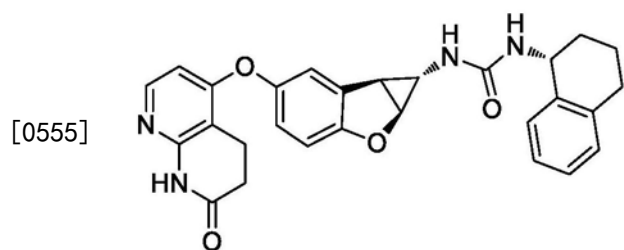
6.92-6.86 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.24 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.87 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 3.02-2.88 (m, 4H), 2.82 (dd, $J=5.6, 2.0\text{Hz}$, 1H), 2.54 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.41-1.31 (m, 2H), 1.31-1.18 (m, 6H), 0.86 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) ppm. MS: M/e 437 ($M+1$)⁺.

[0551] 化合物1.79



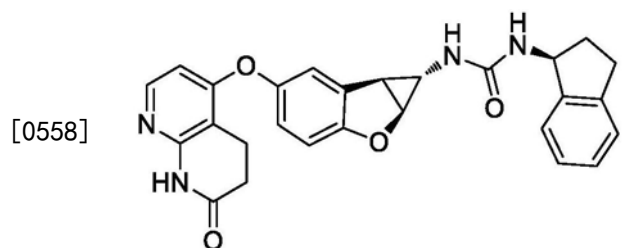
[0553] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.47 (s, 1H), 8.31 (s, 1H, HCOOH), 7.95 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.17-7.10 (m, 2H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.40 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.27-6.22 (m, 2H), 4.91 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.83-4.73 (m, 1H), 2.93 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.88 (dd, $J=5.6, 2.0\text{Hz}$, 1H), 2.80-2.62 (m, 2H), 2.54 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.93-1.62 (m, 4H) ppm. MS: M/e 483 ($M+1$)⁺.

[0554] 化合物1.80



[0556] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.30 (s, 1H, HCOOH), 7.95 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.21 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.94-6.85 (m, 2H), 6.39 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.40 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.92 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.83-4.72 (m, 1H), 2.92 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.87 (dd, $J=5.6, 2.0\text{Hz}$, 1H), 2.81-2.61 (m, 2H), 2.54 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.25-2.20 (m, 1H), 1.92-1.61 (m, 4H) ppm. MS: M/e 483 ($M+1$)⁺.

[0557] 化合物1.81



[0559] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (s, 1H), 7.95 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.13 (m, 5H), 6.97-6.84 (m, 2H), 6.41 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.25 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 5.18-5.05 (m, 1H), 4.92 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 2.97-2.83 (m, 4H), 2.83-2.70 (m, 1H), 2.55 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.44-2.31 (m, 1H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.80-1.66 (m, 1H) ppm. MS: M/e 469 ($M+1$)⁺.

[0560] 化合物1.82



[0563] 化合物1.83



[0566] 化合物1.84

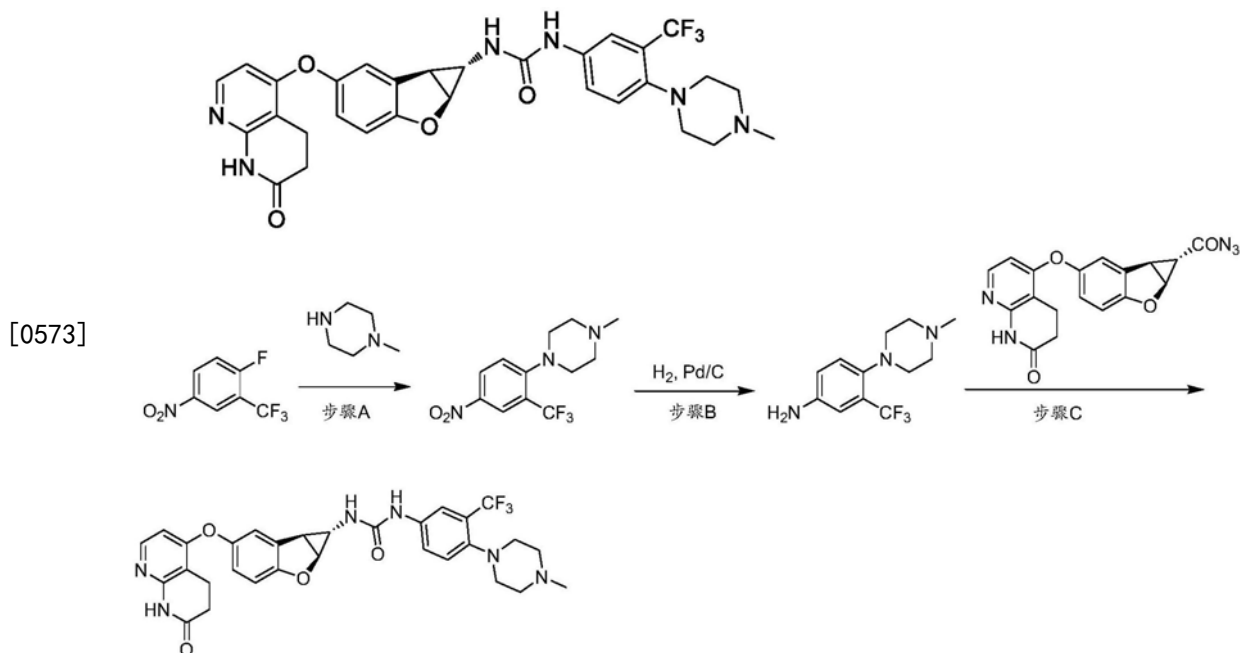


[0569] 化合物1.85

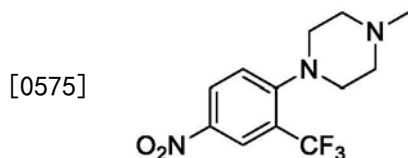


[0571] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 7.95 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.94-6.84 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.24 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.85 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.01-2.88 (m, 4H), 2.82 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 2.54 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.16-2.12 (m, 1H), 1.41-1.31 (m, 2H), 1.30-1.15 (m, 14H), 0.85 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 3H) ppm. MS: M/e 493 ($M+1$) $^+$.

[0572] 化合物1.86: 1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((1S,1aS,6bS)-5-((7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-4-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-基)脲

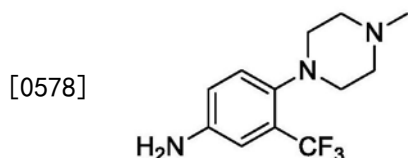


[0574] 步骤A: 1-甲基-4-(4-(4-硝基-2-(三氟甲基)苯基)哌嗪



[0576] 将1-氟-4-硝基-2-(三氟甲基)苯 (500mg, 2.39mmol)、1-甲基哌嗪 (286mg, 2.86mmol) 和 Cs_2CO_3 (1.16g, 3.58mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液在60℃搅拌1小时。浓缩所得溶液, 将残余物用乙酸乙酯 (10mL) 稀释, 过滤溶液除去 Cs_2CO_3 , 浓缩滤液得到粗的标题化合物 (670mg, 产率: 97%), 其为黄色油状物, 直接用于下一步骤中。

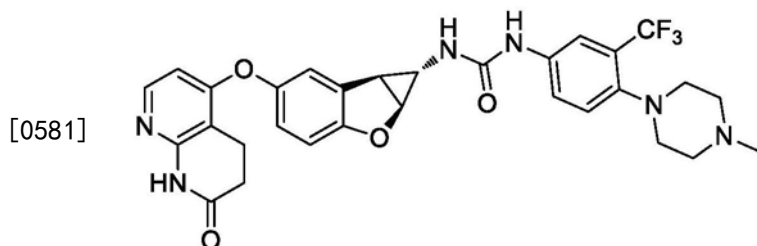
[0577] 步骤B: 4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)苯胺



[0579] 将Pd/C (67mg) 加至步骤A的产物 (670mg, 2.32mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液中。将溶液在4atm H_2 下在室温搅拌过夜。将所得溶液过滤, 浓缩滤液得到粗的标题产物 (600mg, 产率: 100%), 其为黄色固体, 直接用于下一步骤中。MS: M/e 260 ($M+1$) $^+$ 。

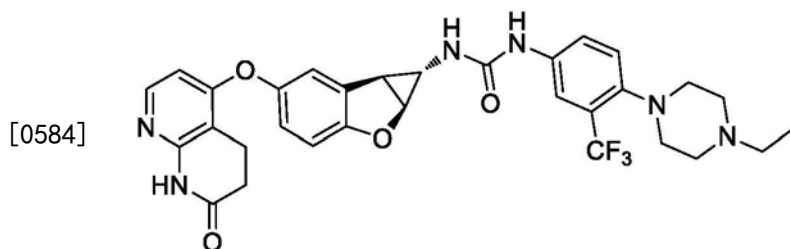
[0580] 步骤C: 1-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((1S,1aS,6bS)-5-((7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-4-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-

基) 脲 (化合物1.86)



[0582] 将中间体I (60mg, 0.16mmol) 和步骤B的产物 (51mg, 0.20mmol) 在二噁烷 (3mL) 中的混合物在100℃在N₂下搅拌2小时。将所得溶液浓缩并通过制备型HPLC纯化得到标题化合物 (26mg, 产率: 30%), 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.49 (s, 1H), 9.67 (s, 1H-CF₃COOH), 9.03 (s, 1H), 7.96 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.62 (d, J=10.8Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.96-6.79 (m, 3H), 6.25 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.98 (d, J=5.6Hz, 1H), 3.49 (d, J=11.6Hz, 2H), 3.17-2.98 (m, 6H), 2.96 (dd, J=5.6, 2.0Hz, 1H), 2.93 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.89 (d, J=4.0Hz, 3H), 2.54 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.30-2.23 (m, 1H) ppm。MS: M/e 595 (M+1)⁺。

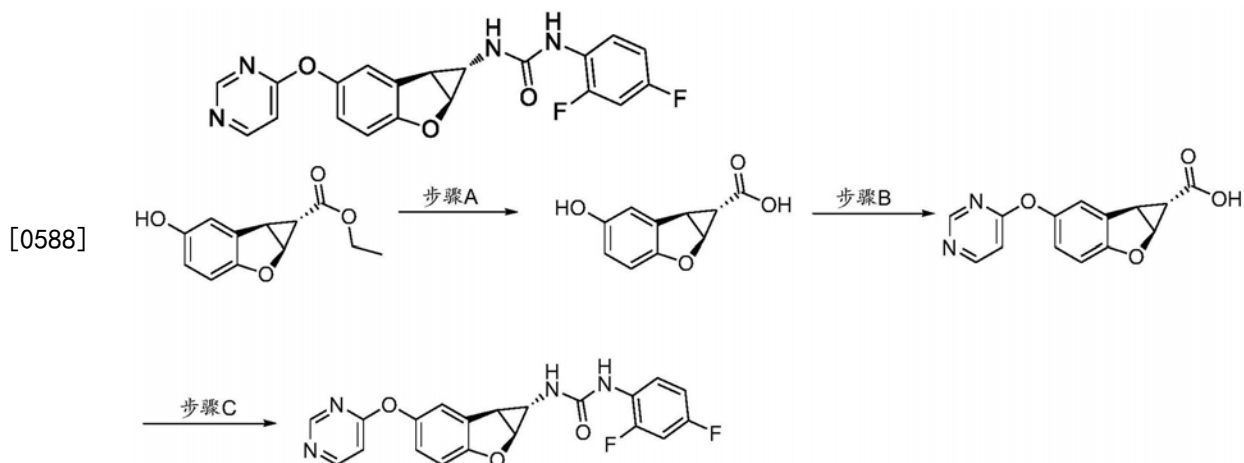
[0583] 根据针对化合物1.86所述的操作在本领域技术人员能认识到的适当条件下制备化合物1.87。



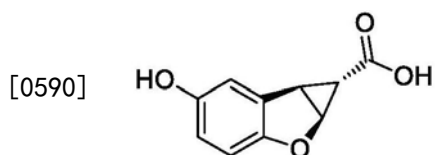
[0585] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.49 (s, 1H), 9.46 (s, 1H-CF₃COOH), 9.02 (s, 1H), 7.96 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.98-6.81 (m, 3H), 6.25 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.98 (d, J=5.6Hz, 1H), 3.56-3.55 (m, 2H), 3.30-3.18 (m, 2H), 3.13-2.99 (m, 6H), 2.96 (dd, J=5.6, 2.0Hz, 1H), 2.93 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.54 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.33-2.20 (m, 1H), 1.24 (t, J=7.2Hz, 3H) ppm。MS: M/e 609 (M+1)⁺

[0586] 实施例2: 化合物2.1-2.16的合成

[0587] 化合物2.1: 1-(2,4-二氟苯基)-3-((1S,1aS,6bS)-5-(嘧啶-4-基氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-基)脲

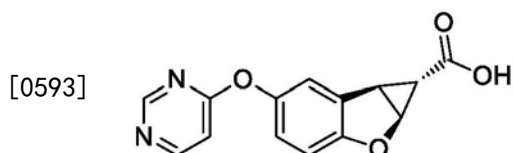


[0589] 步骤A: (1S,1aS,6bR)-5-羟基-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-甲酸



[0591] 将(1S,1aS,6bR)-5-羟基-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-甲酸乙酯(合成化合物1.1中步骤G的产物,4.4g,20mmol)在NaOH(2N,20mL)在THF(40mL)中的混合物在60℃搅拌2小时。减压除去溶剂并将残余物溶于水中。用HCl(2mol/L)将水相调节至pH=3-4。收集白色固体并风干,得到标题化合物(3.8g,99%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.51(s,1H),9.03(s,1H),6.88(d,J=2.4Hz,1H),6.71(d,J=8.8Hz,1H),6.54(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),5.07(dd,J=5.6,1.2Hz,1H),3.21(dd,J=5.6,3.2Hz,1H),1.06(dd,J=3.2,1.2Hz,1H) ppm。

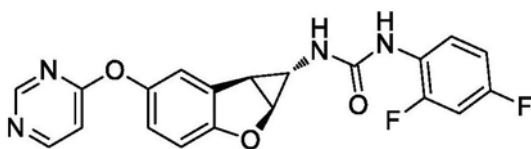
[0592] 步骤B: (1S,1aS,6bR)-5-(嘧啶-4-基氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-甲酸



[0594] 将步骤A的产物(576mg,3mmol)、4-氯嘧啶盐酸盐(344mg,3mmol)和碳酸铯(2.9g,9mmol)在DMF(10mL)中的混合物在100℃搅拌2小时。将混合物减压浓缩并将残余物与H₂O(20mL)混悬。用HCl(2mol/L)将水相调节至pH约5-6。过滤混合物并将滤液冻干且用DCM:MeOH(5:1,100mL)混悬。过滤混合物,将滤液减压浓缩并通过制备型HPLC纯化得到标题化合物(100mg,产率:12%),其为黄色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.76(s,1H),8.66(d,J=6.0Hz,1H),7.38(d,J=2.4Hz,1H),7.11(dd,J=6.0,1.0Hz,1H),7.02-6.99(m,2H),5.25(dd,J=5.2,0.8Hz,1H),3.32(dd,J=5.2,3.2Hz,1H),1.22(dd,J=3.2,0.8Hz,1H) ppm。

[0595] 步骤C: 1-(2,4-二氟苯基)-3-((1S,1aS,6bS)-5-(嘧啶-4-基氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-基)脲(化合物2.1)

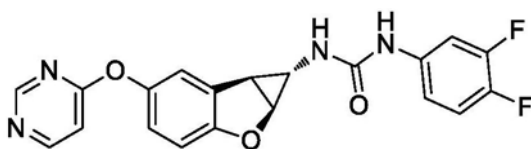
[0596]



[0597] 向步骤B的产物 (50mg, 0.19mmol) 和 Et_3N (48mg, 0.48mmol) 在1,4-二噁烷 (2mL) 中的溶液中加入DPPA (63mg, 0.23mmol)。将反应混合物在室温搅拌2小时。加入2,4-二氟苯胺 (25mg, 0.19mmol) 并将所得混合物在100℃搅拌2小时。减压浓缩混合物。将残余物用EA (40mL) 稀释, 用盐水 (15mL) 洗涤并经无水硫酸钠干燥。然后将混合物过滤并减压浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化得到标题化合物 (30mg, 40%), 其为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.77 (s, 1H), 8.66 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.05-7.97 (m, 1H), 7.33-7.20 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 1H), 7.04-6.90 (m, 4H), 4.99 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 2.96 (dd, $J=6.0$, 1.6Hz, 1H), 2.27-2.25 (m, 1H) ppm。MS: M/e 397 ($M+1$)⁺。

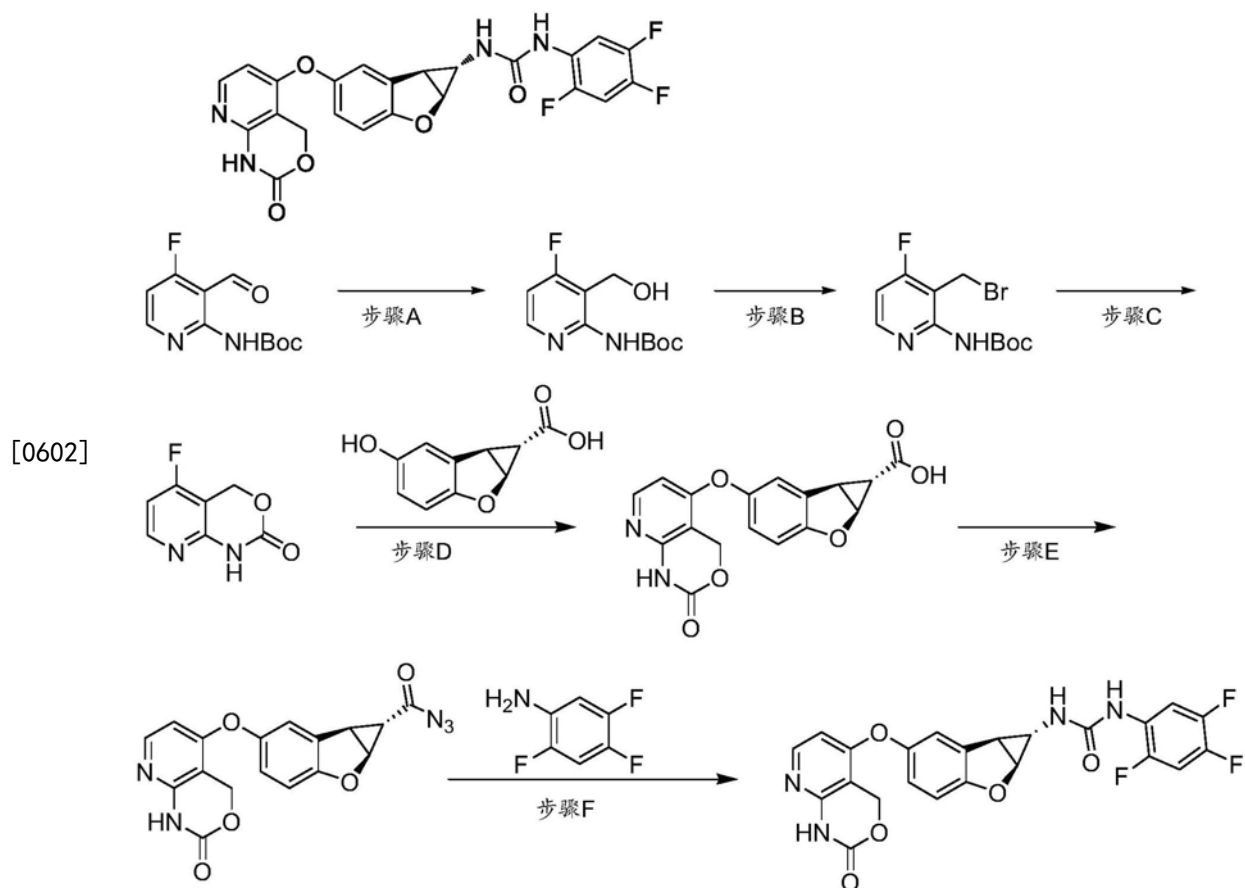
[0598] 根据针对化合物2.1所述的操作在本领域技术人员能认识到的适当条件下制备化合物2.2。

[0599]

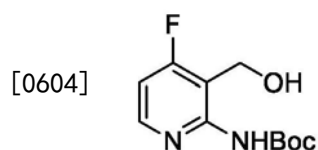


[0600] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.83 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.66 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.15-7.06 (m, 2H), 6.99-6.89 (m, 2H), 6.77-6.73 (m, 1H), 4.98 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 2.95 (dd, $J=5.6$, 1.6Hz, 1H), 2.28-2.23 (m, 1H) ppm。MS: M/e 397 ($M+1$)⁺。

[0601] 化合物2.3: 1-((1S, 1aS, 6bS)-5-((2-氧代-2,4-二氢-1H-吡啶并[2,3-d][1,3]噁嗪-5-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-基)-3-(2,4,5-三氟苯基)脲

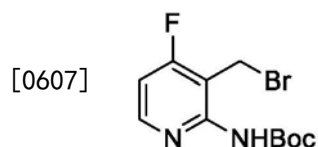


[0603] 步骤A: 4-氟-3-(羟基甲基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯



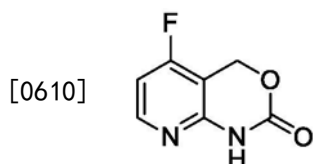
[0605] 在0℃向(4-氟-3-甲酰基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(480mg, 2mmol)在MeOH(3mL)中的溶液中加入NaBH₄(76mg, 2mmol)。将反应混合物在0℃搅拌30min。将反应混合物用饱和NH₄Cl(1mL)和水(5mL)淬灭,用乙酸乙酯(2×15mL)萃取。将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到标题化合物(460mg, 95%),其为白色固体,直接用于下一步骤中。¹H-NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ9.20(s, 1H), 8.31-8.28(m, 1H), 7.11-7.09(m, 1H), 5.26(t, J=6.0Hz, 1H), 4.48(d, J=6.0Hz, 2H), 1.45(s, 9H) ppm。MS: M/e 243 (M+1)⁺。

[0606] 步骤B: 3-(溴甲基)-4-氟吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯



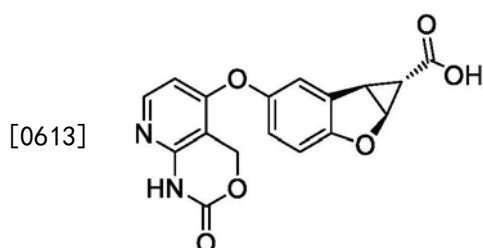
[0608] 将CBr₄(531mg, 1.6mmol)加至步骤A的产物(242mg, 1mmol)在THF(3mL)中的溶液中。然后滴加三苯基膦在THF中的溶液(1mL)并将混合物在室温搅拌3小时。将混合物装载到硅胶柱上。用(EtOAc:PE=1:3)洗脱得到标题化合物(160mg, 52%),其为白色固体。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.38-8.35(m, 1H), 7.09(s, 1H), 6.90-6.86(m, 1H), 4.61(s, 2H), 1.54(s, 9H) ppm MS: M/e 305 (M+1)⁺。

[0609] 步骤C:5-氟-1H-吡啶并[2,3-d][1,3]噁嗪-2(4H)-酮



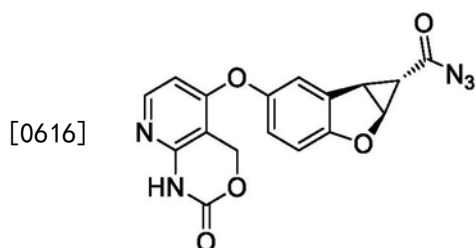
[0611] 将步骤B的产物(120mg, 0.4mmol)在DMSO(1mL)中的溶液在60℃在N₂下搅拌4小时。然后加入水(10mL)并用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过制备型TLC(EtOAc:PE=1:1)纯化得到标题化合物(20mg, 30%),其为固体。¹H-NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ10.95(s, 1H), 8.21-8.18(m, 1H), 6.97-6.94(m, 1H), 5.37(s, 2H) ppm。MS:M/e 169 (M+1)⁺。

[0612] 步骤D: (1S, 1aS, 6bR) -5-((2-氧代-2,4-二氢-1H-吡啶并[2,3-d][1,3]噁嗪-5-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-甲酸



[0614] 将合成化合物2.1的步骤A的产物(103mg, 0.536mmol)、步骤C的产物(90mg, 0.536mmol)和Cs₂CO₃(528mg, 1.61mmol)在DMF(3mL)中的混合物在100℃搅拌2小时。除去大部分DMF得到残余物,将其用H₂O(10mL)处理,用HCl水溶液(2.0M)酸化至pH=3~4,用EtOAc(30mL x 4)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过制备型HPLC纯化,得到目标化合物(30mg, 16.5%),其为白色固体。MS:M/e 341 (M+1)⁺。

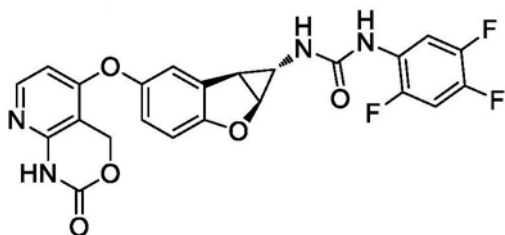
[0615] 步骤E: (1S, 1aS, 6bR) -5-((2-氧代-2,4-二氢-1H-吡啶并[2,3-d][1,3]噁嗪-5-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-羰酰叠氮



[0617] 将步骤D的产物(30mg, 0.088mmol)和Et₃N(8.9mg, 0.088mmol)溶于DMF(2mL)中,在室温加入DPPA(24mg, 0.088mmol)。加入后,将反应混合物在室温搅拌4小时。将反应混合物用H₂O(20mL)处理并用EtOAc(15mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到粗产物(100%),直接用于下一步骤中。MS:M/e 366 (M+1)⁺。

[0618] 步骤F: 1-((1S, 1aS, 6bS) -5-((2-氧代-2,4-二氢-1H-吡啶并[2,3-d][1,3]噁嗪-5-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-基)-3-(2,4,5-三氟苯基)脲(化合物2.3)

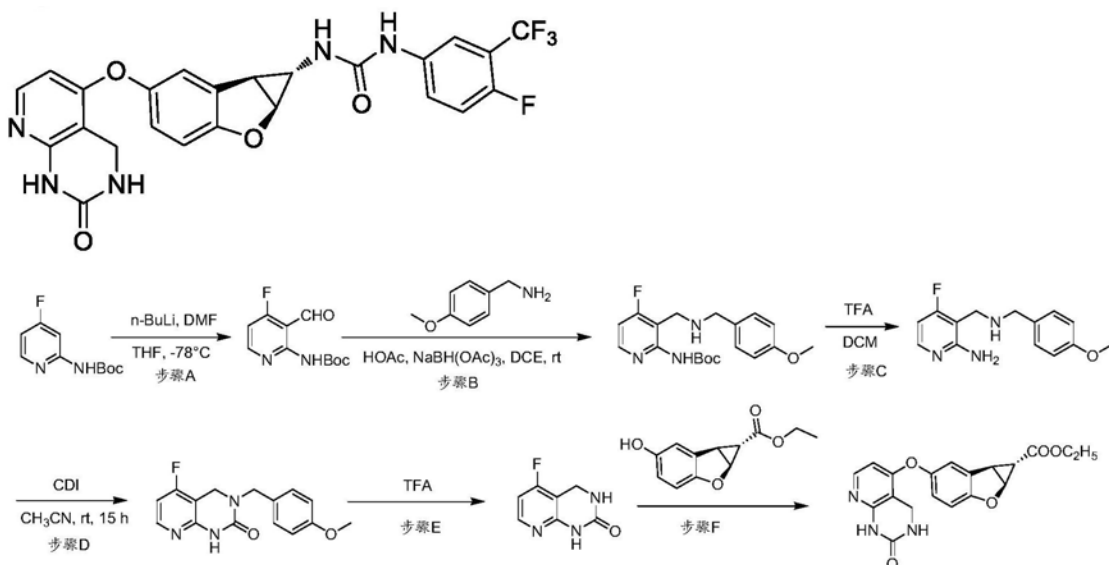
[0619]



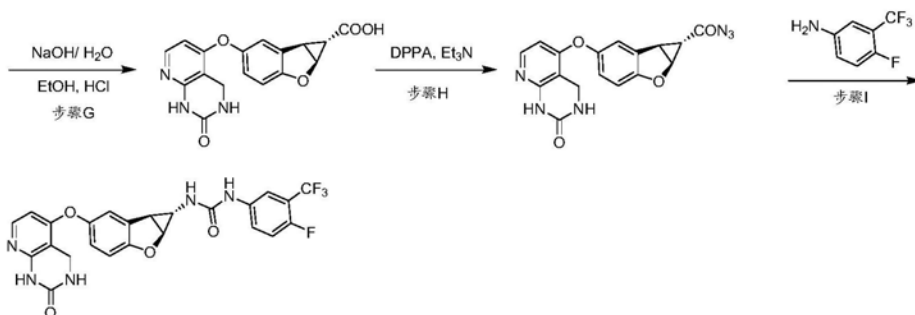
[0620] 将步骤E的产物(crude, 0.088mmol)和2,4,5-三氟苯胺(13mg, 0.088mmol)在二噁烷(1mL)中的混合物在80℃搅拌1小时。浓缩反应混合物得到残余物,将其通过制备型HPLC纯化得到目标化合物(12mg, 28%),其为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.73 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.15-8.12 (m, 1H), 8.03 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.28 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.04 (d, J=0.8Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.27 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.99 (d, J=5.6Hz, 1H), 2.99-2.97 (m, 1H), 2.25-2.27 (m, 1H) ppm。MS: M/e 485 (M+1)⁺。

[0621] 化合物2.4:1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-((1S,1aS,6bS)-5-((2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-5-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-基)脲

[0622]

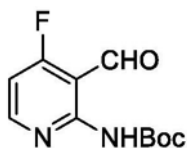


[0623]



[0624] 步骤A: (4-氟-3-甲酰基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

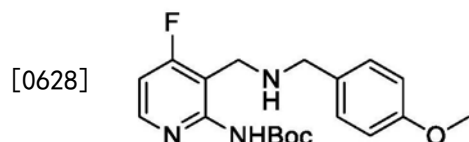
[0625]



[0626] 在-78℃在N₂下向(4-氟吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(20.0g, 94.24mmol)在200mL四氢呋喃中的溶液中滴加98mL正丁基锂(2.4M, 235.60mmol)。将混合物在-78℃搅拌1小时。

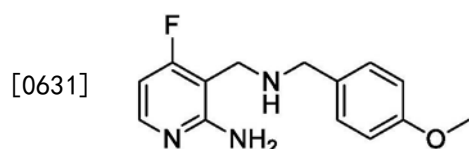
然后在-78℃历时0.5小时滴加DMF (13.7g, 188.48mmol)。将混合物在-70℃搅拌1小时(通过TLC监测)并在-60℃用HOAc (25.44g, 424.08mmol)淬灭。确保混合物溶液的pH在6以下。然后将溶液温热至室温,用水(200mL)洗涤,用EtOAc (100mL×3)萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过硅胶柱色谱(用PE:EA=1:1洗脱)纯化,得到标题化合物(3.2,产率:14%),其为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ10.54 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.62 (dd, J=8.4, 5.6Hz, 1H), 6.80 (dd, J=10.0, 5.6Hz, 1H), 1.55 (s, 9H)。

[0627] 步骤B: (4-氟-3-(((4-甲氧基苄基)氨基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯



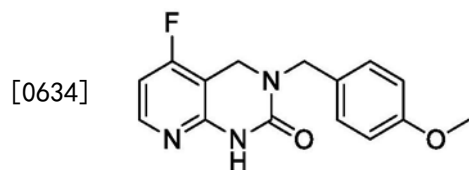
[0629] 向步骤A的产物(2.67g, 11.11mmol)和(4-甲氧基苄基)甲胺(1.83g, 13.33mmol)在1,2-二氯乙烷(30mL)中的溶液中加入乙酸(666mg, 11.11mmol)。将溶液在室温搅拌10min。向该溶液中加入NaBH(OAc)₃ (11.77g, 55.55mmol)。将溶液在室温搅拌5小时。TLC (PE/EA=1/1)显示反应完成。将所得溶液用NaHCO₃水溶液淬灭,用EA (100mL×3)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过硅胶柱色谱(用PE:EA=1:1洗脱)纯化,得到标题化合物(2g,产率:50%),其为黄色油状物。MS: M/e 362 (M+1)⁺。

[0630] 步骤C: 4-氟-3-(((4-甲氧基苄基)氨基)甲基)吡啶-2-胺



[0632] 向步骤B的产物(2g, 5.53mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(5mL)。将溶液在室温搅拌5小时。TLC (DCM/MeOH=20/1)显示反应完成。将所得溶液减压浓缩,将残余物用NaHCO₃水溶液中和直至pH=7~8,然后用DCM(50mL×3)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过硅胶柱色谱(硅胶重量:10g,用DCM/MeOH=20:1洗脱)纯化,得到标题化合物(900mg, yield=64%),其为黄色油状物。MS: M/e 262 (M+1)⁺。

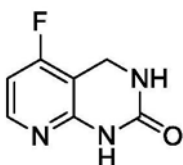
[0633] 步骤D: 5-氟-3-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



[0635] 将步骤C的产物(880mg, 3.36mmol)、CDI(1.64g, 10.10mmol)在CH₃CN(10mL)中的混合物在50℃在N₂下搅拌2小时。TLC (PE/EA=1/1)显示反应完成。过滤所得溶液,将固体先后用水(10mL)和甲醇(10mL)洗涤,得到标题化合物(300mg,产率:31%),其为白色固体。MS: M/e 288 (M+1)⁺。

[0636] 步骤E: 5-氟-3,4-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

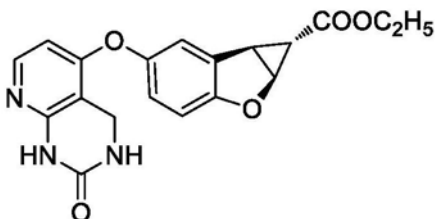
[0637]



[0638] 在密封管中将步骤D的产物(300mg, 1.04mmol)溶于TFA(3mL)中。将溶液在85℃搅拌过夜。将所得溶液冷却,减压浓缩得到残余物(170mg,产率:98%),将其直接用于下一步骤中。MS:M/e 168 (M+1)⁺。

[0639] 步骤F:(1S,1aS,6bR)-5-((2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-5-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-甲酸乙酯

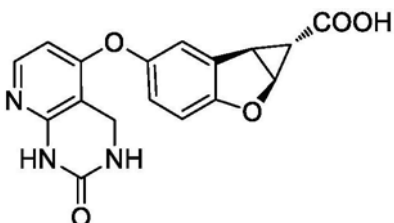
[0640]



[0641] 将步骤E的产物(100mg, 0.60mmol)、(1S,1aS,6bR)-5-羟基-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-甲酸乙酯(合成化合物1.1的步骤G的产物,131mg, 0.60mmol)和叔丁醇钾(71mg, 0.63mmol)在DMF(2mL)中的混合物在120℃搅拌2小时(通过LC-MS监测)。将所得溶液减压浓缩除去过量溶剂,将残余物用水(2mL)洗涤,形成黑色固体,过滤得到粗产物(120mg,产率:55%),将其直接用于下一步骤中。MS:M/e 368 (M+1)⁺。

[0642] 步骤G:(1S,1aS,6bR)-5-((2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-5-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-甲酸

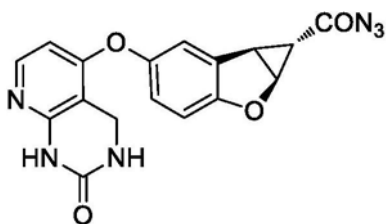
[0643]



[0644] 将步骤F的产物(120mg, 0.33mmol)稀释在乙醇(3mL)中,滴加NaOH(26mg, 0.66mmol)在H₂O(2mL)中的溶液。将溶液在室温搅拌2小时,然后加入HCl(2mol/L)水溶液直至pH=5~6。浓缩所得溶液并经残余物用水(5mL)洗涤。形成固体,过滤得到标题化合物(88mg,产率:79%),其为黑色固体,将其直接用于下一步骤中。MS:M/e 340 (M+1)⁺。

[0645] 步骤H:(1S,1aS,6bR)-5-((2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-5-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-羰酰叠氮

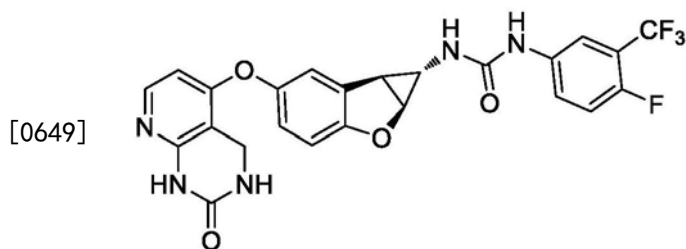
[0646]



[0647] 向步骤G的产物(60mg, 0.18mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的0℃溶液中先后加入Et₃N(45mg, 0.44mmol)和DPPA(59mg, 0.22mmol)。将所得混合物温热至环境温度并搅拌5小

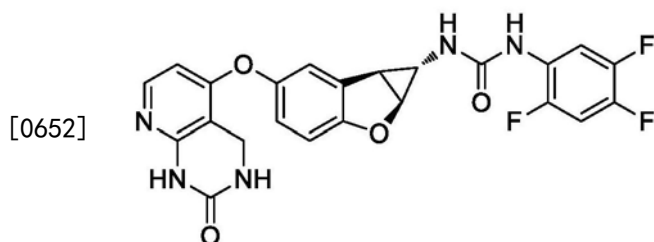
时。所得溶液直接用于下一步骤中。

[0648] 步骤I: 1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-((1S,1aS,6bS)-5-((2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-5-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-基)脲(化合物2.4)



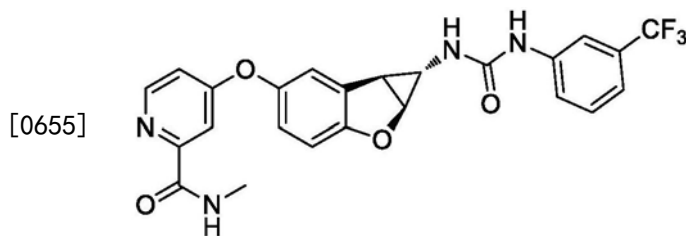
[0650] 向步骤H的产物在1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中加入4-氟-3-(三氟甲基)苯胺(35mg, 0.2mmol)。将溶液在100℃在N₂下搅拌2小时(通过LC-MS监测)。将所得溶液减压浓缩并通过制备型HPLC纯化得到标题化合物(4.5mg, 5%), 其为白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.46(s, 1H), 9.03(s, 1H), 7.95(d, J=4.4Hz, 1H), 7.88(d, J=5.6Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.35(t, J=10.0Hz, 1H), 7.21(s, 1H), 6.97(s, 1H), 6.93-6.82(m, 3H), 6.10(d, J=5.6Hz, 1H), 4.95(d, J=5.6Hz, 1H), 4.36(s, 2H), 2.93(d, J=5.6Hz, 1H), 2.27-2.17(m, 1H) ppm。MS: M/e 516 (M+1)⁺。

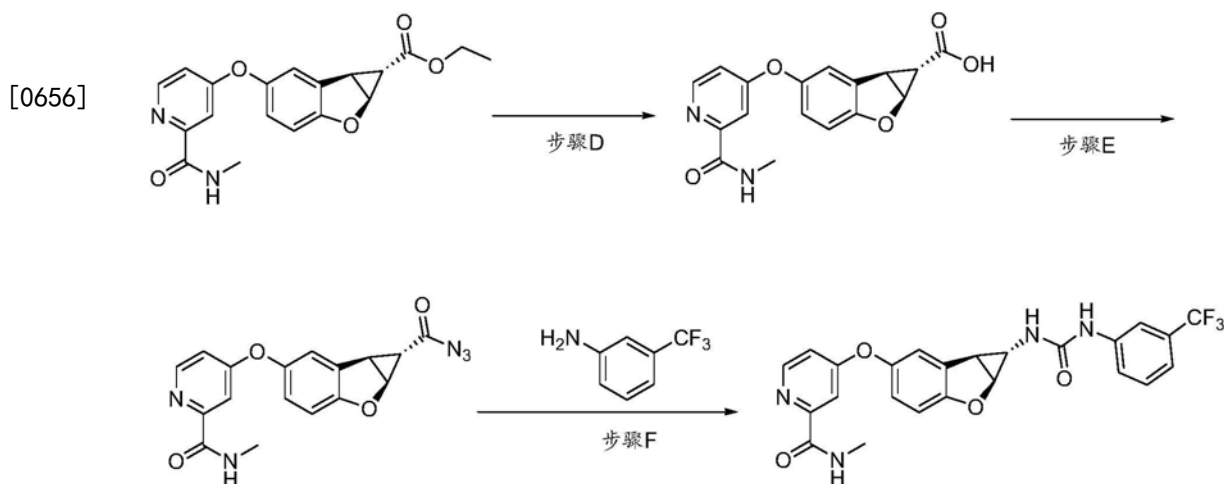
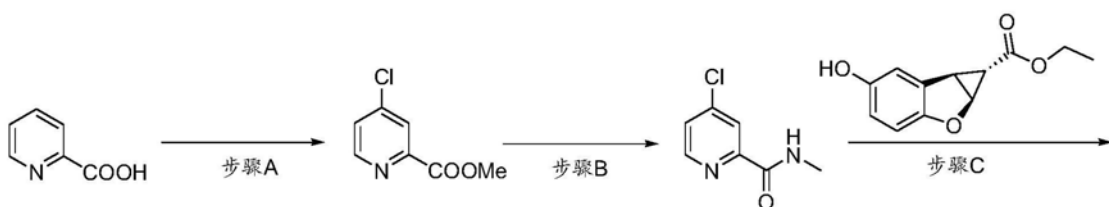
[0651] 化合物2.5根据针对化合物2.4所述的操作在本领域技术人员能认识到的适当条件下制备。



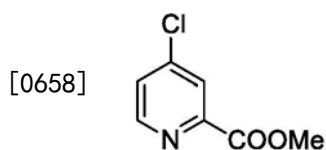
[0653] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.45(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.17-8.04(m, 1H), 7.87(d, J=6.0Hz, 1H), 7.55-7.51(m, 1H), 7.21(s, 1H), 6.99(d, J=8.4Hz, 2H), 6.89(d, J=1.6Hz, 2H), 6.10(d, J=6.0Hz, 1H), 4.95(d, J=5.6Hz, 1H), 4.36(s, 2H), 2.93(d, J=4.0Hz, 1H), 2.24-2.18(m, 1H) ppm。MS: M/e 484 (M+1)⁺。

[0654] 化合物2.6: N-甲基-4-(((1S,1aS,6bS)-1-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-5-基)氧基)吡啶-2-甲酰胺



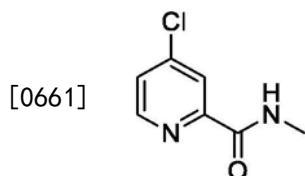


[0657] 步骤A:4-氯吡啶-2-甲酸甲酯



[0659] 在45℃将无水DMF (1mL) 慢慢加至亚硫酸氯 (sulfurous dichloride) (30mL) 中。将溶液在室温搅拌10min,然后历时30min加入吡啶-2-甲酸 (picolinic acid) (10g,81mmol)。将所得溶液在72℃加热16小时,生成黄色固体。将混合物冷却至室温,用甲苯 (50mL) 稀释并浓缩至20mL。将甲苯加入/浓缩过程重复两次。将所得溶液和固体加至在冰浴的20mL甲醇中,保持内部温度低于55℃。混合物在室温搅拌45min,冷却至5℃并逐滴用乙醚 (20mL) 处理。将所得固体过滤,用乙醚 (20mL) 洗涤并在35℃下干燥,得到白黄色固体。固体溶于热水 (50mL,45℃) 后,加入碳酸氢钠水溶液调节pH至8~9。将混合物用乙酸乙酯 (2x 30mL) 萃取并将有机相浓缩,得到期望的化合物 (5.5g,产率:39.6%),其为灰白色固体。

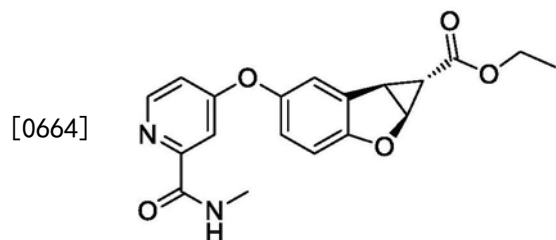
[0660] 步骤B:4-氯-N-甲基吡啶-2-甲酰胺



[0662] 在5℃向步骤A的产物 (5.5g,32.2mmol) 在甲醇 (60mL) 中的溶液中加入甲胺在甲醇 (2.2mL) 中的溶液。将混合物在0~5℃搅拌2小时。在40~50℃蒸发溶剂得到标题化合物 (6.2g,产率:90%),其为黄色固体。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ8.85 (br,1H),8.63 (d,J=5.2Hz,1H),8.05-8.02 (m,1H),7.76 (dd,J=5.2,2.0Hz,1H),2.85 (d,J=4.8Hz,3H)。MS:M/e

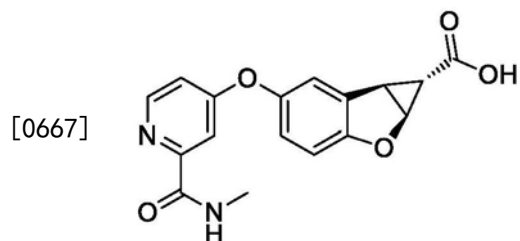
171 (M+1)⁺。

[0663] 步骤C: (1S,1aS,6bR) -5-((2-(甲基氨甲酰基)吡啶-4-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-甲酸乙酯



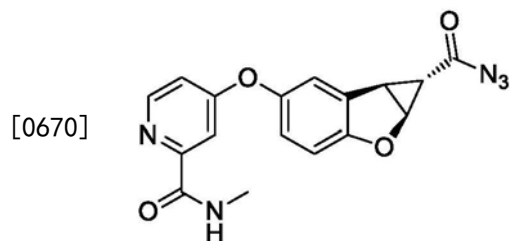
[0665] 将步骤B的产物 (1.5g, 8.82mmol)、中间体I (1.94g, 8.82mmol) 和碳酸铯 (3.45g, 10.6mmol) 在DMF (20mL) 中的混合物在110℃搅拌2小时。加入水 (20mL) 淬灭反应, 将其用乙酸乙酯 (2x 20mL) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱 (硅胶重量: 30g, 洗脱剂: EA/PE: 1/3) 纯化, 得到标题产物 (1.4g, 产率: 44.9%), 其为黄色固体。MS: M/e 355 (M+1)⁺。

[0666] 步骤D: (1S,1aS,6bR) -5-((2-(甲基氨甲酰基)吡啶-4-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-甲酸



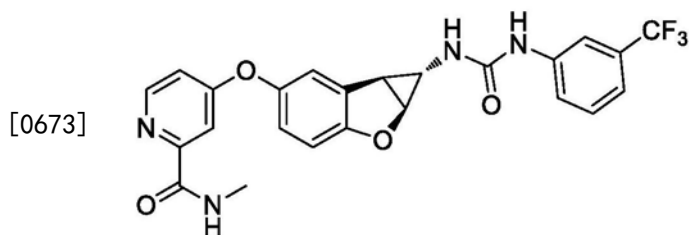
[0668] 在室温向步骤C的产物 (1.4g, 4.0mmol) 在THF/H₂O (8mL/2mL) 中的经搅拌溶液中加入氢氧化钠水溶液 (4mL, 2mol/L)。将混合物在60℃搅拌2小时。浓缩溶剂并将残余物溶于20mL水中。加入盐酸 (2mol/L) 调节pH至7。将混合物用乙酸乙酯 (2x 20mL) 萃取。将有机相用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残余物 (800mg, 产率: 61.5%) 为黄色固体, 直接用于下一步骤中。MS: M/e 327 (M+1)⁺。

[0669] 步骤E: (1S,1aS,6bR) -5-((2-(甲基氨甲酰基)吡啶-4-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-羰酰叠氮



[0671] 在0℃向步骤D的产物 (400mg, 1.23mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中先后加入Et₃N和DPPA。将所得混合物温热至室温并搅拌5小时。加入水 (20mL) 并将混合物用乙酸乙酯 (3x 20mL) 萃取。将合并的萃取向用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。呈黄色油状物的残余物 (300mg, 产率: 69.8%) 直接用于下一步骤中。MS: M/e 352 (M+1)⁺。

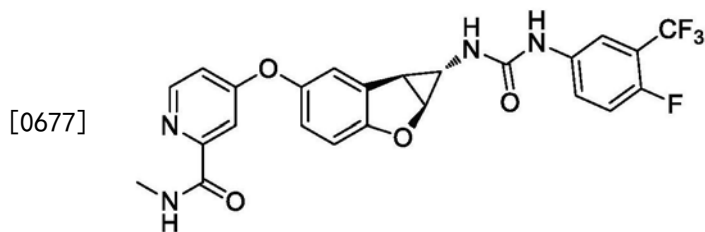
[0672] 步骤F: N-甲基-4-(((1S,1aS,6bS) -1-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-5-基)氧基)吡啶-2-甲酰胺 (化合物2.6)



[0674] 将步骤E的产物(100mg, 0.28mmol)和3-(三氟甲基)苯胺(45.9mg, 0.28mmol)在1, 4-二噁烷(2mL)中的混合物回流搅拌2小时。减压浓缩反应混合物并将残余物通过制备型HPLC纯化得到标题化合物(40.09mg, 产率:29%), 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.97 (s, 1H), 8.84-8.72 (m, 1H), 8.50 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.46 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.12 (dd, J=5.6, 2.4Hz, 1H), 7.02-6.94 (m, 2H), 6.80 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.02 (d, J=5.6Hz, 1H), 3.00 (dd, J=5.6, 2.0Hz, 1H), 2.79 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.36-2.25 (m, 1H) ppm。MS: M/e 485 (M+1)⁺。

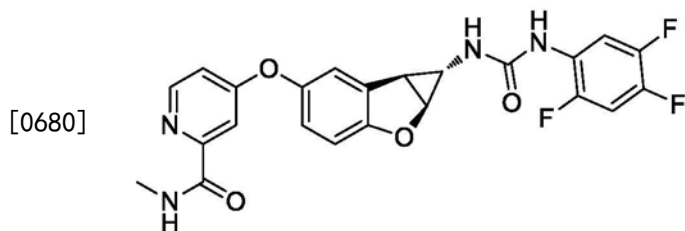
[0675] 根据针对化合物2.6所述的操作在本领域技术人员能认识到的适当条件下制备化合物2.7至2.8。

[0676] 化合物2.7



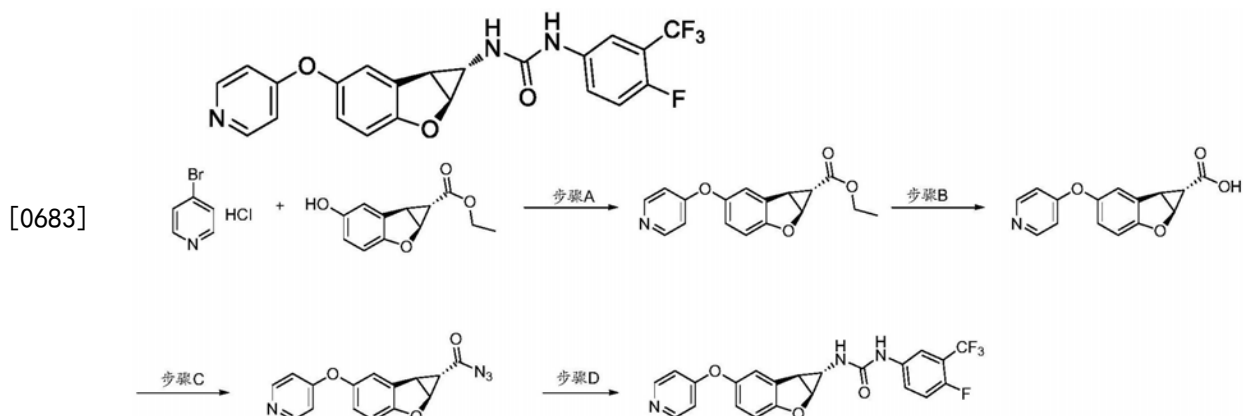
[0678] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.98 (s, 1H), 8.82-8.74 (m, 1H), 8.50 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.98 (dd, J=6.4, 2.4Hz, 1H), 7.69-7.59 (m, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.12 (dd, J=5.6, 2.4Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.01 (d, J=5.6Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.6, 1.6Hz, 1H), 2.79 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.33-2.27 (m, 1H) ppm。MS: M/e 503 (M+1)⁺。

[0679] 化合物2.8

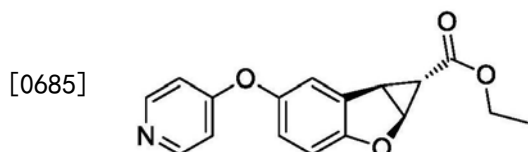


[0681] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.84-8.70 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.24-8.07 (m, 1H), 7.65-7.50 (m, 1H), 7.37 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.12 (dd, J=5.6, 2.4Hz, 1H), 7.03 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 5.02 (d, J=5.6Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.6, 1.6Hz, 1H), 2.79 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.33-2.26 (m, 1H) ppm。MS: M/e 471 (M+1)⁺。

[0682] 化合物2.9: 1-((1S, 1aS, 6bS)-5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-1a, 6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-基)-3-(2,4-二氟苯基)脲

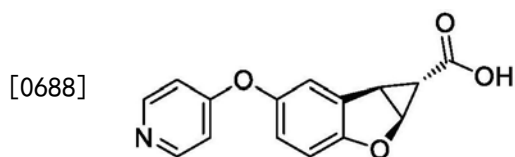


[0684] 步骤A: (1S,1aS,6bR) -5-(吡啶-4-基氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-甲酸乙酯



[0686] 将(1S,1aS,6bR) -5-羟基-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-甲酸乙酯(合成化合物1.1中的步骤G的产物,2.2g,10mmol)、4-溴吡啶盐酸盐(1.95g,10mmol)、碳酸铯(9.8g,30mmol)和碘化亚酮(I)(催化量)在DMF(30mL)中的混合物在130℃搅拌8小时。将反应化合物经硅藻土垫过滤。将滤液浓缩,用EA(400mL)稀释,用盐水(100mL x 3)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过柱色谱(石油醚/EtOAc 2:3)纯化,得到目标化合物(0.41g,15%),其为油状物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.47(s,2H),7.36(d,J=2.4Hz,1H),7.11-6.96(m,2H),6.89(br.s,2H),5.30(dd,J=5.2,1.2Hz,1H),4.11(q,J=7.2,12Hz,2H),3.37(dd,J=5.2,3.2Hz,1H),1.39(dd,J=3.2,1.2Hz,1H),1.21(t,J=7.2Hz,3H).ppm。

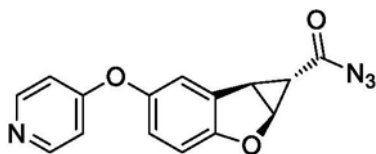
[0687] 步骤B: (1S,1aS,6bR) -5-(吡啶-4-基氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-甲酸



[0689] 将步骤A的产物(400mg,1.3mmol)在NaOH(2N,2mL,4mmol)和THF(8mL)中的混合物在60℃搅拌4小时。除去THF,将残余物用H₂O(10mL)稀释并用2N HCl调节至pH=6。收集固体并干燥,得到产物(270mg,77%),其为灰白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.65(br.s,1H),8.43(br.s,2H),7.36(d,J=2.0Hz,1H),7.11-6.95(m,2H),6.89(s,2H),5.24(d,J=5.2Hz,1H),3.32-3.30(m,1H),1.20-1.16(m,1H).ppm。

[0690] 步骤C: (1S,1aS,6bR) -5-(吡啶-4-基氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-羰酰叠氮

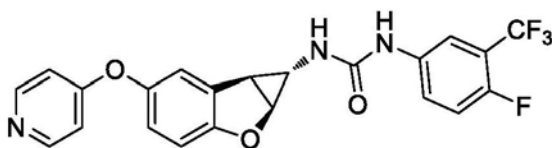
[0691]



[0692] 在室温向步骤B的产物(270mg, 1mmol)和Et₃N(303mg, 3mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入DPPA(330mg, 1.2mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。将所得混合物用EA(150mL)稀释,用盐水(30mL x 3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩得到粗产物(280mg, 92%),其为棕色油状物,直接用于下一步骤中。

[0693] 步骤D: 1-((1S,1aS,6bS)-5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-基)-3-(2,4-二氟苯基)脲(化合物2.9)

[0694]

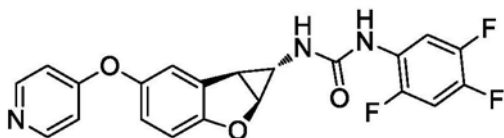


[0695] 将步骤C的产物(90mg, 0.25mmol)和4-氟-3-(三氟甲基)苯胺(50mg, 0.28mmol)在二噁烷(2mL)中的混合物在100℃搅拌2h。浓缩,将残余物直接通过制备型TLC(石油醚/EtOAc 1:3)纯化,再通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物(10mg, 12%),其为白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.03(s, 1H), 8.45-8.40(m, 2H), 7.98(dd, J=6.4, 2.8Hz, 1H), 7.66-7.60(m, 1H), 7.39(t, J=10.0Hz, 1H), 7.27-7.25(m, 1H), 6.97-6.93(m, 2H), 6.90-6.85(m, 3H), 4.99(d, J=5.6Hz, 1H), 2.98(dd, J=5.6, 1.6Hz, 1H), 2.29-2.27(m, 1H)。MS: M/e 446(M+1)⁺

[0696] 化合物2.10至2.11根据针对化合物2.9所述的操作在本领域技术人员能认识到的适当条件下制备。

[0697] 化合物2.10

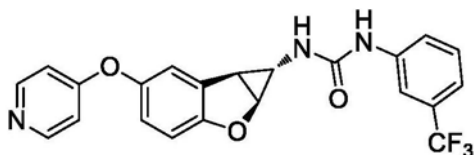
[0698]



[0699] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.73-8.68(m, 2H), 8.60-8.55(m, 1H), 8.19-8.09(m, 1H), 7.64-7.55(m, 1H), 7.40-7.38(m, 1H), 7.36-7.30(m, 2H), 7.08-7.00(m, 3H), 5.05(d, J=5.6Hz, 1H), 3.01(dd, J=5.6, 2.0Hz, 1H), 2.31-2.90(m, 1H)。MS: M/e 414(M+1)⁺

[0700] 化合物2.11

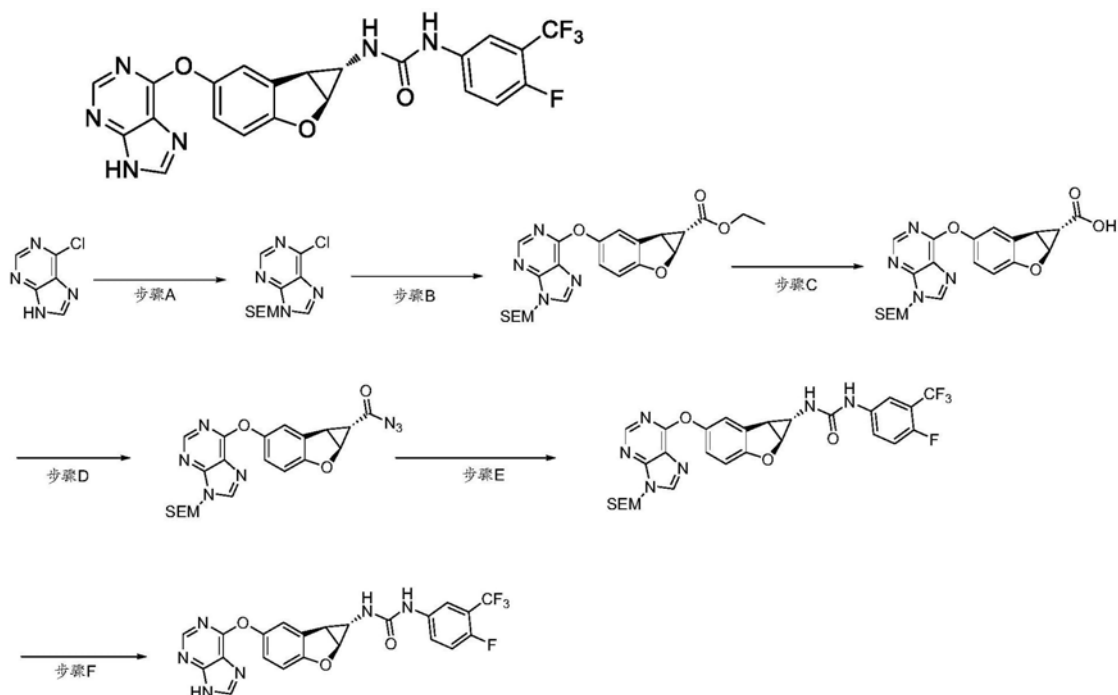
[0701]



[0702] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.32-9.25(m, 1H), 8.65-8.55(m, 2H), 8.01(s, 1H), 7.57-8.53m, 1H), 7.46(t, J=8.0Hz, 1H), 7.36-7.34(m, 1H), 7.27-7.23(m, 1H), 7.20-7.09(m, 3H), 7.03-6.98(m, 2H), 5.02(d, J=5.6Hz, 1H), 2.99(dd, J=5.6, 2.0Hz, 1H), 2.31-2.28(m, 1H)。MS: M/e 428(M+1)⁺

[0703] 化合物2.12: 1-((1S,1aS,6bS)-5-((9H-嘌呤-6-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙

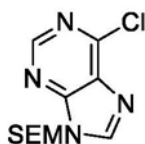
并[b]苯并呋喃-1-基)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)脲



[0704]

[0705] 步骤A: 6-氯-9-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-9H-嘌呤

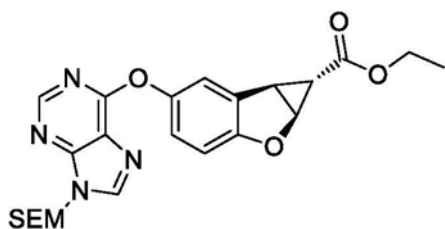
[0706]



[0707] 在室温向6-氯-9H-嘌呤 (2g, 13mmol) 和碳酸钾 (3.6g, 26mmol) 在DMF (30mL) 中的溶液中加入 (2-(氯甲氧基)乙基)三甲基甲硅烷 (3.3g, 19.5mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。加入水 (50mL) 淬灭反应并用EA (2x 30mL) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱 (洗脱剂: EA/PE: 1/10) 纯化, 得到标题化合物 (2.1g, 产率: 65.6%), 其为无色液体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.81 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.67 (t, J=2.4Hz, 2H), 0.98 (t, J=2.4Hz, 2H), 0.00 (s, 9H) ppm。MS: M/e 285 (M+1)⁺

[0708] 步骤B: (1S, 1aS, 6bR) -5-((9-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氧基)-1a, 6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-甲酸乙酯

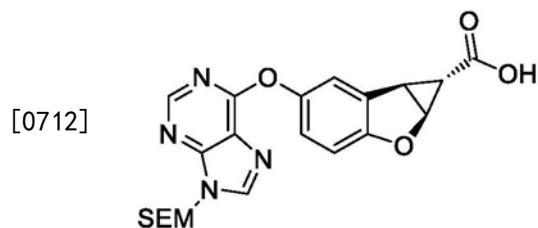
[0709]



[0710] 来自步骤A的产物 (1.5g, 8.3mmol)、(1S, 1aS, 6bR) -5-羟基-1a, 6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-甲酸乙酯 (合成化合物1.1中步骤G的产物, 1.9g, 8.6mmol)、Pd₂(dba)₃ (700mg, 0.76mmol)、X-Phos (500mg, 1.05mmol) 和K₂CO₃ (2.8g, 20.3mmol) 在甲苯 (25mL) 中的混合物在N₂下回流2小时。向混合物中加入50mL EA, 经硅藻土垫过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱 (洗脱: PE/EA: 5/1~2/1) 纯化, 得到标题产物 (0.92g, 24%), 其为棕

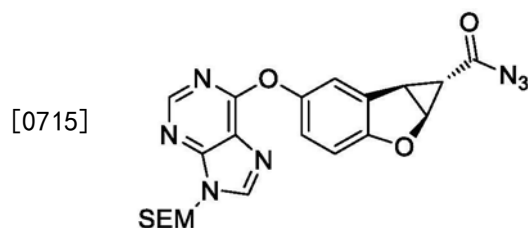
色油状物。MS: M/e 469 ($M+1$)⁺。

[0711] 步骤C: (1S,1aS,6bR)-5-((9-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-甲酸



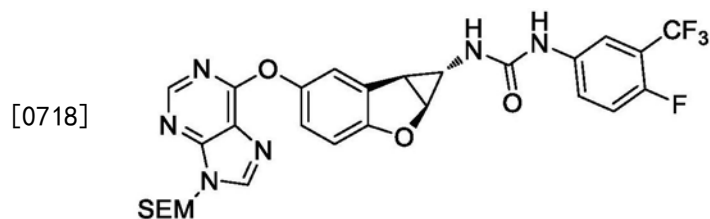
[0713] 在环境温度向来自步骤B的产物(800mg,1.71mmol)在THF(15mL)中的溶液中加入NaOH水溶液(2M,5mL)并在该温度搅拌16小时。滴加HCl(1M)调节pH至3。加入EA(15mL x 3)萃取产物。将合并的萃取物用盐水(20mL x 2)洗涤,干燥并浓缩,得到标题产物(720mg,96%),其为棕色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.59(s,1H),8.66(s,1H),8.49(s,1H),7.45(d,J=2.4Hz,1H),7.09(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),7.00(d,J=8.8Hz,1H),5.65(s,2H),5.26(dd,J=5.6,1.2Hz,1H),3.65-3.56(m,2H),3.36-3.30(m,1H),1.23(dd,J=3.2,1.2Hz,1H),0.90-0.82(m,2H),-0.07(s,9H)。MS: M/e 441 ($M+1$)⁺。

[0714] 步骤D: (1S,1aS,6bR)-5-((9-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-羰酰叠氮



[0716] 在0℃向步骤C的产物(1.0g,2.3mmol)和Et₃N(586mg,5.8mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入DPPA(770mg,2.8mmol)。将反应混合物在室温搅拌2小时。将所得混合物用EA(200mL)稀释并用盐水(50mL x 3)洗涤。将有机相经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱(硅胶重量:10g,石油醚/EA:3/2,500mL)纯化,得到目标化合物(1.0g,93%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.63(s,1H),8.46(s,1H),7.43(d,J=2.4Hz,1H),7.15-7.08(m,1H),7.08-6.97(m,1H),5.62(s,2H),5.41(dd,J=5.2,0.8Hz,1H),3.62-3.49(m,3H),1.49(dd,J=3.2,0.8Hz,1H),0.86-0.80(m,2H),-0.11(s,9H) ppm。

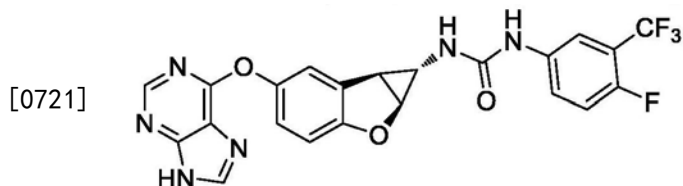
[0717] 步骤E:1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-((1S,1aS,6bS)-5-((9-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-基)脲



[0719] 将步骤D的产物(230mg,0.5mmol)和4-氟-3-(三氟甲基)苯胺(107mg,0.6mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物在100℃搅拌2小时。减压浓缩混合物并将残余物直接通过硅胶色谱(硅胶重量5g,石油醚/EA:1/2,500mL)纯化,得到目标化合物(200mg,65%)。¹H NMR

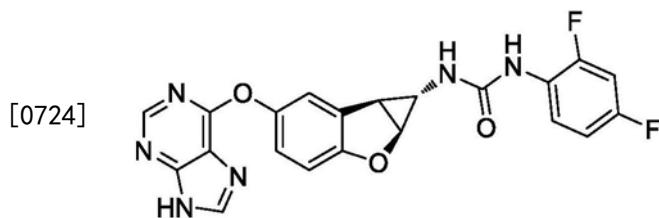
(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.95 (dd, J=6.6, 2.6Hz, 1H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.43-7.28 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.92-6.88 (m, 1H), 6.79 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.98 (d, J=5.6Hz, 1H), 3.58 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.95 (dd, J=5.6, 1.6Hz, 1H), 2.27-2.24 (m, 1H), 0.84 (t, J=8.4Hz, 2H), -0.10 (s, 9H) ppm。

[0720] 步骤F: 1-((1S, 1aS, 6bS)-5-((9H-嘌呤-6-基)氧基)-1a, 6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-基)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)脲(化合物2.12)



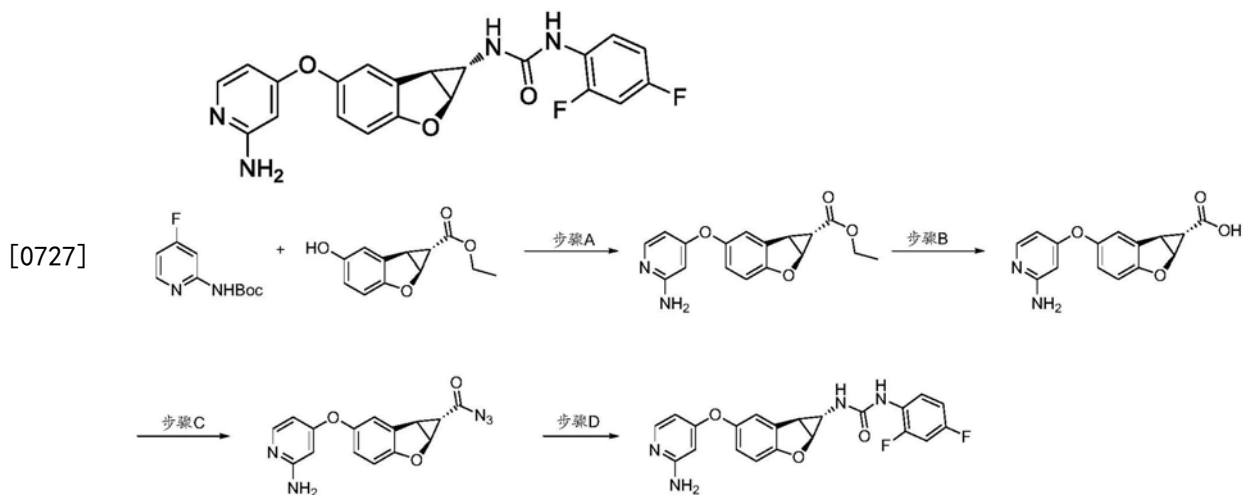
[0722] 将步骤B的产物(50mg, 0.08mmol)在HCl(g)/EtOH(5M, 8mL)中的溶液在室温搅拌4小时。然后在-20℃将混合物倾入NH₃(g)/MeOH(10.0M, 10mL)中。减压浓缩混合物并将残余物用DCM(30mL)稀释。将有机相用H₂O(15mL x 2)洗涤。将水相减压浓缩并加入DCM(30mL)。过滤混合物并浓缩滤液。将残余物通过制备型HPLC纯化, 得到标题化合物(10mg, 27%), 其为白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.01-8.98 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.99 (dd, J=6.4, 2.8Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.87-6.83 (m, 1H), 5.00 (d, J=5.6Hz, 1H), 2.98 (dd, J=5.6, 1.6Hz, 1H), 2.30-2.28 (m, 1H) ppm。MS: M/e 487 (M+1)⁺。

[0723] 化合物2.13根据针对化合物2.12所述的操作在本领域技术人员能认识到的适当条件下制备。

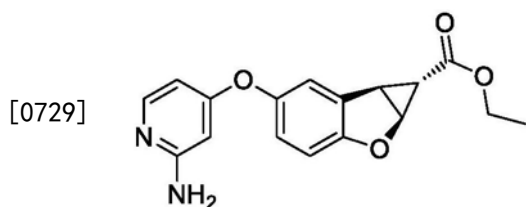


[0725] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.03-7.93 (m, 1H), 7.32 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 7.02-6.87 (m, 4H), 4.96 (d, J=5.6Hz, 1H), 2.94 (d, J=4.0Hz, 1H), 2.25 (s, 1H)。MS: M/e 437 (M+1)⁺。

[0726] 化合物2.14: 1-((1S, 1aS, 6bS)-5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-1a, 6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-基)-3-(2,4-二氟苯基)脲

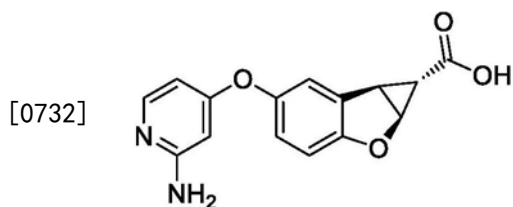


[0728] 步骤A: (1S,1aS,6bR)-5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-甲酸乙酯



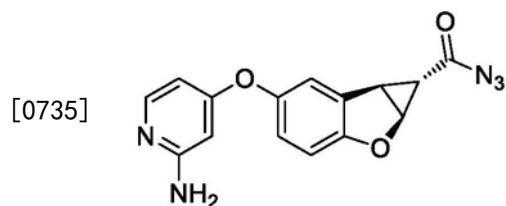
[0730] 将(1S,1aS,6bR)-5-羟基-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-甲酸乙酯(合成化合物1.1中步骤G的产物,2.2g,10mmol)、(4-氟吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.1g,10mmol)和碳酸铯(6.5g,20mmol)在DMF(50mL)中的混合物在100℃搅拌2小时。将反应混合物经硅藻土垫过滤。减压浓缩滤液。将残余物用EA(300mL)稀释,用盐水(100mL x 3)洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱(硅胶重量:20g,石油醚/EA:2/3,1500mL)纯化,得到目标化合物(1.0g,30%),其为棕色油状物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.83(d,J=6.0Hz,1H),7.37(d,J=2.4Hz,1H),7.08-6.96(m,2H),6.16(dd,J=6.0,2.4Hz,1H),5.95(s,2H),5.81(d,J=2.4Hz,1H),5.35(dd,J=5.2,1.2Hz,1H),4.17(q,J=7.2Hz,2H),3.44(dd,J=5.2,3.2Hz,1H),1.39(dd,J=3.2,1.2Hz,1H),1.27(t,J=7.2Hz,3H) ppm。

[0731] 步骤B: (1S,1aS,6bR)-5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-甲酸



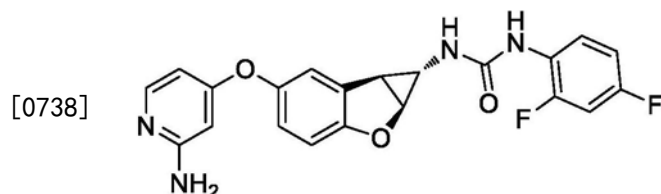
[0733] 将步骤A的产物(600mg,2mmol)在氢氧化钠水溶液(2mol/L,2mL,4mmol)和THF(8mL)中的混合物在60℃搅拌2小时。减压除去溶剂,将残余物用H₂O(8mL)稀释并用HCl(2mol/L)调节pH约6。收集固体并风干,得到标题化合物(500mg,产率:88%),其为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.73(d,J=5.6Hz,1H),7.27(d,J=2.4Hz,1H),6.97-6.88(m,2H),6.09(dd,J=5.6,2.4Hz,1H),5.90(s,2H),5.71(d,J=2.0Hz,1H),5.19(d,J=5.2Hz,1H),3.27(dd,J=5.2,2.8Hz,1H),1.15-1.13(m,1H) ppm。

[0734] 步骤C: (1S,1aS,6bR) -5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-羰酰叠氮



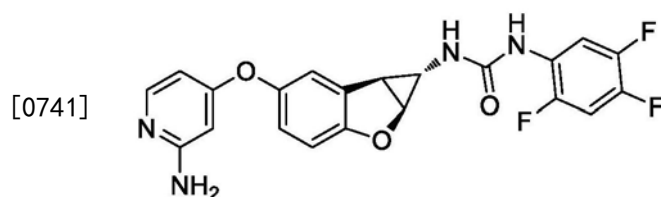
[0736] 在室温向步骤B的产物 (100mg, 0.35mmol) 和 Et_3N (89mg, 0.88mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液中加入 DPPA (116mg, 0.42mmol)。将反应混合物在室温搅拌 2 小时。将所得混合物用 EA (60mL) 稀释并用盐水 (20mL x 3) 洗涤。将有机相经无水硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到粗产物 (100mg, 93%), 将其直接用于下一步骤中。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.95 (s, 1H), 7.78 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.14 (dd, $J=5.6, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.78 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 5.43 (dd, $J=5.2, 1.2\text{Hz}$, 1H), 3.58 (dd, $J=5.2, 3.2\text{Hz}$, 1H), 1.45 (dd, $J=3.2, 1.2\text{Hz}$, 1H) ppm。

[0737] 步骤D: 1-((1S,1aS,6bS)-5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-基)-3-(2,4-二氟苯基)脲 (化合物 2.14)



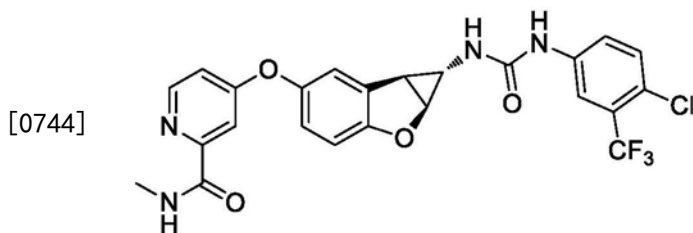
[0739] 将步骤C的产物 (50mg, 0.16mmol) 和 2,4-二氟苯胺 (25mg, 0.19mmol) 在 1,4-二噁烷 (2mL) 中的混合物在 100°C 搅拌 2 小时。减压浓缩混合物并经残余物直接通过制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (5mg, 8%), 其为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.34 (s, 1H), 8.04-7.96 (m, 1H), 7.93 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.31-7.19 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 4H), 6.65 (dd, $J=7.2, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.04 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 5.04 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.00 (dd, $J=5.6, 2.0\text{Hz}$, 1H), 2.27-2.26 (m, 1H) ppm。

[0740] 化合物 2.15 根据针对化合物 2.14 所述的操作在本领域技术人员能认识到的适当条件下制备。



[0742] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.59 (s, 1H), 8.28-8.08 (m, 1H, H_{OOH}), 7.77 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.53 (m, 1H), 7.20 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.00-6.85 (m, 2H), 6.11 (dd, $J=6.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.77 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.97 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 2.97 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 2.24 (s, 1H) ppm。MS: M/e 429 ($M+1$)⁺。

[0743] 化合物 2.16 根据针对化合物 2.6 所述的操作在本领域技术人员能认识到的适当条件下制备。



[0745] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.82-8.74 (m, 1H), 8.50 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.64 (dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.12 (dd, $J=5.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.90 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 5.02 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.00 (dd, $J=5.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 2.79 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 2.34-2.26 (m, 1H) ppm. MS: M/e 519 ($M+1$) $^+$

[0746] Raf IC_{50} 测定实验方案

[0747] 使用时间-分辨荧光能量转移测定法测试了本申请公开的化合物对B-Raf (V600E) (PV3849, 来自Invitrogen) 或C-Raf (Y340D/Y341D) (PV3805, 来自Invitrogen) 的活性。所述测定法在含有0.0625nM B-Raf或0.5nM C-Raf、25mM Tris pH7.4、10mM MgCl_2 、0.5mM EGTA、0.5mM Na_3VO_4 、5mM β -磷酸甘油、0.01% Triton X-100、2.5mM DTT、0.1% BSA、0.1mM ATP、13.7nM带有GST标签的MEK1 (具有K97R突变的全长蛋白, 从细菌表达系统中纯化的重组蛋白) 和0-5 μM 本申请中公开的化合物 (最终浓度为1%DMSO) 的反应混合物 (10 μL) 中进行。将酶和化合物在室温温育60分钟, 加入ATP和GST-MEK1启动反应。在室温反应60分钟后, 按照厂商 (CisBio Bioassays) 的说明加入等体积的终止/检测溶液。所述终止/检测溶液在缓冲液中包含缀合有 Eu^{3+} 穴合物的抗磷酸化MEK1/2 (Ser217/221) 兔多克隆抗体和缀合有d2的抗GST鼠单克隆抗体, 所述缓冲液含有25mM Tris pH7.4、400mM KF、50mM EDTA、0.01% BSA和0.01% Triton X-100。将测定板密封并在室温温育2小时, 然后在PHERAstar FS读板器 (BMG Labtech) 上读取TR-FRET信号 (在337nm波长激发下在665nm和620nm荧光发射的比例)。MEK1的磷酸化导致抗磷酸化MEK1/2抗体结合至GST-MEK1蛋白上, 这使荧光供体 (Eu^{3+} 穴合物) 接近在抗GST抗体上的d2受体, 由此导致高度的从供体荧光团 (620nm) 到受体荧光团 (665nm) 的荧光共振能量转移。RAF激酶活性的抑制导致TR-FRET信号的降低。通过Graphpad Prism软件将剂量-响应%抑制数据拟合到四参数逻辑模型中得到每个化合物的 IC_{50} 。

[0748] WT B-Raf IC_{50} 测定实验方案

[0749] 使用时间-分辨荧光能量转移测定法测试了本申请公开的化合物针对野生型的B-Raf (PV3848, 来自Invitrogen) 的活性。所述测定法在含有0.5nM B-Raf、25mM Tris pH7.4、10mM MgCl_2 、0.5mM EGTA、0.5mM Na_3VO_4 、5mM β -磷酸甘油、0.01% Triton X-100、2.5mM DTT、0.1% BSA、2.9 μM 或2.5mM ATP、10nM带有GST标签的MEK1 (具有K97R突变的全长蛋白, 从细菌表达系统中纯化的重组蛋白) 和0-10 μM 本申请中公开的化合物 (最终浓度为1%DMSO) 的反应混合物 (10 μL) 中进行。将酶和化合物在室温温育120分钟, 然后加入ATP和GST-MEK1启动反应。在室温温育60分钟后, 加入等体积含有25mM Tris pH7.4、400mM KF、50mM EDTA、0.1% BSA、0.01% Triton X-100、1个缀合有 Eu^{3+} 穴合物的兔多克隆抗体抗磷酸化MEK1/2 (Ser217/221) 的测试物和1个缀合有d2的鼠单克隆抗体抗谷胱甘肽S-转移酶的测试物的终止缓冲液, 以终止反应。将测定板密封并在室温温育1.5小时, 然后在BMG PHERAstar FS仪器上读取TR-FRET信号。用Graphpad Prism软件通过非线性回归计算出每个化合物的 IC_{50} 。

[0750] P61-A375细胞表达

[0751] 为了在哺乳动物细胞中表达p61,通过Genscript合成编码p61的cDNA (Poulikakos等,Nature.2011Nov 23;480 (7377) :387-90) 并克隆至pLVX-IRES-Puro运载体 (Clontech) 中。所述cDNA为p61的经修饰形式,其中编码flag表位的测序已插入至C末端,导致表达蛋白的带有flag标签的形式。A375细胞用表达Flag-p61的质粒稳定地转染并用含有0.3ng/mL嘌呤霉素 (Invitrogen) 的DMEM选择。细胞通过96孔板中有限的稀释进行克隆并通过使用针对flag表位的单克隆抗体的免疫印迹分析 (western blot analysis) 筛选克隆。

[0752] ERK磷酸化抑制IC₅₀测定实验方案

[0753] 为了确定ERK磷酸化的抑制,将A375、p61-A375、Calu-6和HeLa以 3×10^4 个/孔接种在96孔板中并使其吸附16小时。然后将生长培养基用100μL无血清DMEM替换,然后将细胞用本申请公开的化合物的10点滴定处理。化合物处理1小时后,向每个孔中加入50μL溶胞缓冲液 (Cisbio) 并在室温温育30分钟。将来自96孔板的每个孔的共计16μL细胞溶胞液转移至384孔小体积白板中。来自每个孔的溶胞液与2μL Eu³⁺-穴合物 (供体) 标记的抗ERK抗体 (Cisbio) 和2μL D2 (受体) 标记的抗磷酸化ERK抗体 (Cisbio) 在室温温育2小时。当供体和受体非常接近时,使用激光的供体的激发触发向受体的荧光共振能量转移 (FRET),其转而在655nm波长发射荧光。使用BMG读数器测量荧光值。

[0754] 通过使用GraphPad Prism软件将剂量依赖性数据拟合至四参数逻辑模型计算ERK抑制的IC₅₀值。

[0755] 抗增殖活性EC₅₀测定实验方案

[0756] 使用CellTiter-Glo发光细胞活力测定 (Promega) 确定A375和p61-A375中化合物的生长抑制活性。将2,000个细胞接种在96孔板的每个孔中,以确保在3天处理期间发生对数生长。细胞吸附16小时,然后将细胞一式两份用1-点稀释系列处理。对本申请公开的化合物暴露3天后,加入与每孔中存在的细胞培养介质的体积相等体积的CellTiter-Glo试剂。将混合物在定轨振荡器上混合2分钟使细胞溶解,接着在室温温育10分钟使发光信号稳定,其对应于ATP的定量和由此的代谢活性细胞的定量。使用Pherastar FS读数器 (BMG Labtech) 测量发光信号。

[0757] 细胞活力的EC₅₀值使用软件计算且为3次独立测定的平均值。细胞生长的EC₅₀值通过使用GraphPad Prism软件将剂量依赖性数据拟合至四参数逻辑模型计算。

[0758] 化合物1.1至1.87和2.1至2.16抑制B-Raf (wild type,V600E) /C-Raf,其中IC₅₀值范围为0.1nM至10μM。

[0759] 化合物1.1至1.87和2.1至2.16抑制ERK磷酸化、p61-A375、Calu-6和HeLa细胞,其中IC₅₀值范围为0.1nM至10μM。

[0760] 化合物1.1至1.87和2.1至2.16抑制A375和p61-A375中的细胞增殖,其中EC₅₀值范围为0.1nM至10μM。

[0761] 表1:IC₅₀和EC₅₀

[0762]

化合物编号	IC50 (nM)				IC50 (nM)	细胞增殖 EC50 (nM)	
	B-Raf ^{V600E}	C-Raf	B-Raf ^{WT} Km ATP	B-Raf ^{WT} 2.5 mM ATP	p61-A375 pERK	A375	p61-A375
1.1	8.3	1.6	13	43		109	
1.2	4	0.77	6.3	18		122	
1.3	40	0.54	56%在 100 nM				
1.4	1.8		99%在 100 nM				
1.5	2.2		102%在 100 nM				
1.6	1.9	0.33	4.5	11		229	
1.7	1.1	0.35	2.6				
1.8	8.7		95 %在 100 nM				
1.9	9.5	1.6	21				
1.10	6.3		95%在 100 nM				
1.11	5.5	1.8	30	110		147	
1.12	4.7	1.1	23	86		106	
1.13	1.8		102%在 100nM				
1.14	1.9		2.8	8.5		127	
1.15	2.3		98%在 100 nM				
1.16	2.6		100%在 100 nM				
1.17	1.5		100%在 100 nM				
1.18	16		77%在 100 nM				
1.19	5.1		99%在 100 nM			503	
1.20	13	2.7	23				
1.21	1.1	0.066	0.87	2.5		128	
1.22	1.3	0.18	1.7	4.2		87	
1.23	1.8	0.3	3.7	12	253	109	479
1.24	1.5	0.37	2.7	7.7		25	
1.25	27	2.3	33			25	
1.26	2675		7%在 100 nM				
1.27	11		85%在 100 nM				
1.28	5.5	0.77	16	49		40	
1.29	6.9		101%在 100 nM			222	
1.30	3		101%在 100 nM			583	
1.31	17	1.4	26				
1.32	7.7	1.2	17	58	433	55	527
1.33	9.5		19	75		137	
1.34	12.6		87%在 100nM				
1.35	0.59	0.25	1	4.1	314	143	1134
1.36	1.3		93%在 100 nM				
1.37	0.85		100%在 100 nM				
1.38	4		95%在 100 nM				
1.39	2.6		99%在 100 nM				
1.40	1.6	0.2	2				
1.41	0.8	0.15	0.57			65	
1.42	0.94	0.24	1.5			178	
1.43	1.2	0.26	2.1	5.9		96	
1.44	1.3	0.21	1.9			702	
1.45	1.1	0.30	2.7	6.7	325	32	645
1.46	0.78	0.22	1.7	6		109	
1.47	4.1	0.53	6.4	23		140	
1.48	0.74		2.5	7.9		686	

[0763]

1.49	1.2	0.19	2.5	7.9	153	17	639
1.50	0.8		97%在 100 nM				
1.51	0.59					273	
1.52	1.4	0.25	1.7		173	47.7	
1.53	2.9		96%在 100 nM			77	1315
1.54	1.9		91%在 100 nM			2700	
1.55	1.7	0.34	2.2			178	
1.56	158						
1.57	0.71					840	
1.58	0.77		96%在 100 nM			534	
1.59	0.84		101%在 100 nM			891	
1.60	8.6					193	
1.61	7.4					975	
1.62	6.3					302	
1.63	>5000						
1.64	27						
1.65	116						
1.66	2.3	0.25	2.3			101	
1.67	4.2					4174	
1.68	20						
1.69	30						
1.70	7.4	0.81	15				
1.71	3	0.34	91%在 100 nM				
1.72	1.9		83%在 100 nM				
1.73	13	0.84	13			1331	
1.74	821						
1.75	2.2	0.27	2.4			405	
1.76	3.4					1310	
1.77	4.5					4535	
1.78	0.72					1897	
1.79	3.2	0.39				222	
1.80	4	0.50				132	
1.81	2.7					159	
1.82	2.4					867	
1.83	3					291	
1.84	12					4326	
1.85	129						
1.86	183						
1.87	227						
2.1	1098						
2.2	111						
2.3	2.6					190	
2.4	11					374	
2.5	2.3					769	
2.6	26		77%在 100 nM			624	
2.7	33		70%在 100 nM			464	
2.8	13	3	17				
2.9	24		65%在 100 nM				
2.10	50		58%在 100 nM				
2.11	58		36%在 100 nM				
2.12	10						
2.13	24						
2.14	36						
2.15	18					10,000	

[0764]	2.16	88					
	威罗菲尼	33	31	58	3700	>10,000	178

[0765] 表2:IC₅₀

	化合物编号	IC ₅₀ (nM)	
		Calu-6 (pERK)	HeLa (pERK)
[0766]	1.23	101	189
	1.32	301	536
	1.35	75	610
	1.45	84	265
	1.49	112	498
	1.52	411	5,428
	威罗菲尼	>10,000	5,818