



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106957314 B

(45)授权公告日 2019.12.31

(21)申请号 201611139456.1

托马斯·温 辛智利

(22)申请日 2008.06.30

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

(65)同一申请的已公布的文献号

11105

申请公布号 CN 106957314 A

代理人 曹立莉 许斐斐

(43)申请公布日 2017.07.18

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据

C07D 417/14(2006.01)

60/947,291 2007.06.29 US

C07D 417/12(2006.01)

(62)分案原申请数据

C07D 413/14(2006.01)

200880022788.9 2008.06.30

C07D 473/00(2006.01)

C07D 487/04(2006.01)

(73)专利权人 苏尼西斯制药有限公司

C07D 471/04(2006.01)

地址 美国加利福尼亚州

C07D 401/14(2006.01)

专利权人 米伦纽姆医药公司

C07D 401/12(2006.01)

C07D 403/12(2006.01)

(72)发明人 詹妮弗·科罗斯 陈伟荣

C07D 239/42(2006.01)

利奥伊德·富兰克林 关冰

C07D 413/12(2006.01)

约翰·H.琼斯

格纳纳萨姆班达姆·库玛拉维尔

本杰明·莱恩 亚当·利特克

亚力克西·卢戈夫斯科伊 彭海若

诺埃尔·鲍威尔 布赖恩·雷蒙多

田中弘子 杰弗里·维塞尔斯

(56)对比文件

WO 2005/082367 A1, 2005.09.09,

WO 2006/065703 A1, 2006.06.22,

审查员 杜姣

权利要求书1页 说明书242页

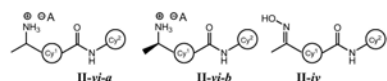
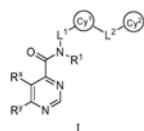
(54)发明名称

用作RAF激酶抑制剂的嘧啶衍生物

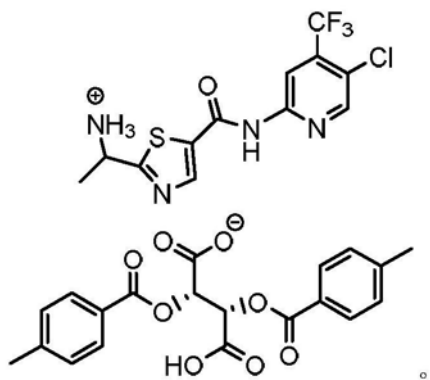
(57)摘要

本发明提供用作Raf蛋白激酶抑制剂的化合物。本发明也提供它们的组合物和治疗Raf-介导

的疾病的方法。



1. 下式化合物：



用作RAF激酶抑制剂的嘧啶衍生物

[0001] 本申请是中国申请号为201410466320.6、发明名称为“用作RAF激酶抑制剂的嘧啶衍生物”且申请日为2008年06月30日的专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉参考

[0003] 本发明要求2007年6月29日提交的美国临时专利申请序列号60/947,291的优先权,其全部内容并入本文作为参考。

[0004] 发明技术领域

[0005] 本发明涉及用作蛋白激酶抑制剂的化合物。本发明也提供包含本发明化合物的药学上可接受的组合物以及在多种病症的治疗中应用所述组合物的方法。

[0006] 发明背景

[0007] 癌症由控制细胞分裂、分化和凋亡性细胞死亡的正常过程的失调而引起。蛋白激酶在此调节过程中起重要作用。这些激酶的部分非限制性列举包括ab1、ATK、bcr-ab1、Blk、Brk、Btk、c-kit、c-met、c-src、CDK1、CDK2、CDK4、CDK6、cRaf1、CSF1R、CSK、EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4、ERK、Fak、fes、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGFR5、Fgr、FLK4、flt-1、Fps、Frk、Fyn、Hck、IGF-1R、INS-R、Jak、KDR、Lck、Lyn、MEK、p38、PDGFR、PIK、PKC、PYK2、ros、tie1、tie2、TRK、Yes和Zap70。在哺乳动物生物学中,这些蛋白激酶包括促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号传导途径。MAPK信号传导途径通过多种常见的疾病相关机制而被不适当地激活,所述机制如ras基因突变和生长因子受体下调(Magnuson et al., Seminars in Cancer Biology; 1994 (5), 247-252)。

[0008] 此外,蛋白激酶作为靶标已经牵涉在中枢神经系统疾病(如阿尔海默茨病)、炎症性疾病(如牛皮癣、关节炎)、骨疾病(如骨质疏松症)、动脉硬化、再狭窄、血栓症、代谢性疾病(如糖尿病)和感染性疾病(如病毒和真菌感染)中。

[0009] 被最通常研究的涉及激酶调节的途径之一是从细胞表面到受体到细胞核的细胞内信号传导。这一途径的一个实例包括激酶级联,其中生长因子受体酪氨酸激酶的成员(如EGF-R、PDGF-R、VEGF-R、IGF1-R、胰岛素受体)通过磷酸化为其它激酶如Src酪氨酸激酶以及Raf、Mek和Erk丝氨酸/苏氨酸激酶家族输送信号。这些激酶中的每一种由几个家族成员表示,其起相关但功能上不同的作用。生长因子信号传导途径调节的丢失是癌症以及其它疾病状态中的常见事件。

[0010] 也已示出,由激酶介导的信号通过调节细胞周期过程来控制细胞的生长、死亡和分化。经由真核细胞周期的进程通过被称为细胞周期蛋白依赖性激酶(CDKs)的激酶家族来控制。CDK激活的调节是复杂的,但要求CDK与调节亚基的细胞周期蛋白家族的成员结合。进一步水平的调节通过激活和失活CDK亚基磷酸化而发生。不同细胞周期蛋白/CDK复合体的协调激活和失活是经由细胞周期的正常进程所需的。关键的G1-S和G2-M转变都通过不同细胞周期蛋白/CDK活性的激活来控制。在G1中,认为细胞周期蛋白D/CDK4和细胞周期蛋白E/CDK2都介导S-期的开始。经由S-期的进程要求细胞周期蛋白A/CDK2的活性,而细胞周期蛋白A/cdc2(CDK1)和细胞周期蛋白B/cdc2的激活是中期的开始所需的。因此,CDK调节控制的丢失是高增殖性疾病和癌症中的常见事件,这并非是令人惊讶的。

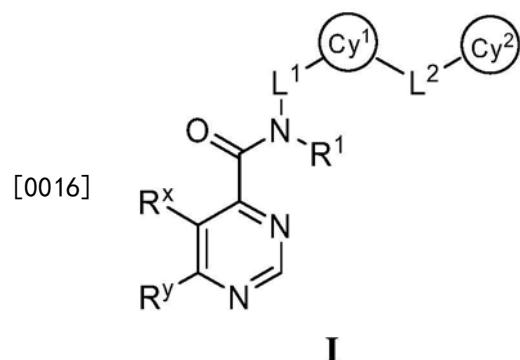
[0011] Raf蛋白激酶是特定细胞外刺激引起哺乳动物细胞中精确细胞应答的信号转导途径的关键成分。激活的细胞表面受体激活质膜内面的ras/rap蛋白,这进而募集并激活Raf蛋白。激活的Raf蛋白磷酸化并激活细胞内蛋白激酶MEK1和MEK2。进而,激活的MEKs催化p42/p44促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)的磷酸化和活化。激活的MAPK的多种细胞质和细胞核底物是已知的,其直接或间接地有助于对环境改变的细胞应答。编码Raf蛋白——A-Raf、B-Raf和C-Raf(也称为Raf-1)——的三种不同基因已在哺乳动物中得以鉴定,以及mRNA差别剪接产生的同种型变体是已知的。

[0012] Raf激酶的抑制剂已被建议用于破坏肿瘤细胞生长并从而用于癌症治疗,所述癌症例如组织细胞性淋巴瘤、肺腺癌、小细胞肺癌以及胰腺癌和乳腺癌;并且也用于与缺血事件引起的神经元变性有关的病症的治疗和/或预防,所述病症包括心搏停止后的脑缺血、中风和多发梗塞痴呆,并且也在脑缺血事件后,如头部损伤、手术和/或分娩期间引起的那些病症。

[0013] 因此,对开发用作蛋白激酶抑制剂的化合物存在巨大需求。具体而言,开发用作Raf抑制剂的化合物将是期望的。

[0014] 发明概述

[0015] 现在已发现,本发明化合物及其药学上可接受的组合物作为一种或更多种蛋白激酶的抑制剂是有效的。这些化合物具有式I:



[0017] 或是其药学上可接受的盐,其中 R^x 、 R^y 、 R^1 、 L^1 、 L^2 、 Cy^1 和 Cy^2 中的每一个如本文的类型和亚类中所限定,以及其药物组合物,如一般性地描述的和在本文的亚类中描述的,所述化合物用作蛋白激酶(例如Raf)的抑制剂,并且因此用于例如治疗Raf-介导的疾病。

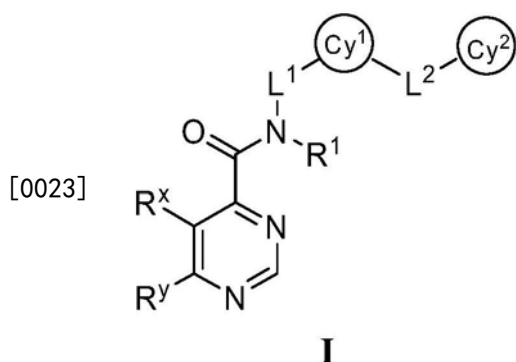
[0018] 在某些其它实施方式中,本发明提供包含本发明化合物的药物组合物,其中所述化合物以有效抑制Raf活性的量存在。在某些其它实施方式中,本发明提供包含本发明化合物并且任选地进一步包含另外的治疗剂的药物组合物。在另外其它实施方式中,另外的治疗剂是用于治疗癌症的药剂。

[0019] 在又一方面中,本发明提供抑制患者或生物样品中激酶(例如,Raf)活性的方法,包括给予所述患者有效抑制量的本发明化合物或使所述生物样品与有效抑制量的本发明化合物接触。在又一方面中,本发明提供治疗涉及Raf活性的任何病症的方法,包括给予需要的对象治疗有效量的本发明化合物。

[0020] 本发明某些实施方式的详述

[0021] 1. 本发明化合物的一般描述:

[0022] 在某些实施方式中,本发明提供式I化合物:



[0024] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0025] Cy^1 是任选取代的苯基,或具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和环、部分不饱和环或芳香环(aromatic ring);

[0026] Cy^2 是任选取代的5-14元饱和、部分不饱和或芳香单环、双环或三环,其具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子;

[0027] L^1 是直接的键或任选取代的直链或支链 C_{1-6} 亚烷基链;

[0028] L^2 是直接的键或任选取代的直链或支链 C_{1-6} 亚烷基链,其中 L^2 的1或2个亚甲基单元任选地和独立地被 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 或3-6元环亚烷基置换;

[0029] 每一R独立为氢或任选取代的 C_{1-6} 脂族基;

[0030] R^1 是氢或任选取代的 C_{1-6} 脂族基;

[0031] R^x 和 R^y 的每一个独立地选自 $-R^2$ 、-卤、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-SO_2N(R^2)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^2)C(O)R^2$ 、 $-N(R^2)N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)-C(=NR^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NR^2)N(R^2)_2$ 、 $-C=NOR^2$ 、 $-N(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)SO_2N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)SO_2R^2$ 或 $-OC(O)N(R^2)_2$;和

[0032] 每一 R^2 独立为氢或任选取代的基团,所述基团选自 C_{1-6} 脂族、 C_{6-10} 单环或双环芳环(aryl ring)、或5-10元饱和、部分不饱和或芳香单环或双环——具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子,或

[0033] 同一氮上的两个 R^2 与该氮一起形成任选取代的5-8元饱和环、部分不饱和环或芳香环,其具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子。

[0034] 本发明化合物包括上文一般列出的和本文具体描述的那些化合物,并且部分通过本文公开的多种类型、亚属和种类进行说明。此外,本发明提供本发明化合物的药学上可接受的衍生物,和应用这些化合物、其药物组合物、或其中之一联合一种或更多种另外的治疗剂来治疗对象的方法。

[0035] 2. 化合物和定义:

[0036] 具体官能团和化学术语的定义在下文更详细描述。对于本发明的目的,化学元素按照Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., 封面内页的元素周期表CAS版本来确定,并且具体官能团一般性地如其中所述而定义。此外,有机化学的一般原则以及具体官能部分和反应性在organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March March's Advanced organic Chemistry, 5th Edition,

John Wiley&Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; Carruthers, Some Modern Methods of organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987中描述, 每一文献的全部内容都并入本文作为参考。

[0037] 本发明的某些化合物可以包含一个或更多个非对称中心, 并且因而可以以多种异构体形式存在, 例如, 立体异构体和/或非对映异构体。因此, 本发明化合物及其药物组合物可以是单独的对映体、非对映异构体或几何异构体的形式, 或可以是立体异构体混合物的形式。在某些实施方式中, 本发明化合物是对映体纯的化合物。在某些其它实施方式中, 立体异构体或非对映异构体的混合物被提供。

[0038] 而且, 如果没有另外指出, 如本文所述, 某些化合物可以具有能够作为Z或E异构体存在的一个或更多个双键。本发明另外包括这样的化合物, 其作为基本不含其它异构体的单独异构体, 和可选地作为多种异构体的混合物, 例如, 立体异构体的外消旋混合物。除上述化合物本身外, 本发明也包括这些化合物的药学上可接受的衍生物以及包含一种或更多种化合物的组合物。

[0039] 在一些实施方式中, 在优选特定对映体的情况下, 其可以基本不含相应对映体而被提供, 并且也可以被称为“旋光富集的”。如本文所用, “旋光富集的 (Optically-enriched)”意味着化合物由明显较大部分的一种对映体组成。在某些实施方式中, 化合物由按重量计至少约90%的优选对映体组成。在其它实施方式中, 化合物由按重量计至少约95%、98%或99%的优选对映体组成。优选对映体可以通过本领域技术人员已知的方法从外消旋混合物分离, 所述方法包括手性高压液相色谱 (HPLC) 以及手性盐的形成和结晶, 或通过不对称合成制备。参见, 例如, Jacques, et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, et al., Tetrahedron 33: 2725 (1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。

[0040] 术语“杂原子”意味着氧、硫、氮、磷或硅中的一种或更多种 (包括氮、硫、磷或硅的氧化形式; 任何碱性氮的季铵化形式; 或杂环的可取代氮, 例如N (如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH (如在吡咯烷基中) 或NR⁺ (如在N-取代的吡咯烷基中))。

[0041] 如本文所用, “直接的键 (direct bond)”或“共价键”是指单键、双键或三键。在某些实施方式中, “直接的键”是指单键。

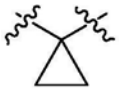
[0042] 如本文所用, 术语“卤”和“卤素”是指选自氟 (氟基, -F)、氯 (氯基, -Cl)、溴 (溴基, -Br) 和碘 (碘基, -I) 的原子。

[0043] 如本文所用, 术语“脂族 (aliphatic)”或“脂族基 (aliphatic group)”指烃部分, 其可以是直链 (即, 不饱和)、支链或环状的 (包括稠合、桥连和螺稠合的多环), 并且可以是完全饱和的或可以包含一个或更多个不饱和单元, 但不是芳香的。如果没有另外指出, 脂族基包含1-6个碳原子。在一些实施方式中, 脂族基包含1-4个碳原子, 以及在又一实施方式中, 脂族基包含1-3个碳原子。适当的脂族基包括但不限于线性或分支的烷基、链烯基和炔基基团, 以及其杂化物如 (环烷基) 烷基、(环烯基) 烷基或 (环烷基) 链烯基。


[0044] 如本文所用, 术语“不饱和”意味着具有一个或更多个不饱和单元的部分。

[0045] 术语“环脂族”、“碳环”、“碳环基”、“碳环-”或“碳环的”单独应用或作为较大部分的一部分应用,是指如本文所述的饱和或部分不饱和环状脂族单环或双环系统,其具有3至10个成员,其中脂族环系统如上文所限定并如本文所述被任选取代。环脂族基非限制性地包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基、环辛基、环辛烯基和环辛二烯基。在一些实施方式中,环烷基具有3-6个碳。术语“环脂族”、“碳环”、“碳环基”、“碳环-”或“碳环的”也包括与一个或多个芳香环或非芳香环如十氢萘基或四氢萘基稠合的脂族环,其中连接基团或连接点在脂族环上。

[0046] 如本文所用,术语“环亚烷基”是指二价环烷基基团。在某些实施方式中,环亚烷基

基团是1,1-环亚烷基基团(即,螺-稠环)。示例性1,1-环亚烷基基团包括。在其它

实施方式中,环亚烷基基团是1,2-环亚烷基基团或1,3-环亚烷基基团。示例性1,2-环亚烷

基基团包括。

[0047] 如本文所用,术语“烷基”是指饱和直链或支链烃基,其通过去除一个氢原子而衍生自包含1至6个碳原子的脂族部分。在一些实施方式中,本发明中应用的烷基基团包含1-5个碳原子。在另一实施方式中,所应用的烷基基团包含1-4个碳原子。在又一实施方式中,烷基基团包含1-3个碳原子。在又一实施方式中,烷基基团包含1-2个碳原子。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、仲戊基、异戊基、叔丁基、正戊基、新戊基、正己基、仲己基、正庚基、正辛基、正癸基、正十一基、十二基等。

[0048] 如本文所用,术语“链烯基”指通过去除一个氢原子而衍生自具有至少一个碳碳双键的直链或支链脂族部分的单价基团。在某些实施方式中,本发明中应用的链烯基基团包含2-6个碳原子。在某些实施方式中,本发明中应用的链烯基基团包含2-5个碳原子。在一些实施方式中,本发明中应用的链烯基基团包含2-4个碳原子。在另一实施方式中,所应用的链烯基基团包含2-3个碳原子。链烯基基团包括,例如,乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基等。

[0049] 如本文所用,术语“炔基”是指通过去除一个氢原子而衍生自具有至少一个碳碳三键的直链或支链脂族部分的单价基团。在某些实施方式中,本发明中应用的炔基基团包含2-6个碳原子。在某些实施方式中,本发明中应用的炔基基团包含2-5个碳原子。在一些实施方式中,本发明中应用的炔基基团包含2-4个碳原子。在另一实施方式中,所应用的炔基基团包含2-3个碳原子。代表性炔基基团包括但不限于乙炔基、2-丙炔基(炔丙基)、1-丙炔基等。

[0050] 术语“芳基”单独应用或作为较大部分中的一部分应用——如在“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”中,是指具有总共5至10个环成员的单环和双环系统,其中系统中的至少一个环是芳香的并且其中系统中的每一环包含3至7个环成员。术语“芳基”可以与术语“芳环”互换应用。在本发明的某些实施方式中,“芳基”是指芳香环系统,包括但不限于:苯基、联苯基、萘基、蒽基等,其可以带有一个或多个取代基。如本文所用,术语“芳基”范围内也包括这样的基团,其中芳香环与一个或多个非芳香环稠合,如茚满基、邻苯二甲酰亚

胺基、萘亚胺基(naphthimidyl)、菲啶基(phenantriidiny)或四氢萘基等。

[0051] 术语“杂芳基”和“杂芳-”单独应用或作为较大部分例如“杂芳烷基”或“杂芳烷氧基”中的一部分应用,是指这样的基团:其具有5至10个环原子,优选5、6或9个环原子;具有环排列中共享的6、10或14个电子;并且除碳原子外还具有至个杂原子。术语“杂原子”是指氮、氧或硫,并且包括氮或硫的任何氧化形式以及碱性氮的任何季铵形式。杂芳基基团非限制性地包括:噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、~~噁~~唑基、异~~噁~~唑基、~~噁~~二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、中氮茛基、嘌呤基、萘啶基和喹啶基。如本文所用,术语“杂芳基”和“杂芳-”也包括这样的基团:其中杂芳香环与一个或更多个芳环、环脂族环或杂环基环稠合,其中连接基团或连接点在杂芳香环上。非限制性实例包括吡啶基、异吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、2,3-二氮杂萘基、喹啉基、喹喔啉基、4H-喹啉基、卡唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩~~噁~~嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基和吡啶并[2,3-b]-1,4-~~噁~~嗪-3(4H)-酮。杂芳基基团可以是单环的或双环的。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳环”、“杂芳基基团”或“杂芳香基的”互换应用,所述术语中的任一个包括被任选取代的环。术语“杂芳烷基”是指被杂芳基取代的烷基基团,其中烷基和杂芳基部分独立地是任选取代的。

[0052] 如本文所用,术语“杂环”、“杂环基”、“杂环基团”和“杂环环”可互换应用,并且是指稳定的4至7元单环或7-10元双环杂环部分,其或是饱和的或是部分不饱和的,并且除碳原子外还具有一个或更多个、优选1至4个如上限定的杂原子。当涉及杂环的环原子应用时,术语“氮”包括取代的氮。作为一个实例,在具有0-3个选自氧、硫或氮的杂原子的饱和或部分不饱和环中,氮可以是N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或⁺NR(如在N-取代的吡咯烷基中)。

[0053] 杂环环可以在得到稳定结构的任何杂原子或碳原子处与其侧基连接,并且任何环原子可以被任选取代。这种饱和或部分不饱和杂环基团的实例非限制性地包括四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶基、吡咯啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、~~噁~~唑烷基、哌嗪基、二~~噁~~烷基、二氧戊环基、二氮杂~~萘~~基、氧氮杂~~萘~~基、硫氮杂~~萘~~基、吗啉基和奎宁环基。术语“杂环”、“杂环基”、“杂环基环”、“杂环基团”、“杂环部分”和“杂环基团”在本文中可替换应用,并且也包括这样的基团,其中杂环基环与一个或更多个芳基、杂芳基或环脂族环如二氢吡啶基、3H-吡啶基、苯并二氢呋喃基、菲啶基或四氢喹啉基稠合,其中连接基团或连接点在杂环基环上。杂环基基团可为单环或双环。术语“杂环基烷基”是指被杂环基取代的烷基基团,其中烷基和杂环基部分独立为任选取代的。

[0054] 如本文所用,术语“部分不饱和”是指在环原子之间包括至少一个双键或三键的环部分。术语“部分不饱和”意图包括具有多个不饱和位点的环,但是不意图包括如本文所限定的芳基或杂芳基部分。

[0055] 术语“亚烷基”是指二价烷基基团。“亚烷基链”是聚亚甲基基团,即, $-(CH_2)_n-$,其中n是正整数,优选从1至6、从1至4、从1至3、从1至2或从2至3。取代的亚烷基链是聚亚甲基基团,其中一个或更多个亚甲基氢原子用取代基置换。合适的取代基包括下文针对取代的脂族基描述的那些取代基。

[0056] 如本文所限定,亚烷基链也可以任选地被官能团置换。当内部亚甲基单元被官能

团置换时,亚烷基链被该官能团“置换”。合适的“中断(interrupting)官能团”的实例描述在本文的说明书和权利要求书中。

[0057] 如本文所述,本发明化合物可包含“任选取代的”部分。一般地,术语“取代的”——不论在前有无术语“任选地”——意味着所指部分的一个或多个氢被合适的取代基所置换。如果没有另外指明,“任选取代的”基团可在该基团的每一可取代位置具有合适的取代基,并且在任何给定结构中的多于一个位置可用选自指定基团的多于一个取代基取代时,取代基在每一位置可相同或不同。本发明预期的取代基的组合优选为导致形成稳定的或化学上可行的化合物的那些。如本文所用,术语“稳定的”是指在经历允许其产生、检测以及在某些实施方式中其回收、纯化和用于本文公开的一个或多个目的的应用的条件时基本不改变的化合物。

[0058] “任选取代的”基团的可取代碳原子上的合适的单价取代基独立为:卤素; $-(CH_2)_{0-4}R^0$; $-(CH_2)_{0-4}OR^0$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^0)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, 其可用 R^0 取代; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, 其可用 R^0 取代; $-CH=CHPh$, 其可用 R^0 取代; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)R^0$; $-N(R^0)C(S)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)NR^0_2$; $-N(R^0)C(S)NR^0_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)OR^0$; $-N(R^0)N(R^0)C(O)R^0$; $-N(R^0)N(R^0)C(O)NR^0_2$; $-N(R^0)N(R^0)C(O)OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^0$; $-C(S)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^0_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^0$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^0$, $SC(S)SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^0_2$; $-C(S)NR^0_2$; $-C(S)SR^0$; $-SC(S)SR^0$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^0_2$; $-C(O)N(OR^0)R^0$; $-C(O)C(O)R^0$; $-C(O)CH_2C(O)R^0$; $-C(NOR^0)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^0$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^0$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^0$; $-S(O)_2NR^0_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^0$; $-N(R^0)S(O)_2NR^0_2$; $-N(R^0)S(O)_2R^0$; $-N(OR^0)R^0$; $-C(NH)NR^0_2$; $-P(O)_2R^0$; $-P(O)R^0_2$; $-OP(O)R^0_2$; $-OP(O)(OR^0)_2$; SiR^0_3 ; $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $O-N(R^0)_2$; 或 $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $C(O)O-N(R^0)_2$, 其中每一 R^0 可如下文所限定被取代,并且独立为氢、 C_{1-6} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有独立地选自氮、氧、或硫的0-4个杂原子的4-6-元饱和环、部分不饱和环或芳环,或尽管存在上面的限定,两个独立出现的 R^0 与它们的间插(intervening)原子(一个或多个)一起形成具有独立地选自氮、氧、或硫的0-4个杂原子的3-12-元饱和、部分不饱和或芳香单环或双环,其可如下文所限定被取代。

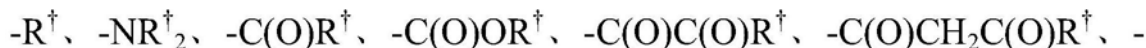
[0059] R^0 (或两个独立出现的 R^0 与它们的间插原子一起形成的环)上的合适的单价取代基独立为卤素、 $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O(CH_2)_{0-2}R^\bullet$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^\bullet_3$ 、 $-OSiR^\bullet_3$ 、 $-C(O)SR^\bullet$ 、 $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $C(O)OR^\bullet$ 或 $-SSR^\bullet$, 其中每一 R^\bullet 是未取代的或在在前存在“卤”的情况下只用一个或多个卤素取代,并且独立地选自 C_{1-4} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有独立地选自氮、氧、或硫的0-4个杂原子的5-6-元饱和环、部分不饱和环或芳环。 R^0 的饱和碳原子上的合适的二价取代基包括 $=O$ 和 $=S$ 。

[0060] “任选取代的”基团的饱和碳原子上的合适的二价取代基包括下列: $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^*_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ 或 $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, 其中每一独立出现的 R^* 选自氢、 C_{1-6} 脂族——其可如下文所限定被取代、或具有独立地选自氮、氧、或硫的0-4个杂原子的未取代的5-6-元饱和环、部分不饱和环或芳环。与“任选取代的”基团的邻近可取代碳连接的合适的二价取代基包括: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, 其中每一

独立出现的 R^* 选自氢、 C_{1-6} 脂族——其可如下文所限定被取代、或具有独立地选自氮、氧、或硫的0-4个杂原子的未取代的5-6-元饱和环、部分不饱和环或芳环。

[0061] R^* 的脂族基上的合适的取代基包括卤素、 $-R^\bullet$ 、 $-(\text{卤}R^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(\text{卤}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 或 $-NO_2$ ，其中每一 R^\bullet 是未取代的或在在前存在“卤”的情况下只用一个或更多个卤素取代，并且独立为 C_{1-4} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有独立地选自氮、氧、或硫的0-4个杂原子的5-6-元饱和环、部分不饱和环或芳环。

[0062] “任选取代的”基团的可取代氮上的合适的取代基包括



独立为氢、 C_{1-6} 脂族——其可如下文所限定被取代、未取代的 $-OPh$ 或具有独立地选自氮、氧、或硫的0-4个杂原子的未取代的5-6-元饱和环、部分不饱和环或芳环，或尽管存在上面的限定，两个独立出现的 R^\dagger 与它们的间插原子（一个或更多个）一起形成具有独立地选自氮、氧、或硫的0-4个杂原子的3-12元饱和、部分不饱和或芳香单环或双环。

[0063] R^\dagger 的脂族基上的合适的取代基独立为卤素、 $-R^\bullet$ 、 $-(\text{卤}R^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(\text{卤}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 或 $-NO_2$ ，其中每一 R^\bullet 是未取代的或在在前存在“卤”的情况下只用一个或更多个卤素取代，并且独立为 C_{1-4} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有独立地选自氮、氧、或硫的0-4个杂原子的5-6-元饱和环、部分不饱和环或芳环。

[0064] 3. 示范性化合物描述：

[0065] 如上文一般性地限定的， R^x 和 R^y 中的每一个独立地选自 $-R^2$ 、 $-\text{卤}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-SO_2N(R^2)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^2)C(O)R^2$ 、 $-N(R^2)N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)-C(=NR^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NR^2)N(R^2)_2$ 、 $-C=NR^2$ 、 $-N(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)SO_2N(R^2)_2$ 或 $-OC(O)N(R^2)_2$ ，其中 R^2 如上文所限定和如本文所述。

[0066] 在某些实施方式中， R^x 和 R^y 中的每一个独立地选自 $-R^2$ 、 $-\text{卤}$ 、 $-OR^2$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^2)C(O)R^2$ 、 $-N(R^2)N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)SO_2N(R^2)_2$ 或 $-OC(O)N(R^2)_2$ ；其中 R^2 如上文所限定和如本文所述。在一些实施方式中， R^x 和 R^y 中的每一个独立地选自 $-R^2$ 、 $-\text{卤}$ 、 $-OR^2$ 、和 $-N(R^2)_2$ 。在其它实施方式中， R^x 和 R^y 中的每一个独立为氢、 $-\text{卤}$ 、 $-OR^2$ 、 $-N(R^2)_2$ 或任选取代的基团，所述任选取代的基团选自 C_{1-6} 脂族或具有独立地选自氮、氧、或硫的1-4个杂原子的5-10元饱和、部分不饱和或芳香单环或双环。

[0067] 在某些实施方式中， R^x 选自 $-R^2$ 、 $-\text{卤}$ 、 $-CN$ 或 $-CO_2R^2$ 。

[0068] 在某些实施方式中， R^x 是 R^2 或 $-\text{卤}$ 。在一些实施方式中， R^x 是氢、 CN 、任选取代的 C_{1-6} 脂族基或 $-\text{卤}$ 。在某些实施方式中， R^x 是氢。在某些实施方式中， R^x 是氟基、氯基或溴基。在其它实施方式中， R^x 是氯基。

[0069] 在某些实施方式中， R^x 是任选取代的 C_{1-6} 脂族基。在一些实施方式中， R^x 是任选取代的 C_{1-6} 烷基基团。在其它实施方式中， R^x 是任选取代的 C_{1-3} 烷基基团。在某些实施方式中， R^x 是任选取代的甲基、乙基、正丙基或异丙基基团。根据一个实施方式， R^x 是任选取代的甲基基团。根据另一实施方式， C_{1-6} 脂族、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷基、正丙基、异丙基、乙基或甲基基团上出

现的一个或更多个取代基包括 $-N(R^2)_2$,其中 R^2 如上文所限定和如本文所述。在某些实施方式中, R^x 是 $-CF_3$ 。

[0070] 示范性 R^x 基团包括下文实施例部分中的表1、3、4和5中列出的那些。

[0071] 在某些实施方式中, R^y 选自 $-R^2$ 、 $-OR^2$ 或 $-N(R^2)_2$ 。在某些实施方式中, R^y 独立地选自氢、 $-OR^2$ 、 $-N(R^2)_2$ 或任选取代的基团,所述任选取代的基团选自 C_{1-6} 脂族或具有独立地选自氮、氧、或硫的1-4个杂原子的5-10元饱和、部分不饱和或芳香单环或双环。

[0072] 在某些实施方式中, R^y 是氢。

[0073] 在一些实施方式中, R^y 是任选取代的 C_{1-6} 脂族基。在其它实施方式中, R^y 是任选取代的 C_{2-6} 脂族基。在某些实施方式中, R^y 是任选取代的 C_{2-6} 链烯基基团。在某些实施方式中, R^y 是任选取代的 C_{2-6} 炔基基团。根据一个实施方式, R^y 是任选取代的 C_{2-5} 炔基基团。根据另一实施方式, C_{1-6} 脂族、 C_{2-6} 脂族、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基或 C_{2-5} 炔基 R^y 基团上出现的取代基包括 $-(CH_2)_{0-4}OR^0$ 或 $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)_2$ 基团,其中 R^0 如上文和本文所限定。

[0074] 在某些实施方式中, R^y 是任选取代的 C_{6-10} 单环或双环芳环。在某些实施方式中, R^y 是任选取代的 C_{8-10} 双环芳环。在一些实施方式中, R^y 是任选取代的苯环。

[0075] 根据一个实施方式, R^y 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-4个杂原子的任选取代的5-10元饱和单环或双环。在某些实施方式中, R^y 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-4个杂原子的任选取代的5,6-或6,6-稠合饱和双环。在一些实施方式中, R^y 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-4个杂原子的任选取代的5-6元饱和单环。在其它实施方式中, R^y 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-2个杂原子的任选取代的5-6元饱和单环。

[0076] 在某些实施方式中, R^y 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-2个杂原子的任选取代的5-元饱和单环。在一些实施方式中, R^y 是具有独立地选自氮、氧或硫的2个杂原子的任选取代的5-元饱和单环。在其它实施方式中, R^y 是具有独立地选自氮或氧的2个杂原子的任选取代的5-元饱和单环。

[0077] 在某些实施方式中, R^y 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-2个杂原子的任选取代的6-元饱和单环。在一些实施方式中, R^y 是具有独立地选自氮、氧或硫的2个杂原子的任选取代的6-元饱和单环。在其它实施方式中, R^y 是具有独立地选自氮或氧的2个杂原子的任选取代的6-元饱和单环。

[0078] 示范性 R^y 基团包括任选取代的八氢吡辛因基、硫代环戊基、硫代环己基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、四氢噻喃基、四氢噻吩基、二硫戊环基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、二噁烷基、噻噁烷基、吗啉基、氧硫杂环戊基(oxathiolanyl)、咪唑烷基、氧硫杂环戊基、噻唑烷基或噻唑烷基基团。在某些实施方式中, R^y 是任选取代的咪唑烷基、氧硫杂环戊基、噻唑烷基或噻唑烷基基团。在一些实施方式中, R^y 是任选取代的哌啶基、哌嗪基、吗啉基或吡咯烷基基团。在其它实施方式中, R^y 是任选取代的吗啉基基团。

[0079] 在某些实施方式中, R^y 是具有选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的任选取代的5-元杂芳环。在一些实施方式中, R^y 是具有选自氮、氧或硫的1-2个杂原子的任选取代的5-元杂芳环。在其它实施方式中, R^y 是具有选自氮、氧或硫的2个杂原子的任选取代的5-元杂芳环。根据一方面, R^y 是具有选自氮、氧或硫的1个杂原子的任选取代的5-元杂芳环。在某些实施方式中, R^y 是具有1个氮原子和选自硫或氧的另外的杂原子的任选取代的5-元杂芳环。示范性 R^y 基团包括任选取代的吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、

异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基或噁二唑基基团。

[0080] 在某些实施方式中， R^y 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-4个杂原子的任选取代的6-元杂芳环。在一些实施方式中， R^y 是具有1-3个氮原子的任选取代的6-元杂芳环。在其它实施方式中， R^y 是具有1-2个氮原子的任选取代的6-元杂芳环。根据一方面， R^y 是具有2个杂原子氮原子的任选取代的6-元杂芳环。示范性 R^y 基团包括任选取代的吡啶基、嘧啶基、吡唑基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基或四嗪基基团。在某些实施方式中， R^y 是任选取代的吡啶基基团。

[0081] 在某些实施方式中， R^y 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的任选取代的5-10元部分不饱和单环或双环。在一些实施方式中， R^y 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-2个杂原子的任选取代的5-6元部分不饱和单环。在其它实施方式中， R^y 是任选取代的四氢吡啶基基团。

[0082] 在某些实施方式中， R^y 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-4个杂原子的任选取代的8-10元芳族双环杂芳环。在一些实施方式中， R^y 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-4个杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在其它实施方式中， R^y 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-2个杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在某些实施方式中， R^y 是具有独立地选自氮、氧或硫的1个杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。

[0083] 在某些实施方式中， R^y 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-4个杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳环。在一些实施方式中， R^y 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-2个杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳环。在其它实施方式中， R^y 是具有独立地选自氮、氧或硫的1个杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳环。根据一方面， R^y 是具有独立地选自氮、氧或硫的2个杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳环。示范性 R^y 基团包括任选取代的苯并呋喃基、硫茛基、吡咯烷基 (pyrroliziny) 、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、嘌呤基、吲唑基、吡咯并吡啶基、噌啉基、喹唑啉基、2,3-二氮杂萘基、萘啶基或喹喔啉基基团。在一些实施方式中， R^y 是吡咯基吡啶基、咪唑并吡啶基或嘌呤基基团。在其它实施方式中， R^y 是吡咯基吡啶基基团。

[0084] 在某些实施方式中， R^y 是 $-OR^2$ ，其中 R^2 在上文限定和在本文描述。在某些实施方式中， R^y 是 $-OR^2$ ，其中 R^2 是氢或任选取代的 C_{1-6} 脂族基。在一些实施方式中， R^y 是 $-OR^2$ ，其中 R^2 是任选取代的 C_{1-6} 脂族基。在其它实施方式中， R^y 是 $-OR^2$ ，其中 R^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基基团。根据一个方面， R^y 是 $-OR^2$ ，其中 R^2 是任选取代的 C_{1-3} 烷基基团。在其它实施方式中， R^y 是 $-OR^2$ ，其中 R^2 是任选取代的 C_{1-2} 烷基基团。在一些实施方式中， R^y 是 $-OCH_3$ 。在其它实施方式中， R^y 是 $-OH$ 。在另外其它的实施方式中， R^y 是 $-OR^2$ ，其中 R^2 是 $-(CH_2)_{0-3}CH_2N(R^0)_2$ 并且其中每一 R^0 在本文中限定和描述。

[0085] 在某些实施方式中， R^y 是 $-N(R^2)_2$ ，其中 R^2 在上文限定和在本文描述。在其它实施方式中， R^y 是 $-N(R^2)_2$ ，其中每一 R^2 是独立为氢或任选取代的 C_{1-6} 脂族基。

[0086] 在某些实施方式中， R^y 是 $-NH_2$ 。

[0087] 在某些实施方式中， R^y 是 $-NHR^2$ ，其中 R^2 是任选取代的 C_{1-6} 脂族基。在一些实施方式中， R^y 是 $-NHR^2$ ，其中 R^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基基团。在其它实施方式中， R^y 是 $-NHR^2$ ，其中 R^2 是任选取代的 C_{1-3} 烷基基团。根据一方面， R^y 是 $-NHR^2$ ，其中 R^2 是任选取代的甲基或乙基。示范性 R^y 基团包括 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 或 $-NH(C_2H_5)$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OH$ 和 $-N$

$(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0088] 在某些实施方式中, R^y 是 $-\text{N}(\text{R}^2)_2$, 其中每一 R^2 独立为氢或任选取代的 C_{6-10} 单环或双环芳环。在某些实施方式中, R^y 是 $-\text{NHR}^2$, 其中 R^2 是任选取代的 C_{6-10} 单环或双环芳环。在某些实施方式中, R^y 是 $-\text{NHR}^2$, 其中 R^2 是任选取代的 C_6 单环芳环。在某些实施方式中, R^y 是 $-\text{NHR}^2$, 其中 R^2 是任选取代的 C_{8-10} 双环芳环。

[0089] 在某些实施方式中, R^y 是 $-\text{NHR}^2$, 其中 R^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 5-10 元单环或双环杂芳环。在一些实施方式中, R^y 是 $-\text{NHR}^2$, 其中 R^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 5-6 元杂芳环。在其它实施方式中, R^y 是 $-\text{NHR}^2$, 其中 R^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的 1-2 个杂原子的任选取代的 5-6 元杂芳环。在某些方面, R^y 是 $-\text{NHR}^2$, 其中 R^2 是具有 1-2 个氮原子的任选取代的 5-6 元杂芳环。

[0090] 在某些实施方式中, R^y 是 $-\text{NHR}^2$, 其中 R^2 是具有选自氮、氧或硫的 1-2 个杂原子的任选取代的 5 元杂芳环。在一些实施方式中, R^y 是 $-\text{NHR}^2$, 其中 R^2 是具有选自氮、氧或硫的 2 个杂原子的任选取代的 5 元杂芳环。在其它实施方式中, R^y 是 $-\text{NHR}^2$, 其中 R^2 是具有选自氮、氧或硫的 1 个杂原子的任选取代的 5 元杂芳环。在某些实施方式中, R^y 是 $-\text{NHR}^2$, 其中 R^2 是具有氮原子和选自硫或氧的其它杂原子的任选取代的 5 元杂芳环。

[0091] 在某些实施方式中, R^y 是 $-\text{NHR}^2$, 其中 R^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的 1-2 个杂原子的任选取代的 6 元杂芳环。在某些实施方式中, R^y 是 $-\text{NHR}^2$, 其中 R^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的 1 个杂原子的任选取代的 6 元杂芳环。在某些实施方式中, R^y 是 $-\text{NHR}^2$, 其中 R^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的 2 个杂原子的任选取代的 6 元杂芳环。在某些实施方式中, R^y 是 $-\text{NHR}^2$, 其中 R^2 是具有选自氮的 1 个杂原子和选自氧或硫的 1 个杂原子的任选取代的 6 元杂芳环。

[0092] 在某些实施方式中, R^y 是 $-\text{NHR}^2$, 其中 R^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 5,6-稠合杂芳环。在一些实施方式中, R^y 是 $-\text{NHR}^2$, 其中 R^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的 1-2 个杂原子的任选取代的 5,6-稠合杂芳环。在其它实施方式中, R^y 是 $-\text{NHR}^2$, 其中 R^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的 1 个杂原子的任选取代的 5,6-稠合杂芳环。在某些方面, R^y 是 $-\text{NHR}^2$, 其中 R^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的 2 个杂原子的任选取代的 5,6-稠合杂芳环。

[0093] 在某些实施方式中, R^y 是 $-\text{NHR}^2$, 其中 R^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的 1-4 个杂原子的任选取代的 6,6-稠合杂芳环。在一些实施方式中, R^y 是 $-\text{NHR}^2$, 其中 R^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的 1-2 个杂原子的任选取代的 6,6-稠合杂芳环。在其它实施方式中, R^y 是 $-\text{NHR}^2$, 其中 R^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的 1 个杂原子的任选取代的 6,6-稠合杂芳环。在某些方面, R^y 是 $-\text{NHR}^2$, 其中 R^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的 2 个杂原子的任选取代的 6,6-稠合杂芳环。

[0094] 在某些实施方式中, R^y 是 $-\text{NHR}^2$, 其中 R^2 是任选取代的吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、四嗪基、四唑基、吡咯烷基 (pyrroliziny)l、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、吡咯基吡啶基、吲唑基、噌啉基、喹唑啉基、2,3-二氮杂萘基、萘啶基、喹喔啉基、噻吩基、噻吩基 (thiopynyl)、硫茛基、呋喃基、苯并呋喃基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基或噁二唑基基团。在其它实施方式中, R^y 是 $-\text{NHR}^2$, 其中 R^2 是任选取代的吡啶基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基或异噁唑基基团。在某些实施方式中, R^y 是 $-\text{NHR}^2$, 其中 R^2 是任选取代的吡啶基、噻唑基或异噁唑基基团。

[0095] 在某些实施方式中, R^y 是 $-N(R^2)_2$, 其中同一氮上的两个 R^2 基团与该氮一起形成具有独立地选自氮、氧或硫的1-4个杂原子的5-8元饱和、部分不饱和或芳香单环或双环。在一些实施方式中, R^y 是 $-N(R^2)_2$, 其中同一氮上的两个 R^2 与该氮一起形成任选取代的哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、八氢吡辛因基或吗啉基基团。在其它实施方式中, R^y 是 $-N(R^2)_2$, 其中同一氮上的两个 R^2 与该氮一起形成任选取代的哌啶基、哌嗪基、吗啉基或吡咯烷基基团。在某些方面, R^y 是 $-N(R^2)_2$, 其中同一氮上的两个 R^2 与该氮一起形成任选取代的吗啉基基团。

[0096] 示范性 R^y 基团包括下文实施例部分中列出的那些基团。

[0097] 在某些实施方式中, R^1 是氢。在其它实施方式中, R^1 是任选取代的 C_{1-6} 脂族基。在某些实施方式中, R^1 是任选取代的 C_{1-6} 烷基基团。在一些实施方式中, R^1 是任选取代的 C_{1-3} 烷基基团。在某些方面, R^1 是任选取代的甲基或乙基基团。在某些实施方式中, R^1 是任选取代的甲基基团。







[0098] 如上文限定, L^1 是直接的键或任选取代的直链或支链 C_{1-6} 亚烷基链。在一些实施方式中, L^1 是直接的键。在某些实施方式中, L^1 是任选取代的直链或支链 C_{1-5} 亚烷基链。在一些实施方式中, L^1 是任选取代的直链或支链 C_{1-4} 亚烷基链。在其它实施方式中, L^1 是任选取代的直链或支链 C_{1-3} 亚烷基链。根据一些实施方式, L^1 是任选取代的直链或支链 C_{1-2} 亚烷基链。

[0099] 在某些实施方式中, L^1 是任选取代的直链或支链 C_1 亚烷基链。在一些实施方式中, L^1 是任选取代的直链或支链 C_2 亚烷基链。在其它实施方式中, L^1 是任选取代的直链或支链 C_3 亚烷基链。根据一些实施方式, L^1 是任选取代的直链或支链 C_4 亚烷基链。在某些方面, L^1 是任选取代的直链或支链 C_5 亚烷基链。在某些方面, L^1 是任选取代的直链或支链 C_6 亚烷基链。

[0100] 在某些实施方式中, L^1 是任选取代的直链 C_{1-6} 亚烷基链。在一些实施方式中, L^1 是直链 C_{1-6} 亚烷基链。在其它实施方式中, L^1 是任选取代的支链 C_{1-6} 亚烷基链。在某些方面, L^1 是支链 C_{1-6} 亚烷基链。在某些实施方式中, L^1 是 $-\text{CH}(C_{1-6}\text{烷基})-$ 、 $-\text{CH}(C_{1-5}\text{烷基})-$ 、 $-\text{CH}(C_{1-4}\text{烷基})-$ 、 $-\text{CH}(C_{1-3}\text{烷基})-$ 或 $-\text{CH}(C_{1-2}\text{烷基})-$ 。在某些实施方式中, L^1 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 。示范性 L^1 基团包括 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CHF}_2)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{NH}_2)-$ 、 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{NHCH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{N}(\text{CH}_3)_2)-$ 、 $-\text{CH}(\text{SCH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(=\text{O})-$ 和 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 。

[0101] 示范性 L^1 基团包括下文实施例部分中表2、3、4和5中列出的那些基团。

[0102] 如上文一般性地限定, Cy^1 是任选取代的苯基或具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的任选取代的5-6元饱和环、部分不饱和环或芳香环。在一些实施方式中, Cy^1 是任选取代的苯基。在某些实施方式中, Cy^1 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的任选取代的6元饱和环、部分不饱和环或芳香环。在其它实施方式中, Cy^1 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的任选取代的5-元饱和环、部分不饱和环或芳香环。在某些方面, Cy^1 是具有独立地选自氮、氧或硫的2个杂原子的任选取代的5-元杂芳环。在其它实施方式中, Cy^1 是具有独立地选自氮和氧的2个杂原子的任选取代的5-元杂芳环。在一些实施方式中, Cy^1 是具有独立地选自氧和硫的2个杂原子的任选取代的5-元杂芳环。

[0103] 示范性 Cy^1 基团包括任选取代的吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、唑基、异唑基或二唑基基团。在某些实施方式中, Cy^1 是任选取代的噻唑基或异唑基基团。在其它实施方式中, Cy^1 是任选取代的噻唑基基团。在一些实施方式中, Cy^1 是未取代的噻唑基基团。在某些方面, Cy^1 是任选取代的异唑基基团。根据另一方面, Cy^1 是未取代的异唑基基团。

[0104] 在其它实施方式中, Cy^1 是具有独立地选自氮和氧的1-2个杂原子的任选取代的5-6元饱和环。在某些实施方式中, Cy^1 是任选取代的哌啶基或吡咯烷基。

[0105] 在其它实施方式中, Cy^1 是具有1-2个氮的任选取代的6-元饱和环、部分不饱和环或芳环。在某些实施方式中, Cy^1 是任选取代的吡啶或嘧啶环。

[0106] 示范性 Cy^1 基团包括下文实施例中列出的那些基团。

[0107] 如上文一般性地限定, L^2 是直接的键或是任选取代的直链或支链 C_{1-6} 亚烷基链, 其中 L^2 的1或2个亚甲基单元任选地独立地被-O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)N(R)-、-SO₂-、-SO₂N(R)-、-N(R)SO₂-、-OC(O)-、-C(O)O-或3-6元环亚烷基置换。在某些实施方式中, L^2 是直接的键。

[0108] 在某些实施方式中, L^2 是任选取代的直链或支链 C_{1-6} 亚烷基链, 其中 L^2 的1或2个亚甲基单元被-O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)N(R)-、-SO₂-、-SO₂N(R)-、-N(R)SO₂-、-OC(O)-或-C(O)O-置换; 其中每一R如上文限定和本文所述。在一些实施方式中, L^2 是任选取代的直链或支链 C_{1-4} 亚烷基链, 其中 L^2 的1或2个亚甲基单元被-O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)N(R)-、-SO₂-、-SO₂N(R)-、-N(R)SO₂-、-OC(O)-或-C(O)O-置换。在其它实施方式中, L^2 是任选取代的直链或支链 C_{1-2} 亚烷基链, 其中 L^2 的1个亚甲基单元被-O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)N(R)-、-SO₂-、-SO₂N(R)-、-N(R)SO₂-、-OC(O)-或-C(O)O-置换。在某些方面, L^2 是-O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-SO₂-、-SO₂N(R)-、-N(R)SO₂-、-OC(O)-或-C(O)O-。在其它实施方式中, L^2 是-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-SO₂N(R)-、-N(R)SO₂-、-OC(O)-或-C(O)O-。在某些方面, L^2 是-C(O)N(R)-或-N(R)C(O)-。在某些实施方式中, L^2 是-C(O)N(H)-或-N(H)C(O)-。在某些实施方式中, L^2 是-C(O)N(H)-。

[0109] 示范性 L^2 基团包括下文实施例中列出的那些基团。

[0110] 如上文一般性地限定, Cy^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的0-4个杂原子的任选取代的5-14元饱和、部分不饱和或芳香单环、双环或三环。

[0111] 在一些实施方式中, Cy^2 是任选取代的苯基。

[0112] 在某些实施方式中, Cy^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-4个杂原子的任选取代的5-10元饱和、部分不饱和或芳香单环。在其它实施方式中, Cy^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-4个杂原子的任选取代的5-6元饱和、部分不饱和或芳香单环。

[0113] 在某些实施方式中, Cy^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的任选取代的5-元饱和、部分不饱和或芳香单环。在一些实施方式中, Cy^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-2个杂原子的任选取代的5-元饱和、部分不饱和或芳香单环。在其它实施方式中, Cy^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的任选取代的5-元杂芳环。在另外其它实施方式中, Cy^2 是具有独立地选自氮的1-2个杂原子的任选取代的5-元杂芳环。示范性 Cy^2 基团包括任选取代的吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基或噁二唑基基团。

[0114] 在某些实施方式中, Cy^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-4个杂原子的任选取代的6-元饱和、部分不饱和或芳香单环。在一些实施方式中, Cy^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-2个杂原子的任选取代的6-元饱和、部分不饱和或芳香单环。在其它实施方式中, Cy^2 是

具有1-4个氮原子的任选取代的6-元杂芳环。在某些方面,Cy²是具有1-3个氮原子的任选取代的6-元杂芳环。在一些实施方式中,Cy²是具有1-2个氮原子的任选取代的6-元杂芳环。示范性Cy²基团包括任选取代的吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基或四嗪基基团。在一些实施方式中,Cy²是任选取代的吡啶基、嘧啶基或哒嗪基基团。

[0115] 在某些实施方式中,Cy²是具有独立地选自氮、氧或硫的1-4个杂原子的任选取代的8-10元饱和、部分不饱和或芳香双环。在一些实施方式中,Cy²是具有独立地选自氮、氧或硫的1-4个杂原子的任选取代的5,5-稠合、5,6-稠合或6,6-稠合的饱和、部分不饱和或芳香双环。在其它实施方式中,Cy²是具有独立地选自氮、氧或硫的1-4个杂原子的任选取代的5,5-稠合、5,6-稠合或6,6-稠合杂芳环。在某些方面,Cy²是具有1-4个氮原子的任选取代的5,5-稠合、5,6-稠合或6,6-稠合杂芳环。在其它实施方式中,Cy²是具有1-4个氮原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。示范性Cy²基团包括任选取代的吡咯烷基(pyrroliziny)、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、吡啶基、嘌呤基、喹啉基、2,3-二氮杂萘基、萘啶基(naphthridinyl)、喹啉基、硫茛基(thianaphthenyl)或苯并咪唑基基团。在某些方面,Cy²是任选取代的苯并咪唑基、咪唑并吡啶基或嘌呤基基团。

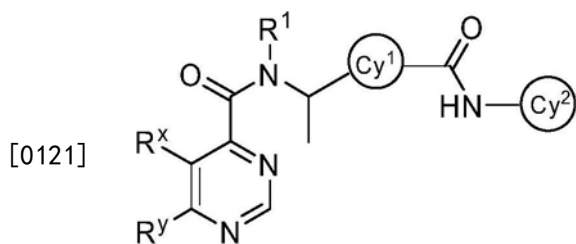
[0116] 在某些实施方式中,Cy²是任选取代的5-10元饱和、部分不饱和或芳香单环或双环碳环。在一些实施方式中,Cy²是任选取代的5-10元饱和、部分不饱和或芳香单环或双环碳环。在其它实施方式中,Cy²是任选取代的5-6元饱和、部分不饱和或芳香单环碳环。在某些方面,Cy²是任选取代的5-元饱和或部分不饱和碳环。根据一个实施方式,Cy²是任选取代的6元饱和环、部分不饱和环或芳香环。在另外其它实施方式中,Cy²是任选取代的苯基基团。

[0117] 在某些实施方式中,Cy²是任选取代的5,5-稠合-、5,6-稠合或6,6-稠合的饱和、部分不饱和或芳香双环。在一些实施方式中,Cy²是任选取代的5,5-稠合、5,6-稠合或6,6-稠合芳香双环。在其它实施方式中,Cy²是任选取代的萘基、茛满基或茛基基团。

[0118] 在某些实施方式中,如上文和本文所述,Cy²任选取代有一个或多个基团,所述基团选自-R⁰、-卤、-NO₂、-CN、-OR⁰、-SR⁰、-N(R⁰)₂、-C(O)R⁰、-CO₂R⁰、-C(O)C(O)R⁰、-C(O)CH₂C(O)R⁰、-S(O)R⁰、-S(O)₂R⁰、-C(O)N(R⁰)₂、-SO₂N(R⁰)₂、-OC(O)R⁰、-N(R⁰)C(O)R⁰、-N(R⁰)N(R⁰)₂、-C=NN(R⁰)₂、-C=NOR⁰、-N(R⁰)C(O)N(R⁰)₂、-N(R⁰)SO₂N(R⁰)₂、-N(R⁰)SO₂R⁰或-OC(O)N(R⁰)₂;其中R⁰如上文限定和本文所述。在其它实施方式中,Cy²任选取代有C₁₋₆脂族或卤素。在一些实施方式中,Cy²任选取代有Cl、F、CF₃或C₁₋₄烷基。Cy²上的示范性取代基包括甲基、叔丁基和1-甲基环丙基。在其它实施方式中,Cy²被单取代或双取代。在某些方面,Cy²在间位或对位用上取代基中的任一个任选取代。在一些实施方式中,Cy²取代有R⁰,其中R⁰是具有独立地选自氮、氧或硫的0-4个杂原子的4-6-元饱和环、部分不饱和环或芳环。

[0119] 示范性Cy²基团包括下文实施例部分中表2、3、4和5中列出的那些基团。

[0120] 根据一方面,本发明提供式II化合物:



II

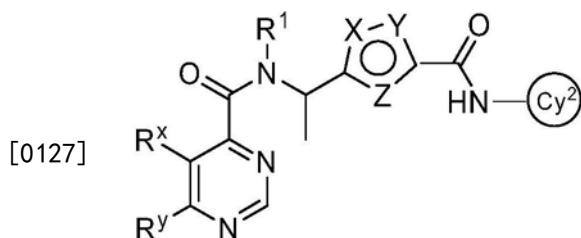
[0122] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0123] R^1 、 R^x 和 R^y 中的每一个如上文限定,并描述在本文的类型和亚类中;

[0124] Cy^1 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的任选取代的5-元饱和环、部分不饱和环或芳香环;和

[0125] Cy^2 是任选取代的苯基或具有1-3个氮原子的任选取代的6-元芳香环。

[0126] 根据另一方面,本发明提供式II' 化合物:



II'

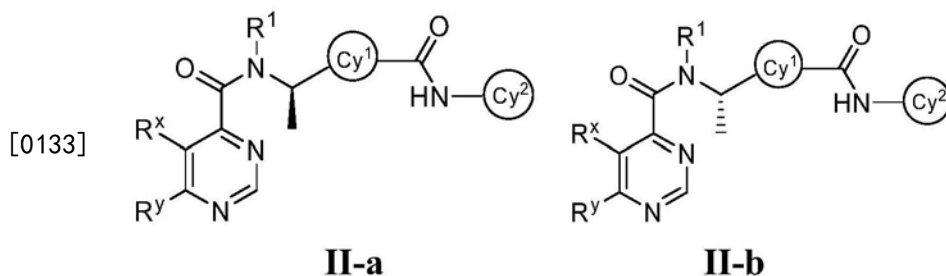
[0128] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0129] R^1 、 R^x 和 R^y 中的每一个如上文限定,并描述在本文的类型和亚类中;

[0130] X、Y和Z中的每一个独立为CH-、氮、氧或硫,其中X、Y或Z中的至少一个是杂原子并且在包含X、Y和Z的环中描述的圆圈表示所述环是芳香的;并且

[0131] Cy^2 是任选取代的苯基或具有1-3个氮原子的任选取代的6-元芳香环。

[0132] 本发明的又一方面提供式II-a和II-b化合物:



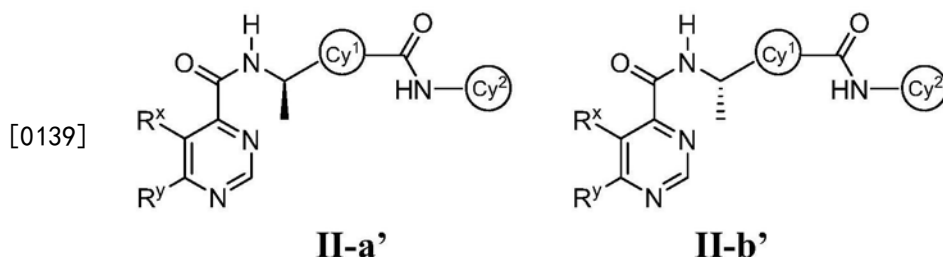
[0134] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0135] R^1 、 R^x 和 R^y 中的每一个如上文限定,并描述在本文的类型和亚类中;

[0136] Cy^1 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的任选取代的5-元饱和环、部分不饱和环或芳香环;和

[0137] Cy^2 是任选取代的苯基或具有1-3个氮原子的任选取代的6-元芳香环。

[0138] 在某些实施方式中,本发明提供式II-a' 和II-b' 化合物:



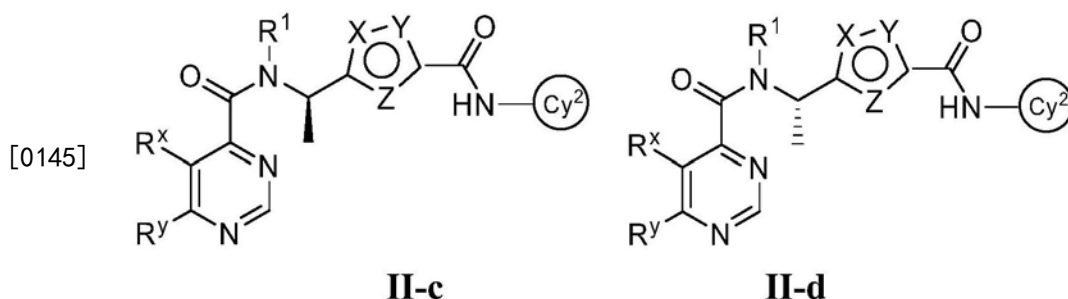
[0140] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0141] R^x和R^y中的每一个如上文限定,并描述在本文的类型和亚类中;

[0142] Cy¹是具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的任选取代的5-元饱和环、部分不饱和环或芳香环;和

[0143] Cy²是任选取代的苯基或具有1-3个氮原子的任选取代的6-元芳香环。

[0144] 在某些实施方式中,本发明提供式II-a或II-b化合物,其中Cy¹是具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的5-元杂芳环。这些化合物由式II-c和II-d表示:



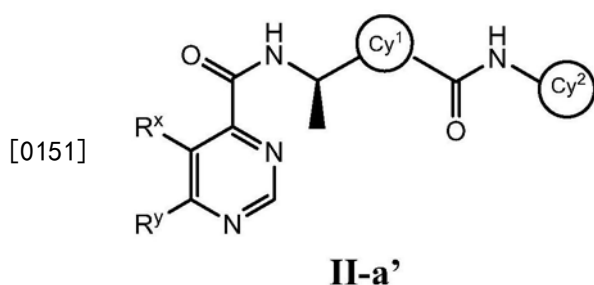
[0146] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0147] R¹、R^x和R^y中的每一个如上文限定,并描述在本文的类型和亚类中;

[0148] X、Y和Z中的每一个独立为CH-、氮、氧或硫,其中X、Y或Z中的至少一个是杂原子并且在包含X、Y和Z的环中描述的圆圈表示所述环是芳香的;和

[0149] Cy²是任选取代的苯基或具有1-3个氮原子的任选取代的6-元芳香环。

[0150] 根据另一实施方式,本发明提供制备式II-a'化合物的方法:



[0152] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0153] R^x和R^y中的每一个如上文限定,并描述在本文的类型和亚类中;

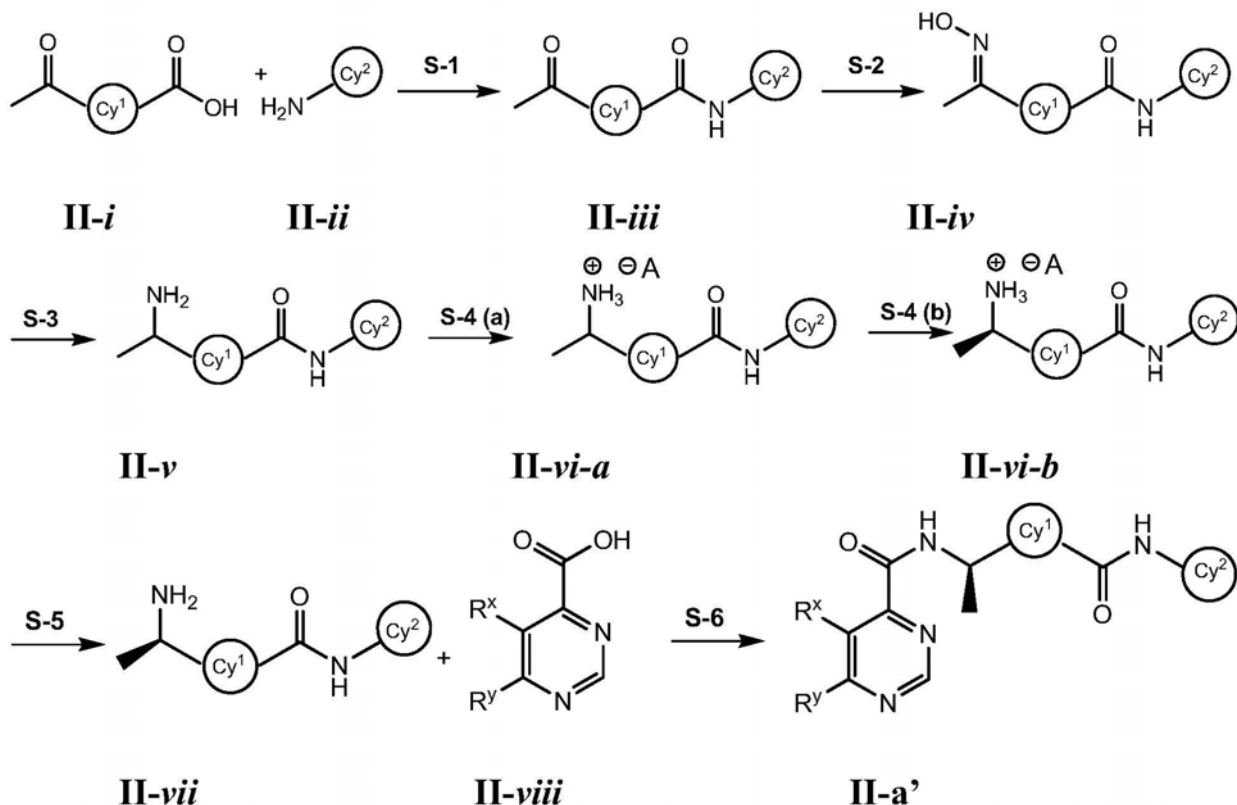
[0154] Cy¹是具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的任选取代的5-元饱和环、部分不饱和环或芳香环;和

[0155] Cy²是任选取代的苯基或具有1-3个氮原子的任选取代的6-元芳香环。

[0156] 其中所述方法包括下面方案II中描述的步骤。

[0157] 方案II

[0158]



[0159] 其中每一 Cy^1 和 Cy^2 如上文限定,并描述在本文的类型和亚类中,以及 A^- 是合适的手性阴离子。

[0160] 在上面的步骤S-1,式II-i化合物与式II-ii化合物偶联。羧酸基与胺的这种偶联可以应用本领域普通技术人员公知的方法进行。在某些实施方式中,式II-i的羧酸部分在偶联前被激活。在一些实施方式中,羧酸部分在偶联之前被转变为酰卤基团。在另一实施方式中,羧酸部分用合适的试剂处理以便形成其酰氯,其然后与化合物II-ii的胺部分偶联形成式II-iii化合物。形成酰卤的这种试剂是本领域普通技术人员公知的,并且包括草酰氯或亚硫酰氯等。在某些实施方式中,式II-iii的酰卤可以不经分离或纯化而直接用于步骤S-2中。

[0161] 在步骤S-2,式II-iii的酮部分被转变成式II-iv的肟部分。在一些实施方式中,式II-iii化合物用羟胺处理,形成式II-iv化合物。在某些实施方式中,式II-iv化合物对于 $\text{C}=\text{N}$ -键E:Z构型为约1:1。在一些实施方式中,本发明提供式II-iv化合物,其对于 $\text{C}=\text{N}$ -键至少约50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%为E构型。在某些实施方式中,本发明提供式II-iv化合物,其对于 $\text{C}=\text{N}$ -键至少约50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%为Z构型。

[0162] 在步骤S-3,式II-iv的肟部分被转变为式II-v的胺基团。在某些实施方式中,式II-iv化合物用锌粉和醇中的乙酸处理,以便形成式II-v化合物。在某些实施方式中,醇是 C_{4-6} 烷醇。在一些实施方式中,醇是1-丁醇或戊醇。

[0163] 在步骤S-4 (a),外消旋化合物II-v用手性剂处理,形成式II-vi-a的非对映体盐。在某些实施方式中,手性酸具有两个羧酸根部分,如例如,酒石酸或其衍生物。在一些实施方式中,手性酸是二甲苯酰酒石酸酯。术语“手性剂(chiral agent)”意味着对映体富集的

基团,其可以离子或共价方式与式II-v化合物的氮结合,形成式II-vi-a。如本文所用,术语“对映体富集的”用在本文意味着一种对映体构成制备物的至少85%。在某些实施方式中,术语对映体富集的意味着至少90%的制备物是对映体之一。在其它实施方式中,该术语意味着至少95%的制备物是对映体之一。

[0164] 以离子方式与所述氮结合的手性剂包括例如手性酸。当手性剂是手性酸时,所述酸与氮形成非对映体盐。形成的非对映体然后通过合适的物理方法分离。手性酸的实例包括但不限于:酒石酸和酒石酸衍生物、扁桃酸、苹果酸、樟脑磺酸和Mosher's酸等。在某些实施方式中,手性酸是二甲苯酰-D-酒石酸。在其它实施方式中,手性酸是二甲苯酰-L-酒石酸。可与氮共价结合的其它手性剂是本领域已知的。示范性的手性酸包括樟脑磺酸(-);酒石酸(+);苹果酸(-);N-乙酰基-L-亮氨酸(-);二甲苯酰-L-酒石酸(-);脱氧胆酸(+);奎尼酸(-);樟脑酸(+);N-BOC-丙氨酸(-);酒石酸(-);二甲苯酰-D-酒石酸(+);樟脑磺酸(+);二甲苯酰-D-酒石酸(+);L(+)-柠檬酸;S-乙酰基扁桃酸(+)和BOC-异亮氨酸(+)

[0165] 在步骤S-4(b),式II-vi-b的非对映体盐通过合适的物理方式获得。在一些实施方式中,“合适的物理方式”是指上面步骤S-4(a)中形成的非对映体盐的优先结晶、研制或成浆(slurry)。在某些实施方式中,式II-vi-b的非对映体盐通过成浆获得。在其它实施方式中,结晶从质子溶剂获得。在另外其它实施方式中,质子溶剂是醇。会知道的是,结晶可应用单一质子溶剂或一种或更多种质子溶剂的组合获得。这些溶剂和溶剂混合物是本领域普通技术人员公知的,并且包括例如,一个或更多个直链或支链烷醇。在某些实施方式中,结晶从异丙醇和水获得。

[0166] 在步骤S-4(a),手性酸被加入式II-v化合物以便形成式II-vi-a化合物。在某些实施方式中,等摩尔量的手性酸被加入。在其它实施方式中,低于化学计量量的手性酸被加入。在一些实施方式中,约0.5至约0.75摩尔当量的手性酸被加入。如本文所用,术语“低于化学计量量”指手性酸以相对于式II-v化合物少于1摩尔当量来应用。

[0167] 在某些实施方式中,式II-vi的非对映体盐包括等摩尔量的手性酸和胺。在其它实施方式中,式II-vi的非对映体盐包括低于化学计量量的手性酸。在一些实施方式中,式II-vi的非对映体盐是二水合物。

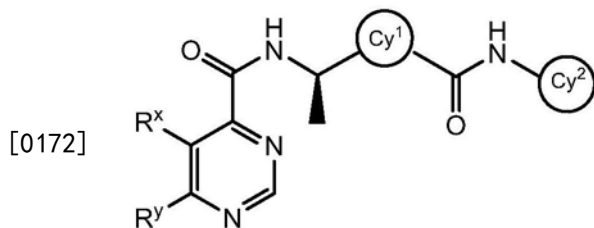
[0168] 本领域技术人员容易显而易见的是,化合物II-vi-b中的一个对映体的对映体富集(即,得自优先结晶、研制或成浆)引起其它对映体形式的母液中的对映体富集。因此,根据另一实施方式,本发明涉及增加式II-vi-a的外消旋化合物或式II-vi-b的对映体富集化合物的对映体过量百分数(“%ee”)的方法。

[0169] 在步骤S-5,式II-vi-b的对映体盐用合适的碱处理,得到式II-vii化合物。根据本发明的游离碱也被制备,例如,通过使式II-vi-b化合物与合适的碱在适于游离碱形成的溶剂存在下接触。在某些实施方式中,合适的溶剂是任选地与质子溶剂混合的一种或更多种极性非质子溶剂。在一些实施方式中,合适的溶剂是与醇混合的醚。在其它实施方式中,合适的溶剂是叔丁基甲醚和甲醇或叔丁基甲醚和丙酮。这种合适的碱包括无机强碱,即,在形成氢氧根阴离子下在水中完全解离的那些碱。示范性的合适的碱包括金属氢氧化物,包括氢氧化钠和氢氧化钾。在一些实施方式中,碱是碳酸根碱,例如,碳酸氢钠。

[0170] 在步骤S-6,式II-vii化合物与式II-viii化合物偶联形成式II-a化合物。这种偶联反应是本领域公知的。在某些实施方式中,偶联用合适的偶联剂实现。这种试剂是本领域

公知的并且包括例如, DCC、HATU和EDC等。在其它实施方式中, 碳酸部分被激活以用于偶联反应中。这种激活包括形成酰卤、应用Mukaiyama试剂等。这些方法和其它方法是本领域普通技术人员已知的, 例如, 参见“Advanced organic Chemistry,” Jerry March, 5th Ed., pp.351-357, John Wiley and Sons, N.Y.

[0171] 根据另一实施方式, 本发明提供了方法, 用于制备式II-a' 化合物:



II-a'

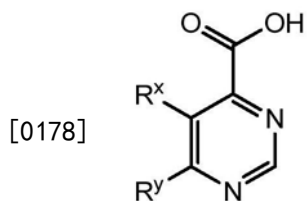
[0173] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0174] R^x 和 R^y 中的每一个如上文限定, 并描述在本文的类型和亚类中;

[0175] Cy^1 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的任选取代的5-元饱和环、部分不饱和环或芳香环; 和

[0176] Cy^2 是任选取代的苯基或具有1-3个氮原子的任选取代的6-元芳香环,

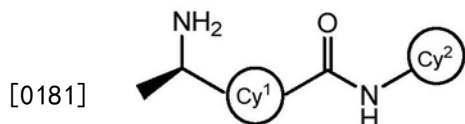
[0177] 所述方法包括下列步骤, 偶联式II-viii化合物:



II-viii

[0179] 其中 R^x 和 R^y 中的每一个如上文限定, 并描述在本文的类型和亚类中;

[0180] 与式II-vii化合物:



II-vii

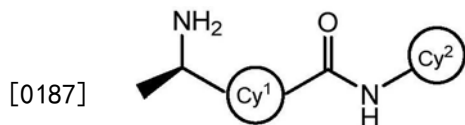
[0182] 其中;

[0183] Cy^1 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的任选取代的5-元饱和环、部分不饱和环或芳香环; 和

[0184] Cy^2 是任选取代的苯基或具有1-3个氮原子的任选取代的6-元芳香环,

[0185] 以便形成式II-a' 化合物。

[0186] 在某些实施方式中, 式II-vii化合物:



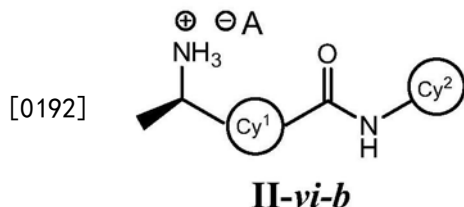
II-vii

[0188] 其中：

[0189] Cy^1 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的任选取代的5-元饱和环、部分不饱和环或芳香环；和

[0190] Cy^2 是任选取代的苯基或具有1-3个氮原子的任选取代的6-元芳香环，

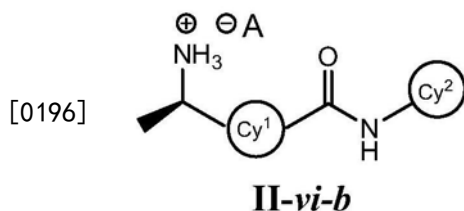
[0191] 制备自式II-vi-b化合物：



[0193] 其中 A^- 是合适的手性阴离子，

[0194] 其包括用合适的碱处理式II-vi-b化合物以便形成式II-vii化合物的步骤。

[0195] 在某些实施方式中，式II-vi-b化合物：



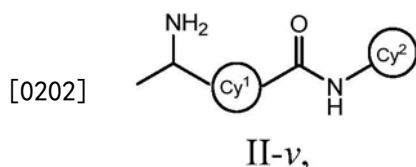
[0197] 其中：

[0198] A^- 是合适的手性阴离子；

[0199] Cy^1 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的任选取代的5-元饱和环、部分不饱和环或芳香环；和

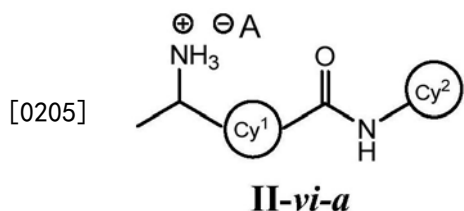
[0200] Cy^2 是任选取代的苯基或具有1-3个氮原子的任选取代的6-元芳香环，

[0201] 制备自式II-v化合物：



[0203] 其包括下列步骤：

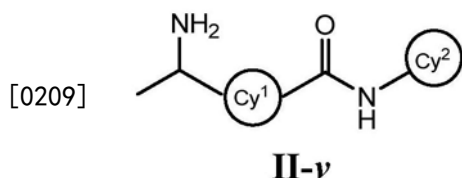
[0204] (a) 用手性剂处理式II-v化合物以便形成式II-vi-a化合物：



[0206] 和

[0207] (b) 通过合适的物理方式分离形成的非对映体，以便获得式II-vi-b化合物。

[0208] 在某些实施方式中，式II-v化合物：

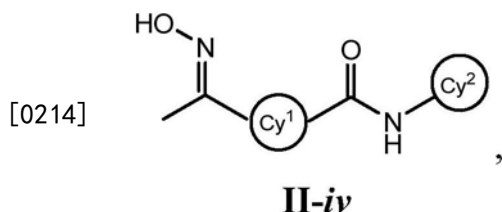


[0210] 其中：

[0211] Cy^1 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的任选取代的5-元饱和环、部分不饱和环或芳香环；和

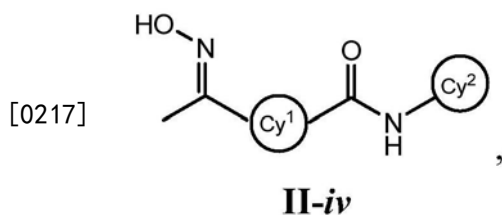
[0212] Cy^2 是任选取代的苯基或具有1-3个氮原子的任选取代的6-元芳香环，

[0213] 制备自式II-iv化合物：



[0215] 其包括使式II-iv的脒部分转变为式II-v的胺基团的步骤。

[0216] 在一些实施方式中，本发明提供制备式II-iv化合物的方法：

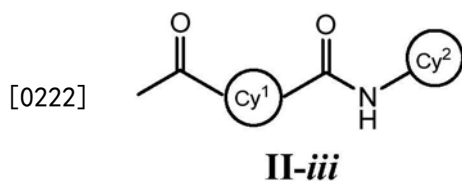


[0218] 其中：

[0219] Cy^1 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的任选取代的5-元饱和环、部分不饱和环或芳香环；和

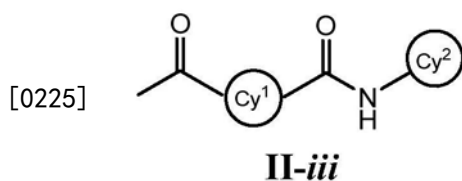
[0220] Cy^2 是任选取代的苯基或具有1-3个氮原子的任选取代的6-元芳香环，

[0221] 其包括用羟胺处理式II-iii化合物：



[0223] 的步骤，以便形成式II-iv化合物。

[0224] 在某些实施方式中，式II-iii化合物：

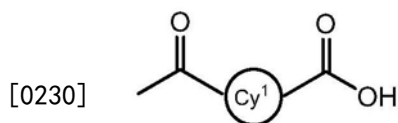


[0226] 其中：

[0227] Cy^1 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的任选取代的5-元饱和环、部分不饱和环或芳香环；和

[0228] Cy^2 是任选取代的苯基或具有1-3个氮原子的任选取代的6-元芳香环，

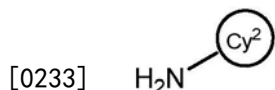
[0229] 如下制备，偶联式II-i化合物：



II-i

[0231] 其中 Cy^1 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的任选取代的5-元饱和环、部分不饱和环或芳香环，

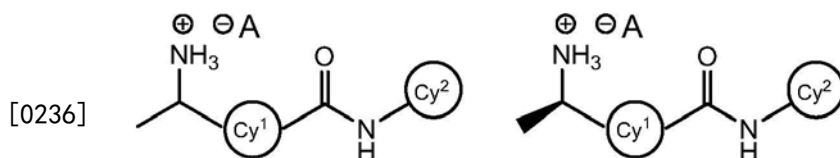
[0232] 与式II-ii化合物：



II-ii

[0234] 其中 Cy^2 是任选取代的苯基或具有1-3个氮原子的任选取代的6-元芳香环。

[0235] 在某些实施方式中，本发明提供式II-vi-a或II-vi-b的化合物：

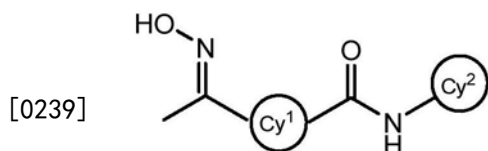


II-vi-a

II-vi-b

[0237] 其中 Cy^1 、 Cy^2 和 A^- 的每一个如本文所限定。

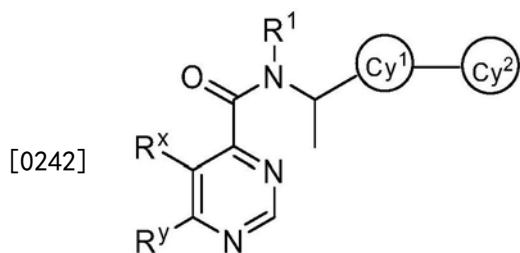
[0238] 在一些实施方式中，本发明提供式II-iv化合物：



II-iv

[0240] 其中 Cy^1 和 Cy^2 的每一个如本文所限定。

[0241] 根据另一方面，本发明提供式III化合物：



III

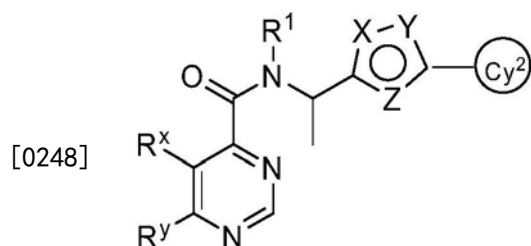
[0243] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0244] R^1 、 R^x 和 R^y 中的每一个如上文限定，并描述在本文的类型和亚类中；

[0245] Cy^1 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的任选取代的5-元饱和环、部分不饱和环或芳香环；和

[0246] Cy^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-4个杂原子的任选取代的8-10元饱和、部分不饱和或芳香双环。

[0247] 根据某些实施方式,本发明提供式III'化合物:



III'

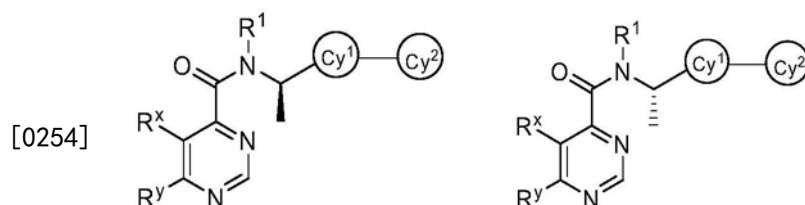
[0249] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0250] R^1 、 R^x 和 R^y 中的每一个如上文限定,并描述在本文的类型和亚类中;

[0251] X、Y和Z的每一个独立为-CH-、氮、氧或硫,其中X、Y或Z的至少一个是杂原子,并且包含X、Y和Z的环中描述的圆圈表示所述环是芳香的;和

[0252] Cy^2 是任选取代的苯基或具有1-3个氮原子的任选取代的6-元芳香环。

[0253] 在某些方面,本发明提供化合物式III-a和III-b的化合物:



III-a

III-b

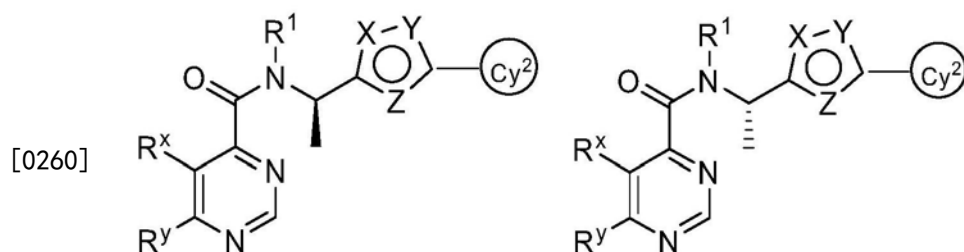
[0255] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0256] R^1 、 R^x 和 R^y 中的每一个如上文限定,并描述在本文的类型和亚类中;

[0257] Cy^1 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的任选取代的5-元饱和环、部分不饱和环或芳香环;和

[0258] Cy^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-4个杂原子的任选取代的8-10元饱和、部分不饱和或芳香双环。

[0259] 在某些实施方式中,本发明提供式III-a或III-b的化合物,其中 Cy^1 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的5-元杂芳环。这些化合物由式III-c和III-d:



III-c

III-d

[0261] 或其药学上可接受的盐来表示,其中:

[0262] R^1 、 R^x 和 R^y 中的每一个如上文限定,并描述在本文的类型和亚类中;

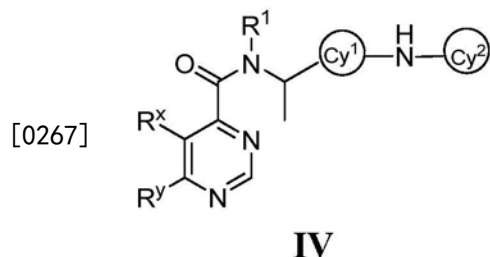
[0263] X、Y和Z的每一个独立为-CH-、氮、氧或硫,其中X、Y或Z的至少一个是杂原子,并且

包含X、Y和Z的环中描述的圆圈表示所述环是芳香的；和

[0264] Cy^2 是任选取代的苯基或具有1-3个氮原子的任选取代的6-元芳香环。

[0265] 在在在某些实施方式中， R^1 、 R^x 、 R^y 、 L^1 、 L^2 、 Cy^1 和 Cy^2 的每一个选自下文表1-5中描述的那些基团。

[0266] 根据一个方面，本发明提供式IV化合物：



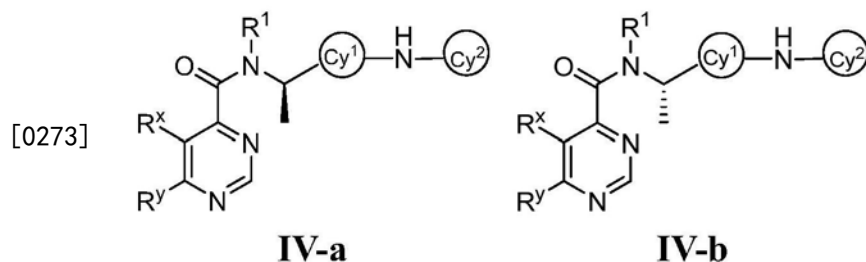
[0268] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0269] R^1 、 R^x 和 R^y 中的每一个如上文限定，并描述在本文的类型和亚类中；

[0270] Cy^1 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的任选取代的5-元饱和环、部分不饱和环或芳香环；和

[0271] Cy^2 是任选取代的苯基或具有1-3个氮原子的任选取代的6-元芳香环。

[0272] 本发明的又一方面提供式IV-a和IV-b化合物：



[0274] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0275] R^1 、 R^x 和 R^y 中的每一个如上文限定，并描述在本文的类型和亚类中；

[0276] Cy^1 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的任选取代的5-元饱和环、部分不饱和环或芳香环；和

[0277] Cy^2 是任选取代的苯基或具有1-3个氮原子的任选取代的6-元芳香环。

[0278] 在某些实施方式中，本发明提供式IV、IV-a或IV-b的化合物，其中 Cy^1 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的5-元杂芳环。

[0279] 本发明的示范性化合物在下文实施例中的表3、4和5中列出。在某些实施方式中，本发明提供选自表3中列出的那些化合物的化合物，或其药学上可接受的盐。在一些实施方式中，本发明提供选自表4中列出的那些化合物的化合物，或其药学上可接受的盐。在其它实施方式中，本发明提供选自表5中列出的那些化合物的化合物，或其药学上可接受的盐。

[0280] 4. 应用、配制和给药

[0281] 药学上可接受组合物

[0282] 如上文所论述，本发明提供为蛋白激酶（例如，Raf激酶）抑制剂的化合物，并且因而本发明化合物用于治疗Raf激酶介导的疾病、病症和状况。在某些实施方式中，本发明提供治疗Raf-介导的病症的方法。如本文所用，术语“Raf-介导的病症”包括Raf激酶介导的疾

病、病症和状况。这些Raf-介导的病症包括黑素瘤、白血病或癌症如结肠癌、乳腺癌、胃部癌、卵巢癌、肺癌、脑癌、喉癌、宫颈癌、肾癌、淋巴系统癌、泌尿生殖道癌(包括膀胱癌和前列腺癌)、胃癌、骨癌、淋巴瘤、黑素瘤、神经胶质瘤、乳头状甲状腺癌、成神经细胞瘤和胰腺癌。

[0283] Raf-介导的病症进一步包括影响哺乳动物的疾病,其特征在于细胞增殖。这些疾病包括,例如,血管增殖性病症、纤维变性病症、系膜细胞增殖性病症和代谢性疾病。血管增殖性病症包括例如,关节炎和再狭窄。纤维变性病症包括例如,肝硬化和动脉粥样硬化。系膜细胞增殖性病症包括例如,肾小球肾炎、糖尿病性肾病、恶性肾硬变、血栓性微血管病综合征、器官移植排斥和肾小球病。代谢性疾病包括例如,牛皮癣、糖尿病、慢性创伤愈合、炎症和神经变性疾病。

[0284] 在本发明的另一方面,提供药学上可接受的组合物,其中这些组合物包括如本文所述的任一化合物,并任选地包括药学上可接受的载体、辅助剂或运载体。在某些实施方式中,这些组合物任选地进一步包括一种或更多种另外的治疗剂。

[0285] 也将知道,本发明的某些化合物可以以游离形式存在用于治疗,或在适当时为其药学上可接受的衍生物。根据本发明,药学上可接受的衍生物包括但不限于药学上可接受的盐、酯、这些酯的盐、或任何其它加合物或衍生物——其在给予需要的患者时能够直接或间接地提供本文另外描述的化合物或其代谢物或残基。

[0286] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指这些盐:其在合理的医学判断范围内适合接触人或动物组织进行应用,而没有过多的毒性、刺激、过敏反应等,并且提供以合理的益处/风险比。“药学上可接受的盐”意味着本发明化合物的任何至少基本上无毒的盐或酯的盐,其在给予受者后能够直接或间接地提供本发明化合物或其抑制活性代谢物或残基。如本文所用,术语“其抑制代谢物或残基(inhibitory metabolite or residue thereof)”意味着其代谢物或残基也是Raf激酶抑制剂。

[0287] 药学上可接受的盐是本领域公知的。例如,S.M.Berge et al.在J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中详细描述了药学上可接受盐,所述文献并入本文作为参考。本发明化合物的药学上可接受的盐包括衍生自合适的无机和有机酸和碱的那些盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是氨基盐,其用无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸形成,或用有机酸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸形成,或通过应用本领域中的其它方法如离子交换形成。其它药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟碱酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。衍生自合适的碱的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。本发明也预期本文公开化合物的任何碱性含氮基团的季铵化。水或油溶性或可分散产物可通过这种季铵化得到。代表性碱金属盐或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。在适当时,另外的药学上可接受的盐包括无毒铵、季铵和胺阳离子,其应用抗衡离子如卤根、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸

根、低碳烷基磺酸根和芳基磺酸根形成。

[0288] 如上所述,本发明的药学上可接受组合物另外包括药学上可接受的载体、辅助剂或运载体,如本文所用,适于期望的具体剂型,其包括任何和所有溶剂、稀释剂或其它液体运载体、分散或悬浮助剂、表面活性剂、等张剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘结剂、润滑剂等。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) 公开了用于配制药学上可接受组合物的多种载体和用于其制备的已知技术。任何常规载体介质的应用都考虑在本发明范围内,除非其与本发明化合物不相容,如产生任何不期望的生物效应或另外地以有害方式与药学上可接受的组合物的任何其它成分(一种或更多种)相互作用。可以作为药学上可接受的载体的物质的一些实例包括但不限于:离子交换剂,铝,硬脂酸铝,卵磷脂,血清蛋白如人血清白蛋白,缓冲物质如磷酸盐、甘氨酸,山梨酸或山梨酸钾,饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物,水,盐,或电解质如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、硫酸氢钾、氯化钠,锌盐,胶体二氧化硅,三硅酸镁,聚乙烯吡咯烷酮,聚丙烯酸酯,蜡,聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物,羊毛脂,糖如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;西黄蓍胶粉;麦芽;明胶;云母;赋形剂如可可脂和栓剂蜡;油如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;甘醇如丙二醇或聚乙二醇;酯如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂如氢氧化镁和氢氧化铝;藻酸;无致热原水;等张盐水;林格液;乙醇和磷酸盐缓冲液,以及其它无毒相容性润滑剂如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁,以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和香料,根据配制者的判断,防腐剂和抗氧化剂也可在组合物中存在。

[0289] 化合物和药学上可接受的组合物的应用

[0290] 根据本发明,所提供的化合物可在本领域中已知用于鉴定具有激酶抑制活性的化合物的任何可用的试验中进行检测。例如,试验可为细胞的或非细胞的,体内或体外的,高通量或低通量形式等。

[0291] 在某些示范性实施方式中,检测本发明化合物抑制蛋白激酶的能力,更具体而言,检测其抑制Raf的能力。

[0292] 因此,一方面,特别感兴趣的本发明化合物包括这样的化合物,其:

[0293] 是蛋白激酶抑制剂;

[0294] 表现抑制Raf激酶的能力;

[0295] 对于治疗患有Raf-介导的疾病或状况的哺乳动物(例如,人)或动物是有用的,并且对于帮助预防或延迟这种疾病或状况的发生是有用的;

[0296] 表现有利的治疗性质(例如,安全性、有效性和稳定性)。

[0297] 在某些实施方式中,本发明化合物是Raf激酶抑制剂。在某些示范性实施方式中,本发明化合物是Raf抑制剂。在某些示范性实施方式中,本发明化合物具有的 $^{细胞}IC_{50}$ 值 $\leq 100 \mu M$ 。在某些其它实施方式中,本发明化合物具有的 $^{细胞}IC_{50}$ 值 $\leq 75 \mu M$ 。在某些其它实施方式中,本发明化合物具有的 $^{细胞}IC_{50}$ 值 $\leq 50 \mu M$ 。在某些其它实施方式中,本发明化合物具有的 $^{细胞}IC_{50}$ 值 $\leq 25 \mu M$ 。在某些其它实施方式中,本发明化合物具有的 $^{细胞}IC_{50}$ 值 $\leq 10 \mu M$ 。在某些其它实施方式中,本发明化合物具有的 $^{细胞}IC_{50}$ 值 $\leq 7.5 \mu M$ 。在某些其它实施方式中,本发明化合物具有的 $^{细胞}IC_{50}$ 值 $\leq 5 \mu M$ 。在某些其它实施方式中,本发明化合物具有的 $^{细胞}IC_{50}$ 值 $\leq 2.5 \mu M$ 。在某些

其它实施方式中,本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀值 $\leq 1\mu\text{M}$ 。在某些其它实施方式中,本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀值 $\leq 800\text{nM}$ 。在某些其它实施方式中,本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀值 $\leq 600\text{nM}$ 。在某些其它实施方式中,本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀值 $\leq 500\text{nM}$ 。在某些其它实施方式中,本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀值 $\leq 300\text{nM}$ 。在某些其它实施方式中,本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀值 $\leq 200\text{nM}$ 。在某些其它实施方式中,本发明化合物具有的^{细胞}IC₅₀值 $\leq 100\text{nM}$ 。

[0298] 在又一实施方式中,提供治疗或减轻Raf-介导的疾病或状况的严重性的方法,包括给予需要的对象有效量的化合物或包含化合物的药学上可接受的组合物。在本发明的某些实施方式中,“有效量”的化合物或药学上可接受的组合物是指有效治疗或减轻Raf-介导的疾病或状况的严重性的量。根据本发明方法,化合物和组合物可应用有效治疗或减轻Raf-介导的疾病或状况的严重性的任何量和任何给药途径来给予。所需的精确量将随对象而不同,这取决于对象的物种、年龄和一般状况,感染的严重程度,具体药剂,其给药方式等。在某些实施方式中,为了给药便利性和剂量均一性,本发明化合物以剂量单位形式配制。如本文所用,表述“剂量单位形式”是指适于待治疗患者的药剂的物理不连续单位。但应知晓,本发明化合物和组合物的每日总应用将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。任何具体患者或有机体的具体有效剂量水平将取决于多种因素,包括待治疗的病症和病症的严重程度;所应用的具体化合物的活性;所应用的具体组合物;患者的年龄、体重、一般健康、性别和饮食;给药时间、给药途径和所应用具体化合物的排泄率;治疗持续时间;与所应用具体化合物联合或同时应用的药物以及医学领域中公知的类似因素。如本文所用,术语“患者”意味着动物,优选哺乳动物,最优选人。

[0299] 本发明的药学上可接受的组合物可以口服、直肠、胃肠外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉末、软膏或滴剂)、经口、作为口或鼻喷雾等给予人和其它动物,这取决于被治疗的感染的严重程度。在某些实施方式中,本发明化合物可口服或胃肠外给予,剂量水平为每日每千克对象体重约0.01mg至约50mg和优选约1mg至约25mg,每日一次或更多次,以便获得期望的疗效。

[0300] 口服给药的液体剂型包括但不限于:药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮剂、糖浆和酏剂。除了活性化合物外,液体剂型还可包含本领域常用的惰性稀释剂如,例如,水或其它溶剂;增溶剂和乳化剂如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(具体地,棉籽油、落花生油、玉米油、胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和失水山梨糖醇脂肪酸酯、和它们的混合物。除惰性稀释剂外,口服组合物也可以包括佐剂如湿润剂、乳化和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

[0301] 注射剂例如无菌注射水性或油性悬浮剂可根据已知技术应用合适的分散剂或湿润剂及悬浮剂来配制。无菌注射剂也可作为无毒胃肠外可接受稀释剂或溶剂中的无菌注射液、悬浮液或乳液,例如,1,3-丁二醇中的溶液。可应用的可接受运载体和溶剂包含水、林格液、U.S.P.和等张氯化钠溶液。此外,无菌不挥发油被常规用作溶剂或悬浮介质。对于此目的,任何温和的不挥发油都可以应用,包括合成的甘油一酯或甘油二酯。此外,脂肪酸如油酸在注射剂制备中被应用。

[0302] 注射剂可以被灭菌,例如,通过阻留细菌的滤器(bacterial-retaining filter)过滤或通过将灭菌剂以无菌固体组合物形式掺入,其在应用前可以溶解或分散在无菌水或其它无菌注射介质中。

[0303] 为了延长本发明化合物的效用,常常需要从皮下或肌内注射减缓化合物的吸收。这可以通过应用水溶性差的晶体或无定型物质的液体悬浮剂来实现。那么,化合物的吸收速率取决于其溶解速率,溶解速率又可取决于晶粒大小和晶型。可选地,胃肠外给予的化合物形式的延迟吸收通过将化合物溶解或悬浮在油运载体中而实现。注射贮库(depot)形式通过形成可生物降解聚合物如聚丙交酯-聚乙交酯中的化合物微包封基质而制备。取决于化合物与聚合物的比例和所应用的具体聚合物的性质,化合物释放的速率可以被控制。其它可生物降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酐)。贮库注射剂也通过将化合物夹陷在与机体组织可相容的脂质体或微乳剂中而制备。

[0304] 直肠或阴道给药的组合物优选栓剂,其可以通过混合本发明化合物与合适的非刺激性赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡而制备,所述赋形剂或载体在周围温度下是固态的,但在体温下是液态的,并且从而在直肠或阴道腔内融化和释放活性化合物。

[0305] 口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、散剂和颗粒。在这些固体剂型中,活性化合物与至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或a) 填充剂或增量剂如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸,b) 粘结剂如例如,羧酸甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,c) 保湿剂如甘油,d) 崩解剂如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠,e) 溶解阻滞剂如石蜡,f) 吸收促进剂如季铵化合物,g) 湿润剂如,例如,十六醇和单硬脂酸甘油酯,h) 吸收剂如高岭土和膨润土,以及i) 润滑剂如云母、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠和它们的混合物混合。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型也可包括缓冲剂。

[0306] 类似类型的固体组合物也可用作软和硬填充明胶胶囊中的填料,其中应用这样的赋形剂如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等。片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒的固体剂型可以用包衣和外壳制备,如肠衣和制药领域中公知的其它包衣。它们可任选地包含遮光剂并且也可为这样的组合物:其仅在肠道的某部分释放活性成分(一种或更多种),或优先地在肠道的某部分释放活性成分(一种或更多种),任选地以延迟方式释放。可应用的包埋组分的实例包括聚合物物质和蜡。类似类型的固体组合物也可用作软和硬填充明胶胶囊中的填料,其中应用这样的赋形剂如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等。

[0307] 活性化合物也可以是带有上述一种或更多种赋形剂的微胶囊化形式。片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒的固体剂型可以用包衣和外壳制备,如肠衣、控释包衣和制药领域中公知的其它包衣。在这些固体剂型中,活性化合物可与至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖或淀粉混合。作为通常的实践,这些剂型也可包括惰性稀释剂外的另外的物质,例如,压片润滑剂和其它压片助剂如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型也可包括缓冲剂。它们可任选地包含遮光剂并且也可为这样的组合物:其仅在肠道的某部分释放活性成分(一种或更多种),或优选地在肠道的某部分释放活性成分(一种或更多种),任选地以延迟方式释放。可应用的包埋组分的实例包括聚合物物质和蜡。

[0308] 本发明化合物的局部或透皮给药剂型包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。按照需要,活性成分在无菌条件下与药学上可接受的载体和任何需要的防腐剂或缓冲剂混合。眼制剂、滴耳剂和滴眼剂也考虑在本发明范围内。此外,本发明考虑应用透皮贴剂,其具有提供控制输送化合物至机体的附加优势。这些剂型可以通

过将化合物溶解或分散在适当介质中进行制备。吸收增强剂也可用于增加化合物跨皮肤的通量。速率可以通过提供速率控制膜或通过将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制。

[0309] 如上文一般性描述的,本发明化合物用作蛋白激酶抑制剂。在一个实施方式中,本发明化合物是Raf激酶抑制剂,并且因而——不希望被任何具体理论所限——所述化合物和组合物特别用于治疗疾病、状况或病症或减轻疾病、状况或病症的严重性,其中Raf激酶的激活牵涉在所述疾病、状况或病症中。当Raf激酶的激活牵涉在具体疾病、状况或病症中时,所述疾病、状况或病症也可被称为“Raf-介导的疾病”。因此,在另一方面,本发明提供治疗疾病、状况或病症或减轻疾病、状况或病症的严重性的方法,其中Raf激酶的激活牵涉在所述疾病状态中。

[0310] 在本发明中用作Raf激酶抑制剂的化合物的活性可在体外、体内、离体或在细胞系中检测。体外检测包括确定激活的Raf的磷酸化活性或ATP酶活性的抑制的检测。可选的体外检测对抑制剂结合Raf的能力进行定量。抑制剂结合可这样测定:在结合前放射性标记抑制剂(例如,合成包含放射性同位素的抑制剂),分离抑制剂/Raf复合体和确定结合的放射性标记的量。可选地,抑制剂结合可通过进行竞争试验确定,其中新的抑制剂与结合到已知放射性配体的Raf温育。

[0311] 如本文所用,术语“可测量地抑制”意味着包含所述组合物和Raf激酶的样品以及包含Raf激酶而无所述组合物的等价样品之间的Raf活性的可测量的变化。

[0312] 也将理解,本发明的化合物和药学上可接受的组合物可以用于联合治疗中,即,化合物和药学上可接受的组合物可以与一种或更多种其它期望的治疗或医学程序同时给予、在其之前给予或在其后给予。联合疗法中应用的具体的治疗联合(疗法或程序)将考虑期望的疗法和/或程序的相容性,以及期望要实现的疗效。也将理解,所应用的治疗可实现对同一病症的期望的效果(例如,本发明化合物可与用于治疗同一病症的另一药剂同时给予),或者它们可实现不同的效果(例如,控制任何副作用)。如本文所用,通常被给予以便治疗或预防特定疾病或状况的另外的治疗剂被称为“适于被治疗的疾病或状况”。

[0313] 例如,其它治疗、化学治疗剂或其它抗增殖剂可与本发明化合物联合,以便治疗增殖性疾病和癌症。可与本发明的抗癌剂联合应用的治疗或抗癌剂的实例包括手术、放疗(例如, γ -辐射、中子束放疗、电子束放疗、质子疗法、近距离放射疗法和全身放射性同位素)、内分泌疗法、生物反应调节剂(例如,干扰素、白介素和肿瘤坏死因子(TNF))、过热和冷冻疗法、减弱任何副作用的药剂(例如,止吐剂)和其它许可的化疗药。可用作与本发明化合物联合的第二活性药剂的化疗抗癌剂的实例包括但不限于烷化剂(例如,氮芥、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、美法兰、异磷酰胺),抗代谢物(例如,甲氨喋呤),嘌呤拮抗剂和嘧啶拮抗剂(例如,6-巯嘌呤、5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷、吉西他滨),纺锤体毒剂(例如,长春碱、长春新碱、长春瑞滨、紫杉醇),鬼臼毒素(例如,依托泊甙、依立替康、托泊替康),抗生素(例如,阿霉素、柔红霉素、博来霉素、丝裂霉素),亚硝基脲(例如,卡莫司汀、罗莫司汀),无机离子(例如,铂复合体如顺铂、卡铂),酶(例如,天冬酰胺酶),激素(例如,它莫西芬、亮丙瑞林、氟他米特和甲地孕酮),拓扑异构酶II抑制剂或毒剂,EGFR (Her1、ErbB-1) 抑制剂(例如,吉非替尼),抗体(例如,利妥昔单抗),IMiDs(例如,沙立度胺、来那度胺),多种靶向剂(例如,HDAC抑制剂如伏林司他、Bcl-2抑制剂、VEGF抑制剂);蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米(bortezomib)),细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂和地塞米松。

[0314] 对更新的癌症治疗的更广泛论述参见The Merck Manual, Seventeenth Ed. 1999, 其全部内容并入本文作为参考。也参见国立癌症研究所 (National Cancer Institute (CNI)) 网站 (www.nci.nih.gov) 和食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration (FDA)) 网站, 查找FDA批准的肿瘤学药物 (www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe—参见Appendix)。

[0315] 本发明抑制剂也可以与之联合的药剂的其它例子非限制性地包括: 阿尔茨海默病的治疗如 Aricept[®] 和 Exelon[®]; 帕金森病的治疗如L-DOPA/卡比多巴、恩他卡朋、罗毗尼洛、普拉克索、溴麦角环肽、培高利特、trihexephendyl 和金刚烷胺; 治疗多发性硬化 (MS) 的药剂如 β 干扰素 (例如, Avonex[®] 和 Rebif[®])、Copaxone[®] 和米托蒽醌; 哮喘的治疗如沙丁胺醇和 Singulair[®]; 治疗精神分裂症的药剂如再普乐、维思通、思瑞康和氟派啶醇; 抗炎剂如皮质激素、TNF阻滞剂、IL-1RA、硫唑嘌呤、环磷酰胺和柳氮磺吡啶; 免疫调节剂, 包括免疫抑制剂如环孢霉素、他克莫司、雷帕霉素、麦考酚酸莫酯、干扰素、皮质激素、环磷酰胺、硫唑嘌呤和柳氮磺吡啶; 神经营养因子如乙酰胆碱酯酶抑制剂、MAO抑制剂、干扰素、抗惊厥剂、离子通道阻滞剂、利鲁唑和抗帕金森剂; 治疗心血管疾病的药剂, 如 β -阻滞剂、ACE抑制剂、利尿剂、硝酸酯、钙离子通道阻滞剂和他汀类; 治疗肝病的药剂如皮质激素、消胆胺、干扰素和抗病毒剂; 治疗血液病症的药剂如皮质激素、抗白血病剂和生长因子; 以及治疗免疫缺陷病症的药剂如 γ 球蛋白。

[0316] 这些另外的药剂可作为多重给药方案的一部分与包含本发明化合物的组合物分开给予。可选地, 这些药剂可为单一剂型的一部分、与本发明化合物在单一组合物中混合在一起。如果作为多重给药方案的一部分给予, 两种活性剂可同时、相继或在一段时间内彼此给予, 通常在5小时内彼此给予。

[0317] 本发明组合物中存在的另外的药剂的量将不多于在包含该治疗剂作为唯一活性剂的组合物中通常给予的量。优选地, 目前公开的组合物中的另外的药剂的量的范围将是在包含该药剂作为唯一的治疗活性剂的组合物中通常存在的量的约50%至100%。

[0318] 本发明化合物或其药学上可接受的组合物也可掺入用于涂布可植入医疗设备的组合物中, 所述设备如假体、人工瓣膜、血管移植物、支架和导管。因此, 本发明在另一方面包括用于涂布可植入设备的组合物, 所述组合物包括上文一般性描述的和在本文的类型和亚类中的本发明化合物以及适于涂布所述可植入设备的载体。又一方面, 本发明包括用组合物涂布的可植入设备, 所述组合物包括上文一般性描述的和在本文的类型和亚类中的本发明化合物以及适于涂布所述可植入设备的载体。

[0319] 例如, 血管支架已用于克服再狭窄 (损伤后血管壁的再狭窄)。然而, 应用支架或其它可植入设备的患者具有血块形成或血小板激活的风险。这些不希望的影响可通过用包含激酶抑制剂的药学上可接受的组合物预涂布所述设备而防止或减轻。合适的涂层和涂布的可植入设备的一般制造在美国专利6,099,562、5,886,026和5,304,121中描述。涂层一般是可生物相容的聚合物材料如水凝胶聚合物、聚甲基二硅氧烷、聚己酸内酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯醋酸乙烯和它们的混合物。涂层可任选地进一步被氟硅酮、多糖、聚乙二醇、磷脂或它们的组合的合适表层 (topcoat) 覆盖, 以便在组合物中赋予控释特性。

[0320] 本发明的另一方面涉及抑制生物样品或患者中的Raf活性, 所述方法包括给予所

述患者本发明化合物或包含所述化合物的组合物,或使所述生物样品与本发明化合物或包含所述化合物的组合物接触。如本文所用,术语“生物样品”非限制性地包括细胞培养物或其提取物;得自哺乳动物的活组织检查材料或其提取物;和血液、唾液、尿、便、精液、泪液或其它机体流体或其提取物。

[0321] 生物样品中Raf激酶活性的抑制对本领域技术人员已知的多种目的是有用的。这些目的的实例包括但不限于输血、器官移植、生物样品储存和生物试验。

[0322] 治疗试剂盒

[0323] 在其它实施方式中,本发明涉及用于便利和有效地实施根据本发明的方法的试剂盒。通常地,药包或药物试剂盒包括一个或更多个容器,所述容器填充本发明药物组合物的成分中的一种或更多种。这种试剂盒特别适于输送固体口服形式如片剂或胶囊。这种试剂盒优选包括许多单位剂量,并且也可包括具有按它们的意图应用次序而排定的剂量的卡片。如果期望,可以提供记忆辅助工具(memory aid),例如,以数字、字母或其它标记的形式,或通过日历插页,指出该剂量可以被给予的治疗时间表中的天数。可选地,安慰剂剂量或钙饮食补充剂——其形式或是类似于或是不同于药物组合物的剂量——可以被包含,以便提供其中剂量被每日服用的试剂盒。任选地与这种容器(一个或更多个)相连的可以是管理药物产品生产、应用或销售的政府机构规定的形式的布告(notice),所述布告反映出得到用于人类给药的生产、应用或销售机构的批准。

[0324] 等价物

[0325] 下面的代表性实施例意图帮助说明本发明,并且不意图也不应被解释为限制本发明的范围。确实地,从本文件的全部内容看,包括下面的实施例和对本文引用的科学文献和专利文献的参考,除本文示出和描述的那些之外,本发明的各种修改和其许多进一步的实施方式对本领域技术人员都将是显而易见的。应当进一步理解,这些引用的参考文献的内容并入本文作为参考,以便帮助说明技术状态。

[0326] 下列实施例包含重要的附加信息、例证和指导,它们可以以其各种实施方式及其等价物适于本发明的实践。

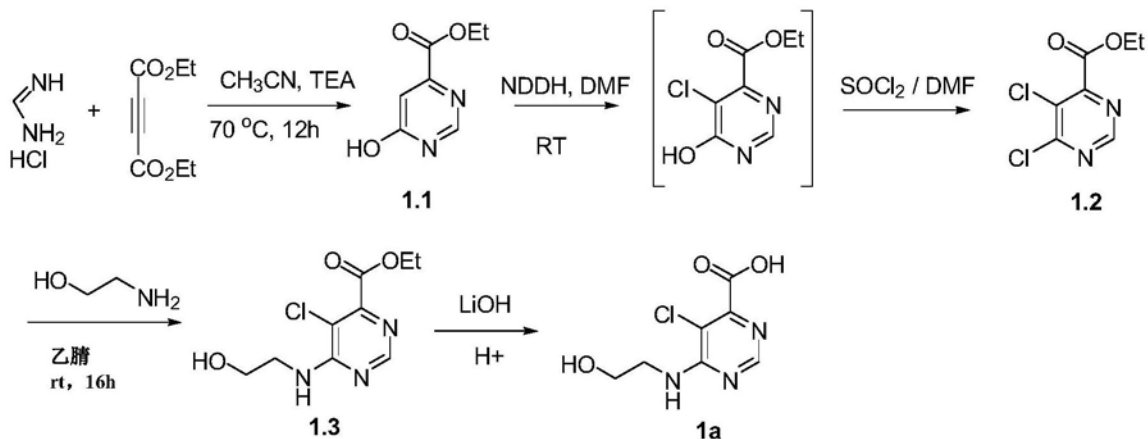
实施例

[0327] 如下文的实施例所述,在某些示范性实施方式中,根据下列一般方法制备化合物。会理解的是,尽管合成方法和方案描述了本发明某些化合物的合成,但下列方法和本领域普通技术人员已知的其它方法可用于本文所述的所有化合物和这些化合物中的每一种的亚类和种类。

[0328] 稠合嘧啶(“左手侧”)基团的合成

[0329] 方案1

[0330]



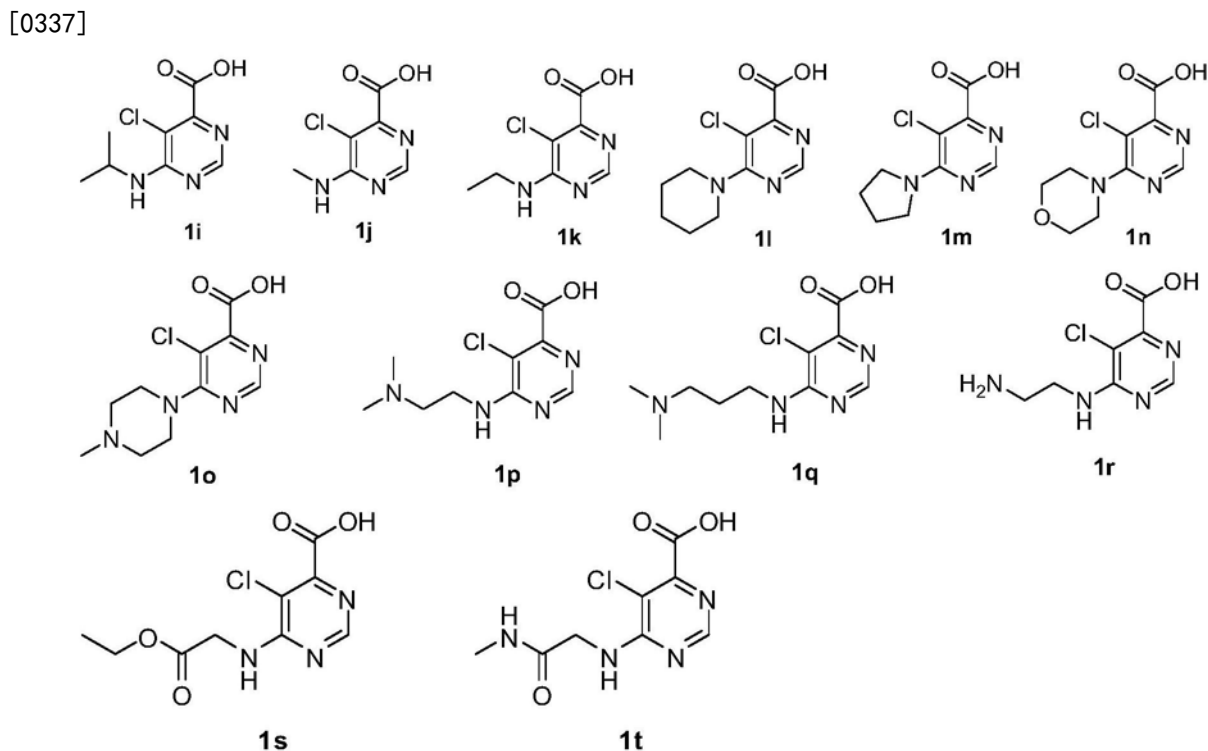
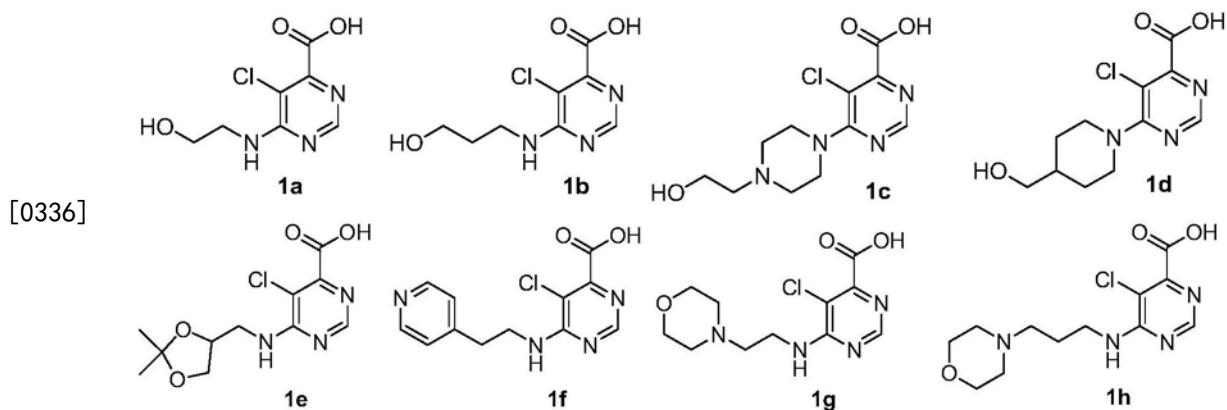
[0331] 化合物1.1的合成。在室温(RT)下,向二乙基乙炔二羧酸酯(20g,0.117mol)和甲脒盐酸盐(9.4g,0.117mol)在乙腈(400mL)中的搅拌溶液中滴加三乙胺(16.3mL,0.117mol),并且在回流下加热反应混合物16小时(hr)。冷却反应混合物至 0°C 且过滤得到的固体并通过硅胶柱色谱纯化,提供化合物1.1(11g,55.6%)。 ^1H NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.7 (bs, 1H), 8.25 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.28 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1.25 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H); LCMS: m/z 169 [$\text{M}+1$] $^+$ 。

[0332] 化合物1.2的合成。向化合物1.1(8g,0.047mol)在DMF(22mL)中的搅拌溶液中添加DMF(14.7mL)中的1,3-二氯-5,5-二甲基乙内酰脲(NDDH;5.6g,0.028mol),并且将反应混合物在室温下搅拌1hr。通过TLC分析观察到原料完全耗尽后,将反应混合物冷却至 0°C 并滴加 SOCl_2 (5.3mL,0.062)。冷却至室温并搅拌1hr后,用水(120mL)稀释反应混合物并用醚萃取(3x200mL)。干燥合并的有机层(Na_2SO_4),减压下浓缩并通过柱色谱纯化,产生化合物1.2(4.6g,40.7%)。 ^1H NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.15 (s, 1H), 4.42 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1.41 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H)。 ^{13}C NMR (125MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 162.293, 159.731, 156.087, 155.993, 126.329, 62.962和13.803。LCMS: m/z : m/z 221 [$\text{M}+1$] $^+$ 。

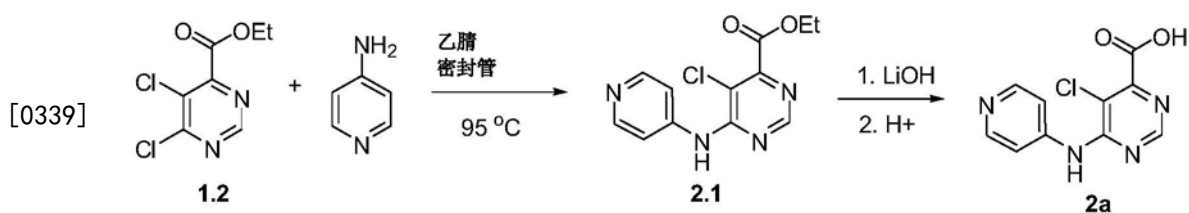
[0333] 化合物1.3的合成。向化合物1.2(500mg,0.0022mol)在1,4-二噁烷(5mL)中的搅拌溶液中添加乙醇胺(152mg,0.0024mol),且将反应混合物在室温搅拌过夜。反应进程通过TLC监测。原料耗尽后,将反应混合物在减压下浓缩并通过柱色谱纯化(5%MeOH/DCM),产生化合物1.3(220mg,40%)。 ^1H NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.40 (s, 1H), 7.70 (bs, N-H), 4.78 (bs, O-H), 4.28 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 3.58-3.42 (m, 4H), 1.25 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H); LCMS: m/z 246 [$\text{M}+1$] $^+$ 。

[0334] 化合物1a的合成。向酯1.3在THF(10equiv.)和水(30equiv.)中的溶液中添加LiOH(2.0equiv.)。室温下搅拌反应混合物1-3hr并通过LCMS监测。减压下去除THF,并且得到的水溶液用2N HCl中和。收集沉淀并干燥,产生相应的酸。在不发生沉淀的情况下,冻干混合物以产生粗产物,其不经进一步纯化而用于偶联。

[0335] 化合物1a-1t。应用不同的胺和化合物1.2,下列酸可以通过方案1中描述的通用方法合成:



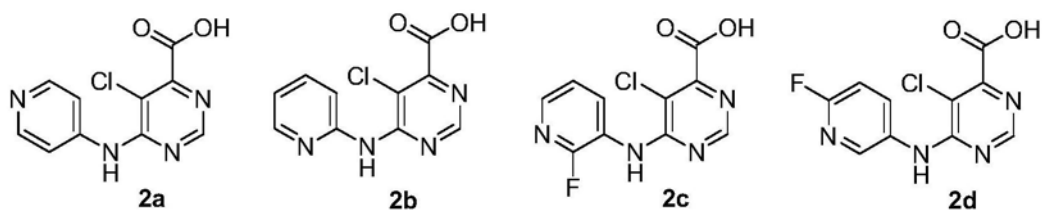
[0338] 方案2



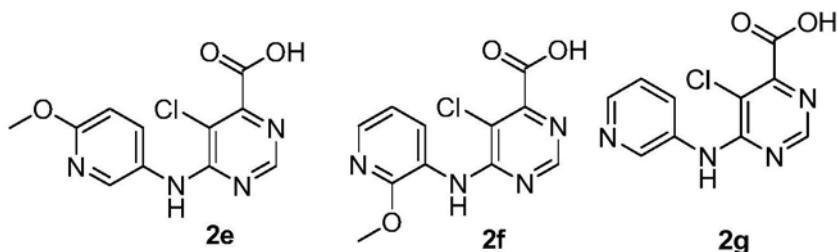
[0340] 化合物2.1的合成。95℃下、在密封管中搅拌化合物1.2 (250mg, 0.0011mol) 和4-氨基吡啶 (106mg, 0.0011mol) 在乙腈 (2.5mL) 中的混合物3hr。通过TLC分析判断反应完成后，将反应混合物冷却至0℃。过滤得到的固体并通过柱色谱纯化 (50% 乙酸乙酯/己烷)，产生化合物2.1 (100mg, 33%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.78 (s, 1H), 8.57 (d, J=7.0Hz, 2H), 7.70 (d, J=6.0Hz, 2H), 7.60 (bs, N-H), 4.50 (q, J=7.0Hz, 4H), 1.43 (t, J=7.0Hz, 3H); LCMS: m/z 279 [M+1]⁺。

[0341] 化合物2a的合成。如对化合物1所述水解化合物2.1，提供2，其不经进一步纯化而应用。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 10.50 (bs, 1H), 8.88-8.36 (m, 5H)。LCMS: 251 [M+1]⁺。

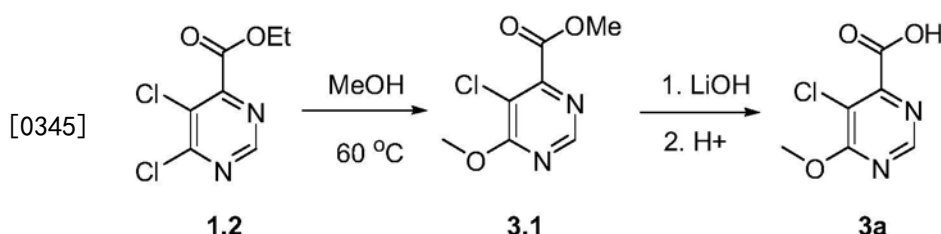
[0342] 化合物2a-2g。应用不同的苯胺和化合物1.2, 下列酸可以通过方案2中描述的通用方法合成:



[0343]



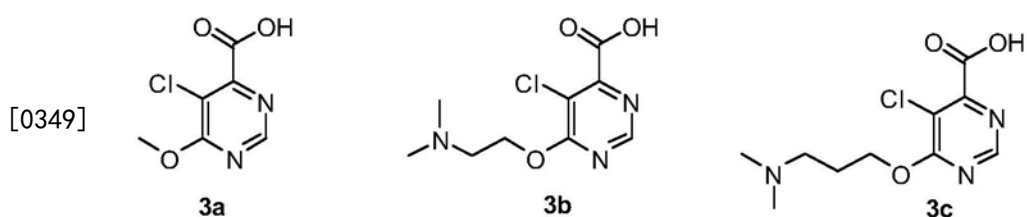
[0344] 方案3



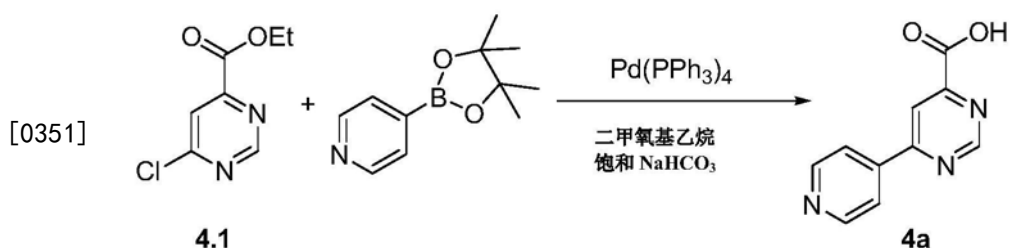
[0346] 化合物3.1的合成。将密封管中的化合物1.2 (250mg, 0.00113mol) 的MeOH (5mL) 溶液于60℃搅拌过夜。原料耗尽后, 减压下去除MeOH。得到的粗物质通过柱色谱纯化 (30% 乙酸乙酯/己烷), 产生化合物3.1 (78mg, 31%)。¹H NMR (200MHz, CD₃OD): δ8.69 (s, 1H), 4.51 (s, 3H), 3.99 (s, 3H); LCMS: m/z 203 [M+1]⁺。

[0347] 化合物3a的合成。如对化合物1所述水解化合物3.1, 提供3a, 其为粗产物, 其不经进一步纯化而应用。¹H NMR (200MHz, DMSO-d₆): δ8.58 (s, 1H), 3.98 (s, 3H); LCMS: 188 [M+1]⁺。

[0348] 化合物3a-3c。应用不同的醇和化合物1.2, 下列酸可以如方案3中所示例而合成:



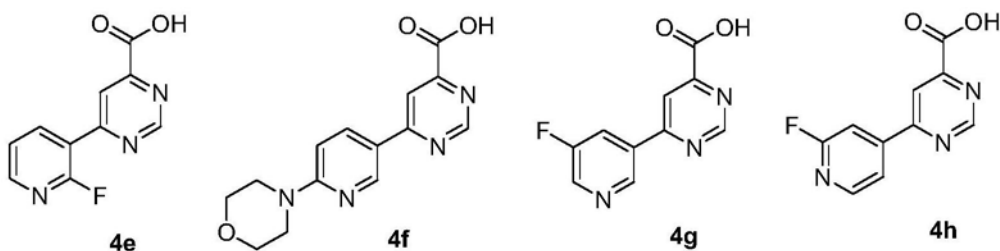
[0350] 方案4



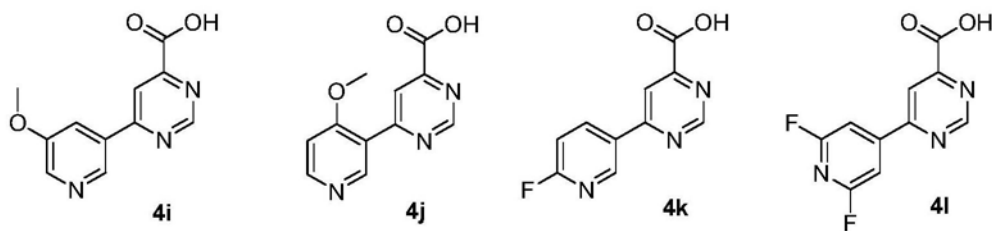
[0352] 化合物4.1的合成。其应用方案1中示出的方法合成, 只是省去了应用NDDH的氯化步骤。

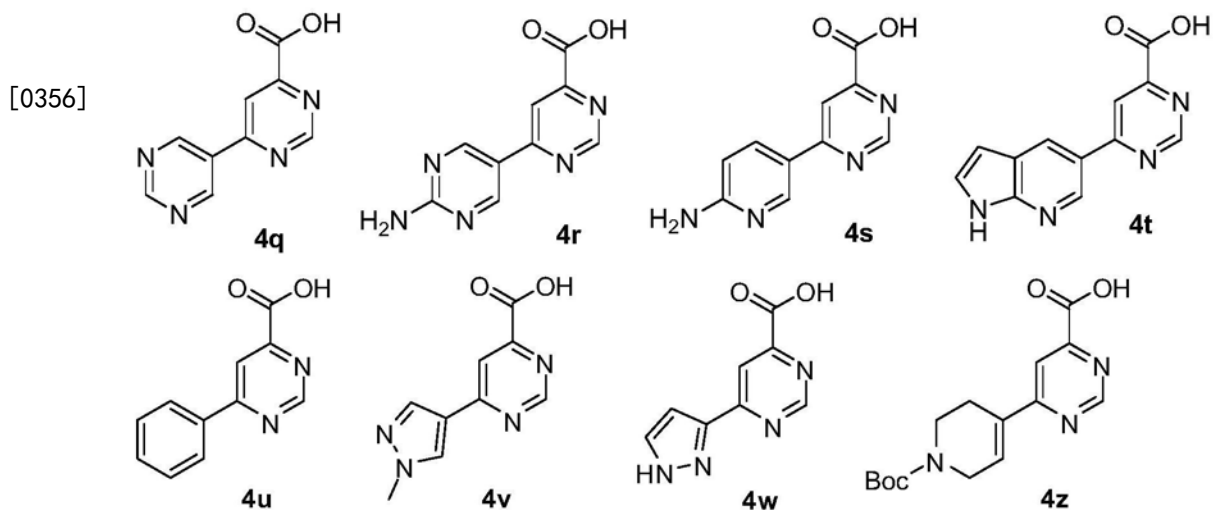
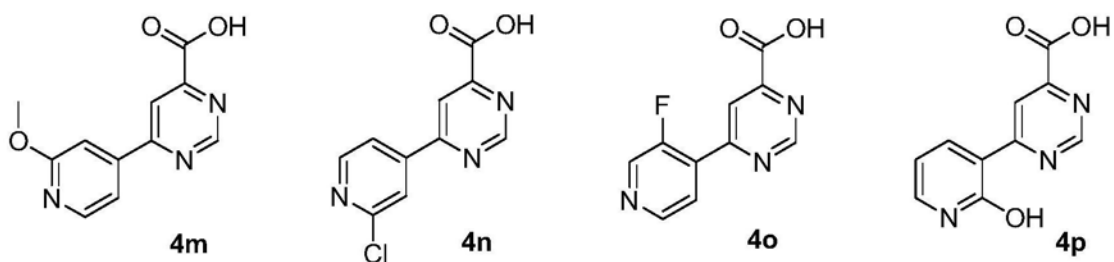
[0353] 化合物4a的合成。向微波管形瓶中添加6-氯-嘧啶-4-羧酸乙酯(250mg, 0.0013mol)、4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼戊环-2-基)-吡啶(275mg, 0.00134mol)、1,2-二甲氧基乙烷(5.0mL, 0.048mol)、饱和碳酸氢钠溶液(0.9mL, 0.009mol)和四(三苯膦)钯(0)(150mg, 0.00013mol)。用氮清洗管形瓶,并用橡胶模密封。在微波(300watts, 110°C)中加热反应混合物2hr。LCMS表明原料耗尽。发现主要产物是水解产物[通过LCMS ($M+1=202$)]。用50%MeOH/ CH_2Cl_2 (20mL) 稀释反应混合物,并通过Celite[®]过滤。减压下浓缩滤液,且得到的残渣用水研制(3x20mL)。收集水性混合物并用乙酸乙酯EtOAc洗涤(3x10mL),以便去除残余的配体。用1N HCl中和溶液并冻干,产生酸4,其为浅紫色粉末(160mg, 50%),其不经进一步纯化而应用。LCMS: m/z 202[$M+1$]⁺。

[0354] 化合物4a-4z。应用不同的硼酸或酯和化合物1.4,下列酸可以通过方案4中描述的通用方法合成:

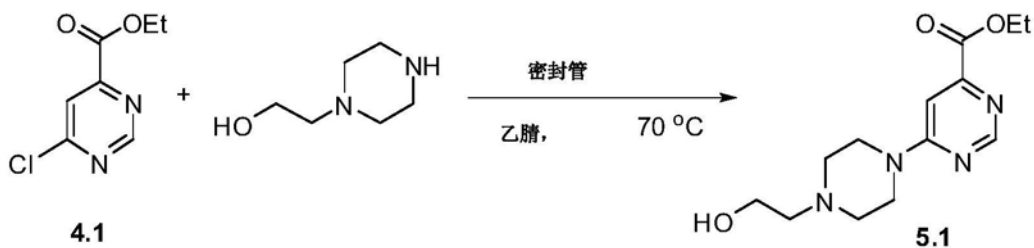


[0355]

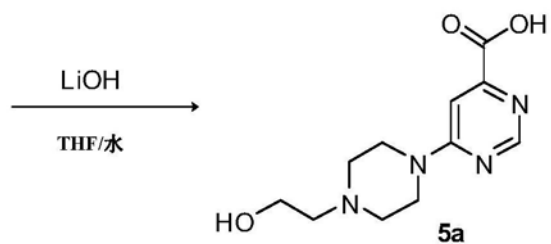




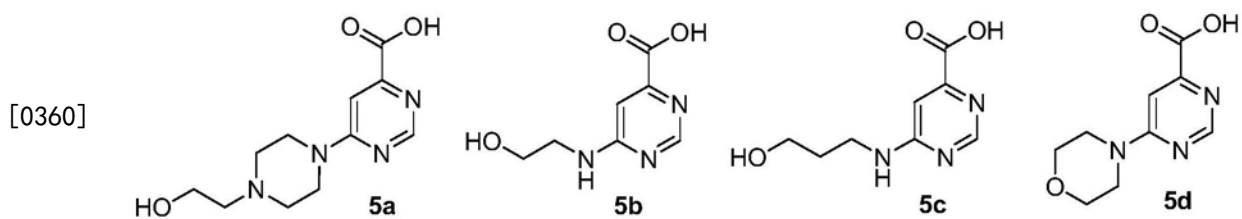
[0357] 方案5

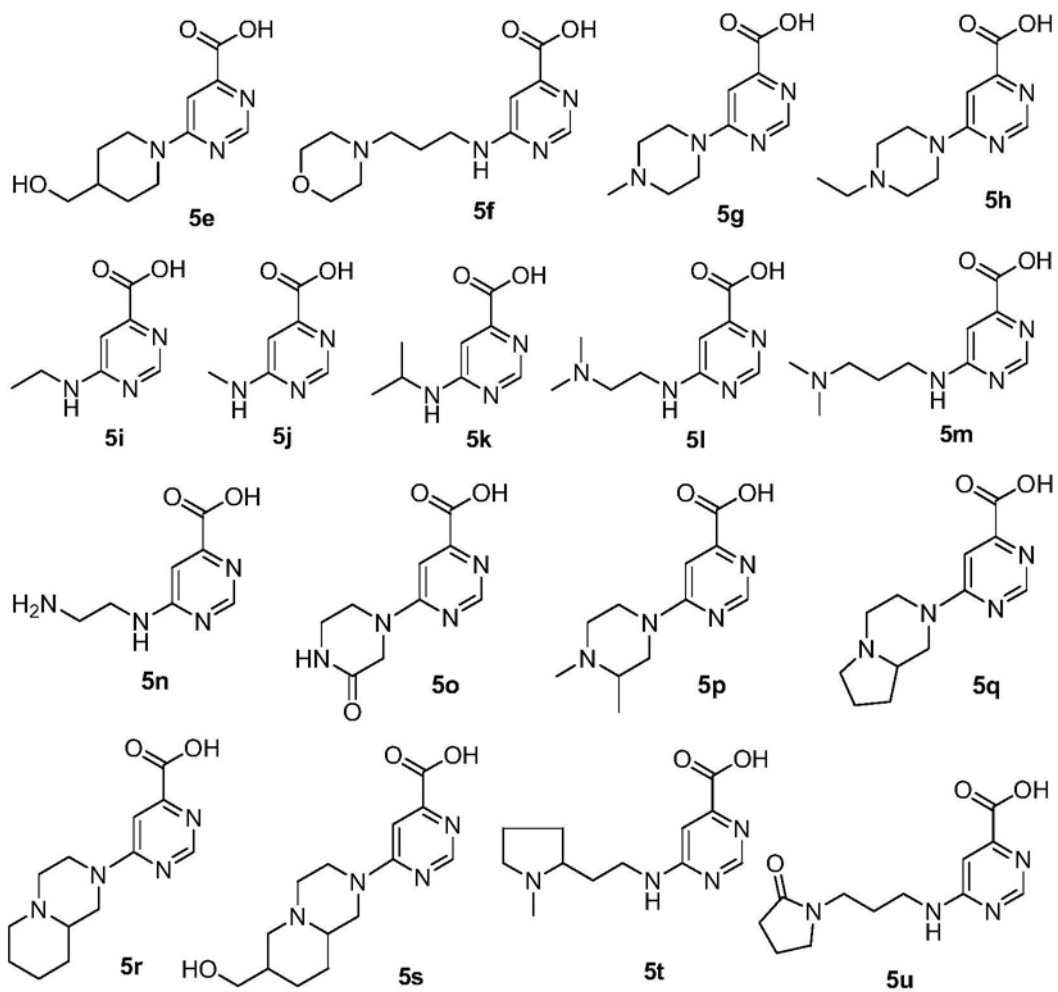


[0358]



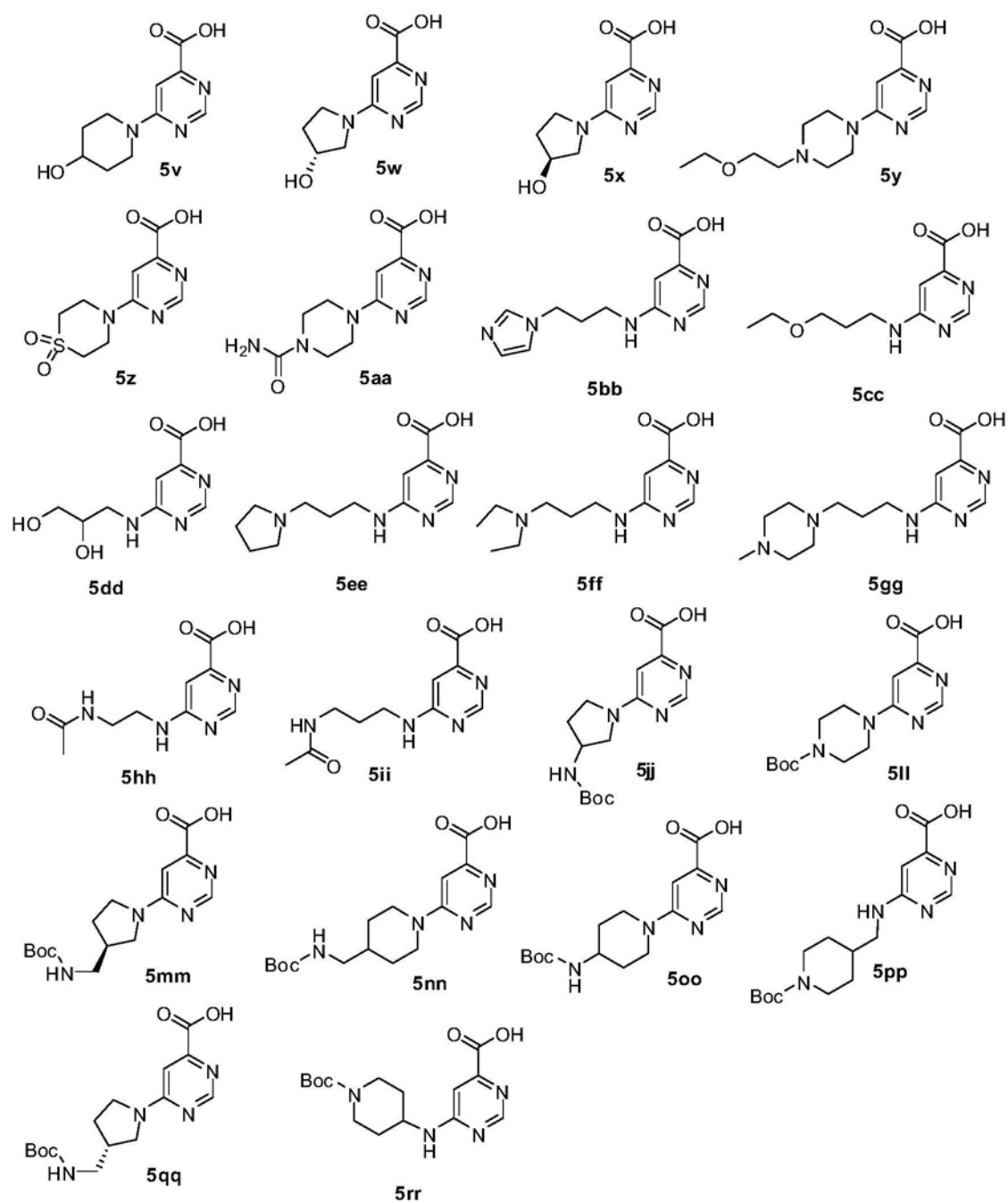
[0359] 化合物5a-5eee。应用不同的胺和化合物4.1, 下列酸可以如方案5中所示例而合成:



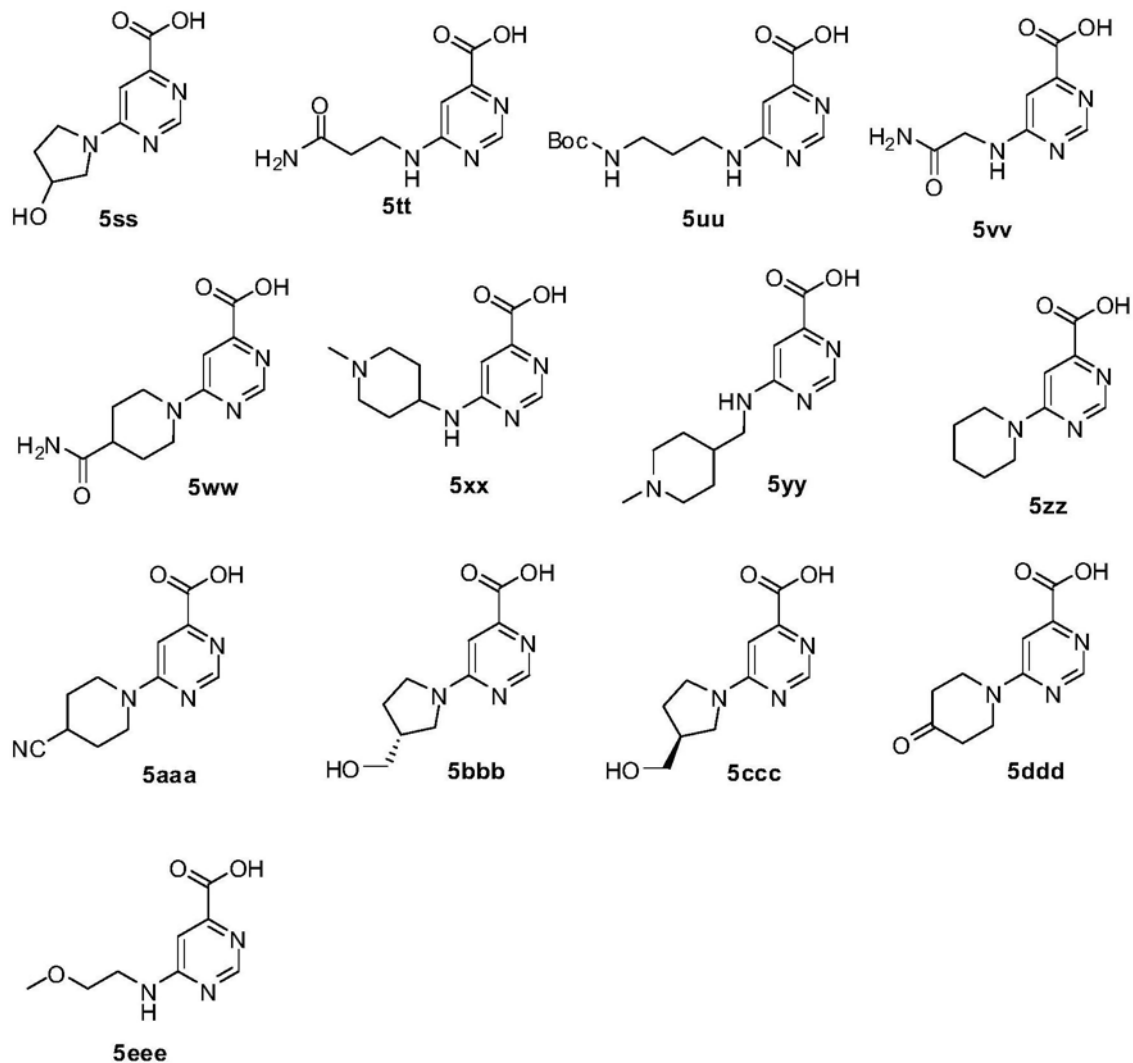


[0361]

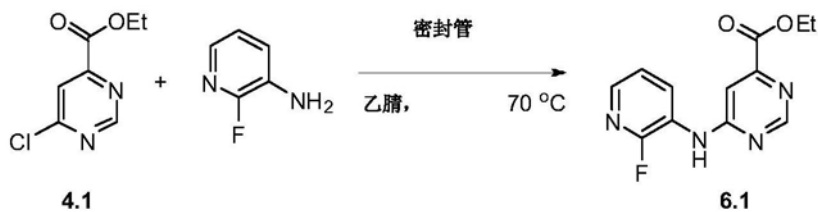
[0362]



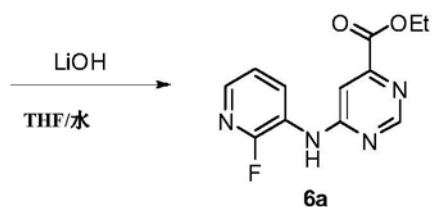
[0363]



[0364] 方案6.

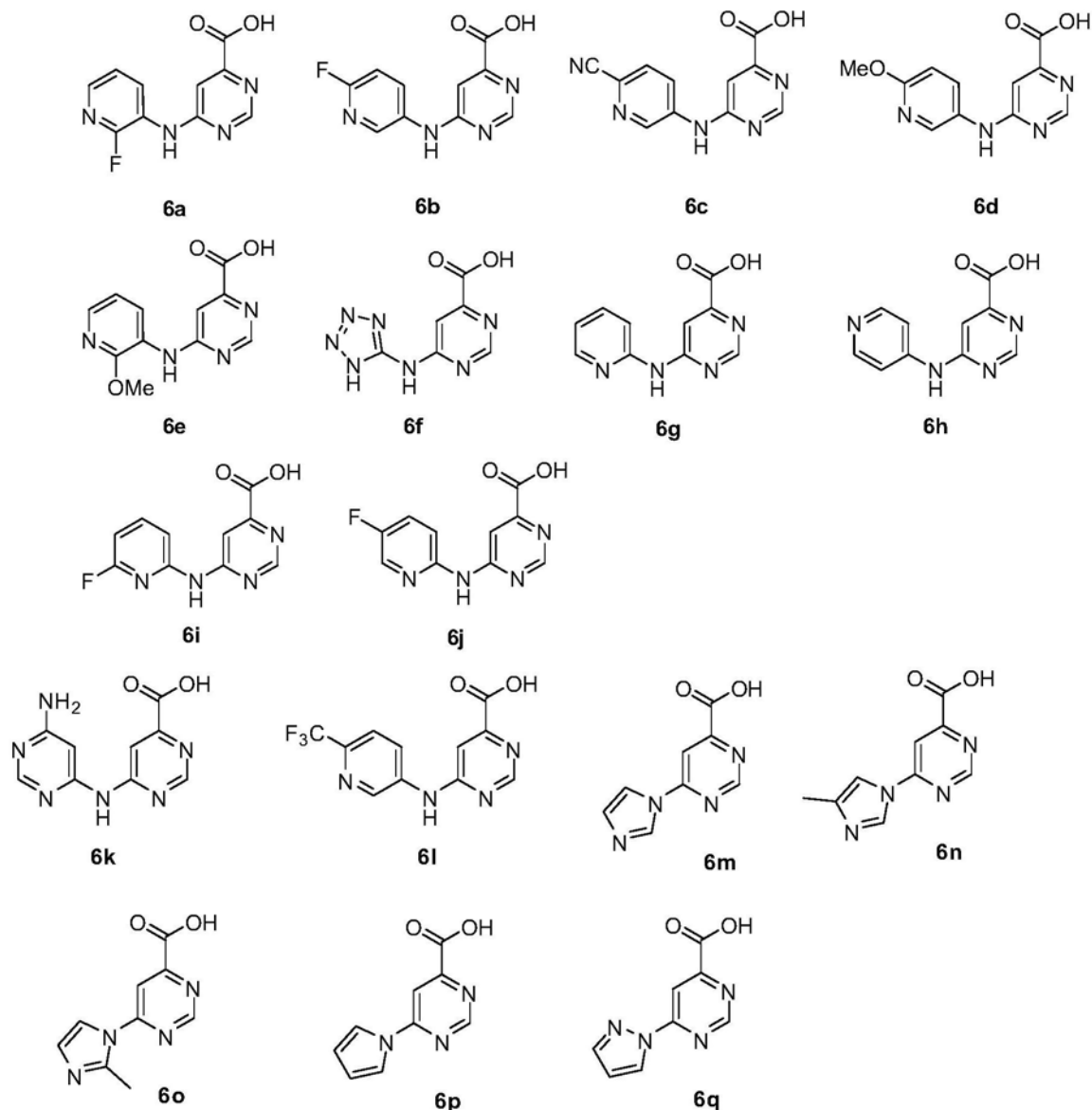


[0365]

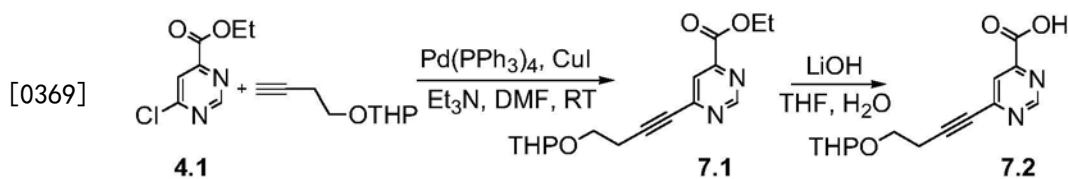


[0366] 化合物6a-6q。应用不同的苯胺和化合物4.1, 下列酸可以如方案6中所示例而合成:

[0367]



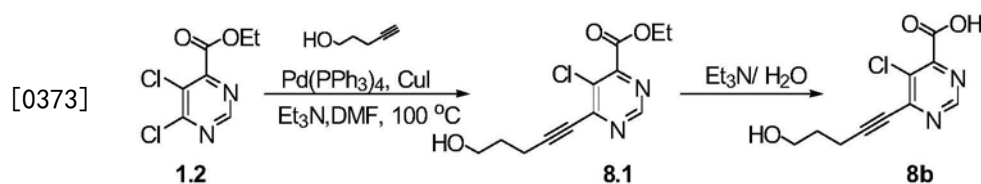
[0368] 方案7



[0370] 化合物7.1的合成。将THP-保护的高炔丙基醇(500mg, 0.00324mol)和三乙胺(0.4mL, 0.00324mol)在DMF(5mL)中的溶液脱气30min。添加化合物4.1(600mg, 0.00324mol)、Pd(PPh₃)₄(260mg, 0.0002mol)和CuI(20mg), 并室温下搅拌反应混合物16hr。用水(100mL)稀释反应混合物并用EtOAc萃取(3x50mL)。用冷水(100mL)洗涤合并的有机层, 经Na₂SO₄干燥, 减压下浓缩并通过柱色谱纯化, 产生7.1(350mg, 42%)。¹H NMR(200MHz, CDCl₃): δ9.30(s, 1H), 8.00(s, 1H), 4.70(t, J=2.2Hz, 1H), 4.52(q, J=7.2Hz, 2H), 4.02-3.75(m, 2H), 3.75-3.50(m, 2H), 2.82(t, J=6.8Hz, 2H), 1.82-1.41(m, 4H); LCMS: m/z 304[M+1]⁺。

[0371] 化合物7.2的合成。如对化合物1所述水解化合物7.1,提供7.2,其不经进一步纯化而应用。¹H NMR (200MHz, DMSO-d₆) : δ 9.07 (s, 1H) , 7.67 (s, 1H) , 4.66 (s, 1H) , 3.79–3.56 (m, 4H) .LCMS:m/z 276 [M+1]⁺。

[0372] 方案8

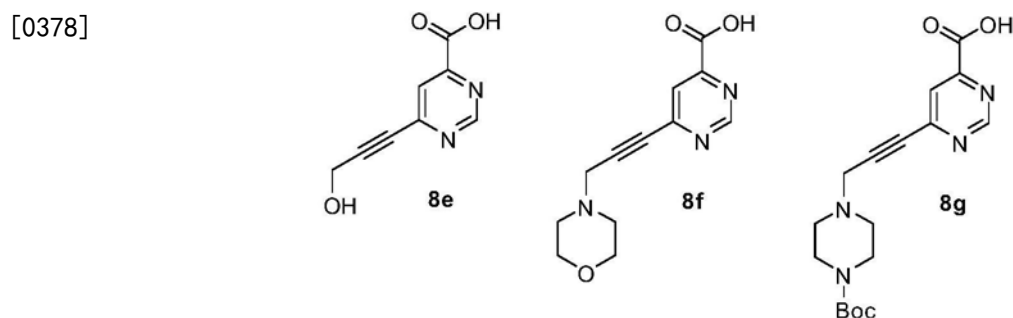
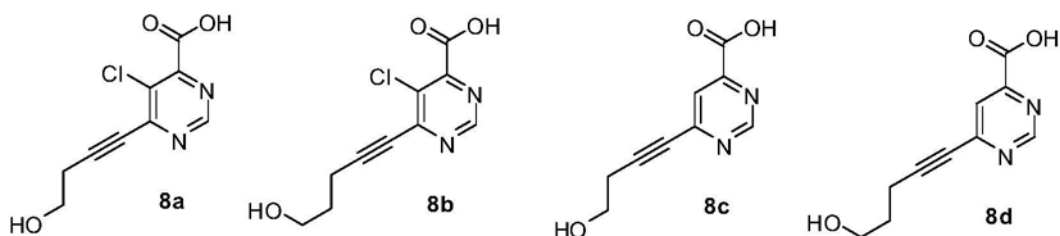


[0374] 化合物8.1的合成。将4-戊炔-1-醇 (573mg, 0.0068mol) 和三乙胺 (689mg, 0.0068mol) 在DMF (5mL) 中的溶液脱气30min。添加化合物1.2 (1g, 0.0045mol) 、Pd (PPh₃)₄ (367mg, 0.0003mol) 和CuI (50mg) , 且搅拌反应混合物20hr。原料耗尽后, 用水 (100mL) 稀释反应混合物并用EtOAc萃取 (3x50mL) 。用冷水 (100mL) 洗涤合并的有机层, 经Na₂SO₄干燥, 减压下浓缩并通过柱色谱纯化 (20% 乙酸乙酯/己烷) , 产生化合物8.1 (848mg, 69%) 。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ 9.18 (s, 1H) , 4.60 (t, J=5.5Hz, 0-H) , 4.43 (q, J=7.5Hz, 2H) , 3.53 (t, J=6.5Hz, 2H) , 2.65 (t, J=6.5Hz, 2H) , 1.76–1.71 (m, 2H) , 1.32 (t, J=7.5Hz, 3H) ;LCMS:m/z 268.9 [M+1]⁺。

[0375] 化合物8b的合成。向化合物8.1 (50mg, 0.0011mol) 在水 (2mL) 中的悬浮液添加三乙胺 (56mg, 0.0005mol) , 并室温下搅拌反应混合物16h。原料完全耗尽后 (通过TLC) , 减压下去除水并与甲苯 (2x5mL) 共蒸馏, 提供化合物8 (200mg) , 其不经任何进一步纯化而应用。

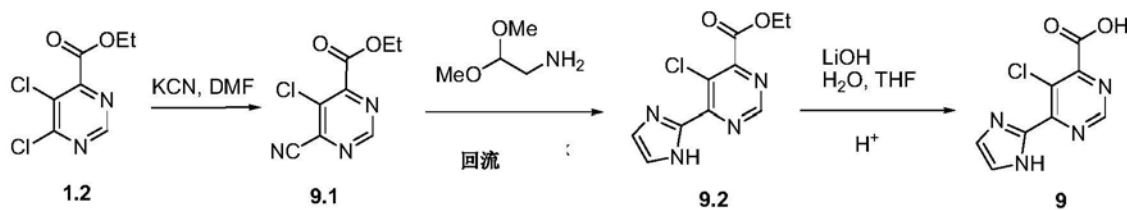
[0376] 化合物8a–8g。应用不同的炔丙醇和化合物4.1, 下列酸可以如方案8中所示例而合成。

[0377] 方案8



[0379] 方案9

[0380]

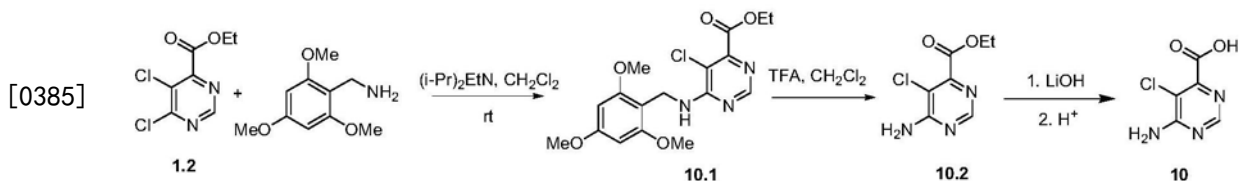


[0381] 化合物9.1的合成。向化合物1.2 (1250mg, 0.00566mol) 在DMF (4mL) 中的溶液添加氰化钾 (520mg, 0.0079mol)。搅拌反应混合物3天。添加另外的KCN (360mg) 并再搅拌反应混合物24hr。用EtOAc (150mL) 稀释混合物并用水 (100mL) 洗涤。用EtOAc (100mL) 萃取水相。合并有机相并用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥和浓缩, 产生化合物9.1 (650mg, 54%), 其为深棕色油。LCMS: m/z 212 $[M+1]^+$ 。

[0382] 化合物9.2的合成。用化合物9.1 (35mg, 0.00016mol)、乙酸 (0.7mL, 0.01mol) 和氨基乙醛二甲基乙缩醛 (50mg, 0.00047mol) 填充管形瓶。用氮清洗反应混合物并于110°C搅拌过夜。去除溶剂, 在Gilson反相HPLC上纯化粗产物, 产生化合物9.2 (15mg, 38%), 其为浅棕色油。LCMS: m/z 253/255 $[M+1/M+3]^+$ 。

[0383] 化合物9的合成。如对化合物1所述水解化合物9.2, 产生9, 其不经进一步纯化而应用。

[0384] 方案10

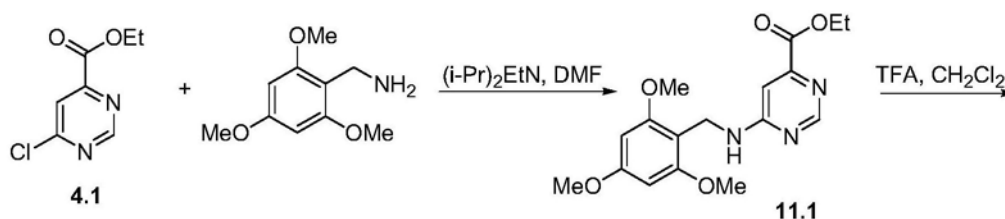


[0386] 化合物10.1的合成。向化合物1.2 (1.0g, 0.0045mol) 在二氯甲烷 (6mL) 中的溶液添加三甲氧基苄胺盐酸盐 (1.0g, 0.0043mol) 和二异丙基乙胺 (1.5mL, 0.0086mol)。室温下搅拌得到的混合物3hr。用二氯甲烷 (80mL) 稀释反应混合物并用1N HCl (2X) 和盐水 (1x) 洗涤。有机层经MgSO₄干燥并浓缩, 产生化合物10.1 (1.6g, 99%), 其为黄色固体, 其不经进一步纯化而应用。LCMS: m/z 382 $[M+1]^+$ 。

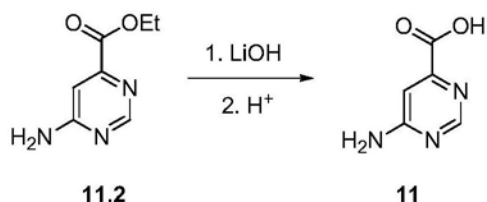
[0387] 化合物10.2的合成。向化合物10.1 (1.6g, 0.0042mol) 在DCM (5mL) 中的搅拌溶液添加TFA (15mL)。室温下搅拌混合物24hr, 随之减压下去除溶剂。向残渣添加饱和NaHCO₃水溶液, 并用EtOAc (3x50mL) 萃取得到的中性水性混合物。经MgSO₄干燥合并的有机层并在减压下浓缩。粗物质通过柱色谱纯化 (0-60% 乙酸乙酯/己烷), 产生化合物10.2 (0.6g, 70%), 其为灰白色晶体。

[0388] 化合物10的合成。化合物10.2如对化合物1所述水解, 产生酸10, 其不经进一步纯化而应用。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ 8.21 (s, 1H); LCMS: 174 $[M+1]^+$ 。

[0389] 方案11

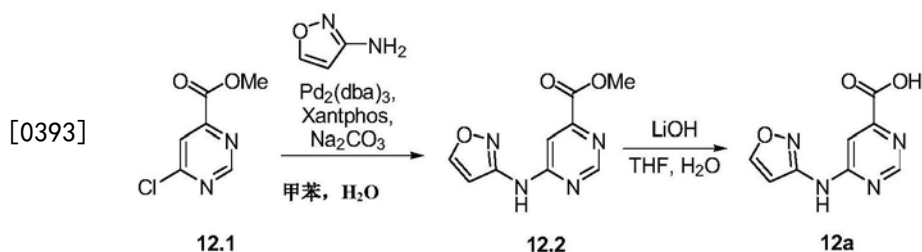


[0390]



[0391] 化合物11的合成。按照用于合成化合物10的方法(方案10),应用酯4.1作为原料,根据方案11合成化合物11。

[0392] 方案12

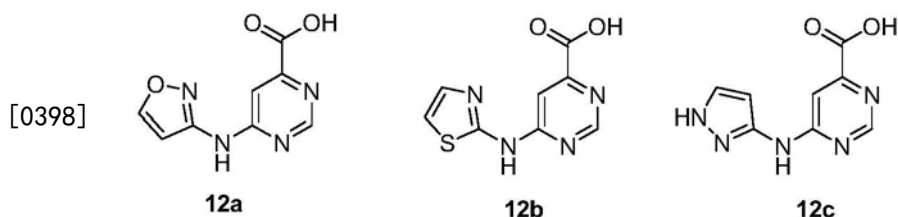


[0394] 化合物12.1的合成。化合物12.1应用与化合物4.1类似的方法(方案4)合成。

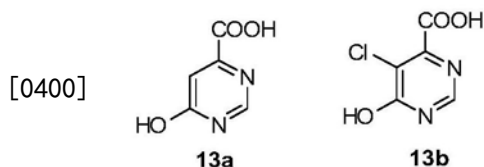
[0395] 化合物12.2的合成。向甲苯(3mL)中的化合物12.1(0.16g, 0.91mmol, 1.0equiv)、异噁唑-3-基胺(92mg, 1.1mmol, 1.2equiv)、三(二亚苄基丙酮)-二钯(21mg, 0.023mmol, 0.025equiv)、xantphos(39mg, 0.068mmol, 0.075equiv)和Na₂CO₃(133mg, 1.4mmol, 1.4equiv)添加H₂O(16 mL, 0.91mmol, 1.0equiv)。加热反应混合物至100℃并搅拌3hr, 随之其被冷却至室温。通过 Celite[®] 过滤混合物并吸附在SiO₂凝胶上。通过快速柱色谱(50-75-100%EtOAc/己烷)纯化提供12.2(0.79mg, 40%)。LCMS:m/z:221[M+1]⁺。

[0396] 化合物12a的合成。向酯12.2(79mg, 0.36mmol)在THF(1.5mL)中的溶液添加LiOH(17mg, 0.72mmol, 2.0equiv)在H₂O(0.50mL)中的溶液。室温下搅拌反应混合物18hr。浓缩反应混合物, 并将残渣溶解在MeOH(5mL)和水(10mL)中。冷冻和冻干溶液2天, 提供12a(0.74g, 100%, Li盐), 其为白色固体。LC-MS:m/z:207[M+1]⁺。

[0397] 化合物12a-12c。应用不同的芳香胺和化合物12.1, 下列酸可以如方案12中所示例而合成:

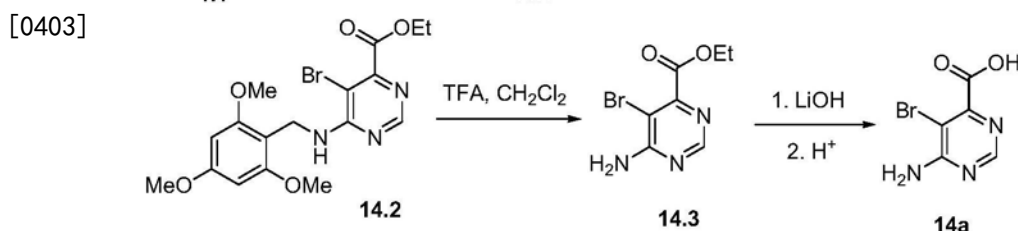
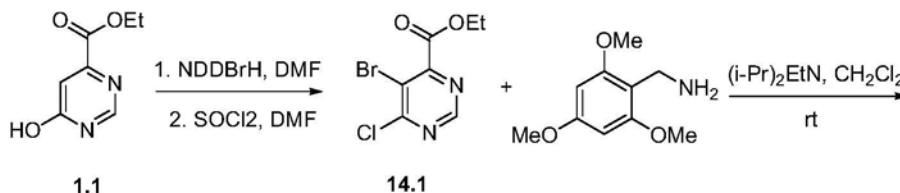


[0399] 方案13



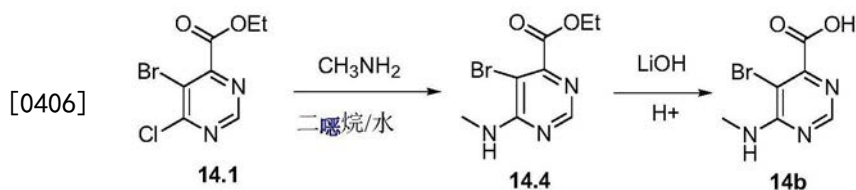
[0401] 化合物13a和13b可以通过化合物1.1的水解(方案1)和通过化合物1.1的氯化然后水解而合成。

[0402] 方案14-1



[0404] 化合物14a的合成。按照用于合成化合物10的方法(方案10),应用酯1.1作为原料和1,3-二溴-5,5-N,N-二甲基乙内酰脲,根据方案14-1合成化合物14a。

[0405] 方案14-2

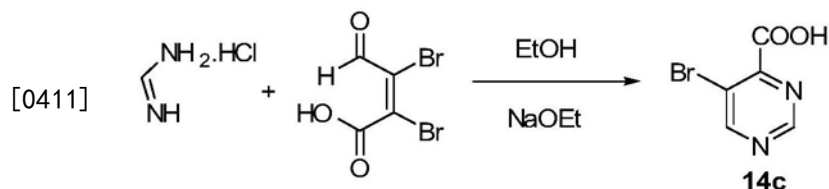


[0407] 化合物14.1. 化合物14.1应用类似于方案10中描述的方法合成,只是第一步卤化中用二溴乙内酰脲试剂置换二氯乙内酰脲试剂。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ8.93 (s, 1H), 4.51 (q, J=7Hz, 2H), 1.49 (t, J=7Hz, 3H). LCMS: m/z 265 [M+1]⁺。

[0408] 化合物14.4. 将甲胺水溶液(0.25mL, 0.003mol)添加到13.1(500mg, 0.002mol)在1,4-二噁烷(10mL, 0.1mol)中的溶液中。室温下搅拌反应混合物18hr。真空下去除溶剂并通过反相色谱纯化反应混合物,提供14.4(350mg, 60%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.56 (s, 1H), 5.89 (bs, N-H), 4.47 (q, J=7.3Hz, 2H), 3.12 (d, J=4.8Hz, 3H), 4.43 (t, J=4.8Hz, 3H); LCMS: m/z 261 [M+1]⁺。

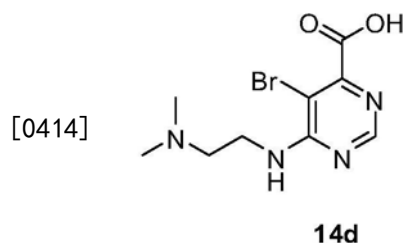
[0409] 化合物14b. 将化合物14.4(500mg, 0.002mol)添加到四氢呋喃(2.22mL, 0.0274mol)和水(1.06mL, 0.0592mol)的混合物中并搅拌悬浮液。添加氢氧化锂(130mg, 0.0053mol)并搅拌反应1.5hr。然后用1N HCl调节反应混合物至pH 5。真空去除溶剂并冻干水溶液,产生粗产物14.4,其不经进一步纯化而应用。LCMS: m/z 233 [M⁺+1]。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.23 (s, 1H), 6.97 (m, 1H, NH), 2.85 (d, J=4.3Hz, 3H). LCMS: m/z 233 [M+1]⁺。

[0410] 方案14-3



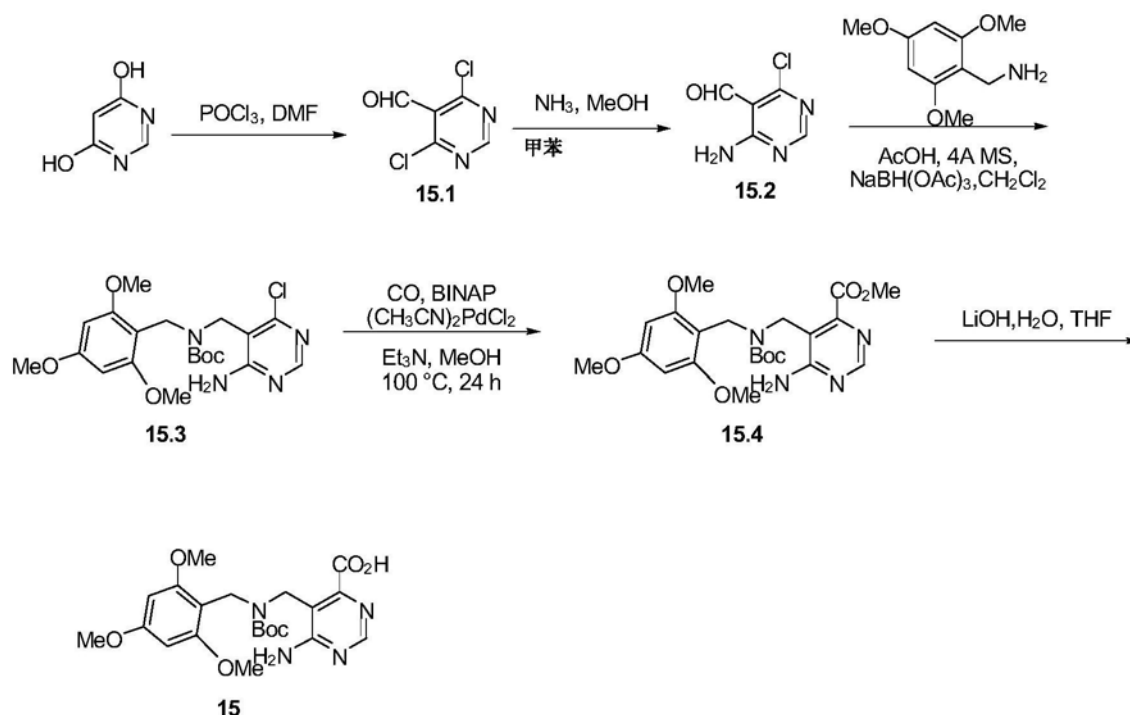
[0412] 化合物14c。45℃下、向甲脒盐酸盐(30g, 0.252mol)在乙醇(150ml)中的悬浮液添加乙醇钠(通过将Na(6.4g, 0.282mol)溶解在乙醇(100mL)中制备)和黏溴酸(25g, 0.097mol)的乙醇(50mL)溶液。在1hr内同时添加两种溶液。45-50℃下搅拌反应混合物3hr后,真空下蒸发溶剂并将残渣溶解在冰水(100mL)中。添加脱色炭(2g)并过滤。用乙酸乙酯洗涤滤液,并用12N HCl酸化水层。用EtOAc (3X)萃取水层且合并的有机层经无水硫酸钠干燥。蒸发溶剂并用醚洗涤残渣数次,获得14c,其为浅棕色固体(3.8g, 9.25%)。¹H NMR: (DMSO-d₆, 200MHz) δ: 9.22 (s, 1H), 9.18 (s, 1H)。

[0413] 化合物14d。应用不同的胺和化合物14.1,如方案14.1中示例制备化合物14d。



[0415] 方案15.

[0416]



[0417] 化合物15.1的合成。在3分钟内,向冷却(0℃)的三氯化磷(20.0mL, 215mmol, 4.8equiv.)中滴加DMF(6.4mL, 83mmol, 1.9equiv.)。搅拌反应混合物15分钟并去除冰浴。添加4,6-二羟基嘧啶(5.0g, 44.6mmol, 1.0equiv.)并加热反应混合物至130℃和搅拌3.5hr。冷却混合物至室温并浓缩。将冰缓慢添加至深棕色残渣,然后添加600mL冰水。用乙醚

(5x100mL) 萃取水性混合物,并用饱和NaHCO₃水溶液(2x100mL)和盐水(100mL)洗涤有机萃取物,并经无水硫酸钠干燥和真空浓缩,提供化合物15(4.42g,57%),其为粗橙色固体,其不经进一步纯化而应用。

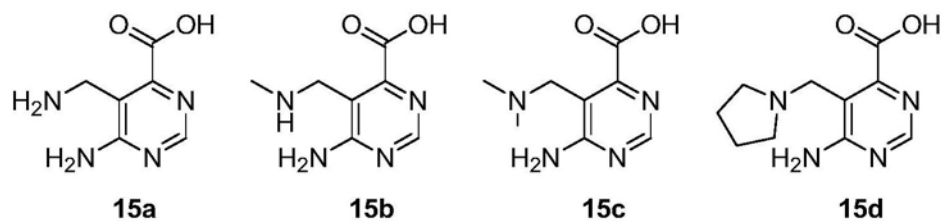
[0418] 化合物15.2的合成。向醛14.1(1.50g,8.48mmol,1.0equiv.)在甲苯(18mL)中的溶液添加MeOH(1.8mL,12.7mmol,1.5equiv.)中的7MNH₃,并加热反应混合物至55℃。在其后4hr内添加另外的NH₃(7M,MeOH中,3.5mL,24.5mmol),然后冷却反应混合物至室温。添加水(2mL)并浓缩得到的混合物。将残渣溶解在MeOH中并吸附在SiO₂凝胶上。通过快速柱色谱纯化(20-25-33-40%EtOAc/己烷)提供15.2(0.88g,66%),其为米色固体。LCMS:m/z:158[M+1]⁺。

[0419] 化合物15.3的合成。向三甲氧基苄胺(469mg,2.38mmol,1.0equiv.,使用前为游离的HCl盐(HCl salt free based prior to use))、4埃分子筛(290mg)和醛15.2(375mg,2.38mmol,1.0equiv.)在二氯甲烷(5mL)中的混合物添加乙酸(0.14mL,2.43mmol,1.02equiv.)。室温下搅拌3hr后,添加三乙氧基硼氢化钠(757mg,3.57mmol,1.5equiv.),并室温下搅拌反应混合物21.5hr。用二氯甲烷(20mL)和饱和NaHCO₃水溶液(20mL)稀释反应混合物。用二氯甲烷(4x20mL)萃取水层,并用盐水洗涤合并的有机萃取物,经无水硫酸钠干燥,并真空浓缩。将得到的粗残渣和Boc₂O(524mg,2.38mmol,1equiv.)溶解在THF(10mL)中并添加吡啶(0.59mL,5.95mmol,2.5equiv.)。室温下搅拌16.5hr后,用水(25mL)、EtOAc(25mL)和1N HCl水溶液(25mL)稀释反应混合物。用EtOAc(4x30mL)萃取水层。用水(50mL)、1N HCl水溶液(50mL)和盐水(50mL)洗涤合并的有机萃取物,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。通过快速柱色谱纯化(50-60-66%EtOAc/己烷),提供化合物15.3(403mg,39%,2步),其为米色泡沫。LCMS:m/z:439[M+1]⁺。

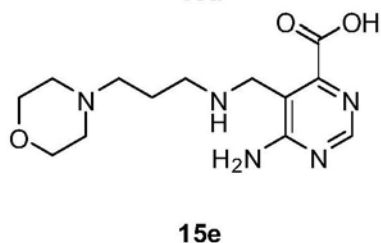
[0420] 化合物15.4的合成。将高压气体贮罐装填氯化物15.3(0.202g,0.46mmol,1.0equiv.)、双(乙腈)二氯钯II(6mg,0.023mmol,0.05equiv.)、rac-BINAP(15mg,0.023mmol,0.05equiv.)、甲醇(25mL)和三乙胺(0.88mL,0.60mmol,1.3equiv.)。用CO(g)(3X,50psi)清洗和反填充高压气体贮罐后,将高压气体贮罐加压至50psi CO。100℃下搅拌反应混合物22hr,然后冷却至室温并对高压气体贮罐小心排气。LC-MS分析表明未完全转化,因此添加另外的双(乙腈)二氯钯II(18mg,0.069mmol,0.15equiv.)、rac-BINAP(44mg,0.069mmol,0.15equiv.)和三乙胺(0.10mL,0.7mmol),并且将高压气体贮罐加压至60psi CO和加热至105℃。105℃下搅拌反应混合物23hr,然后冷却至室温,并对高压气体贮罐小心排气。通过C盐过滤反应混合物并吸附在SiO₂凝胶上。通过快速柱色谱纯化(10-20-40-50-75-100%EtOAc/己烷)提供15.4(0.109g,51%),其为黄色泡沫。LCMS:m/z:463[M+1]⁺。

[0421] 化合物15的合成。向酯15.4(0.103g,0.22mmol)在THF(0.85mL)中的溶液添加LiOH(6mg,0.27mmol,1.2equiv.)在H₂O(0.27mL)中的溶液。室温下搅拌反应混合物18hr。浓缩反应混合物,并将残渣溶解在MeOH(5mL)和水(10mL)中。冷冻和冻干溶液2天,提供15(0.101g,100%,Li盐),其为浅黄色固体。LC-MS:m/z:449[M+1]⁺。

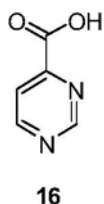
[0422] 化合物15a-15e。应用不同的胺和化合物15.2,下列酸可以如方案15中示例而合成:



[0423]



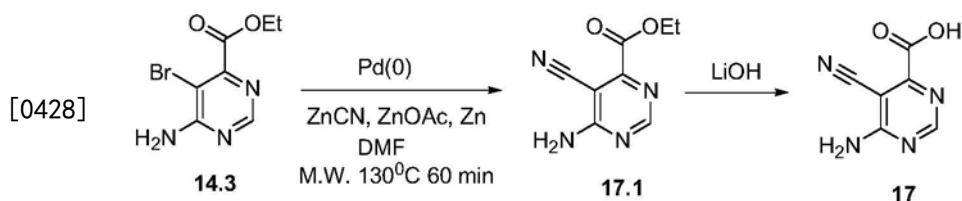
[0424] 方案16



[0425]

[0426] 化合物16是商业可得的并不经另外的纯化而应用。

[0427] 方案17

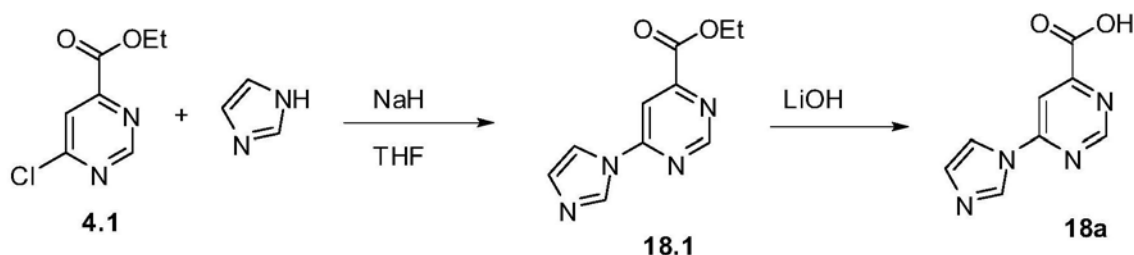


[0429] 化合物17.1。5mL微波管形瓶用氮气冲洗。添加化合物14.3 (500mg, 0.20mmol)、氰化锌 (130mg, 0.11mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (20mg, 0.002mmol)、1,1'-双-(二苯膦)二茂铁 (30mg, 0.11mmol)、醋酸锌 (20mg, 0.009mmol) 和锌 (6mg, 0.009mmol) 至管形瓶。添加N,N-二甲基甲酰胺 (2.3mL, 2.9mmol) 并对反应加盖和用氮气冲洗 (3X)。130°C下在微波反应器中加热反应混合物1hr。真空下去除溶剂并将残渣添加至5mL的5%NaHCO₃和用EtOAc萃取 (3X)。合并有机层并用盐水洗涤。真空下去除溶剂并将粗产物不经进一步纯化用在随后的反应中。LCMS:m/z 193.07[M+1]⁺。

[0430] 化合物17.应用方案1 (1.3至1a) 中列出的水解方法, 自17.1获得化合物17。LCMS: m/z 165.16[M+1]⁺。

[0431] 方案18

[0432]

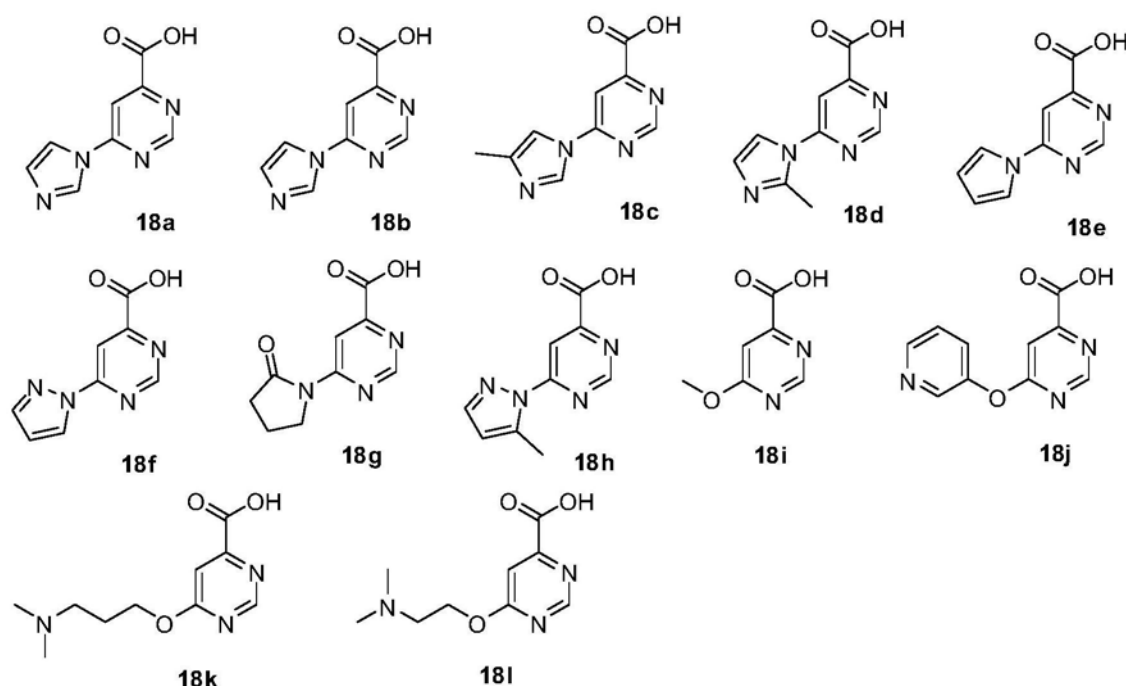


[0433] 化合物18.1的合成。0℃下向NaH (70mg, 60%NaH, 在石蜡油中, 0.00295mol) 在THF (5mL) 中的悬浮液添加咪唑 (201mg, 0.00295mol) 并搅拌30min。0℃下添加化合物4.1 (500mg, 0.0026mol) 并于60℃加热反应混合物18hr。用冰水 (2mL) 猝灭反应混合物并用EtOAc萃取 (3x20mL)。经Na₂SO₄干燥合并的有机层并减压下浓缩。通过快速柱色谱纯化粗物质, 产生18.1 (300mg, 52%)。

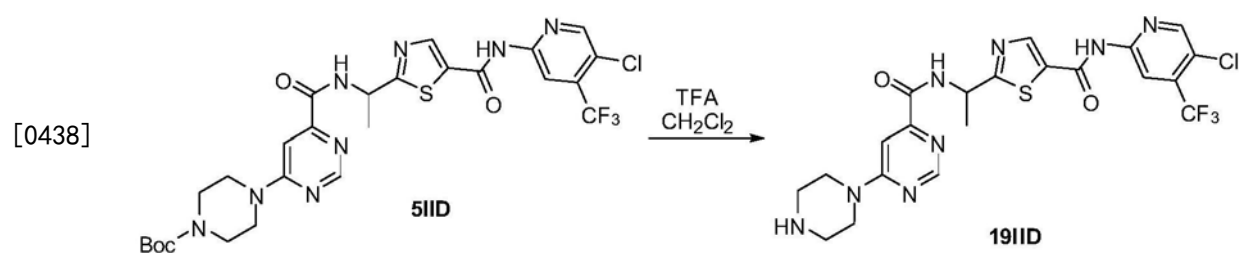
[0434] 化合物18a的合成。化合物18.1如对化合物1所述水解, 产生18a, 其不经进一步纯化而应用。

[0435] 化合物18a-18l。应用不同的杂环或醇和化合物4.1, 下列酸可以如方案18中示例而合成:

[0436]

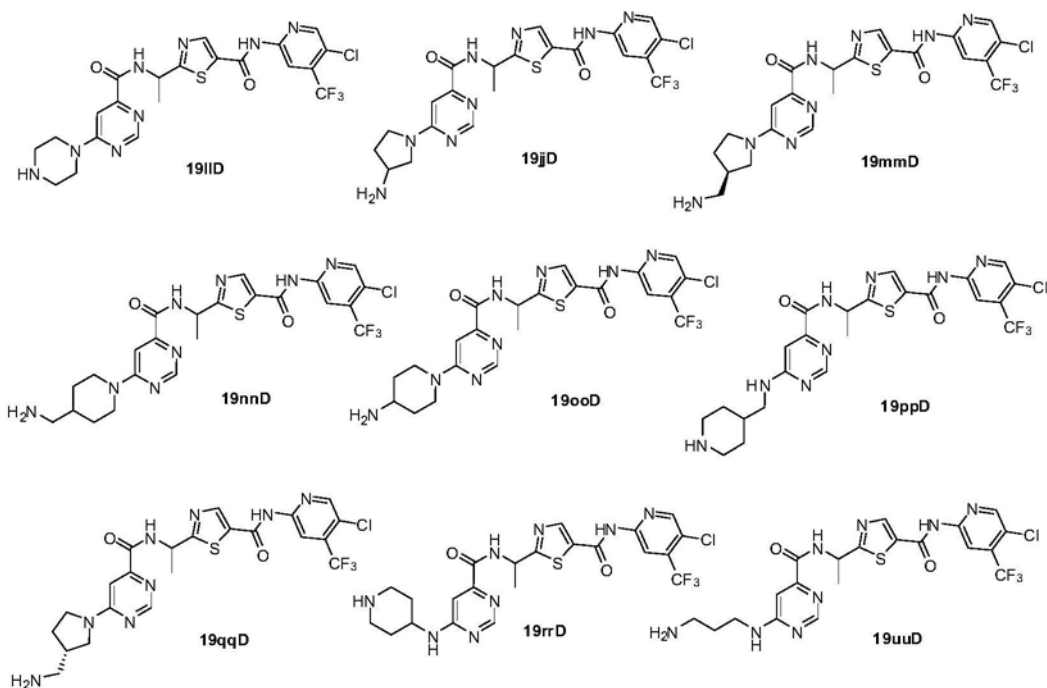


[0437] 方案19.1



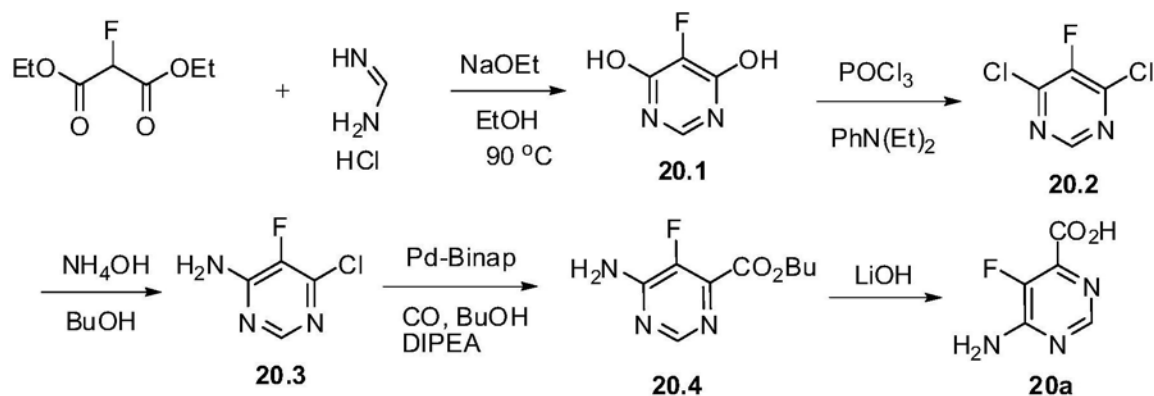
[0439] 化合物1911D-19rrD的合成。通过在标准的TFA脱保护条件下, 相应Boc保护胺511D-5rrD的TFA脱保护, 化合物1911D-19rrD得以制备。

[0440]



[0441] 方案20

[0442]



[0443] 化合物20.1的合成。0℃下，向 NaOEt (2.7g, 0.04mol) 在 EtOH (40mL) 中的搅拌溶液添加醋酸甲脒 (4.2g, 0.04mol)，然后添加二乙基氟丙二酸的乙醇 (10mL) 溶液。90℃下搅拌反应混合物过夜。减压下去除乙醇并用浓 HCl 将反应混合物酸化至pH 1。过滤得到的固体并真空下干燥，提供20.1 (粗制, 750mg, 52%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 200MHz) : δ 12.40 (bs, 2H), 7.89 (s, 1H)。

[0444] 化合物20.2的合成。100℃下，将20.1 (800mg, 0.0062mol) 和N,N-二以及苯胺在 POCl_3 (3mL) 中的混合物回流过夜。将反应混合物倒进冰水中并用己烷萃取 (3x100mL)。用饱和 NaHCO_3 洗涤合并的有机层并经 Na_2SO_4 干燥。减压下去除己烷并将得到的粗物质通过柱色谱纯化，产生300mg的20.2 (30%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 200MHz) : δ 8.61 (s, 1H) ; m/z : 167 $[\text{M}+1]^+$ 。

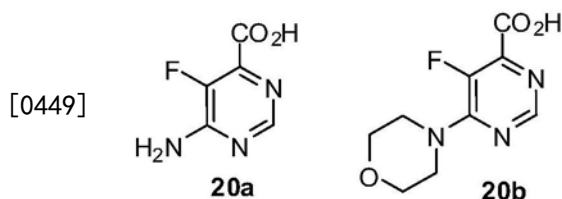
[0445] 化合物20.3的合成。向20.2 (120mg, 0.000722mol) 在正丁醇 (0.5mL) 中的搅拌溶液添加 NH_4OH (1mL)。在密封管中，90℃下加热反应混合物2.5hr。将反应混合物冷却至0℃，并过滤得到的固体和真空干燥，产生20.3 (60mg, 57%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 500MHz) : δ 8.03 (s, 1H), 7.60 (s, 2H) ; m/z : 148 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0446] 化合物20.4的合成。在钢高压气体贮罐中，向20.3 (150mg, 0.00102mol) 在正丁醇

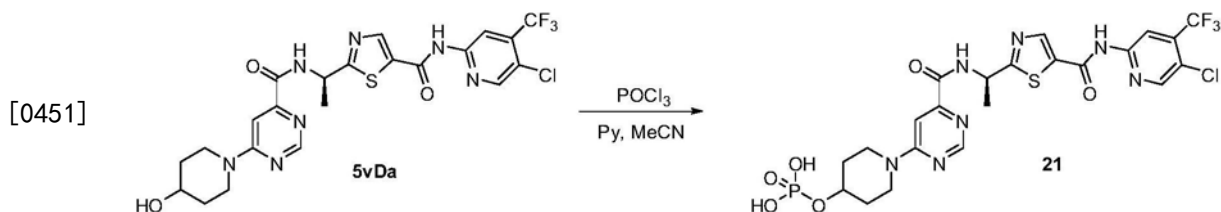
(2mL) 和乙腈 (2mL) 中的搅拌溶液添加DIPEA (0.2mL, 0.0013mol)、[2,2'-双(二苯膦)-1,1'-联萘基]氯化钯(II) (41mg, 0.000051mol), 在100℃下、在CO (100psi) 下搅拌过夜。反应进程通过TLC监测。反应完成后, 减压下去除溶剂并将得到的粗物质通过柱色谱纯化, 产生20.4 (95mg, 44%)。¹H-NMR (DMSO-d₆ 500MHz): δ8.21 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 4.29 (t, J=6.5Hz, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 0.923 (t, J=7.5Hz, 3H); m/z: 214[M+1]⁺。

[0447] 化合物20a的合成。0℃下, 向20.4 (120mg, 0.000563mol) 在THF (1mL) 和水 (1mL) 中的搅拌溶液添加LiOH (25mg, 0.000619mol)。室温下搅拌反应混合物2hr。减压下浓缩反应混合物, 产生110mg的20a (粗制), 其为Li盐。¹H-NMR (DMSO-d₆ 500MHz): δ7.96 (s, 1H), 6.91 (s, 2H); m/z: 158[M+1]⁺。

[0448] 化合物20a-20b。应用不同的胺和化合物20.2, 下列酸可以如方案20中示例而合成。

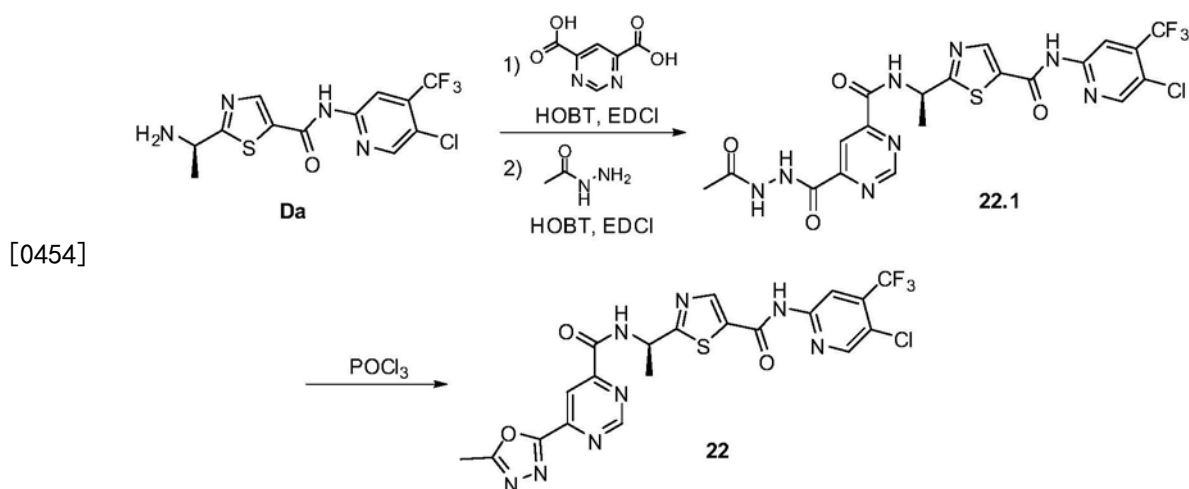


[0450] 方案21



[0452] 化合物21的合成。在密封微波管中, 在氮气氛围下, 向5vDa (56mg, 0.10mmol) 在乙腈 (1mL, 20mmol) 中的溶液添加磷酰氯 (37μL, 0.40mmol), 然后添加吡啶 (8.1μL, 0.10mmol)。室温下搅拌反应混合物过夜。次日早晨, 在微波照射下, 80℃下加热该管10min。通过添加水猝灭反应。用DMSO稀释混合物, 通过反相制备型HPLC (乙腈10-90%, 用TFA缓冲) 纯化并冻干, 提供36mg (收率57%) 的21, 其为白色固体。

[0453] 方案22.



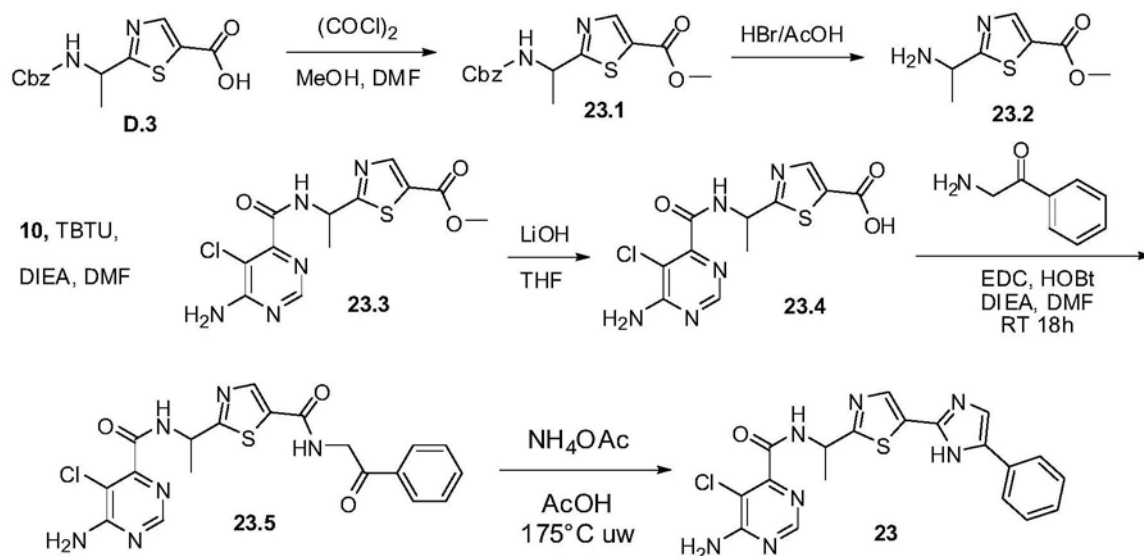
[0455] 化合物22.1的合成。向嘧啶-4,6-二羧酸 (34mg, 0.20mmol) 在DMF (3mL, 40mmol) 中

的混合物——冰浴冷却——添加1-羟基苯并三唑 (200mg, 0.15mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (48mg, 0.25mmol) 和4-甲基吗啉 (16 μ L, 0.15mmol)。0℃下搅拌混合物30min。添加化合物Da (70mg, 0.20mmol), 并在冷浴 (使冰融化) 中搅拌2hr。LC-MS示出期望的单酰胺中间体连同二酰胺副产物。向反应混合物添加乙酰肼 (30mg, 0.40mmol), 然后添加额外份的N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐。室温下搅拌反应混合物过周末。真空浓缩反应混合物以去除大部分DMF溶剂, 重溶解于DMSO/MeOH中, 经反相HPLC (20-100%) 纯化和冻干, 获得20mg (20%) 的22.1, 其为白色固体。

[0456] 化合物22的合成。在100℃油浴中, 在密封管中加热22.1 (11mg, 0.020mmol) 在磷酸氯 (250L, 2.7mmol) 中的混合物30min。将反应混合物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。有机相干燥、过滤和浓缩。通过反相HPLC (20-100% 乙腈, TFA) 纯化残渣, 提供5mg (50%) 的22, 其为粉色固体。

[0457] 方案23

[0458]



[0459] 化合物23.1的合成。在100mL圆底烧瓶中, 将D.3 (5.00g, 0.0163mole) 和草酰氯 (1.52mL, 0.0180mole) 溶解在乙腈 (50.0mL) 中。得到的溶液放气5min。5min后, 将N,N-二甲基甲酰胺 (0.100mL) 室温下滴加, 同时放出更多的气体。室温下搅拌反应3hr。添加一份甲醇 (50.0mL) 并允许搅拌另外的2hr。然后真空去除溶剂。然后用250mL的EtOAc稀释得到的残渣并用2x200mL饱和NaHCO₃ 1x100mL盐水洗涤。然后经Na₂SO₄干燥EtOAc层并将其真空去除。产生5.00g 23.1, 其不经进一步纯化而应用。LCMS m/z 321[M+1]⁺。

[0460] 化合物23.2的合成。在50mL圆底烧瓶中, 将23.1 (5.00g, 0.0156mole) 置于HBr/AcOH (4.0M, 10mL) 中。室温下搅拌得到的棕色反应混合物18hr。18hr后, 真空下去除HBr/AcOH, 产生棕色固体。然后用CH₂Cl₂研制棕色固体 (HBr盐), 其去除大部分棕色, 产生灰白色固体。然后将得到的固体置于300mL EtOAc中并用75mL饱和NaHCO₃ (2x) 和75mL盐水洗涤。然后经Na₂SO₄干燥EtOAc。真空下去除EtOAc, 产生1.70g (0.0156mol 59%) 的期望的23.2, 其不经进一步纯化而应用。LCMS m/z 187[M+1]⁺。

[0461] 化合物23.3的合成。在100mL圆底烧瓶中, 将23.2 (1.21g, 0.00697mole)、2-(1-氨基乙基) 噻唑-5-羧酸甲酯 (1.30g, 0.00697mole) 和TBTU (2.69g, 0.00837mole) 溶解在N,N-

二甲基甲酰胺 (25.0mL, 0.323mole) 中, 向其中添加N,N-二异丙基乙胺 (3.64mL, 0.0209mole)。室温下搅拌得到的黄棕色溶液3hr。用250mL EtOAc稀释反应混合物, 用75mL饱和NaHCO₃ (2x)、75mL水和50mL盐水洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥和浓缩为棕色油。残渣通过快速柱色谱纯化 (50%EtOAc/己烷梯度至100%EtOAc), 产生1.12g (0.0070 47%) 期望的产物23.3。LCMS m/z 342 [M+1]⁺。

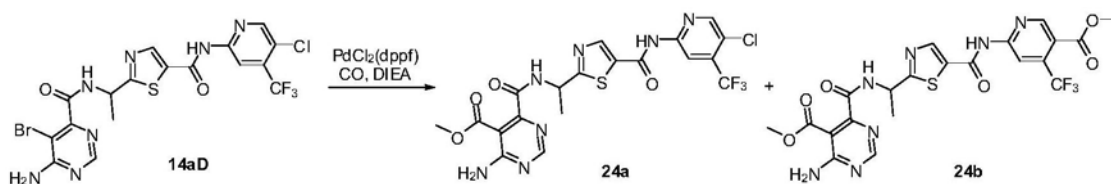
[0462] 化合物23.4的合成。在50mL圆底烧瓶中, 将23.3 (1.12g, 0.00328mol) 置于THF (20mL, 0.2mole) 中, 向其中添加LiOH (0.08633g, 0.003605mole) 在水 (4mL, 0.2mole) 中的溶液。然后室温下搅拌得到的反应混合物6hr。真空下去除溶剂并将得到的残渣置于200mLCH₂Cl₂中, 然后用50mL饱和NH₄Cl (2x) 和盐水洗涤, 产生0.653g (0.0038mole, 60%) 的23.4。LCMS m/z 327 [M+1]⁺。

[0463] 化合物23.5的合成。在25mL圆底烧瓶中, 将23.4 (0.382g, 0.00116mole)、1-羟基苯并三唑 (0.157g, 0.00116mole) 和2-氨基-1-苯基乙酮 (0.200g, 0.00116mole) 置于DMF (5mL, 0.06mole) 中, 向其中添加N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (0.268g, 0.00140mole), 然后添加N,N-二异丙基乙胺 (0.203mL, 0.00116mole)。室温下使得到的混浊溶液搅拌3hr。用100mL EtOAc稀释反应混合物并用50mL饱和NaHCO₃ (2x) 和盐水洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。将残渣溶解在CH₂Cl₂中并应用90-100%EtOAc/己烷通过硅胶柱洗脱, 提供270mg of 23.5。LCMS m/z 446 [M+1]⁺。

[0464] 化合物23的合成。在5mL微波反应管形瓶中, 将23.5 (0.100g, 0.000225mole) 和醋酸铵 (0.173g, 0.00225mole) 置于乙酸 (4.0mL, 0.070mole) 中。密封管形瓶并使其室温下搅拌5min。在微波照射下, 175℃下加热反应15min。真空下去除乙酸, 产生浅黄色油。将油置于100mL的CH₂Cl₂中并用50mL饱和NaHCO₃洗涤。然后, 有机层用50mL NaHCO₃、50mL H₂O和35mL盐水洗涤。然后, 有机层经Na₂SO₄干燥并真空下去除溶剂。将得到的浅黄色油置于DMSO中并通过制备型HPLC纯化 (10%-90%CH₃CN/水0.1%TFA酸方法), 产生42mg (0.00022mol, 35%) 的23, 其为TFA盐。LCMS m/z 427 [M+1]⁺。

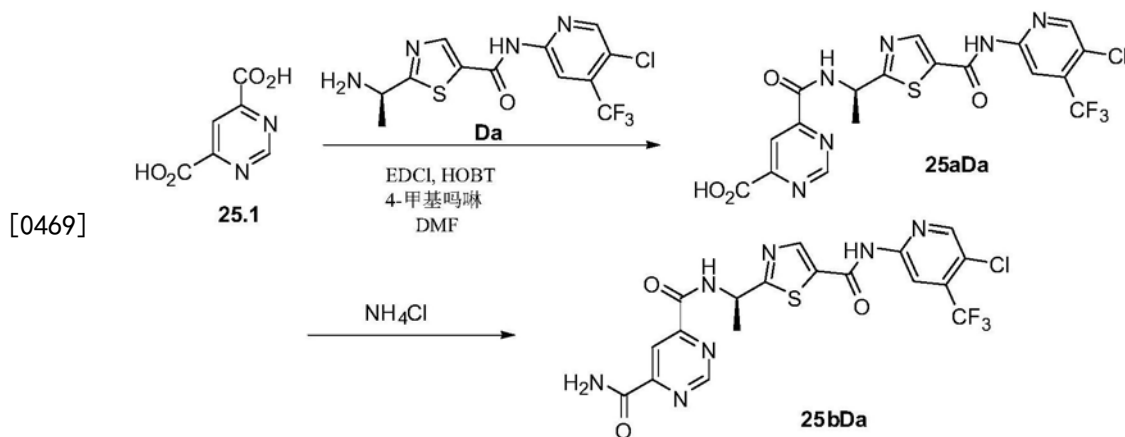
[0465] 方案24

[0466]



[0467] 化合物24a和24b的合成。将14aD (200mg, 0.0004mole) 和[1,1'-双(二苯膦)二茂铁]二氯化钯(II) (10mg, 0.00002mol) 在甲醇 (30mL) 中的溶液用N,N-二异丙基乙胺 (75.90μL, 0.0004358mole) 处理。然后将混合物放在帕尔高压灭菌器中并用CO冲洗。然后将高压灭菌器装填CO至10巴并加热至100℃16hr。冷却至室温后, 过滤混合物以去除任何固体, 并浓缩得到的微红棕色溶液为棕色固体。经制备型HPLC纯化残渣, 提供24a (22mg, 11%) 和24b (2.8mg, 1%)。24a:m/z 530 [M+1]⁺. 24b:m/z 554 [M+1]⁺。

[0468] 方案25

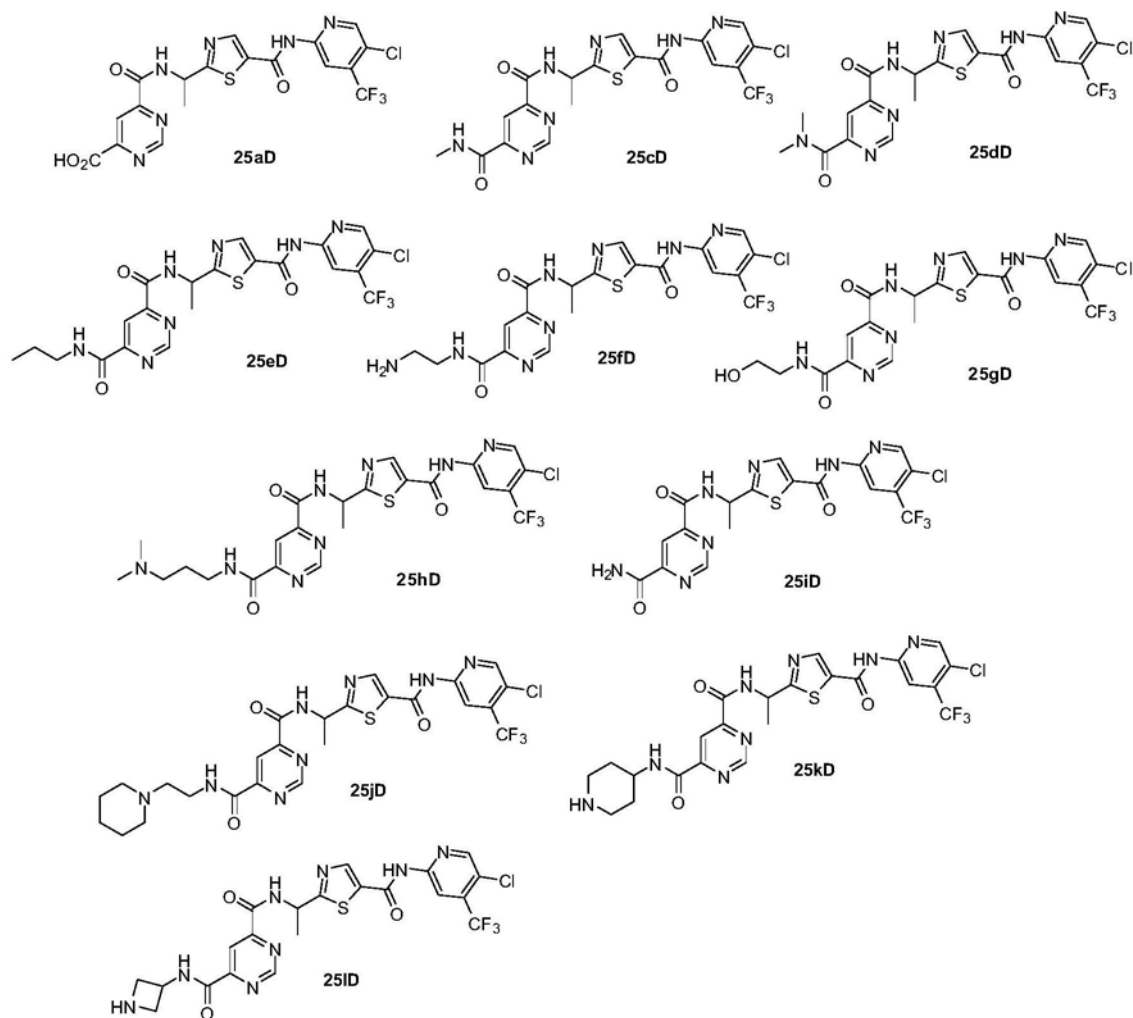


[0470] 化合物25aDa的合成。0℃下向25.1 (600mg, 3.569mmol) 在DMF (50mL) 中的搅拌溶液添加HOBT (361mg, 2.676mmol)、EDCI (855mg, 4.46mmol) 和NMM (288mg, 2.854mmol)。搅拌30min.后,添加Da (626mg, 1.784mmol), 并于10-15℃搅拌反应4hr.完成后,用水 (50mL) 稀释反应混合物并用DCM萃取两次 (2x50mL)。经无水Na₂SO₄干燥合并的有机层并浓缩。将残渣溶解在水中并用6N HCl (pH=2-3) 酸化。过滤得到的固体,用水、EtOAc (5mL) 和己烷洗涤,并真空下干燥。得到的白色固体与CCl₄共蒸馏两次,获得25aDa (710mg, 79.41%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ: 14.0-14.4 (s, 1H, D₂O可交换), 11.7 (s, 1H, D₂O可交换), 9.95 (d, 1H, D₂O可交换), 9.5 (s, 1H), 8.8 (2s, 2H), 8.5 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 5.5 (m, 1H), 1.7 (d, 3H); m/z 501 [M+1]⁺。

[0471] 化合物25bDa的合成。向化合物25aDa (100.0mg, 0.1997mmol) 在DMF (4.0mL) 中的溶液添加HOBT (200mg, 0.15mmol)、EDCI (47.8mg, 0.250mmol) 和4-甲基吗啉 (60μL, 0.6mmol)。然后用氯化铵 (21mg, 0.40mmol) 处理这一得到的棕色溶液。搅拌4hr后,通过制备型Gilson HPLC (流速20, 从10%B (MeCN, 带有0.1%甲酸) 至95%B, 10min) 纯化这一混合物,提供25bDa, 其为白色固体 (19mg, 19%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) = 11.72 (br. s., 1H), 9.93 (d, J=8.6Hz, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.46-8.41 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.54-5.45 (m, 1H), 1.70 (d, J=7.1Hz, 3H); m/z 500 [M+1]⁺。

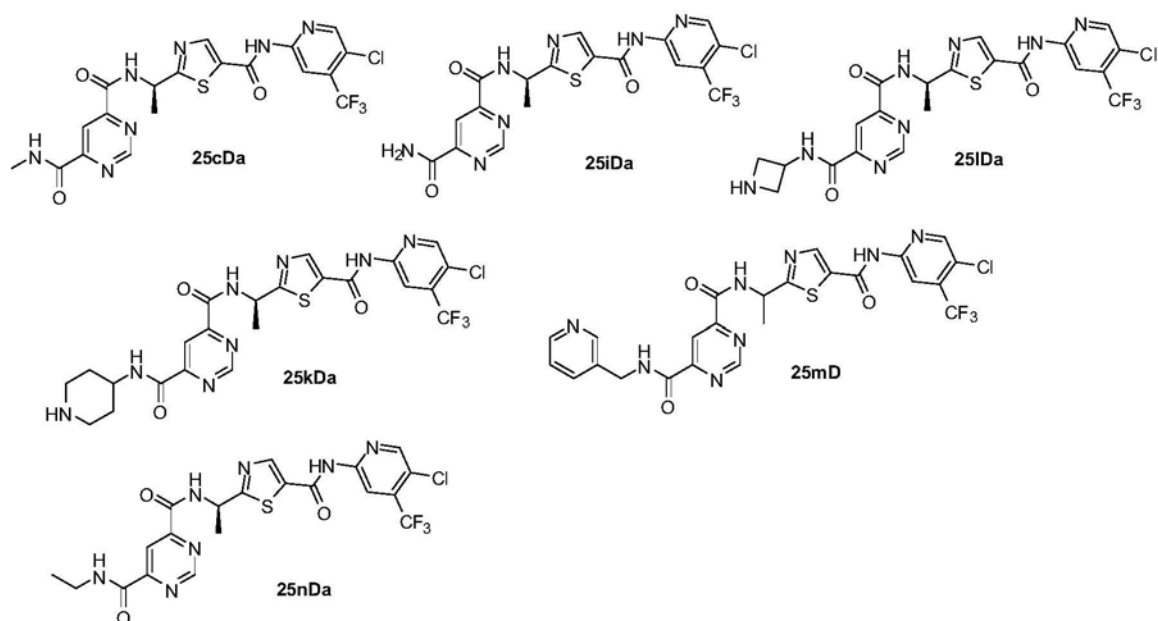
[0472] 化合物25aD-251D。应用不同的胺和化合物D, 下列化合物如方案25中示例而合成。

[0473]



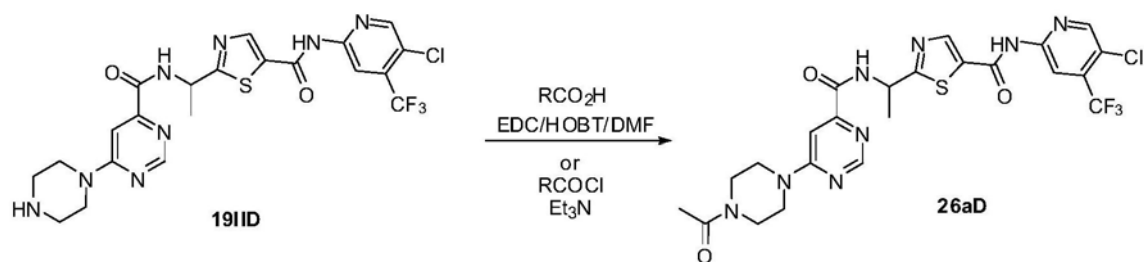
[0474] 化合物25cDa、25iDa、25kDa、25lDa、25mDa和25nDa。应用不同的胺和化合物Da，下列化合物如方案25中示例而合成。

[0475]

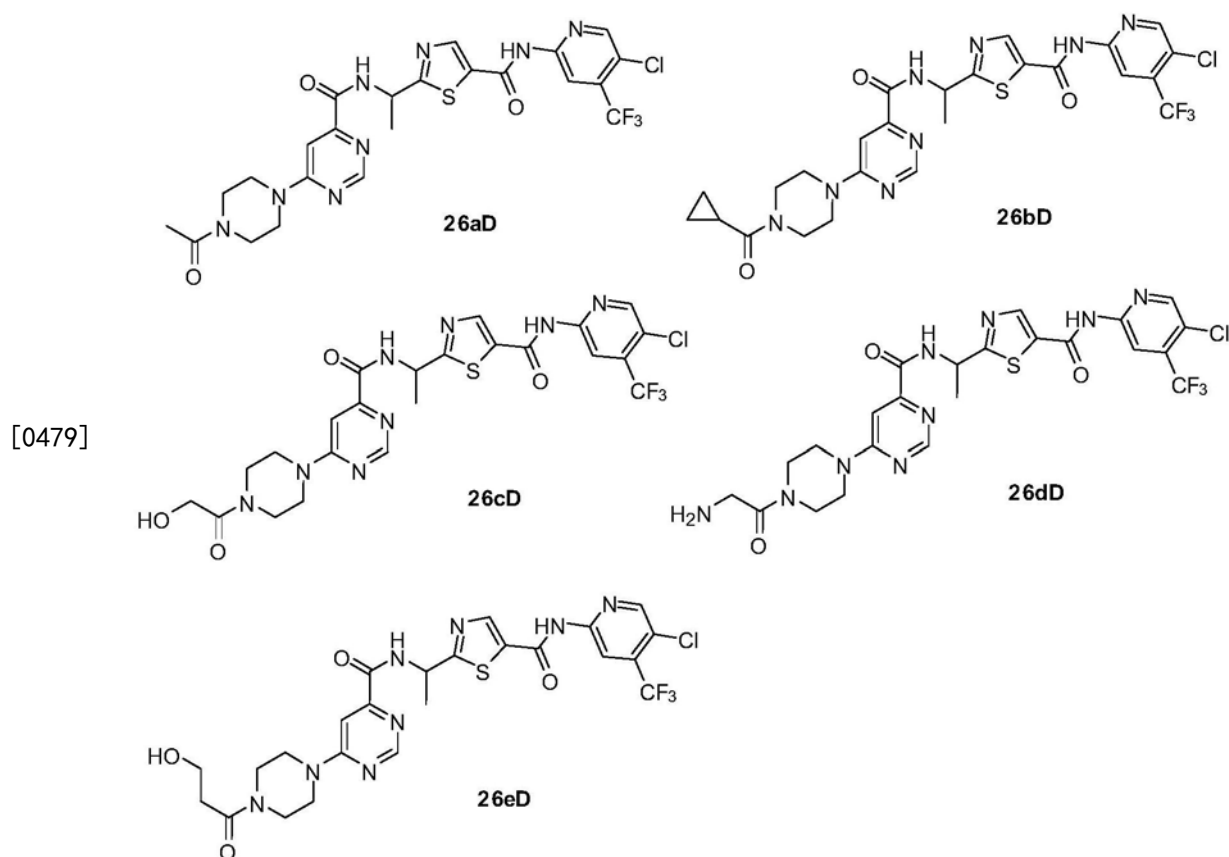


[0476] 方案26

[0477]

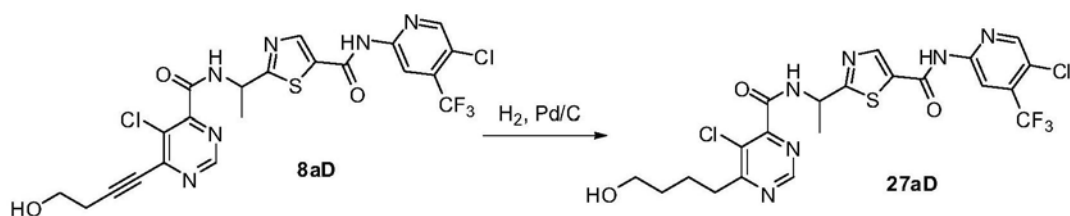


[0478] 化合物26aD-26eD的合成。在标准的酸偶联条件下,通过偶联相应的羧酸或酰基氯与胺19iD,化合物26aD-26eD得以制备。



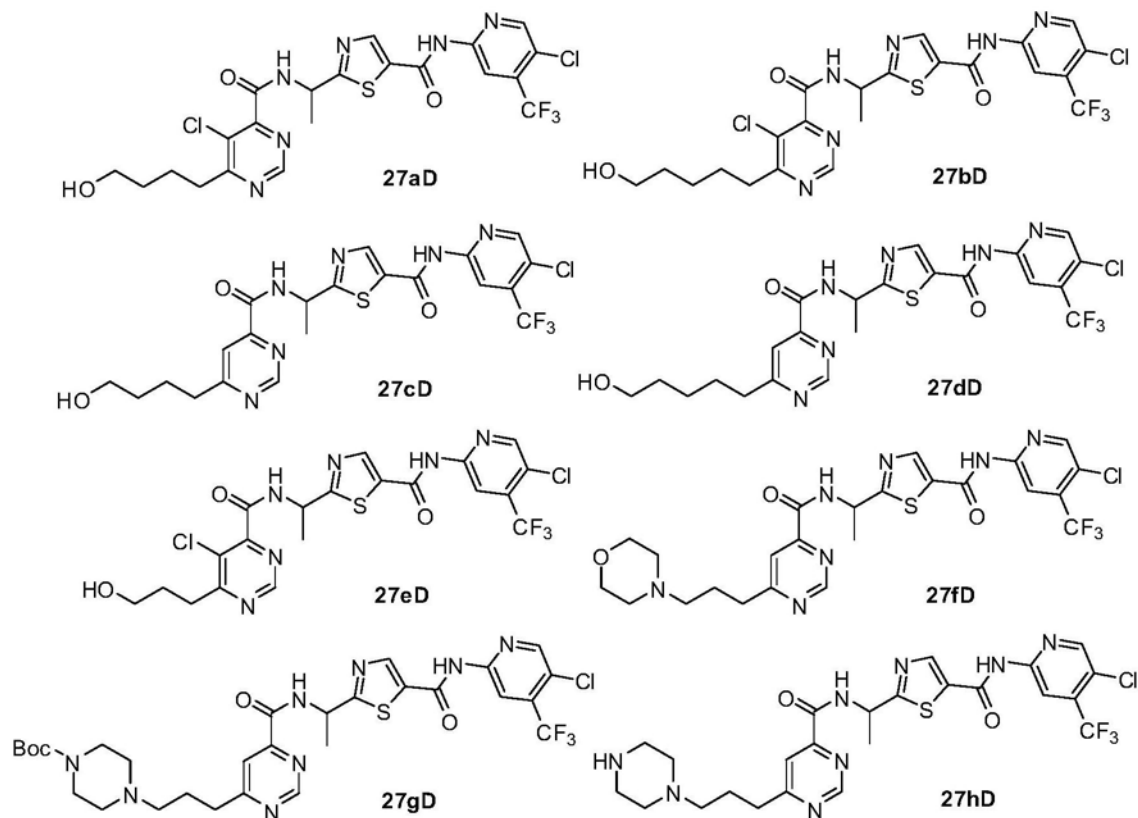
[0480] 方案27

[0481]

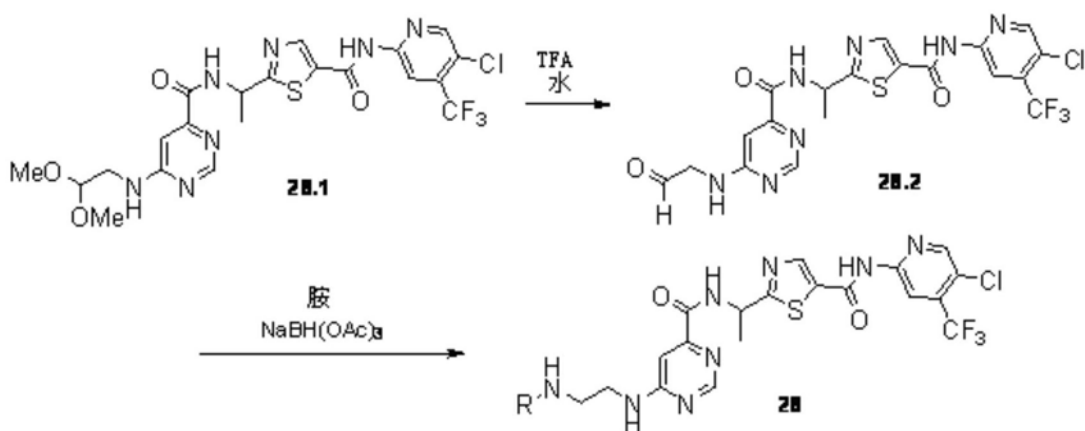


[0482] 化合物27aD-26hD的合成。在标准的炔氢化条件下,通过相应的炔的氢化,化合物27aD-27hD得以制备。

[0483]

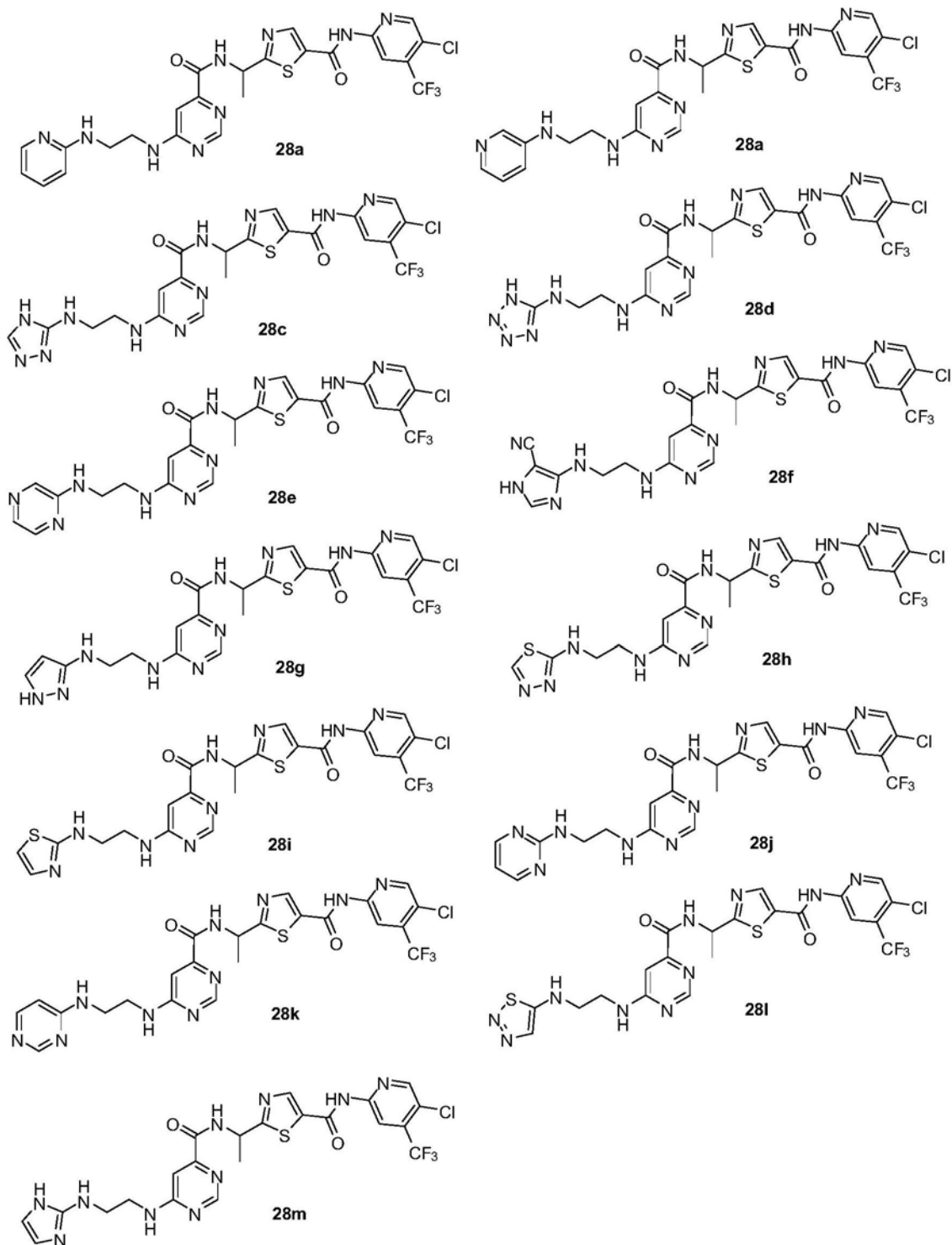


[0484] 方案28



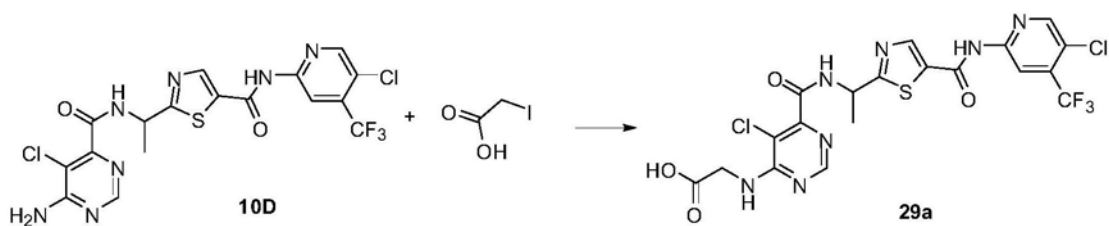
[0486] 化合物28a-28m的合成。化合物28a-28m通过不同胺的还原性胺化而制备并且化合物28.2如方案28中示例。

[0487]



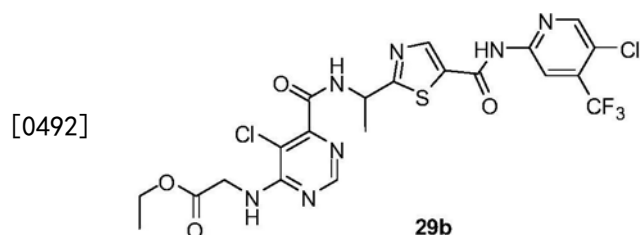
[0488] 方案29

[0489]

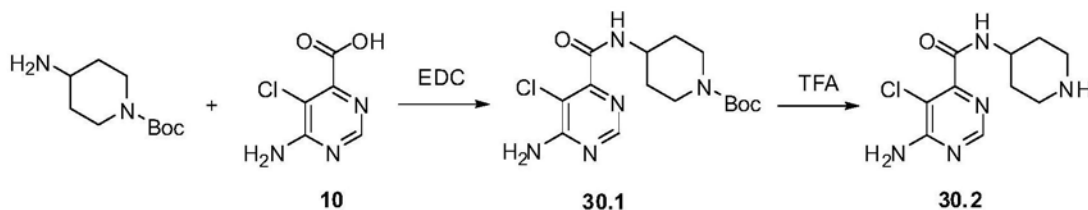


[0490] 化合物29a的合成。向10D (30.0mg, 0.059mmol) 在THF (5.00mL) 中的溶液添加1M叔丁醇钾在THF (0.071mL, 0.07mmol) 中的溶液、4-甲基吗啉 (0.020mL, 0.178mmol) 和碘乙酸 (12.1mg, 0.065mmol)。25℃下搅拌18hr后, 经制备型反相HPLC纯化粗混合物, 提供29a, 其为白色固体 (20mg, 60%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) = 11.77 (s, 1H), 9.58 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.06 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 5.40–5.31 (m, 1H), 4.07 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 1.59 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H); m/z 564[M+1] $^+$ 。

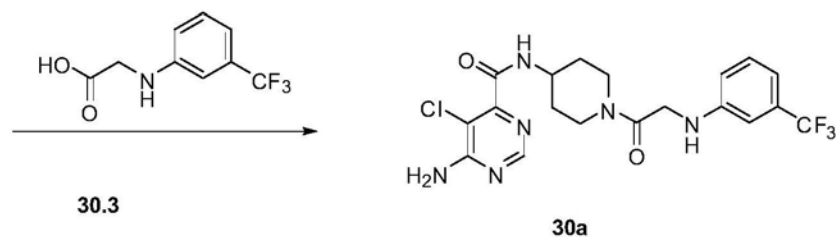
[0491] 化合物29b的合成。化合物29b如方案29中示例而合成, 其中用2-溴乙酸乙酯置换碘乙酸。



[0493] 方案30



[0494]



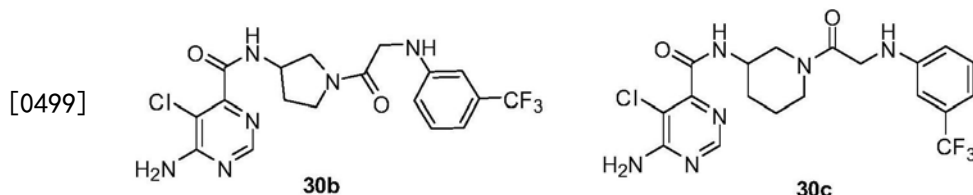
[0495] 化合物30.1的合成。室温下搅拌4-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1g, 0.0049mol)、10 (868mg, 0.0049mol)、EDCI (2.3g, 0.0124mol) 和HOBT (269mg, 0.0019mol) 在DMF (10ml) 中的溶液16h。用水 (50ml) 稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取 (3x50ml)。用水 (3x30ml) 洗涤合并的有机层, 经 Na_2SO_4 干燥和减压下浓缩。得到的混合物通过柱色谱纯化, 产生30.1 (1.7mg, 58%)。 ^1H -NMR (CDCl_3 , 500MHz): 8.41 (s, 1H), 7.89 (bs, 1H), 5.65 (bs, 2N-H), 4.15 (m, 4H), 2.93 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.42 (s, 9H); m/z 356[M+1] $^+$ 。

[0496] 化合物30.2的合成。将30.2 (600mg, 0.0016mol) 在DCM (4ml) 中的搅拌溶液冷却至0℃, 然后添加TFA (4ml)。室温下搅拌反应混合物2hr, 然后减压下挥发。残渣与甲苯 (2x10ml) 共蒸馏, 提供30.2, 为浅黄色固体 (400mg, 93%)。 ^1H -NMR (CD_3OD , 500MHz) 8.28 (s, 1H), 4.18 (t, 1H), 3.70 (dd, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.25 (d, 2H), 1.85 (m, 2H); m/z 255.9[M+1] $^+$ 。

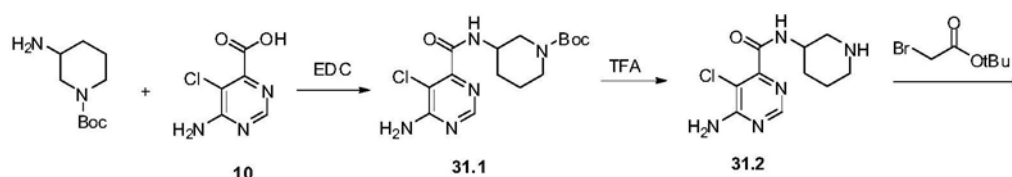
[0497] 化合物30a的合成。室温下搅拌30.2 (100mg, 0.00039mol)、30.3 (86mg, 0.00039mol)、EDCI (188mg, 0.00098mol)、HOBT (23mg, 0.00017mol) 和DIPEA (152mg, 0.0011) 在DMF (3ml) 中的溶液16hr。用水 (20ml) 稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取 (3x20ml)。用 (2x10ml) 洗涤合并的有机层, 经 Na_2SO_4 干燥和减压下浓缩。得到的混合物通过柱色谱纯化, 产生30a (60mg, 33%)。 ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 500MHz): 8.62 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.35

(dd, $J=8$, 1H), 6.95 (d, $J=25$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); 6.18 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.0–.8 (br, 4H), 3.15 (t, 1H), 2.93 (t, 1H), 1.92 (br, 2H), 1.6–1.49 (br, 2H); m/z 456.8 $[M+1]^+$ 。

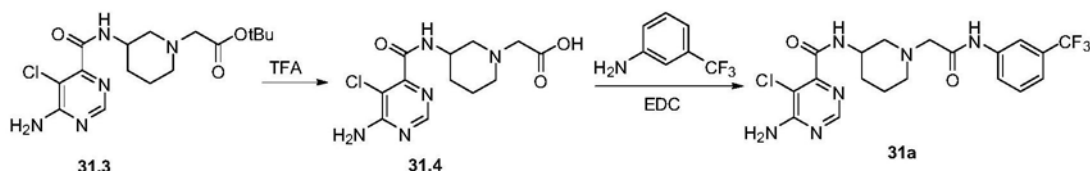
[0498] 化合物30b-30c的合成。化合物30b如方案30中示例而制备,其中应用3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。化合物30c如方案31中示例而制备,其中应用3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯。



[0500] 方案31



[0501]



[0502] 化合物31.1的合成。室温下搅拌3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(500mg, 0.0024mol)、10(434mg, 0.0024mol)、EDCI(1.2g, 0.0062mol)和HOBT(136mg, 0.0009mol)在DMF(5ml)中的溶液16hr。用水(25ml)稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取(3x25ml)。用水(3x15ml)洗涤合并的有机层,经 Na_2SO_4 干燥和减压下浓缩。得到的混合物通过柱色谱纯化,产生31.1(560mg, 63%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz): 8.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.90–7.20 (bs, 2N-H), 3.89–3.65 (m, 3H), 2.95–2.78 (m, 2H), 1.94–1.82 (m, 2H), 1.75–1.68 (m, 2H), 1.42 (s, 9H); m/z 355.9 $[M+1]^+$ 。

[0503] 化合物31.2的合成。 0°C 下向31.1(560mg, 0.0015mol)在DCM(4ml)中的搅拌溶液添加TFA(3ml)。室温下搅拌反应混合物2hr,减压下去除DCM并使得到的粗物质与甲苯(2x10ml)共蒸馏,获得31.2(360mg, 58%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz): 8.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.9–7.2 (bs, 2N-H), 3.89–3.65 (m, 3H), 2.95–2.78 (m, 2H), 1.94–1.82 (m, 1H), 1.75–1.68 (m, 1H); m/z : 255.9 $[M+1]^+$ 。

[0504] 化合物31.3的合成。向31.2(100mg, 0.0039mol)在乙腈(5ml)中的溶液添加DIPEA(151mg, 0.0011mol),然后添加溴乙酸叔丁酯(0.7ml, 0.00047mol)并室温下搅拌6hr。减压下浓缩反应混合物并且得到的粗物质通过柱色谱纯化,产生31.3(100mg, 69%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz): 8.41 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.60–7.50 (bs, 2N-H), 5.74 (s, 1H), 3.12 (s, 2H), 2.81 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 2.62–2.61 (m, 2H), 2.21–2.19 (m, 2H), 1.68–1.59 (m, 2H), 1.42 (s, 9H); m/z : 370 $[M+1]^+$ 。

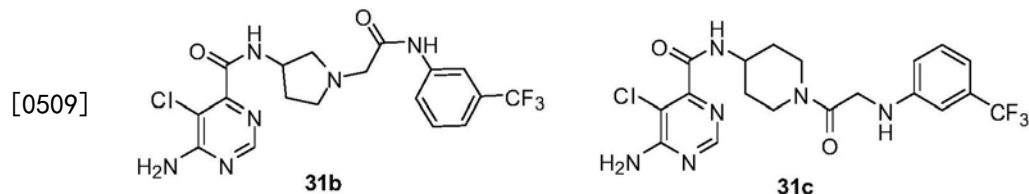
[0505] 化合物31.4的合成。 0°C 下向31.3(100mg, 0.00022mol)在DCM(2ml)中的搅拌溶液

添加TFA (2ml)。室温下搅拌反应混合物2hr,并且减压下去除DCM。得到的粗物质与甲苯 (2x10ml) 共蒸馏,获得31.4 (粗制,70mg)。¹H-NMR (CD₃OD,500MHz): 8.50 (s,1H), 4.38-4.20 (m,1H), 4.18 (s,2H), 3.64-3.61 (m,2H), 3.21-3.01 (m,2H), 2.19-2.01 (m,2H), 1.20-1.16 (m,2H); m/z: 314 [M+1]⁺。

[0506] 化合物31a的合成。室温下搅拌31.4 (100mg,0.00031mol)、3-(三氟甲基)苯胺 (51mg,0.00031mol)、EDCI (152mg,0.00079mol)、HOBT (17mg,0.00012mol) 和DIPEA (50mg,0.00031mol) 在DMF (2ml) 中的溶液16hr。用水 (20ml) 稀释反应混合物并用乙酸乙酯 (3x20ml) 萃取。用水 (2x10ml) 稀释合并的有机层,经Na₂SO₄干燥和减压下浓缩。得到的混合物通过柱色谱纯化,产生31a (29mg,25%)。¹H-NMR (DMSO-d₆,500MHz): 9.99 (s,1H), 8.57 (d, J=8.0Hz,1H), 8.28 (s,1H), 8.10 (s,1H), 7.82 (d, J=7.5Hz,1H), 7.54-7.51 (m,1H), 7.39 (d, J=7.5Hz,1H), 4.03-3.98 (m,1H), 3.20-3.06 (m,2H), 2.69 (d, J=9.5Hz,1H), 2.49-2.30 (m,2H), 1.68-1.59 (m,3H), 1.42-1.34 (m,1H); m/z: 456.9 [M+1]⁺。

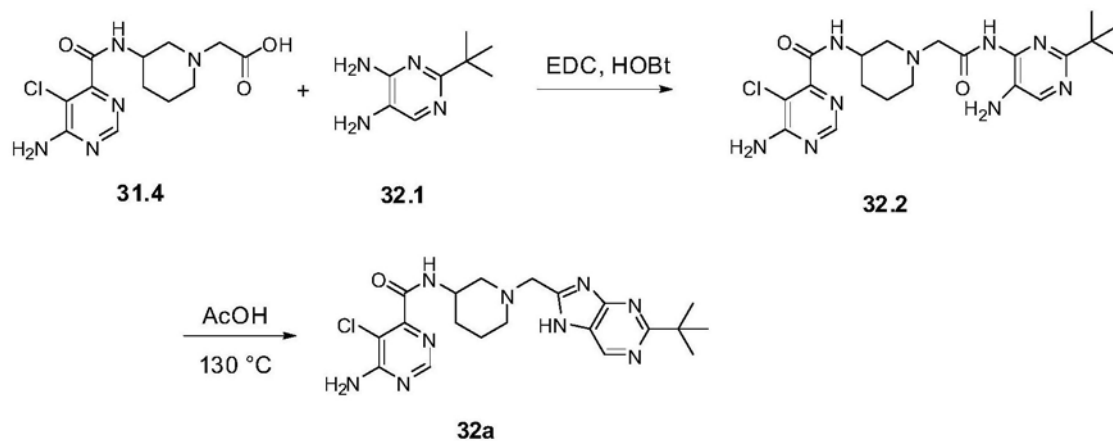
[0507] 化合物31b的合成。化合物31b如方案31中示例而制备,其中应用3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。化合物31c如方案31中示例而制备,其中应用4-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯。

[0508] 方案31.



[0510] 方案32.

[0511]

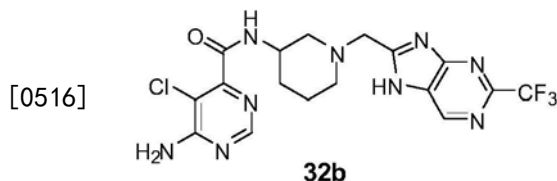


[0512] 化合物32.2的合成。室温下搅拌31.4 (100mg,0.00032mol)、2-叔丁基嘧啶-4,5-二胺32.1 (63mg,0.00032mol)、EDCI (152g,0.00079mol)、HOBT (16mg,0.00011mol) 和DIPEA (124mg,0.00095mol) 在DMF (5ml) 中的溶液16hr。用水 (20ml) 稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取 (3x20ml)。用水 (3x20ml) 洗涤合并的有机层,经Na₂SO₄干燥和减压下浓缩。得到的混合物通过柱色谱纯化,产生32.2 (100mg,68%)。¹H-NMR (DMSO-d₆,500MHz): 9.08 (s,1H), 8.56 (bs,1H), 8.25 (s,1H), 8.00 (s,1H), 6.46-6.38 (bs,2H), 4.62-4.55 (bs,2H), 4.02-3.99 (m,1H), 3.18-3.09 (m,2H), 2.39-2.36 (m,2H), 2.22-2.15 (m,2H), 2.02-1.98 (m,2H), 1.69-1.58 (m,2H), 1.22 (s,9H); m/z 461.8 [M+1]⁺。

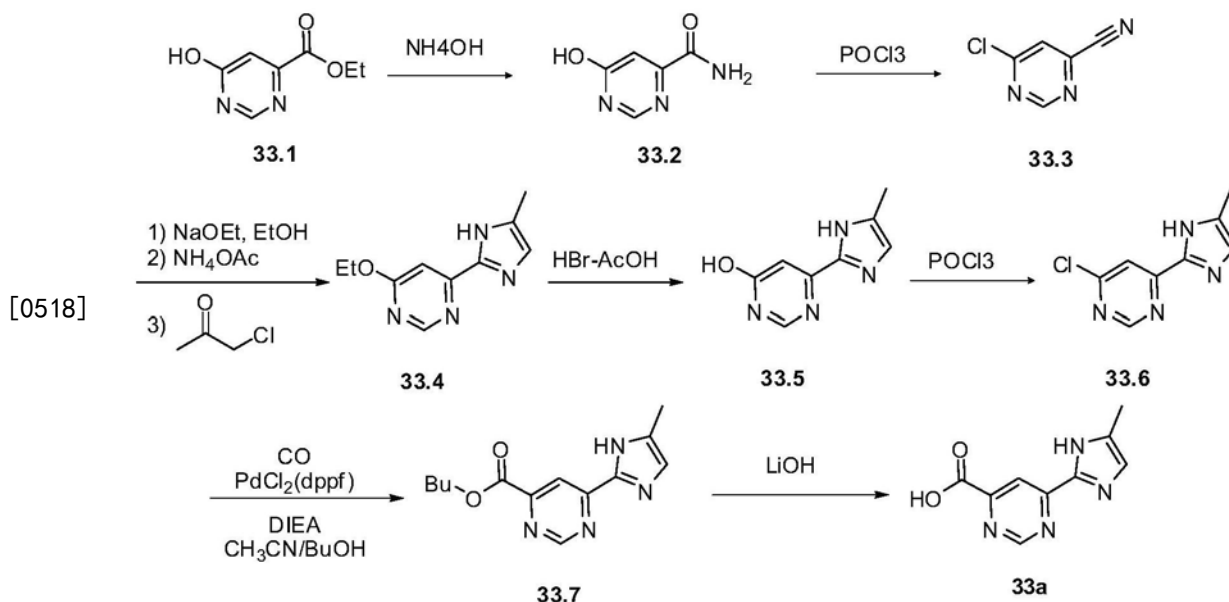
[0513] 化合物32a的合成。130℃下搅拌32.2 (100mg, 0.0002mol) 在乙酸 (5ml) 中的搅拌溶液24hr。原料完全耗尽后, 减压下完全去除乙酸。得到的反应混合物与甲苯 (2x10ml) 共蒸馏并且得到的粗制物经制备型反相HPLC纯化, 产生32 (22mg, 23%)。¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz):

[0514] 9.08 (s, 1H), 8.56 (bs, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 4.62-4.55 (bs, 2H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.39-2.36 (m, 2H), 2.22-2.15 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.22 (s, 9H); m/z 443.9[M+1]⁺。

[0515] 化合物32b的合成。化合物32b如方案32中所述合成, 其中应用2-三氟甲基嘧啶-4, 5-二胺。



[0517] 方案33



[0519] 化合物33.2的合成。化合物33.1 (30g, 178.5mmol) 用氢氧化铵溶液 (300mL) 在0℃下处理。将反应混合物升至室温并搅拌10hr。原料完全耗尽后 (通过TLC), 过滤沉淀的固体并真空下干燥。粗物质与甲苯共蒸馏, 提供33.2 (15g, 60.43%), 其为棕色固体。¹H NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ11.6-11.0 (brs, 1H, D₂O可交换), 8.25 (s, 1H), 8.0-7.9 (brs, 1H, D₂O可交换), 7.9-7.8 (brs, 1H, D₂O可交换), 6.8 (s, 1H); m/z 140.0[M+1]⁺。

[0520] 化合物33.3的合成。将33.2 (15g, 107.9mmol) 在POCl₃ (105mL, 7体积) 中的混合物在回流下加热16hr。原料完全耗尽后 (通过TLC), 将反应混合物冷却至室温, 倒入冰冷的水中并用氢氧化铵溶液中和。用乙酸乙酯 (3×200mL) 萃取水层, 合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥和真空下蒸发, 提供粗化合物。粗化合物经硅胶柱色谱纯化, 用10% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 提供33.3 (9.8g, 65.33%), 其为浅黄色浆体。¹H NMR (1H, 200MHz, CDC13): δ9.15 (s, 1H), 7.75 (s, 1H)。

[0521] 化合物33.4的合成。室温下向33.3 (4g, 28.77mmol) 在无水乙醇 (40mL) 中的搅拌溶

液添加新鲜制备的NaOEt (5.86g, 86.33mmol) 并搅拌3hr。原料完全耗尽后(通过TLC), 用甲苯(40mL)洗涤反应混合物并用NH₄OAc (8.87g, 115.08mmol) 室温下处理并室温下持续搅拌过夜。过滤反应混合物并在减压下蒸发滤液, 残渣溶解在无水乙醇(120mL)中。室温下向其中添加氯-丙酮(6.93mL, 86.33mmol) 并将反应混合物在回流温度下加热16hr。原料完全耗尽后(通过TLC), 减压下蒸发挥发物。将得到的残渣溶解在水中并用饱和NaHCO₃溶液中和。用乙酸乙酯(2×100mL)萃取水层。经无水Na₂SO₄干燥合并的有机萃取物并真空浓缩。粗物质通过柱色谱纯化, 用40%EtOAc/己烷洗脱, 获得33.4 (300mg, 6.97%), 其为棕色固体。¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ10.3-10.0 (brs, 1H, D₂O可交换), 8.65 (s, 1H), 7.41 (2s, 1H), 6.95 (2s, 1H), 4.6-4.4 (q, 2H), 2.4 (d, 3H), 1.41 (t, 3H); m/z 205.0[M+1]⁺。

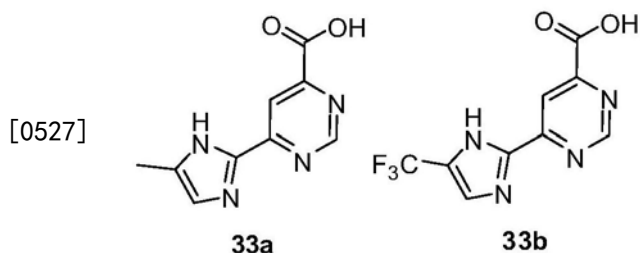
[0522] 化合物33.5的合成。在惰性气氛下, 在回流温度下搅拌33.4 (300mg, 1.47mmol) 在HBr-乙酸(10mL)中的混合物4hr。原料耗尽后(通过TLC), 减压下蒸发溶剂, 提供粗化合物。将粗化合物溶解在水中, 用乙酸乙酯(30mL)洗涤水层。减压下蒸发水层且粗化合物与甲苯(共蒸馏)干燥, 获得33.5 (200mg, 77.51%), 其为棕色固体。¹H NMR (1H, 200MHz, DMSO-d₆) : δ 8.15 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 2.18 (s, 3H); m/z 177.0[M+1]⁺。

[0523] 化合物33.6的合成。在惰性气氛下, 在回流温度下加热33.5 (0.2g, 1.13mmol) 在POCl₃ (10mL)中的混合物4hr。原料耗尽后(通过TLC), 将反应混合物倒进冰水中并应用NaHCO₃中和至pH~7。用EtOAc (2×50mL)萃取水层。经无水Na₂SO₄干燥合并的有机萃取物并减压下蒸发, 提供33.6 (0.15g, 68%), 其为棕色固体。¹H NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ9.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 2.31 (s, 3H); m/z 194.9[M+1]⁺。

[0524] 化合物33.7的合成。在惰性气氛下, 在室温下, 在密封高压气体贮罐中, 向33.6 (0.3g, 1.54mmol) 在乙腈(9.0mL)和正-BuOH(9.0mL)中的搅拌溶液添加dppf-PdCl₂ (0.15g), 然后添加N-乙基二异丙胺(0.4mL, 2.3mmol)。将钢高压气体贮罐填充一氧化碳(120psi)并于65℃加热16hr。原料耗尽后(通过TLC), 通过C盐垫过滤反应混合物。减压下蒸发滤液, 获得粗物质, 其经硅胶柱色谱纯化, 用30%EtOAc/己烷洗脱, 提供33.7 (两种异构体的混合物) (0.2g, 49%), 其为浅棕色固体。¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ10.4-10.2 (brs, 1H), 9.12 (2s, 1H), 8.62 (2s, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.42 (t, 2H), 2.38 (d, 3H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.61-1.40 (m, 2H), 1.02 (t, 3H); m/z 260.9[M+1]⁺。

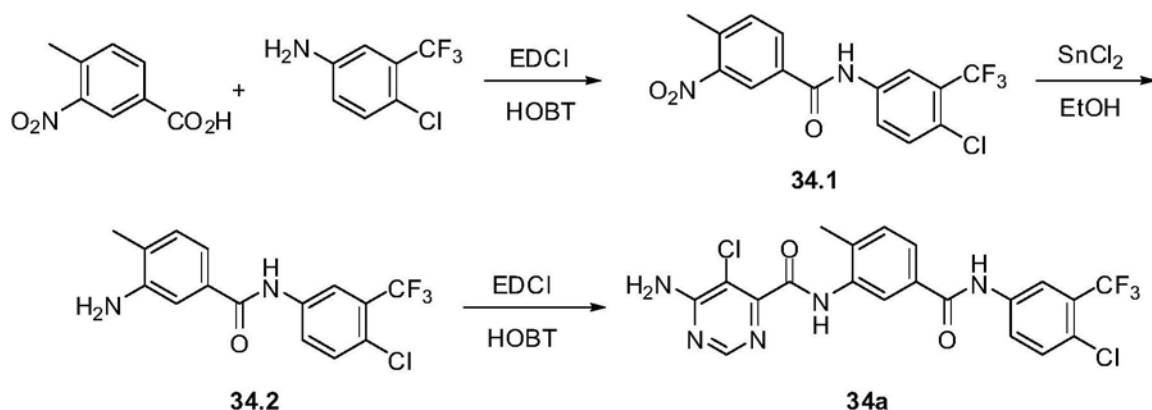
[0525] 化合物33a的合成。在惰性气氛下, 在室温下, 向33.7 (0.2g, 0.76mmol) 在THF (1.5mL)中的搅拌溶液添加LiOH溶液(1M, H₂O中) (0.769mL, 0.76mmol), 且得到的混合物在室温下搅拌2hr。原料完全耗尽后(通过TLC), 真空下蒸发挥发物, 且将粗物质溶解在水(10mL)中。0℃下用EtOAc (10mL)洗涤水层并用2N HCl酸化。过滤沉淀的固体, 用己烷(10mL)洗涤并真空下干燥, 提供33.7 (0.15g, 96%), 其为黄色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 14.20-13.91 (brs, 1H, D₂O可交换), 9.38 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 2.21 (s, 3H); m/z 205.0[M+1]⁺。

[0526] 化合物33a-33b。应用4-氯-6-(5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)嘧啶(参见W02007076473和W02007076474), 如方案33中示例合成化合物33b。



[0528] 方案34

[0529]

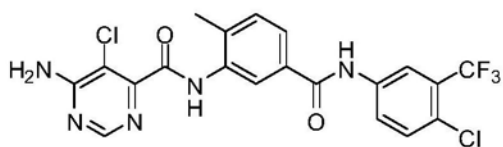


[0530] 化合物34.1的合成。0℃下向4-甲基-3-硝基苯甲酸(500mg, 2.76mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液添加HOBT(560mg, 4.14mmol)、EDCI(794mg, 4.14mmol)和4-氯-3-三氟甲基-苯胺(540mg, 2.76mmol), 并室温下搅拌反应混合物6hr。反应混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(2x50mL)萃取, 用水洗涤合并的有机层, 经Na₂SO₄干燥和减压下浓缩。残渣通过柱色谱纯化(SiO₂, 100%己烷, 然后梯度为12%EtOAc/己烷), 提供化合物34.2(700mg, 70.7%), 其为浅黄色固体。¹H NMR(DMSO-D₆, 200MHz) δ10.8(s, 1H, D₂O可交换), 8.6(s, 1H), 8.5(s, 1H), 8.2-8.3(d, 1H), 8.1-8.2(d, 1H), 7.6-7.8(m, 2H), 2.6(s, 3H); LCMS m/z 358.9[M+1]⁺。

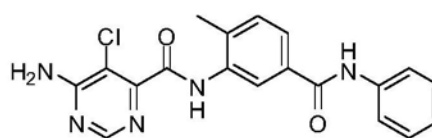
[0531] 化合物34.2的合成。室温下向34.1(550mg, 1.553mmol)在乙醇(50mL)中的搅拌溶液添加氯化锡(II)(1.38g, 6.133mmol)并回流反应混合物2hr。真空下浓缩溶剂。将残渣溶解在EtOAc中, 用2N NaOH和盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩, 提供34.2(400mg, 79.36%), 其为黄色固体。¹H NMR(DMSO-D₆, 200MHz) δ10.2(s, 1H, D₂O可交换), 8.4(s, 1H), 8.05-8.15(d, 1H), 7.6-7.65(d, 1H), 7.2(s, 1H), 7.1(s, 1H), 5.05(s, 2H, D₂O可交换), 2.1(s, 3H); LCMS m/z 328.9[M+1]⁺。

[0532] 化合物34a的合成。0℃下, 向34.2(250mg, 0.76mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液添加HOBT(154mg, 1.14mmol)、EDCI(218mg, 1.14mmol)和化合物10(132mg, 0.76mmol)并室温下搅拌8hr。完成后, 用水(50mL)稀释反应混合物并用EtOAc(2x50mL)萃取两次。用水洗涤合并的有机层, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。得到的粗化合物通过柱色谱纯化(SiO₂, 100%DCM, 然后梯度为2%MeOH/DCM), 提供34a(300mg, 81.52%), 其为灰白色固体。¹H NMR(DMSO-D₆, 500MHz) δ10.6(s, 1H, D₂O可交换), 10.3(s, 1H, D₂O可交换), 8.4(2s, 2H), 8.15(m, 2H), 7.8(m, 1H), 7.75(m, 1H), 7.5(m, 1H), 2.3(s, 3H); LCMS m/z 484.26[M+1]⁺。

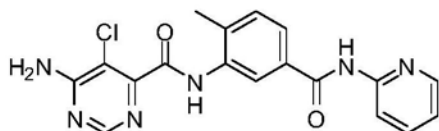
[0533] 化合物34a-34h。应用不同的胺, 下列化合物可以如方案34中示例而合成:



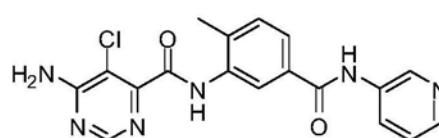
34a



34b

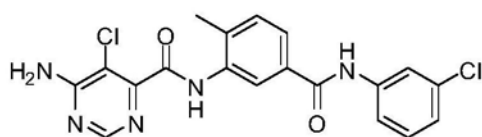


34c

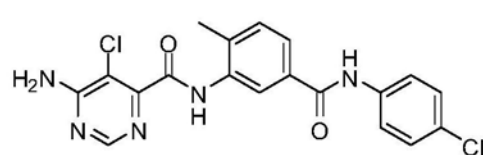


34d

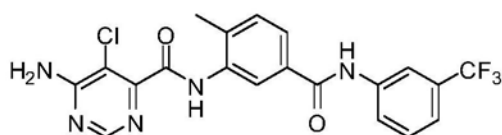
[0534]



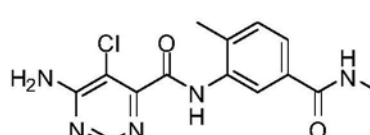
34e



34f

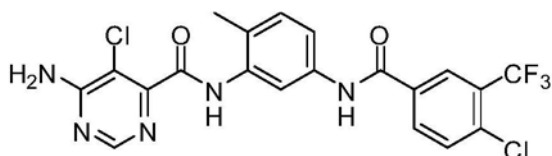


34g



34h

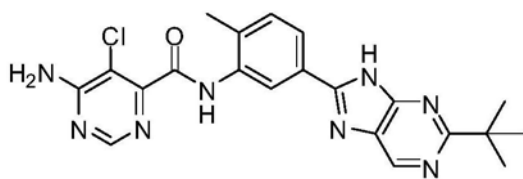
[0535] 化合物34i。应用4-甲基-3-硝基-苯胺和4-氯-3-三氟甲基-苯甲酸,下列化合物可以如方案34中示例而合成。



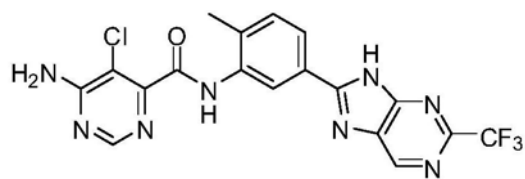
34i

[0536]

[0537] 化合物34j-34k。应用化合物0.7或N.6,下列化合物可以如方案34和方案O和N中示例而合成。



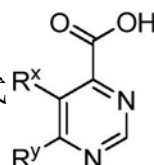
34j



34k

[0538]

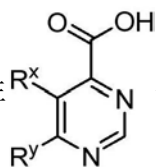
[0539] 在某些实施方式中,用于制备本发明化合物的式 R^x 化合物选自下文表1中



列出的那些化合物。

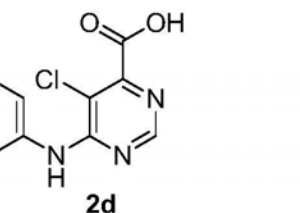
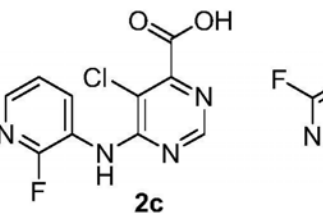
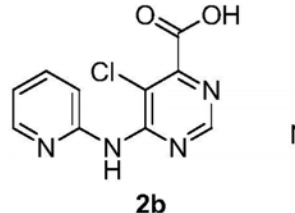
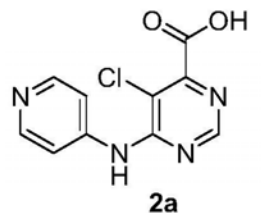
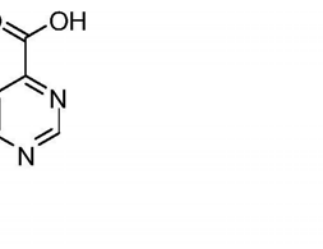
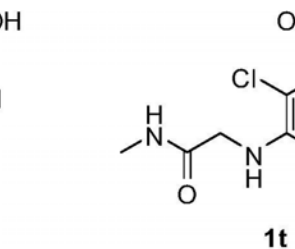
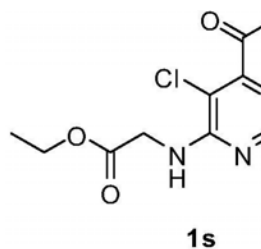
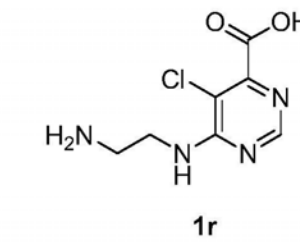
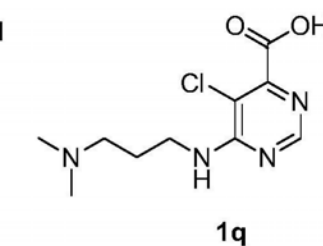
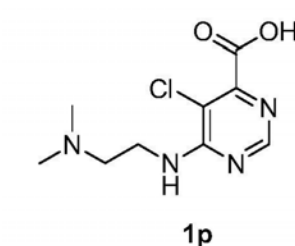
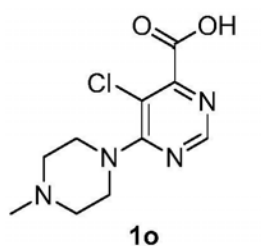
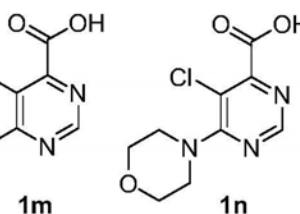
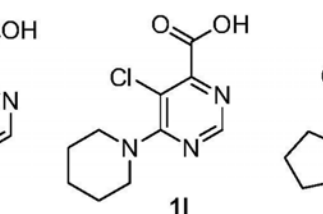
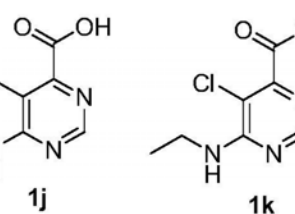
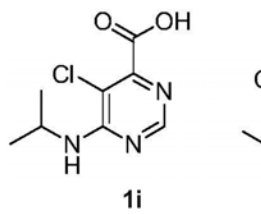
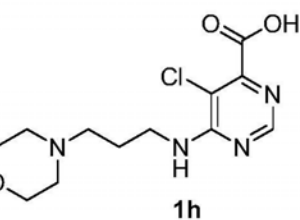
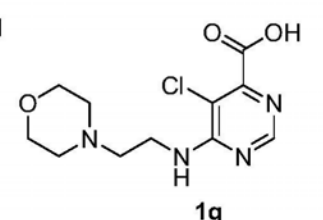
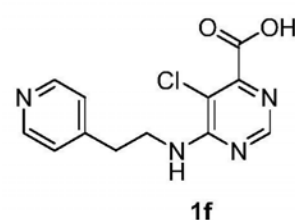
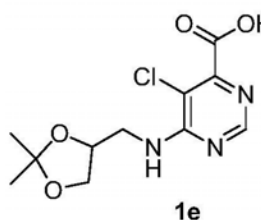
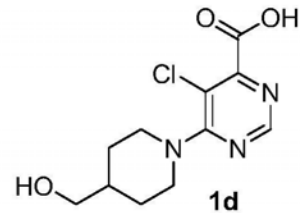
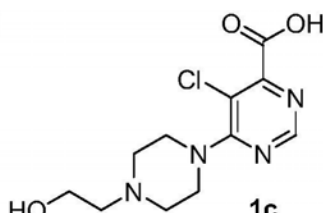
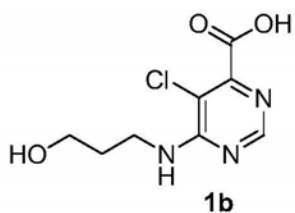
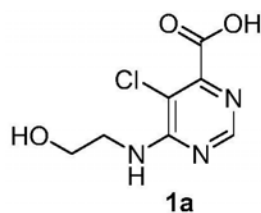
[0540]

表1: 示范性

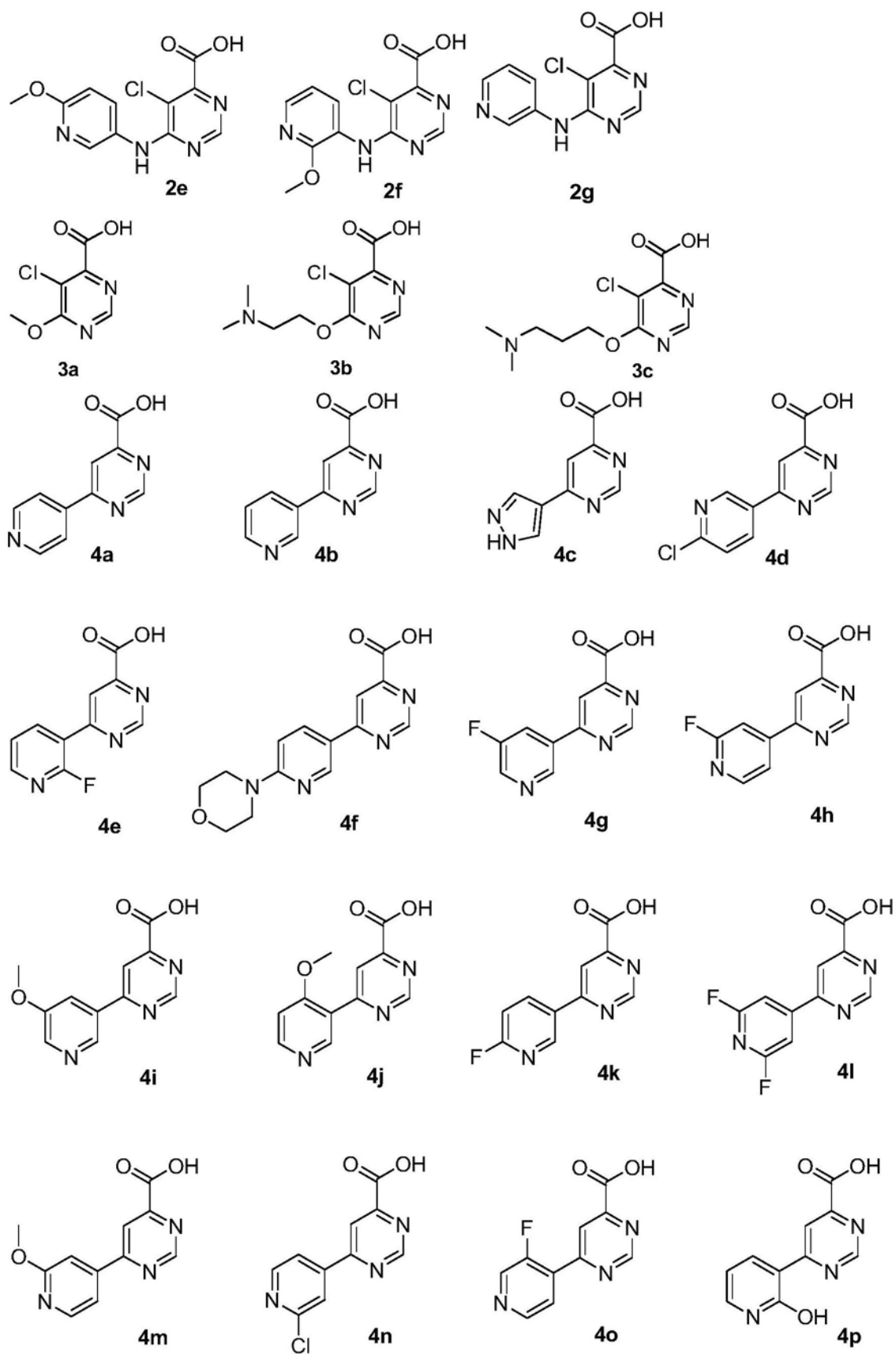


化合物

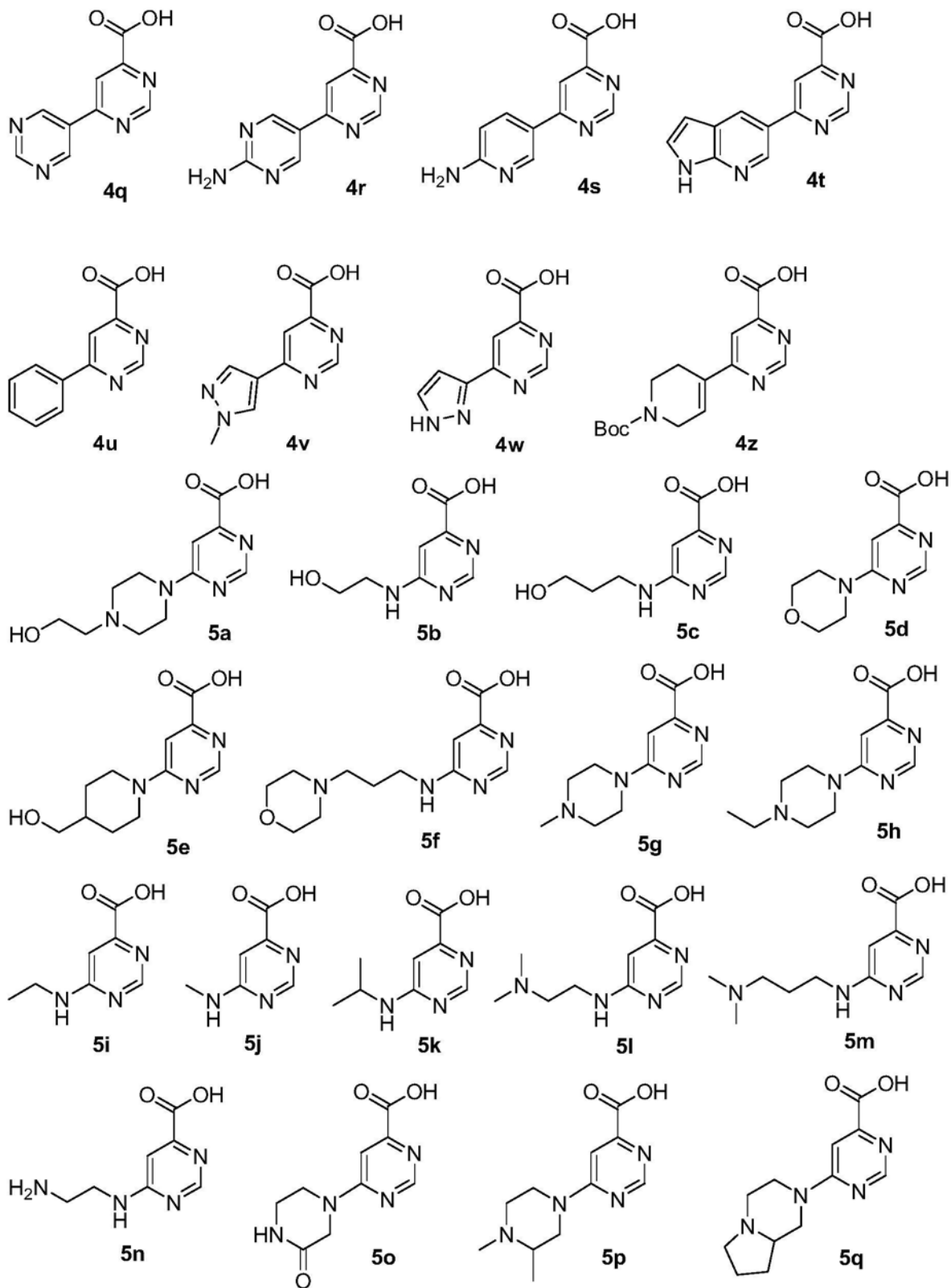
[0541]



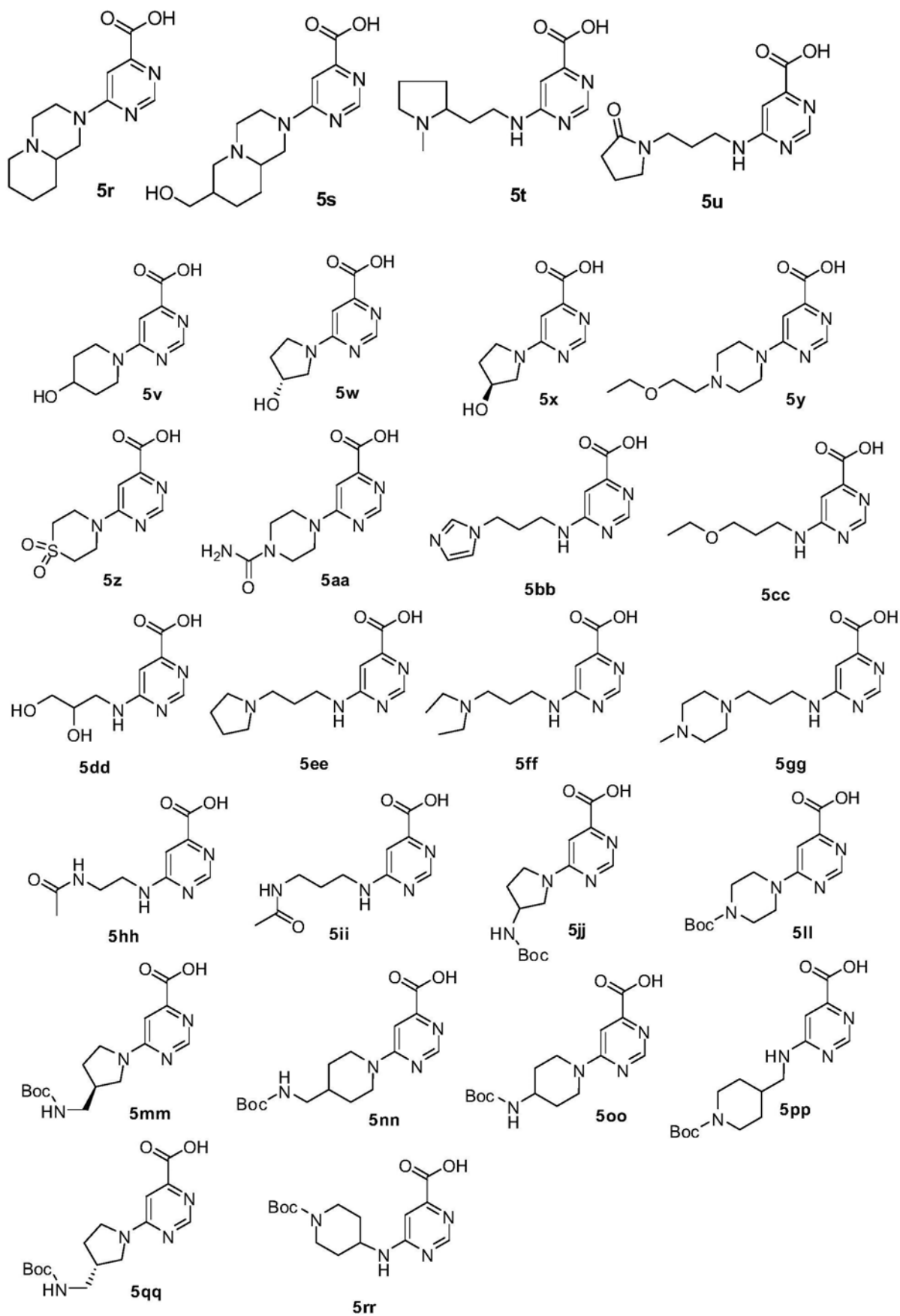
[0542]



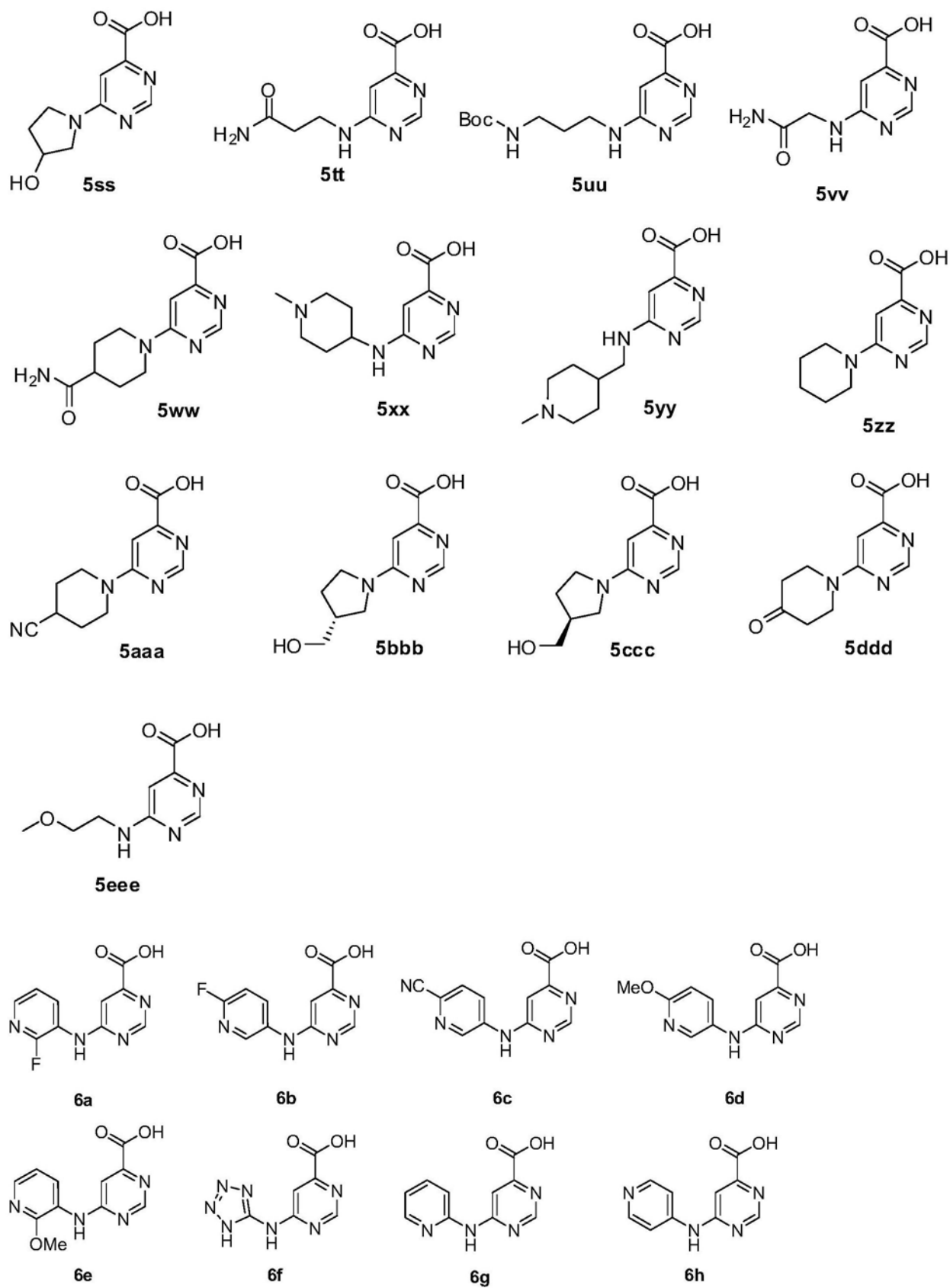
[0543]



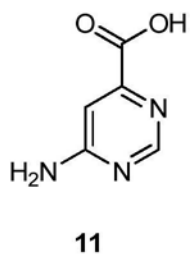
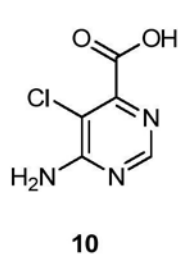
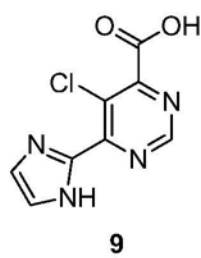
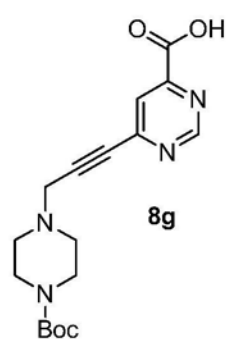
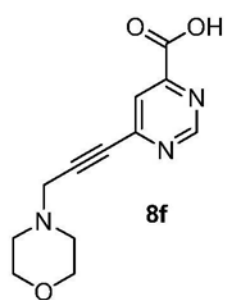
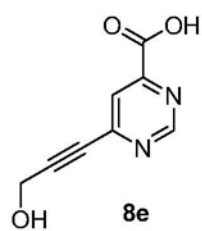
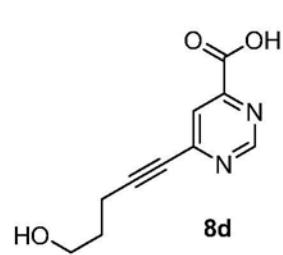
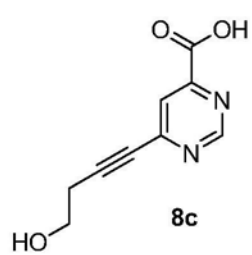
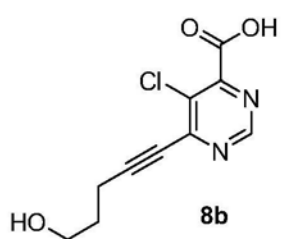
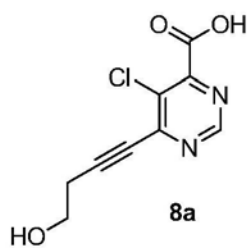
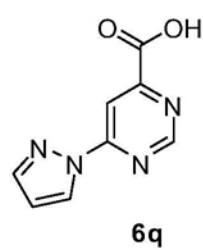
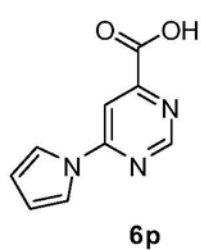
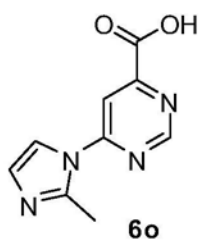
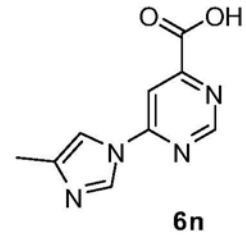
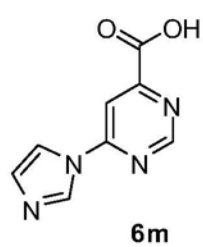
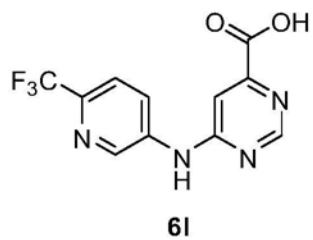
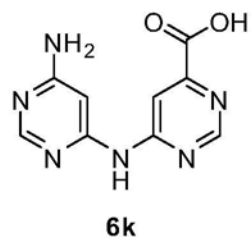
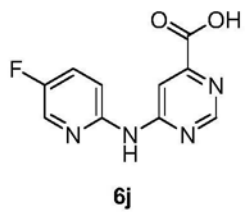
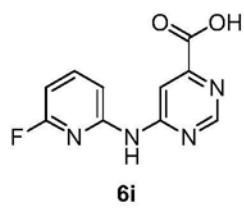
[0544]

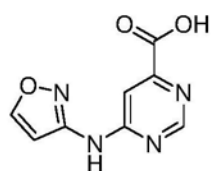
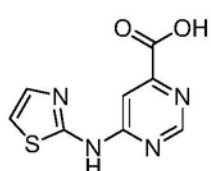
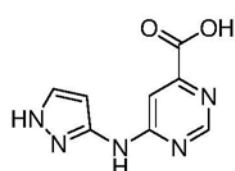
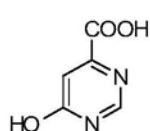
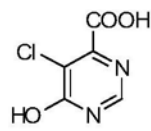
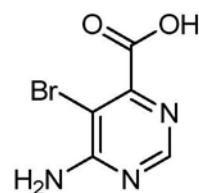
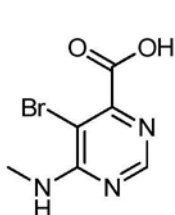
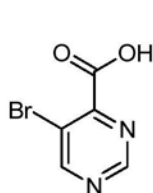
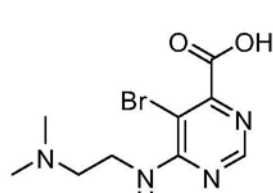


[0545]

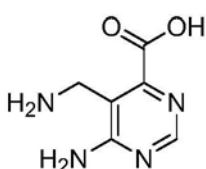
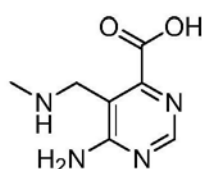
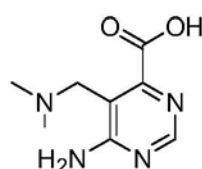
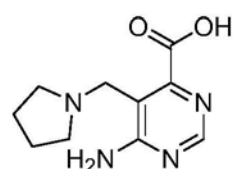
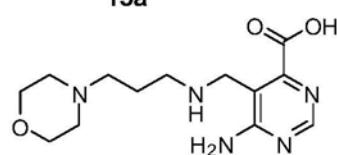
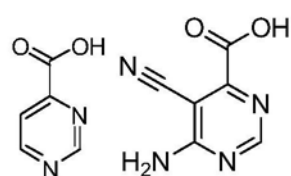
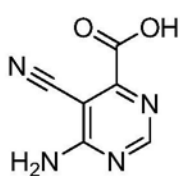


[0546]

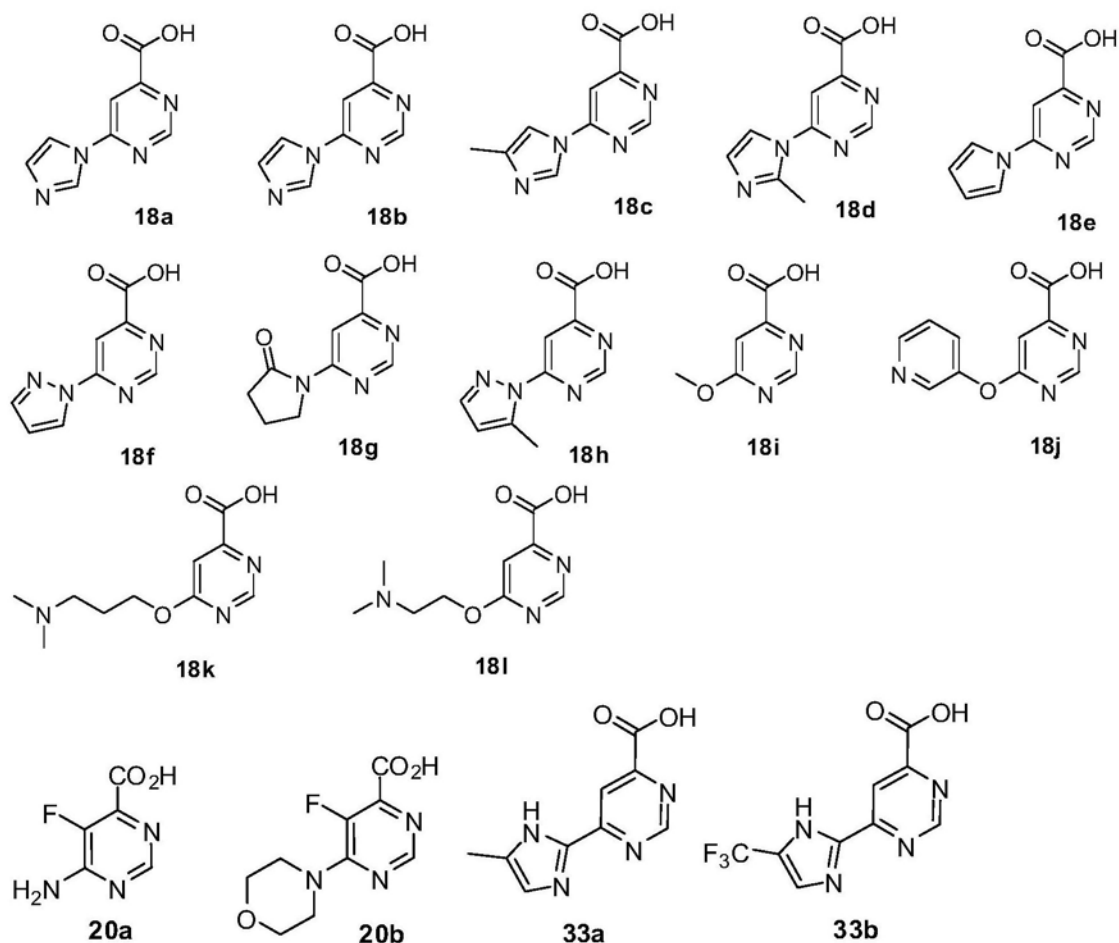


**12a****12b****12c****13a****13b****14a****14b****14c****14d**

[0547]

**15a****15b****15c****15d****15e****16****17**

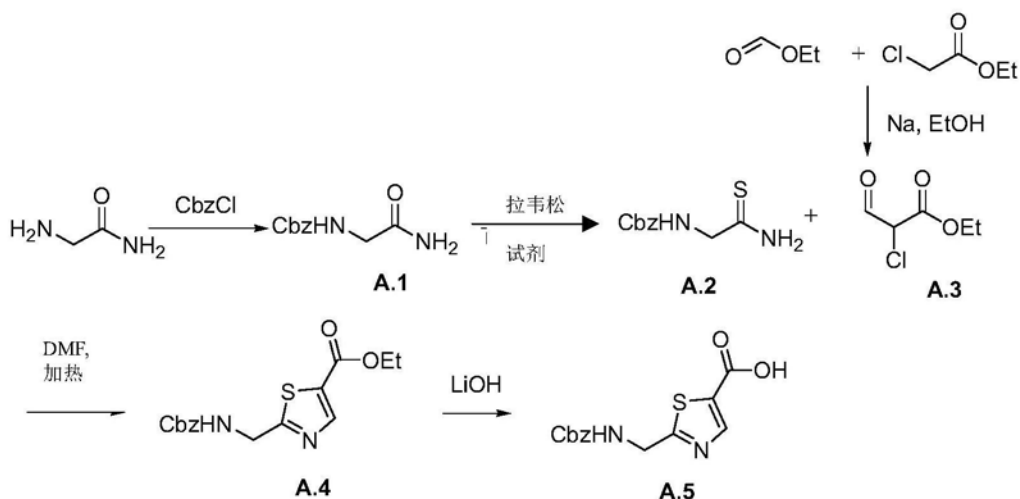
[0548]

[0549] $-L^1-Cy^1-L^2-Cy^2$ 部分的合成

[0550] (1) 噻唑缩合

[0551] 方案A-1

[0552]



[0553] 化合物A.1的合成。向2-氨基-乙酰胺(100g, 0.90mol)的水/二噁烷(1200mL, 1:1)冰冷溶液缓缓加入CbzCl(130mL, 0.90mol)。使得反应至室温, 并且在室温下搅拌12hr。减压除去二噁烷, 过滤反应混合物并且空气干燥, 得到白色固体的化合物A.1(167.0g, 88%)。¹H NMR: (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ: 7.4 (s, 5H), 6.8 (1H, D₂O可交换), 6.2 (1H, D₂O可交换), 6.1

(1H, D₂O可交换), 5.1 (s, 2H), 3.8 (d, 2H, J=5Hz); LCMS: m/z 209.3 [M+1]⁺。

[0554] 化合物A.2的合成。向化合物A.1 (0.5g, 0.0024mol) 的二噁烷 (7mL) 溶液加入拉韦松试剂 (0.5g, 0.0013mol)。在60℃下将反应加热30-45min。使反应至室温并且再搅拌4hr。减压除去二噁烷。用EtOAc (3mL) 稀释反应混合物, 有机层用饱和NaHCO₃ (2mL) 洗涤。水层再用EtOAc (2x5mL) 萃取。合并的有机萃取物再用饱和NaHCO₃ (3x5mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 和减压浓缩, 得到淡黄色固体的化合物A.2 (0.42g, 79%)。¹H NMR: (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ: 7.4 (s, 5H), 6.4 (1H, D₂O可交换), 5.2 (s, 2H), 4.2 (d, 2H, J=5Hz); LCMS: m/z 224.9 [M+1]⁺。

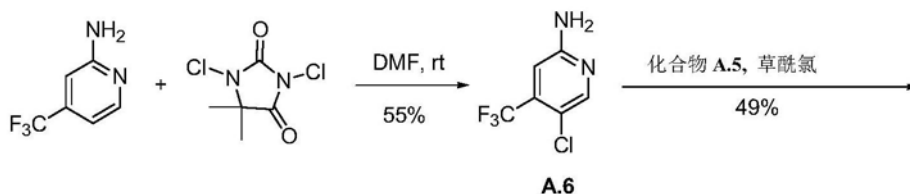
[0555] 化合物A.3的合成。将氯乙酸乙酯 (50g, 0.409mol) 和甲酸乙酯 (30.3g, 0.409mol) 置于无水甲苯中 (500mL) 并且冷却至0℃。分批加入NaOEt (33g, 0.485mol)。在0℃下将反应混合物搅拌5hr, 然后在RT下搅拌12hr。将反应混合物用水 (250mL) 猝灭, 用Et₂O (2x250mL) 洗涤。冷却水层至0℃并且使用5N HCl酸化至pH 4。将水层用Et₂O (3x300mL) 萃取。合并的有机层干燥 (Na₂SO₄) 和减压浓缩, 得到淡棕色油状物的化合物A.3 (54g, 88%), 其不需进一步纯化即可使用。

[0556] 化合物A.4的合成。向醛A.3 (54g, 0.36mol) 的无水DMF (42mL) 溶液加入化合物A.2 (40.3g, 0.18mol) 的无水DMF (320mL) 溶液。将反应在50℃下加热3天。冷却混合物至0℃, 缓缓加入Et₂O (390mL), 接着缓缓加入饱和NaHCO₃溶液 (200mL)。在相分离后, 用Et₂O (2x300mL) 萃取水层。合并的有机萃取物用饱和NaHCO₃ (3x500mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 和减压浓缩, 得到稠棕色油状物的粗物质, 其通过柱色谱 (EtOAc/己烷) 纯化, 得到棕色固体的化合物A.4 (22g, 19%)。¹H NMR: (CDCl₃, 200MHz) δ: 8.3 (s, 1H), 7.4 (s, 5H), 5.6 (brs, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.7 (d, 2H, J=5Hz), 4.4 (m, 2H), 1.4 (m, 3H); LCMS: m/z 320.9 [M+1]⁺。

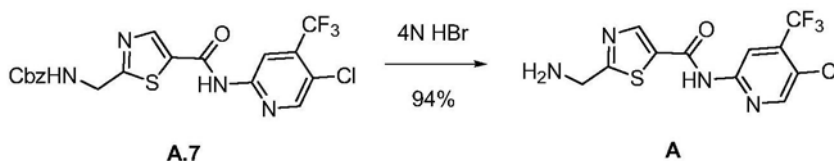
[0557] 化合物A.5的合成。向化合物A.4 (10g, 0.0311mol) 的THF/H₂O (80mL, 1:1) 冰冷溶液加入LiOH (2.6g, 0.062mol)。将反应搅拌3hr, 然后减压除去THF并且用Et₂O (2x50mL) 萃取水层。冷却水层至0℃, 并用3N HCl (20mL) 酸化, 在酸化期间, 沉淀出固体。将固体过滤, 水 (2x100mL) 洗涤和干燥, 得到白色固体的化合物A.5 (7g, 77%)。¹H NMR: (CDCl₃-DMSO-d₆) δ: 8.2 (s, 1H), 7.4 (s, 5H), (brs, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (d, 2H, J=4Hz); ¹³C NMR: (DMSO-d₆, 60MHz): 176.33, 162.04, 156.39, 147.62, 136.78, 130.25, 128.3, 127.7, 65.9, 42.71, 40.34; LCMS: m/z 292.8 [M+1]⁺。

[0558] (2) 草酰氯偶联

[0559] 方案A-2



[0560]



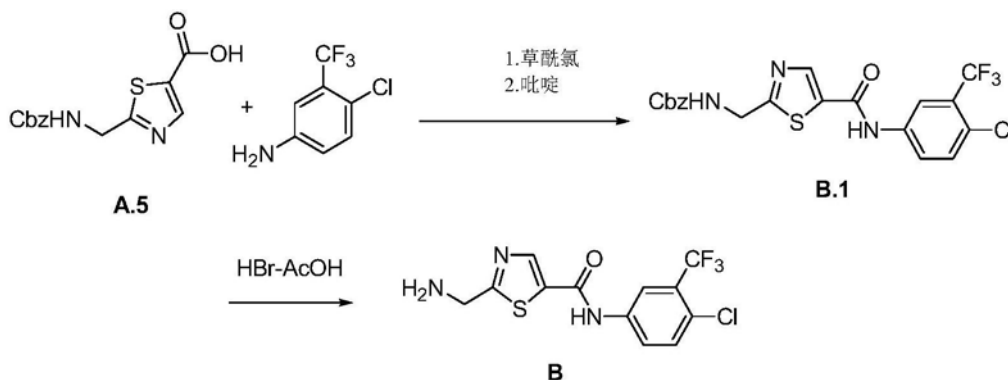
[0561] 化合物A.6的合成。向2-氨基-4-三氟吡啶 (2.00g, 0.0123mol) 的DMF (4mL, 0.05mol) 溶液逐滴加入1,3-二氯-5,5-二甲基乙内酰脲 (1.4g, 0.0074mol) 的DMF (4mL) 溶

液。将反应在室温下搅拌2hr,然后用醚(80mL)稀释反应混合物并且用水(10mL)洗涤。有机相干燥和浓缩,得到粗产物,其在combiflash(0-20%EtOAc/己烷)上纯化,得到淡黄色油状物的化合物A.6。(65%收率);¹H NMR:(DMSO-d₆) δ8.16(s,1H),6.87(s,1H),6.76(brs,1H); LCMS:m/z 197[M+1]⁺。

[0562] 化合物A.7的合成。将化合物A.5(191.8mg,0.0006561mol),二氯甲烷(3.0mL),2.0M草酰氯的二氯甲烷(390μL)溶液和DMF(10.0μL,0.000129mol)装入20mL管形瓶中。在室温下搅拌反应混合物15分钟,然后真空浓缩,将所得到的残渣置于乙腈(3.0mL)中。向该溶液加入化合物A.6(129mg,0.000656mol)和吡啶(0.5mL,0.006mol)的乙腈(1.5mL)溶液。在室温下搅拌反应混合物过夜。减压除去溶剂,残渣通过combiflash(0-30%EtOAc/CH₂Cl₂)纯化,以49%的收率得到化合物A.7。LCMS:m/z 471[M+1]⁺。

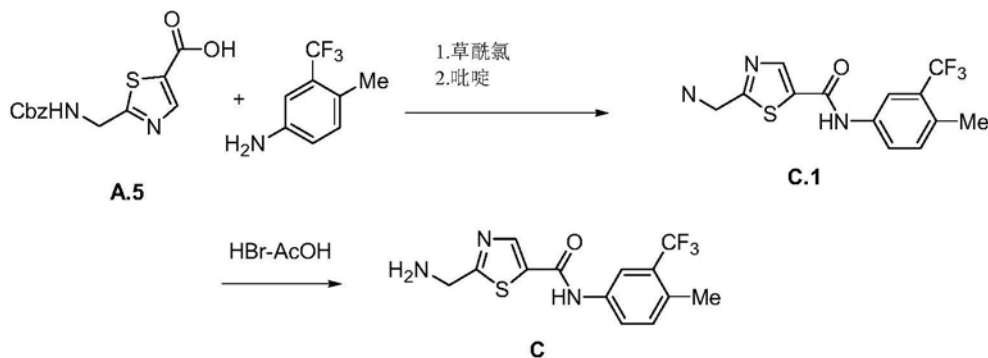
[0563] 化合物A的合成。将化合物A.7(1.0E2mg,0.00021mol)、乙酸(1.0mL,0.018mol)和溴化氢(300μL,4M/乙酸)装入管形瓶中。将反应混合物在室温下搅拌2h。用甲醇稀释反应混合物并且减压浓缩。残渣用NaHCO₃水溶液和乙酸乙酯稀释。在相分离后,将有机层用NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并且浓缩得到浅棕色的化合物A(73%收率),其不需进一步纯化即可使用。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ8.85(s,1H),8.79(s,1H),8.57(s,1H),4.48(brs,2H)。LCMS:m/z 337[M+1]⁺。

[0564] 方案B



[0566] 化合物B的合成。根据在方案A.2中描述的方法,将化合物A.5偶联到4-氯-3-三氟甲基-苯胺并且脱保护。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ8.40(s,1H),8.21(d,J=2.6Hz,1H),7.96(dd,J¹=8.7Hz,J²=2.6,1H),7.60(d,J=8.7Hz,1H),4.48(brs,2H);LCMS:m/z 336[M+1]⁺。

[0567] 方案C

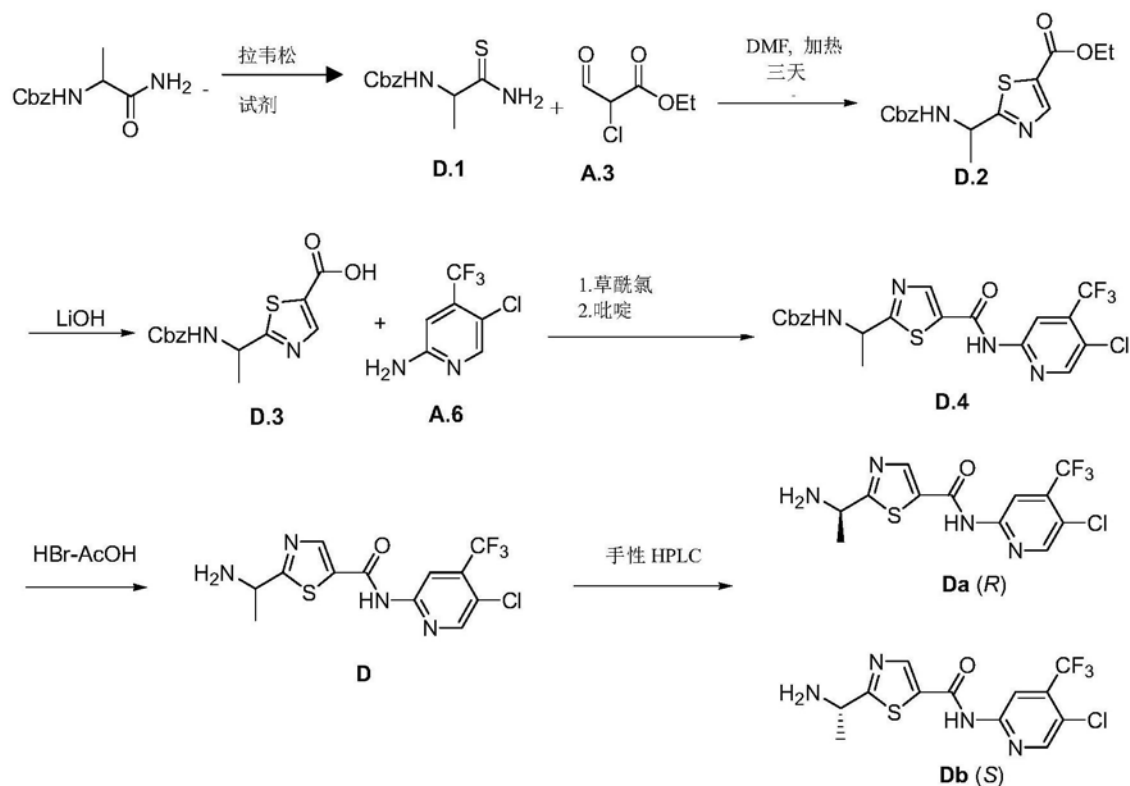


[0569] 化合物C的合成:根据在方案A.2中描述的方法,将化合物A.5偶联到4-甲基-3-三氟甲基-苯胺并且脱保护。化合物C.1。¹H NMR:(MeOD-d₄,400MHz) δ:8.3(s,1H),7.9(s,1H),

7.7 (d, 1H, J=8Hz), 7.3-7.2 (m, 8H), 5.0 (s, 2H), 4.5 (s, 2H), 2.4 (s, 3H); LCMS: m/z 450.1 [M+1]⁺; R_f=0.2 (50% EtOAc/乙烷)。化合物C。LCMS: m/z 316.1 [M+1]⁺。

[0570] 方案D

[0571]



[0572] 如方案D中所示,使用Z-丙氨酸-NH₂作为原料,按照先前在方法3和4、方案A-1和A-2中所详述的相同的方法合成化合物D。

[0573] 化合物D.1的合成。向Z-丙氨酸-NH₂ (5g, 22.5mmol) 的二噁烷 (100mL) 溶液中加入拉韦松试剂 (5.4g, 13.5mmol)。在60℃下将反应加热过夜。减压除去溶剂,用饱和NaHCO₃水溶液:H₂O (100mL) 1:1的混合物稀释所得到的残渣,以及用乙酸乙酯 (3x100mL) 萃取。将合并的萃取物用盐水 (100mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,以及在真空中浓缩。利用快速柱色谱纯化 (10-60% EtOAc/己烷) 得到白色物体的化合物D.1 (4.7g, 90%)。LCMS: m/z: 239 [M+1]⁺。

[0574] 化合物D.2的合成。根据先前描述的方法 (方案A-1), 将化合物D.1与化合物A.3缩合,得到浅黄色固体的化合物D.2 (50%收率)。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz): δ 8.3 (s, 1H), 7.3-7.5 (m, 5H), 5.4-5.5 (m, 1H), 5.1 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 2H), 1.6-1.7 (d, 2H), 1.3-1.4 (t, 3H); LCMS: m/z 335 [M+1]⁺。

[0575] 化合物D.3的合成。根据先前描述的方法 (方案A-1), 水解化合物D.2得到白色固体的化合物D.3 (83.5%收率)。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz): δ 8.2 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H), 5.1 (m, 2H), 4.8-4.9 (m, 1H), 1.3-1.5 (d, 2H); ¹³C NMR (75MHz, DMSO-d₆): δ 181.12, 162.22, 155.81, 147.85, 136.89, 130.05, 128.46, 128.0, 127.89, 65.86, 20.47; LCMS: m/z 307 [M+1]⁺。

[0576] 化合物D.4的合成。根据先前描述的方法 (方案A-2), 将化合物D.3偶联到化合物A.6,得到化合物D.4 (60%收率)。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.4 (s, 2H, 1H D₂O可交换), 8.2 (s, 1H), 7.2 (s, 5H), 5.4-5.5 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 1.7 (d, J=7Hz, 3H);

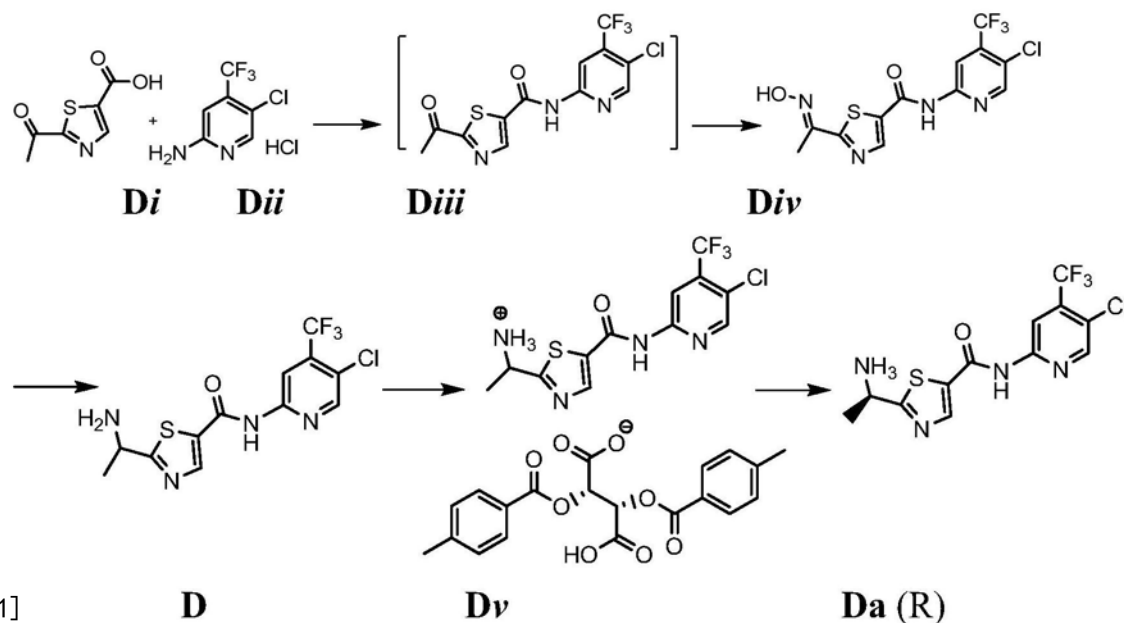
LCMS:m/z 484.9[M+1]⁺。

[0577] 化合物D的合成。根据先前描述的方法(方案A-2),将化合物D.4脱保护,得到化合物D(85%收率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.77(s,1H),8.70(s,1H),8.59(s,1H),4.22(q,J=7.0Hz,1H),1.39(d,J=7.0Hz,2H);LCMS:m/z 351[M+1]⁺。

[0578] 化合物Da和化合物Db的合成。使用CHIRALCEL 0J柱以及己烷/IPA/EtOH(80:15:5)作为流动相,通过制备手性HPLC,对化合物D进行分离,得到化合物Da和化合物Db。

[0579] 方案D'

[0580]



[0581]

[0582] 可选地,如上述方案D'所显示,制备化合物Da(R)。

[0583] 化合物Diii的合成。在氮气氛围下,向干净干燥的烧瓶中装入21.83g(127.5mmols, 1.06eq) 2-乙酰基噻唑-5-羧酸(化合物Di)、40.5mL 1,2-二甲氧基乙烷和42.8mg(5mol%) N,N-二甲基甲酰胺。在20-30℃下搅拌所得到的混合物,同时在30分钟内逐滴加入15.85g(123.8mmols, 1.03eq) 草酰氯。在25℃下将所得到的反应溶液搅拌至少3hr。在氮气氛围下,在另一个烧瓶中装入28.07g(120.5mmols, 1eq) 5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺盐酸盐(化合物Dii)、87mL 乙腈和29.1mL(360.3mmols, 2.99eq) 吡啶。在搅拌下将所得到的溶液冷却至10℃。在30分钟内逐滴向冷却的Dii溶液加入活化的Di溶液。将最终合并的溶液加温到室温,以及继续再搅拌2小时。该溶液不需分离即可用于下一步骤中。然而,逐滴加入水直至得到稠浆液时,可以从溶液分离化合物Diii。

[0584] 化合物Div的合成。将利用上述方法得到的Diii溶液加热到45℃,同时维持搅拌和氮气氛围。在5分钟内向加热的溶液逐滴加入9.30g NH₂OH。在加完后,在45℃下继续再搅拌4hr。然后将反应溶液加热到60℃,以及在1hr的时间内加入215mL水。将所得到的浆液冷却至室温并且过滤,以收集固体。滤饼用25%v/v 乙腈/水洗涤,然后用水洗涤,以及在周围温度下干燥至恒定重量。化合物Div共计44.26g,收率为98%。质谱显示分子离子(M+1)为365.01。

[0585] 化合物D的合成。在氮气氛围下,向干净干燥的烧瓶装入11.5g(31.5mmols, 1eq) 化合物Div、4.6g(70.3mmols, 2.23eq) 锌粉,35mL水,以及57mL 1-丁醇。在剧烈搅拌的同时,将

所得到的混合物冷却至0-5℃。向冷的混合物逐滴加入10.8mL (188.7mmoles, 6eq) 乙酸, 同时保持内部反应温度为<10℃。一旦加入完成, 将反应加温到30℃, 并且继续再搅拌3-4hr。在反应溶液老化后, 将烧瓶的内容物冷却到~5℃, 以及逐滴加入56mL NH₄OH, 同时保持内部反应温度<10℃。将两相混合物加温至35℃, 以及除去水相。用24mL NH₄OH和24mL水的混合物在35℃下再次洗涤有机层。除去水相并且向有机层加入16mL庚烷。然后在35℃下用1.15g EDTA在50mL水中的溶液洗涤有机溶液。除去水相, 在35℃下将有机相滤过4-5.5微米过滤漏斗进入另一个干净干燥的烧瓶。在1hr的时间内在周围温度下搅拌着向过滤的溶液加入215mL庚烷。将浆液冷却至0-5℃, 再搅拌3hr。通过过滤收集固体, 以及用35mL庚烷分两次洗涤。湿固体在高真空下于50℃干燥30hr。以77%的收率分得化合物D, 8.52g, 为淡粉红色固体。质谱显示分子离子[M+1]⁺为351.35。

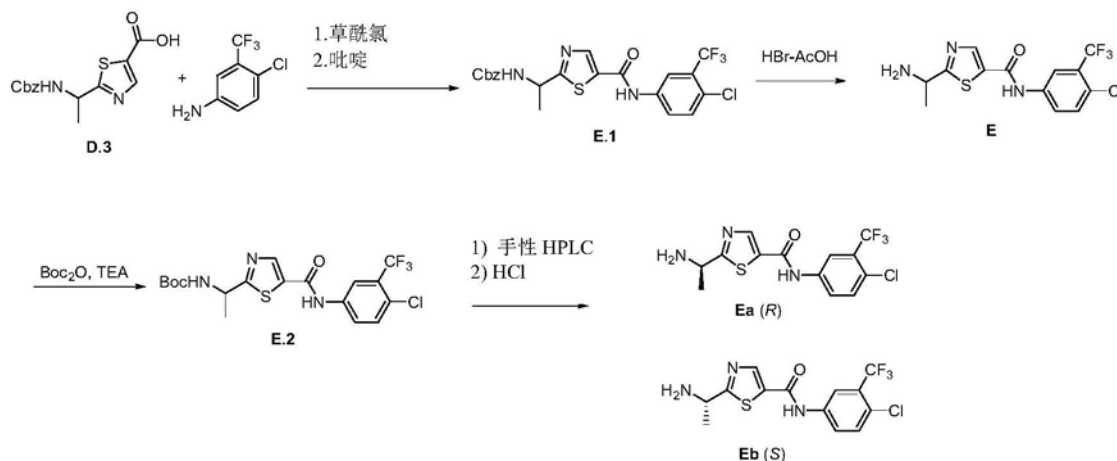
[0586] 化合物Dv的合成。在氮气氛下, 向干净干燥的烧瓶装入80g (228mmoles, 1eq) 化合物D, 263g 2-丙醇, 以及263mL水。将所得到的混合物加热至53℃并且搅拌直至所有固体溶解。在氮气氛下, 在另一个干净干燥的烧瓶中装入59.2g (153mmoles, 0.67eq) D-二甲苯酰酒石酸、481g 2-丙醇以及206g水。在周围温度下搅拌酒石酸溶液直至所有固体溶解, 然后通过粗过滤漏斗以保持化合物D溶液的的内部温度为45-53℃的速度将其加入到化合物D溶液。粗过滤漏斗用另外40mL 3:12-丙醇:水溶液洗涤。在漏斗洗涤后立即停止搅拌混合溶液, 以及将烧瓶的内容物维持在45℃下9hr。在老化后, 将反应混合物冷却至20℃, 以及恢复搅拌。在搅拌下将烧瓶的内容物维持在20℃下大约12hr。然后通过过滤收集固体, 以及用80mL冷2-丙醇:水 (3:1) 溶液分两次洗涤湿固体。然后在真空下于50℃干燥湿固体至恒定重量。得到化合物Dv共计74.2g, 收率为88%。

[0587] 通过下述方法, 进一步提高化合物Dv的立体化学纯度。在氮气氛下, 向干净干燥的烧瓶装入66.5g (90mmoles, 1eq) 化合物Dv, 335g水, 以及1330g 2-丙醇。在搅拌下, 将烧瓶的内容物加热至60℃, 以及在所述温度下保持1hr。在老化后, 停止搅拌, 将烧瓶的内容物在4hr内冷却至0℃。在所述冷却期间, 开始搅拌以及在大约20秒后停止搅拌, 以均匀的时间间隔进行5次。在不搅拌的情况下将烧瓶的内容物保持在0℃下2hr。在老化后, 通过过滤收集固体。在真空下于50℃将湿固体干燥至恒定重量。得到化合物Dv共计53.8g, 收率为81%。质谱分析显示 (正离子模式) 分子离子为351.43[M+1]⁺。

[0588] 化合物Da (R) 的合成。在氮气氛下, 向干净干燥的烧瓶装入156g (217mmoles, 1eq) 化合物Dv, 1560mL 甲基叔丁基醚, 以及80mL甲醇。然后在周围温度下搅拌烧瓶的内容物, 并且缓缓加入250g (1110mmoles, 5.26eq) 碳酸氢钠在2340mL水中的溶液, 以维持内部温度≤30℃。在30℃下将所得到的混合物搅拌另外的小时。老化后, 搅拌停止并且使有机层和水层分离。除去水层, 在真空下浓缩有机层, 以得到稠浆液。向浆液加入1000mL庚烷, 将所得到的混合物冷却至0-5℃。通过过滤从冷溶液收集固体。然后在真空下于50℃将湿固体干燥至恒定重量。得到化合物Da共计68.7g, 收率为92%。质谱分析显示分子离子[M+1]⁺为351.35。

[0589] 方案E

[0590]

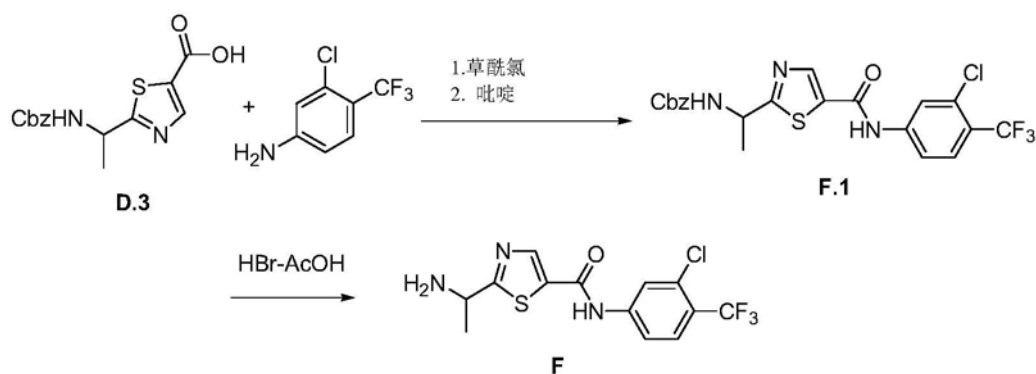


[0591] 化合物E的合成。根据在方案A-2中描述的方法,将化合物D.3偶联到4-氯-3-三氟甲基-苯胺并且脱保护。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.54 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.92 (br. s, 3H), 8.30 (d, J=Hz, 1H), 8.05 (dd, J=8.8, 2Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.91 (五重峰, J=6Hz, 1H), 1.65 (d, J=6.8Hz, 3H)。LCMS:m/z 350[M+1]⁺。

[0592] 化合物E.2的合成。在室温下向包含化合物E (10.3mg, 0.0294mmol) 的烧瓶加入碳酸二叔丁基酯 (17.6mg, 0.0799mmol) 的CH₂Cl₂ (0.6mL) 溶液。添加三乙胺 (8μL) 并且在室温下将反应搅拌过夜。将水和乙酸乙酯加入至反应混合物并且将层分离。水层再次用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空中浓缩。利用柱色谱 (EtOAc/己烷) 纯化得到白色固体的化合物E.2 (8.2mg, 62%)。R_f=0.1 (100%EtOAc); LCMS:m/z:450[M+1]⁺。

[0593] 化合物Ea和Eb的合成。使用CHIRALPAK AD柱和己烷/EtOH (85:15) 作为流动相,通过制备手性HPLC,分离化合物E.2。通过在室温下用4M-盐酸的二噁烷溶液处理使化合物脱保护,以得到化合物Ea和化合物Eb。LCMS:m/z:350[M+1]⁺。

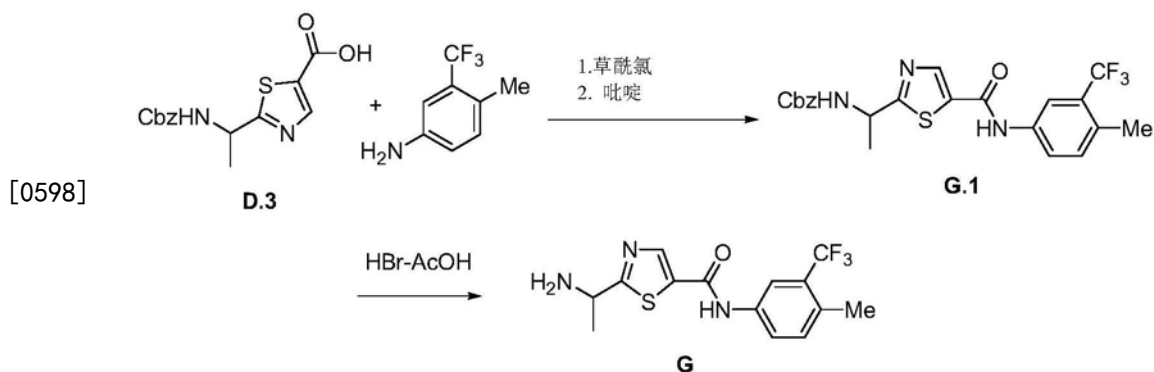
[0594] 方案F



[0595]

[0596] 化合物F的合成。根据在方案A.2中描述的方法,将化合物D.3偶联到3-氯-4-三氟甲基-苯胺并且脱保护。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.38 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.87 (br. s, 3H), 8.42 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.18 (dd, J=9, 2.6Hz, 1H), 7.73 (d, J=9Hz, 1H), 4.91 (br. s, 1H), 1.65 (d, J=6.8Hz, 3H); LCMS:m/z 350[M+1]⁺。

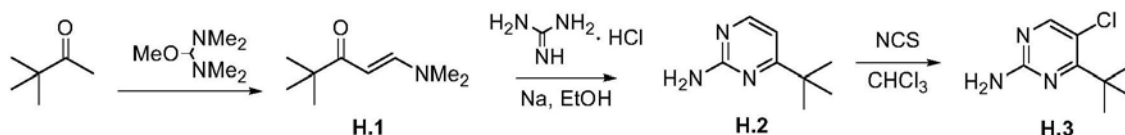
[0597] 方案G



[0599] 化合物G的合成:根据在方案A-2中描述的方法,将化合物D.3偶联到3-甲基-4-三氟甲基-苯胺并且脱保护。化合物G.1。¹H NMR: (MeOD-d₄, 400MHz) δ : 8.3 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.7 (d, 1H, J=8Hz), 7.3-7.2 (m, 8H), 5.0 (s, 2H), 5.0-4.9 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.49 (d, 1H, J=4Hz); LCMS: m/z 464.1 [M+1]⁺; R_f=0.5 (50% EtOAc/己烷)。化合物G。LCMS: m/z 330.1 [M+1]⁺。

[0600] 方案H-1

[0601]

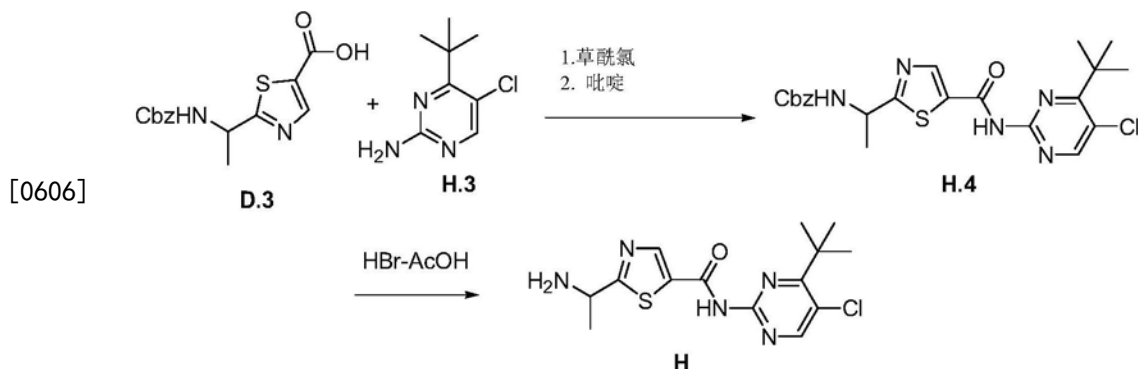


[0602] 化合物H.1的合成。在50mL圆底烧瓶中,在氮气下于110℃加热频哪酮(6.2mL, 50.0mmol)和甲氧基-双(二甲基氨基)甲烷(10mL)。18hr后,减压除去溶剂。粗产物利用快速柱色谱(己烷/EtOAc=1:1→1:3)纯化,得到黄色油状物的化合物H.1(5.94g, 77%),其一旦停止不动即凝固。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.56 (d, J=12.7Hz, 1H), 5.20 (d, J=12.7Hz, 1H), 2.92 (br s, 6H), 1.11 (s, 9H); LCMS: m/z 156 [M+1]⁺。

[0603] 化合物H.2的合成。向Na(74mg, 3.22mmol)的EtOH(21mL)溶液加入盐酸胍(308mg, 3.22mmol)。在室温下搅拌所得到的悬浮液,30min后,加入化合物H.1(500mg, 3.22mmol)的EtOH(2.1mL)溶液。将反应在氮气下回流过夜。在20hr后,减压除去溶剂。向残渣加入Et₂O和H₂O。用Et₂O将水层萃取三次。合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,以及浓缩。通过快速柱色谱(己烷/EtOAc=1:1→1:3)纯化粗产物,得到化合物H.2, 379mg (78%)。R_f=0.3 (50% EtOAc/己烷); ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄): δ 8.11 (d, J=5.38Hz, 1H), 6.69 (d, J=5.38Hz, 1H), 1.27 (s, 9H); LCMS: m/z 152 [M+1]⁺。

[0604] 化合物H.3的合成。回流化合物H.2(200mg, 1.32mmol)和N-氯代琥珀酰亚胺(185mg, 1.39mmol)的氯仿(3.4mL)溶液。1.5hr后,加入饱和NaHCO₃水溶液和EtOAc。水层用EtOAc萃取三次。合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤以及浓缩。通过快速柱色谱(己烷/EtOAc=5:1→3:1)纯化粗产物,得到白色固体的化合物H.3, 200mg (81%)。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄): δ 8.02 (s, 1H), 1.40 (s, 9H); LCMS: m/z 186 [M+1]⁺。

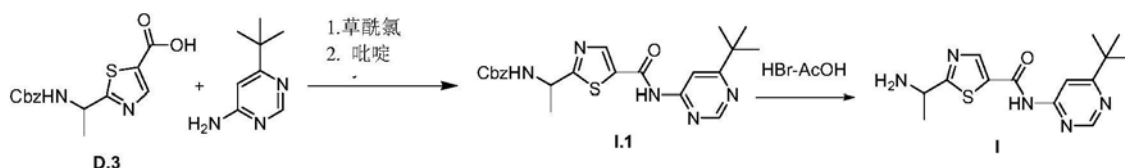
[0605] 方案H-2



[0607] 化合物H的合成。根据在方法4中描述的方法,将化合物D.3偶联到4-叔-丁基-5-氯-嘧啶-2-基胺并且脱保护。 $R_f=0.2$ (5% MeOH/EtOAc); LCMS: m/z 340 $[M+1]^+$ 。

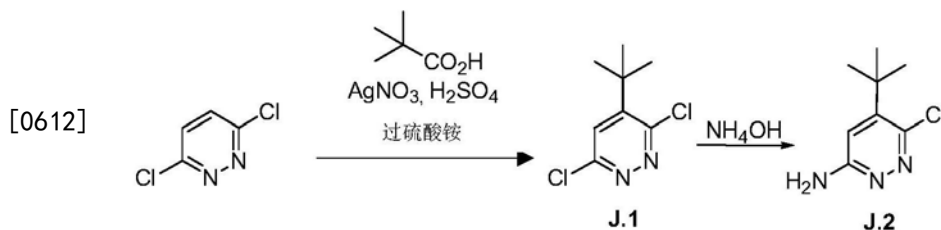
[0608] 方案I

[0609]



[0610] 化合物I的合成。根据在方案A-2中描述的方法,将化合物D.3偶联到6-叔-丁基-嘧啶-4-基胺并且脱保护。 $R_f=0.1$ (5% MeOH/EtOAc); LCMS: m/z 306 $[M+1]^+$ 。

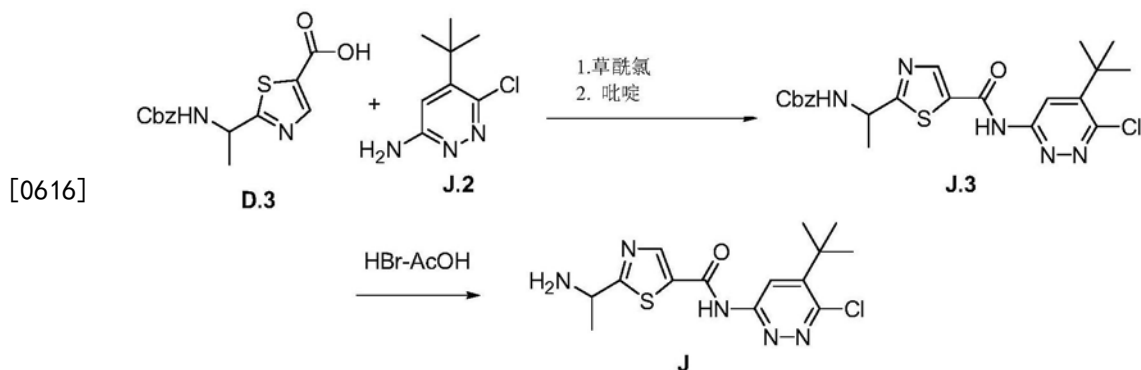
[0611] 方案J-1



[0613] 化合物J.1的合成。将3,6-二氯哒嗪 (1.49g, 0.01mol, 1.0equiv)、硝酸银 (0.17g, 0.001mol, 0.1equiv)、水 (30mL)、新戊酸 (3.57g, 0.035mol, 3.5equiv) 以及硫酸 (1.6mL, 0.03mol, 3.0equiv) 装入烧瓶。将混合物加热至70℃并且在10分钟内逐滴加入过硫酸铵 (2.28g, 0.01mol, 1.0equiv) 的水 (10mL) 溶液。于70℃将反应搅拌1小时,然后冷却至室温。将反应混合物倾倒入冰水中,然后用氢氧化铵水溶液将其调节至pH 8。用 CH_2Cl_2 (2x250mL) 萃取含水混合物。将合并的有机萃取物过滤穿过棉花塞,用1N NaOH水溶液 (70mL) 洗涤,经无水 MgSO_4 干燥以及减压浓缩。通过快速柱色谱纯化得到为白色固体的标题化合物 (1.32g, 64%)。 ^1H NMR: (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7.5 (s, 1H), 1.5 (s, 9H); $R_f=0.5$ (80% EtOAc/己烷)。

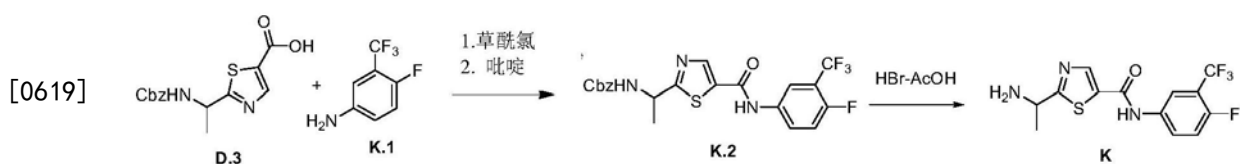
[0614] 化合物J.2的合成。向化合物J.1 (1.32g, 0.006mol) 的EtOH (1mL) 溶液加入50%氢氧化铵水溶液 (10mL)。将反应混合物于140℃搅拌19hr,然后再加入氢氧化铵水溶液 (10mL) 并且将混合物于130℃搅拌1小时。冷却至室温后,减压浓缩反应混合物并且将所得到的残渣悬浮于水中。固体过滤,用水和 Et_2O 洗涤,以及干燥,得到桃红色固体的化合物J.2 (0.27g, 23%)。 ^1H NMR: (CDCl_3) δ : 7.01 (s, 1H), 1.5 (s, 9H); LCMS: m/z 186.1 $[M+1]^+$ 。

[0615] 方案J-2



[0617] 化合物J的合成:根据在方案A-2中描述的方法,将化合物D.3偶联到化合物J.2,5-叔-丁基-6-氯-吡啶-3-基胺,并且脱保护。化合物J.3。LCMS:m/z 474.1 [M+1]⁺;R_f=0.4 (50%EtOAc/己烷)。化合物J。LCMS:m/z 340.1 [M+1]⁺。

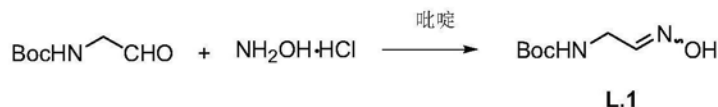
[0618] 方案K



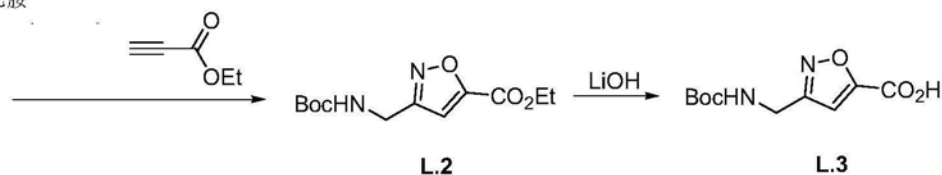
[0620] 化合物K的合成:根据在方案A.2中描述的方法,将化合物D.3偶联到化合物K.1,4-氟-3-三氟甲基-苯胺,并且脱保护。化合物K.2。R_f=0.2 (50%EtOAc/己烷);LCMS:m/z 468 [M+1]⁺。化合物K。R_f=0.1 (100%EtOAc);LCMS:m/z 334 [M+1]⁺。

[0621] (3) 异噁唑合成

[0622] 方案L-1



[0623] 1) N-氯代琥珀酰亚胺
2) 三乙胺



[0624] 化合物L.1的合成。将(2-氧代-乙基)-氨基甲酸叔-丁基酯(1.0g,6.28mmol),盐酸羟胺(647mg,9.31mmol)和吡啶(5mL)溶于甲醇(40mL)中并且将反应在室温下搅拌过夜。减压除去溶剂,将反应物分配在氯仿和水之间。水层用氯仿萃取(2x)。合并的有机层经无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂得到粗L.1,其不需进一步纯化即可使用。

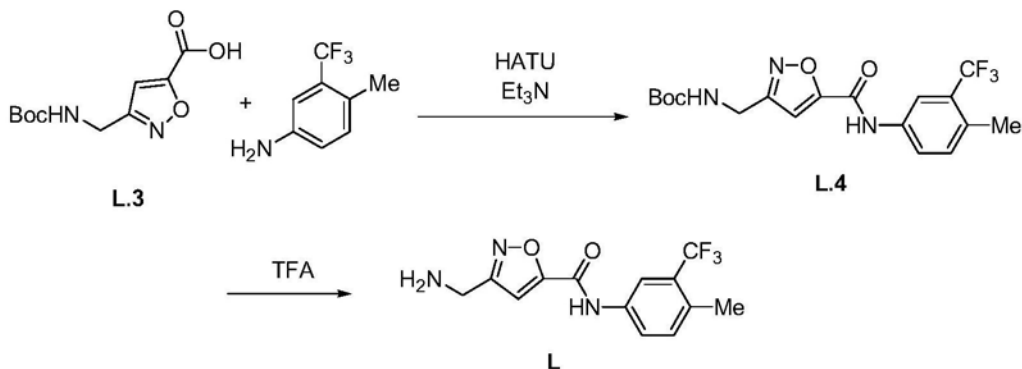
[0625] 化合物L.2的合成。在室温下向L.1(~1.2g,~6.28mmol)的DMF(35mL)溶液加入N-氯代琥珀酰亚胺(1.05g,7.86mmol)。在60℃下将反应混合物加热1小时。冷却反应混合物至0℃并且加入丙炔酸乙酯(1.8mL,17.8mmol)。在30分钟内逐滴加入三乙胺(1.06mL,7.61mmol)的DMF(8mL)溶液。缓缓将反应混合物加温至室温。用乙酸乙酯和水稀释反应混合物。将层分离,以及用乙酸乙酯(2x)萃取水层。合并的有机层用水洗涤,接着用盐水洗涤,以及经无水硫酸钠干燥。在减压除去溶剂后,通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯/己烷)纯化粗产物,

得到L.2 (1.68g, 86%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 6.93 (s, 1H), 5.02 (br, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.41 (q, 2H, J=6.9Hz), 1.45 (s, 9H), 1.39 (t, 3H, J=6.9Hz); LCMS: m/z 271 [M+1]⁺。

[0626] 化合物L.3的合成。将化合物L.2 (1.68g, 6.22mmol) 在0℃下溶于THF (20mL) 中。加入氢氧化锂水溶液 (1M-溶液, 6.5mL, 6.5mmol) 并且将反应搅拌1小时。减压除去THF, 用己烷洗涤反应混合物。使用3N-盐酸使反应混合物酸化, 并用氯仿萃取 (3x)。合并的有机层经无水硫酸钠干燥。在减压除去溶剂后, 得到粗L.3 (743mg, 49%), 其不需进一步纯化即可使用。LCMS: m/z 243 [M+1]⁺。

[0627] (4) HATU偶联

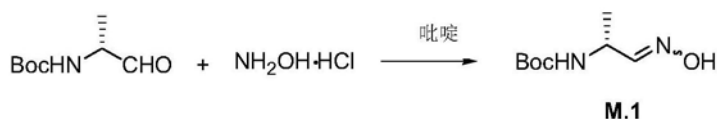
[0628] 方案L-2



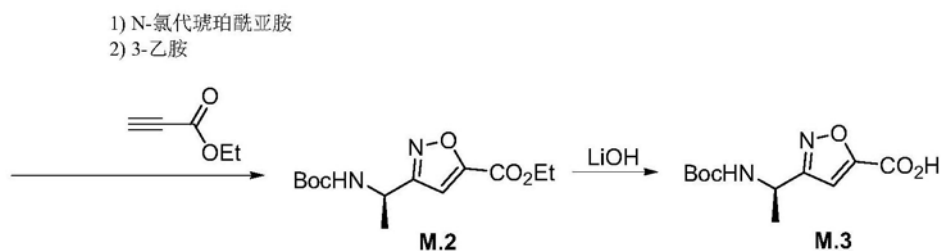
[0630] 化合物L.4的合成。将化合物L.3 (51.0mg, 0.211mmol) 和4-甲基-3-三氟甲基-苯胺 (33μL, 0.230mmol) 在室温下溶于DMF (1mL) 中。加入HATU (98.0mg, 0.258mmol) 和三乙胺 (74μL, 0.531mmol), 在室温下将反应混合物搅拌过夜。将乙酸乙酯和水加入到反应混合物, 使层分离。水层用乙酸乙酯 (2x) 萃取以及合并的层经无水硫酸钠干燥。在减压除去溶剂后, 得到白色固体的粗L.4, 其不需进一步纯化即可使用。LCMS: m/z 400 [M+1]⁺。

[0631] 化合物L的合成。将化合物L.4 (<0.211mmol) 在0℃下溶于20% TFA的二氯甲烷 (1mL) 溶液中。在1小时内将反应加温至室温。加入苯, 以及减压除去溶剂。将反应混合物溶于二氯甲烷中以及加入饱和碳酸氢钠溶液。在相分离后, 用二氯甲烷 (2x) 萃取水层。合并的有机层经无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂, 得到的粗L不需进一步纯化即可使用。LCMS: m/z 300 [M+1]⁺。

[0632] 方案M-1



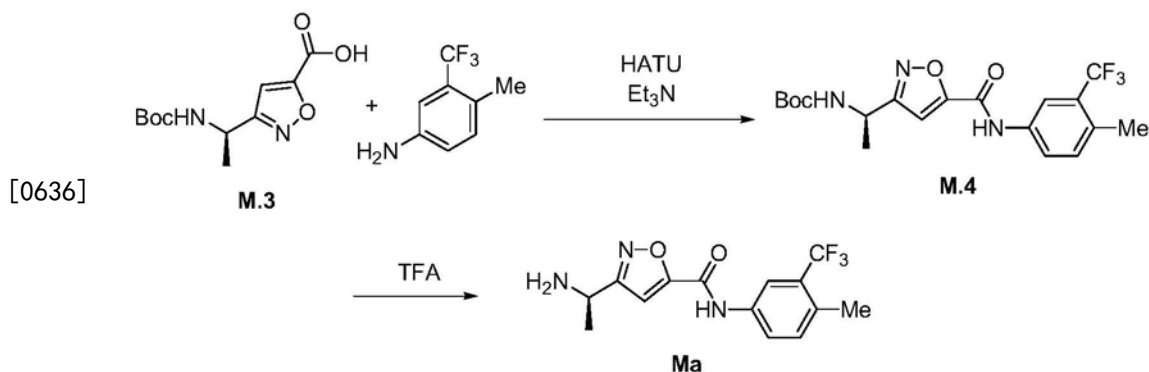
[0633]



[0634] 化合物M.2和化合物M.3的合成: 如方案M-1中所示, 使用(1R)-(1-甲基-2-氧代-乙基)-氨基甲酸叔丁酯为原料, 按照先前在方案L-1和L-2中详述的相同的方法, 合成化合物

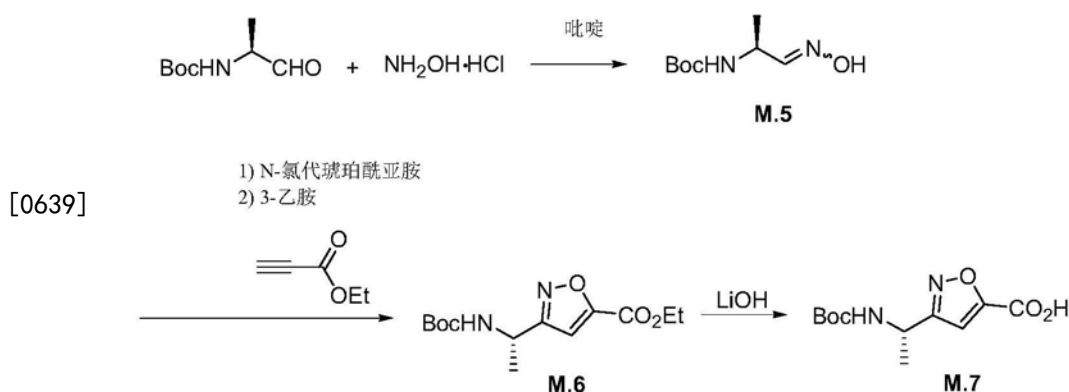
M.2和M.3。化合物M.2。使用化合物L.2所述的方法制备该化合物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 6.88 (s, 1H) , 4.97 (br, 1H) , 4.41 (q, 2H, $J=7.4\text{Hz}$) , 1.53 (d, 3H, $J=4.9\text{Hz}$) , 1.44 (s, 9H) , 1.39 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$) ; LCMS: m/z 285 $[\text{M}+1]^+$ 。化合物M.3。使用方案L-1中化合物L.3所述的方法制备该化合物, 以及产物不需进一步纯化即可使用。LCMS: m/z 225 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0635] 方案M-2



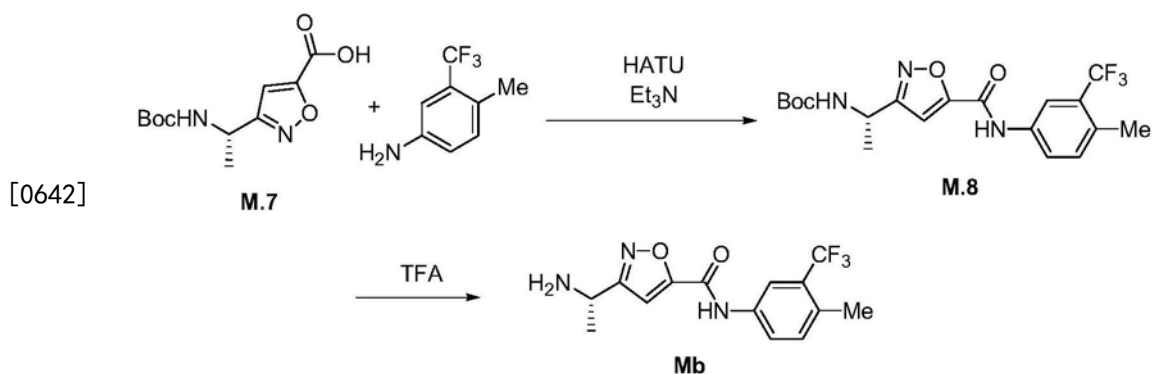
[0637] 化合物Ma的合成。根据方案L-2中描述的方法, 将化合物M.3偶联到4-甲基-3-三氟甲基-苯胺并且脱保护。LCMS: m/z 314 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0638] 方案M-3



[0640] 化合物M.6和M.7的合成: 如方案M-3中所示, 使用(1S)-(1-甲基-2-氧代-乙基)-氨基甲酸叔-丁基酯作为原料, 按照先前在方案L-1和L-2中详述的相同的方法, 合成化合物Mb。化合物M.6。使用化合物L.2所述的方法, 制备该化合物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 6.88 (s, 1H) , 4.97 (br, 1H) , 4.41 (q, 2H, $J=7.4\text{Hz}$) , 1.53 (d, 3H, $J=4.9\text{Hz}$) , 1.44 (s, 9H) , 1.39 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$) ; LCMS: m/z 285 $[\text{M}+1]^+$ 。化合物M.7。使用方案L-1中化合物L.3所述的方法, 制备该化合物, 以及产物不需进一步纯化即可使用。LCMS: m/z 225 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0641] 方案M-4

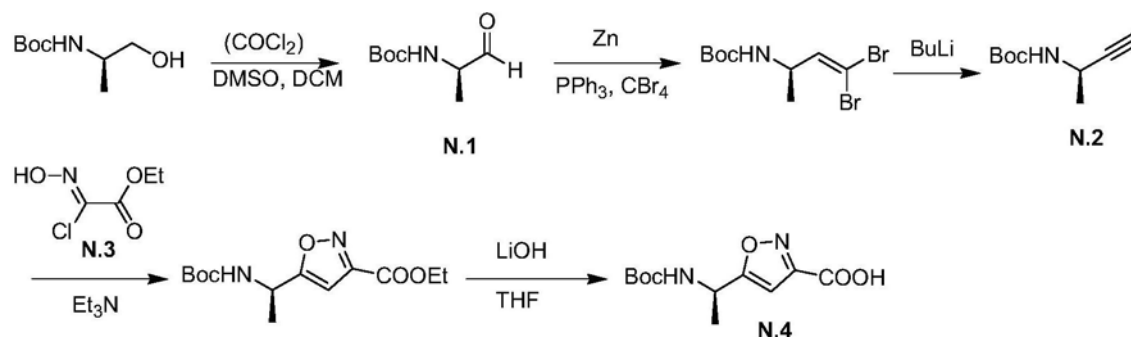


[0643] 化合物Mb的合成。根据在方案L-2中描述的方法,将化合物M.7偶联到4-甲基-3-三氟甲基-苯胺并且脱保护。LCMS: m/z 314[M+1]⁺。

[0644] (5) 异噁唑位置异构体合成

[0645] 方案N-1

[0646]



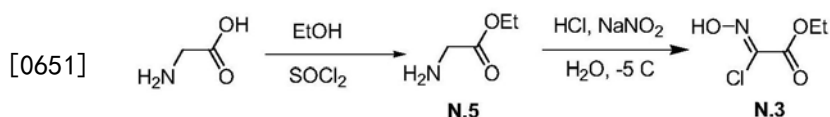
[0647] 化合物N.1的合成。向草酰氯(90mL, 1.03mol)的CH₂Cl₂冷却(-78℃)溶液逐滴加入DMSO(100mL, 1.41mol)的CH₂Cl₂溶液。将混合物在-78℃下搅拌1hr,加入(R)-1-羟基丙-2-基氨基甲酸叔丁酯(90g, 0.51mol)的CH₂Cl₂溶液。在搅拌3hr后,加入500mL三乙胺,将反应混合物于-78℃下再搅拌3hr。用1% HCl猝灭反应并且将反应混合物加温至室温。分离有机层以及用CH₂Cl₂萃取水层。有机层用水洗涤,经MgSO₄干燥,以及蒸发,得到粗制N.1, (R)-1-氧代丙-2-基氨基甲酸叔丁酯(76.0g, 85.4%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 9.56 (s, 1H), 4.23 (br s, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.32 (s, 3H)。

[0648] 化合物N.2的合成。将锌(135g, 2.08mol)、PPh₃(545g, 2.08mol)和CBr₄(682g, 4.08mol)的CH₂Cl₂(2L)溶液于0℃下搅拌1.5hr。将(R)-1-氧代丙-2-基氨基甲酸叔丁酯(114g, 0.66mol)的DCM溶液一次全部加入,以及在0℃下再搅拌反应混合物3hr。将混合物快速通过硅胶,蒸发溶剂得到粗(R)-4,4-二溴丁-3-烯-2-基氨基甲酸叔丁酯。在氮气下向粗化合物(R)-4,4-二溴丁-3-烯-2-基氨基甲酸叔丁酯的THF(2L)冷却(-78℃)溶液逐滴加入2.5M BuLi(0.75L, 1.88mol)。用水猝灭反应并且分离有机层。水层用乙酸乙酯萃取。有机层合并,用水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤以及浓缩,得到粗化合物N.2, (R)-丁-3-炔-2-基氨基甲酸叔丁酯,其不需进一步纯化即可使用。¹H NMR (CDCl₃) δ = 4.47 (br s, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.27 (s, 3H)。

[0649] 化合物N.4的合成。在90℃下向(R)-1-氧代丙-2-基氨基甲酸叔丁酯(262.5g, 1.56mol)和(Z)-2-氯-2-(羟基亚氨基)乙酸乙酯(78.2g, 0.52mol)的DMF(1L)搅拌溶液逐滴

加入Et₃N (216mL, 1.56mol)。搅拌混合物5hr,然后在真空中浓缩。将残渣再溶于乙酸乙酯中。乙酸乙酯溶液用水洗涤,经Na₂SO₄干燥,以及蒸发,得到粗化合物(R)-5-(1-(叔-丁氧基羰基氨基)乙基)异噁唑-3-羧酸乙酯。在室温下向(R)-5-(1-(叔-丁氧基羰基氨基)乙基)异噁唑-3-羧酸乙酯的THF (2L) 溶液加入2.5N LiOH水溶液(1L)。将混合物搅拌1hr,然后减压蒸发除去THF。将残渣分配在水(1L)和乙酸乙酯(0.5L)之间。分离有机层,水层用乙酸乙酯萃取两次。用10% HCl将水层调整为pH 2并用乙酸乙酯(2x1L)萃取。合并所有有机层,用水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤以及减压浓缩。残渣在真空下干燥,得到粗化合物N.4, (R)-5-(1-(叔-丁氧基羰基氨基)乙基)异噁唑-3-羧酸(55.2g, 44.8%),其不需进一步纯化即可使用。¹H NMR (CDCl₃) δ=6.57 (s, 1H), 4.12 (q, 1H), 1.56 (d, 3H), 1.37 (s, 9H)。

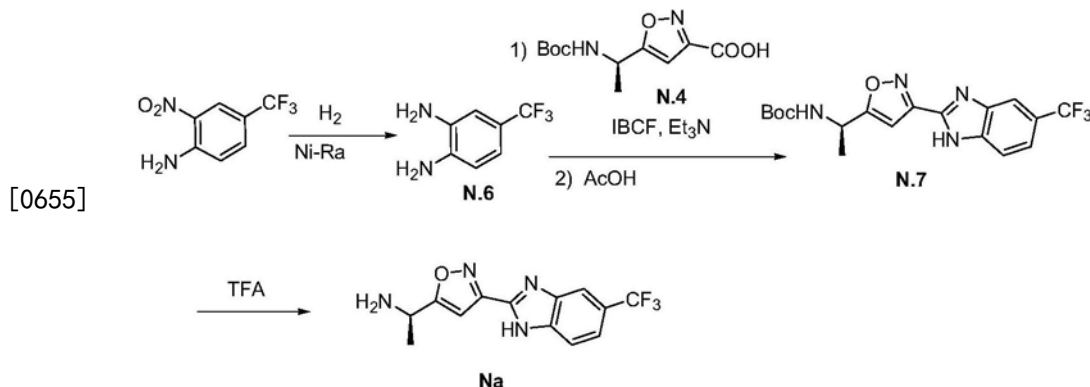
[0650] 方案N-2



[0652] 化合物N.5的合成。在-5℃下向甘氨酸(300g, 4mol)的乙醇(1500mL)悬浮液逐滴加入SOCl₂。在加完后,将混合物加热来回流并且搅拌3hr。冷却反应混合物至0℃,加入甲基叔丁醚(500mL)。过滤所得到的悬浮液,滤饼用甲基叔丁醚洗涤,在真空下干燥,得到白色固体的纯化化合物N.5, 2-氨基乙酸乙酯(482g, 86.7%)。¹H NMR (D₂O) δ4.21 (q, 2H), 3.84 (s, 2H), 1.21 (t, 3H)。

[0653] 化合物N.3的合成。于-5℃下向化合物2-氨基乙酸乙酯(30.0g, 0.24mol)的水(50mL)和36% HCl (36mL) 溶液逐滴加入NaNO₂的水(100mL)溶液。反应混合物用乙酸乙酯萃取。有机层经MgSO₄干燥,过滤以及浓缩,得到化合物N.3, (Z)-2-氯-2-(羟基亚胺基)乙酸乙酯(17.4g, 42.1%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ13.41 (s, 1H), 4.25 (q, 2H), 1.24 (t, 3H)。

[0654] 方案N-3



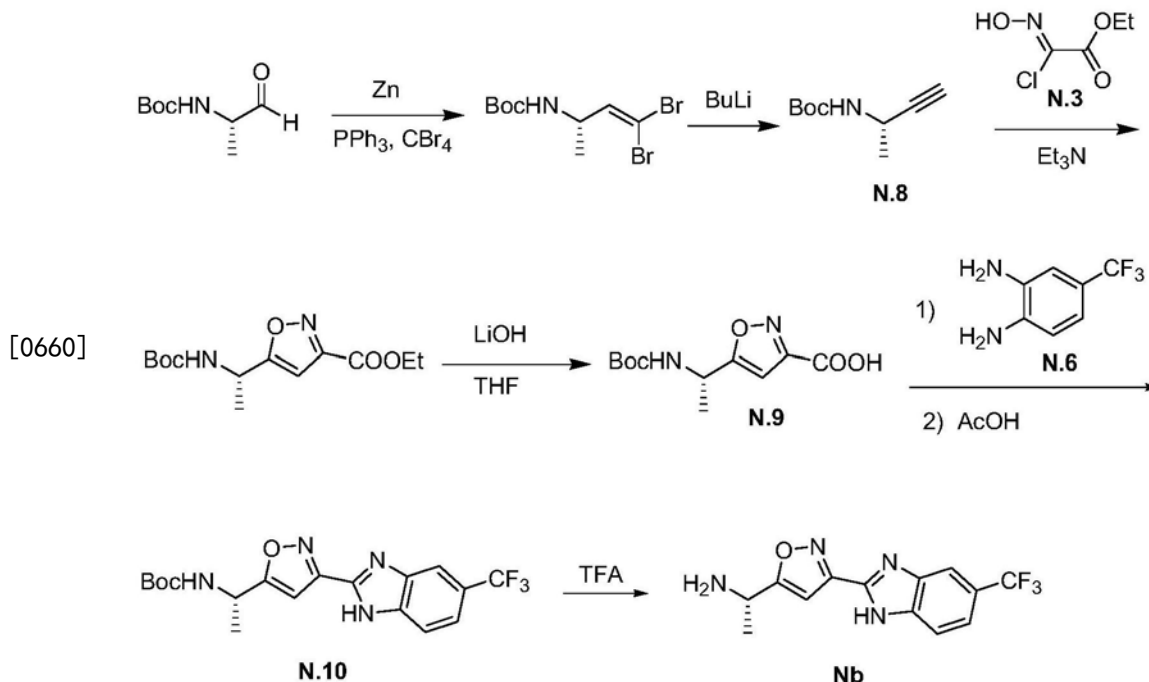
[0656] 化合物N.6的合成。在氢气(50psi)下于室温下将2-硝基-4-三氟甲基-苯胺(240g, 1.16mol)和雷尼镍(10g)在甲醇(2400mL)中的混合物搅拌过夜。反应混合物过滤以及浓缩,得到化合物N.6(197.7g, 96.4%)。¹H NMR (CDCl₃) δ6.98 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.71 (d, 2H)。

[0657] 化合物N.7的合成。在-20℃下向(R)-5-(1-(叔-丁氧基羰基氨基)乙基)异噁唑-3-羧酸(55g, 0.215mol)和Et₃N (36mL, 0.26mol)的THF (2L) 溶液逐滴加入氯甲酸异丁酯(33mL, 0.26mol)。搅拌反应混合物1hr,加入4-(三氟甲基)苯-1,2-二胺(45.4g, 0.26mol)的THF溶液。于-20℃下搅拌2hr后,将混合物加温至室温并且再搅拌2hr。加入水来猝灭反应并减压

蒸发反应混合物,以除去THF。水层用乙酸乙酯(2x)萃取。合并的有机层用水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩。将残渣再溶于乙酸(250mL)中,于90℃下搅拌2hr。将溶液在真空下浓缩以及用乙酸乙酯和水进行分配。将机层分离,用水、Na₂CO₃溶液和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤以及浓缩。粗产物通过柱色谱纯化,得到化合物N.7, (R)-叔丁基1-(3-(6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)异噁唑-5-基)乙基氨基甲酸酯(75.7g, 88.8%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.8 (m, 4H), 6.9 (s, 1H), 4.91 (m, 1H), 1.46 (d, 3H), 1.39 (s, 9H)。

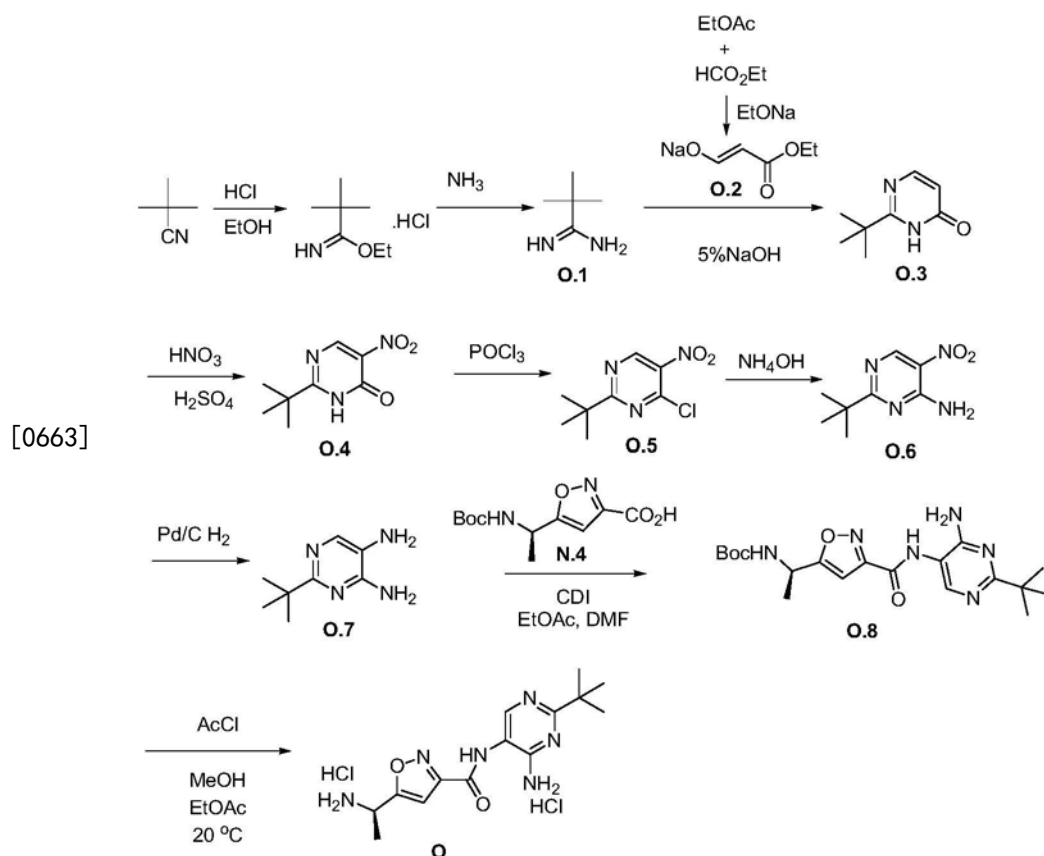
[0658] 化合物Na的合成。在室温下将(R)-叔丁基1-(3-(6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)异噁唑-5-基)乙基氨基甲酸酯(86.5g, 0.22mol)在TFA(300mL)中的混合物搅拌2hr。将反应混合物在真空中浓缩并且再溶于乙酸乙酯中。用K₂CO₃和水洗涤乙酸乙酯溶液,经Na₂SO₄干燥,以及浓缩。粗产物通过柱色谱纯化,得到化合物Na, (R)-1-(3-(6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)异噁唑-5-基)乙胺(30.2g, 46.7%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.98 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.16 (q, 1H), 1.36 (d, 3H)。

[0659] 方案N-4



[0661] 化合物Nb的合成。从(1S)-(1-甲基-2-氧代-乙基)-氨基甲酸叔-丁基酯开始,以在方案N-1~N-3中化合物Na所述的相同的方式,合成该化合物。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.98 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.16 (q, 1H), 1.36 (d, 3H)。

[0662] 方案0



[0664] 化合物0.1的合成。将三甲基乙腈(13g, 157mmol)溶于无水乙醇(50mL)中并且在盐-冰浴中冷却。将HCl气体成泡吹过该溶液1hr,用以使所述溶液饱和。将反应加温至室温。3hr后,在真空中除去溶剂,得到白色固体的三甲基亚胺乙酯(16g, 62%)。将粗三甲基亚胺乙酯(16g, 97mmol)置于无水乙醇(20mL)中并且加入用氨饱和的无水乙醇(30mL)。在室温下搅拌反应混合物3hr,然后滤除氯化铵并且用乙醇洗涤所述盐。滤出液在真空中浓缩,将得到的固体在真空中干燥,得到化合物0.1,三甲基咪酰胺(pivalimidamide)(10g, 76%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 200MHz): δ 8.6 (br s, 1H), 1.2 (s, 9H); LCMS m/z 101 [M+1]⁺。

[0665] 化合物0.2的合成。将金属钠(15g, 0.65moles)加入无水甲苯中并且将混合物加热至120℃。通过加料漏斗逐滴加入乙醇(38mL, 0.847g),在加入后,将混合物回流3hr。冷却反应至室温,加入无水醚(400mL)。向所得到的悬浮液逐滴加入甲酸乙酯(45mL, 75mmol)和乙酸乙酯(54.7mL, 88mmol)的混合物。在室温下将反应搅拌3天。蒸发溶剂,得到固体0.2, (E)-3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-酸酯(60g, 67%),其不需进一步纯化即可使用。

[0666] 化合物0.3的合成。将0.1(25g, 182mmol), 0.2(50g, 363mmol)和5%氢氧化钠水溶液(320mL)的混合物在室温下搅拌过夜。用浓盐酸使反应混合物pH为~5.0以及产物用DCM(3x)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄)以及在真空中浓缩。所得到的粗残渣通过柱色谱纯化,得到黄色固体的化合物0.3, 2-叔-丁基嘧啶-4(3H)-酮(15g, 54%)。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz) δ: 12.2 (brs, D₂O可交换, 1H), 8.0 (d, J=6.9Hz, 1H), 6.3 (d, J=6.9Hz, 1H), 1.4 (s, 9H); LCMS: m/z 153 [M+1]⁺。

[0667] 化合物0.4的合成。将化合物0.3(10g, 66mmol)置于浓硫酸(64mL)中,并且加热至110℃。在110℃下向反应混合物均分为四次逐滴加入浓硝酸(64mL)。在70%转化后,将反应混合物倾倒入冰水中并进行萃取(DCM)。将有机层干燥(Na₂SO₄)以及在真空中浓缩,得到白

色固体的化合物0.4, 2-叔-丁基-5-硝基嘧啶-4(3H)-酮 (5.0g, 39%)。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz) δ: 12.0 (br s, 1H), 9.0 (s, 1H), 1.4 (s, 9H); LCMS m/z 198 [M+1]⁺。

[0668] 化合物0.5的合成。将化合物0.4 (12g, 60.9mmol) 的磷酰氯 (96mL) 溶液在回流下搅拌5hr。冷却反应混合物至室温并且在真空中浓缩过量的磷酰氯。将残渣加入至冰-水中并且萃取入DCM中。将有机层干燥 (Na₂SO₄) 并且在真空中除去, 得到棕色液体的化合物0.5, 2-叔-丁基-4-氯-5-硝基嘧啶 (12g, 92%), 其不需进一步纯化即可使用。

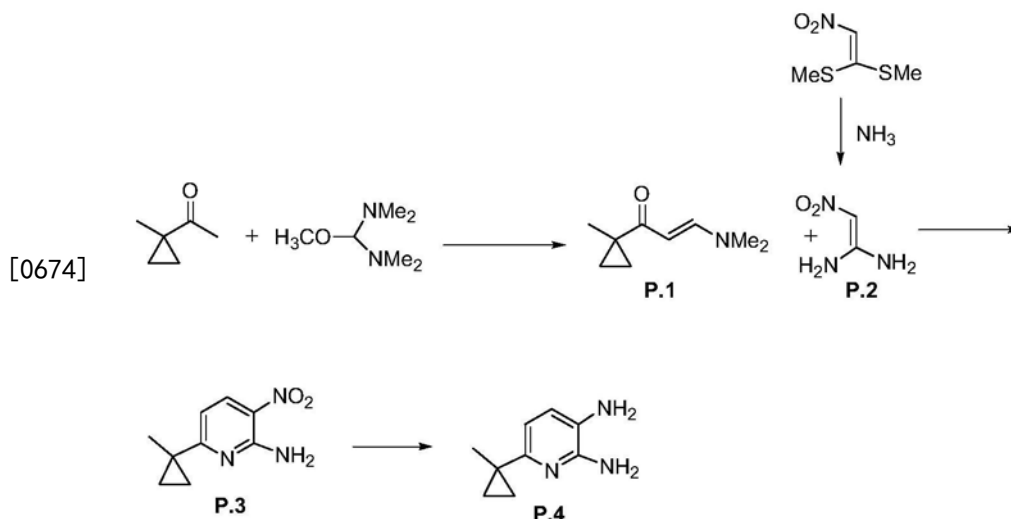
[0669] 化合物0.6的合成。在0-5℃下向化合物0.5 (12g, 55.7mmol) 的甲醇 (96mL) 搅拌溶液加入氢氧化铵溶液 (156mL)。将反应加温至室温并且搅拌过夜。在真空中浓缩混合物, 将残渣溶于水并且用DCM萃取。将有机层干燥 (Na₂SO₄) 以及在真空中浓缩, 得到淡绿色固体的化合物0.6, 2-叔-丁基-5-硝基嘧啶-4-胺 (8.4g, 77%)。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 9.2 (s, 1H), 7.8 (br s, 1H), 6.0 (br s, 1H), 1.38 (s, 9H); LCMS: m/z 197.0 [M+1]⁺。

[0670] 化合物0.7的合成。向化合物0.6 (8.0g, 40mmol) 的甲醇 (200mL) 搅拌溶液加入10% 钨碳 (1.0g)。于RT下在氢常压下将反应搅拌6hr。通过C盐过滤混合物并且在真空中浓缩溶液, 得到灰白色固体的化合物0.7, 2-叔-丁基嘧啶-4, 5-二胺 (6.7g, 98.96%)。¹H NMR: (CDCl₃, 200MHz) δ 7.8 (s, 1H), 4.7 (br s, 2H), 3.0 (br s, 2H), 1.35 (s, 9H); ¹³C NMR: (CDCl₃, 60MHz) δ 167.9, 155.9, 138.4, 125.2, 38.9, 30.2; LCMS: m/z 167.1 [M+1]⁺。

[0671] 化合物0.8的合成。在室温下向装有温度计、磁搅拌器和氮入口的三颈圆底烧瓶加入乙酸乙酯 (50.0mL) 和CDI (9.7g, 59.9mmol)。在1hr内于RT下向得到的浆液加入化合物N.4, 5-(1-(叔-丁氧基羰基氨基) 乙基) 异噁唑-3-羧酸 (15.7g, 60mmol) 的乙酸乙酯 (80.0mL) 溶液。再用10min将澄清的溶液加热至40℃。冷却反应至RT并且在30min内向其加入化合物0.7 (10.0g, 59.9mmol) 的DMF (20mL) 溶液。将反应混合物在室温下再搅拌5hr, 然后加入乙酸乙酯 (150mL)。用水 (3x110mL) 洗涤混合物并且减压浓缩有机层, 得到玻璃状固体的化合物0.8, (R)-1-(3-(4-氨基-2-叔-丁基嘧啶-5-基氨基甲酰) 异噁唑-5-基) 乙基氨基甲酸叔丁酯 (25.7g, 91.2%)。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz) δ: 8.3 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.1-5.2 (m, 1H), 1.6 (d, 3H), 1.4 (s, 9H), 1.3 (s, 9H); LCMS: m/z 405.2 [M+1]⁺。

[0672] 化合物0.9的合成。在室温下向装有温度计、磁搅拌器和氮入口的三颈圆底烧瓶加入化合物0.8 (17.6g, 37.4mmol) 和甲醇 (60.0mL)。然后向所得到的澄清溶液加入乙酰氯 (16.5mL, 232mmol), 同时维持反应温度在40℃以下。将溶液在室温下再搅拌1至2hr, 然后加入乙酸乙酯 (95mL)。产物开始从反应混合物中结晶以及在1hr内再加入乙酸乙酯 (265mL)。将所得到的浆液再搅拌1hr并且过滤。湿饼用乙酸乙酯 (3x50mL) 洗涤以及在真空中干燥, 得到白色固体的化合物0.9 (13.11g, 92%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.64 (s, 1H), 9.19 (br s, 3H), 8.83 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.83 (br s, 1H), 1.64 (d, J=7Hz, 3H), 1.41 (s, 9H); LCMS: m/z 305.3 [M+1]⁺。

[0673] 方案P-1



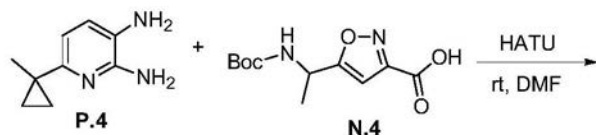
[0675] 化合物P.1的合成。将1-(1-甲基环丙基)乙酮(8g, 81.5mmol)和甲氧基双(N,N-二甲基)甲烷(14g, 16.2ml, 106.0mmol)在110℃下加热18hr。通过在真空中浓缩来除去过量的甲氧基双(N,N-二甲基)甲烷,得到黄色结晶的化合物P.1(11.1g, 88.2%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 200MHz) δ : 7.60 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 5.20 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 1.4 (s, 3H), 1.1–1.2 (m, 2H), 0.7–0.8 (m, 2H); LCMS: m/z 154.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0676] 化合物P.2的合成。在350mL密封的烧瓶中,将(2-硝基乙烯-1,1-二基)双(甲基硫烷)(15g, 90mmol)溶于7M氨的甲醇(150mL)溶液并且在50℃下搅拌过夜。18hr后,在真空中除去溶剂,得到的固体用DCM洗涤,得到橙色固体的P.2(7.2g, 76.9%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 200MHz) δ : 6.6 (s, 1H)。

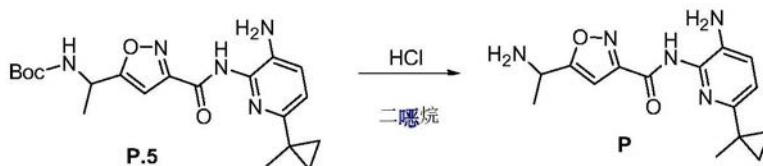
[0677] 化合物P.3的合成。将化合物P.1(8.0g, 52.3mmol)和化合物P.2(5.38g, 52.3mmol)溶于AcOH:EtOH(1:4)中。将反应混合物在100℃下加热16hr,然后冷却至室温并在真空中浓缩。将所得到的残渣溶于1M NaOH中并用乙酸乙酯(3x)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥和在真空中浓缩。粗产物通过柱色谱纯化(50–100%DCM/己烷),得到化合物P.3(4.8g, 47.6%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 200MHz) δ : 8.25 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.6–6.7 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 1.5 (s, 3H), 1.2–1.3 (m, 1H), 0.8–0.9 (m, 1H); LCMS: m/z 194.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0678] 化合物P.4的合成。将化合物P.3(5.0g, 25.9mmol)溶于甲醇(200mL)中并且加入钯/C(1.0g)。在氢常压下将反应混合物搅拌4hr并且通过Celite[®]过滤。滤液在真空中浓缩得到残渣,所述残渣通过柱色谱纯化(2%甲醇/DCM),得到化合物P.4(2g, 47.4%)。 ^1H NMR: (CDCl_3 , 200MHz) δ : 6.85 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.7–6.8 (brs, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.1–4.3 (br s, 2H, NH), 3.1–3.3 (brs, 2H, NH), 1.4 (s, 3H), 1.0–1.1 (m, 2H), 0.6–0.8 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 60MHz) δ : 154.03, 148.50, 125.75, 123.08, 111.17, 23.24, 19.65, 15.80; LCMS: m/z 164.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0679] 方案P-2



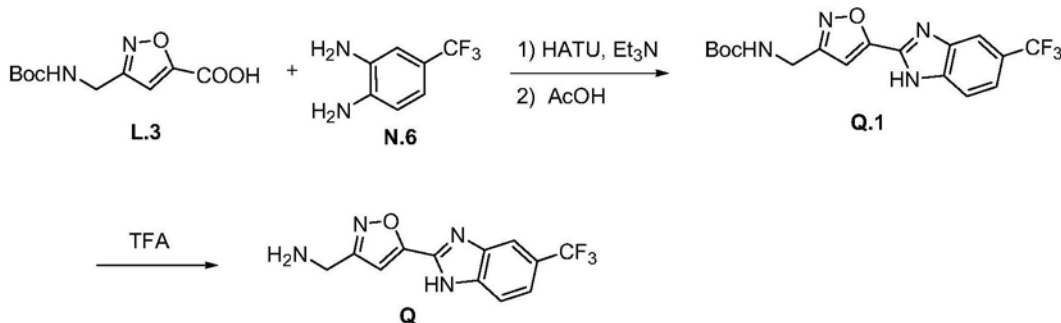
[0680]



[0681] 化合物P.5的合成。将化合物N.4 (1g, 0.004mol) 溶于DMF (30mL) 中。加入化合物P.4 (0.64g, 0.004mol)、HATU (2.4g, 0.006mol) 和二异丙基乙胺 (3.0mL, 0.02mol) 并且将反应混合物在室温下搅拌1hr。在真空中除去溶剂, 将粗反应混合物溶于EtOAc, 用饱和NaHCO₃水溶液 (3x) 和盐水 (1x) 洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空中浓缩。粗产物通过柱色谱纯化 (0-5% MeOH/DCM), 得到化合物P.5 (1.28g, 80%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 200MHz): δ 9.89 (s, 1H, NH), 7.64 (d, J=7.6Hz, 1H, NH), 7.39 (d, J=6.6Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.59 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.64 (br s, 1H), 4.91-4.84 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.49-1.39 (m, 12H), 1.08 (dd, J=3.4Hz, J=2.6Hz, 2H), 0.68 (dd, J=3.4Hz, J=2.6Hz, 2H); LCMS: m/z 402.5 [M+1]⁺。

[0682] 化合物P.6的合成。将化合物P.5 (1.0g, 0.0025mol) 的4N HCl/二噁烷 (5mL) 溶液搅拌3hr以及在真空中浓缩。所得到的残渣 (0.65g, 86%) 不需进一步纯化即可使用。LCMS: m/z 302.5 [M+1]⁺。

[0683] 方案Q

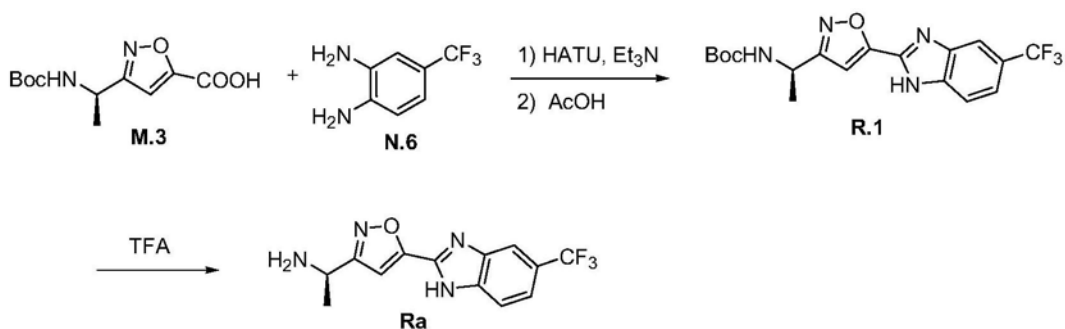


[0684]

[0685] 化合物Q.1的合成。将化合物L.3 (73.8mg, 0.305mmol)、化合物N.6 (59.5mg, 0.338mmol) 和HATU (139.7mg, 0.367mmol) 在室温下溶于DMF (1.5mL) 中。加入三乙胺。将层分离, 水层用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。使用硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/己烷) 纯化粗物质, 以定量收率得到偶联的产物。将该化合物溶于乙酸 (1mL), 将反应在80℃下搅拌1小时。冷却后, 在真空下除去乙酸, 粗产物使用硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/己烷) 纯化, 得到化合物Q.1 (85.4mg, 73%)。LCMS: m/z 383 [M+1]⁺。

[0686] 化合物Q的合成。将化合物Q.1 (85.4mg, 0.223mmol) 于0℃下溶于20% TFA的二氯甲烷 (1mL) 溶液中以及将反应混合物在1小时内逐渐加温至室温。加入苯, 并且减压除去溶剂。将得到的残渣溶于二氯甲烷中, 并且加入饱和碳酸氢钠溶液。将层分离, 水层用二氯甲烷萃取两次, 合并的有机层经无水硫酸钠干燥以及减压浓缩, 得到化合物Q, 其不需进一步纯化即可使用。LCMS: m/z 283 [M+1]⁺。

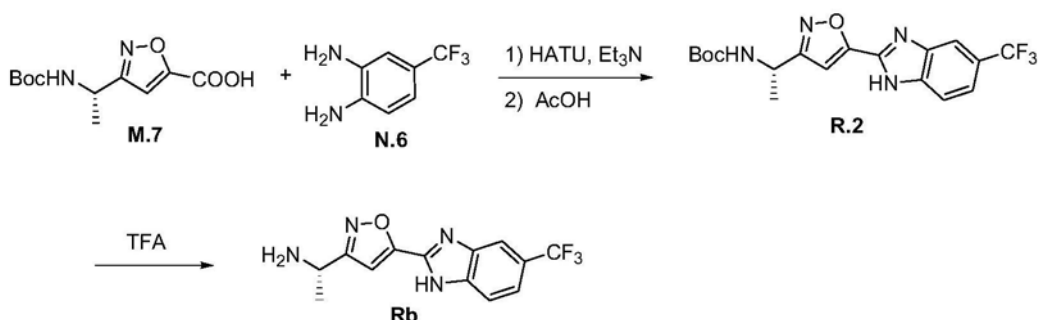
[0687] 方案R-1



[0688]

[0689] 化合物R的合成。使用化合物M.3代替L.3,按照方案Q以与化合物Q相同的方式合成该化合物。LCMS: m/z 297 $[M+1]^+$ 。

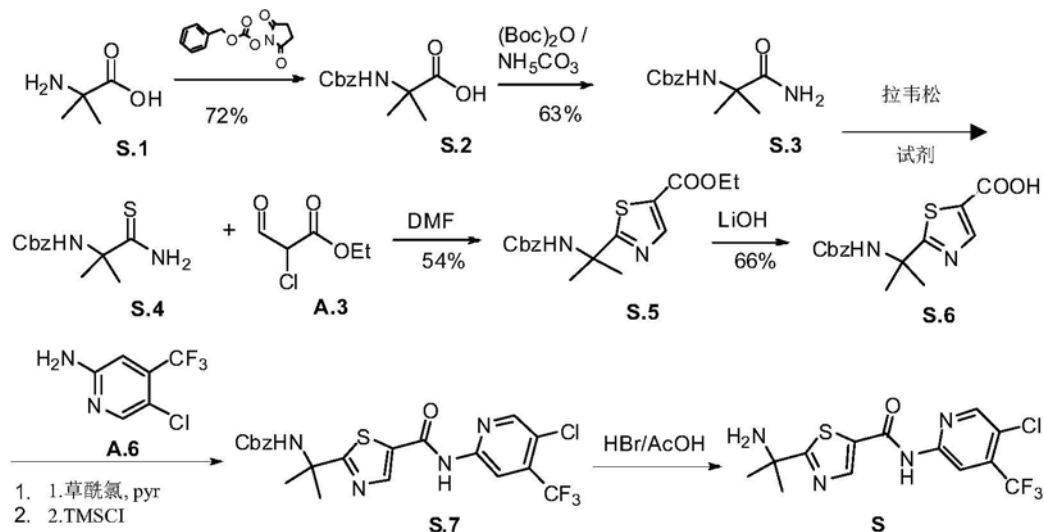
[0690] 方案R-2



[0691]

[0692] 化合物Rb的合成。使用化合物M.7代替L.3,按照方案Q以与化合物Q相同的方式合成该化合物。LCMS: m/z 297 $[M+1]^+$ 。

[0693] 方案S



[0694]

[0695] 化合物S.2的合成。在0℃下向S.1 (10g, 0.0969mol) 的THF (60ml) 和水 (60mL) 的溶液加入碳酸氢钠 (16.27g, 0.193mole), 接着加入N-(苄氧基羰氧基) 琥珀酰亚胺 (60.37g, 0.242mol)。将反应混合物在室温下搅拌12hr。在真空下除去THF, 水相用醚 (2x100mL) 洗涤。将水相冷却至0℃并且用5N HCL (50mL) 使其酸化成pH=2。乙酸乙酯萃取反应混合物 (2x100mL); 合并的有机层经硫酸钠干燥以及减压浓缩。粗物质通过柱色谱纯化 (在二氯甲烷中的1%MeOH), 得到S.2 (16g, 72%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.45–7.32 (m, 5H), 5.40 (bs, 1H), 5.12 (s, 2H), 1.82 (s, 6H); LCMS: m/z 238 $[M+1]^+$ 。

[0696] 化合物S.3的合成。向S.2 (20g, 0.0843mol) 的乙腈 (400mL) 悬浮液加入二-叔-丁基-碳酸氢钠 (24mL, 0.107mol), 碳酸氢铵 (8g, 0.101mol) 和吡啶 (5.2mL)。将反应混合物在室温下搅拌3hr, 然后减压除去乙腈。用水 (50mL) 稀释反应混合物并且通过过滤除去所产生的固体。固体用水洗涤并且干燥, 得到灰白色固体S.3 (12g, 63%)。该物质不需进一步纯化即可用于下一个反应。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 7.41–7.38 (m, 5H), 6.30 (bs, 1H), 5.40 (bs, 2H), 5.15 (s, 2H), 1.78 (s, 6H); LCMS: m/z 236 [M+1]⁺。

[0697] 化合物S.4的合成。将拉韦松试剂 (10.28g, 0.0254mol) 在室温下加入到S.3 (10g, 0.04237mol) 的二噁烷 (58mL) 悬浮液。将反应混合物在60℃下加热30分钟, 冷却至室温并且再搅拌1.5hr。减压浓缩所得到的溶液, 残渣用饱和碳酸氢钠 (50mL) 稀释。将得到的固体过滤, 用水洗涤以及在真空下干燥, 得到灰白色固体S.4 (8.0g, 75%), 其不需进一步纯化即可用于下一步骤中。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 7.90 (bs, 1H) 7.72 (bs, 1H) 7.41–7.7.38 (m, 5H), 5.58 (bs, 1H), 5.12 (s, 2H), 1.72 (s, 6H)。LCMS: m/z 253 [M+1]⁺。

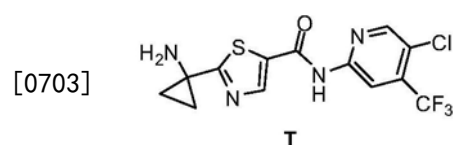
[0698] 化合物S.5的合成。将A.3 (9.5g, 0.0635mol) 的DMF (64mL) 溶液加入到硫代酰胺S.4 (8g, 0.031mol)。将反应混合物在氮气氛下于50℃搅拌过夜。冷却至室温后, 加入醚 (70mL)。将溶液冷却至0℃, 并缓缓加入饱和碳酸氢钠 (30mL)。用醚 (2X 50mL) 萃取反应混合物, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠 (1X 50mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥和在真空下浓缩, 得到棕色油状物。通过柱色谱纯化 (20% 乙酸乙酯/己烷) 得到棕色固体化合物S.5 (6g, 54%)。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.13 (s, 1H) 7.40–7.35 (m, 5H) 5.70 (bs, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.35 (q, J = 7.2Hz, 2H) 1.80 (s, 6H), 1.37 (t, J = 7.2Hz, 3H)。LCMS m/z: 349 [M+1]⁺。

[0699] 化合物S.6的合成。向S.5 (300mg, 0.86mmol) 的THF (4mL) 和水 (4mL) 0℃溶液加入氢氧化锂 (200mg, 0.0258mol) 的水 (1mL) 溶液。反应混合物在室温下搅拌2.5h, 然后减压除去溶剂。水层用醚 (2x15mL) 洗涤, 冷却至0℃并用5N HCl酸化至pH=2。获得的沉淀过滤和干燥, 得到S.6 (180mg, 66%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 13.45 (bs, 1H), 8.20 (bs, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.40–7.38 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 1.60 (s, 6H)。LCMS m/z: 320.9 [M+1]⁺。

[0700] 化合物S.7的合成。在室温下向S.6 (205mg, 0.64mmol) 的二氯甲烷 (4mL) 溶液加入草酰氯 (160 μ L, 0.0019mol), 接着加入DMF (50 μ L) 并且在室温下搅拌1hr。分别在室温下搅拌A.6 (132mg, 0.000672mol)、乙腈 (2mL) 和吡啶 (520 μ L, 0.0065mol) 的溶液, 接着加入三甲基氯硅烷 (100 μ L, 0.0008mol)。减压浓缩酰基氯至黄褐色固体并且将其再溶于乙腈 (2mL)。向酰基氯溶液加入活化的苯胺。3hr后, 反应混合物用乙酸乙酯 (75mL) 稀释并且用稀释的柠檬酸 (50mL), 碳酸氢钠水溶液 (50mL) 和水洗涤。有机层经硫酸钠干燥并且浓缩成残渣, 所述残渣通过纯化, 得到化合物S.7。LCMS m/z: 498.95 [M+1]⁺。

[0701] 化合物S的合成。向S.7 (80mg, 0.16mmol) 的乙酸 (3mL) 溶液加入4M溴化氢的乙酸 (1mL, 0.004mol) 溶液并且在室温下搅拌4hr。将反应混合物浓缩成残渣, 将所述残渣用饱和碳酸氢钠研制。将残渣溶于乙酸乙酯并用饱和碳酸氢钠洗涤。有机层经硫酸钠干燥以及浓缩得到S。LCMS m/z: 364.97 [M+1]⁺。

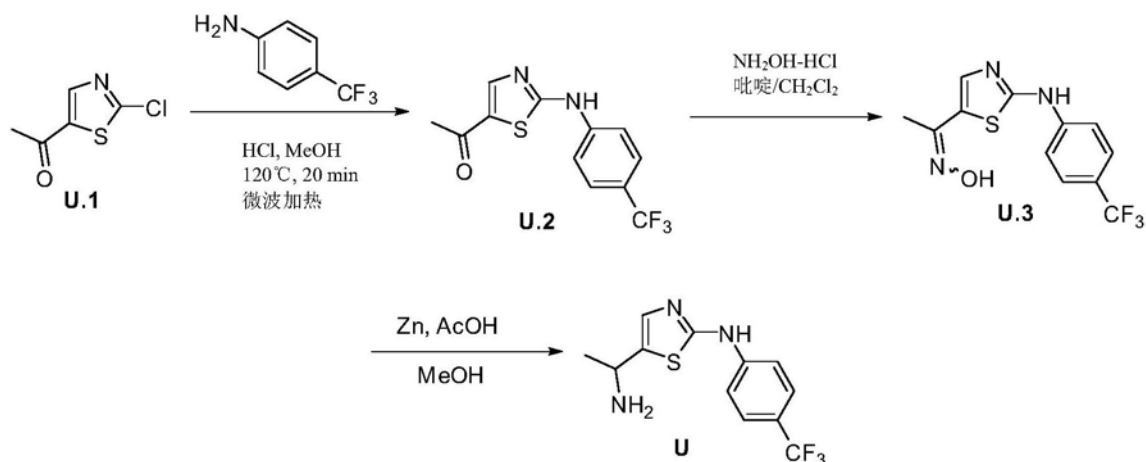
[0702] 方案T



[0704] 化合物T的合成。按照方案S,以1-氨基-环丙烷羧酸替代2-氨基-2-甲基-丙酸(S.1),来完成T的合成。

[0705] 方案U

[0706]



[0707] 化合物U.2的合成。向2mL反应管形瓶装入U.1 (50mg, 0.2mmol), 4-三氟甲基苯胺 (30 μL , 0.24mmol), MeOH (500 μL), 以及4M HCl的1,4-二噁烷 (5 μL , 0.02mmol) 溶液。在微波炉中,将混合物在 120°C 下加热20min。利用制备型反相HPLC来纯化所述粗混合物,得到U.2 (30mg, 50%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 11.2 (br s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.8–7.9 (d, 2H), 7.7–7.8 (d, 2H), 2.4 (s, 3H); m/z 287 $[\text{M}+1]^+$ 。

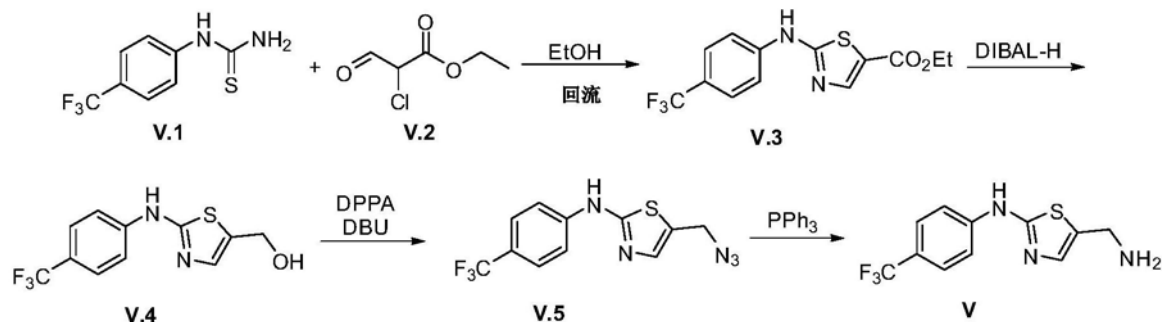
[0708] 化合物U.3的合成。在 0°C 下向U.2 (1.0g, 3.49mmol) 的甲醇 (20mL) 溶液加入吡啶 (1.17mL, 13.98mmol) 和盐酸羟胺 (485mg, 6.99mmol)。室温下搅拌过夜后,除去甲醇,用水稀释残渣。通过过滤收集得到的固体,得到化合物U.3 (800mg, 80%)。 ^1H NMR (顺式,反式异构体的混合物, $\text{DMSO}-d_6$ 200MHz) δ : 11.4和11.1 (1H, -OH), 10.7–10.8 (br s, 1H), 7.8–7.9 (d, 2H), 7.8和7.6 (s, 1H), 7.6–7.7 (d, 2H), 2.1和2.2 (s, 3H); m/z 302 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0709] 化合物U的合成。向U.3 (800mg, 2.65mmol) 在1:1乙醇和乙酸 (30mL) 中的混合物加入Zn粉 (1g, 15.9mmol)。在室温下搅拌过夜后,蒸馏掉溶剂并将残渣置于水中。溶液用 NH_4OH 碱化,萃取入EtOAc以及浓缩。粗化合物使用DCM至2–4% MeOH的DCM溶液洗脱通过柱色谱纯化得到棕色固体U (500mg, 65.61%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 200MHz) δ : 10.4–10.6 (br s, 1H), 7.8–7.9 (d, 2H), 7.6–7.7 (d, 2H), 7.1 (s, 1H), 4.2–4.3 (m, 1H), 1.3–1.4 (d, 3H); m/z 288 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0710] 化合物Ua和Ub的合成。以60mL/min,在100巴下,用30%异丙醇 (0.1% Et_2NH) / CO_2 的洗脱液,在Chiralpak AS-H (2x25cm) 上进行化合物U (440mg) 的制备型手性SFC并且在220nm处检测,作为第一洗脱峰的Ub (ee>99%) 为206mg以及作为第二洗脱峰的Ua (ee>99%) 为186mg。

[0711] 方案V

[0712]



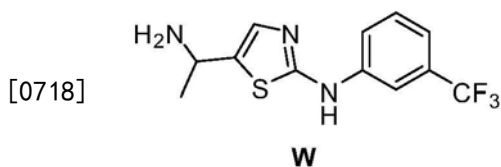
[0713] 化合物V.3的合成。用V.2 (10.26g, 68.18mmol, Plouvier, B.; Bailly, C.; Houssin, R.; Henichart, J.P. *Heterocycles* 1991, 32, 693-701) 处理V.1 (10g, 45.45mmol) 的乙醇 (100mL) 室温溶液, 以及将反应混合物在回流下加热16hr。蒸馏掉乙醇溶剂, 残渣溶于EtOAc中。有机层用碳酸氢钠溶液、水和盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤以及在真空下浓缩。通过快速柱色谱 (SiO₂, 100% 己烷至12% EtOAc-己烷) 纯化得到黄色固体V.3 (10g, 69.63%)。¹HNMR (CDCl₃, 200MHz) δ 9.3-9.4 (br s, 1H, D₂O可交换), 8.0 (s, 1H), 7.6-7.7 (d, 2H), 7.3-7.4 (d, 2H), 4.2-4.4 (q, 2H), 1.3-1.4 (t, 3H); m/z: 317 [M+1]⁺。

[0714] 化合物V.4的合成。将V.3 (4g, 12.65mmol) 的无水DCM (60mL) 溶液在N₂气氛下冷却至-78℃, 并用DIBAL-H (38mL, 1M 甲苯溶液, 38mmol) 进行处理。将反应在-78℃下搅拌2hr, 然后通过加入饱和NH₄Cl溶液来猝灭反应, 并且将其缓缓加温至室温。通过C盐过滤反应混合物, 滤饼用DCM洗涤。将有机层分离并经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 以及在真空下浓缩。通过快速柱色谱 (SiO₂, 100% 己烷至25% 乙酸乙酯-己烷) 纯化得到白色固体V.4 (1.8g, 52%)。¹HNMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ: 10.5 (s, 1H, D₂O可交换), 7.7-7.8 (d, 2H), 7.5-7.6 (d, 2H), 7.1 (s, 1H), 5.3 (t, 1H, D₂O可交换), 4.5 (s, 2H); m/z: 274.9 [M+1]⁺。

[0715] 化合物V.5的合成。将V.4 (1.8g, 6.57mmol) 的甲苯 (30mL) 和THF (10mL) 溶液于0℃下冷却在冰浴中, 并且用二苯基磷酸叠氮化物 (2.835g, 13.139mmol) 和DBU (2g, 13.139mmol) 进行处理。将反应混合物在室温下搅拌过夜。在真空下浓缩混合物, 以及残渣通过快速柱色谱纯化得到黄色固体V.5 (1g, 51%)。¹HNMR (1H, CDCl₃, 200MHz) δ: 7.6-7.7 (d, 2H), 7.5-7.6 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 4.4 (s, 2H); m/z: 300 [M+1]⁺。

[0716] 化合物V的合成。将SBN-69-5 (500mg, 1.672mmol) 的THF (20mL) 和水 (1mL) 溶液用三苯基膦 (657mg, 2.508mmol) 处理。混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂, 以及残渣通过柱色谱纯化 (SiO₂, 100% DCM至2.5% MeOH/DCM), 得到棕色固体产物 (300mg, 65.78%)。¹HNMR: (1H, DMSO-D₆, 200MHz) δ: 10.4-10.6 (br s, 1H), 7.7-7.9 (d, 2H), 7.6-7.7 (d, 2H), 7.1 (s, 1H), 3.9 (s, 2H); m/z: 274 [M+1]⁺。

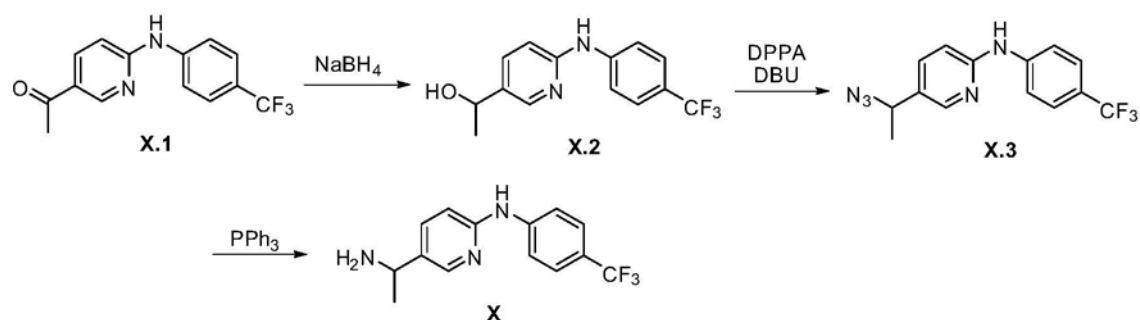
[0717] 方案W



[0719] 化合物W的合成。按照方案U, 以3-三氟甲基苯胺代替4-三氟甲基苯胺, 来完成W的合成。

[0720] 方案X

[0721]



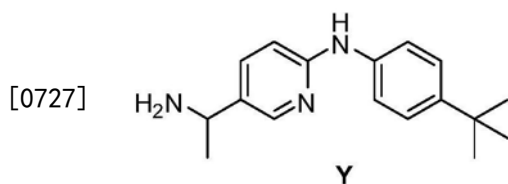
[0722] 化合物X.1的合成。按照方案U,以1-(6-氯-3-吡啶基)-1-乙酮替代1-(2-氯噻唑-5-基)乙酮(U.1)来完成X.1的合成。

[0723] 化合物X.2的合成。将X.1 (804mg, 2.87mmol) 的30mL乙醇悬浮液用硼氢化钠(0.217g, 5.74mmol)处理,并且将反应混合物在室温下搅拌16hr。浓缩混合物至干燥,将残渣溶于EtOAc和H₂O中。将有机层分离,经MgSO₄干燥,过滤和浓缩,吸附在10g SiO₂上。通过快速柱色谱(40g SiO₂, 10%EtOAc/己烷5min,然后在15min内梯度为60%EtOAc/己烷)纯化得到738mg (91%)澄清油状物X.2,其慢慢凝固成白色固体。LCMS, m/z = 284 [M+1]⁺。

[0724] 化合物X.3的合成。将X.2 (738mg, 2.61mmol) 的无水DCM (10mL) 溶液冷却在冰浴中,逐滴用二苯基磷酸叠氮化物(0.817mL, 3.79mmol)处理,以及搅拌15min。逐滴加入1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯(0.567mL, 3.79mmol)。将反应混合物在冰浴中搅拌1hr,加温至室温并且搅拌16hr。将反应混合物分配在EtOAc和H₂O之间。有机层经MgSO₄干燥,过滤以及浓缩,吸附在5g SiO₂上。通过快速柱色谱(40g SiO₂, 5%EtOAc/己烷,然后梯度为40%EtOAc/己烷)纯化得到黄色粘性油状物X.3 (464mg, 58%)。LCMS = m/z 292 [M+1]⁺。

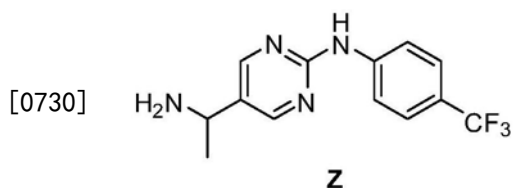
[0725] 化合物X的合成。将X.3 (463mg, 1.51mmol) 的THF (10mL) 和H₂O (3mL) 溶液用三苯基膦(0.593g, 2.26mmol)处理并且在60℃下加热16hr。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释以及用1N HCl (2x10mL) 萃取。通过加入10%NaOH使水层呈碱性并用EtOAc (2x) 萃取。合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤以及浓缩,得到粘性油状物X (316mg, 75%),其一旦停止不动即凝固成白色固体。LCMS = m/z 282 [M+1]⁺。

[0726] 方案Y



[0727] 化合物Y的合成。按照方案X,以4-叔丁基-苯胺替代4-三氟甲基苯胺,来完成Y的合成。

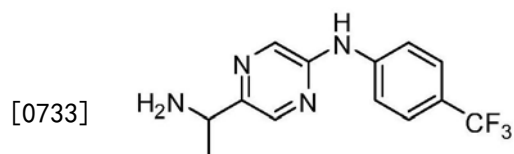
[0729] 方案Z



[0730]

[0731] 化合物 Z 的合成。按照方案 U 和 X, 以 1-(2-氯嘧啶-5-基)乙酮 (Bioorg.Med.Chem.2005,13,3707) 替代 1-(2-氯噻唑-5-基)乙酮 (U.1), 来完成 Z 的合成。

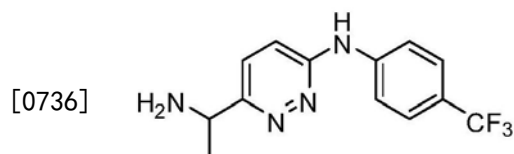
[0732] 方案 AA



AA

[0734] 化合物 AA 的合成。按照方案 U 和 X, 以 1-(2-氯吡嗪-5-基)乙酮 (Bioorg.Med.Chem.2005,13,3707) 替代 1-(2-氯噻唑-5-基)乙酮 (U.1), 来完成 AA 的合成。

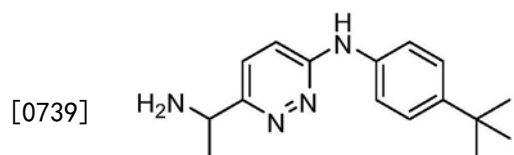
[0735] 方案 BB



BB

[0737] 化合物 BB 的合成。按照方案 U, 以 1-(2-氯哒嗪-5-基)乙酮 (Bioorg.Med.Chem.2005,13,3707) 替代 1-(2-氯噻唑-5-基)乙酮 (U.1), 来完成 BB 的合成。

[0738] 方案 CC

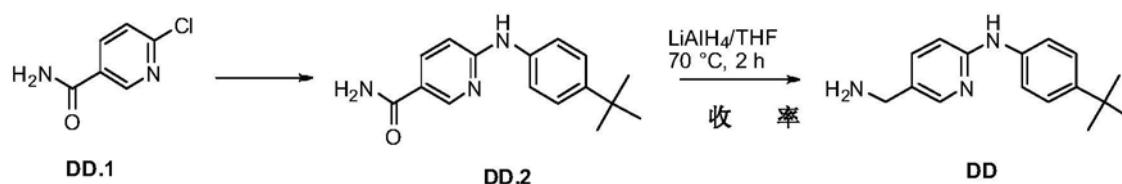


CC

[0740] 化合物 CC 的合成。按照方案 U, 以 1-(2-氯哒嗪-5-基)乙酮 (Bioorg.Med.Chem.2005,13,3707) 替代 1-(2-氯噻唑-5-基)乙酮 (U.1) 以及以 4-叔丁基苯胺替代 4-三氟甲基苯胺, 来完成 CC 的合成。

[0741] 方案 DD

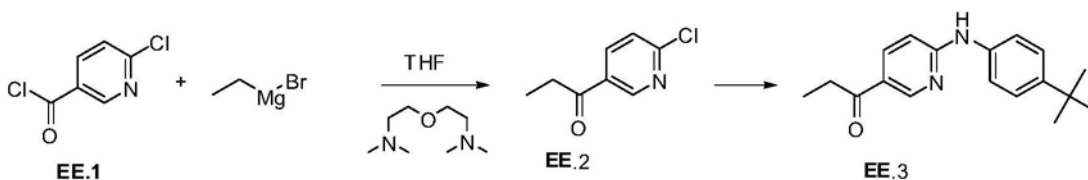
[0742]



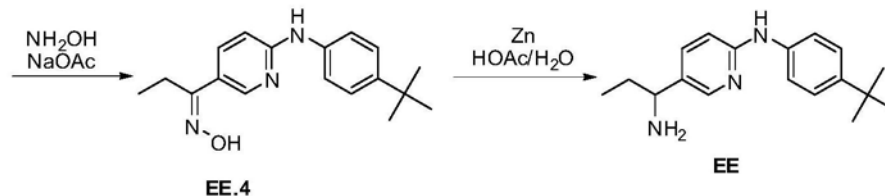
[0743] 化合物 DD.2 的合成。如方案 U 中描述的那样, 合成化合物 DD.2。m/z 270 [M+1]⁺。

[0744] 化合物 DD 的合成。向 DD.2 (200mg, 0.7mmol) 在 THF (5mL) 中的混合物加入四氢化铝锂 (90mg, 2.0mmol) 并且将其在 70℃ 下加热 2hr。冷却至 25℃ 后, 用冰水猝灭混合物, 接着加入 1N NaOH。通过过滤除去得到的固体, 浓缩滤液以及利用制备型反相 HPLC 进一步纯化, 得到 DD (40mg, 20%)。m/z 256 [M+1]⁺。

[0745] 方案 EE



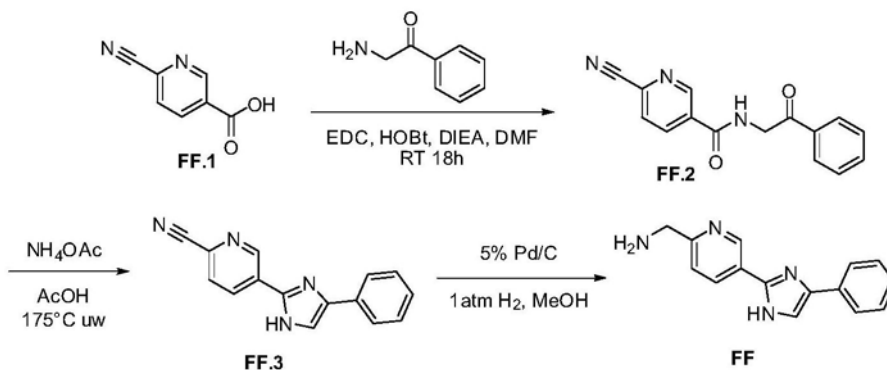
[0746]



[0747] 化合物EE.2的合成。在0℃下向2,2'-氧双[N,N-二甲基-乙胺](0.50mL,2.6mmol)的四氢呋喃(7.0mL)溶液(在火焰干燥的管形瓶中)加入1.0M乙溴化镁的四氢呋喃(2.6mL,2.6mmol)溶液。在0-5℃下搅拌15min后,在10min内于-60℃下将该混合物缓缓加入到EE.1(350mg,2.0mmol)的四氢呋喃(4.0mL)溶液(在火焰干燥的管形瓶中)并且将所得到的混合物在-60℃下进一步搅拌8min。然后用氯化铵水溶液猝灭混合物。水层用EtOAc萃取。有机层浓缩得到白色固体EE.2(250mg,74%)。m/z 170[M+1]⁺。

[0748] 化合物EE的合成。如在方案U中所描述的那样,合成化合EE。m/z 284[M+1]⁺。

[0749] 方案FF



[0750]

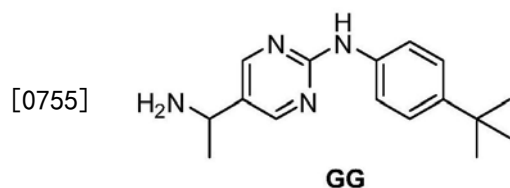
[0751] 化合物FF.2的合成。在50mL圆底烧瓶中,将FF.1(0.949g,0.641mmole),2-氨基-1-苯乙酮(1.10g,0.00641mmole)和1-羟基苯并三唑(0.866g,0.641mmole)溶于DMF(20mL)中。用N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.474g,0.7691mmole)和N,N-二异丙基乙胺(1.12mL,0.641mmole)处理混合物。将黄色反应混合物在室温下搅拌18hr,然后用200mLEtOAc稀释。2x50mL水洗涤有机层。FF.2作为白色固体而沉淀,其通过过滤收集。将滤液用50mL盐水洗涤,经干Na₂SO₄干燥以及浓缩。合并的固体用Et₂O研制,得到1.55g(0.0064mol,91%)FF.2。

[0752] 化合物FF.3的合成。在20mL微波反应管形瓶中,将FF.2(1.5g,0.0565mmole)和乙酸铵(0.262g,0.023mmole)悬浮在乙酸(10.0mL)中。然后在室温下搅拌混合物1hr,然后在微波照射下于175℃加热15min。然后在真空中除去乙酸,将所得到的残渣在200mLEtOAc存在的情况下用100mL饱和NaHCO₃(aq)和固体中和至pH7.2x75mLEtOAc洗涤水层。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤以及浓缩,得到橙色焦油状物。通过快速柱色谱(SiO₂,50%EtOAc/己烷梯度至100%EtOAc),得到250mg(18%)FF.3。

[0753] 化合物FF的合成。在5mL微波反应管形瓶中,将FF.3(0.250g,1.02mmole)和5%Pd/

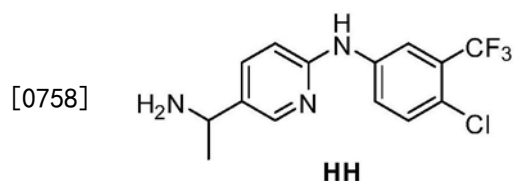
C (0.2g) 置于甲醇 (4mL) 中。将反应于RT下在H₂气球下搅拌24hr。混合物通过C盐过滤以及浓缩,得到250mgFF。

[0754] 方案GG



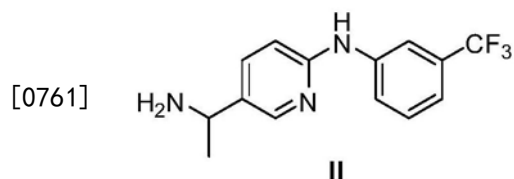
[0756] 化合物GG的合成。按照方案U和方案X,以1-(2-氯嘧啶-5-基)乙酮 (Bioorg.Med.Chem.2005,13,3707) 替代1-(2-氯噻唑-5-基)乙酮 (U.1) 和以4-叔丁基苯胺替代4-三氟甲基苯胺,来完成GG的合成。

[0757] 方案HH



[0759] 化合物HH的合成。按照方案X,以4-氯-3-三氟甲基苯胺替代4-三氟甲基苯胺,来完成HH的合成。LCMS $m/z = 316 [M+1]^+$ 。

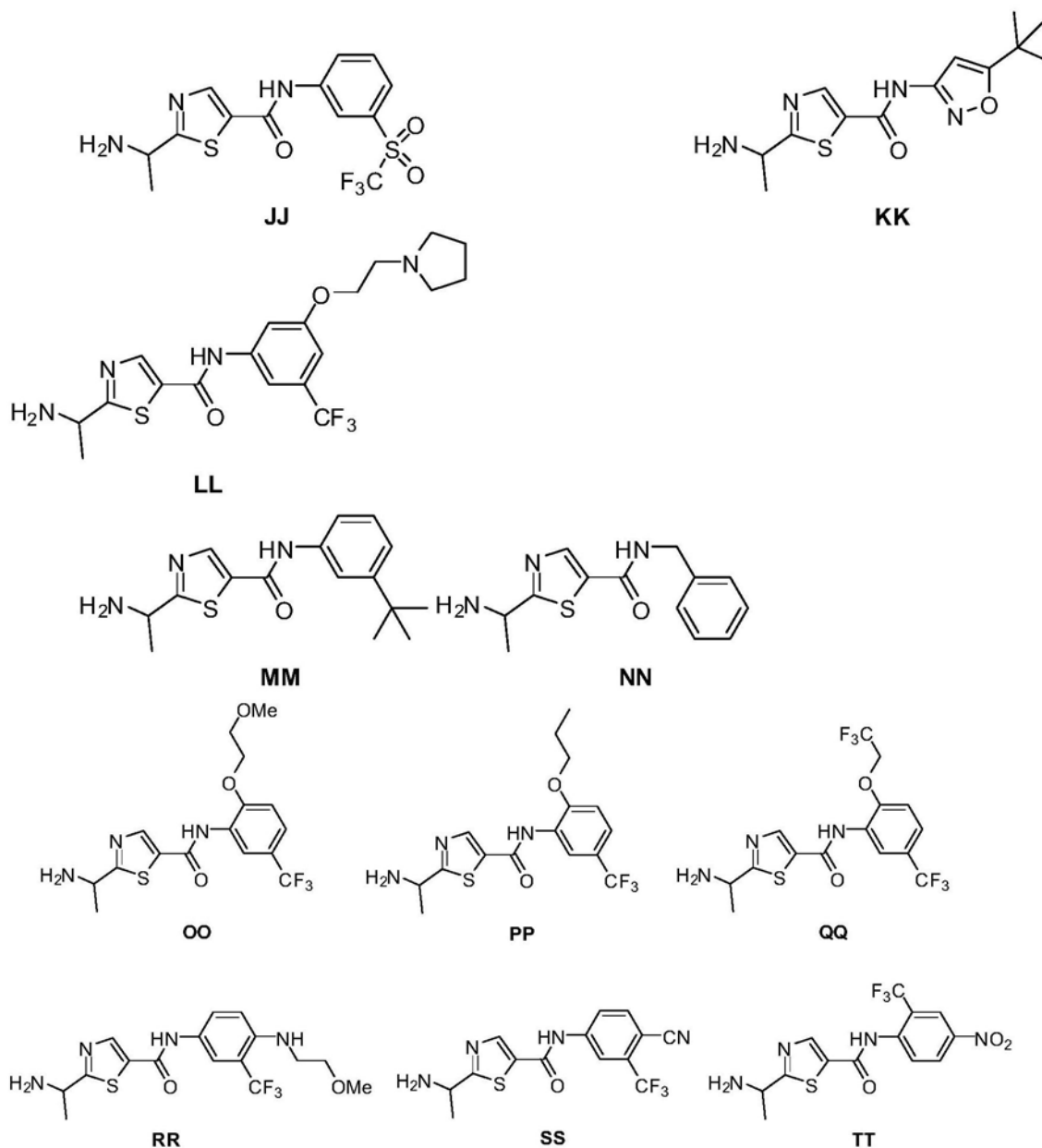
[0760] 方案II



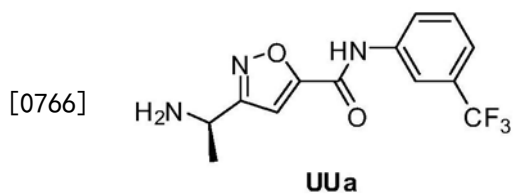
[0762] 化合物II的合成。按照方案X,以3-三氟甲基苯胺替代4-三氟甲基苯胺,来完成II的合成。

[0763] 化合物JJ-TT的合成。按照方案D,使用适当取代的苯胺替代化合物A.6,可以合成化合物JJ-TT。

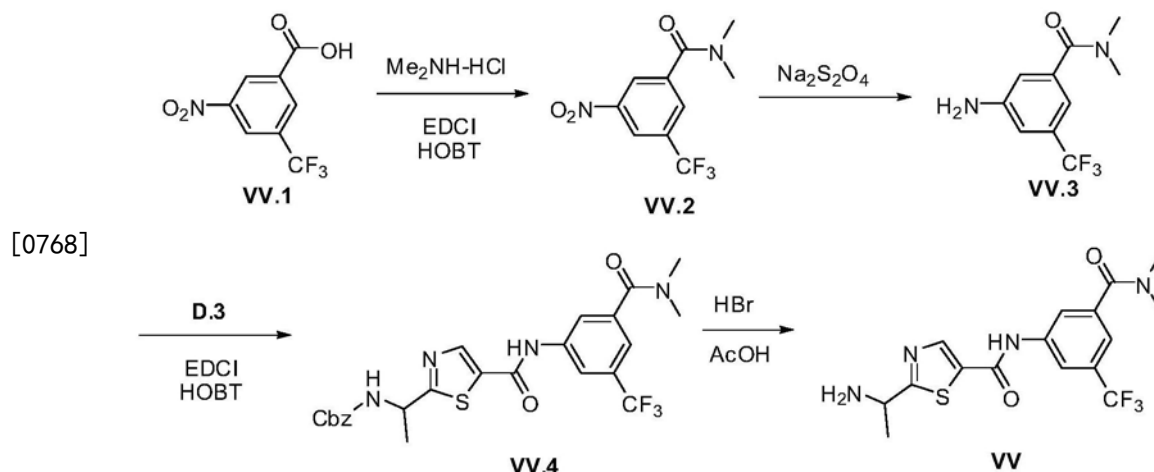
[0764]



[0765] 方案UUa。按照方案M,以3-三氟甲基苯胺替代4-甲基-3-三氟甲基-苯胺,可以合成化合物UUa。



[0767] 方案VV



[0769] VV.2的合成。将VV.1 (2g, 0.0085mol)、二甲基胺盐酸盐 (1g, 0.0127mol)、EDCI (4.0g, 0.0212mol)、HOBT (574mg, 0.0042mol) 和DIPEA (1.4g, 0.0110mol) 的DMF (20ml) 溶液于80℃搅拌16hr。将反应混合物用水 (50ml) 稀释以及用乙酸乙酯 (3x100ml) 萃取。合并的有机层用水 (3x50ml) 洗涤, 经Na2SO4干燥以及减压浓缩。所得到的粗物质通过柱色谱纯化, 得到棕色液体VV.2 (1.4g, 63%) : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 200MHz) : d 8.61 (s, 1H), 8.58 (s, 1H); 8.11 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.13 (s, 3H); m/z : 263 [M+1]⁺。

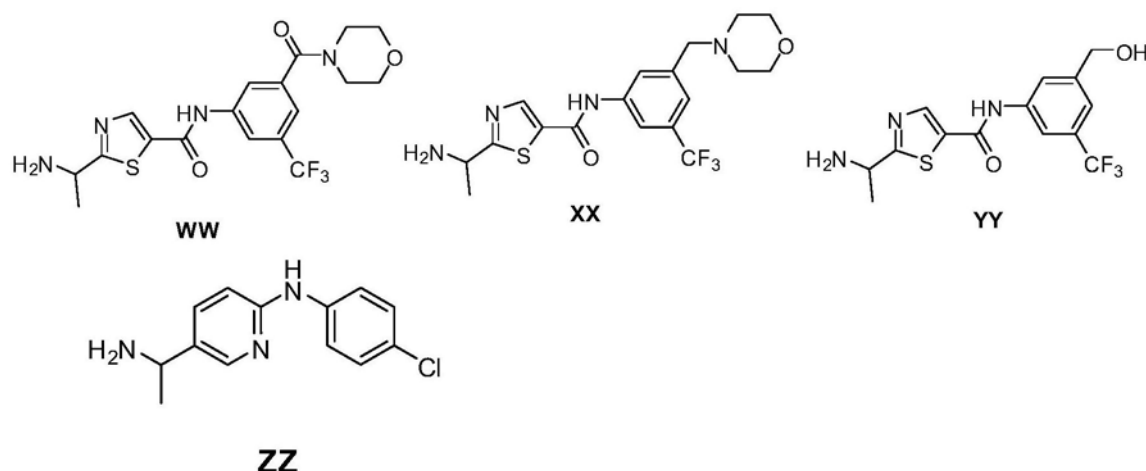
[0770] VV.3的合成。将VV.2 (1.3g, 0.0049mol)、连二亚硫酸钠 (3.4g, 0.0198mol)、碳酸钠 (1g, 0.0099mol) 的MeOH (13ml) 和水 (13ml) 溶液于RT下搅拌2hr。减压除去挥发物并用乙酸乙酯 (3x100ml) 萃取。合并的有机层经Na2SO4干燥和减压浓缩, 得到淡黄色固体VV.3 (600mg, 54.5%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 200MHz) δ 7.0 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.13 (s, 3H); m/z : 233 [M+1]⁺。

[0771] VV.4的合成。如方案D中化合物D.4描述的那样, 合成化合物VV.4。 m/z : 521 [M+1]⁺。

[0772] VV的合成。如方案D中化合物D描述的那样, 合成化合物VV。 $^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD, 200MHz) : δ 8.58 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.40-5.38 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 1.80 (d, J=7.0Hz, 2H); m/z : 387 [M+1]⁺。

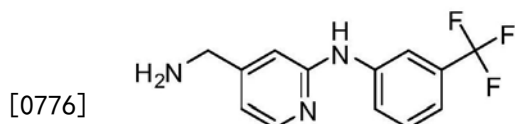
[0773] 化合物WW-YY。应用合适的胺, 下列胺可以如方案VV中示例而合成。

[0774]



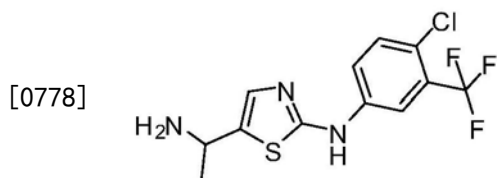
[0775] 化合物ZZ的合成。按照方案X, 以4-氯苯胺替代4-三氟甲基苯胺, 来完成化合物ZZ

的合成。MS m/z 248.1 $[M+1]^+$ 。



AAA

[0777] 化合物AAA的合成。按照方案DD,以2-氯异烟酰胺替代化合物DD.1和以3-三氟甲基苯胺替代4-叔丁基苯胺,来完成化合物AAA的合成。MS m/z 268 $[M+1]^+$ 。

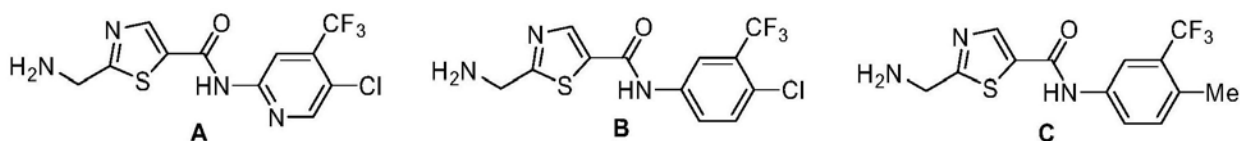


[0779] 化合物BBB的合成。按照方案U,以4-氯-3-(三氟甲基)苯胺替代4-三氟甲基苯胺,来完成化合物BBB的合成。MS m/z 322 $[M+1]^+$ 。

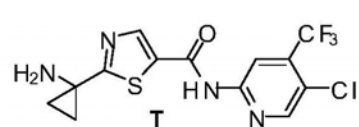
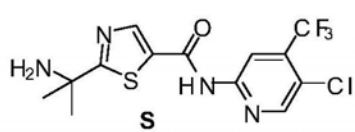
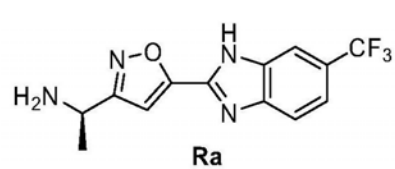
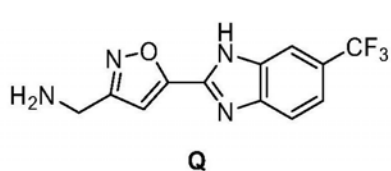
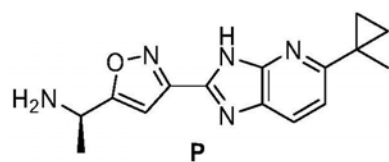
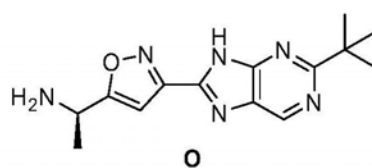
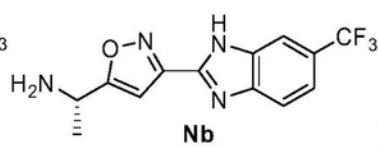
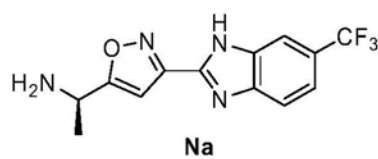
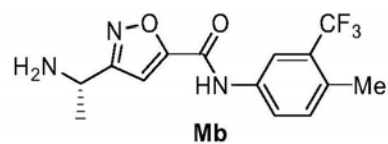
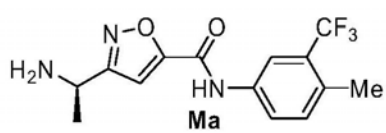
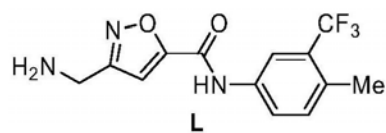
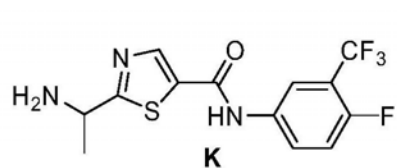
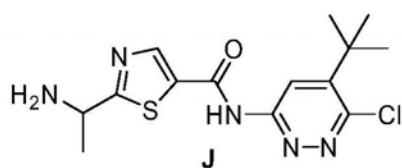
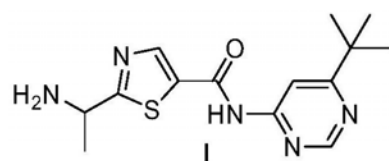
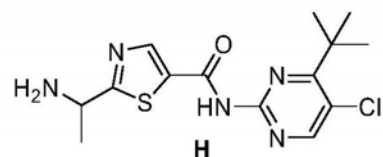
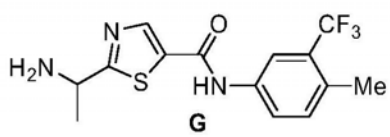
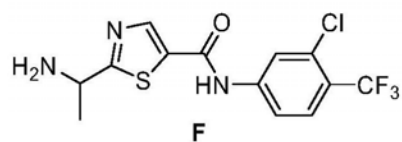
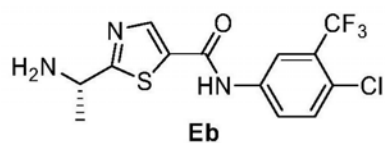
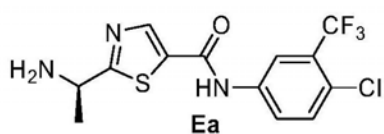
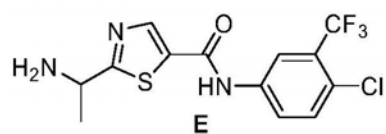
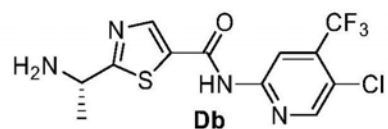
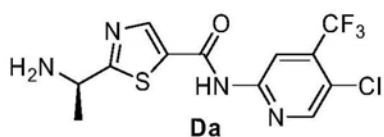
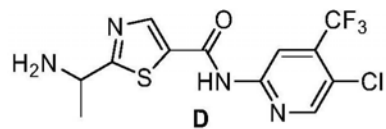
[0780] 在某些实施方式中,用于制备本发明化合物的式-NH₂-L¹-Cy¹-L²-Cy²化合物选自下文表2中列出的那些化合物。

[0781] 表2:示范性-NH₂-L¹-Cy¹-L²-Cy²部分

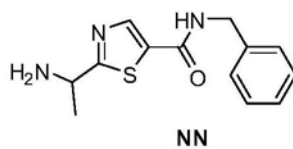
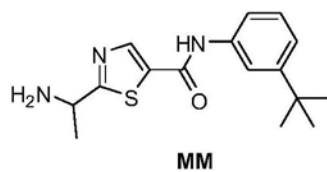
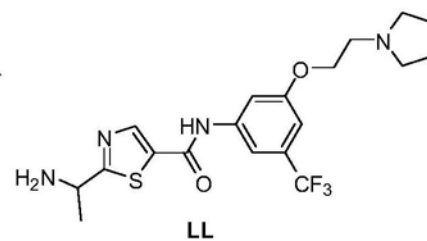
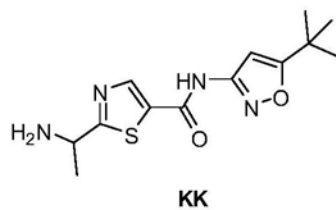
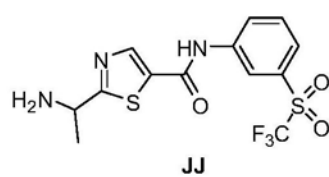
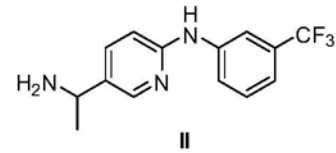
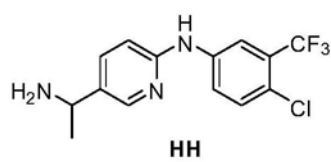
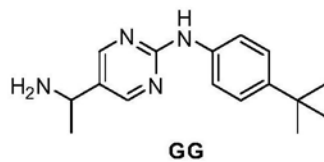
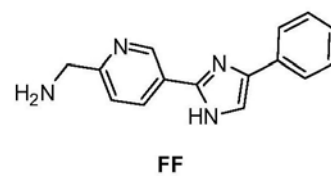
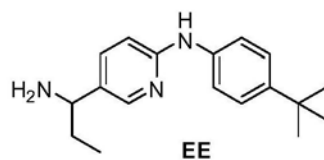
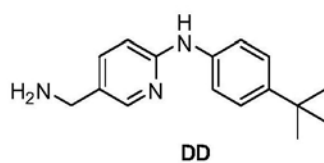
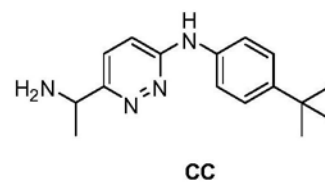
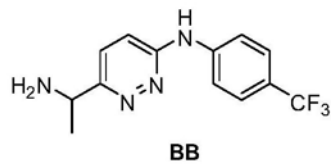
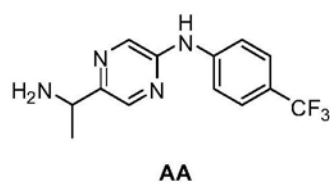
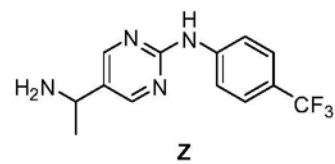
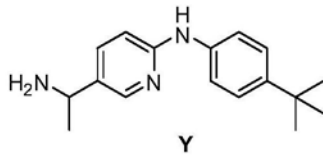
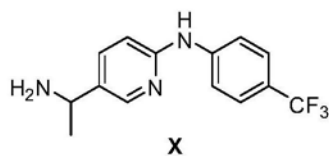
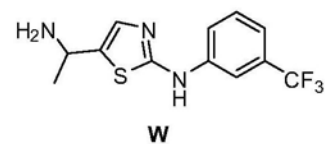
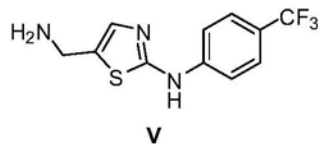
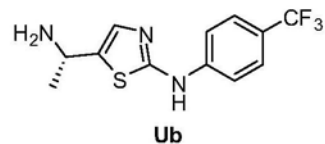
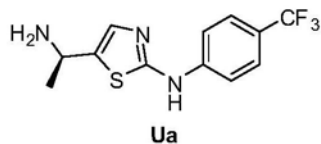
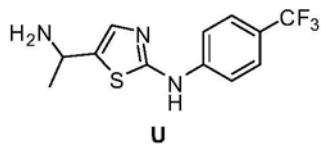
[0782]



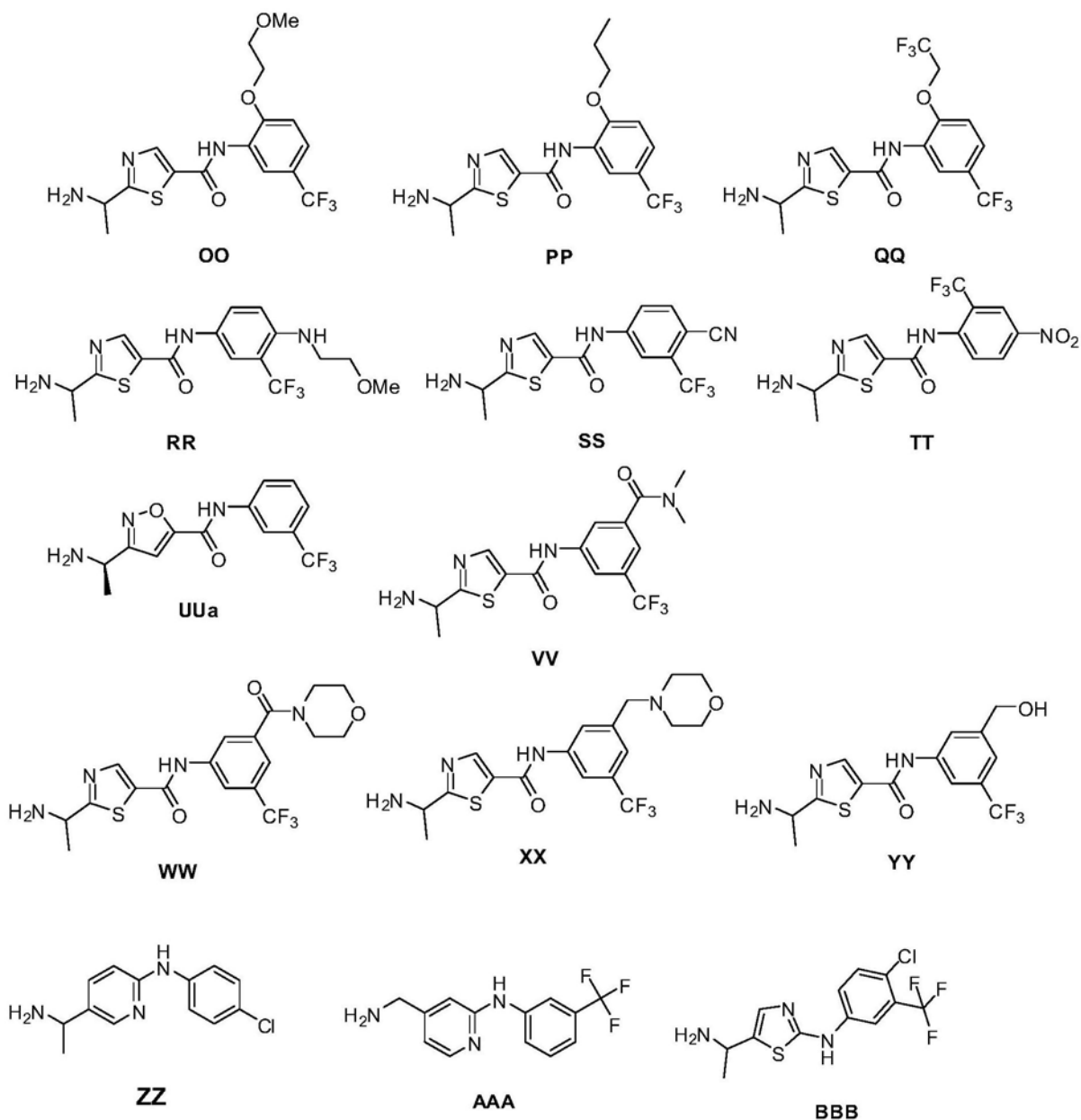
[0783]



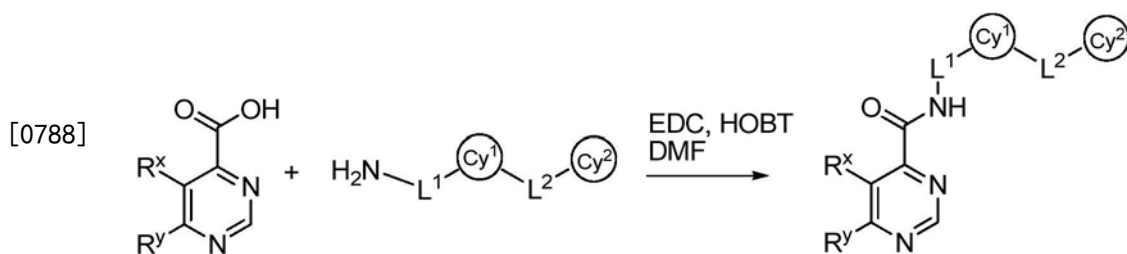
[0784]



[0785]

[0786] 嘧啶(“左侧”)和-L¹-Cy¹-L²-Cy²部分的一般偶联

[0787] 方案ZZ



[0789] 向酸(1.3-1.6equiv)、胺(1equiv)和HOBT(0.3equiv)的DMF(50equiv)溶液中加入N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二酰亚胺盐酸盐(1.5eq.)和二丙基乙胺(1.0equiv)。如果胺用作盐,则添加至少另外1当量的二异丙胺。室温下搅拌反应混合物3-16hr,通过LCMS监测。反应完成后,用EtOAc稀释溶液,用水和盐水洗涤。从有机相去除溶剂,残渣在快速柱色

谱 (EtOAc/己烷或MeOH/CH₂Cl₂作为洗脱剂) 或反相制备型HPLC (流动相:乙腈/水,用0.1% TFA或0.1%甲酸缓冲) 上纯化,得到期望的产物。在手性终产物的情况下,手性纯度通过手性HPLC应用Chiralcel 10C或0J-H柱监测 (流动相:乙醇/己烷,用0.1%二乙胺缓冲)。

[0790] 在可选的方法中,在氮气氛下,用酸 (1.05equiv)、胺 (1.00equiv) 和HOBt (0.20equiv) 填充干净的干燥烧瓶。然后向烧瓶添加DMF (22.65equiv) 并且于25℃搅拌混合物,直至所有固体溶解,或搅拌30分钟。然后按份向溶液/浆液添加固体1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基) 碳二酰亚胺盐酸盐 (EDC) (1.05-1.15equiv),以便维持烧瓶的内部温度低于35℃。将反应混合物于25℃搅拌2-3hr,并通过LCMS监测。反应完成后,用1-丁醇 (9.59equiv) 稀释溶液,且将烧瓶内容物加热至60℃。然后向热溶液滴加水 (486.7eq) 以起始结晶。然后通过过滤收集固体并用水洗涤3次。然后,将湿饼在氮气下装填回干净的干燥烧瓶。搅拌下向溶液添加水 (194至292equiv)。将固体浆化3hr,然后通过过滤收集。用水洗涤湿饼3次,真空下50℃干燥至恒定重量。(在手性终产物的情况下,手性纯度通过手性HPLC应用Chiralcel 10C、10C-H或0J-H柱监测 (流动相:乙醇/己烷,用0.1%二乙胺缓冲)。

[0791] 在一些情况下,在酰胺形成后进行另外的化学转化 (一种或更多种)。在这些情况下,应用下列方法。

[0792] 一般的THP脱保护条件。向THP保护醇的0℃MeOH溶液添加催化性对甲苯磺酸,且搅拌反应混合物1hr。添加固体NaHCO₃并在减压下去除MeOH。用水稀释反应混合物并用CH₂Cl₂萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,减压下浓缩,得到期望的醇。

[0793] 一般的唑环化条件。用于制备苯并咪唑和类似衍生物的方法。将氨基酰胺 (0.1mmol) 和乙酸 (2mL, 40.0mmol) 溶液在微波中于170℃加热30分钟。去除溶剂并且固体用MeOH研制,以提供期望的唑,其可以通过结晶或柱色谱纯化。

[0794] 下文表3中列出的本发明的下列化合物通过上述一般偶联方案ZZ制备。

[0795] 表3:示范性式I化合物

[0796]

#	结构	特征性数据
1aD		m/z 550 $[M+1]^+$; 1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ 11.78 (bs, N-H), 9.53 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.63 (bs, 1H), 5.33 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.50-3.41 (m, 4H), 1.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).
1bD		m/z 564 $[M+1]^+$
1cD		m/z 619 $[M+1]^+$
1dD		m/z 604 $[M+1]^+$
1eB		m/z 620 $[M+1]^+$
1fB		m/z 596 $[M+1]^+$

[0797]

#	结构	特征性数据
1gB		m/z 604 $[M+1]^+$; 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4): δ 8.53 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.22 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J=9.0, 2.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.08 (brs, 2H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.82-3.67 (m, 6H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 2H).
1hB		m/z 618 $[M+1]^+$
1iD		m/z 548 $[M+1]^+$
1jD		m/z 520 $[M+1]^+$
1jDa		m/z 520 $[M^+ + 1]$; 1HNMR : (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 11.8 (s, 1H, NH), 9.5 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 5.40-5.32 (m, 1H), 2.94 (d, $J=4.9$ Hz, 3H), 1.61 (d, $J=6.9$ Hz, 3H).

[0798]

#	结构	特征性数据
1kD		m/z 534 $[M+1]^+$
1lB		m/z 559 $[M+1]^+$
1mB		m/z 545 $[M+1]^+$
1nB		m/z 561 $[M+1]^+$
1oD		m/z 589 $[M+1]^+$
1pD		m/z 577 $[M+1]^+$
1qD		m/z 591 $[M+1]^+$
1rB		m/z 534 $[M+1]^+$

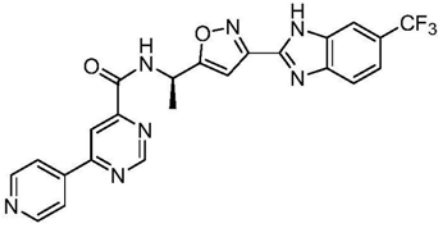
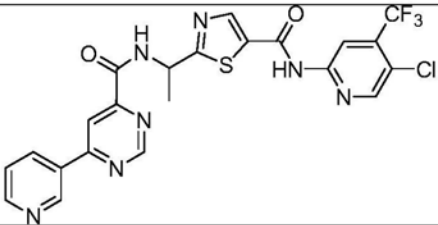
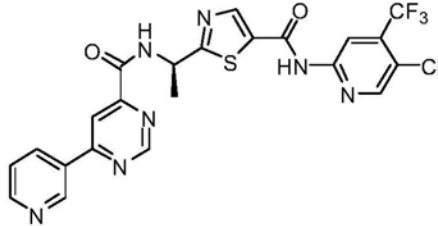
[0799]

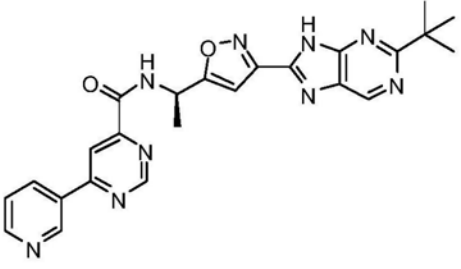
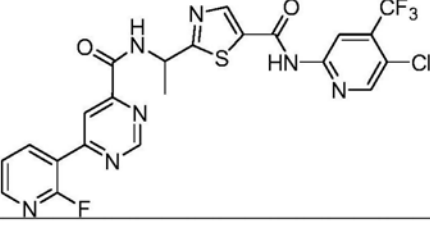
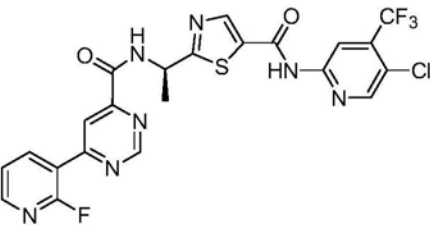
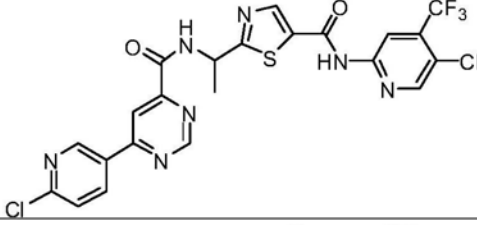
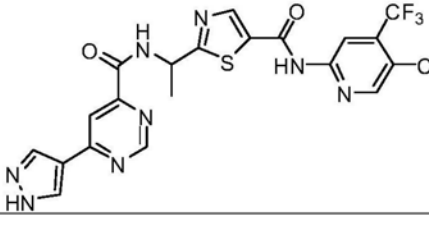
#	结构	特征性数据
1rD		m/z 549 $[M+1]^+$
1rNa		m/z 595 $[M+1]^+$
2aD		m/z 583 $[M+1]^+$; ^1H NMR δ 9.66 (d, NH), 8.77 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.39 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.60 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)
2bD		m/z 583 $[M+1]^+$
2cD		m/z 601 $[M+1]^+$
2dD		m/z 601 $[M+1]^+$
2eD		m/z 613 $[M+1]^+$

[0800]

#	结构	特征性数据
2fD		m/z 613 [M+1] ⁺
3aD		m/z 521 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR δ 8.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 5.50 (q, J = 7.0 Hz, 1H) 4.15 (s, 3H), 1.70 (d, J = 7.0 Hz, 2H).
3bD		m/z 578 [M+1] ⁺
3cD		m/z 592 [M+1] ⁺
4aD		m/z 534 [M+1] ⁺
4aDa		m/z 534 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄): δ 9.37 (bs, 1H), 8.70 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8 Hz, 2H), 5.53 (q, J = 8 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 8 Hz, 1H).

[0801]

#	结构	特征性数据
4aNa		m/z 480 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄): δ 9.52 (s, 1H), 8.94 (brs, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.62 (brs, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.65 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 7.0 Hz, 3H).
4bD		m/z 534 [M+1] ⁺
4bDa		m/z 534 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄): δ 9.55 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 5.64 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H)

#	结构	特征性数据
4bO		m/z 470 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.80 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.84 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.75 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.65 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 1.82 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H)
4eD		m/z 552 [M+1] ⁺
4eDa		m/z 551 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d ₄): δ 9.43 (s, 1H), 8.74 (m, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 1.84 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H)
4dD		m/z 568 [M+1] ⁺
4cD		m/z 523 [M+1] ⁺

[0802]

#	结构	特征性数据
4fD		m/z 619 [M+1] ⁺
4gD		m/z 551 [M+1] ⁺
4hD		m/z 552 [M+1] ⁺
4iD		m/z 564 [M+1] ⁺
4jD		m/z 564 [M+1] ⁺
4kD		m/z 552 [M+1] ⁺
4lD		m/z 570 [M+1] ⁺

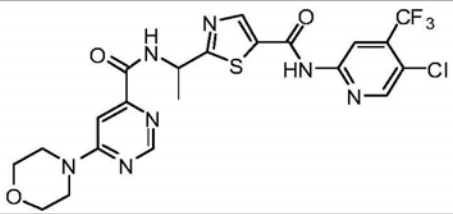
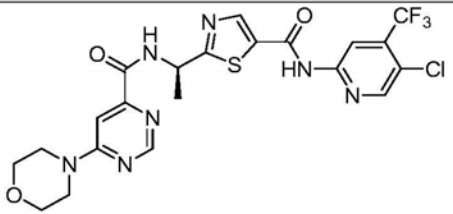
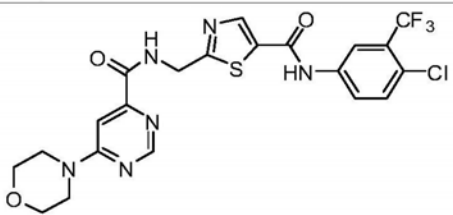
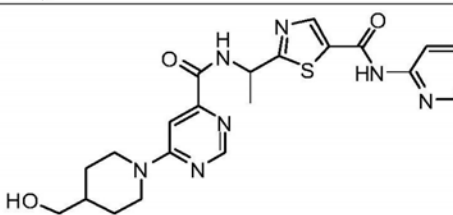
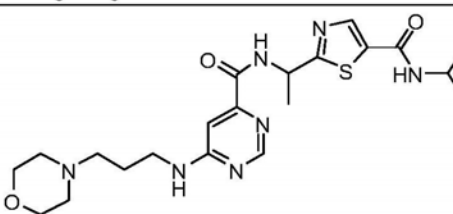
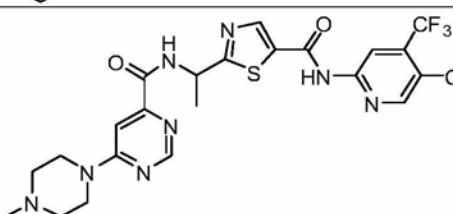
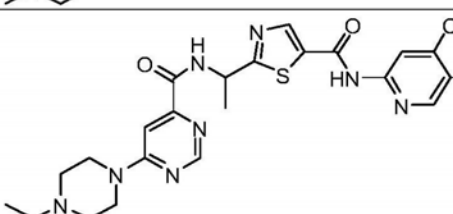
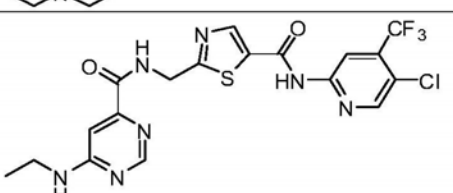
[0803]

#	结构	特征性数据
4mD		m/z 564 [M+1] ⁺
4nD		m/z 569 [M+1] ⁺
4oD		m/z 552 [M+1] ⁺
4pD		m/z 550 [M+1] ⁺
4qD		m/z 535 [M+1] ⁺
4qDa		m/z 535 [M+1] ⁺
4rD		m/z 550 [M+1] ⁺

[0804]

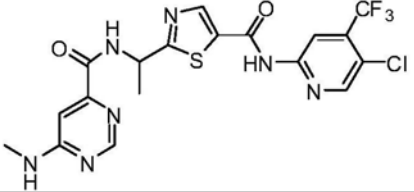
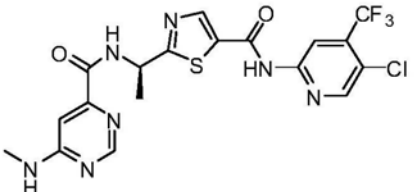
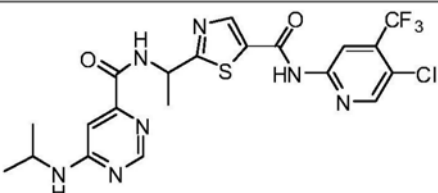
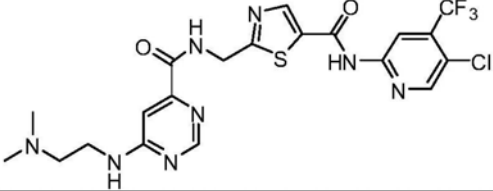
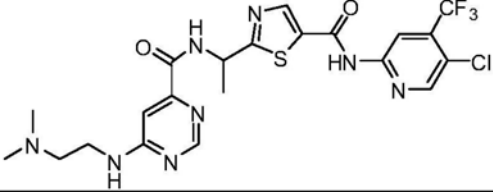
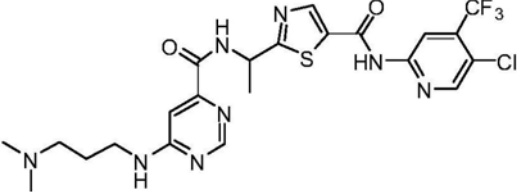
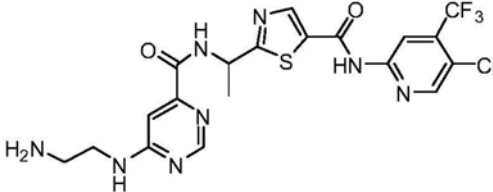
[0805]

#	结构	特征性数据
4sD		m/z 549 [M+1] ⁺
4tD		m/z 573 [M+1] ⁺
5aD		m/z 585 [M+1] ⁺ ;
5aDa		m/z 585 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄): δ 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.53 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 3.80 (brs, 4H), 3.72 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 7.4 Hz, 3H).
5bD		m/z 516 [M+1] ⁺
5cD		m/z 530 [M+1] ⁺

#	结构	特征性数据
5dD		m/z 542 [M+1] ⁺
5dDa		m/z 542 [M+1] ⁺
5dB		m/z 527 [M+1] ⁺
5eD		m/z 570 [M+1] ⁺
5fD		m/z 599 [M+1] ⁺
5gD		m/z 555 [M+1] ⁺
5hD		m/z 569 [M+1] ⁺
5iA		m/z 486 [M+1] ⁺

[0806]

[0807]

#	结构	特征性数据
5jD		m/z 486 $[M+1]^+$
5jDa		m/z 486 $[M+1]^+$; ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 11.8 (s, 1H, NH), 9.5 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.59-8.54 (m, 2H), 8.06-7.99 (m, 1H), 7.11 (brs, 1H), 5.42-5.38 (m, 1H), 2.89 (brs, 3H), 1.61 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
5kD		m/z 514 $[M+1]^+$
5lA		m/z 529 $[M+1]^+$
5lD		m/z 543 $[M+1]^+$
5mD		m/z 557 $[M+1]^+$
5nD		m/z 515 $[M+1]^+$

[0808]

#	结构	特征性数据
5oD		m/z 555 [M+1] ⁺
5qD		m/z 581 [M+1] ⁺
5pDa		m/z 569 [M+1] ⁺
5rD		m/z 595 [M+1] ⁺
5sD		m/z 625 [M+1] ⁺
5tD		m/z 583 [M+1] ⁺
5uD		m/z 597 [M+1] ⁺

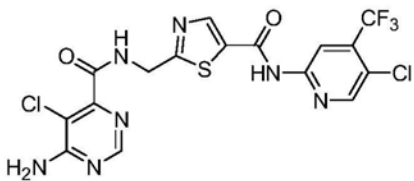
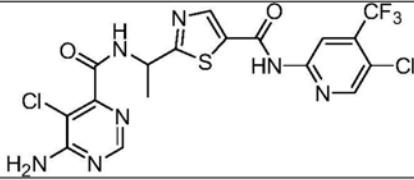
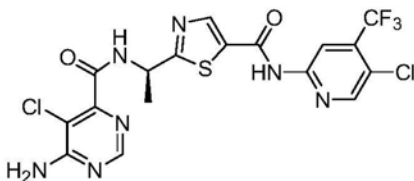
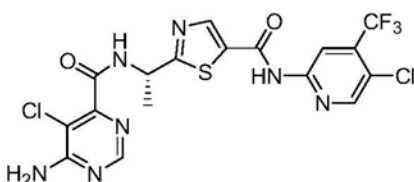
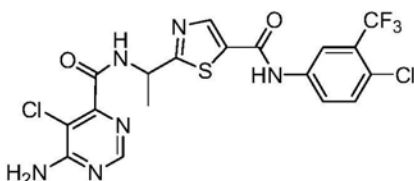
[0809]

#	结构	特征性数据
6aD		m/z 567 [M+1] ⁺
6bD		m/z 567 [M+1] ⁺
6cD		m/z 574 [M+1] ⁺
6dD		m/z 579 [M+1] ⁺
6eD		m/z 579 [M+1] ⁺
6fB		m/z 525 [M+1] ⁺
6gD		m/z 549 [M+1] ⁺
6hD		m/z 549 [M+1] ⁺

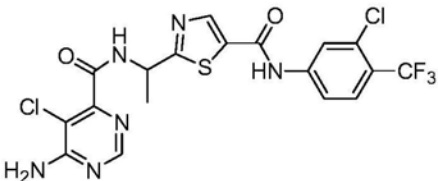
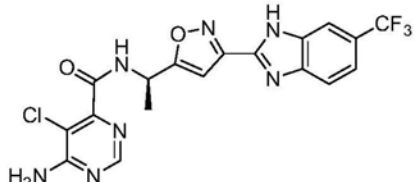
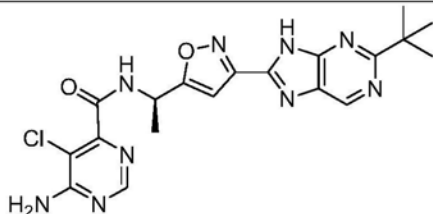
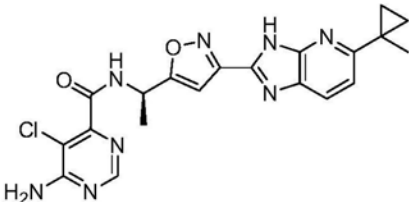
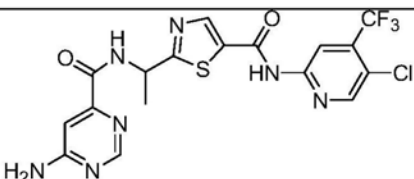
[0810]

#	结构	特征性数据
6iD		m/z 567 [M+1] ⁺
6jD		m/z 567 [M+1] ⁺
7aD		m/z 525 [M+1] ⁺
8aD		m/z 559 [M+1] ⁺
8bD		m/z 573 [M+1] ⁺
9A		m/z 544 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (300 MHz, 甲醇-d ₄): δ 9.20 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 4.85 (brs, 2H);
9D		m/z 558 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 5.44 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 8.0 Hz, 3H).

[0811]

#	结构	特征性数据
10A		m/z 493 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄): δ 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 4.89 (d, J = 4.0 Hz).
10D		m/z 506 [M+1] ⁺
10Da		m/z 506 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄): δ 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 5.52 (q, J = 8.0 Hz), 1.74 (d, J = 8.0 Hz).
10Db		m/z 506 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄): δ 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 5.52 (q, J = 8.0 Hz), 1.74 (d, J = 8.0 Hz).
10E		m/z 505 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄): δ 8.44 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.50 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 7.4 Hz, 3H).

[0812]

#	结构	特征性数据
10F		m/z 505 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄): δ 8.47 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.51 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 7.4 Hz, 3H).
10Na		m/z 452 [M+1] ⁺
10O		m/z 442 [M+1] ⁺
10P		m/z 439 [M+1] ⁺ ; ¹ HNMR: (DMSO-d ₆ , 400MHz) δ: 13.8 (brs, 1H, NH), 9.4 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.07 (brs, 1H, NH), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 5.44 (m, 1H), 1.63 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.26 (brs, 2H), 0.90 (brs, 2H).
11D		m/z 472 [M+1] ⁺

[0813]

#	结构	特征性数据
11Da		m/z 472 [M+1] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.58 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 5.16 (brs, 1H), 1.79 (d, J = 7.4 Hz, 3H).
12aDa		m/z 540 [M+1] ⁺
12bDa		m/z 556 [M+1] ⁺
12cDa		m/z 538 [M+1] ⁺
13aD		m/z 473 [M+1] ⁺
13bD		m/z 507 [M+1] ⁺
14aD		m/z 552 [M+1] ⁺

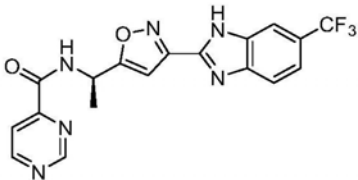
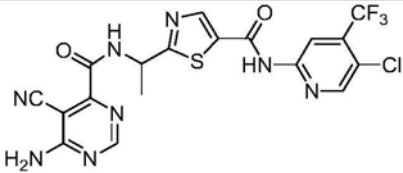
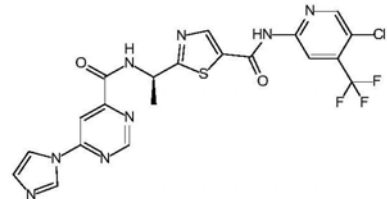
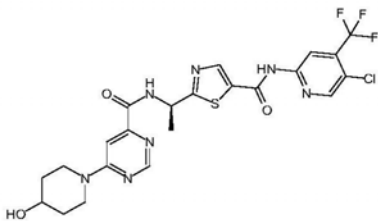
[0814]

#	结构	特征性数据
14aDa		m/z 552 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR: (DMSO-d ₆ , 200MHz) δ: 11.76 (s, 1H), 9.48 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 5.40-5.30 (m, 1H), 1.60 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).
14aDb		m/z 552 [M+1] ⁺
14aE		m/z 551 [M+1] ⁺
14aO		m/z 486 [M ⁺ + 1]; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 9.34 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.35 (s, 2H, NH), 7.04 (s, 1H), 5.43-5.33 (m, 1H), 1.57 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H).
14bD		m/z 565 [M+1]; ¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD): δ 8.64 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 5.51 (q, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 1.74 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H).

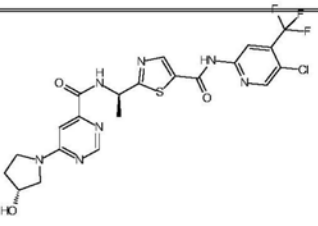
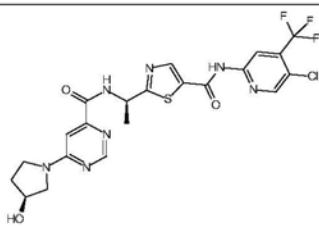
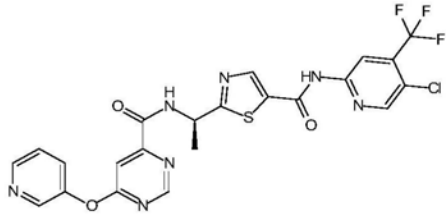
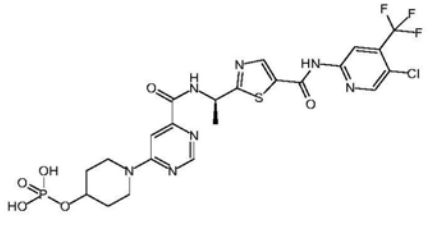
#	结构	特征性数据
14cD		m/z 537 [M+1]; ¹ H NMR: (DMSO-d ₆ , 200MHz) δ: 11.79 (s, 1H), 9.75 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 5.45-5.38 (m, 1H), 1.63 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
15aDa		m/z 502 [M+1] ⁺
15bDa		m/z 516 [M+1] ⁺
15cDa		m/z 530 [M+1] ⁺
15dDa		m/z 556 [M+1] ⁺
16D		m/z 443 [M+1] ⁺ ; . ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.9 (brs, 1H), 10.19 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.19 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 4.88 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H).

[0815]

[0816]

#	结构	特征性数据
16Na		m/z 403 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.05 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.48 (m, 1H), 1.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H).
17D		m/z 497 [M+1] ⁺
18aDa		m/z 523 [M+1] ⁺
5vDa		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.74 (s, 1 H), 9.49 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 5.42 (quin, J = 7.3 Hz, 1 H), 4.79 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 4.08 (br. s., 1 H), 3.78 (td, J = 4.0, 8.1 Hz, 1 H), 3.37 (dd, J = 3.3, 9.3 Hz, 2 H), 1.86 - 1.75 (m, 2 H), 1.66 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.43 - 1.31 (m, 2 H); m/z 556 [M+1] ⁺

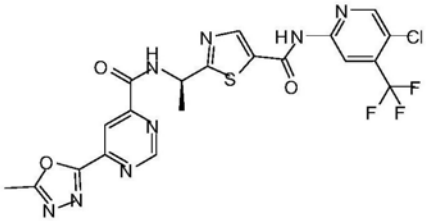
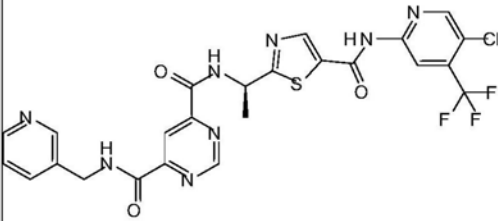
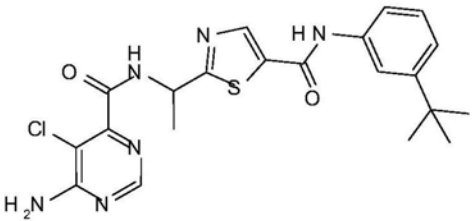
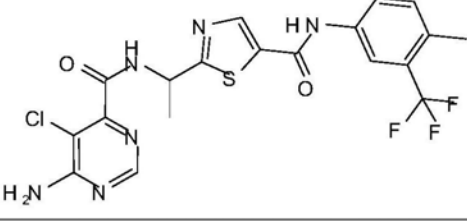
[0817]

#	结构	特征性数据
5wDa		¹ H NMR (400MHz ,DMSO-d ₆) δ 11.75 (s, 1 H), 9.49 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.06 - 6.93 (m, 1 H), 5.42 (quin, J = 7.3 Hz, 1 H), 5.14 - 4.98 (m, 1 H), 4.51 - 4.32 (m, 1 H), 3.78 - 3.44 (m, 3 H), 2.16 - 1.84 (m, 2 H), 1.66 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); m/z 542 [M+1] ⁺
5xDa		m/z 542 [M+1] ⁺
18jDa		m/z 550 [M+1] ⁺
21		¹ H NMR (400MHz ,DMSO-d ₆) δ 11.75 (s, 1 H), 9.54 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 7.39 (br. s., 1 H), 5.43 (quin, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.44 (dd, J = 3.5, 7.6 Hz, 1 H), 3.98 (br. s., 2 H), 3.60 (br. s., 2 H), 1.93 (br. s., 2 H), 1.73 - 1.57 (m, 5 H); m/z 636 [M+1] ⁺

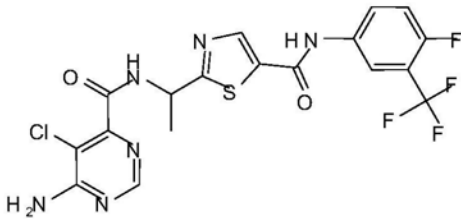
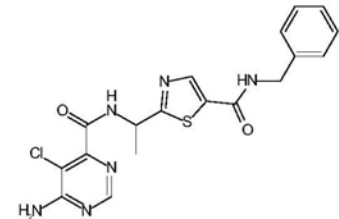
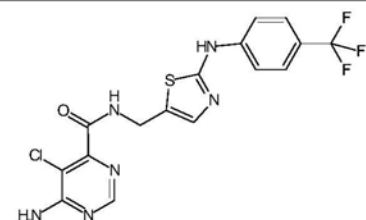
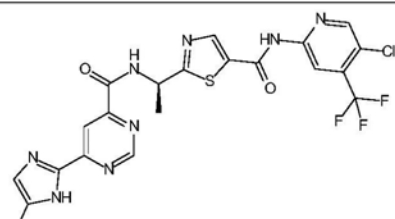
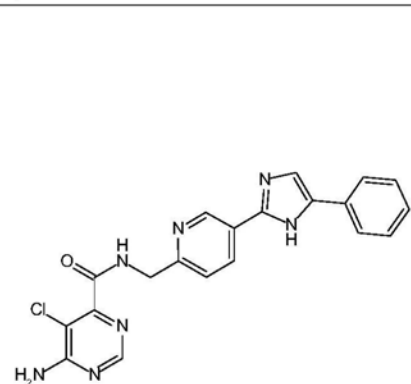
[0818]

#	结构	特征性数据
18cDa		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.76 (s, 1 H), 9.86 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 5.49 (quin, J = 7.3 Hz, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 1.70 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); m/z 537 [M+1] ⁺
20aDa		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.76 (s, 1 H), 9.48 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.64 (br. s., 2 H), 5.37 (quin, J = 7.2 Hz, 1 H), 1.62 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); m/z 490[M+1] ⁺
22.1		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.76 (s, 1 H), 9.48 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.64 (br. s., 2 H), 5.37 (quin, J = 7.2 Hz, 1 H), 1.62 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); m/z 557[M+1] ⁺

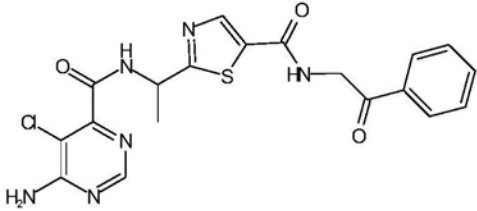
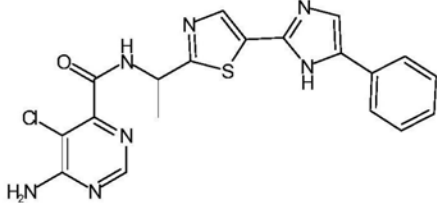
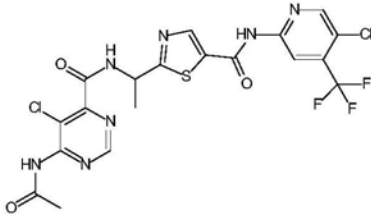
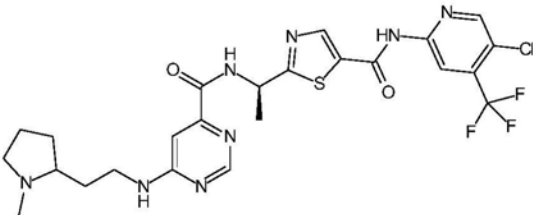
[0819]

#	结构	特征性数据
22		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (s, 1 H), 10.02 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 9.59 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.55 (s, 2 H), 5.51 (quin, J = 7.2 Hz, 1 H), 2.68 (s, 3 H), 1.71 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); m/z 539 $[M+1]^+$
25mDa		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.75 (s, 1 H), 9.94 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 9.80 (t, J = 6.3 Hz, 1 H), 9.51 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.50 - 8.43 (m, 2 H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J = 4.8, 7.8 Hz, 1 H), 5.50 (quin, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.56 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 1.70 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); m/z 591 $[M+1]^+$
10MM		m/z 459 $[M+1]^+$
10G		m/z 485 $[M+1]^+$

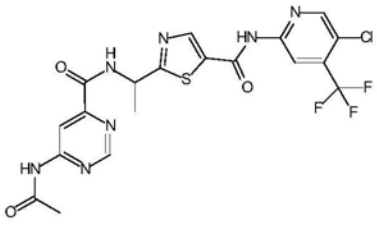
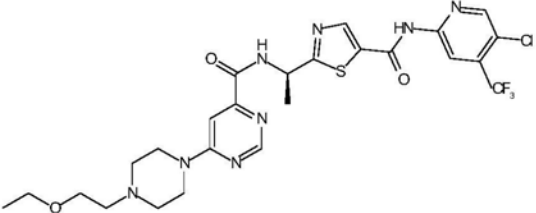
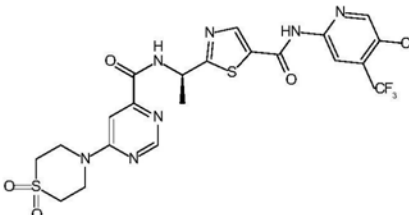
[0820]

#	结构	特征性数据
10K		m/z 489 [M+1] ⁺
10NN		m/z 417 [M+1] ⁺
10V		m/z 429 [M+1] ⁺
33aDa		m/z 537 [M+1] ⁺
10FF		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 9.30 - 9.39 (m, 1H), 9.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.86 - 7.93 (m, 2H), 7.56 - 7.62 (m, 1H), 7.48 - 7.55 (m, 2H), 7.37 - 7.43 (m, 1H), 4.62 (d, J = 6.0 Hz, 2H); m/z = 406 [M+1] ⁺

[0821]

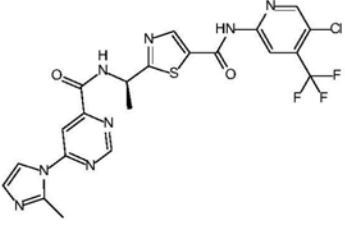
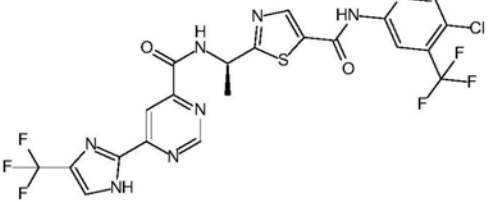
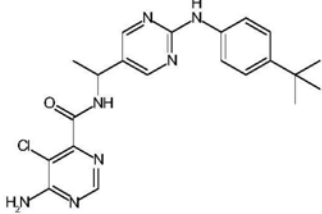
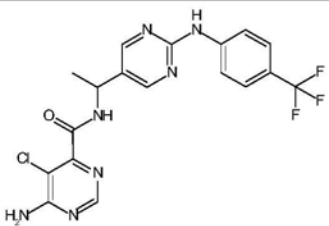
#	结构	特征性数据
23.5		¹ H NMR (MeOH- <i>d</i> ₄) 8.34 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 8.07 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.63 - 7.72 (m, 1H), 7.52 - 7.60 (m, 2H), 5.46 - 5.56 (m, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 1.73 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H); <i>m/z</i> = 445 [M+1] ⁺
23		¹ H NMR (MeOH- <i>d</i> ₄) 8.43 (br. s., 1H), 8.36 (br. s., 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76 - 7.82 (m, 2H), 7.49 - 7.56 (m, 2H), 7.43 - 7.49 (m, 1H), 5.54 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 2.66 (br. s., 1H), 1.77 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H); <i>m/z</i> = 425 [M+1] ⁺
35		<i>m/z</i> 549 [M+1] ⁺
5tDa		<i>m/z</i> 584 [M+1] ⁺

[0822]

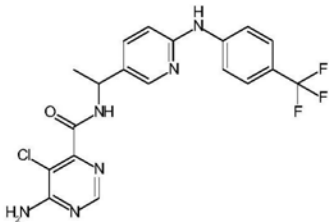
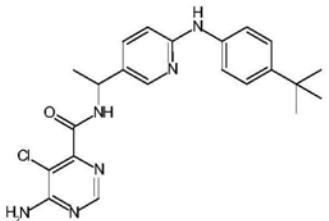
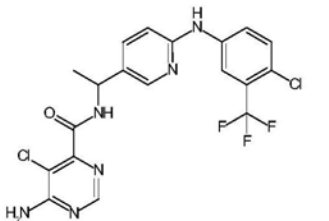
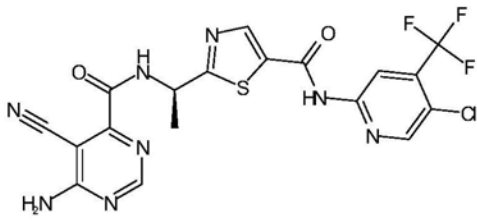
#	结构	特征性数据
36		^1H NMR (400MHz, MeOD) = 8.93 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 5.55 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 1.76 (d, J = 7.1 Hz, 2 H); m/z 472 [$M+1-\text{Ac}$] $^+$
5yDa		^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) = 11.74 (s, 1 H), 9.50 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.74 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 5.41 (m, 1 H), 3.76 - 3.62 (m, 4 H), 3.50 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.42 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.36-3.30 (m, 4 H), 1.66 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); m/z 614 [$M+1$] $^+$
5zDa		^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) = 11.75 (s, 1 H), 9.58 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.74 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 5.48 - 5.39 (m, 1 H), 4.18 (br. s., 4 H), 3.21 (br. s., 4 H), 1.67 (d, 3 H); m/z 591 [$M+1$] $^+$

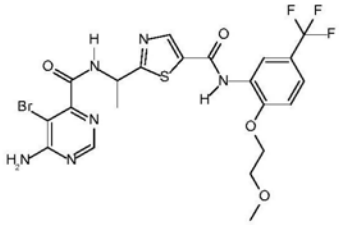
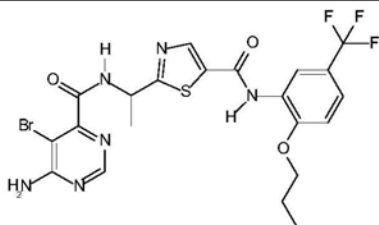
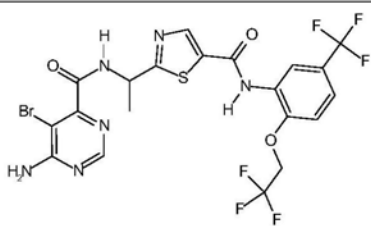
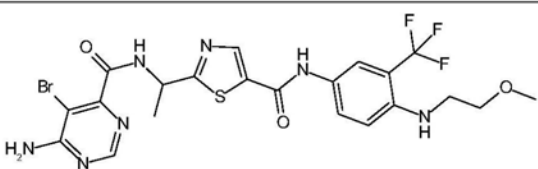
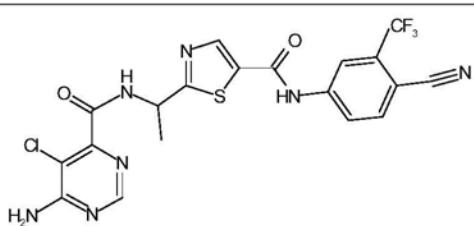
#	结构	特征性数据
5aaDa		m/z 584 [M+1] ⁺
3bB		m/z 564 [M+1] ⁺
3bC		m/z 578 [M+1] ⁺
[0823] 4dB		m/z 554 [M+1] ⁺
4cB		m/z 508 [M+1] ⁺
1rA		m/z 536 [M+1] ⁺
14dA		m/z 608 [M+1] ⁺

[0824]

#	结构	特征性数据
18dDa		^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) = 11.76 (s, 1 H), 9.91 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 9.32 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.76 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 5.54 - 5.44 (m, 1 H), 2.69 (s, 3 H), 1.71 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); m/z 537 $[\text{M}+1]^+$
33bDa		^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) = 14.11 (br. s., 1 H), 11.76 (s, 1 H), 9.90 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 9.44 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.76 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 5.63 - 5.41 (m, 1 H), 1.71 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); m/z 591 $[\text{M}+1]^+$
10GG		m/z : 426 $[\text{M}+1]^+$
10Z		m/z : 438 $[\text{M}+1]^+$

[0825]

#	结构	特征性数据
10X		m/z: 437 [M+1] ⁺
10Y		m/z: 425 [M+1] ⁺
10HH		m/z: 471 [M+1] ⁺
17Da		¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) 8.68 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.55 - 8.59 (m, 1H), 8.52 (br. s., 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 5.97 (br. s., 2H), 5.55 - 5.65 (m, 1H), 1.80 (d, J = 6.95 Hz, 3H); LCMS: m/z: 497 [M+1] ⁺

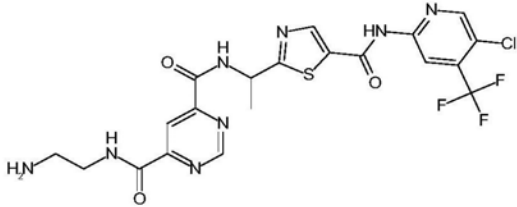
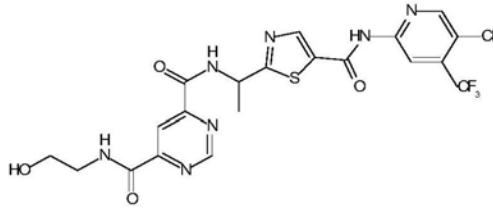
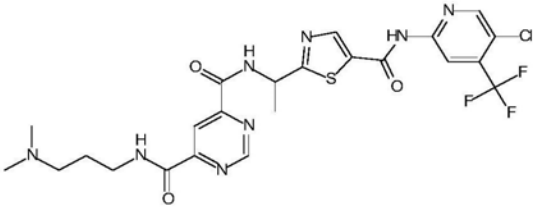
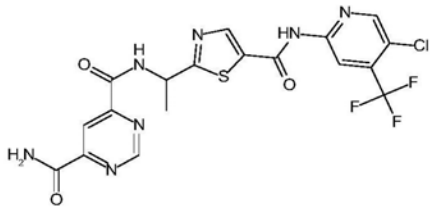
#	结构	特征性数据
14aOO		¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) 8.79 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (d, J = 3.41 Hz, 2H), 7.35 (ddd, J = 0.76, 2.18, 8.56 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 5.96 (br. s., 2H), 5.51 - 5.62 (m, 1H), 4.59 (dt, J = 2.04, 6.79 Hz, 2H), 4.31 (t, J = 4.42 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.78 (d, 3H)
[0826] 14aPP		LCMS: m/z: 573 [M+1] ⁺
14aQQ		LCMS: m/z: 614 [M+1] ⁺
14aRR		LCMS: m/z: 589 [M+1] ⁺
10SS		LCMS: m/z: 496 [M+1] ⁺

[0827]

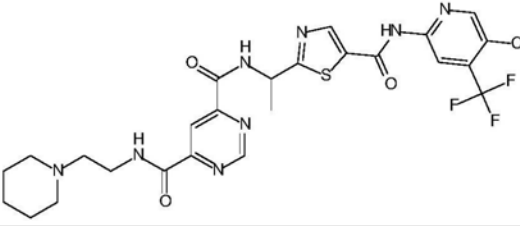
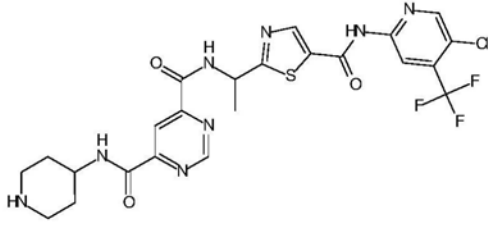
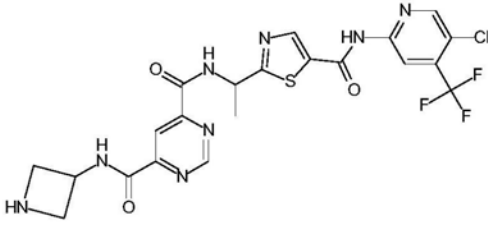
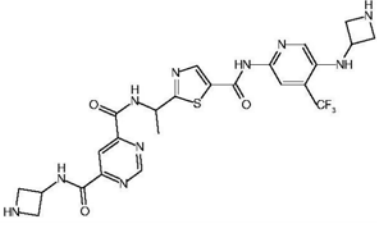
#	结构	特征性数据
14aK		LCMS: m/z: 534 [M+1] ⁺
14aTT		LCMS: m/z: 559 [M+1] ⁺
4uDa		LCMS: m/z: 533 [M+1] ⁺
25aD		m/z 501 [M+1] ⁺
25cD		m/z 514 [M+1] ⁺
6kD		m/z 565 [M+1] ⁺
29b		m/z 592 [M+1] ⁺

[0828]

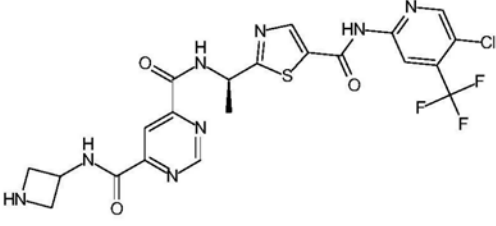
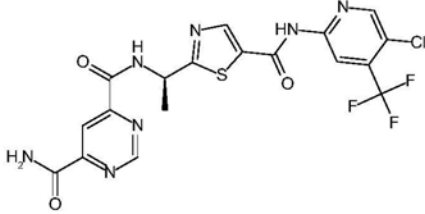
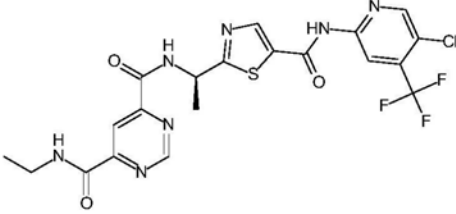
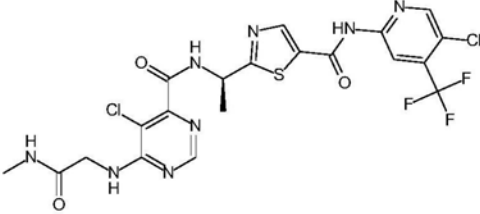
#	结构	特征性数据
29a		m/z 564 [M+1] ⁺
24a		m/z 530 [M+1] ⁺
24b		m/z 554 [M+1] ⁺
25dD		m/z 528 [M+1] ⁺
37		m/z 833 [M+1] ⁺
25eD		m/z 542 [M+1] ⁺
1tD		m/z 577 [M+1] ⁺

#	结构	特征性数据
25fD		^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) = 11.77 (s, 1 H), 9.96 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 9.54 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 9.33 (t, J = 6.1 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.55 (d, J = 0.6 Hz, 1 H), 8.49 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.02 - 7.66 (m, 3 H), 7.78 (br. s., 2 H), 5.80 - 5.30 (m, 1 H), 3.74 - 3.40 (m, 2 H), 3.15 - 2.91 (m, 2 H), 1.70 (d, J = 7.0 Hz, 3 H); m/z 543 $[\text{M}+1]^+$
25gD		m/z 544 $[\text{M}+1]^+$
25hD		m/z 585 $[\text{M}+1]^+$
25iD		^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) = 11.72 (br. s., 1 H), 9.93 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 9.50 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.46 - 8.41 (m, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 5.54 - 5.45 (m, 1 H), 1.70 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); m/z 500 $[\text{M}+1]^+$

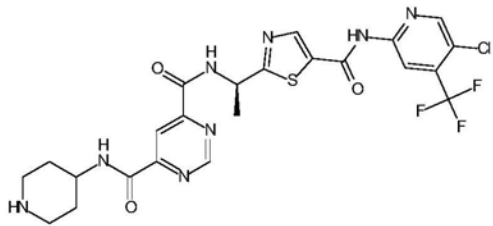
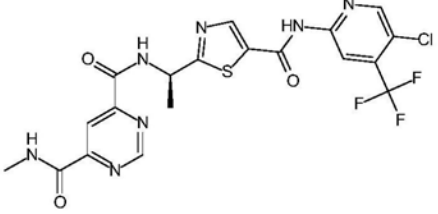
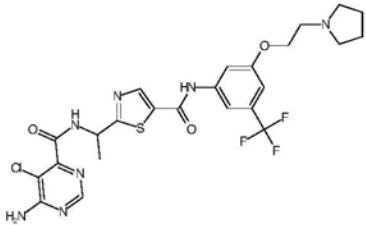
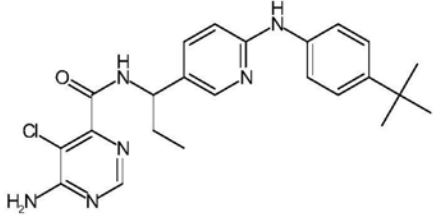
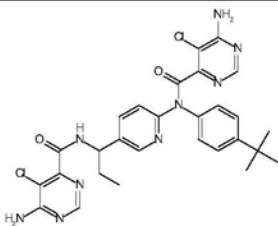
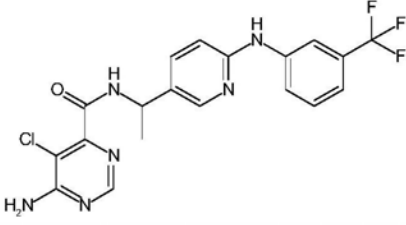
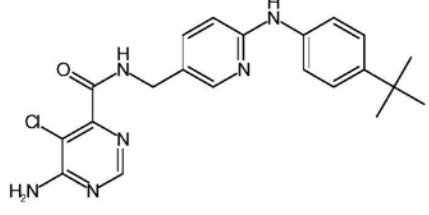
[0830]

#	结构	特征性数据
25jD		m/z 611 [M+1] ⁺
25kD		m/z 583 [M+1] ⁺
25lD		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) = 9.94 (d, 1 H), 9.76 (d, 1 H), 9.53 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 5.54 - 5.46 (m, 1 H), 4.90 - 4.80 (m, 1 H), 3.98 - 3.89 (m, 4 H), 1.70 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); m/z 555 [M+1] ⁺
38		m/z 591 [M+1] ⁺

[0831]

#	结构	特征性数据
25lDa		^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) = 9.94 (d, 1 H), 9.76 (d, 1 H), 9.53 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 5.54 - 5.46 (m, 1 H), 4.90 - 4.80 (m, 1 H), 3.98 - 3.89 (m, 4 H), 1.70 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); m/z 555 $[\text{M}+1]^+$
25bDa		^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) = 11.72 (br. s., 1 H), 9.93 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 9.50 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.46 - 8.41 (m, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 5.54 - 5.45 (m, 1 H), 1.70 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); m/z 500 $[\text{M}+1]^+$
25nDa		m/z 528 $[\text{M}+1]^+$
1tDa		m/z 577 $[\text{M}+1]^+$

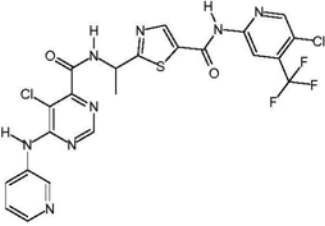
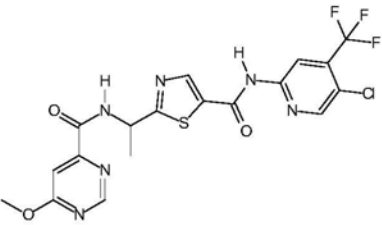
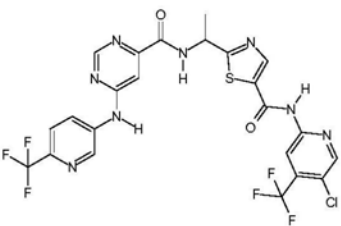
[0832]

#	结构	特征性数据
25kDa		m/z 583 [M+1] ⁺
25cDa		m/z 514 [M+1] ⁺
10LL		m/z 584 [M+1] ⁺
10EE		m/z 439 [M+1] ⁺
10EEa		m/z 594 [M+1] ⁺
10II		m/z 437 [M+1] ⁺
10DD		m/z 411 [M+1] ⁺

[0833]

#	结构	特征性数据
10DDa		m/z 566 [M+1] ⁺
10W		m/z 443 [M+1] ⁺
15eNa		m/z 574 [M+1] ⁺
15eDa		m/z 628 [M+1] ⁺
39aNa		m/z 490 [M+1] ⁺
39aEa		m/z 544 [M+1] ⁺
39bNa		m/z 476 [M+1] ⁺
39bEa		m/z 530 [M+1] ⁺

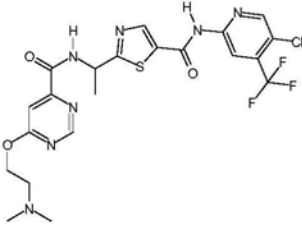
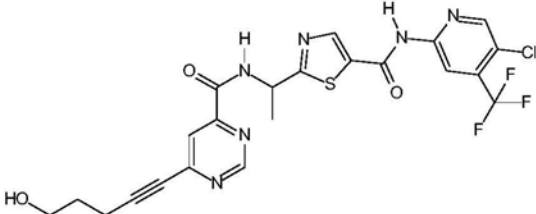
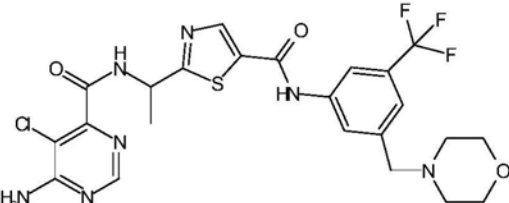
[0834]

#	结构	特征性数据
2eD		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.85 (s, 1H), 9.78 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 8.86 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), 8.58 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.4 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.35- 5.25 (m, 1H), 1.67 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 582.7 [M+1] ⁺
18iD		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 200 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.55- 5.45 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.77 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 486.8 [M+1] ⁺
6lD		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.78 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 9.78 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 2H), 8.58 (s, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.45- 5.43 (m, 1H), 1.72 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 616.5 [M+1] ⁺

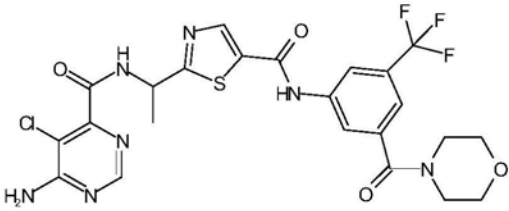
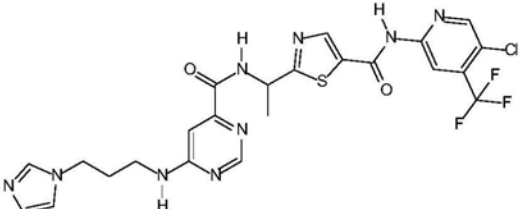
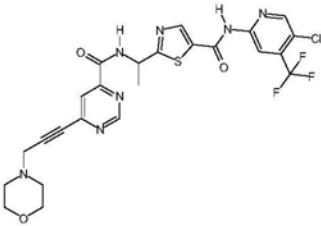
[0835]

#	结构	特征性数据
18kD		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz): δ 8.82 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.55- 5.51 (m, 1H), 4.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.04- 2.01 (m, 2H), 1.76 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); m/z 557.7 $[\text{M}+1]^+$
4zD		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 9.18 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.5(s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.02 (bs, 1H), 5.63- 5.61 (m, 1H), 4.20 (bs, 2H), 3.68- 3.65 (m, 2H), 2.65- 2.62 (m, 2H), 1.82 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.55 (s, 9H); m/z 637.8 $[\text{M}+1]^+$
8eD		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 500 MHz): δ 11.78 (s, 1H), 9.82 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.63- 5.61 (m, 1H), 5.49- 5.42 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 1.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); m/z 510.7 $[\text{M}+1]^+$

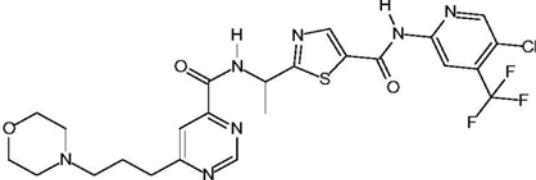
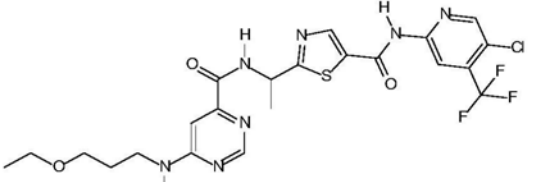
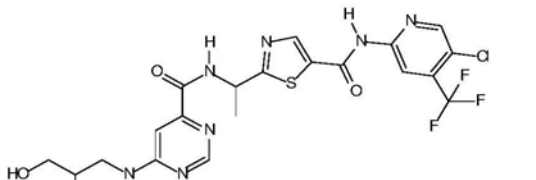
[0836]

#	结构	特征性数据
18ID		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz): δ 8.82 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.59- 5.56 (m, 1H), 4.60 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.82 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.39 (s, 6H), 1.76 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 543.9 [M+1] ⁺
8dD		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.76 (s, 1H), 9.84 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.45- 5.41 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.54- 3.51 (m, 2H), 2.62- 2.59 (m, 2H), 1.78- 1.74 (m, 2H), 1.62 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 538.8 [M+1] ⁺
10XX		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz): δ 8.45 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.48-5.41 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 2.49-2.45 (m, 4H), 1.77 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 569.9 [M+1] ⁺

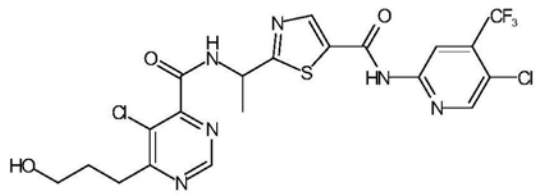
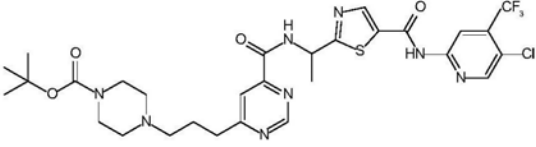
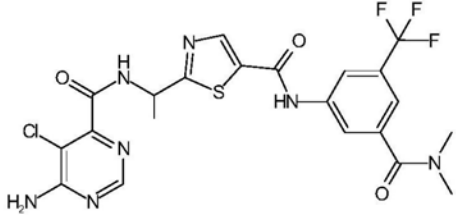
[0837]

#	结构	特征性数据
10WW		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz): δ 8.45 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.48- 5.41 (m, 1H), 3.85-3.60 (m, 6H), 3.55-3.40 (m, 2H), 1.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H); m/z 583.7 $[\text{M}+1]^+$.
5bbD		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz): δ 8.61 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.52- 5.51 (m, 1H), 4.16 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.46- 3.35 (m, 2H), 2.15- 2.12 (m, 2H), 1.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); m/z 579.7 $[\text{M}+1]^+$.
8fD		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 9.20 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 5.61- 5.58 (m, 1H), 3.77- 3.36 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 2.62 (bs, 4H), 1.81 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); m/z 579.9 $[\text{M}+1]^+$.

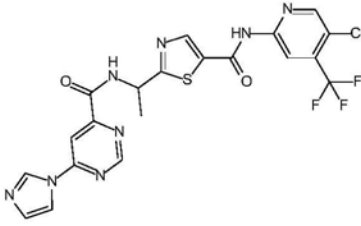
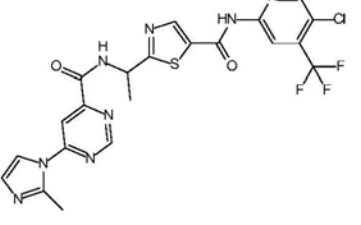
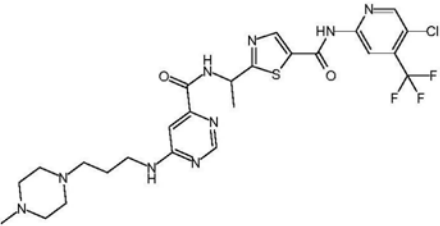
[0838]

#	结构	特征性数据
27fD		¹ H-NMR (CDCl ₃ +D ₂ O, 200 MHz): δ 9.12 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 5.63-5.61 (m, 1H), 3.88 (bs, 4H), 2.99- 2.97 (m, 2H), 2.75- 2.72 (bs, 5H), 2.15- 2.12 (m, 3H), 1.81 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 583.6 [M+1] ⁺
5ccD		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) = 11.74 (s, 1 H), 9.43 (d, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.53 (br. s., 1 H), 7.97 - 7.47 (m, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 5.73 - 5.14 (m, 1 H), 3.45 - 3.36 (m, 6 H), 1.80 - 1.71 (m, 2 H), 1.65 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3 H), 1.10 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3 H); <i>m/z</i> 558 [M+1] ⁺
5ddD		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.72 (s, 1H), 9.40 (d, <i>J</i> = 8 Hz), 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.86 (bs, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.40-5.37 (m, 1H), 4.85 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.62- 3.60 (m, 3H), 1.64 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 545.6 [M+1] ⁺

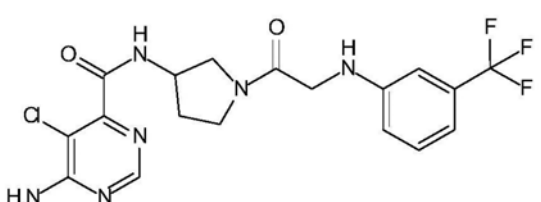
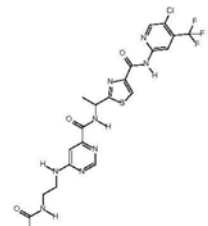
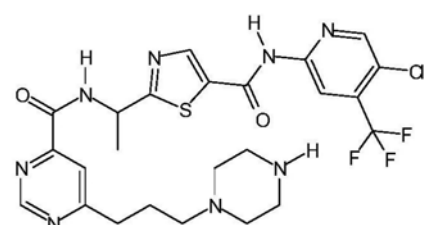
[0840]

#	结构	特征性数据
27eD		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 200 MHz): δ 11.78 (s, 1H), 9.75 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 5.42- 5.39 (m, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 3.55- 3.49 (m, 2H), 2.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.95- 1.92 (m, 2H), 1.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H); m/z 548.8 $[\text{M}+1]^+$
27gD		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 9.15 (s, 1H), 8.64 (bs, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 5.65- 5.58 (m, 1H), 3.39 (bs, 4H), 2.93 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.38 (bs, 6H), 2.01 (bs, 2H), 1.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 1.46 (s, 9H); m/z 682.9 $[\text{M}+1]^+$
10VV		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz): δ 8.47 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.40-5.38 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 1.80 (d, $J=7.0$ Hz, 2H); m/z 542 $[\text{M}+1]^+$

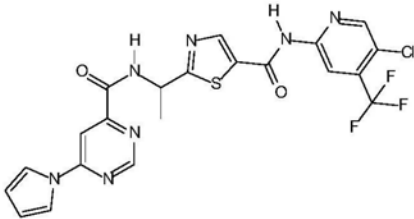
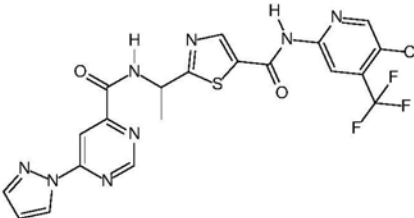
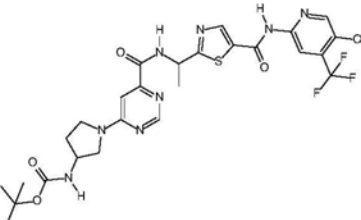
[0841]

#	结构	特征性数据
18aD		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 200 MHz): δ 11.78 (s, 1H), 9.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.45- 5.43 (m, 1H), 1.72 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); m/z 523.1 $[\text{M}+1]^+$
18dD		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 11.73 (s, 1H), 9.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.50- 5.47 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.70 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); m/z 536.9 $[\text{M}+1]^+$
5ggD		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz): δ 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 5.52- 5.51 (m, 1H), 3.59- 3.31 (m, 3H), 2.65- 2.4 (m, 9H), 2.29 (s, 3H), 1.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H); m/z 611.6 $[\text{M}+1]^+$

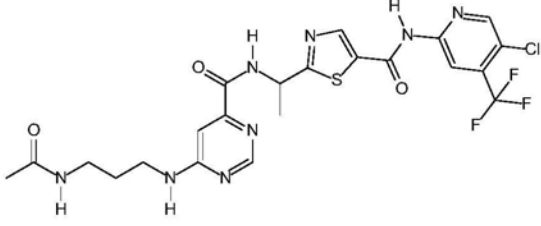
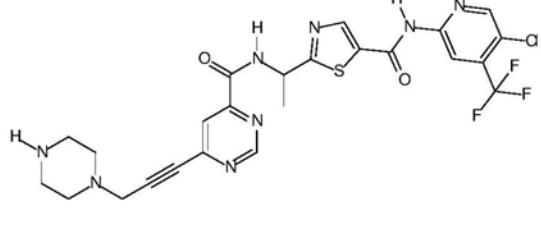
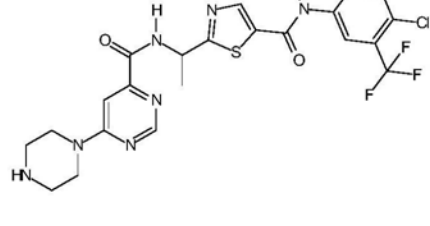
[0842]

#	结构	特征性数据
30b		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500MHz): 8.87 (bs, NH), 8.25 (s, 1H), 7.25 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.48-4.39 (m, 1H), 3.92-3.78 (m, 2H), 3.61-3.52 (m, 2H), 3.45-3.36 (m, 2H), 2.35-1.89 (m, 4H); m/z : 442 $[\text{M}+1]^+$
5hhD		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 11.78 (s, 1H), 9.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.58 (bs, 2H), 7.95 (bs, 2H), 7.12 (s, 1H), 5.43-5.38 (m, 1H), 3.45 (bs, 2H), 3.12 (bs, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.65 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H); m/z 556.8 $[\text{M}+1]^+$
27hD		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 9.14 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.62-8.61 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 5.60-5.59 (m, 1H), 3.57-3.47 (m, 8H), 3.18-3.10 (m, 2H), 2.98-2.97 (m, 2H), 2.26-2.25 (m, 2H), 1.79 (d, $J = 7$ Hz, 3H); m/z 582.8 $[\text{M}+1]^+$

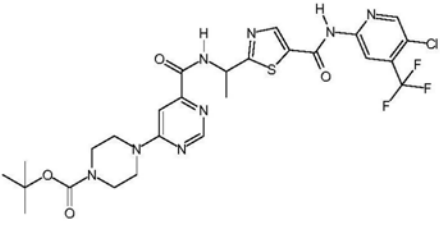
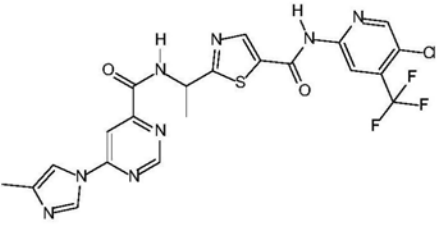
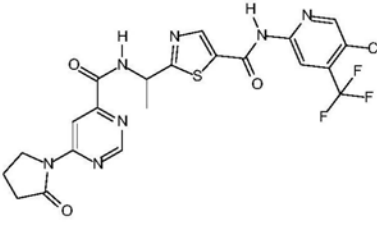
[0843]

#	结构	特征性数据
18eD		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.71 (s, 1H), 9.76 (d, J = 8 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.75-8.73 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 6.41 (s, 2H), 5.49-5.47 (m, 1H), 1.69 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 521.8 [M+1] ⁺
18fD		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.72 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.75-8.73 (m, 3H), 8.53 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.50-5.49 (m, 1H), 1.69 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 522.8 [M+1] ⁺
5jjD		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.70 (s, 1H), 9.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.97 (d, N-H), 5.43-5.42 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.79-3.29 (m, 4H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.65 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.38 (s, 9H); m/z 640.7 [M+1] ⁺

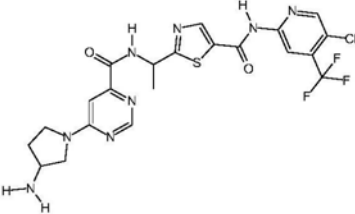
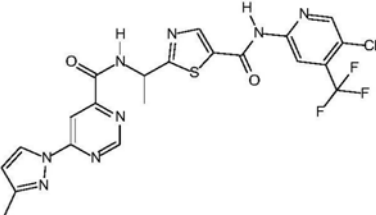
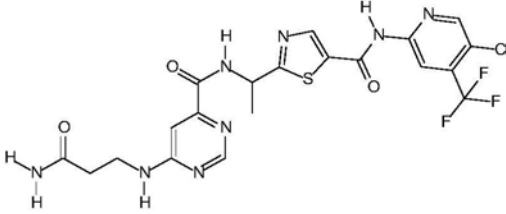
[0844]

#	结构	特征性数据
5iiD		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 11.73 (s, 1H), 9.41 (bs, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.81 (bs, 2H), 7.1 (s, 1H), 5.42-5.39 (m, 1H), 3.51-3.42 (m, 2H), 3.19-3.12 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.76 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); m/z 570.9 $[\text{M}+1]^+$
8hD		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 9.70 (bs, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.63-8.57 (m, 3H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 5.62-5.61 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.31-3.26 (m, 4H), 2.90-2.89 (m, 4H), 1.80 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); m/z 578.7 $[\text{M}+1]^+$
19liD		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 200 MHz): δ 11.73 (s, 1H), 9.52 (d, N-H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.44-5.36 (m, 1H), 3.78-3.58 (m, 4H), 3.54-3.35 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 1.67 (d, $J = 7$ Hz, 3H); m/z 582.8 $[\text{M}+1]^+$

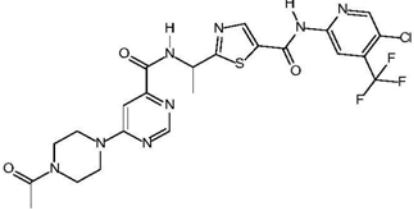
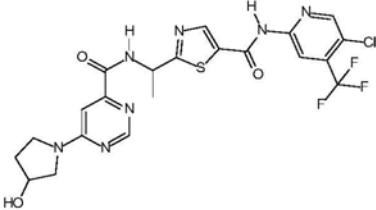
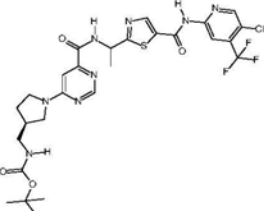
[0845]

#	结构	特征性数据
511D		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8.63-8.58 (m, 3H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.63-5.52 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 4H), 3.60-3.46 (m, 4H), 1.78 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.49 (s, 9H); m/z 640.7 $[\text{M}+1]^+$.
18cD		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 200 MHz): δ 11.78 (s, 1H), 9.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.78 (t, $J = 12.5$ Hz, 3H), 8.48 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.45- 5.43 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.68 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H); m/z 536.8 $[\text{M}+1]^+$.
18gD		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 500 MHz): δ 11.72 (s, 1H), 9.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 5.46-5.45 (m, 1H), 4.01 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.68 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); m/z 539.7 $[\text{M}+1]^+$.

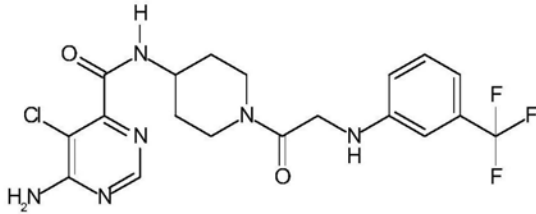
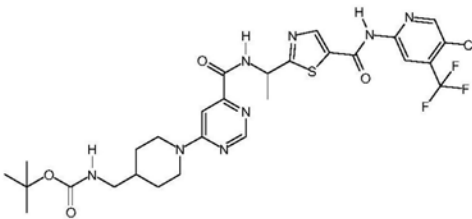
[0846]

#	结构	特征性数据
19jjD		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz): δ 8.64 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.56-5.52 (m, 1H), 4.10-4.08 (m, 1H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.86-3.66 (m, 3H), 2.64-2.44 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.77 (d, $J = 7$ Hz, 3H); m/z 540.7 $[\text{M}+1]^+$
18hD		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 500 MHz): δ 11.74 (s, 1H), 9.85 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.53 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.52-5.46 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.68 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); m/z 536.7 $[\text{M}+1]^+$
5ttD		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 500 MHz): δ 11.71 (s, 1H), 9.40 (bs, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.91 (bs, 1H), 7.32 (bs, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.82 (bs, 1H), 5.42-5.36 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 2H), 2.44-2.32 (m, 2H), 1.64 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); m/z 542.7 $[\text{M}+1]^+$

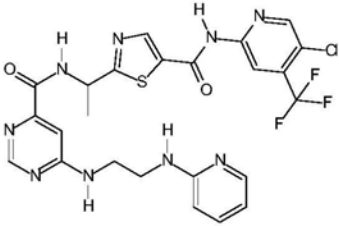
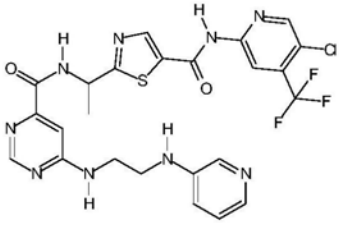
[0847]

#	结构	特征性数据
26aD		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 200 MHz): δ 11.73 (s, 1H), 9.52 (d, N-H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.44-5.36 (m, 1H), 3.78-3.58 (m, 4H), 3.54-3.35 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 1.64 (d, $J = 7$ Hz, 3H); m/z 582.8 $[\text{M}+1]^+$
5ssD		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 11.71 (s, 1H), 9.45 (d, N-H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.01 (s, 0.5H) 6.96 (s, 0.5H), 5.42-5.39 (m, 1H), 5.06 (s, 0.5H), 4.99 (s, 0.5H), 4.43 (s, 0.5H), 4.37 (s, 0.5H), 3.68-3.50 (m, 3H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 7$ Hz, 3H); m/z 541.7 $[\text{M}+1]^+$
5mmD		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 11.70 (s, 1H), 9.45 (d, N-H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.00 (s, 1H) 6.97 (s, 1H), 5.42-5.39 (m, 1H), 3.65-2.99 (m, 6H), 2.45-2.09 (m, 3H), 1.65 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.36 (s, 9H); m/z 654.8 $[\text{M}+1]^+$

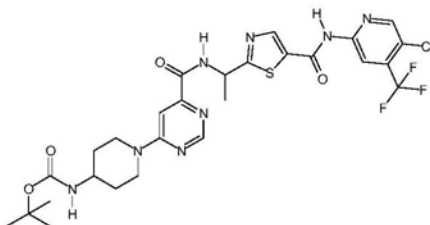
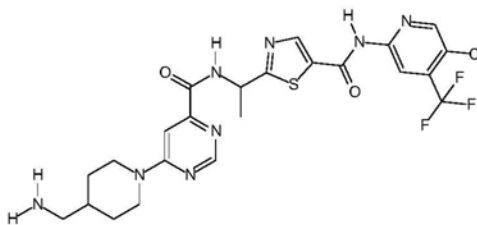
[0848]

#	结构	特征性数据
30a		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): 8.59 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.07 (t, <i>J</i> = 5 Hz, 1H), 4.25 (d, N-H), 4.02-3.89 (m, 4H), 3.20-3.15 (m, 2H), 2.86 (t, <i>J</i> = 11 Hz, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 2H); <i>m/z</i> 456.8 [M+1] ⁺
5nnD		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 200 MHz): δ 11.71 (s, 1H), 9.45 (d, N-H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.95 (t, N-H), 5.42-5.39 (m, 1H), 4.45-4.39 (m, 2H), 3.13-2.84 (m, 4H), 1.92-0.9 (m, 4H), 1.65 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 1.36 (s, 9H); <i>m/z</i> 668.8 [M+1] ⁺

[0849]

#	结构	特征性数据
28a		^1H -NMR (DMSO- D_6 , 200 MHz): δ 11.74 (s, 1H), 9.45 (d, N-H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56-8.53 (m, 2H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.36 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.61-6.43 (m, 3H), 5.37-5.35 (m, 1H), 3.49-3.23 (m, 4H), 1.65 (d, $J = 7$ Hz, 3H); m/z 591.8 $[\text{M}+1]^+$
28b		^1H -NMR (DMSO- D_6 , 200 MHz): δ 11.70 (s, 1H), 9.39 (s, N-H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56-8.53 (m, 2H), 8.00-7.75 (m, 3H), 7.11-6.97 (m, 3H), 5.91 (s, 1H), 5.40-5.35 (m, 1H), 3.51-3.28 (m, 4H), 1.65 (d, $J = 7$ Hz, 3H); m/z 591.8 $[\text{M}+1]^+$

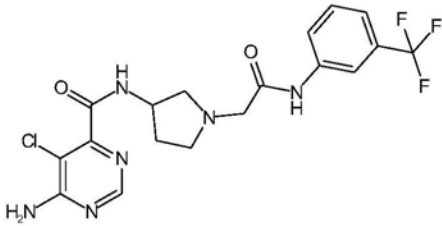
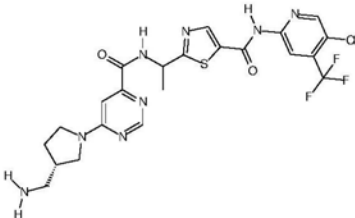
[0850]

#	结构	特征性数据
500D		¹ H -NMR (CD ₃ OD, 500 MHz): δ 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.55-5.51 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.51-4.46 (m, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.20-3.15 (m, 2H), 1.98-1.96 (m, 2H), 1.76 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.37-1.30 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); m/z 654.7 [M+1] ⁺
19nnD		¹ H -NMR (DMSO-D ₆ , 200 MHz): δ 11.75 (s, 1H), 9.55 (d, N-H), 8.77 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.73 (bs, 2H), 7.36 (s, 1H), 5.44-5.37 (m, 1H), 4.47-4.45 (m, 2H), 3.06-2.93 (m, 2H), 2.73-2.60 (m, 2H), 1.97-1.12 (m, 5H), 1.65 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 568.7 [M+1] ⁺

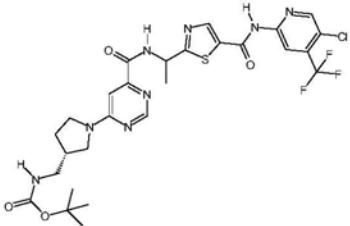
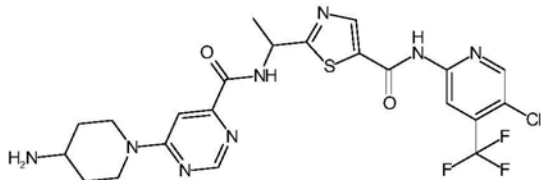
[0851]

#	结构	特征性数据
19mmD		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.71 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.78 (bs, 2H), 7.01 (bs, 1H), 5.42- 5.39 (m, 1H), 3.02-2.85 (m, 6H), 2.16- 2.02 (m, 3H), 1.66 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 554.8 [M+1] ⁺
5ppD		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.70 (s, 1H), 9.38 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.41- 5.37 (m, 1H), 3.983.90 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 3H), 1.79-1.68 (m, 4H), 1.61 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.03 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2H); <i>m/z</i> 568.9 [M-Boc].
19rrD		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.71 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.93 (bs, 2H), 7.11 (s, 1H), 5.40- 5.37 (m, 1H), 4.20 (bs, 1H), 3.05-3.03 (m, 4H), 2.04-2.02 (m, 4H), 1.65 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 554.8 [M+1] ⁺

[0852]

#	结构	特征性数据
31b		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 10.01 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.42-4.19 (bs, 1H), 2.90-2.79 (m, 2H), 2.61-2.58 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H); 443 [M+1] ⁺
19qqD		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 500 MHz): δ 11.72 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.78 (bs, 2H), 7.01 (bs, 1H), 5.42- 5.39 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 2H), 3.34-3.30 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 3H), 2.16- 2.02 (m, 1H), 1.88-1.70 (m, 1H), 1.66 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 554.8 [M+1] ⁺

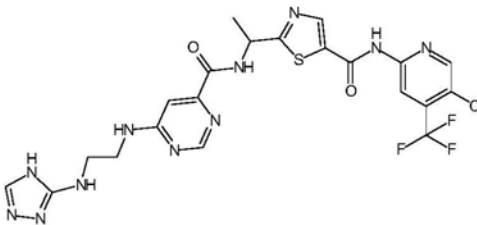
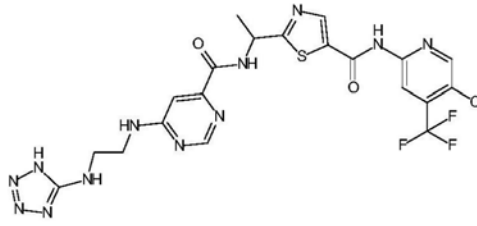
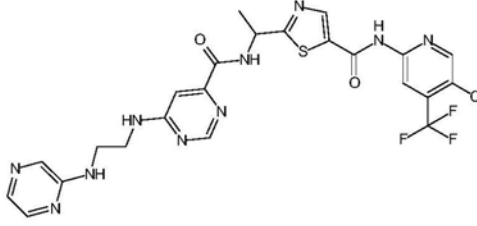
[0853]

#	结构	特征性数据
5qqD		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.71 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.41- 5.39 (m, 1H), 3.65- 3.51 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.00-2.82 (m, 3H), 2.42-2.37 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.69-1.66 (m, 1H), 1.64 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 1.36 (s, 9H); <i>m/z</i> 654.7 [M+1] ⁺
19ooD		¹ H-NMR (CD ₃ OD-D ₄ , 500 MHz): δ 8.60 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.54- 5.51 (m, 1H), 4.66-4.62 (m, 2H), 4.53 (bs, 1H), 3.13- 3.08 (m, 2H), 2.09- 1.92 (m, 2H), 1.79 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3H) 1.52- 1.50 (m, 2H); <i>m/z</i> 555.0 [M+1] ⁺

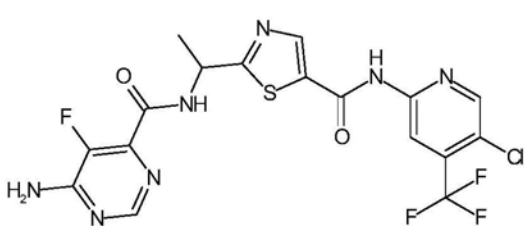
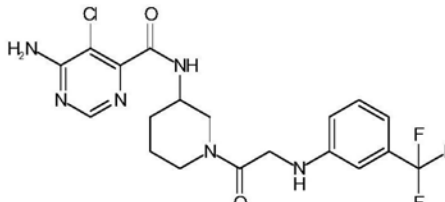
[0854]

#	结构	特征性数据
19uuD		¹ H-NMR (CD ₃ OD-D ₄ , 500 MHz): δ 8.60 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.53-5.50 (m, 1H), 3.57 (bs, 2H), 3.03- 3.00 (m, 2H), 2.04- 1.99 (m, 2H), 1.77 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 528.8 [M+1] ⁺
5vvD		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.68 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.39 (bs, 1H), 7.22 (bs, 1H), 7.00 (bs, 1H), 5.41- 5.37 (m, 1H), 3.93 (bs, 2H), 1.65 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 528.7 [M+1] ⁺
5rrD		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.81 (bs, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.80 (bs, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.40- 5.37 (m, 1H), 4.06 (bs, 1H), 3.87 (bs, 2H), 2.92 (bs, 2H), 1.86 (bs, 2H), 1.64 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.29- 1.22 (m, 2H); <i>m/z</i> 654.9 [M+1] ⁺

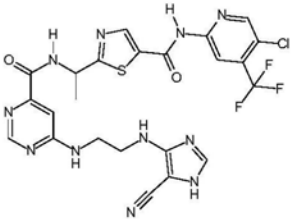
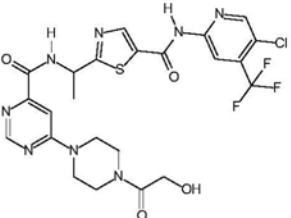
[0855]

#	结构	特征性数据
28c		¹ H-NMR (DMSO-D6, 200 MHz): δ 11.74 (s, 1H), 9.47 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99-7.97(m, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.41-5.33 (m, 1H), 3.24-3.16 (m, 4H), 1.63 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); <i>m/z</i> 581.96 [M+1] ⁺
28d		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.73 (bs, 1H), 9.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.96 (bs, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.42- 5.34 (m, 1H), 3.53- 3.23 (m, 4H), 1.65 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 582.8 [M+1] ⁺
28e		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.74 (bs, 1H), 9.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.18-7.10 (bs, 2H), 5.42-5.35 (m, 1H), 3.46-3.41 (m, 4H), 1.65 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 592.8 [M+1] ⁺

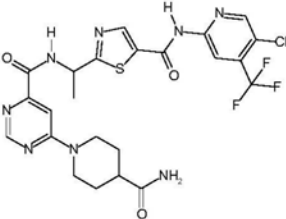
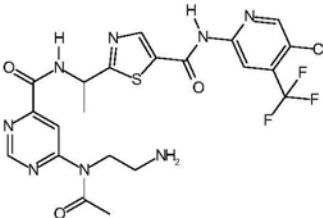
[0856]

#	结构	特征性数据
20aD		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.71 (bs, N-H), 9.44 (bs, N-H), 8.76 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 5.36 (m, 1H), 1.62 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 489.9 [M+1] ⁺
30c		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): 8.71 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 7.85-7.35 (bs, 2N-H), 6.97-6.81 (m, 2H), 6.08 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.18 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.22 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1H), 4.01-3.85 (m, 2H), 3.82-3.66 (m, 2H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.78 (q, <i>J</i> = 11 Hz, 1H), 1.92-1.85 (m, 3H); <i>m/z</i> : 456.8 [M+1] ⁺

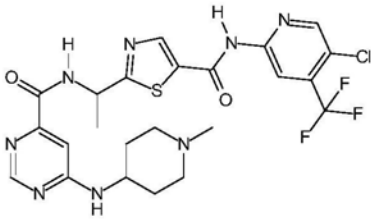
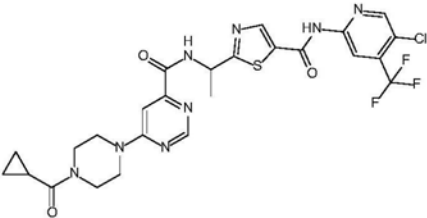
[0857]

#	结构	特征性数据
28f		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 200 MHz, Rotamers): δ 12.41 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 11.73 (s, 2H), 9.44 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 8.76 (s, 2H), 8.76 (s, 2H), 8.72 (s, 2H), 8.54 (s, 4H), 7.96 (bs, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.57 (bs, 1H), 6.34 (bs, 1H), 5.41-5.32 (m, 2H), 3.51-3.20 (m, 8H), 1.64 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H); <i>m/z</i> 605.8 [M+1] ⁺
26cD		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 200 MHz): δ 11.73 (s, 1H), 9.53 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.45-5.37 (m, 1H), 4.66 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.12 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 3.80-3.40 (m, 8H), 1.64 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H); <i>m/z</i> 598.7 [M+1] ⁺

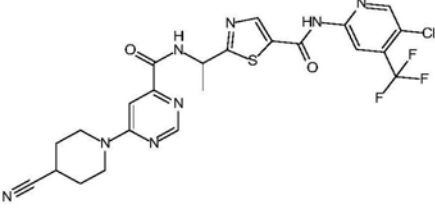
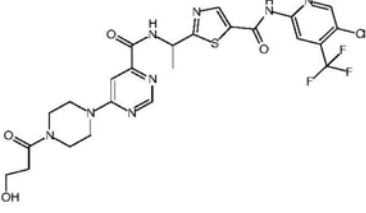
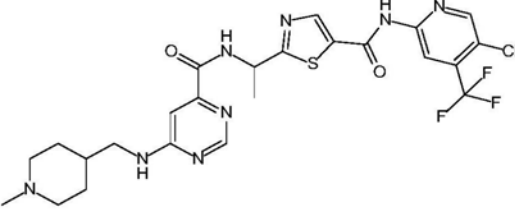
[0858]

#	结构	特征性数据
5wwD		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.70 (s, 1H), 9.44 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.40-5.35 (m, 1H), 4.43 (bs, 2H), 3.04-3.02 (m, 2H), 2.46-2.42 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 2H), 1.64 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 1.49-1.46 (m, 2H); <i>m/z</i> 582.7 [M+1] ⁺
39a		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.20 (bs, 1H), 9.39 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.91 (bs, 2H), 7.07 (s, 1H), 5.40-5.36 (m, 1H), 3.40-3.39 (m, 2H), 3.22-3.18 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.64 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H); <i>m/z</i> 556.8 [M+1] ⁺

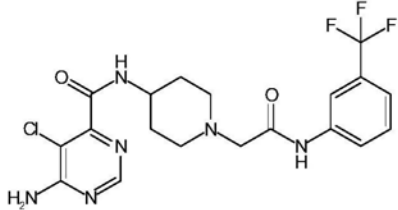
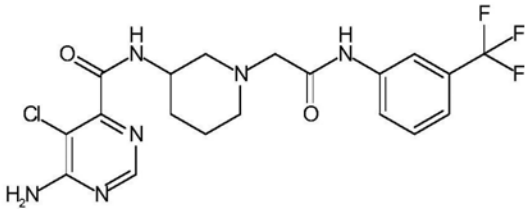
[0859]

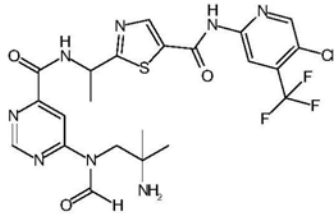
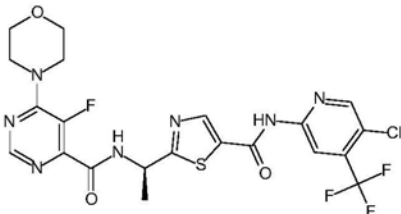
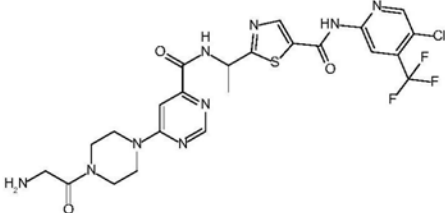
#	结构	特征性数据
5xxD		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.70 (s, 1H), 9.37 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.40-5.35 (m, 1H), 3.83-3.82 (m, 1H), 2.73-2.70 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.00-1.95 (m, 4H), 1.86-1.84 (m, 2H), 1.64 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H); <i>m/z</i> 568.8 [M+1] ⁺
26bD		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz): δ 8.63 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.56-5.52 (m, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.93-3.82 (m, 4H), 3.81-3.70 (m, 4H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.78 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H) 0.94-0.85 (m, 4H); <i>m/z</i> 608.7 [M+1] ⁺

[0860]

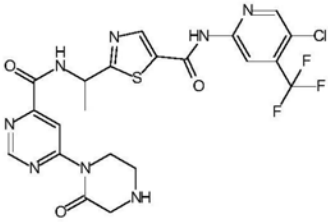
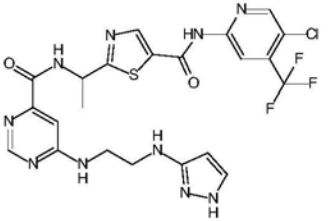
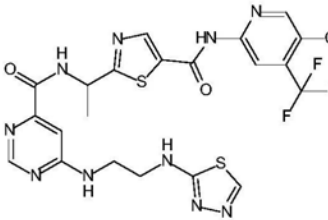
#	结构	特征性数据
5aaaD		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.71 (s, 1H), 9.47 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.41-5.38 (m, 1H), 4.00-3.98 (m, 2H), 3.54-3.52 (m, 2H), 3.16-3.12 (m, 2H), 1.97-1.93 (m, 2H), 1.72 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H); <i>m/z</i> 564.8 [M+1] ⁺
26eD		¹ H-NMR (丙酮-D6, 500 MHz): δ 10.34 (s, 1H), 8.90 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.53-5.49 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 2H), 3.77-3.60 (m, 9H), 2.60-2.57 (m, 2H), 1.75 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H); <i>m/z</i> 613.3 [M+1] ⁺
5yyD		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.71 (s, 1H), 9.38 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.40-5.37 (m, 1H), 1.63-1.47 (m, 6H), 1.34 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 1.33-1.22 (m, 4H); <i>m/z</i> 582.9 [M+1] ⁺

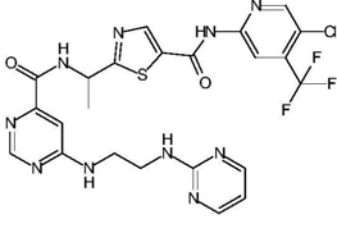
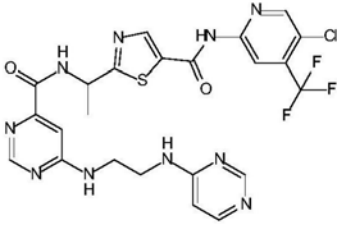
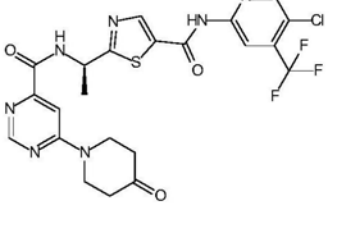
[0861]

#	结构	特征性数据
31c		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): 10.04 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.53 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.71 (bs, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.88-2.83 (m, 2H), 2.28-2.24 (m, 2H), 1.80-1.78 (m, 2H), 1.63-1.61 (m, 2H); <i>m/z</i> 457 [M+1] ⁺
31a		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): 9.99 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.20-3.06 (m, 2H), 2.69 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 2.49- 2.30 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 3H), 1.42-1.34 (m, 1H); <i>m/z</i> 456.9 [M+1] ⁺

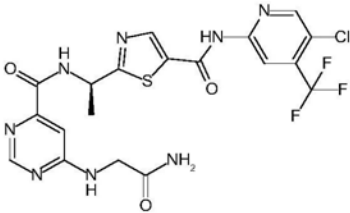
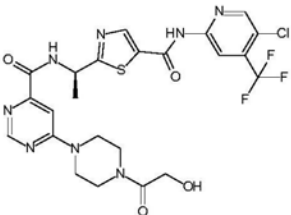
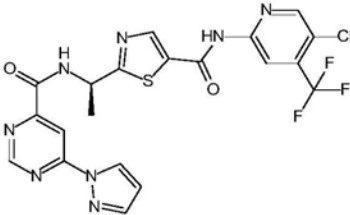
#	结构	特征性数据
40b		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.71 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.40-5.37 (m, 1H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.48-3.47 (m, 1H), 1.64 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), 1.24 (s, 6H); <i>m/z</i> 570.9 [M+1] ⁺
[0862] 20bDa		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.75 (s, 1H), 9.46 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.48 (bs, 1H), 8.12 (s, 1H), 5.41- 5.39 (m, 1H), 3.78-3.65 (m, 8H), 1.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 559.6 [M+1] ⁺
26dD		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz): δ 8.65 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.55 - 5.53 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.92- 3.84 (m, 4H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.63-3.59 (m, 2H), 1.78 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 598.2 [M+1] ⁺

[0863]

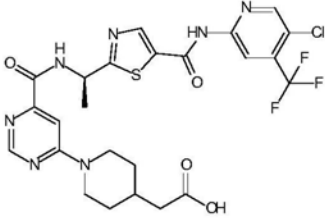
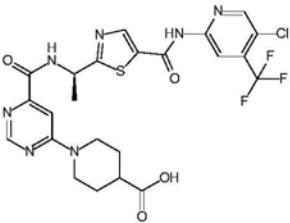
#	结构	特征性数据
18mD		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 200 MHz): δ 11.77 (s, 1H), 9.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 5.47-5.43 (m, 1H), 4.23-4.13 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.57-3.54 (m, 2H), 1.64 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); m/z 554.8 $[\text{M}+1]^+$
28g		$^1\text{H-NMR}$ (丙酮- D_6 , 500 MHz): δ 10.74 (bs, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.20-7.16 (m, 3H), 5.49-5.40 (m, 1H), 3.57-3.48 (m, 6H), 1.74 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); m/z 580.7 $[\text{M}+1]^+$
28h		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 11.74 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.40-5.37 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 1H), 1.64 (d, $J = 7$ Hz, 3H); m/z 598.7 $[\text{M}+1]^+$

#	结构	特征性数据
28j		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.74 (s, 1H), 9.44 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.26 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.42-5.39 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 4H), 1.64 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), m/z 592.6 [M+1] ⁺
28k		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.82 (s, 1H), 9.44 (d, NH), 8.75 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.00 (bs, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.39-5.37 (m, 1H), 3.52-3.46 (m, 4H), 1.64 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), m/z 592.6 [M+1] ⁺
5dddDa		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.74 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.43-5.40 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 4H), 3.31-3.29 (m, 4H), 1.66 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); m/z 553.7 [M+1] ⁺

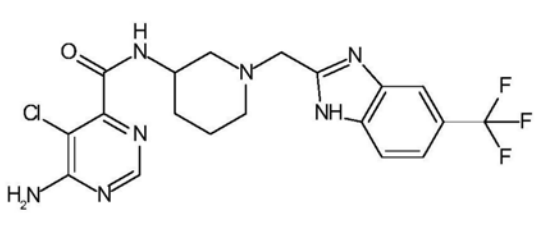
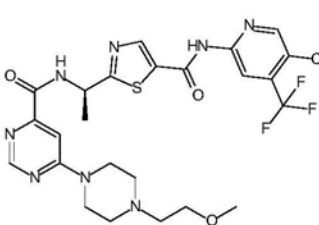
[0866]

#	结构	特征性数据
5vvDa		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.74 (s, 1H), 9.45 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.40-5.37 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 1.64 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); <i>m/z</i> 528.7 [M+1] ⁺
26cDa		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.73 (s, 1H), 9.53 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.42-5.39 (m, 1H), 4.69-4.68 (m, 1H), 4.12 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.80-3.64 (m, 4H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.52-3.46 (m, 2H), 1.65 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H); <i>m/z</i> 598.7 [M+1] ⁺
18fDa		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.74 (s, 1H), 9.88 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.76-8.74 (m, 3H), 8.54 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.52-5.47 (m, 1H), 1.69 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H); <i>m/z</i> 522.8 [M+1] ⁺

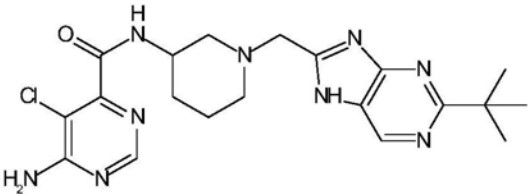
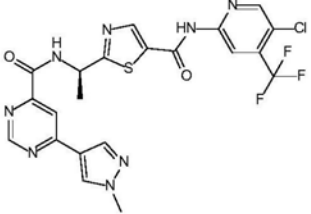
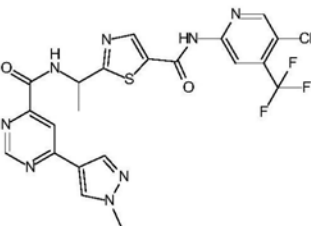
[0867]

#	结构	特征性数据
42a		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.75 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.43-5.40 (m, 1H), 4.60-4.40 (m, 2H), 3.08-2.97 (m, 2H), 2.18 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.78 (d, <i>J</i> = 11 Hz, 2H), 1.65 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 1.22-1.14 (m, 2H); <i>m/z</i> 597.7 [M+1] ⁺
42b		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.75 (s, 1H), 9.64 (bs, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.45 (bs, 1H), 5.44-5.41 (m, 1H), 4.44-4.24 (m, 2H), 3.24-3.18 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 1H), 1.93 (d, <i>J</i> = 11 Hz, 2H), 1.66 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 1.53 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H); <i>m/z</i> 583.7 [M+1] ⁺

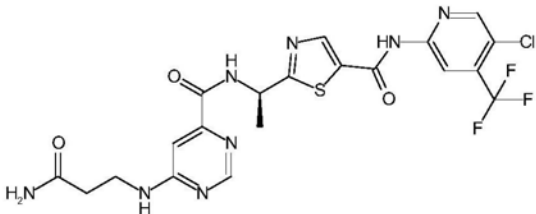
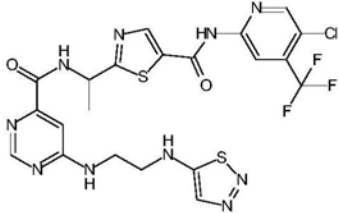
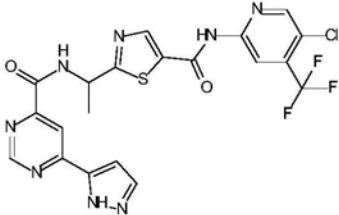
[0868]

#	结构	特征性数据
32b		¹ H-NMR (丙酮-D ₆ , 500 MHz): 11.95-11.89 (bs, 1N-H), 8.56 (bs, 1N-H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.62-4.55 (bs, 2H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.39-2.36 (m, 2H), 2.22-2.15 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 2H); m/z 453.8 [M+1] ⁺
5eeeDa		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.74 (s, 1H), 9.51 (d, NH), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.41-5.38 (m, 1H), 3.67- 3.58 (m, 4H), 3.48- 3.43 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.29- 3.22 (m, 4H), 1.65 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); m/z 598.7 [M+1] ⁺

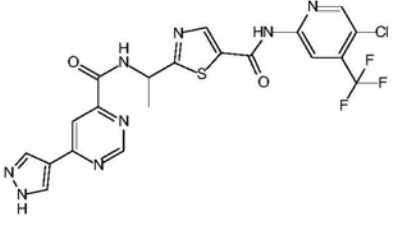
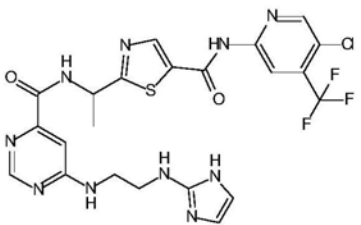
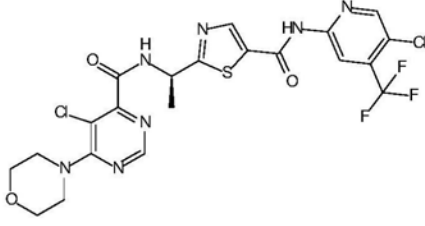
[0869]

#	结构	特征性数据
32a		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): 9.08 (s, 1N-H), 8.56 (bs, 1N-H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 4.62-4.55 (bs, 2H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.39-2.36 (m, 2H), 2.22-2.15 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.22 (s, 9H); m/z 443.9 [M+1] ⁺
4vDa		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 200 MHz): δ 11.78 (s, 1H), 9.82 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 5.46- 5.43 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.67 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H); m/z 536.8 [M+1] ⁺
4vD		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.74 (s, 1H), 9.77 (d, NH), 9.19 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 5.48-5.45 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.68 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), m/z 536.7 [M+1] ⁺

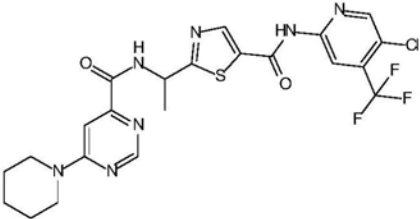
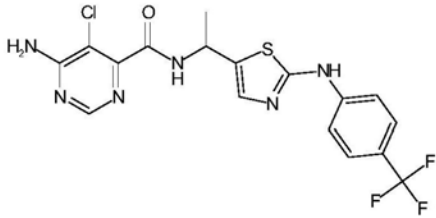
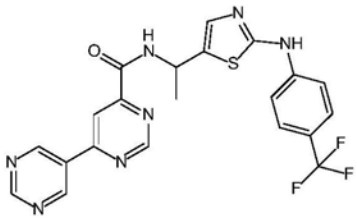
[0870]

#	结构	特征性数据
5ttDa		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.74 (bs, 1H), 9.43 (bs, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.39-5.34 (m, 1H), 3.47-3.44 (m, 2H), 2.41-2.38 (m, 2H), 1.69 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H); <i>m/z</i> 542.6 [M+1] ⁺
28l		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.74 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.02 (bs, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.42-5.39 (m, 1H), 3.57-3.45 (m, 4H), 1.64 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H); <i>m/z</i> 598.6 [M+1] ⁺
4wD		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz): δ 9.28 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.62-5.61 (m, 1H), 1.82 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); <i>m/z</i> 522.6 [M+1] ⁺

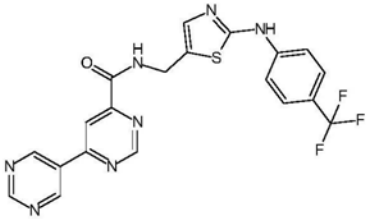
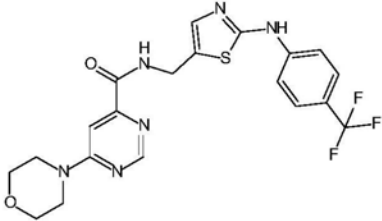
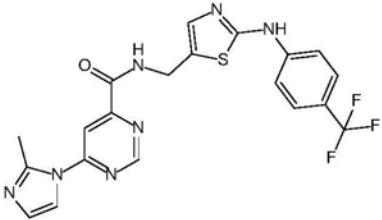
[0871]

#	结构	特征性数据
4cD		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 13.41 (s, 1H), 11.74 (s, 1H), 9.76 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 5.48-5.45 (m, 1H), 1.69 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), <i>m/z</i> 522.9 [M+1] ⁺
28m		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 12.12 (s, 1H), 11.74 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.98 (bs, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.45- 5.37 (m, 1H), 3.49 (bs, 4H), 2.82 (bs, 2H), 1.65 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 580.8 [M+1] ⁺
1nDa		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.76 (s, 1H), 9.56 (d, <i>J</i> = 7.0, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 5.36- 5.33 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 8H), 1.58 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H); <i>m/z</i> 575.7 [M+1] ⁺

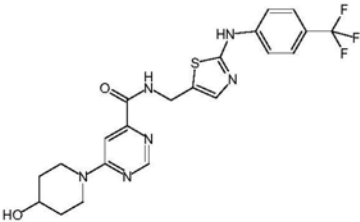
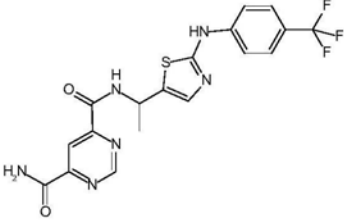
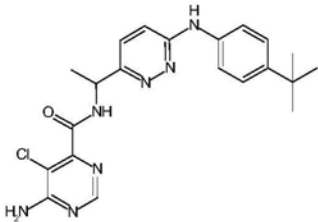
[0872]

#	结构	特征性数据
5zzD		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 11.78 (s, 1H), 9.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.43-5.38 (m, 1H), 3.65 (bs, 4H), 1.67 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.57 (bs, 6H); m/z 539.7 $[\text{M}+1]^+$
10U		$^1\text{HNMR}$: (DMSO- D_6 , 500 MHz) δ : 10.50 (s, 1H), 9.10 (d, NH), 8.31 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.29-5.31 (m, 1H), 1.52 (d, $J = 7$ Hz, 3H); m/z 442.7 $[\text{M}+1]^+$
4qU		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 10.48 (s, 1H), 9.60 (s, 2H), 9.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 9.37 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.40-5.37 (m, 1H), 1.64 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); m/z 471.7 $[\text{M}+1]^+$

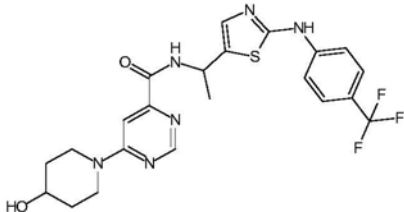
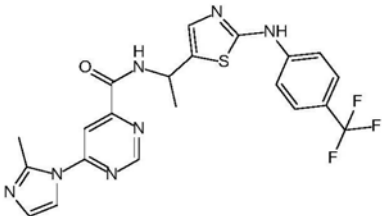
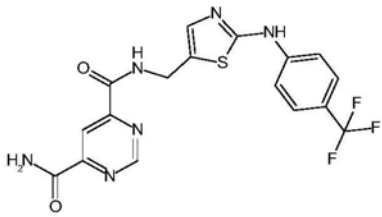
[0873]

#	结构	特征性数据
4qV		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 10.48 (s, 1H), 9.60 (s, 2H), 9.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 9.37 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.51 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H); m/z 457.9 $[\text{M}+1]^+$
5dV		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 10.45 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.50 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 3.63-3.60 (m, 8H); m/z 464.9 $[\text{M}+1]^+$
18dV		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 10.49 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.56 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H); m/z 459.9 $[\text{M}+1]^+$

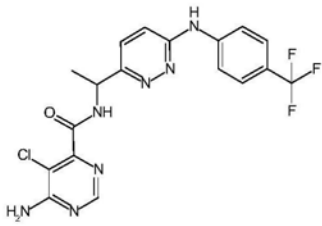
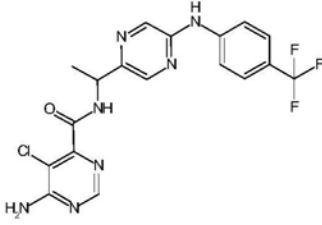
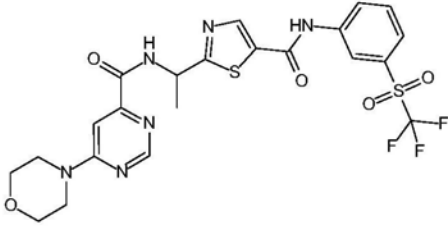
[0874]

#	结构	特征性数据
5vV		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 10.47 (s, 1H), 9.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.25- 3.21 (m, 2H), 1.79- 1.77 (m, 2H), 1.40- 1.39 (m, 2H); m/z 478.9 $[\text{M}+1]^+$
25iU		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 10.48 (s, 1H), 9.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.37-5.36 (m, 1H), 1.62 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); m/z 437.7 $[\text{M}+1]^+$
10CC		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 - 500 MHz) δ 9.12 (s, 1H), 9.10 (d, NH), 8.25 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.23-5.19 (m, 1H), 1.45 (d, $J = 8$ Hz, 3H), 1.21 (s, 9H); m/z 425.9 $[\text{M}+1]^+$

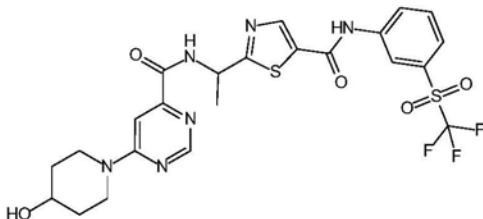
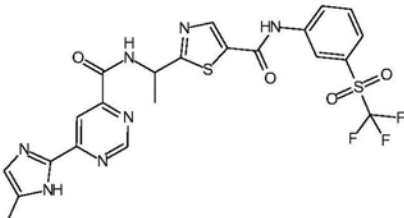
[0875]

#	结构	特征性数据
5vU		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 10.47 (s, 1H), 9.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.30-5.27 (m, 1H), 4.79 (bs, 1H), 4.02 (bs, 1H), 3.77- 3.75 (m, 2H), 3.25- 3.21 (m, 2H), 1.78 (bs, 2H), 1.59 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.35- 1.21 (m, 2H); m/z 493.2 $[\text{M}+1]^+$
18dU		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 10.49 (s, 1H), 9.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.37-5.35 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); m/z 474.1 $[\text{M}+1]^+$
25iV		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 10.48 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 4.56 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); m/z 423.0 $[\text{M}+1]^+$

[0876]

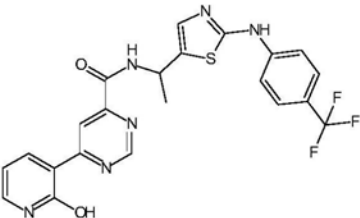
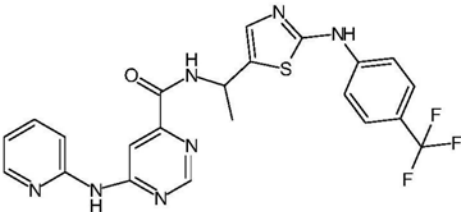
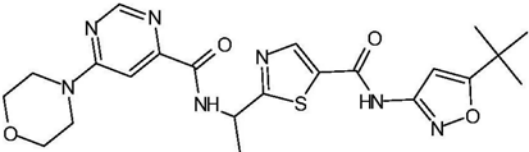
#	结构	特征性数据
10BB		^1H NMR (DMSO- D_6 , 500 MHz) δ 8.3 (s, 1H), 7.9 (d, J = 10 Hz, 2H), 7.6 (d, J = 10 Hz, 2H), 7.5 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.2 (d, J = 10 Hz, 1H), 5.19-5.23 (m, 1H), 1.30 (s, 3H); m/z 438 $[\text{M}+1]^+$
10AA		^1H -NMR (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 9.92 (s, 1H), 9.03 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (d, J = 4 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 4 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 4 Hz, 2H), 5.10 (m, 1H), 1.47 (d, J = 4 Hz, 3H); m/z 438 $[\text{M}+1]^+$
5dJJ		^1H -NMR (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 10.88 (s, 1H), 9.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.31 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 5.44-5.41 (m, 1H), 3.67 (s, 8H), 3.30 (s, 3H), 1.64 (d, J = 7.0, 3H); m/z 570.9 $[\text{M}+1]^+$

[0877]

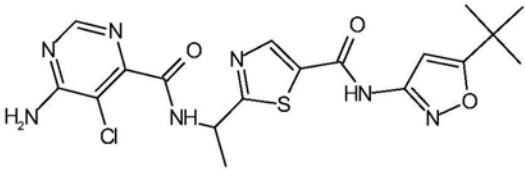
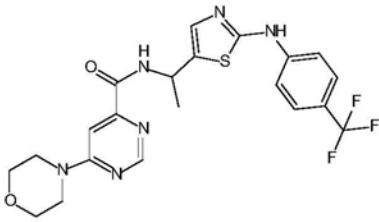
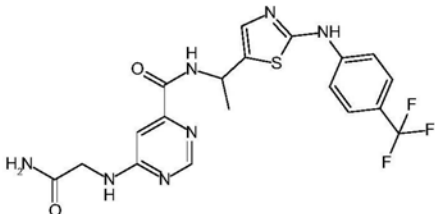
#	结构	特征性数据
5vJJ		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 10.87 (s, 1H), 9.50 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 8.31 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 5.42- 5.34 (m, 1H), 4.78 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1H), 4.05 (bs, 1H), 3.8 (bs, 1H), 1.77 (s, 2H), 1.67 (d, <i>J</i> = 7.0, 3H), 1.35 (m, 4H); <i>m/z</i> 584.8 [M+1] ⁺
33aJJ		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 13.17 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 5.45- 5.41 (m, 1H), 2.25 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 3H), 1.69 (d, <i>J</i> = 7.0, 3H); <i>m/z</i> 565.8 [M+1] ⁺

[0878]

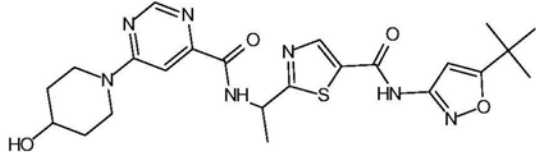
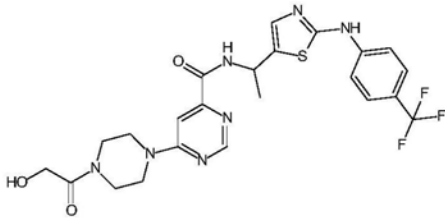
#	结构	特征性数据
4qJJ		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 10.90 (s, 1H), 9.95 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1H), 9.62 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 2H), 9.52 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 15 Hz, 3H), 8.31 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 2H), 5.51-5.55 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 1.72 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 3H); <i>m/z</i> 563.9 [M+1] ⁺
4bU		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 10.46 (s, 1H), 9.44-9.38 (m, 3H), 8.76 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.78-7.75 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 5.40-5.37 (m, 1H), 1.54 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); <i>m/z</i> 470.7 [M+1] ⁺

#	结构	特征性数据
4eU		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 12.32 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.34 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.70-8.68 (m, 1H), 7.76 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6.47 (t, $J = 13.5$ Hz, 1H), 5.36-5.33 (m, 1H), 1.62 (d, $J = 10$ Hz, 3H); m/z 486.9 $[\text{M}+1]^+$
[0879] 6gU		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 10.54 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.78-7.75 (m, 4H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.34-5.31 (m, 1H), 1.61 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H); m/z 486 $[\text{M}+1]^+$
5dKK		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz): δ 8.62 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.58-5.52 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 8H), 1.77 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.38 (s, 9H); m/z 485.9 $[\text{M}+1]^+$

[0880]

#	结构	特征性数据
10KK		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz): δ 8.45 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.50-5.48 (m, 1H), 1.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.38 (s, 9H); m/z 449.8 $[\text{M}+1]^+$
5dU		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 500 MHz): δ 10.44 (s, 1H), 9.08 (d, $J = 7.0$, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.23-5.22 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 8H), 1.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); m/z 479 $[\text{M}+1]^+$
5vvU		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 500 MHz): δ 10.45 (s, 1H), 8.98 (d, $J = 7.0$, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (bs, 1H), 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.43 (bs, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 5.24-5.22 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 1.56 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); m/z 465.7 $[\text{M}+1]^+$

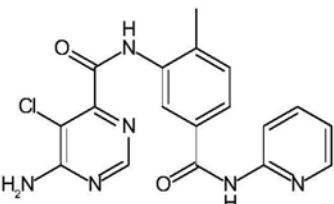
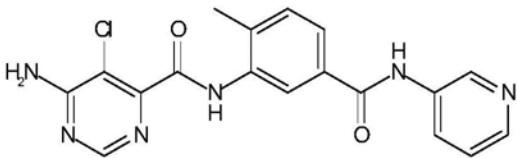
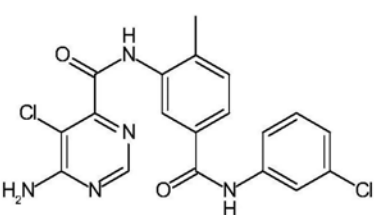
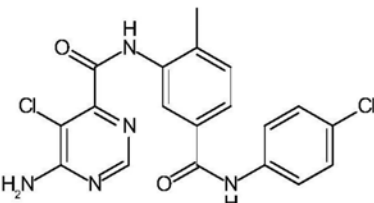
[0881]

#	结构	特征性数据
5vKK		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.52- 5.49 (m, 1H), 4.26- 4.18 (m, 2H), 3.98- 3.87 (m, 1H), 3.41- 3.36 (m, 2H), 1.95- 1.93 (m, 2H), 1.74 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.52- 1.50 (m, 2H), 1.36 (s, 9H); <i>m/z</i> 499.8 [M+1] ⁺
26cU		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 10.46 (s, 1H), 9.07 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.31- 5.28 (m, 1H), 4.66 (t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 4.12 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3.78- 3.65 (m, 4H), 3.60- 3.50 (m, 2H), 3.48- 3.40 (m, 2H), 1.59 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); <i>m/z</i> = 536 [M+1] ⁺

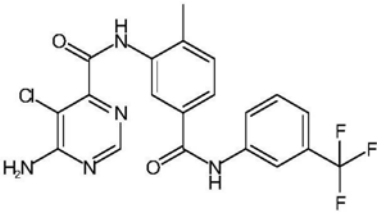
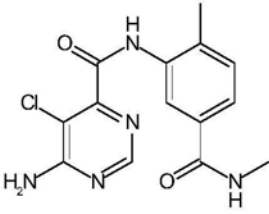
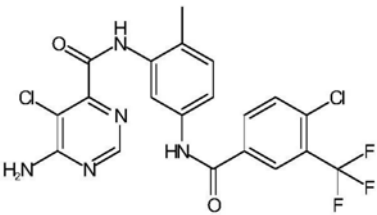
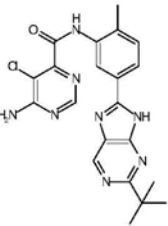
[0882]

#	结构	特征性数据
5ccU		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 10.44 (s, 1H), 8.95 (d, $J = 7.0$, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8$ Hz ⁺ , 2H), 7.14 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.25- 5.11 (m, 1H), 3.40- 3.38 (m, 6H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.54 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.04 (t, $J = 7$ Hz, 3H); m/z 495.1 $[\text{M}+1]^+$
43		$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ = 8.25 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 6.22 (q, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.88 (d, 3H)-
34a		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz) δ 10.6 (s, 1H, D_2O 可交换), 10.3 (s, 1H, D_2O 可交换), 8.4 (2s, 2H), 8.15 (m, 2H), 7.8 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 2.3 (s, 3H); MS: m/z 484.26 $[\text{M}+1]^+$.
34b		$^1\text{H-NMR}$ (ACETONE- D_6 , 500 MHz): δ 9.95 (bs, 1H), 9.60 (bs, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.38- 7.28 (m, 3H), 7.07- 7.044 (m, 2H), 2.39 (s, 3H); m/z 381.9 $[\text{M}+1]^+$.

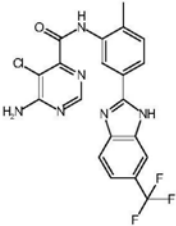
[0883]

#	结构	特征性数据
34c		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 10.77 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.40-8.38 (m, 2H), 8.18-8.15 (m, 2H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 2.33 (s, 3H); m/z 382.9 $[\text{M} + 1]^+$.
34d		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 10.48 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21-8.12 (m, 2H), 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 3H), 2.36 (s, 3H); m/z 382.8 $[\text{M} + 1]^+$.
34e		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 10.40 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 3H), 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H); m/z 415.7 $[\text{M} + 1]^+$.
34f		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 10.37 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82-7.77 (m, 3H), 7.44-7.39 (m, 3H), 2.33 (s, 3H); m/z 415.8 $[\text{M} + 1]^+$.

[0884]

#	结构	特征性数据
34g		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 10.55 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10-8.05 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 3H), 2.34 (s, 3H); m/z 449.8 $[\text{M} + 1]^+$.
34h		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 10.22 (bs, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); m/z 319.9 $[\text{M} + 1]^+$.
34i		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz) δ 10.6 (s, 1H, D_2O 可交换), 10.1 (s, 1H, D_2O 可交换), 8.4 (s, 2H), 8.2-8.25 (d, 1H), 7.9-8.0 (d, 2H), 7.6-7.7 (d, 1H), 7.2-7.3 (d, 1H), 2.3 (s, 3H); MS: m/z 483.7 $[\text{M} + 1]^+$.
34j		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz): δ 8.83 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.89 (bs, 1H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.38 (s, 9H); m/z 436.8 $[\text{M} + 1]^+$.

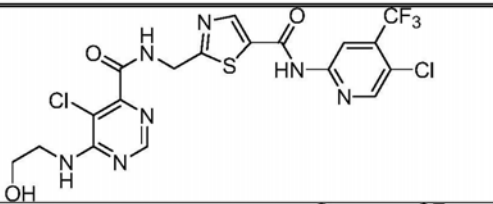
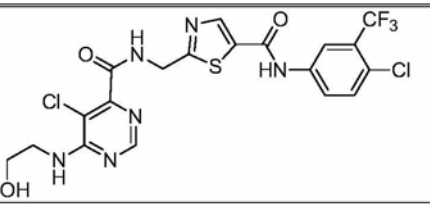
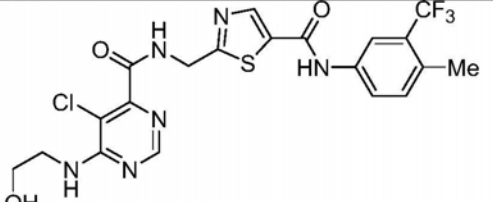
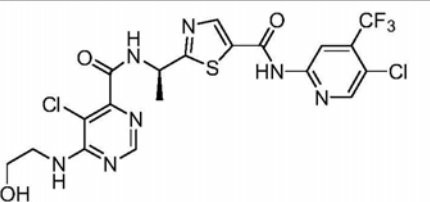
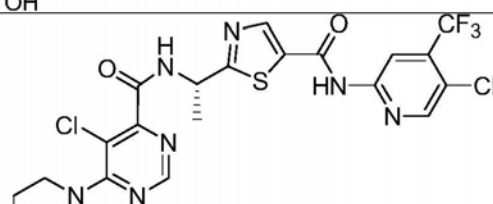
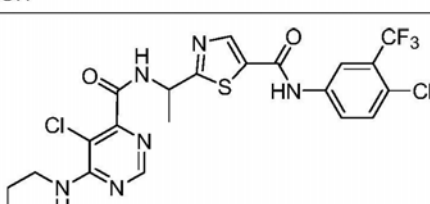
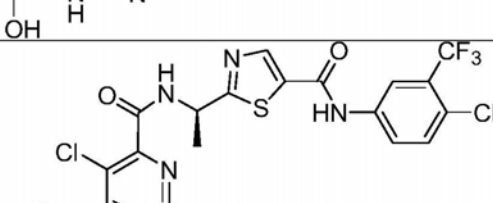
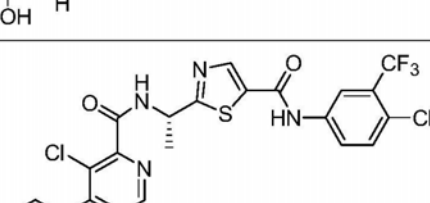
[0885]

#	结构	特征性数据
34k		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz): δ 8.32 (s, 2H), 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H); m/z 446.8 $[\text{M}+1]^+$.

[0886] 本发明的另外的化合物可以根据一般方案ZZ制备。这些化合物在下文的表4中列出。

[0887] 表4: 示范性式I化合物

[0888]

另外的化合物			
1aA		1aB	
1aC		1aD a	
1aD b		1aE	
1aE a		1aE b	

[0889]

另外的化合物			
1aF		1aG	
1aH		1aI	
1aJ		1aK	
1aL		1aMa	
1aMb		1aN	
1aNb		1aO	
1aQ		1aRa	

[0890]

另外的化合物			
1aR b		2aA	
2aB		2aC	
2aD a		2aD b	
2aE		2aE a	
2aE b		2aF	
2aG		2aH	
2aI		2aJ	
2aK		2aL	

[0891]

另外的化合物			
2a Ma		2aM b	
2aN a		2aN b	
2aO		2aP	
2aQ		2aR a	
2aR b		3aA	
3aB		3aC	
3aD		3aD a	
3aD b		3aE	

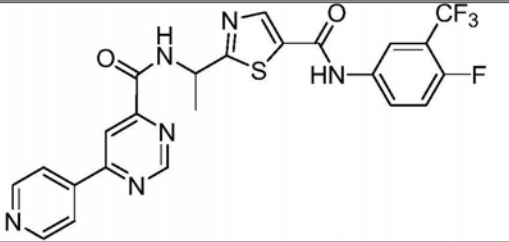
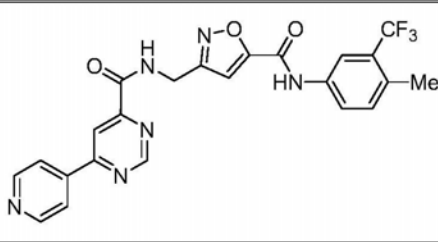
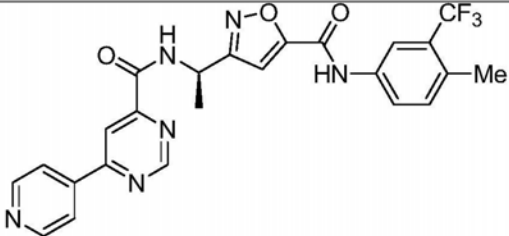
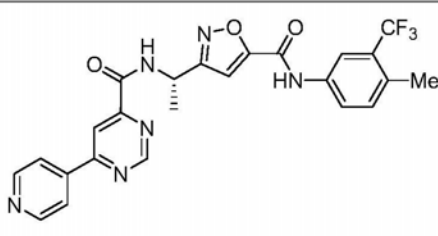
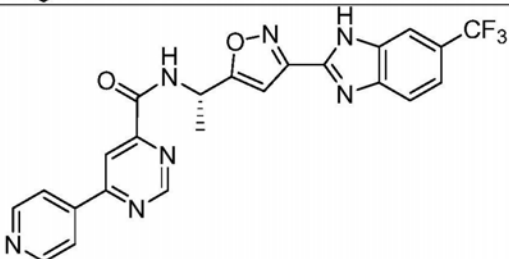
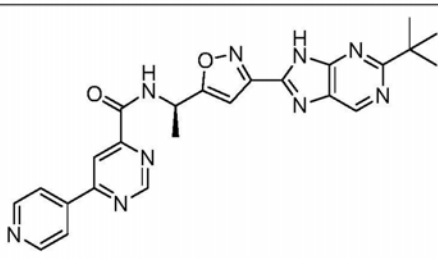
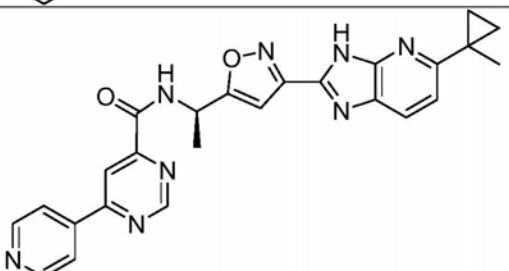
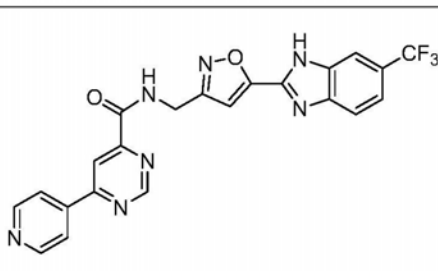
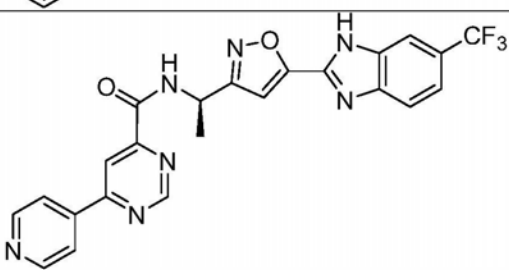
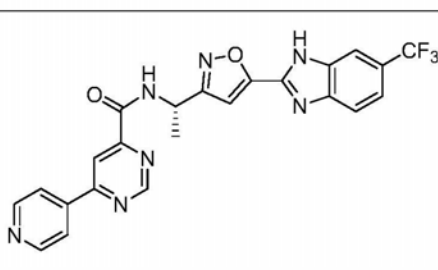
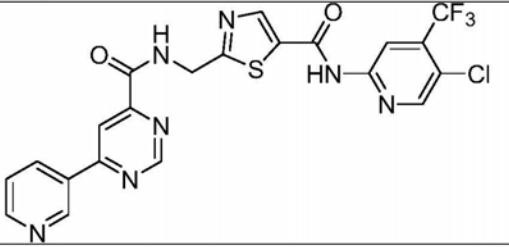
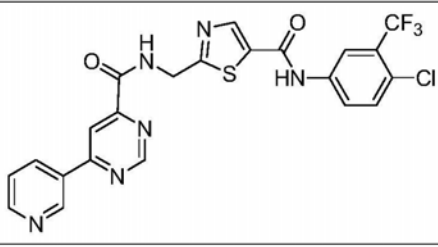
[0892]

另外的化合物			
3aE a		3aE b	
3aF		3aG	
3aH		3aI	
3aJ		3aK	
3aL		3aM a	
3a Mb		3aN a	
3aN b		3aO	
3aP		3aQ	

[0893]

另外的化合物			
3aR a		3aR b	
4aA		4aB	
4aC		4aD b	
4aE		4aE a	
4aE b		4aF	
4aG		4aH	
4aI		4aJ	

[0894]

另外的化合物			
4aK		4aL	
4aMa		4aMb	
4aNb		4aO	
4aP		4aQ	
4aRa		4aRb	
4ba		4bB	

[0895]

另外的化合物			
4bC		4bD b	
4bE		4bE a	
4bE b		4bF	
4bG		4bH	
4bI		4bJ	
4bK		4bL	

[0896]

另外的化合物			
4b Ma		4b Mb	
4bN a		4bN b	
4bP		4bQ	
4bR a		4bR b	
4eA		4eB	
4eC		4eD b	

[0897]

另外的化合物			
4eE		4eE a	
4eE b		4eF	
4eG		4eH	
4eI		4eJ	
4eK		4eL	
4e Ma		4eM b	

[0898]

另外的化合物			
4eN a		4eN b	
4eO		4eP	
4eQ		4eR a	
4eR b		7aA	
7aB		7aC	
7aD a		7aD b	
7aE		7aE a	

[0899]

另外的化合物			
7aE b		7aF	
7aG		7aH	
7aI		7aJ	
7aK		7aL	
7a Ma		7aM b	
7aN a		7aN b	
7aO		7aP	

[0900]

另外的化合物			
7aQ		7aR a	
7aR b		8bA	
8bB		8bC	
8bD a		8bD b	
8bE		8bE a	
8bE b		8bF	
8bG		8bH	

[0901]

另外的化合物			
8bI		8bJ	
8bK		8bL	
8bMa		8bMb	
8bNa		8bNb	
8bO		8bP	
8bQ		8bRa	
8bRb		9B	

[0902]

另外的化合物			
9C		9Da	
9Db		9E	
9Ea		9Eb	
9F		9G	
9H		9I	
9J		9K	
9L		9Ma	

[0903]

另外的化合物			
9M b		9Na	
9Nb		9O	
9P		9Q	
9Ra		9Rb	
10B		10C	
10E a		10E b	
10G		10H	

[0904]

另外的化合物			
10I		10J	
10K		10L	
10Ma		10Mb	
10Na		10Nb	
10O		10Q	
10Ra		10Rb	
11A		11B	
11C		11Db	

[0905]

另外的化合物			
11E		11E a	
11E b		11F	
11G		11H	
11I		11J	
11K		11L	
11 Ma		11M b	
11N a		11N b	
11O		11P	

[0906]

另外的化合物			
11Q		11R a	
11R b		12a A	
12a B		12a C	
12a D		12a Db	
12a E		12a Ea	
12a Eb		12a F	
12a G		12a H	
12aI		12aJ	

[0907]

另外的化合物			
12a K		12a L	
12a Ma		12a Mb	
12a Na		12a Nb	
12a O		12a P	
12a Q		12a Ra	
12a Rb		12b A	
12b B		12b C	
12b D		12b Db	

[0908]

另外的化合物			
12b E		12b Ea	
12b Eb		12b F	
12b G		12b H	
12b I		12b J	
12b K		12b L	
12b Ma		12b Mb	
12b Na		12b Nb	
12b O		12b P	

[0909]

另外的化合物			
12b Q		12b Ra	
12b Rb		5dA	
5dC		5dD a	
5dD b		5dE	
5dE a		5dE b	
5dF		5dG	
5dH		5dI	

[0910]

另外的化合物			
5dJ		5dK	
5dL		5dMa	
5dMb		5dNa	
5dNb		5dO	
5dP		5dQ	
5dRa		5dRb	
15aA		15aB	

[0911]

另外的化合物			
15a C		15a D	
15a Db		15a E	
15a Ea		15a Eb	
15a F		15a G	
15a H		15a I	
15a J		15a K	
15a L		15a Ma	
15a Mb		15a Na	

[0912]

另外的化合物			
15a Nb		15a O	
15a P		15a Q	
15a Ra		15a Rb	
15b A		15b B	
15b C		15b D	
15b Db		15b E	
15b Ea		15b Eb	
15b F		15b G	

[0913]

另外的化合物			
15b H		15bI	
15b J		15b K	
15b L		15b Ma	
15b Mb		15b Na	
15b Nb		15b O	
15b P		15b Q	
15b Ra		15b Rb	
15c A		15c B	

[0914]

另外的化合物			
15c C		15c D	
15c Db		15c E	
15c Ea		15c Eb	
15c F		15c G	
15c H		15cI	
15c J		15c K	
15c L		15c Ma	
15c Mb		15c Na	

[0915]

另外的化合物			
15c Nb		15c O	
15c P		15c Q	
15c Ra		15c Rb	
15d A		15d B	
15d C		15d D	
15d Db		15d E	
15d Ea		15d Eb	
15d F		15d G	

[0916]

另外的化合物			
15d H		15dI	
15d J		15d K	
15d L		15d Ma	
15d Mb		15d Na	
15d Nb		15d O	
15d P		15d Q	
15d Ra		15d Rb	
10 W W		8fD	

[0917]

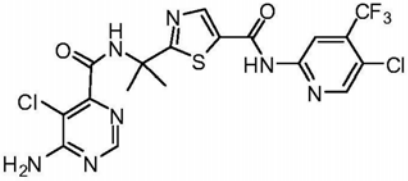
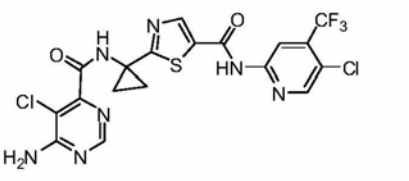
另外的化合物			
I-1		5fd	
I-2		I-3	
I-4		5cD	
I-5		I-6	
5ee D		I-7	
I-8		5gg D	
5ff D		5cc D	
5dd D		I-9	
I-10		I-11	

[0918]

另外的化合物			
I-12		I-13	
I-14		5ttD	
5iiD		5vvD	
5hhD		I-15	
6mD		6oD	
6nD		33bD	
I-16		20aD	
I-17		I-18	

[0919]

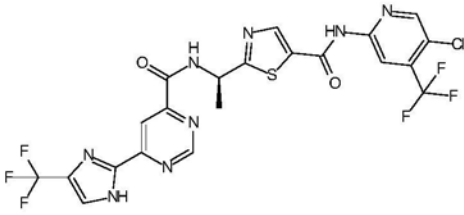
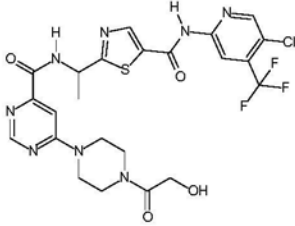
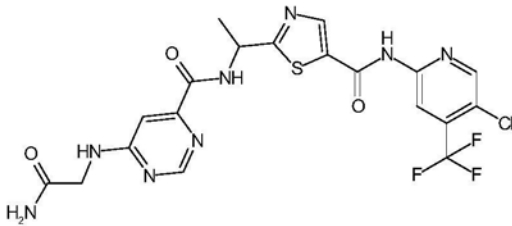
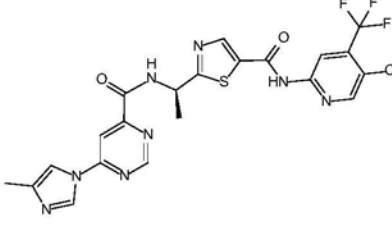
另外的化合物

10S		10T	
-----	---	-----	--

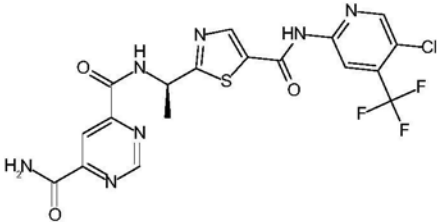
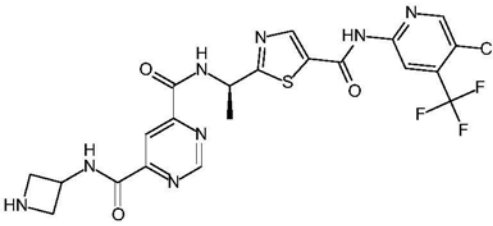
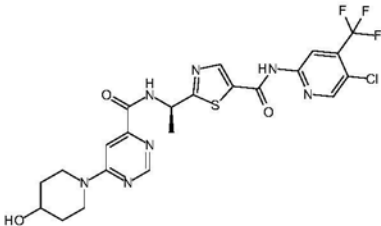
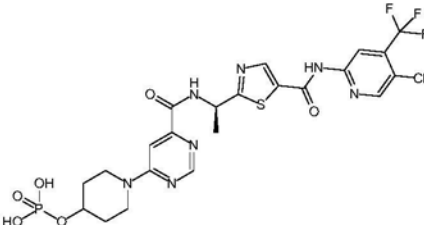
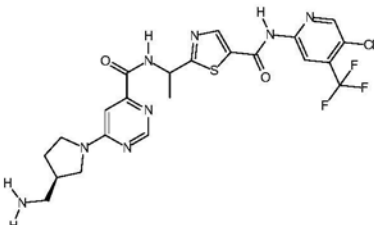
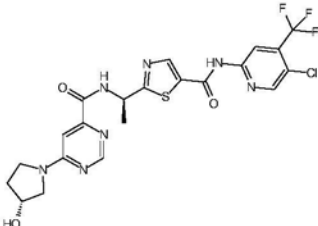
[0920] 在某些实施方式中,本发明提供选自下文表5中列出的那些化合物,其中每一化合物#相应于上文表3或表4所述的化合物编号。

[0921] 表5:选择的式I化合物

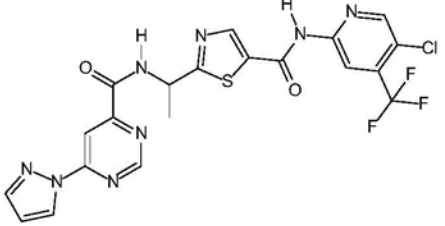
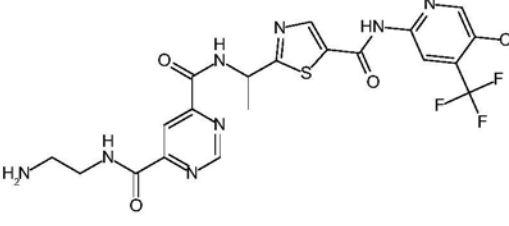
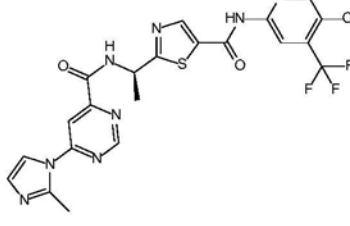
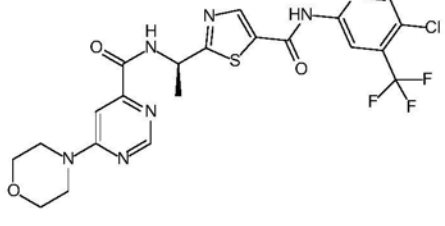
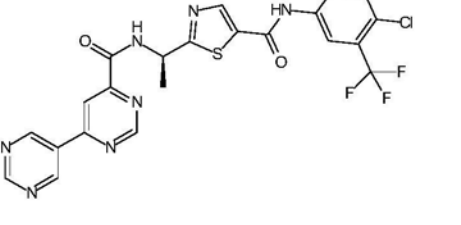
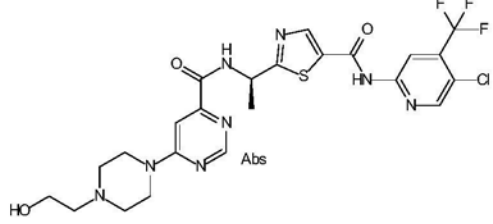
[0922]

#	结构	名称
33bDa		(R)-N-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(1-(6-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)嘧啶-4-甲酰胺基)乙基)噻唑-5-甲酰胺
26cD		N-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(1-(6-(4-(2-羟基乙酰基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-甲酰胺基)乙基)噻唑-5-甲酰胺
5vvD		2-(1-(6-(2-氨基-2-氧代乙基氨基)嘧啶-4-甲酰胺基)乙基)-N-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-5-甲酰胺
18cDa		(R)-N-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(1-(6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲酰胺基)乙基)噻唑-5-甲酰胺

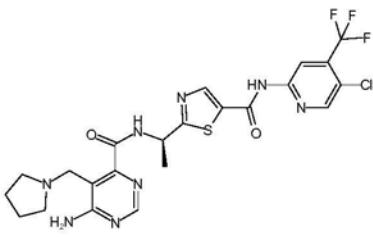
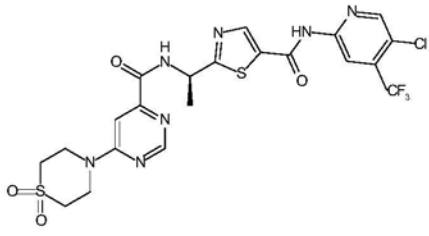
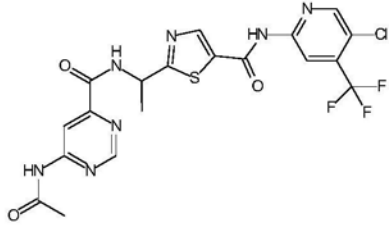
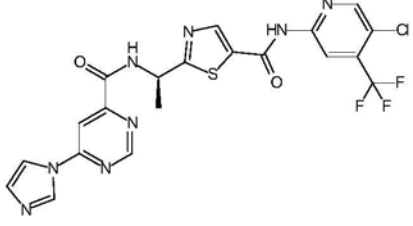
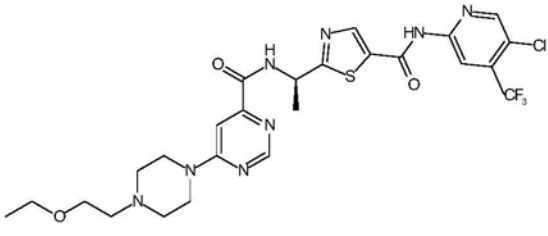
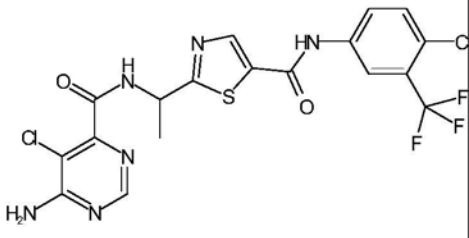
[0923]

#	结构	名称
25bDa		(R)-N4-(1-(5-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基乙酰基)噻唑-2-基)乙基)嘧啶-4,6-二甲酰胺
25lDa		(R)-N4-(氮杂环丁烷-3-基)-N6-(1-(5-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基乙酰基)噻唑-2-基)乙基)嘧啶-4,6-二甲酰胺
5vDa		(R)-N-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(1-(6-(4-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基乙基)噻唑-5-甲酰胺
21		(R)-1-(6-(1-(5-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基乙酰基)噻唑-2-基)乙基氨基甲酰基)嘧啶-4-基)哌啶-4-基二氢磷酸盐
19mmD		2-(1-(6-((R)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基乙基)-N-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-5-甲酰胺
5wDa		N-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-((R)-1-(6-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基乙基)噻唑-5-甲酰胺

[0924]

#	结构	名称
18fD		2-(1-(6-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲酰胺基)乙基)-N-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-5-甲酰胺
25fD		N4-(2-氨基乙基)-N6-(1-(5-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基甲酰基)噻唑-2-基)乙基)嘧啶-4,6-二甲酰胺
18dDa		(R)-N-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(1-(6-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲酰胺基)乙基)噻唑-5-甲酰胺
5dDa		(R)-N-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(1-(6-吗啉嘧啶-4-甲酰胺基)乙基)噻唑-5-甲酰胺
4qDa		(R)-2-(1-(4,5'-二嘧啶-6-甲酰胺基)乙基)-N-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-5-甲酰胺
5aDa		(R)-N-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(1-(6-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-甲酰胺基)乙基)噻唑-5-甲酰胺

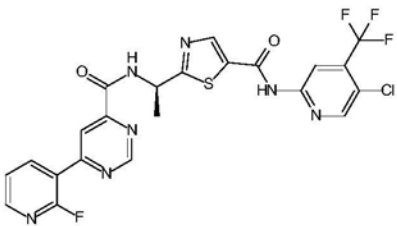
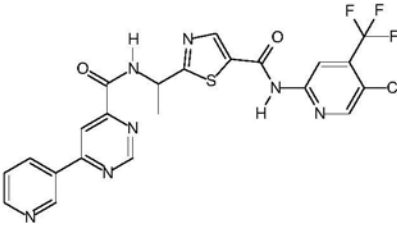
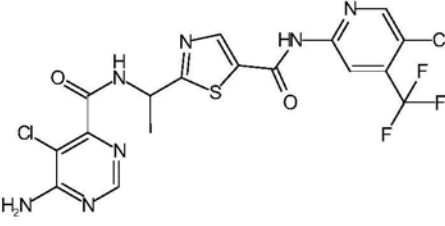
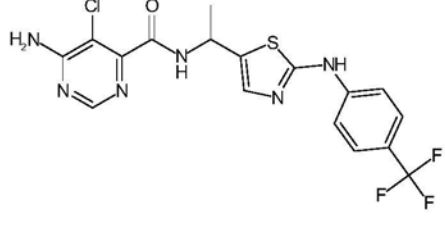
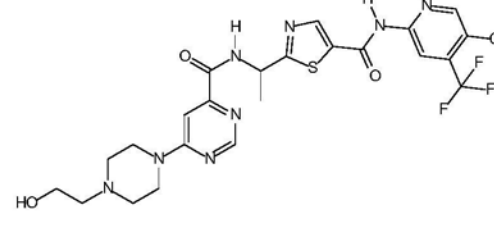
[0925]

#	结构	名称
15dDa		(R)-2-(1-(6-氨基-5-(吡咯烷-1-基甲基)嘧啶-4-甲酰胺基)乙基)-N-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-5-甲酰胺
5zDa		(R)-N-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(1-(6-(4,4-二氧化硫代吗啉-1-基)-嘧啶-4-甲酰胺基)乙基)噻唑-5-甲酰胺
35		2-(1-(6-乙酰胺基嘧啶-4-甲酰胺基)乙基)-N-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-5-甲酰胺
18aDa		(R)-2-(1-(6-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲酰胺基)乙基)-N-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-5-甲酰胺
5yDa		(R)-N-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(1-(6-(4-(2-乙氧基乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-甲酰胺基)乙基)噻唑-5-甲酰胺
10E		2-(1-(6-氨基-5-氯嘧啶-4-甲酰胺基)乙基)-N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)噻唑-5-甲酰胺

[0926]

#	结构	名称
10Da		(R)-2-(1-(6-氨基-5-氯嘧啶-4-甲酰胺基)乙基)-N-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-5-甲酰胺
10Db		(S)-2-(1-(6-氨基-5-氯嘧啶-4-甲酰胺基)乙基)-N-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-5-甲酰胺
1jDa		(R)-N-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(1-(5-氯-6-(甲基氨基)嘧啶-4-甲酰胺基)乙基)噻唑-5-甲酰胺
5jDa		(R)-N-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(1-(6-(甲基氨基)嘧啶-4-甲酰胺基)乙基)噻唑-5-甲酰胺
17D		(R)-2-(1-(6-氨基-5-氟基嘧啶-4-甲酰胺基)乙基)-N-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-5-甲酰胺
11Da		(R)-2-(1-(6-氨基-嘧啶-4-甲酰胺基)乙基)-N-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-5-甲酰胺

[0927]

#	结构	名称
4eDa		(R)-N-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(1-(6-(2-氟吡啶-3-基)噻唑-4-甲酰胺基)乙基)噻唑-5-甲酰胺
4bD		N-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(1-(6-(吡啶-3-基)噻唑-4-甲酰胺基)乙基)噻唑-5-甲酰胺
10D		2-(1-(6-氨基-5-氯嘧啶-4-甲酰胺基)乙基)-N-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-5-甲酰胺
10U		6-氨基-5-氯-N-(1-(2-(4-(三氟甲基)苯基氨基)噻唑-5-基)乙基)嘧啶-4-甲酰胺
5aD		N-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(1-(6-(4-羟基哌啶-1-基)噻唑-4-甲酰胺基)乙基)噻唑-5-甲酰胺

[0928] 生物测定

[0929] (1) 生物化学FRET测定

[0930] 使用通过野生型 (WT) B-Raf 测定 MEK 磷酸化的方法作为定量分子抑制 WT-B-Raf 酶活性的能力的方法。

[0931] 在下述测定方法中,使用下列定义:

[0932] “HEPES”指 4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙磺酸;

[0933] “MEK”指促分裂原活化的细胞外信号相关的激酶;

[0934] “DTT”指二硫苏糖醇;

- [0935] “APC”指异藻蓝蛋白；
 [0936] “TR-FRET”指时间分辨的荧光能量转移；
 [0937] “PBS”指磷酸盐缓冲液；
 [0938] “PMSF”指苯基甲基磺酰胺；以及
 [0939] “BSA”指牛血清白蛋白。
 [0940] 表6:试剂
 [0941]

名称	单位/量	来源	目录号	储存
生物素 -MEK1 (15:1)	DB021505 767 µg/mL (10.8 µM)	Biogen Idec.	In house	-80℃
ATP	10 mM, 500µl	Gibco BRL	8330-019	-20℃
B-Raf (WT)	12 µg/480 µl 54% Pure (2.1 µM)	Upstate	14-530M	-80℃
DMSO	100%	Fisher	D128-500	RT
链霉亲和素 异藻蓝蛋白 (SA-APC)	14.8 M SA (2.20 mg/ml)	Prozyme	PJ25S	4℃, 避光
多克隆抗磷 酸 MEK1/2(Ser 217/221) 抗体	265 µg/ml (1.8 M)	Cell Signaling Technologies Inc.	9121	-20℃
Lance Eu-W1024 抗 兔 IgG	880 µg/ml (5.5 µM)	Perkin Elmer	AD083	4℃
LANCE 10X 检测缓冲液	N/A	Perkin Elmer	CR97-100	4℃
SuperBlock 的 TBS 溶液	N/A	Pierce	37535	4℃

- [0942] 表7:缓冲液

[0943]

主要缓冲液	储存
50 mM HEPES, 60 mM NaCl, 3	4℃

[0944]

主要缓冲液	储存
mM MgCl ₂	
1 M 二硫苏糖醇 (DTT)	-20℃, 150 μl 份
1 M MnCl ₂	4℃
20% BSA, 0.002% 叠氮化钠	4℃
20% Tween-20	室温(~25℃)
1 M EDTA 的 dH ₂ O 溶液	室温(~25℃)

[0945] 仪器和材料:Analyst AD,LJL BioSystems,ID1615;96孔1/2面积黑色聚苯乙烯板。Costar 3694。

[0946] 表8:试剂

[0947]	用于激酶反应的试剂:
	50 μM ATP
	0.125 nM B-Raf (WT)
	12.5 nM 生物素-MEK (15:1)
	1% DMSO
	50 mM Hepes, 60 mM NaCl, 3 mM MgCl ₂ , 2mM DTT, 0.25 mM MnCl ₂ , 0.01% BSA, 0.01% Tween-20
	用于检测反应的试剂
	20 nM SA-APC
	2.5 nM 多克隆抗 p-MEK1/2 (Ser217/221)
	2.5 nM Eu-抗兔 IgG
	1X Lance 检测缓冲液
	10% Superblock 的 TBS 溶液

[0948] WT Raf

[0949] 将抑制剂在100%DMSO中稀释4倍并且加入到包含12.5nM生物素-MEK,在50mM HEPES,pH 7.4,60mM NaCl,3mM MgCl₂,2mM DTT,0.25mM MnCl₂,0.01%BSA和0.01%Tween-20中的0.125nM WT Raf的溶液,至最终浓度为10μM至40pM,以及在室温下温育2小时。通过加入50μM ATP至最终体积为45μl来开始激酶反应并且使其进行60分钟。用15mM EDTA停止反应,以及将20nM链霉亲和素-APC,2.5nM多克隆抗p-MEK1/2 (Ser217/221),2.5nM Eu-标记的抗兔IgG加入Lance检测缓冲液和5%Superblock的PBS溶液中,使最终体积为100μl。将检测反应在室温下温育90分钟,然后使用标准TR-FRET (时间分辨荧光共振能量转移) 设置在Analyst读板器上读取Eu和APC。

[0950] 突变Raf

[0951] 将抑制剂在100%DMSO中稀释4倍并且加入到包含100nM生物素-MEK,0.125nM在50mM HEPES,pH 7.4,60mM NaCl,3mM MgCl₂,2mM DTT,0.25mM MnCl₂,0.01%BSA和0.01%Tween-20中的V599E Raf溶液至最终浓度为10μM至40pM,以及在室温下温育20分钟。通过加入10μM ATP至最终体积为45μl来开始激酶反应并且使其进行60分钟。用15mM EDTA停止反

应,以及将20nM链霉亲和素-APC,2.5nM多克隆抗p-MEK1/2 (Ser217/221),2.5nM Eu-标记的抗兔IgG加入Lance检测缓冲液和5%Superblock的PBS溶液中,使最终体积为100 μ l。将检测反应在室温下温育90分钟,然后使用标准TR-FRET (时间分辨荧光共振能量转移) 设置在Analyst读板器上读取Eu和APC。

[0952] C-Raf

[0953] 将抑制剂在100%DMSO中稀释4倍并且加入到包含50nM生物素-MEK,0.075nM在50mM HEPES,pH 7.4,60mM NaCl,3mM MgCl₂,2mM DTT,0.25mM MnCl₂,0.01%BSA和0.01%Tween-20中的C-Raf溶液至最终浓度为10 μ M至40pM,以及在室温下温育20分钟。通过加入10 μ M ATP至最终体积为45 μ l来开始激酶反应并且使其进行60分钟。用15mM EDTA停止反应,以及将20nM链霉亲和素-APC,2.5nM多克隆抗p-MEK1/2 (Ser217/221),2.5nM Eu-标记的抗兔IgG加入Lance检测缓冲液和5%Superblock的PBS溶液中,使最终体积为100 μ l。将检测反应在室温下温育90分钟,然后使用标准TR-FRET (时间分辨荧光共振能量转移) 设置在Analyst读板器上读取Eu和APC。

[0954] 使用上述生物化学FRET测定来测定本发明的某些化合物并且发现是Raf激酶的抑制剂。

[0955] (2) Raf激酶活性的机械细胞测定 (mechanistic cellular assay)

[0956] 采用下述方法,对在源自黑素瘤的WM-266-4细胞中(野生型BRaf和突变BRaf (V600D) 各自一个等位基因) 磷酸ERK定量,其为用各种激酶抑制剂处理的细胞中Raf激酶活性的指示剂。

[0957] 表9:细胞试验

需要的材料	目录号
WM-266-4 细胞	(ATCC 号: CRL-1676)
RPMI 1640 细胞培养基	
胎牛血清(FBS)	
磷酸盐缓冲液(PBS)	
96 孔组织培养板	
组织培养 37°C 培养箱	
96 孔 V 形底板	
旋转板振荡器(例如, BELLCO GLASS Mini 定轨振荡器)	
Bio-Plex 悬浮液阵列系统	
Bio-Plex 细胞裂解试剂盒	(Bio Rad Catalog #171-304011)
苯甲磺酰氟(PMSF)	
Bio-Plex 磷酸 ERK1/2 测定试剂盒	(Bio Rad Catalog #171-V22238)

[0959] 第1天:细胞种植

[0960] (1) 使用0.25%的胰蛋白酶从烧瓶分离粘附的WM-266-4细胞。将细胞重悬浮于生

长培养基中 (90% RPMI 1640, 10% FBS) 并且测定细胞密度。

[0961] (2) 将细胞以 10,000 个细胞/孔接种在 96 孔 (平底) 组织培养板 (36,000 个细胞/cm²) 中。加入生长培养基至最终体积为 200 μ L/孔并且在 37°C 下温育过夜。

[0962] 第 2 天: 细胞处理

[0963] (1) 如下所述制备化合物稀释液 (1000x 在 DMSO 中)。以 DMSO 中的 5mM 化合物贮存液开始, 在 DMSO 中连续稀释 3 倍, 形成共计八个浓度 (5mM, 1.67mM, 0.556mM, 0.185mM, 0.062mM, 0.021mM, 0.007mM, 0.002mM)。

[0964] (2) 通过加入 1mL 处理培养基 (100% RPMI 1640, 不含 FBS) 至 1 μ L 化合物稀释液 (来自步骤 3) 来制备包含化合物的培养基。

[0965] (3) 从培养箱移除板 (来自步骤 2)。抽吸培养基并且用 150 μ L 包含化合物的培养基替代。在 37°C 下温育 1-2hr。

[0966] (4) 从培养箱移除板 (来自步骤 5), 以及如下所述处理每个板: 抽吸包含化合物的培养基并且用 300 μ L 冰冷的 1x PBS 替代, 抽吸 PBS 并且用 45 μ L 裂解缓冲液 (Biorad Bio-Plex 裂解缓冲液, 包含 0.4% v/v 裂解缓冲因子 1, 0.2% v/v 裂解缓冲因子 2 和 PMSF, 最终浓度为 2mM) 替代, 以及然后将板放置在冰上直至全部板都被处理。

[0967] (5) 在所有的板均被处理后 (步骤 6), 将这些板放置在定轨振荡器上, 于室温下振荡至少 15min。

[0968] (6) 最后, 从振荡器移除板, 以及将 40 μ L/孔的裂解液从每个板转移至新的相应的 96-孔 V 形底板。此时, 样品可以冷冻并且储存在 -80°C 下。

[0969] 第 2 天: Bioplex 测定

[0970] (1) 解冻 (如果需要) 板 (来自步骤 8) 并且添加 40 μ L 磷蛋白测定缓冲液至每 40 μ L 裂解液, 形成 1:1 的稀释液。

[0971] (2) 通过用 Bioplex 洗涤缓冲液 (对于待被分析的每个样品, 将 49 μ L 洗涤缓冲液与 1 μ L 磷酸 ERK1, 2Bioplex 珠混合) 稀释成 1:50 来制备磷酸 ERK1, 2Bioplex 珠。通过将管包裹在铝箔中来保护其免受光照并且在室温下保存。

[0972] (3) 通过添加 100 μ L/孔 Bioplex 洗涤缓冲液制备滤板以及通过真空过滤除去。

[0973] (4) 添加 50 μ L 珠溶液 (来自步骤 10) 至制备的滤板的每个孔 (来自步骤 11) 并且真空过滤。用 100 μ L/孔洗涤缓冲液洗涤/过滤 2 次。

[0974] (5) 添加 50 μ L 各自的裂解液至适合的滤板孔 (来自步骤 12)。为了该步骤以及所有后续的板温育步骤, 将板放置在倒放的板盖上 (减少背景), 并且包裹在铝箔中 (以免受光照)。室温下振荡过夜。包括阳性 (对照裂解液) 和阴性 (裂解缓冲液) 对照。

[0975] 第 3 天: 继续 Bioplex 测定

[0976] (1) 通过用检测抗体稀释缓冲液稀释成 1:25 (对待被分析的每个样品, 将 24 μ L 检测抗体稀释缓冲液与 1 μ L 磷酸 ERK1, 2Ab 混合) 来制备检测抗体 (磷酸 ERK1, 2Ab)。

[0977] (2) 从振荡器移除板 (来自步骤 13) 并且真空过滤。用 100 μ L/孔洗涤缓冲液将板洗涤/过滤 3 次。添加 25 μ L 稀释的抗体至每个孔。于 RT 下在振荡器上温育 30-45min。

[0978] (3) 通过用洗涤缓冲液稀释成 1:100 (对于待被分析的每个样品, 将 49.5 μ L 洗涤缓冲液与 0.5 μ L 100x 链霉亲和素-PE 混合) 来制备链霉亲和素-PE。保护其免受光照。

[0979] (4) 从振荡器移除板 (来自步骤 15) 并且真空过滤。用 100 μ L/孔洗涤缓冲液将板洗

涤/过滤3次。添加50μL稀释的链霉亲和素-PE溶液(来自步骤16)至每个样品孔。在振荡器上温育10-20min。

[0980] (5) 从振荡器移除板并且真空过滤。用100μL/孔珠重悬浮缓冲液将板洗涤/过滤3次。在最后一次洗涤后将珠重悬浮于125μL珠重悬浮缓冲液中。将板放置在振荡器上2-3分钟,以确保珠充分重悬浮。

[0981] (6) 使用珠区38 (bead region) (pERK1,2) 并且每区计数50个珠,通过在Bio-Plex读板器(在该步骤之前运行启动和校准程序)中读板来对磷酸ERK定量。

[0982] 使用上述Raf激酶活性的细胞测定来测定本发明的某些化合物并且发现是Raf激酶的抑制剂。

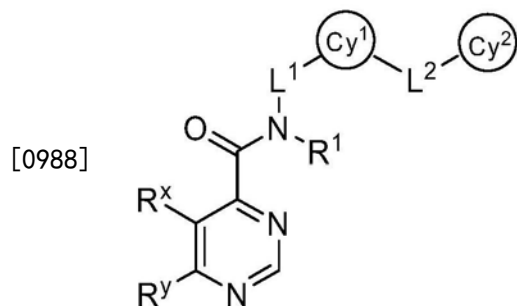
[0983] 将WM-266-4细胞以10,000个细胞/孔的密度接种在96孔平底中包含10%FBS的RPMI 1640细胞培养基中并且在37℃下温育过夜。将抑制剂在DMSO中稀释3倍,加入到不含血清的RPMI 1640细胞培养基,至最终浓度范围为5μM至2nM,以及用于在37℃下处理先前接种的WM-266-4细胞1-2hr。细胞用冰冷的PBS洗涤,室温下在定轨振荡器上用45μl裂解缓冲液(Bio-Rad Bio-Plex裂解缓冲液,Cat#171-304011,包含0.4%v/v裂解缓冲因子1,0.2%v/v裂解缓冲因子2和2mM PMSF)处理15分钟。使用磷酸ERK Bioplex试剂盒(Bio-Rad,Cat#171-304011)按照制造商的说明检测磷酸化的ERK以及在Bio-Plex读板器上检测,每区计数50个珠。

[0984] 使用上述Raf激酶活性的细胞测定来测定本发明的某些化合物并且发现是Raf激酶的抑制剂。

[0985] 尽管我们已经描述了许多本发明的实施方式,但明显的是,可以改变我们的基本实施例来提供采用本发明化合物和方法的其它实施方式。因此,可以领会到,本发明的范围将由所附权利要求而不是由实施例所表示的特定实施方式来限定。

[0986] 综上所述,上述内容还涉及以下技术方案:

[0987] 1. 式I化合物:



[0989] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0990] Cy^1 是任选取代的苯基,或具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和环、部分不饱和环或芳香环;

[0991] Cy^2 是任选取代的5-14元饱和、部分不饱和或芳香单环、双环或三环,其具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子;

[0992] L^1 是直接的键或任选取代的直链或支链 C_{1-6} 亚烷基链;

[0993] L^2 是直接的键或任选取代的直链或支链 C_{1-6} 亚烷基链,其中 L^2 的1或2个亚甲基单元任选地和独立地被-O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-N

(R) C (O) O-、-OC (O) N (R) -、-SO₂-、-SO₂N (R) -、-N (R) SO₂-、-OC (O) -、-C (O) O-或3-6元环亚烷基置换；

[0994] 每一R独立为氢或任选取代的C₁₋₆脂族基；

[0995] R¹是氢或任选取代的C₁₋₆脂族基；

[0996] R^x和R^y的每一个独立地选自-R²、-卤、-NO₂、-CN、-OR²、-SR²、-N (R²)₂、-C (O) R²、-CO₂R²、-C (O) C (O) R²、-C (O) CH₂C (O) R²、-S (O) R²、-S (O)₂R²、-C (O) N (R²)₂、-SO₂N (R²)₂、-OC (O) R²、-N (R²) C (O) R²、-N (R²) N (R²)₂、-N (R²) -C (=NR²) N (R²)₂、-C (=NR²) N (R²)₂、-C=NOR²、-N (R²) C (O) N (R²)₂、-N (R²) SO₂N (R²)₂、-N (R²) SO₂R²或-OC (O) N (R²)₂；和

[0997] 每一R²独立为氢或任选取代的基团，所述基团选自C₁₋₆脂族、C₆₋₁₀单环或双环芳环、或5-10元饱和、部分不饱和或芳香单环或双环——具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子，或

[0998] 同一氮上的两个R²与该氮一起形成具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-8元饱和环、部分不饱和环或芳香环。

[0999] 2. 根据技术方案1的化合物，其中R^x和R^y中的每一个独立地选自R²、-卤、-OR²、-N (R²)₂、-OC (O) R²、-N (R²) C (O) R²、-N (R²) N (R²)₂、-N (R²) C (O) N (R²)₂、-N (R²) SO₂N (R²)₂、-N (R²) SO₂R²或-OC (O) N (R²)₂。

[1000] 3. 根据技术方案2的化合物，其中R^x是氢、任选取代的C₁₋₆脂族基或卤。

[1001] 4. 根据技术方案2的化合物，其中R^y选自R²、-OR²或-N (R²)₂。

[1002] 5. 根据技术方案4的化合物，其中R^y是-NH₂、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH (CH₃)₂、-NH (C₃H₅)、-NHCH₂CH₂CH₂OH、-N (CH₂CH₂)₂O或-NHCH₂CH₂CH₂NH (CH₃)₂。

[1003] 6. 根据技术方案4的化合物，其中R^y是任选取代的C₁₋₆脂族基。

[1004] 7. 根据技术方案6的化合物，其中R^y是选自C₂₋₆链烯基或C₂₋₆炔基的任选取代的基团。

[1005] 8. 根据技术方案4的化合物，其中R^y是具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-10元饱和和单环或双环。

[1006] 9. 根据技术方案8的化合物，其中R^y是任选取代的基团，所述基团选自：

[1007] (a) 具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和单环；

[1008] (b) 具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元芳香环；或

[1009] (c) 具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元饱和、部分不饱和或芳香双环。




[1010] 10. 根据技术方案8的化合物，其中R^y是任选取代的基团，选自：苯基、八氢吡辛因基、硫环戊基、硫环己基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、四氢硫吡喃基、四氢噻吩基、二硫戊环基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、二噁烷基、噻噁烷基、吗啉基、氧硫杂环戊基(oxathiolanyl)、咪唑烷基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、四嗪基、四氢吡啶基、苯并呋喃基、硫茛基、吡咯烷基(pyroliziny)、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、嘌呤基、吲唑基、吡咯并吡啶基、噌啉基、喹唑啉基、2,3-二氮杂萘基、萘啶基或喹喔啉基。

[1011] 11. 根据技术方案1的化合物，其中R¹是氢并且L¹是任选取代的直链或支链C₁₋₄亚烷

基链。

[1012] 12. 根据技术方案11的化合物, 其中 L^1 是任选取代的支链 C_{1-4} 亚烷基链。

[1013] 13. 根据技术方案1的化合物, 其中 Cy^1 是具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-元饱和环、部分不饱和环或芳香环。

[1014] 14. 根据技术方案13的化合物, 其中 Cy^1 是任选取代的吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、唑基、异唑基或二唑基基团。

[1015] 15. 根据技术方案1的化合物, 其中 L^2 是直接的键或任选取代的直链或支链 C_{1-4} 亚烷基链, 其中 L^2 的1或2个亚甲基单元被 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)O-$ 置换。

[1016] 16. 根据技术方案15的化合物, 其中 L^2 是 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)O-$ 。

[1017] 17. 根据技术方案16的化合物, 其中 L^2 是 $-C(O)N(H)-$ 或 $-N(H)C(O)-$ 。

[1018] 18. 根据技术方案1的化合物, 其中 Cy^2 是任选取代的基团, 选自:

[1019] (a) 具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-元饱和、部分不饱和或芳香单环;

[1020] (b) 苯基或具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的6-元饱和、部分不饱和或芳香单环; 或




[1021] (c) 具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-10元饱和、部分不饱和或芳香双环。

[1022] 19. 根据技术方案18的化合物, 其中 Cy^2 是任选取代的基团, 选自:

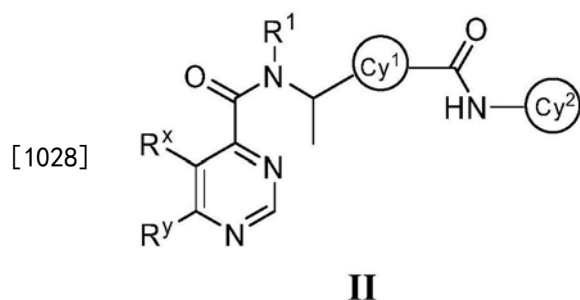
[1023] (a) 具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-元杂芳环;

[1024] (b) 苯基或具有1-3个氮原子的6-元杂芳环; 或

[1025] (c) 具有1-4个选自氮、氧或硫的杂原子的5,6-稠合双环杂芳环。

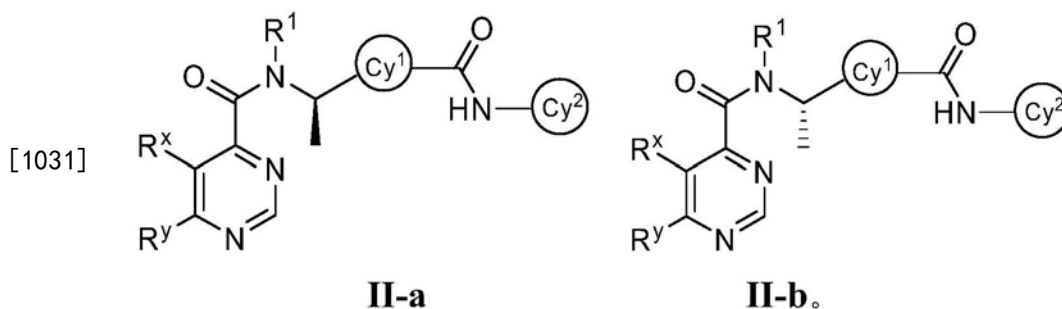
[1026] 20. 根据技术方案19的化合物, 其中 Cy^2 是任选取代的基团, 选自: 苯基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、唑基、异唑基、二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、四嗪基、吡咯烷基 (pyrroliziny) 、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、吡啶基、嘌呤基、嘧啶基、喹啉基、2,3-二氮杂萘基、萘啶基 (naphthridiny) 、喹啉基、硫茛基 (thianaphtheneyl) 或苯并呋喃基。

[1027] 21. 根据技术方案1的化合物, 其中所述化合物是式II化合物:



[1029] 或其药学上可接受的盐。

[1030] 22. 根据技术方案22的化合物,其中所述化合物是式II-a或II-b化合物:



[1032] 23. 根据技术方案22的化合物,其中Cy¹是具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-元杂芳环。

[1033] 24. 根据技术方案1的化合物,其中所述化合物选自表3、表4或表5中描述的化合物,或它们的药学上可接受的盐。

[1034] 25. 药物组合物,其包含根据技术方案1的化合物和药学上可接受的载体、辅助剂或运载体。

[1035] 26. 技术方案25的组合物,与下列治疗剂联合,所述治疗剂选自:化疗剂或抗增殖剂、抗炎剂、免疫调节剂、神经营养因子、治疗心血管病的药剂、治疗破坏性骨病症的药剂、治疗肝病的药剂、抗病毒剂、治疗血液病症的药剂、治疗糖尿病的药剂或治疗免疫缺陷病症的药剂。

[1036] 27. 抑制患者或生物样品中Raf激酶活性的方法,所述方法包括给予所述患者根据技术方案1的化合物或其药物组合物,或将所述生物样品与根据技术方案1的化合物或其药物组合物接触。

[1037] 28. 治疗患有Raf-介导的病症的哺乳动物中的所述病症或减轻患有Raf-介导的病症的哺乳动物中所述病症的严重程度的方法,其中所述病症选自:增殖性病症、心脏病、神经变性病症、自身免疫病症、与器官移植有关的病、炎性病症、免疫调节的病症、病毒性疾病或骨病症,所述方法包括给予所述患者根据技术方案1的化合物或其药物组合物的步骤。

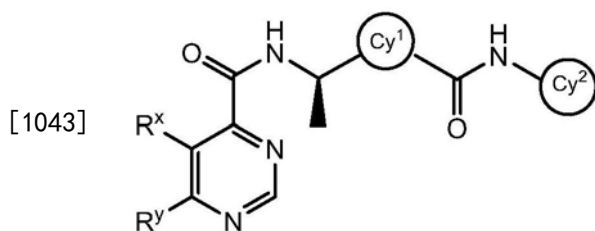
[1038] 29. 根据技术方案28的方法,其中所述病症选自:黑素瘤、白血病、结肠癌、乳腺癌、胃部癌、卵巢癌、肺癌、脑癌、喉癌、宫颈癌、肾癌、淋巴系统癌、泌尿生殖道癌(包括膀胱癌和前列腺癌)、胃癌、骨癌、淋巴瘤、神经胶质瘤、乳头状甲状腺癌、成神经细胞瘤和胰腺癌。

[1039] 30. 根据技术方案29的方法,包括给予所述患者另外的治疗剂的另外步骤,所述另外的治疗剂选自:化疗剂或抗增殖剂、抗炎剂、免疫调节剂、神经营养因子、治疗心血管病的药剂、治疗破坏性骨病症的药剂、治疗肝病的药剂、抗病毒剂、治疗血液病症的药剂、治疗糖尿病的药剂或治疗免疫缺陷病症的药剂,其中:

[1040] 所述另外的治疗剂适于被治疗的疾病;和

[1041] 所述另外的治疗剂作为单一的剂型与所述组合物共同给予,或作为多剂型的一部分与所述组合物分开给予。

[1042] 31. 方法,用于制备式II-a' 化合物:



[1044] **II-a'**

[1045] 或其药学上可接受的盐,其中:

[1046] Cy^1 是具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的任选取代的5-6元饱和环、部分不饱和环或芳香环;

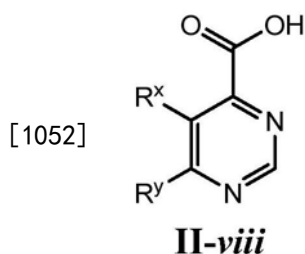
[1047] Cy^2 是具有独立地选自氮、氧或硫的0-4个杂原子的任选取代的5-10元饱和、部分不饱和或芳香单环或双环;

[1048] R^x 和 R^y 的每一个独立地选自: $-R^2$ 、-卤、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-SO_2N(R^2)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^2)C(O)R^2$ 、 $-N(R^2)N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)-C(=NR^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NR^2)N(R^2)_2$ 、 $-C=NOR^2$ 、 $-N(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)SO_2N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)SO_2R^2$ 或 $-OC(O)N(R^2)_2$;

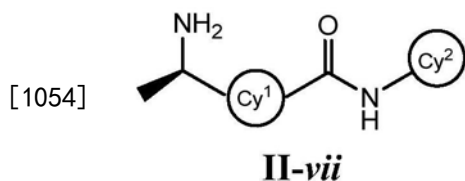
[1049] 每一 R^2 独立为氢或任选取代的基团,所述基团选自: C_{1-6} 脂族、 C_{6-10} 单环或双环芳环、或具有独立地选自氮、氧或硫的1-4个杂原子的5-10元饱和、部分不饱和或芳香单环或双环,或

[1050] 同一氮上的两个 R^2 与所述氮一起形成具有独立地选自氮、氧或硫的1-4个杂原子的任选取代的5-8元饱和环、部分不饱和环或芳香环,

[1051] 所述方法包括偶联式II-viii化合物:

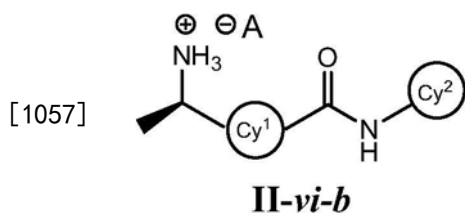


[1053] 与式II-vii化合物:



[1055] 以形成II-a' 化合物的步骤。

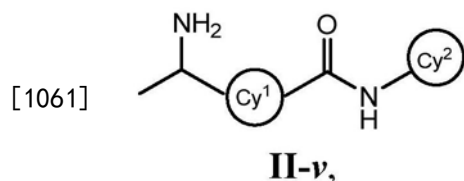
[1056] 32. 根据技术方案31的方法,其中式II-vii化合物制备自式II-vi-b化合物:



[1058] 其中A⁻是合适的手性阴离子,

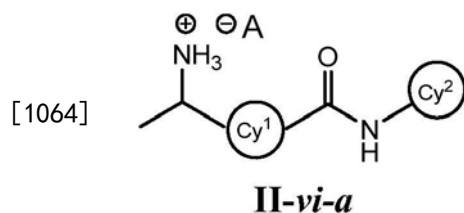
[1059] 所述方法包括用合适的碱处理式II-vi-b化合物以形成式II-vii化合物的步骤。

[1060] 33. 根据技术方案32的方法, 其中式II-vi-b化合物制备自式II-v化合物:



[1062] 所述方法包括下列步骤:

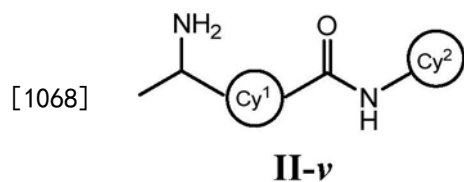
[1063] (a) 用手性剂处理式II-v化合物以形成式II-vi-a化合物:



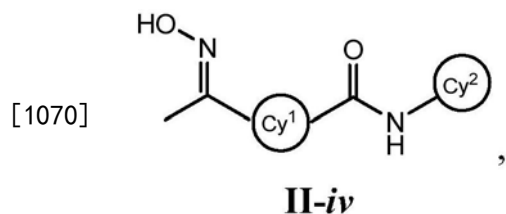
[1065] 和

[1066] (b) 通过合适的物理方式分离得到的非对映体, 以获得式II-vi-b化合物。

[1067] 34. 根据技术方案33的方法, 其中式II-v化合物:

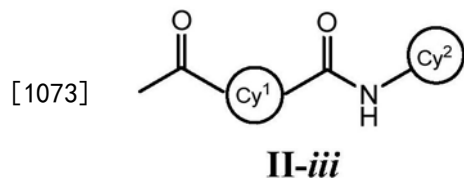


[1069] 制备自式II-iv化合物:



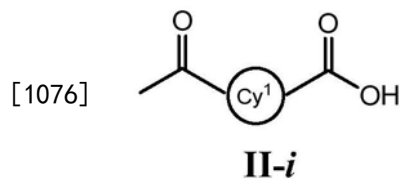
[1071] 所述方法包括将式II-iv的脒部分转变为式II-v的胺基团的步骤。

[1072] 35. 根据技术方案34的方法, 其中式II-iv化合物制备自式II-iii化合物:

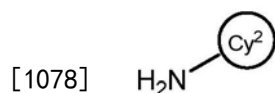


[1074] 所述方法包括用羟胺处理式II-iii化合物以形成式II-iv化合物的步骤。

[1075] 36. 根据技术方案35的方法, 其中式II-iii化合物通过偶联式II-i化合物;



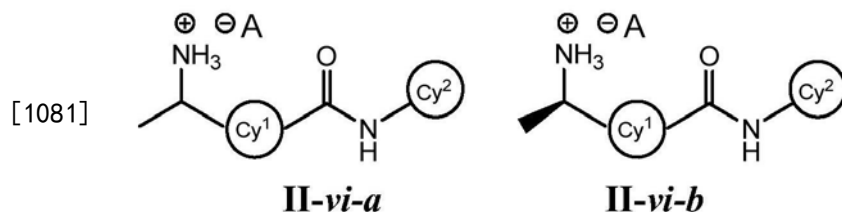
[1077] 与式II-ii化合物:



II-ii

[1079] 而制备。

[1080] 37. 式II-vi-a或II-vi-b化合物:



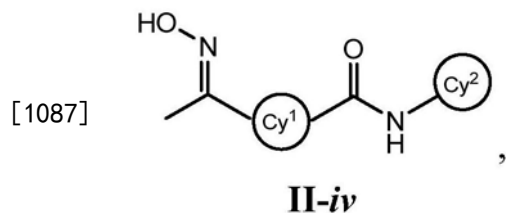
[1082] 其中:

[1083] A⁻是合适的手性阴离子;

[1084] Cy¹是具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的任选取代的5-元饱和环、部分不饱和环或芳香环;和

[1085] Cy²是具有独立地选自氮、氧或硫的0-4个杂原子的任选取代的5-10元饱和、部分不饱和或芳香单环或双环。

[1086] 38. 式II-iv化合物:



[1088] 其中:

[1089] Cy¹是具有独立地选自氮、氧或硫的1-3个杂原子的任选取代的5-6元饱和环、部分不饱和环或芳香环;和

[1090] Cy²是具有独立地选自氮、氧或硫的0-4个杂原子的任选取代的5-10元饱和、部分不饱和或芳香单环或双环。