



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102702194 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 03

(21) 申请号 201210160128. 5

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2006. 12. 20

*C07D 471/04* (2006. 01)

(30) 优先权数据

*A61K 31/4375* (2006. 01)

60/752, 473 2005. 12. 21 US

*A61K 31/519* (2006. 01)

11/613, 836 2006. 12. 20 US

*A61P 31/14* (2006. 01)

*A61P 1/16* (2006. 01)

(62) 分案原申请数据

200680053207. 9 2006. 12. 20

(71) 申请人 雅培制药有限公司

地址 美国伊利诺伊州

(72) 发明人 T·W·罗克维 D·A·贝特本纳

A·C·克吕格尔 岩崎仲彦

C·S·库珀 D·D·安德森

D·J·肯普夫 D·L·马迪根

C·E·莫特 J·P·尚利

M·D·图法诺 R·沃纳 R·张

A·莫拉 H·莫

T·皮洛-马蒂亚斯 S·VL 马斯

R·J·凯里克 W·何 L·卢

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 刘健 林森

权利要求书 8 页 说明书 161 页

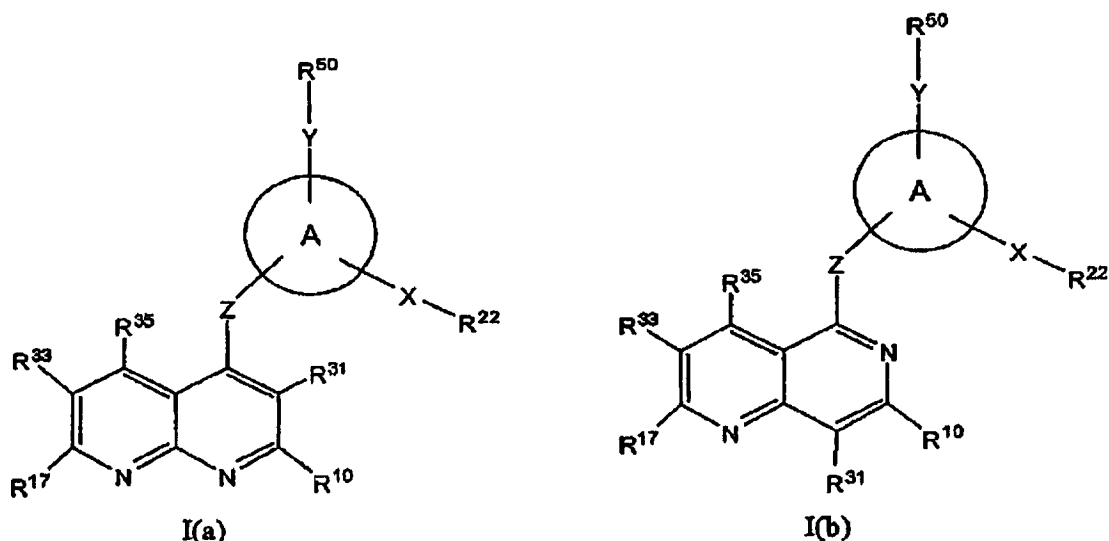
(54) 发明名称

抗病毒化合物

(57) 摘要

本发明公开了有效抑制肝炎 C 病毒 (“HCV”) 或其它病毒复制的化合物。本发明还涉及含有所述化合物的组合物, 所述化合物与其它抗病毒治疗剂的共同制剂或共同给药, 用于合成所述化合物的方法和中间体, 以及使用所述化合物治疗 HCV 或其它病毒感染的方法。

1. 化合物、所述化合物的互变异构体或者所述化合物或互变异构体的可药用盐, 其中所述化合物具有式 I(a) 或 I(b),



其中:

Z 是  $-\text{NR}^{41}-$ ;

A 是碳环基或杂环基, 并且任选被一个或多个  $\text{R}^{18}$  取代, 其中  $\text{R}^{18}$  在每次出现时独立地选自卤素、氧代基、硫代基、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、甲酰基、磷酸酯、叠氮基、烷基、链烯基、炔基、 $-\text{L}_\text{S}-\text{O}-\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{S}-\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{OC}(\text{O})\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{OR}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S}\text{R}_\text{S}')$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(=\text{NR}_\text{S})\text{R}_\text{S}'$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{S}(\text{O})\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{SO}_2\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{S}\text{R}_\text{S}')$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{C}(\text{O})\text{R}_\text{S}'$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(=\text{NR}_\text{S})\text{N}(\text{R}_\text{S}, \text{R}_\text{S}'')$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S}')\text{C}(=\text{NR}_\text{S})\text{R}_\text{S}''$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{S}, \text{R}_\text{S}'')$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{SO}_2\text{R}_\text{S}'$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_\text{S}\text{R}_\text{S}')$  和  $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_\text{S}, \text{R}_\text{S}'')$ ;

$\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{17}$ 、 $\text{R}^{31}$ 、 $\text{R}^{33}$ 、 $\text{R}^{35}$  和  $\text{R}^{41}$  在每次出现时分别独立地选自氢、卤素、氧代基、硫代基、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、甲酰基、磷酸酯、叠氮基、烷基、链烯基、炔基、碳环基、杂环基、 $-\text{L}_\text{S}-\text{O}-\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{S}-\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{OC}(\text{O})\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{OR}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S}\text{R}_\text{S}')$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(=\text{NR}_\text{S})\text{R}_\text{S}'$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{S}(\text{O})\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{SO}_2\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{S}\text{R}_\text{S}')$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{C}(\text{O})\text{R}_\text{S}'$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(=\text{NR}_\text{S})\text{N}(\text{R}_\text{S}, \text{R}_\text{S}'')$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S}')\text{C}(=\text{NR}_\text{S})\text{R}_\text{S}''$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{S}, \text{R}_\text{S}'')$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{SO}_2\text{R}_\text{S}'$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_\text{S}\text{R}_\text{S}')$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_\text{S}, \text{R}_\text{S}'')$ 、 $-\text{L}_\text{E}-\text{Q}-\text{L}_\text{E}'$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{18} \text{ 碳环基})$  和  $-\text{L}_\text{E}-\text{Q}-\text{L}_\text{E}'$ 、 $-(\text{M}_3-\text{M}_{18} \text{ 杂环基})$ ;

X 选自一个键、 $-\text{L}_\text{S}-\text{O}-$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{S}-$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S})-$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{S})-$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{S})-$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{S}')-$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(=\text{NR}_\text{S})\text{N}(\text{R}_\text{S}')-$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S}')\text{C}(=\text{NR}_\text{S})-$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$  和  $-\text{L}_\text{S}-\text{OC}(\text{O})-$ ;

$\text{R}^{22}$  是碳环基、杂环基、碳环基烷基或杂环基烷基, 并且任选被一个或多个  $\text{R}^{26}$  取代, 其中  $\text{R}^{26}$  在每次出现时独立地选自卤素、氧代基、硫代基、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、甲酰基、磷酸酯、叠氮基、烷基、链烯基、炔基、 $-\text{L}_\text{S}-\text{O}-\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{S}-\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{OC}(\text{O})\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{OR}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S}\text{R}_\text{S}')$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(=\text{NR}_\text{S})\text{R}_\text{S}'$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{S}(\text{O})\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{SO}_2\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{OS}(\text{O})\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{OSO}_2\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{S}\text{R}_\text{S}')$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{C}(\text{O})\text{R}_\text{S}'$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(=\text{NR}_\text{S})\text{N}(\text{R}_\text{S}, \text{R}_\text{S}'')$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S}')\text{C}(=\text{NR}_\text{S})\text{R}_\text{S}''$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{S}, \text{R}_\text{S}'')$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}=\text{C}(\text{NR}_\text{S}\text{R}_\text{S}')(\text{NR}_\text{S}\text{R}_\text{S}')$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{SO}_2\text{R}_\text{S}'$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_\text{S}\text{R}_\text{S}')$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_\text{S}, \text{R}_\text{S}'')$ 、 $-\text{L}_\text{E}-\text{Q}-\text{L}_\text{E}'$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{18} \text{ 碳环基})$  和  $-\text{L}_\text{E}-\text{Q}-\text{L}_\text{E}'$ 、 $-(\text{M}_3-\text{M}_{18} \text{ 杂环基})$ ;

和  $-L_E-Q-L_{E'}$ 、 $-(M_3-M_{18}$  杂环基)；或者  $R^{22}$  是烷基、链烯基或炔基，并且任选被一个或多个  $R^{26}$  取代；或者  $R^{22}$  是氢；

Y 选自一个键、 $-L_S-O-$ 、 $-L_S-C(O)-$ 、 $-L_S-S(O)_2-$ 、 $-L_S-S(O)-$ 、 $-L_S-OS(O)_2-$ 、 $-L_S-OS(O)-$ 、 $-L_S-C(O)O-$ 、 $-L_S-OC(O)-$ 、 $-L_S-OC(O)O-$ 、 $-L_S-C(O)N(R^{15})-$ 、 $-L_S-N(R^{15})C(O)-$ 、 $-L_S-C(O)N(R^{15})O-$ 、 $-L_S-N(R^{15})C(O)O-$ 、 $-L_S-C(O)N(R^{15})N(R^{15'})-$ 、 $-L_S-S-$ 、 $-L_S-C(S)-$ 、 $-L_S-C(S)O-$ 、 $-L_S-OC(S)-$ 、 $-L_S-C(S)N(R^{15})-$ 、 $-L_S-N(R^{15})-$ 、 $-L_S-N(R^{15})C(S)-$ 、 $-L_S-N(R^{15})S(O)-$ 、 $-L_S-N(R^{15})S(O)_2-$ 、 $-L_S-S(O)_2N(R^{15})-$ 、 $-L_S-S(O)N(R^{15})-$ 、 $-L_S-C(S)N(R^{15})O-$  和  $-L_S-C(S)N(R^{15})N(R^{15'})-$ ，其中  $R^{15}$  和  $R^{15'}$  在每次出现时分别独立地选自氢、烷基、链烯基和炔基；

$R^{50}$  是  $-L^1-A^1$ ，其中  $A^1$  选自碳环基、杂环基、烷基、链烯基和炔基，并且  $L^1$  选自一个键、亚烷基、亚链烯基和亚炔基，其中  $A^1$  任选被一个或多个  $R^{30}$  取代，并且  $R^{30}$  在每次出现时独立地选自卤素、氧代基、硫代基、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、甲酰基、磷酸酯、叠氮基、烷基、链烯基、炔基、 $-L_S-O-R_S$ 、 $-L_S-S-R_S$ 、 $-L_S-C(O)R_S$ 、 $-L_S-OC(O)R_S$ 、 $-L_S-C(O)OR_S$ 、 $-L_S-N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-C(=NR_S)R_S'$ 、 $-L_S-S(O)R_S$ 、 $-L_S-SO_2R_S$ 、 $-L_S-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-L_S-C(=NR_S)N(R_S, R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S')C(=NR_S)R_S''$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_S, R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S)SO_2R_S'$ 、 $-L_S-SO_2N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_S, R_S')$ 、 $-L_E-Q-L_{E'}$ 、 $-(C_3-C_{18}$  碳环基)和  $-L_E-Q-L_{E'}$ 、 $-(M_3-M_{18}$  杂环基)，并且其中  $L^1$  任选被一个或多个  $R^{38}$  取代，并且  $R^{38}$  在每次出现时独立地选自卤素、氧代基、硫代基、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、甲酰基、磷酸酯、叠氮基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、烷基氨基、烷氧基羰基氨基、 $-L_S-O-R_S$ 、 $-L_S-S-R_S$ 、 $-L_S-C(O)R_S$ 、 $-L_S-OC(O)R_S$ 、 $-L_S-C(O)OR_S$ 、 $-L_S-N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-C(=NR_S)R_S'$ 、 $-L_S-S(O)R_S$ 、 $-L_S-SO_2R_S$ 、 $-L_S-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-L_S-C(=NR_S)N(R_S, R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S')C(=NR_S)R_S''$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_S, R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S)SO_2R_S'$ 、 $-L_S-SO_2N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_S, R_S')$ 、碳环基、杂环基、碳环基烷基、杂环基烷基、 $-L_E-Q-L_{E'}$ 、 $-(C_3-C_{18}$  碳环基)和  $-L_E-Q-L_{E'}$ 、 $-(M_3-M_{18}$  杂环基)；

$L_S$  在每次出现时独立地选自一个键、亚烷基、亚链烯基和亚炔基；

$R_S$ 、 $R_S'$  和  $R_S''$  在每次出现时各自独立地选自氢、烷基、链烯基、炔基、烷氧基、硫代烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基烷基、硫代烷氧基烷基、烷基羰基、烷基羰基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、烷基羰基氧基、烷基羰基氧基烷基、烷基氨基、烷基氨基烷基、烷氧基羰基氨基和烷氧基羰基氨基烷基；

$L_E$  和  $L_{E'}$  在每次出现时分别独立地选自一个键、亚烷基、亚链烯基、亚炔基、-亚烷基、-亚烷基-、-亚烷基-S-亚烷基-、-亚烷基-NC(O)-亚烷基-和-亚烷基-C(O)N-亚烷基-；

Q 在每次出现时独立地选自一个键、亚烷基、亚链烯基、亚炔基、-S-、-O-、-C(O)-、-N( $R_S$ )-、-N( $R_S$ )C(O)-、-C(O)N( $R_S$ )-、-N( $R_S$ )C(O)O-、-OC(O)N( $R_S$ )-、-N( $R_S$ )C(O)N( $R_S$ )-、-C(=NR<sub>S</sub>)N( $R_S$ )-、-N( $R_S$ )C(=NR<sub>S</sub>)-、-S(O)-、-SO<sub>2</sub>-、-O-SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>-O-、-O-S(O)-、-S(O)-O-、-C(O)O- 和 -OC(O)-；

$R^{10}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{15'}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{35}$ 、 $R^{38}$  和  $R^{41}$  在每次出现时分别独立地任选被至少一个选自下列的取代基取代：卤素、氧代基、硫代基、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、甲酰基、磷酸酯、烷氧基、烷基氨基、烷氧基羰基和叠氮基；并且

$-L_E-Q-L_{E'}$ 、 $-(C_3-C_{18}$  碳环基)和  $L_E-Q-L_{E'}$ 、 $-(M_3-M_{18}$  杂环基)中的每一个  $C_3-C_{18}$  碳环基和

$M_3-M_{18}$  杂环基部分在每次出现时独立地任选被至少一个选自下列的取代基取代：氢、卤素、氧代基、硫代基、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、甲酰基、磷酸酯、叠氮基、烷基、链烯基、炔基、烷氧基、硫代烷氧基、烷氧基烷基、硫代烷氧基烷基、烷基羰基、烷基羰基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、烷基羰基氧基、烷基羰基氧基烷基、烷基氨基、烷基氨基烷基、烷氧基羰基氨基、碳环基氧基、杂环基氧基、碳环基烷氧基、杂环基烷氧基、碳环基烷氧基羰基、杂环基烷氧基羰基和烷氧基羰基氨基烷基。

2. 权利要求 1 的化合物、互变异构体或盐，其中：

Z 是  $-NR^{41}-$ ；

A 是碳环基或杂环基，并且任选被一个或多个  $R^{18}$  取代，其中  $R^{18}$  在每次出现时独立地选自卤素、氧代基、硫代基、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、甲酰基、磷酸酯、叠氮基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  链烯基、 $C_2-C_6$  炔基、 $-L_S-O-R_S$ 、 $-L_S-S-R_S$ 、 $-L_S-C(O)R_S$ 、 $-L_S-OC(O)R_S$ 、 $-L_S-C(O)OR_S$ 、 $-L_S-N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-C(=NR_S)R_S'$ 、 $-L_S-S(O)R_S$ 、 $-L_S-SO_2R_S$ 、 $-L_S-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-L_S-C(=NR_S)N(R_S, R_S'')$ 、 $-L_S-N(R_S')C(=NR_S)R_S''$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_S, R_S'')$ 、 $-L_S-N(R_S)SO_2R_S'$ 、 $-L_S-SO_2N(R_S R_S')$  和  $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_S, R_S'')$ ；

$R^{10}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{35}$  和  $R^{41}$  在每次出现时分别独立地选自氢、卤素、氧代基、硫代基、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、甲酰基、磷酸酯、叠氮基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  链烯基、 $C_2-C_6$  炔基、 $C_3-C_6$  碳环基、 $M_3-M_6$  杂环基、 $-L_S-O-R_S$ 、 $-L_S-S-R_S$ 、 $-L_S-C(O)R_S$ 、 $-L_S-OC(O)R_S$ 、 $-L_S-C(O)OR_S$ 、 $-L_S-N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-C(=NR_S)R_S'$ 、 $-L_S-S(O)R_S$ 、 $-L_S-SO_2R_S$ 、 $-L_S-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-L_S-C(=NR_S)N(R_S, R_S'')$ 、 $-L_S-N(R_S')C(=NR_S)R_S''$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_S, R_S'')$ 、 $-L_S-N(R_S)SO_2R_S'$ 、 $-L_S-SO_2N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_S, R_S'')$ 、 $-L_E-Q-L_E'$ 、 $-(C_3-C_{18}$  碳环基) 和  $-L_E-Q-L_E'$ 、 $-(M_3-M_{18}$  杂环基)；

X 选自一个键、 $-L_S-O-$ 、 $-L_S-S-$ 、 $-L_S-C(O)-$ 、 $-L_S-N(R_S)-$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)-$ 、 $-L_S-C(O)N(R_S)-$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)O-$ 、 $-L_S-OC(O)N(R_S)-$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_S')$ 、 $-L_S-C(=NR_S)N(R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S')C(=NR_S)-$ 、 $-L_S-S(O)-$ 、 $-L_S-SO_2-$ 、 $-L_S-C(O)O-$  和  $-L_S-OC(O)-$ ；

$R^{22}$  是碳环基、杂环基、碳环基  $C_1-C_6$  烷基或杂环基  $C_1-C_6$  烷基，并且任选被一个或多个  $R^{26}$  取代，其中  $R^{26}$  在每次出现时独立地选自卤素、氧代基、硫代基、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、甲酰基、磷酸酯、叠氮基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  链烯基、 $C_2-C_6$  炔基、 $-L_S-O-R_S$ 、 $-L_S-S-R_S$ 、 $-L_S-C(O)R_S$ 、 $-L_S-OC(O)R_S$ 、 $-L_S-C(O)OR_S$ 、 $-L_S-N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-C(=NR_S)R_S'$ 、 $-L_S-S(O)R_S$ 、 $-L_S-SO_2R_S$ 、 $-L_S-OS(O)R_S$ 、 $-L_S-OSO_2R_S$ 、 $-L_S-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-L_S-C(=NR_S)N(R_S, R_S'')$ 、 $-L_S-N(R_S')C(=NR_S)R_S''$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_S, R_S'')$ 、 $-L_S-N=C(NR_S R_S')(NR_S R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S)SO_2R_S'$ 、 $-L_S-SO_2N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_S, R_S'')$ 、 $-L_E-Q-L_E'$ 、 $-(C_3-C_{18}$  碳环基) 和  $-L_E-Q-L_E'$ 、 $-(M_3-M_{18}$  杂环基)；或者  $R^{22}$  是  $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  链烯基或  $C_2-C_6$  炔基，并且任选被一个或多个  $R^{26}$  取代；或者  $R^{22}$  是氢；

Y 选自一个键、 $-L_S-O-$ 、 $-L_S-C(O)-$ 、 $-L_S-S(O)_2-$ 、 $-L_S-S(O)-$ 、 $-L_S-OS(O)_2-$ 、 $-L_S-OS(O)-$ 、 $-L_S-C(O)O-$ 、 $-L_S-OC(O)-$ 、 $-L_S-OC(O)O-$ 、 $-L_S-C(O)N(R^{15})-$ 、 $-L_S-N(R^{15})C(O)-$ 、 $-L_S-C(O)N(R^{15})O-$ 、 $-L_S-N(R^{15})C(O)O-$ 、 $-L_S-C(O)N(R^{15})N(R^{15})-$ 、 $-L_S-S-$ 、 $-L_S-C(S)-$ 、 $-L_S-C(S)O-$ 、 $-L_S-OC(S)-$ 、 $-L_S-C(S)N(R^{15})-$ 、 $-L_S-N(R^{15})-$ 、 $-L_S-N(R^{15})C(S)-$ 、 $-L_S-N(R^{15})S(O)-$ 、 $-L_S-N(R^{15})S(O)_2-$ 、 $-L_S-S(O)_2N(R^{15})-$ 、 $-L_S-S(O)N(R^{15})-$ 、 $-L_S-C(S)N(R^{15})O-$  和  $-L_S-C(S)N(R^{15})N(R^{15'})-$ ，其中  $R^{15}$  和  $R^{15'}$  在每次出现时分别独立地选自氢、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  链烯基和  $C_2-C_6$  炔基；

$R^{50}$  是  $-L^1-A^1$ , 其中  $A^1$  选自碳环基、杂环基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  链烯基和  $C_2-C_6$  炔基, 并且  $L^1$  选自一个键、 $C_1-C_6$  亚烷基、 $C_2-C_6$  亚链烯基和  $C_2-C_6$  亚炔基, 其中  $A^1$  任选被一个或多个  $R^{30}$  取代, 并且  $R^{30}$  在每次出现时独立地选自卤素、氧代基、硫代基、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、甲酰基、磷酸酯、叠氮基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  链烯基、 $C_2-C_6$  炔基、 $-L_S-O-R_S$ 、 $-L_S-S-R_S$ 、 $-L_S-C(O)R_S$ 、 $-L_S-OC(O)R_S$ 、 $-L_S-C(O)OR_S$ 、 $-L_S-N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-C(=NR_S)R_S'$ 、 $-L_S-S(O)R_S$ 、 $-L_S-SO_2R_S$ 、 $-L_S-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-L_S-C(=NR_S)N(R_S', R_S'')$ 、 $-L_S-N(R_S')C(=NR_S)R_S''$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_S', R_S'')$ 、 $-L_S-N(R_S)SO_2R_S'$ 、 $-L_S-SO_2N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_S', R_S'')$ 、 $-L_E-Q-L_E'$ 、 $-(C_3-C_{18}$  碳环基) 和  $-L_E-Q-L_E'-(M_3-M_{18}$  杂环基), 并且其中  $L^1$  任选被一个或多个  $R^{38}$  取代, 并且  $R^{38}$  在每次出现时独立地选自卤素、氧代基、硫代基、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、甲酰基、磷酸酯、叠氮基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  硫代烷氧基、 $C_1-C_6$  烷基羰基、 $C_1-C_6$  烷氧基羰基、 $C_1-C_6$  烷基羰基氧基、 $C_1-C_6$  烷基氨基、 $C_1-C_6$  烷氧基氨基、 $-L_S-O-R_S$ 、 $-L_S-S-R_S$ 、 $-L_S-C(O)R_S$ 、 $-L_S-OC(O)R_S$ 、 $-L_S-C(O)OR_S$ 、 $-L_S-N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-C(=NR_S)R_S'$ 、 $-L_S-S(O)R_S$ 、 $-L_S-SO_2R_S$ 、 $-L_S-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-L_S-C(=NR_S)N(R_S', R_S'')$ 、 $-L_S-N(R_S')C(=NR_S)R_S''$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_S', R_S'')$ 、 $-L_S-N(R_S)SO_2R_S'$ 、 $-L_S-SO_2N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_S', R_S'')$ 、碳环基、杂环基、碳环基  $C_1-C_6$  烷基、杂环基  $C_1-C_6$  烷基、 $-L_E-Q-L_E'$ 、 $-(C_3-C_{18}$  碳环基) 和  $-L_E-Q-L_E'-(M_3-M_{18}$  杂环基);

$L_S$  在每次出现时独立地选自一个键、 $C_1-C_6$  亚烷基、 $C_2-C_6$  亚链烯基和  $C_2-C_6$  亚炔基;

$R_S$ 、 $R_S'$  和  $R_S''$  在每次出现时各自独立地选自氢、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  链烯基、 $C_2-C_6$  炔基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  硫代烷氧基、 $C_1-C_6$  烷氧基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基  $C_1-C_6$  烷氧基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  硫代烷氧基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷基羰基、 $C_1-C_6$  烷基羰基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基羰基、 $C_1-C_6$  烷氧基羰基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷基羰基氧基、 $C_1-C_6$  烷基羰基氧基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷基氨基、 $C_1-C_6$  烷基氨基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基氨基和  $C_1-C_6$  烷氧基氨基  $C_1-C_6$  烷基;

$L_E$  和  $L_E'$  在每次出现时分别独立地选自一个键、 $C_1-C_6$  亚烷基、 $C_2-C_6$  亚链烯基、 $C_2-C_6$  亚炔基、 $-C_1-C_6$  亚烷基  $-O-C_1-C_6$  亚烷基  $-$ 、 $-C_1-C_6$  亚烷基  $-S-C_1-C_6$  亚烷基  $-$ 、 $-C_1-C_6$  亚烷基  $-NC(O)-C_1-C_6$  亚烷基  $-$  和  $-C_1-C_6$  亚烷基  $-C(O)N-C_1-C_6$  亚烷基  $-$ ;

$Q$  在每次出现时独立地选自一个键、 $C_1-C_6$  亚烷基、 $C_2-C_6$  亚链烯基、 $C_2-C_6$  亚炔基、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R_S)-$ 、 $-N(R_S)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_S)-$ 、 $-N(R_S)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R_S)-$ 、 $-N(R_S)C(O)N(R_S')-$ 、 $-C(=NR_S)N(R_S')-$ 、 $-N(R_S')C(=NR_S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-SO_2-$ 、 $-SO_2-O-$ 、 $-O-S(O)-$ 、 $-S(O)-O-$ 、 $-C(O)O-$  和  $-OC(O)-$ ;

$R^{10}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{15'}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{35}$ 、 $R^{38}$  和  $R^{41}$  在每次出现时分别独立地任选被至少一个选自下列的取代基取代: 卤素、氧代基、硫代基、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、甲酰基、磷酸酯、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  烷基氨基、 $C_1-C_6$  烷氧基羰基和叠氮基; 并且

$-L_E-Q-L_E'-(C_3-C_{18}$  碳环基) 和  $-L_E-Q-L_E'-(M_3-M_{18}$  杂环基) 中的每一个  $C_3-C_{18}$  碳环基和  $M_3-M_{18}$  杂环基部分在每次出现时独立地任选被至少一个选自下列的取代基取代: 氢、卤素、氧代基、硫代基、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、甲酰基、磷酸酯、叠氮基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  链烯基、 $C_2-C_6$  炔基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  硫代烷氧基、 $C_1-C_6$  烷氧基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  硫代烷氧基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷基羰基、 $C_1-C_6$  烷基羰基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基羰基、 $C_1-C_6$  烷氧基羰基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷基羰基氧基、 $C_1-C_6$  烷基羰基氧基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷基氨基、

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基羰基氨基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 碳环基氧基、M<sub>3</sub>-M<sub>7</sub> 杂环基氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 碳环基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、M<sub>3</sub>-M<sub>7</sub> 杂环基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 碳环基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基羰基、M<sub>3</sub>-M<sub>7</sub> 杂环基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基羰基和 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基羰基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。

3. 权利要求 1-2 中任一项权利要求的化合物、互变异构体或盐,其中 A 是 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 碳环基或 M<sub>5</sub>-M<sub>6</sub> 杂环基,并且任选被一个或多个 R<sup>18</sup> 取代。

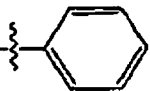
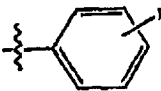
4. 权利要求 1-3 中任一项权利要求的化合物、互变异构体或盐,其中 Y 是 -L<sub>S</sub>-O-、-L<sub>S</sub>-S-、-L<sub>S</sub>-C(O)N(R<sup>15</sup>)- 或 -L<sub>S</sub>-N(R<sup>15</sup>)C(O)-, R<sup>15</sup> 是氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 链烯基或 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基,并且 L<sup>1</sup> 是任选被一个或多个 R<sup>38</sup> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 亚烷基,并且其中 A<sup>1</sup> 是 C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> 碳环基或 M<sub>4</sub>-M<sub>6</sub> 杂环基,并且任选被一个或多个 R<sup>30</sup> 取代。

5. 权利要求 1-3 中任一项权利要求的化合物、互变异构体或盐,其中 Y 是 -L<sub>S</sub>-O-、-L<sub>S</sub>-S-、-L<sub>S</sub>-C(O)N(R<sup>15</sup>)- 或 -L<sub>S</sub>-N(R<sup>15</sup>)C(O)-, R<sup>15</sup> 是氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 链烯基或 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基,并且 L<sup>1</sup> 是一个键,其中 A<sup>1</sup> 是 C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> 碳环基或 M<sub>4</sub>-M<sub>6</sub> 杂环基,并且任选被一个或多个 R<sup>30</sup> 取代。

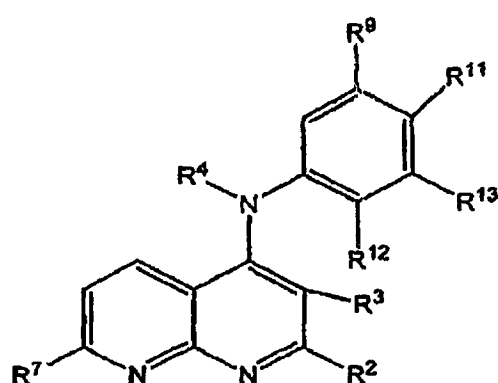
6. 权利要求 1-3 中任一项权利要求的化合物、互变异构体或盐,其中 Y 是 -L<sub>S</sub>-O-、-L<sub>S</sub>-S-、-L<sub>S</sub>-C(O)N(R<sup>15</sup>)- 或 -L<sub>S</sub>-N(R<sup>15</sup>)C(O)-, R<sup>15</sup> 是氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 链烯基或 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基,并且 L<sup>1</sup> 是一个键或任选被一个或多个 R<sup>38</sup> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 亚烷基,其中 A<sup>1</sup> 是双环(例如稠合双环或桥连双环),其具有 6-14 个环原子并且任选被一个或多个 R<sup>30</sup> 取代。

7. 权利要求 1-6 中任一项权利要求的化合物、互变异构体或盐,其中 X 是 -O- 或 -S-, 并且 R<sup>22</sup> 是 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 碳环基或 M<sub>5</sub>-M<sub>6</sub> 杂环基,并且任选被一个或多个 R<sup>26</sup> 取代。

8. 权利要求 1-6 中任一项权利要求的化合物、互变异构体或盐,其中 X 是 -S- 或 -O-,

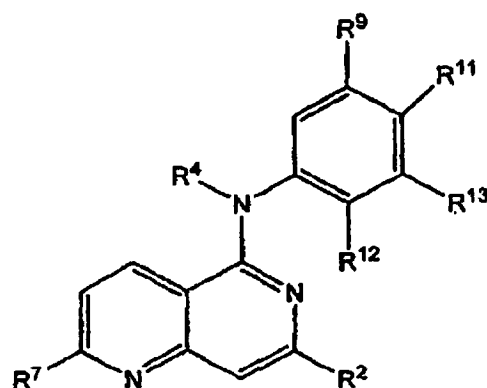
并且 R<sup>22</sup> 是  或 , 其中 R<sup>48</sup> 是羟基、氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基羰基氨基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基氧基,并且其中 R<sup>22</sup> 任选被一个或多个 R<sup>26</sup> 取代。

9. 化合物、所述化合物的互变异构体或者所述化合物或互变异构体的可药用盐,其中所述化合物具有式 II(a) 或 II(b),



II(a)

或



II(b)

其中:

R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 独立地选自氢、烷基、烷氧基羰基和烷氧基烷基氨基羰基;

R<sup>4</sup> 选自氢、烷氧基羰基和烷氧基羰基烷基;

R<sup>7</sup> 选自氢、烷基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、烷氧基羰基烷基、烷氧基羰基烷基氨基、氰基烷氧基羰基烷基、氰基烷基、羟基烷基、吗啉代、胍基、烷基氨基烷氧基、烷氧基烷基氨基和芳基；

R<sup>9</sup> 选自氢、烷基、烷氧基、卤代烷基、芳基烷基氨基、羟基、烷氧基羰基氨基烷基、烷基羰基、氨基、卤素、N-[烷基芳基氨基(芳基硫基)芳基烷基]-N-[(烷氧基羰基)烷基]氨基、烷氧基芳基烷氧基、卤代芳基烷氧基、硝基芳基烷氧基、氰基芳基烷氧基、芳基氧基烷基、卤代芳基氧基烷基、氰基烷氧基、芳基烷氧基、烷基芳基烷氧基、卤代烷基芳基氨基羰基、烷基氨基芳基氨基羰基、芳基烷氧基、烷基烯丙基氧基和烷氧基羰基；

R<sup>11</sup> 选自氢、羟基、卤代芳基氧基和烷基；

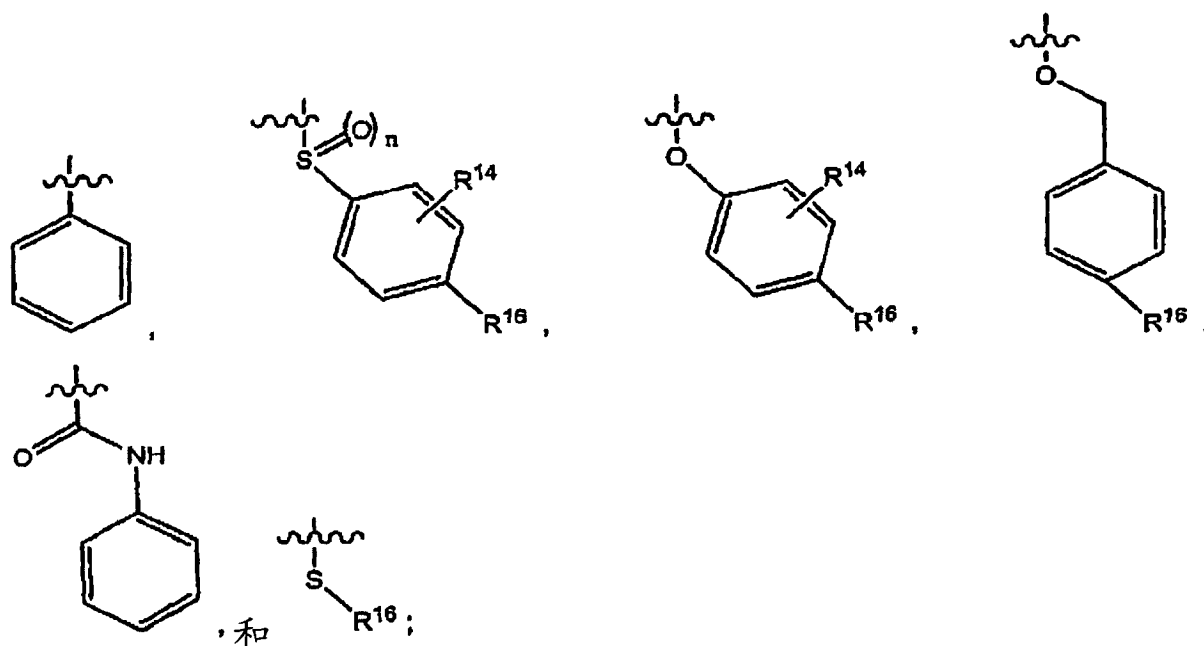
R<sup>12</sup> 选自氢、芳基硫基、芳基亚磺酰基、芳基氧基、硫基、芳基氨基羰基、芳基、烷氧基芳基、芳基烷氧基和烷基羰基氨基芳基；其中 R<sup>12</sup> 任选被一个或多个独立地选自 R<sup>16</sup> 的取代基取代；

R<sup>16</sup> 选自氢、卤素、烷基、烷氧基、羟基、氨基羰基、烷基氨基羰基、氨基、烷基羰基氨基、烷基杂芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、羟基杂芳基羰基氨基、羟基烷基杂芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基烷基羰基氨基、杂芳基烷基羰基氨基、芳基氧基芳基烷基羰基氨基、烯丙基氨基羰基、烷氧基羰基、羟基烷基、芳基氨基羰基、羟基芳基氨基羰基、烷氧基烷基、烷氧基芳基氨基羰基、叠氮基烷基、烷基氨基芳基磺酰基氧基、烷基磺酰基氧基、芳基烷基磺酰基氧基、烷氧基羰基烷氧基、羟基羰基烷氧基、环烷基羰基氨基、芳基烷氧基羰基杂环基羰基氨基、芳基氧基、亚氨基烷基、烷基硫酮、芳基烷基羰基氨基、烷基芳基氧基烷基羰基氨基、芳基烷氧基烷基羰基氨基、杂芳基羰基氨基烷基羰基氨基、杂芳基烷基羰基氨基、烷基羰基杂环基羰基氨基、氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基氨基羰基、羟基亚氨基烷基、被烷基取代的杂芳基和杂芳基；

R<sup>13</sup> 选自氢、卤素、烷基、烷基羰基氨基芳基磺酰基、氨基芳基硫基、芳基烷氧基、卤代芳基烷氧基、烷基羰基氨基芳基氧基、烷基氨基芳基氧基、羟基芳基氧基、烷基氨基羰基芳基烷氧基和烷基羰基氨基芳基烷氧基。

10. 权利要求 9 的化合物、互变异构体或盐，其中：

R<sup>12</sup> 选自



$n$  是选自 0 和 1 的整数；

$R^{14}$  选自氢、卤素、烷基、烷氧基、羟基、氨基羰基、烷基氨基羰基、氨基、烷基羰基氨基、烷基杂芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、羟基杂芳基羰基氨基、羟基烷基杂芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基烷基羰基氨基、杂芳基烷基羰基氨基、芳基氧基芳基烷基羰基氨基、烯丙基氨基羰基、烷氧基羰基、羟基烷基、芳基氨基羰基、羟基芳基氨基羰基、烷氧基烷基、烷氧基芳基氨基羰基和叠氨基烷基；

$R^{16}$  选自氢、卤素、烷基、烷氧基、羟基、氨基羰基、烷基氨基羰基、氨基、烷基羰基氨基、烷基杂芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、羟基杂芳基羰基氨基、羟基烷基杂芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基烷基羰基氨基、杂芳基烷基羰基氨基、芳基氧基芳基烷基羰基氨基、烯丙基氨基羰基、烷氧基羰基、羟基烷基、芳基氨基羰基、羟基芳基氨基羰基、烷氧基烷基、烷氧基芳基氨基羰基、叠氨基烷基、烷基氨基芳基磺酰基氧基、烷基磺酰基氧基、芳基烷基磺酰基氧基、烷氧基羰基烷氧基、羟基羰基烷氧基、环烷基羰基氨基、芳基烷氧基羰基杂环基羰基氨基、芳基氧基、亚氨基烷基、烷基硫酮、芳基烷基羰基氨基、烷基芳基氧基烷基羰基氨基、芳基烷氧基烷基羰基氨基、杂芳基羰基氨基烷基羰基氨基、杂芳基烷基羰基氨基、烷基羰基杂环基羰基氨基、氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基氨基羰基、羟基亚氨基烷基、被烷基取代的杂芳基和杂芳基。

11. 权利要求 9 的化合物、互变异构体或盐，其中  $R^2$  和  $R^3$  独立地选自氢、乙氧基羰基、3-N-甲氧基-N-甲基氨基羰基和甲基；

$R^4$  选自氢、叔丁氧基羰基和乙氧基羰基甲基；

$R^7$  选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基、仲丁基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、环戊基、羟基乙基、丁基、1,1-二-(乙氧基羰基)甲基、乙氧基羰基甲基氨基、1,1-二-(叔丁氧基羰基)、氰基-1-乙氧基羰基甲基、氰基-1-叔丁氧基-羰基甲基、氰基甲基、吗啉基、乙氧基羰基乙基、肼基、N,N-二甲基氨基乙氧基、甲氧基乙基氨基和氰基-1-乙氧基-羰基甲基；

$R^9$  选自氢、甲基、甲氧基、苯基、三氟甲基、苯甲基氨基、羟基、叔丁氧基-羰基氨基甲

基、羰基氨基、甲基羰基、氨基、溴、氯、氟、甲基 [1,8] 二氮杂萘 -4- 基氨基 - (2- 苯基硫基苯 -5- 基甲基) 氨基 - (N- 叔丁氧基 - 羰基 -N- 甲基)、甲氧基苯基甲氧基、溴苯基甲氧基、硝基苯基甲氧基、氰基苯基甲氧基、三氟甲基、苯氧基甲基、溴苯氧基甲基、氰基甲氧基、苯基甲氧基、甲基烯丙基氧基、丙氧基、甲基苯基甲氧基、甲基苯基甲氧基、氟 -3- 甲基苯基氨基羰基、三氟甲基苯基氨基羰基、三氟甲基苯基氨基羰基、N, N- 二甲基氨基苯基氨基羰基、氟苯基甲氧基和氯苯基甲氧基；

R<sup>11</sup> 选自氢、羟基、氯苯氧基和甲基；

R<sup>12</sup> 如同上文关于式 II (a) 和 II (b) 中所述；

R<sup>13</sup> 选自氢、氯、甲基、甲基羰基氨基苯基硫基、氨基苯基硫基、苯基甲氧基、溴苯基甲氧基、甲基羰基氨基苯氧基、N, N- 二甲基氨基苯氧基、羟基苯氧基和甲基氨基羰基苯氧基；

R<sup>14</sup> 选自氢、氟、甲基、甲氧基、羟基、氨基羰基、N- 甲基氨基羰基、N, N- 二甲基氨基羰基、氨基、叔丁基羰基氨基、2,6- 二甲基呋喃基) 羰基氨基、噻吩基羰基氨基、羟基吡啶基羰基氨基、(2- 羟基 -6- 甲基吡啶基) 羰基氨基、(3- 吡嗪基) 羰基氨基、呋喃基羰基氨基甲基羰基氨基、(3- 噻吩基) 丙基羰基氨基、(3- 苯氧基) 苯基甲基羰基氨基、N- 烯丙基氨基羰基、乙氧基羰基、1- 羟基乙基、氨基羰基、乙基氨基羰基、苯基氨基羰基、羟基苯基氨基羰基、丙基氨基羰基、羟基甲基、羟基乙基、叠氮基乙基和 N, N- 二甲基氨基羰基；

R<sup>16</sup> 选自氢、羟基、甲基羰基氨基、甲基、异丙基、氟、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、N, N- 二甲基氨基 - 萘 -1- 基磺酰基氧基、乙基磺酰基氧基、异丙基磺酰基氧基、甲基磺酰基氧基、苄基磺酰基氧基、乙氧基羰基甲氧基、羟基羰基甲氧基、叔丁基羰基氨基、环丙基羰基氨基、苄氧基羰基吡咯烷基羰基氨基、苯氧基、甲基羰基氨基、亚氨基乙基、硫羰乙基、(S)-1- 苯基丙基羰基氨基、甲基苯氧基甲基羰基氨基、(R)-1- 苯基 -1- 甲氧基甲基羰基氨基、(S)-1- 苯基 -1- 甲氧基甲基羰基氨基、呋喃基羰基氨基甲基羰基氨基、噻吩基丙基羰基氨基、甲基羰基哌啶基羰基氨基、氨基、氨基羰基、N- 甲基氨基羰基、乙氧基羰基甲氧基、异丙基磺酰基氧基、甲基磺酰基氧基、乙基磺酰基氧基、苯基甲基磺酰基氧基、甲基羰基氨基、N- 甲基氨基羰基、羟基甲基、氨基乙基、甲氧基乙基氨基羰基、丙基氨基羰基、N- 甲氧基 -N- 甲基氨基羰基、N, N- 二乙基氨基羰基、N- (2- 甲氧基乙基) 氨基羰基、N- 乙基 -N- 甲基氨基羰基、N- 羟基 -1- 亚氨基乙基、羟基乙基、氨基甲基、N, N- 二甲基氨基 - 羰基、2,6- 二甲基呋喃基、1H-[1,2,4] 三唑基和吡啶基。

12. 含有权利要求 1-11 中任一项权利要求的化合物、互变异构体或盐的药物组合物。

13. 权利要求 1-11 中任一项权利要求的化合物、互变异构体或盐在制备用于抑制 HCV 病毒复制的药物中的应用。

14. 权利要求 1-11 中任一项权利要求的化合物、互变异构体或盐在制备用于治疗 HCV 感染的药物中的应用。

15. 抑制 HCV 病毒复制的方法，所述方法包括将 HCV 病毒与有效量的权利要求 1-11 中任一项权利要求的化合物、互变异构体或盐接触，从而抑制所述病毒的复制。

16. 治疗 HCV 感染的方法，所述方法包括向 HCV 患者给药有效量的权利要求 1-11 中任一项权利要求的化合物、互变异构体或盐，从而降低患者血液或肝脏中的 HCV 病毒水平。

17. 制备权利要求 1-11 中任一项权利要求的化合物的方法，所述方法包括反应方案 1-6 中的一个反应方案所描述的步骤。

## 抗病毒化合物

[0001] 本申请是申请号为“200680053207.9”，发明名称为“抗病毒化合物”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 本申请要求于 2005 年 12 月 21 日提交的第 60/752,473 号 U.S. 临时申请的优先权，该申请全文引入本文以供参考。

### 发明领域

[0003] 本发明涉及能有效抑制丙型肝炎病毒（“HCV”）复制的化合物。本发明还涉及制备所述化合物的方法，包含所述化合物的组合物，用于合成所述化合物的中间体，以及使用所述化合物 / 组合物来治疗 HCV 感染或者与其有关的病症 / 症状的方法。此外，本发明涉及所述化合物在制备用于治疗 HCV 感染的药物中的应用。

### [0004] 发明背景

[0005] HCV，一种人病原体，是一种属于黄病毒家族的肝病毒（Hepacivirus）属的 RNA 病毒。象黄病毒家族的所有其他成员一样，HCV 具有有包膜的病毒颗粒，所述病毒颗粒含有正链 RNA 基因组，该基因组在单、未间断、开放读框中编码所有已知的病毒特异性蛋白。开放读框中包含大约 9500 个核苷酸，所述核苷酸编码大约 3000 个氨基酸的单一大多蛋白。该多蛋白包含核心蛋白，包膜蛋白 E1 和 E2，膜结合蛋白 p7，以及非结构蛋白 NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A 和 NS5B。细胞蛋白酶裂解在 NS2-NS3 接点的病毒蛋白，让病毒蛋白酶（NS3 蛋白酶）介导随后的裂解。NS3 蛋白还表现出三磷酸核苷和 RNA 螺旋酶活性。NS2 和 NS4A 也可以参与蛋白酶解活性。NS5A 是参与复制的磷酸蛋白。NS5B 是 RNA- 依赖性 RNA 聚合酶。于 2004 年 12 月 30 日公布的 U.S. 专利公开 2004/0265792 提及了抑制上述非结构蛋白可以抑制 HCV 复制。

[0006] HCV 感染与进行性肝病有关，包括肝硬化和肝细胞癌。与 HCV 有关的晚期肝病是成人肝移植的最常见适应症。慢性丙型肝炎可以用每周注射一次聚乙二醇干扰素- $\alpha$ （peginterferon- $\alpha$ ）与每天给予一次的利巴韦林（ribavirin）来联合治疗。聚乙二醇干扰素- $\alpha$  是连接在聚乙二醇上以减缓药物从体内消除的干扰素- $\alpha$ 。与每天注射干扰素- $\alpha$  相比，这带来了顺从性的提高以及临床上优异的抗病毒活性。但是仍然具有显著的效力和耐受性限制，因为很多使用者受到副作用的影响以及病毒从体内的消除经常不充分。

[0007] 已经进行了努力来设计能够特异性地抑制丙型肝炎病毒的药物。Boehringer Ingelheim 的 U.S. 专利 6,323,180 提及了三肽化合物，所述化合物是作为 HCV 丝氨酸蛋白酶抑制剂而被提出用于治疗 HCV 感染。

[0008] 另一方法是 ISIS-14803 (Isis Pharmaceuticals)，一种与丙型肝炎病毒 RNA 的保守序列互补的反义抑制剂。该分子结合病毒 RNA，并且抑制复制所需蛋白的表达。

[0009] 通过能够结合细胞多肽，并且阻止其与病毒内核糖体进入位点（BRES）相互作用的酵母 RNA 来抑制 HCV 翻译描述在 Das 等人，J. VIROLOGY, 72(7):5638-5647 (1998) 中。

[0010] 已经提出了稠合二环杂环化合物的多种生命科学相关应用。这样的杂环化合物的

实例包括二氮杂萘、吡啶并嘧啶、嘧啶并嘧啶、吡唑并嘧啶和噻唑并 / 噻吩并嘧啶化合物。

[0011] 已经评估了二氮杂萘型稠合二环化合物在疾病治疗中的应用。例如,于1993年7月8日公布的Boots的W0 93/13097公开了[1,8]二氮杂萘化合物,例如4-(4-甲氧基苯氨基)-6-乙氧基-7-甲基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯盐酸盐,其被提出用作抗风湿剂。于1995年1月5日公布的Boots的W0 95/00511公开了取代的环稠合的4-氨基吡啶化合物,例如3-乙氧基-5-(2-乙氧基-5-吡啶基氨基)-2-甲基-1,8-二氮杂萘,其被提出用作抗风湿剂。于1998年4月2日公布的Zeneca的W0 98/13350公开了[1,8]二氮杂萘化合物,例如2-乙酰氨基-5-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯氨基)-1,8-二氮杂萘盐酸盐,其被提出用作抗血管生成剂。于2004年7月1日公布的Neurogen的W0 2004/055004公开了用作辣椒碱受体调节剂的二氮杂萘化合物,具体化合物是5-(4-三氟甲基-苯基氨基)-2-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,6]二氮杂萘-7-甲酸和2-甲氧基甲基-4-(4-三氟甲基-苯基氨基)-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,8]二氮杂萘-3-甲酸。

[0012] 已经研究了吡啶并嘧啶型化合物的多种治疗疾病的应用。例如,于1998年2月12日公布的Pfizer的W0 98/05661公开了取代的吡啶并嘧啶化合物,例如[8-(1-乙基-丙基)-2-甲基-5,6,7,8-四氢-吡啶并(2,3-d)嘧啶-4-基]-(2,4,6-三甲基-苯基)-胺,其被提出作为促肾上腺皮质激素释放因子(激素)CKF(CRH)拮抗剂而用于治疗阿尔茨海默病和肥胖症。于1998年6月4日公布的Pfizer的W0 98/23613公开了稠合的二环嘧啶化合物,包括吡啶并嘧啶基-氨基苯基化合物,例如(3-乙炔基-苯基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基-胺,其被提出用于治疗高增殖疾病例如癌症。于2001年1月2日公布的Glaxo Wellcome的U.S. 专利6,169,091公开了二环杂芳族化合物,例如4-(4-苄氧基苯氨基)吡啶并[2,3-d]-嘧啶,其被提出作为酪氨酸激酶抑制剂而用于治疗纤维变性、炎症、中枢神经系统疾病和癌症。于2001年5月10日公布的Eli Lilly的W0 01/32632公开了4-取代的嘧啶化合物,包括2-三氟甲基-4-[2-(2-(2-氯苯基)乙基氨基)]吡啶并-[2,3-d]嘧啶盐酸盐,其被提出作为mGluR1拮抗剂来用于治疗与谷氨酸功能障碍有关的神经病症,例如惊厥、偏头痛、精神病、焦虑症和疼痛。于2001年8月9日公布的Abbott Laboratories的W0 01/57040公开了6,7-二取代的-4-氨基吡啶并[2,3-d]嘧啶化合物,例如4-氨基-6-(4-甲基苯基)-7-(4-溴苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶,其被提出作为腺苷激酶抑制剂而用于治疗疼痛和炎症。于2004年7月1日公布的Neurogen的W0 2004/055004公开了吡啶并嘧啶基-氨基苯基化合物,例如2-甲基-2-{4-[2-甲基-7-(3-甲基-吡啶-2-基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基]-苯基}-丙酸,其是用作辣椒碱受体调节剂。于2002年5月28日公布的Pfizer的U.S. 专利6,395,733公开了杂环稠合的嘧啶化合物,例如3-氯-苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基-胺,其被提出用于治疗高增殖疾病例如癌症。

[0013] 已经研究了嘧啶并嘧啶型稠合二环化合物在害虫控制和疾病治疗方面的应用。例如,于1994年9月27日公布的Dow Elanco的U.S. 专利5,350,749公开了4-取代的嘧啶并[2,3-d]嘧啶化合物,其被提出用作杀真菌剂、杀虫剂和杀螨剂。于1995年7月27日公布的Warner-LambertW0 95/19774公开了嘧啶并嘧啶化合物,例如4-苄基氨基-7-甲基氨基嘧啶并[4,5-d]嘧啶,其被提出作为酪氨酸激酶抑制剂用于治疗癌症、血管再狭窄和牛皮癣。

[0014] 已经研究了噻吩并嘧啶型稠合二环化合物在治疗多种疾病中的应用。例如,于

1995 年 7 月 27 日公布的 Warner-Lambert 的 WO 95/19774 公开了稠合杂环嘧啶化合物,包括 4-(3- 溴苯氨基) 噻吩并 [2,3-d] 嘧啶,其被提出作为酪氨酸激酶抑制剂用于治疗癌症、血管再狭窄和牛皮癣。于 2001 年 1 月 2 日公布的 Glaxo Wellcome 的 U. S. 专利 6,169,091 公开了二环杂芳族化合物,例如 5- 甲基 -4-(4- 苯氧基苯氨基) 噻吩并 [2,3-d] 嘧啶盐酸盐,其被提出作为酪氨酸激酶抑制剂而用于治疗纤维变性、炎症、中枢神经系统疾病和癌症。于 2001 年 5 月 10 日公布的 Eli Lilly 的 W001/32632 公开了 4- 取代的嘧啶化合物,例如 6- 甲基 -4-[2,6- 二氯苄硫基) 乙基氨基] 噻吩并 [2,3-d] 嘧啶盐酸盐,其被提出作为 mGluR1 拮抗剂来用于治疗与谷氨酸功能障碍有关的神经病症,例如惊厥、偏头痛、精神病、焦虑症和疼痛。

[0015] 于 2004 年 2 月 19 日公布的 Bristol-Myers Squibb 的 WO 2004/014852 公开了亚氨基噻唑烷酮化合物,包括 2-(4- 氨基苯基) -5H- 噻唑并 [2,3-b] 噻唑啉 -3- 酮的稠合二环衍生物,其被提出作为 NS5A- 蛋白抑制剂而阻止 HCV 复制。

[0016] 于 2004 年 2 月 19 日公布的 Bristol-Myers Squibb 的 WO 2004/014313 公开了用于治疗病毒疾病的联合治疗,包括亚氨基噻唑烷酮 NS5A- 蛋白抑制性抗 -HCV 化合物与能够干扰 HCV 功能的其他活性剂的组合。

[0017] 发明概述

[0018] 本发明涉及具有式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 的化合物、这些化合物的互变异构体以及这些化合物或互变异构体的可药用盐。这些化合物可以单独使用或者与其它药物或物质联合使用来抑制 HCV 或其它病毒的复制。这些化合物、互变异构体或盐可以单独使用或者与其它药物或物质联合使用来干扰 HCV 或其它病毒的功能。

[0019] 本发明还涉及包含本发明化合物、互变异构体或盐的组合物。本发明化合物可以包含一种或多种本发明化合物、互变异构体或盐。本发明组合物还包含一种或多种其它抗病毒或治疗剂。

[0020] 另外,本发明涉及使用本发明化合物、互变异构体或盐或者包含所述化合物、互变异构体或盐的组合物来抑制 HCV 或其它病毒复制的方法。这些方法包括将 HCV 或另外的病毒或者被 HCV 或所述别的病毒感染的细胞与有效量的本发明化合物、互变异构体或盐接触,从而抑制 HCV 或所述别的病毒的复制。

[0021] 本发明还涉及使用本发明化合物、互变异构体或盐或者包含所述化合物、互变异构体或盐的组合物来抑制 HCV 或其它病毒的增殖或传染的方法。这些方法包括将 HCV 或别的病毒或者被 HCV 或别的病毒感染的细胞与有效量的本发明化合物、互变异构体或盐接触,从而抑制 HCV 或别的病毒的增殖或传染。

[0022] 而且,本发明涉及使用本发明化合物、互变异构体或盐或者包含所述化合物、互变异构体或盐的组合物治疗 HCV 或其它病毒感染的方法。这些方法包括需要这样治疗的患者给药有效量的本发明化合物、互变异构体或盐,从而减少所述患者中的 HCV 或其它病毒的血液或组织水平。

[0023] 本发明还涉及本发明化合物、互变异构体或盐在制备用于治疗 HCV 或其它病毒感染的药物中的应用。

[0024] 而且,本发明还涉及制备本发明化合物、互变异构体或盐的方法以及在这些方法中使用的中间体。

[0025] 本发明的其它特征、目标和优点在下面的详细描述中是显而易见的。然而,应当理解,尽管指出了本发明优选的实施方案,但是该详细描述的给出仅在于例证说明,而不是限制。

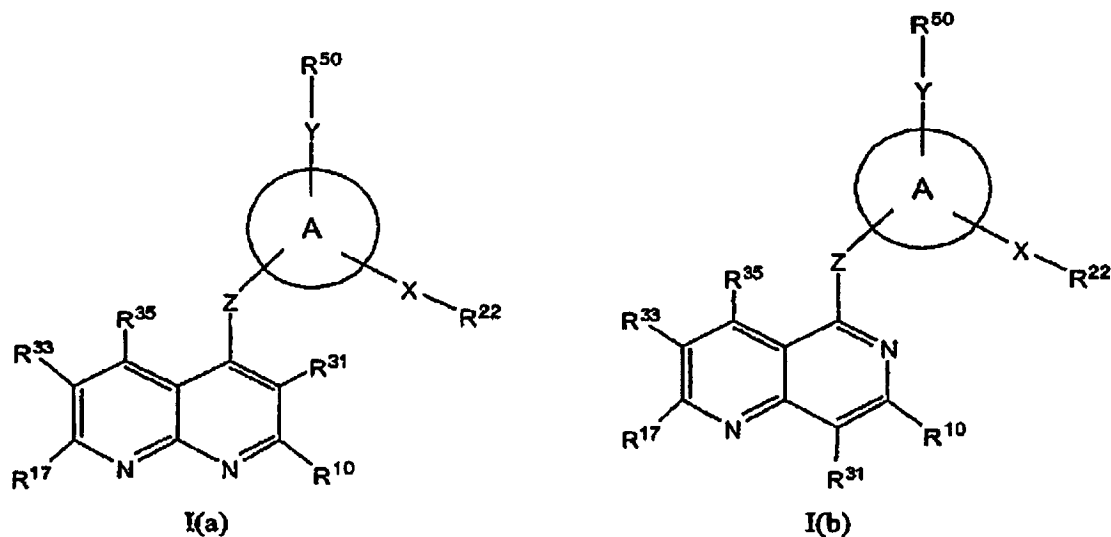
[0026] 发明详述

[0027] 以下描述在性质上是例示性的,而非意图限制本公开、申请或用途。

[0028] 化合物

[0029] 本发明涉及具有式 I(a) 或 I(b) 的化合物、其互变异构体以及所述化合物或互变异构体的可药用盐,

[0030]



[0031] 其中:

[0032] Z 是  $-\text{NR}^{41}-$ ;

[0033] A 是碳环基或杂环基,并且任选被一个或多个  $\text{R}^{18}$  取代,其中  $\text{R}^{18}$  在每次出现时独立地选自卤素、氧代基、硫代基、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、甲酰基、磷酸酯、叠氮基、烷基、链烯基、炔基、 $-\text{L}_\text{S}-\text{O}-\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{S}-\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{OC}(\text{O})\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{OR}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S}\text{R}_\text{S}')$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(=\text{NR}_\text{S})\text{R}_\text{S}'$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{S}(\text{O})\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{SO}_2\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{S}\text{R}_\text{S}')$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{C}(\text{O})\text{R}_\text{S}'$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(=\text{NR}_\text{S})\text{N}(\text{R}_\text{S},\text{R}_\text{S}'')$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S}')\text{C}(=\text{NR}_\text{S})\text{R}_\text{S}''$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{S},\text{R}_\text{S}'')$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{SO}_2\text{R}_\text{S}'$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_\text{S}\text{R}_\text{S}')$  和  $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_\text{S},\text{R}_\text{S}'')$ ;

[0034]  $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{17}$ 、 $\text{R}^{31}$ 、 $\text{R}^{33}$ 、 $\text{R}^{35}$  和  $\text{R}^{41}$  在每次出现时分别独立地选自氢、卤素、氧代基、硫代基、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、甲酰基、磷酸酯、叠氮基、烷基、链烯基、炔基、碳环基、杂环基、 $-\text{L}_\text{S}-\text{O}-\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{S}-\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{OC}(\text{O})\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{OR}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S}\text{R}_\text{S}')$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(=\text{NR}_\text{S})\text{R}_\text{S}'$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{S}(\text{O})\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{SO}_2\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{S}\text{R}_\text{S}')$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{C}(\text{O})\text{R}_\text{S}'$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(=\text{NR}_\text{S})\text{N}(\text{R}_\text{S},\text{R}_\text{S}'')$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S}')\text{C}(=\text{NR}_\text{S})\text{R}_\text{S}''$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{S},\text{R}_\text{S}'')$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{SO}_2\text{R}_\text{S}'$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_\text{S}\text{R}_\text{S}')$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_\text{S},\text{R}_\text{S}'')$ 、 $-\text{L}_\text{E}-\text{Q}-\text{L}_\text{E}'$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{18} \text{ 碳环基})$  和  $-\text{L}_\text{E}-\text{Q}-\text{L}_\text{E}'$ 、 $-(\text{M}_3-\text{M}_{18} \text{ 杂环基})$ ;

[0035] X 选自一个键、 $-\text{L}_\text{S}-\text{O}-$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{S}-$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S})-$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{S})-$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{S})-$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{S}')-$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(=\text{NR}_\text{S})\text{N}(\text{R}_\text{S}')-$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{N}(\text{R}_\text{S}')\text{C}(=\text{NR}_\text{S})-$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{L}_\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$  和  $-\text{L}_\text{S}-\text{OC}(\text{O})-$ ;

[0036]  $\text{R}^{22}$  是碳环基、杂环基、碳环基烷基或杂环基烷基,并且任选被一个或多个  $\text{R}^{26}$

取代,其中  $R^{26}$  在每次出现时独立地选自卤素、氧代基、硫代基、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、甲酰基、磷酸酯、叠氮基、烷基、链烯基、炔基、 $-L_S-O-R_S$ 、 $-L_S-S-R_S$ 、 $-L_S-C(O)R_S$ 、 $-L_S-OC(O)R_S$ 、 $-L_S-C(O)OR_S$ 、 $-L_S-N(R_S R_S)$ 、 $-L_S-C(=NR_S)R_S$ 、 $-L_S-S(O)R_S$ 、 $-L_S-SO_2R_S$ 、 $-L_S-OS(O)R_S$ 、 $-L_S-OSO_2R_S$ 、 $-L_S-C(O)N(R_S R_S)$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)R_S$ 、 $-L_S-C(=NR_S)N(R_S R_S)$ 、 $-L_S-N(R_S)C(=NR_S)R_S$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_S R_S)$ 、 $-L_S-N(=C(NR_S R_S)(NR_S R_S))$ 、 $-L_S-N(R_S)SO_2R_S$ 、 $-L_S-SO_2N(R_S R_S)$ 、 $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_S R_S)$ 、 $-L_E-Q-L_E$ 、 $-(C_3-C_{18}$  碳环基)和  $-L_E-Q-L_E$ 、 $-(M_3-M_{18}$  杂环基);或者  $R^{22}$  是烷基、链烯基或炔基,并且任选被一个或多个  $R^{26}$  取代;或者  $R^{22}$  是氢;

[0037] Y 选自一个键、 $-L_S-O-$ 、 $-L_S-C(O)-$ 、 $-L_S-S(O)_2-$ 、 $-L_S-S(O)-$ 、 $-L_S-OS(O)_2-$ 、 $-L_S-OS(O)-$ 、 $-L_S-C(O)O-$ 、 $-L_S-OC(O)-$ 、 $-L_S-OC(O)O-$ 、 $-L_S-C(O)N(R^{15})-$ 、 $-L_S-N(R^{15})C(O)-$ 、 $-L_S-C(O)N(R^{15})O-$ 、 $-L_S-N(R^{15})C(O)O-$ 、 $-L_S-C(O)N(R^{15})N(R^{15})-$ 、 $-L_S-S-$ 、 $-L_S-C(S)-$ 、 $-L_S-C(S)O-$ 、 $-L_S-OC(S)-$ 、 $-L_S-C(S)N(R^{15})-$ 、 $-L_S-N(R^{15})-$ 、 $-L_S-N(R^{15})C(S)-$ 、 $-L_S-N(R^{15})S(O)-$ 、 $-L_S-N(R^{15})S(O)_2-$ 、 $-L_S-S(O)_2N(R^{15})-$ 、 $-L_S-S(O)N(R^{15})-$ 、 $-L_S-C(S)N(R^{15})O-$  和  $-L_S-C(S)N(R^{15})N(R^{15'})-$ , 其中  $R^{15}$  和  $R^{15'}$  在每次出现时分别独立地选自氢、烷基、链烯基和炔基;

[0038]  $R^{50}$  是  $-L^1-A^1$ , 其中  $A^1$  选自碳环基、杂环基、烷基、链烯基和炔基,并且  $L^1$  选自一个键、亚烷基、亚链烯基和亚炔基,其中  $A^1$  任选被一个或多个  $R^{30}$  取代,并且  $R^{30}$  在每次出现时独立地选自卤素、氧代基、硫代基、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、甲酰基、磷酸酯、叠氮基、烷基、链烯基、炔基、 $-L_S-O-R_S$ 、 $-L_S-S-R_S$ 、 $-L_S-C(O)R_S$ 、 $-L_S-OC(O)R_S$ 、 $-L_S-C(O)OR_S$ 、 $-L_S-N(R_S R_S)$ 、 $-L_S-C(=NR_S)R_S$ 、 $-L_S-S(O)R_S$ 、 $-L_S-SO_2R_S$ 、 $-L_S-C(O)N(R_S R_S)$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)R_S$ 、 $-L_S-C(=NR_S)N(R_S R_S)$ 、 $-L_S-N(R_S)C(=NR_S)R_S$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_S R_S)$ 、 $-L_S-N(R_S)SO_2R_S$ 、 $-L_S-SO_2N(R_S R_S)$ 、 $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_S R_S)$ 、 $-L_E-Q-L_E$ 、 $-(C_3-C_{18}$  碳环基)和  $-L_E-Q-L_E$ 、 $-(M_3-M_{18}$  杂环基),并且其中  $L^1$  任选被一个或多个  $R^{38}$  取代,并且  $R^{38}$  在每次出现时独立地选自卤素、氧代基、硫代基、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、甲酰基、磷酸酯、叠氮基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、烷基氨基、烷氧基羰基氨基、 $-L_S-O-R_S$ 、 $-L_S-S-R_S$ 、 $-L_S-C(O)R_S$ 、 $-L_S-OC(O)R_S$ 、 $-L_S-C(O)OR_S$ 、 $-L_S-N(R_S R_S)$ 、 $-L_S-C(=NR_S)R_S$ 、 $-L_S-S(O)R_S$ 、 $-L_S-SO_2R_S$ 、 $-L_S-C(O)N(R_S R_S)$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)R_S$ 、 $-L_S-C(=NR_S)N(R_S R_S)$ 、 $-L_S-N(R_S)C(=NR_S)R_S$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_S R_S)$ 、 $-L_S-N(R_S)SO_2R_S$ 、 $-L_S-SO_2N(R_S R_S)$ 、 $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_S R_S)$ 、碳环基、杂环基、碳环基烷基、杂环基烷基、 $-L_E-Q-L_E$ 、 $-(C_3-C_{18}$  碳环基)和  $-L_E-Q-L_E$ 、 $-(M_3-M_{18}$  杂环基);

[0039]  $L_S$  在每次出现时独立地选自一个键、亚烷基、亚链烯基和亚炔基;

[0040]  $R_S$ 、 $R_S$  和  $R_S$  在每次出现时各自独立地选自氢、烷基、链烯基、炔基、烷氧基、硫代烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基烷基、硫代烷氧基烷基、烷基羰基、烷基羰基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、烷基羰基氧基、烷基羰基氧基烷基、烷基氨基、烷基氨基烷基、烷氧基羰基氨基和烷氧基羰基氨基烷基;

[0041]  $L_E$  和  $L_E$  在每次出现时分别独立地选自一个键、亚烷基、亚链烯基、亚炔基、-亚烷基- $O$ -亚烷基-、-亚烷基-S-亚烷基-、-亚烷基-NC(O)-亚烷基-和-亚烷基-C(O)N-亚烷基-;

[0042] Q 在每次出现时独立地选自一个键、亚烷基、亚链烯基、亚炔基、-S-、-O-、-C(O)-、-N( $R_S$ )-、-N( $R_S$ )C(O)-、-C(O)N( $R_S$ )-、-N( $R_S$ )C(O)O-、-OC(O)

$N(R_S)-$ 、 $-N(R_S)C(O)N(R_S)-$ 、 $-C(=NR_S)N(R_S)-$ 、 $-N(R_S)C(=NR_S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-SO_2-$ 、 $-SO_2-O-$ 、 $-O-S(O)-$ 、 $-S(O)-O-$ 、 $-C(O)O-$  和  $-OC(O)-$ ；

[0043]  $R^{10}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{15'}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{35}$ 、 $R^{38}$  和  $R^{41}$  在每次出现时分别独立地任选被至少一个选自下列的取代基取代：卤素、氧代基、硫代基、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、甲酰基、磷酸酯、烷氧基、烷基氨基、烷氧基羰基和叠氮基；并且

[0044]  $-L_E-Q-L_E-(C_3-C_{18} \text{ 碳环基})$  和  $-L_E-Q-L_E-(M_3-M_{18} \text{ 杂环基})$  中的每一个  $C_3-C_{18}$  碳环基和  $M_3-M_{18}$  杂环基部分在每次出现时独立地任选被至少一个选自下列的取代基取代：氢、卤素、氧代基、硫代基、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、甲酰基、磷酸酯、叠氮基、烷基、链烯基、炔基、烷氧基、硫代烷氧基、烷氧基烷基、硫代烷氧基烷基、烷基羰基、烷基羰基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、烷基羰基氧基、烷基羰基氧基烷基、烷基氨基、烷基氨基烷基、烷氧基羰基氨基、碳环基氧基、杂环基氧基、碳环基烷氧基、杂环基烷氧基、碳环基烷氧基羰基、杂环基烷氧基羰基和烷氧基羰基氨基烷基。

[0045] 在一个实施方案中，本发明涉及具有式 I(a) 或 I(b) 的化合物、其互变异构体以及所述化合物或互变异构体的可药用盐，其中：

[0046] Z 是  $-NR^{41}-$ ；

[0047] A 是碳环基或杂环基，并且任选被一个或多个  $R^{18}$  取代，其中  $R^{18}$  在每次出现时独立地选自卤素、氧代基、硫代基、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、甲酰基、磷酸酯、叠氮基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  链烯基、 $C_2-C_6$  炔基、 $-L_S-O-R_S$ 、 $-L_S-S-R_S$ 、 $-L_S-C(O)R_S$ 、 $-L_S-OC(O)R_S$ 、 $-L_S-C(O)OR_S$ 、 $-L_S-N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-C(=NR_S)R_S'$ 、 $-L_S-S(O)R_S$ 、 $-L_S-SO_2R_S$ 、 $-L_S-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-L_S-C(=NR_S)N(R_S, R_S'')$ 、 $-L_S-N(R_S')C(=NR_S)R_S''$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_S, R_S'')$ 、 $-L_S-N(R_S)SO_2R_S'$ 、 $-L_S-SO_2N(R_S R_S')$  和  $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_S, R_S'')$ ；

[0048]  $R^{10}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{35}$  和  $R^{41}$  在每次出现时分别独立地选自氢、卤素、氧代基、硫代基、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、甲酰基、磷酸酯、叠氮基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  链烯基、 $C_2-C_6$  炔基、 $C_3-C_6$  碳环基、 $M_3-M_6$  杂环基、 $-L_S-O-R_S$ 、 $-L_S-S-R_S$ 、 $-L_S-C(O)R_S$ 、 $-L_S-OC(O)R_S$ 、 $-L_S-C(O)OR_S$ 、 $-L_S-N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-C(=NR_S)R_S'$ 、 $-L_S-S(O)R_S$ 、 $-L_S-SO_2R_S$ 、 $-L_S-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-L_S-C(=NR_S)N(R_S, R_S'')$ 、 $-L_S-N(R_S')C(=NR_S)R_S''$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_S, R_S'')$ 、 $-L_S-N(R_S)SO_2R_S'$ 、 $-L_S-SO_2N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_S, R_S'')$ 、 $-L_E-Q-L_E-(C_3-C_{18} \text{ 碳环基})$  和  $-L_E-Q-L_E-(M_3-M_{18} \text{ 杂环基})$ ；

[0049] X 选自一个键、 $-L_S-O-$ 、 $-L_S-S-$ 、 $-L_S-C(O)-$ 、 $-L_S-N(R_S)-$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)-$ 、 $-L_S-C(O)N(R_S)-$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)O-$ 、 $-L_S-OC(O)N(R_S)-$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_S')$ 、 $-L_S-C(=NR_S)N(R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S')C(=NR_S)-$ 、 $-L_S-S(O)-$ 、 $-L_S-SO_2-$ 、 $-L_S-C(O)O-$  和  $-L_S-OC(O)-$ ；

[0050]  $R^{22}$  是碳环基、杂环基、碳环基  $C_1-C_6$  烷基或杂环基  $C_1-C_6$  烷基，并且任选被一个或多个  $R^{26}$  取代，其中  $R^{26}$  在每次出现时独立地选自卤素、氧代基、硫代基、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、甲酰基、磷酸酯、叠氮基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  链烯基、 $C_2-C_6$  炔基、 $-L_S-O-R_S$ 、 $-L_S-S-R_S$ 、 $-L_S-C(O)R_S$ 、 $-L_S-OC(O)R_S$ 、 $-L_S-C(O)OR_S$ 、 $-L_S-N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-C(=NR_S)R_S'$ 、 $-L_S-S(O)R_S$ 、 $-L_S-SO_2R_S$ 、 $-L_S-OS(O)R_S$ 、 $-L_S-OSO_2R_S$ 、 $-L_S-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-L_S-C(=NR_S)N(R_S, R_S'')$ 、 $-L_S-N(R_S')C(=NR_S)R_S''$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_S, R_S'')$ 、 $-L_S-N(=C(NR_S R_S'))(NR_S R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S)SO_2R_S'$ 、 $-L_S-SO_2N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_S, R_S'')$ 、 $-L_E-Q-L_E-(C_3-C_{18} \text{ 碳环基})$  和  $-L_E-Q-L_E-(M_3-M_{18} \text{ 杂环基})$ ；或者  $R^{22}$  是  $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  链烯基或  $C_2-C_6$  炔基，

并且任选被一个或多个  $R^{26}$  取代 ; 或者  $R^{22}$  是氢 ;

[0051] Y 选自一个键、 $-L_S-O-$ 、 $-L_S-C(O)-$ 、 $-L_S-S(O)_2-$ 、 $-L_S-S(O)-$ 、 $-L_S-OS(O)_2-$ 、 $-L_S-OS(O)-$ 、 $-L_S-C(O)O-$ 、 $-L_S-OC(O)-$ 、 $-L_S-OC(O)O-$ 、 $-L_S-C(O)N(R^{15})-$ 、 $-L_S-N(R^{15})C(O)-$ 、 $-L_S-C(O)N(R^{15})O-$ 、 $-L_S-N(R^{15})C(O)O-$ 、 $-L_S-C(O)N(R^{15})N(R^{15})-$ 、 $-L_S-S-$ 、 $-L_S-C(S)-$ 、 $-L_S-C(S)O-$ 、 $-L_S-OC(S)-$ 、 $-L_S-C(S)N(R^{15})-$ 、 $-L_S-N(R^{15})-$ 、 $-L_S-N(R^{15})C(S)-$ 、 $-L_S-N(R^{15})S(O)-$ 、 $-L_S-N(R^{15})S(O)_2-$ 、 $-L_S-S(O)_2N(R^{15})-$ 、 $-L_S-S(O)N(R^{15})-$ 、 $-L_S-C(S)N(R^{15})O-$  和  $-L_S-C(S)N(R^{15})N(R^{15'})-$  , 其中  $R^{15}$  和  $R^{15'}$  在每次出现时分别独立地选自氢、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  链烯基和  $C_2-C_6$  炔基 ;

[0052]  $R^{50}$  是  $-L^1-A^1$  , 其中  $A^1$  选自碳环基、杂环基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  链烯基和  $C_2-C_6$  炔基 , 并且  $L^1$  选自一个键、 $C_1-C_6$  亚烷基、 $C_2-C_6$  亚链烯基和  $C_2-C_6$  亚炔基 , 其中  $A^1$  任选被一个或多个  $R^{30}$  取代 , 并且  $R^{30}$  在每次出现时独立地选自卤素、氧代基、硫代基、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、甲酰基、磷酸酯、叠氮基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  链烯基、 $C_2-C_6$  炔基、 $-L_S-O-R_S$ 、 $-L_S-S-R_S$ 、 $-L_S-C(O)R_S$ 、 $-L_S-OC(O)R_S$ 、 $-L_S-C(O)OR_S$ 、 $-L_S-N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-C(=NR_S)R_S$ 、 $-L_S-S(O)R_S$ 、 $-L_S-SO_2R_S$ 、 $-L_S-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)R_S$ 、 $-L_S-C(=NR_S)N(R_S, R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S)C(=NR_S)R_S$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_S, R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S)SO_2R_S$ 、 $-L_S-SO_2N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_S, R_S')$ 、 $-L_E-Q-L_E'$ 、 $-(C_3-C_{18} \text{ 碳环基})$  和  $-L_E-Q-L_E'$ 、 $-(M_3-M_{18} \text{ 杂环基})$  , 并且其中  $L^1$  任选被一个或多个  $R^{38}$  取代 , 并且  $R^{38}$  在每次出现时独立地选自卤素、氧代基、硫代基、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、甲酰基、磷酸酯、叠氮基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  硫代烷氧基、 $C_1-C_6$  烷基羰基、 $C_1-C_6$  烷氧基羰基、 $C_1-C_6$  烷基羰基氧基、 $C_1-C_6$  烷基氨基、 $C_1-C_6$  烷氧基氨基、 $-L_S-O-R_S$ 、 $-L_S-S-R_S$ 、 $-L_S-C(O)R_S$ 、 $-L_S-OC(O)R_S$ 、 $-L_S-C(O)OR_S$ 、 $-L_S-N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-C(=NR_S)R_S$ 、 $-L_S-S(O)R_S$ 、 $-L_S-SO_2R_S$ 、 $-L_S-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)R_S$ 、 $-L_S-C(=NR_S)N(R_S, R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S)C(=NR_S)R_S$ 、 $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_S, R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S)SO_2R_S$ 、 $-L_S-SO_2N(R_S R_S')$ 、 $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_S, R_S')$ 、碳环基、杂环基、碳环基  $C_1-C_6$  烷基、杂环基  $C_1-C_6$  烷基、 $-L_E-Q-L_E'$ 、 $-(C_3-C_{18} \text{ 碳环基})$  和  $-L_E-Q-L_E'$ 、 $-(M_3-M_{18} \text{ 杂环基})$  ;

[0053]  $L_S$  在每次出现时独立地选自一个键、 $C_1-C_6$  亚烷基、 $C_2-C_6$  亚链烯基和  $C_2-C_6$  亚炔基 ;

[0054]  $R_S$ 、 $R_S'$  和  $R_S''$  在每次出现时各自独立地选自氢、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  链烯基、 $C_2-C_6$  炔基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  硫代烷氧基、 $C_1-C_6$  烷氧基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基  $C_1-C_6$  烷氧基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  硫代烷氧基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷基羰基、 $C_1-C_6$  烷基羰基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基羰基、 $C_1-C_6$  烷氧基羰基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷基羰基氧基、 $C_1-C_6$  烷基羰基氧基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷基氨基、 $C_1-C_6$  烷基氨基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基氨基和  $C_1-C_6$  烷氧基氨基  $C_1-C_6$  烷基 ;

[0055]  $L_E$  和  $L_E'$  在每次出现时分别独立地选自一个键、 $C_1-C_6$  亚烷基、 $C_2-C_6$  亚链烯基、 $C_2-C_6$  亚炔基、 $-C_1-C_6$  亚烷基  $-O-C_1-C_6$  亚烷基  $-$ 、 $-C_1-C_6$  亚烷基  $-S-C_1-C_6$  亚烷基  $-$ 、 $-C_1-C_6$  亚烷基  $-NC(O)-C_1-C_6$  亚烷基  $-$  和  $-C_1-C_6$  亚烷基  $-C(O)N-C_1-C_6$  亚烷基  $-$  ;

[0056] Q 在每次出现时独立地选自一个键、 $C_1-C_6$  亚烷基、 $C_2-C_6$  亚链烯基、 $C_2-C_6$  亚炔基、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R_S)-$ 、 $-N(R_S)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_S)-$ 、 $-N(R_S)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R_S)-$ 、 $-N(R_S)C(O)N(R_S)-$ 、 $-C(=NR_S)N(R_S)-$ 、 $-N(R_S)C(=NR_S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-SO_2-$ 、 $-SO_2-O-$ 、 $-O-S(O)-$ 、 $-S(O)-O-$ 、 $-C(O)O-$  和  $-OC(O)-$  ;

[0057]  $R^{10}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{115}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{35}$ 、 $R^{38}$  和  $R^{41}$  在每次出现时分别独立地任选被至少一个选自下列的取代基取代 : 卤素、氧代基、硫代基、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧

基、甲酰基、磷酸酯、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  烷基氨基、 $C_1-C_6$  烷氧基羰基和叠氨基；并且

[0058]  $-L_E-Q-L_E-$  ( $C_3-C_{18}$  碳环基) 和  $-L_E-Q-L_E-$  ( $M_3-M_{18}$  杂环基) 中的每一个  $C_3-C_{18}$  碳环基和  $M_3-M_{18}$  杂环基部分在每次出现时独立地任选被至少一个选自下列的取代基取代：氢、卤素、氧代基、硫代基、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、甲酰基、磷酸酯、叠氨基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  链烯基、 $C_2-C_6$  炔基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  硫代烷氧基、 $C_1-C_6$  烷氧基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  硫代烷氧基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷基羰基、 $C_1-C_6$  烷基羰基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基羰基、 $C_1-C_6$  烷氧基羰基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷基羰基氧基、 $C_1-C_6$  烷基羰基氧基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷基氨基、 $C_1-C_6$  烷基氨基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基羰基氨基、 $C_3-C_7$  碳环基氧基、 $M_3-M_7$  杂环基氧基、 $C_3-C_7$  碳环基  $C_1-C_6$  烷氧基、 $M_3-M_7$  杂环基  $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_3-C_7$  碳环基  $C_1-C_6$  烷氧基羰基、 $M_3-M_7$  杂环基  $C_1-C_6$  烷氧基羰基和  $C_1-C_6$  烷氧基羰基氨基  $C_1-C_6$  烷基。

[0059] 在本实施方案的一个实例中，A 是任选被一个或多个  $R^{18}$  取代的  $C_5-C_6$  碳环基。

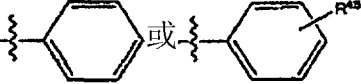
[0060] 在本实施方案的另一实例中，A 是任选被一个或多个  $R^{18}$  取代的  $M_5-M_6$  杂环基。

[0061] 在本实施方案的还另一实例中，Y 是  $-L_S-O-$ 、 $-L_S-S-$ 、 $-L_S-C(O)N(R^{15})-$  或  $-L_S-N(R^{15})C(O)-$ ， $R^{15}$  是氢、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  链烯基或  $C_2-C_6$  炔基，并且  $L^1$  是任选被一个或多个  $R^{38}$  取代的  $C_1-C_6$  亚烷基。其中  $A^1$  是  $C_4-C_6$  碳环基或  $M_4-M_6$  杂环基，并且任选被一个或多个  $R^{30}$  取代。

[0062] 在本实施方案的还另一实例中，Y 是  $-L_S-O-$ 、 $-L_S-S-$ 、 $-L_S-C(O)N(R^{15})-$  或  $-L_S-N(R^{15})C(O)-$ ， $R^{15}$  是氢、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  链烯基或  $C_2-C_6$  炔基，并且  $L^1$  是一个键（即  $R^{50}$  是  $-A^1$ ），其中  $A^1$  是  $C_4-C_6$  碳环基或  $M_4-M_6$  杂环基，并且任选被一个或多个  $R^{30}$  取代。

[0063] 在本实施方案的另一实例中，Y 是  $-L_S-O-$ 、 $-L_S-S-$ 、 $-L_S-C(O)N(R^{15})-$  或  $-L_S-N(R^{15})C(O)-$ ， $R^{15}$  是氢、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  链烯基或  $C_2-C_6$  炔基，并且  $L^1$  是一个键（即  $R^{50}$  是  $-A^1$ ）或任选被一个或多个  $R^{38}$  取代的  $C_1-C_6$  亚烷基，其中  $A^1$  是双环（例如稠合双环或桥连双环），其具有 6-14 环原子并且任选被一个或多个  $R^{30}$  取代。

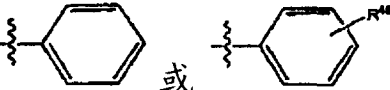
[0064] 在本实施方案的另一实例中，X 是  $-O-$  或  $-S-$ ，并且  $R^{22}$  是  $C_5-C_6$  碳环基或  $M_5-M_6$  杂环基并且任选被一个或多个  $R^{26}$  取代。在本实施方案的还另一实例中，X 是  $-S-$  或  $-O-$ ，并

且  $R^{22}$  是 ，其中  $R^{48}$  是羟基、氨基、 $C_1-C_6$  烷基氨基、 $C_1-C_6$  烷氧基、

$C_1-C_6$  烷氧基羰基氨基或  $C_1-C_6$  烷基羰基氧基，并且  $R^{22}$ （例如  $R^{48}$  或  $R^{22}$  中的苯基环）任选被一个或多个  $R^{26}$  取代。

[0065] 在本实施方案的另一实例中，A 是  $C_5-C_6$  碳环基或  $M_5-M_6$  杂环基并且任选被一个或多个  $R^{18}$  取代，其中：

[0066] X 是  $-O-$  或  $-S-$ ；

[0067]  $R^{22}$  是 ，其中  $R^{48}$  是羟基、氨基、 $C_1-C_6$  烷基氨基、 $C_1-C_6$

烷氧基、 $C_1-C_6$  烷氧基羰基氨基或  $C_1-C_6$  烷基羰基氧基并且  $R^{22}$ （例如  $R^{48}$  或  $R^{22}$  中的苯基环）任选被一个或多个  $R^{26}$  取代；

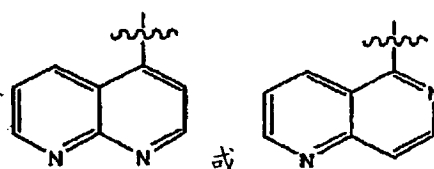
[0068] Y 是  $-L_S-O-$ 、 $-L_S-S-$ 、 $-L_S-C(O)N(R^{15})-$  或  $-L_S-N(R^{15})C(O)-$ ，其中  $R^{15}$  是氢、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  链烯基或  $C_2-C_6$  炔基；

[0069]  $R^{50}$  是  $-L^1-A^1$ ，其中：

[0070]  $L^1$  是任选被一个或多个  $R^{38}$  取代的  $C_1-C_6$  亚烷基, 并且  $A^1$  是  $C_4-C_6$  碳环基或  $M_4-M_6$  杂环基并且任选被一个或多个  $R^{30}$  取代; 或者

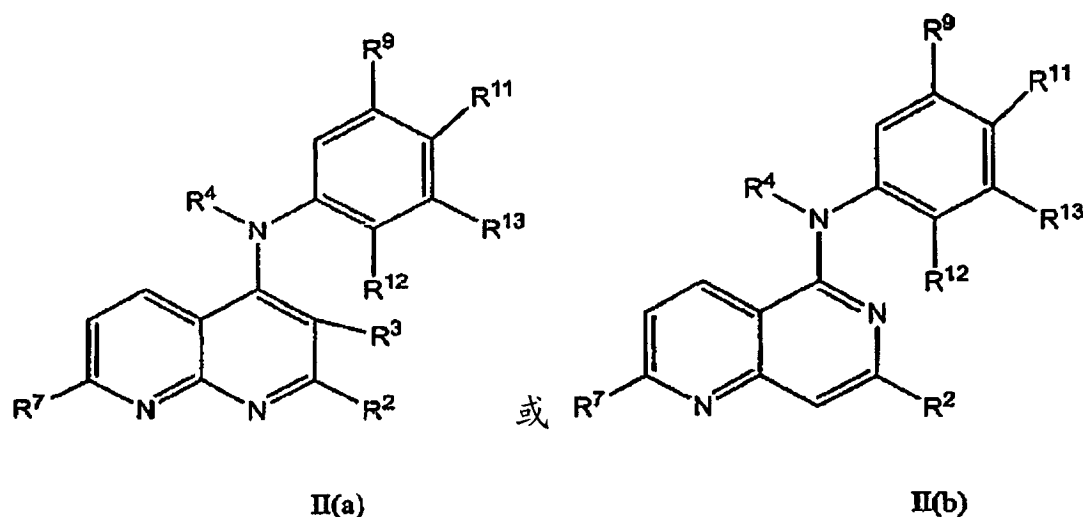
[0071]  $L^1$  是一个键 (即  $R^{50}$  是  $-A^1$ ), 其中  $A^1$  是  $C_4-C_6$  碳环基或  $M_4-M_6$  杂环基并且任选被一个或多个  $R^{30}$  取代; 或者

[0072]  $L^1$  是一个键 (即  $R^{50}$  是  $-A^1$ ) 或者任选被一个或多个  $R^{38}$  取代的  $C_1-C_6$  亚烷基, 其中  $A^1$  是双环 (例如稠合的双环或桥连的双环), 其具有 6-14 环原子并且任选被一个或多个  $R^{30}$  取代。

[0073] 部分  中的环原子可以进一步被 S 或其它杂原子取代。

[0074] 在另一实施方案中, 本发明涉及具有式 II(a) 或 II(b) 的化合物、这些化合物的互变异构体以及这些化合物或互变异构体的可药用盐,

[0075]



[0076] 其中:

[0077]  $R^2$  和  $R^3$  独立地选自氢、烷基、烷氧基羰基和烷氧基烷基氨基羰基;

[0078]  $R^4$  选自氢、烷氧基羰基和烷氧基羰基烷基;

[0079]  $R^7$  选自氢、烷基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、烷氧基羰基烷基、烷氧基羰基烷基氨基、氰基烷氧基羰基烷基、氰基烷基、羟基烷基、吗啉代、胍基、烷基氨基烷氧基、烷氧基烷基氨基和芳基;

[0080]  $R^9$  选自氢、烷基、烷氧基、卤代烷基、芳基烷基氨基、羟基、烷氧基羰基氨基烷基、烷基羰基、氨基、卤素、N-[烷基芳基氨基(芳基硫基)芳基烷基]-N-[(烷氧基羰基)烷基]氨基、烷氧基芳基烷氧基、卤代芳基烷氧基、硝基芳基烷氧基、氰基芳基烷氧基、芳基氧基烷基、卤代芳基氧基烷基、氰基烷氧基、芳基烷氧基、烷基芳基烷氧基、卤代烷基芳基氨基羰基、烷基氨基芳基氨基羰基、芳基烷氧基、烷基烯丙基氧基和烷氧基羰基;

[0081]  $R^{11}$  选自氢、羟基、卤代芳基氧基和烷基;

[0082]  $R^{12}$  选自氢、芳基硫基、芳基亚磺酰基、芳基氧基、巯基、芳基氨基羰基、芳基、烷氧基

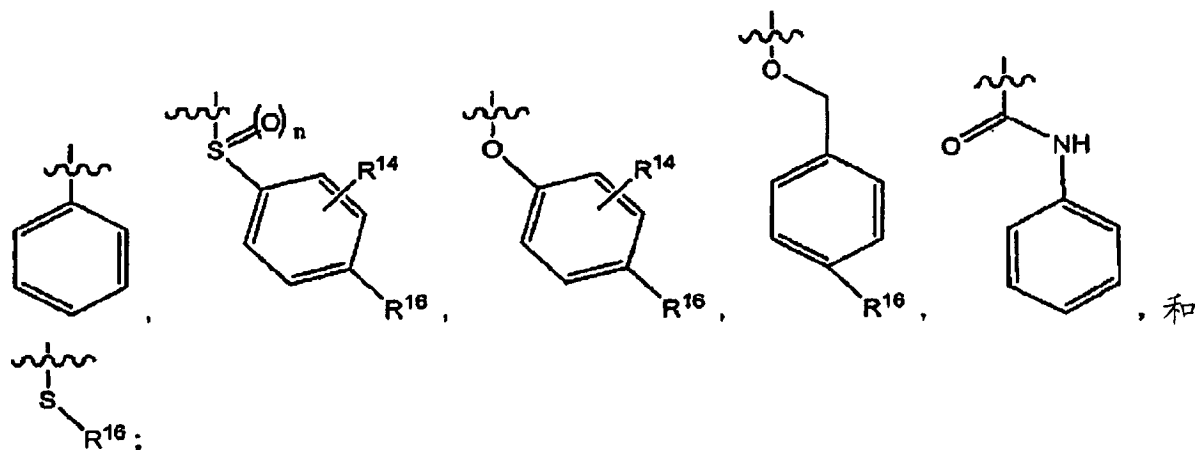
芳基、芳基烷氧基和烷基羰基氨基芳基；其中  $R^{12}$  任选被一个或多个独立地选自  $R^{16}$  的取代基取代；

[0083]  $R^{16}$  选自氢、卤素、烷基、烷氧基、羟基、氨基羰基、烷基氨基羰基、氨基、烷基羰基氨基、烷基杂芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、羟基杂芳基羰基氨基、羟基烷基杂芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基烷基羰基氨基、杂芳基烷基羰基氨基、芳基氧基芳基烷基羰基氨基、烯丙基氨基羰基、烷氧基羰基、羟基烷基、芳基氨基羰基、羟基芳基氨基羰基、烷氧基烷基、烷氧基芳基氨基羰基、叠氮基烷基、烷基氨基芳基磺酰基氧基、烷基磺酰基氧基、芳基烷基磺酰基氧基、烷氧基羰基烷氧基、羟基羰基烷氧基、环烷基羰基氨基、芳基烷氧基羰基杂环基羰基氨基、芳基氧基、亚氨基烷基、烷基硫酮、芳基烷基羰基氨基、烷基芳基氧基烷基羰基氨基、芳基烷氧基烷基羰基氨基、杂芳基羰基氨基烷基羰基氨基、杂芳基烷基羰基氨基、烷基羰基杂环基羰基氨基、氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基氨基羰基、羟基亚氨基烷基、被烷基取代的杂芳基和杂芳基；

[0084]  $R^{13}$  选自氢、卤素、烷基、烷基羰基氨基芳基磺酰基、氨基芳基硫基、芳基烷氧基、卤代芳基烷氧基、烷基羰基氨基芳基氧基、烷基氨基芳基氧基、羟基芳基氧基、烷基氨基羰基芳基烷氧基和烷基羰基氨基芳基烷氧基。

[0085] 在式 II (a) 或 II (b) 内的本实施方案的子集族中， $R^{12}$  选自

[0086]



[0087]  $n$  选自 0 或 1 的整数；

[0088]  $R^{14}$  选自氢、卤素、烷基、烷氧基、羟基、氨基羰基、烷基氨基羰基、氨基、烷基羰基氨基、烷基杂芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、羟基杂芳基羰基氨基、羟基烷基杂芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基烷基羰基氨基、杂芳基烷基羰基氨基、芳基氧基芳基烷基羰基氨基、烯丙基氨基羰基、烷氧基羰基、羟基烷基、芳基氨基羰基、羟基芳基氨基羰基、烷氧基烷基、烷氧基芳基氨基羰基和叠氮基烷基；

[0089]  $R^{16}$  选自氢、卤素、烷基、烷氧基、羟基、氨基羰基、烷基氨基羰基、氨基、烷基羰基氨基、烷基杂芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、羟基杂芳基羰基氨基、羟基烷基杂芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基烷基羰基氨基、杂芳基烷基羰基氨基、芳基氧基芳基烷基羰基氨基、烯丙基氨基羰基、烷氧基羰基、羟基烷基、芳基氨基羰基、羟基芳基氨基羰基、烷氧基烷基、烷氧基芳基氨基羰基、叠氮基烷基、烷基氨基芳基磺酰基氧基、烷基磺酰基氧基、芳基烷基磺酰基氧基、烷氧基羰基烷氧基、羟基羰基烷氧基、环烷基羰基氨基、芳基烷氧基羰基杂环基

羰基氨基、芳基氧基、亚氨基烷基、烷基硫酮、芳基烷基羰基氨基、烷基芳基氧基烷基羰基氨基、芳基烷氧基烷基羰基氨基、杂芳基羰基氨基烷基羰基氨基、杂芳基烷基羰基氨基、烷基羰基杂环基羰基氨基、氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基氨基羰基、羟基亚氨基烷基、被烷基取代的杂芳基和杂芳基。

[0090] 在式 II(a) 或 II(b) 内的本实施方案的子集族中,  $R^2$  和  $R^3$  独立地选自氢、乙氧基羰基、3-N- 甲氧基 -N- 甲基氨基羰基和甲基;

[0091]  $R^4$  选自氢、叔丁氧基羰基和乙氧基羰基甲基;

[0092]  $R^7$  选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基、仲丁基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、环戊基、羟基乙基、丁基、1,1-二-(乙氧基羰基)甲基、乙氧基羰基甲基氨基、1,1-二-(叔丁氧基羰基)、氰基-1-乙氧基羰基甲基、氰基-1-叔丁氧基-羰基甲基、氰基甲基、吗啉基、乙氧基羰基乙基、胍基、N,N-二甲基氨基乙氧基、甲氧基乙基氨基和氰基-1-乙氧基-羰基甲基;

[0093]  $R^9$  选自氢、甲基、甲氧基、苯基、三氟甲基、苯基甲基氨基、羟基、叔丁氧基-羰基氨基甲基、羰基氨基、甲基羰基、氨基、溴、氯、氟、甲基[1,8]二氮杂萘-4-基氨基-(2-苯基硫基苯-5-基甲基)氨基-(N-叔丁氧基-羰基-N-甲基)、甲氧基苯基甲氧基、溴苯基甲氧基、硝基苯基甲氧基、氰基苯基甲氧基、三氟甲基、苯氧基甲基、溴苯氧基甲基、氰基甲氧基、苯基甲氧基、甲基烯丙基氧基、丙氧基、甲基苯基甲氧基、甲基苯基甲氧基、氟-3-甲基苯基氨基羰基、三氟甲基苯基氨基羰基、三氟甲基苯基氨基羰基、N,N-二甲基氨基苯基氨基羰基、氟苯基甲氧基和氯苯基甲氧基;

[0094]  $R^{11}$  选自氢、羟基、氯苯氧基和甲基;

[0095]  $R^{12}$  如同上文关于式 II(a) 和 II(b) 中所述;

[0096]  $R^{13}$  选自氢、氯、甲基、甲基羰基氨基苯基硫基、氨基苯基硫基、苯基甲氧基、溴苯基甲氧基、甲基羰基氨基苯氧基、N,N-二甲基氨基苯氧基、羟基苯氧基和甲基氨基羰基苯氧基;

[0097]  $R^{14}$  选自氢、氟、甲基、甲氧基、羟基、氨基羰基、N-甲基氨基羰基、N,N-二甲基氨基羰基、氨基、叔丁基羰基氨基、2,6-二甲基呋喃基)羰基氨基、噻吩基羰基氨基、羟基吡啶基羰基氨基、(2-羟基-6-甲基吡啶基)羰基氨基、(3-吡嗪基)羰基氨基、呋喃基羰基氨基甲基羰基氨基、(3-噻吩基)丙基羰基氨基、(3-苯氧基)苯基甲基羰基氨基、N-烯丙基氨基羰基、乙氧基羰基、1-羟基乙基、氨基羰基、乙基氨基羰基、苯基氨基羰基、羟基苯基氨基羰基、丙基氨基羰基、羟基甲基、羟基乙基、叠氮基乙基和N,N-二甲基氨基羰基;

[0098]  $R^{16}$  选自氢、羟基、甲基羰基氨基、甲基、异丙基、氟、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、N,N-二甲基氨基-萘-1-基磺酰基氧基、乙基磺酰基氧基、异丙基磺酰基氧基、甲基磺酰基氧基、苄基磺酰基氧基、乙氧基羰基甲氧基、羟基羰基甲氧基、叔丁基羰基氨基、环丙基羰基氨基、苄氧基羰基吡咯烷基羰基氨基、苯氧基、甲基羰基氨基、亚氨基乙基、硫羰乙基、(S)-1-苯基丙基羰基氨基、甲基苯氧基甲基羰基氨基、(R)-1-苯基-1-甲氧基甲基羰基氨基、(S)-1-苯基-1-甲氧基甲基羰基氨基、呋喃基羰基氨基甲基羰基氨基、噻吩基丙基羰基氨基、甲基羰基哌啶基羰基氨基、氨基、氨基羰基、N-甲基氨基羰基、乙氧基羰基甲氧基、异丙基磺酰基氧基、甲基磺酰基氧基、乙基磺酰基氧基、苯基甲基磺酰基氧基、甲基羰基氨基、N-甲基氨基羰基、羟基甲基、氨基乙基、甲氧基乙基氨基羰基、丙基氨基羰基、N-甲氧

基-N-甲基氨基羰基、N,N-二乙基氨基羰基、N-(2-甲氧基乙基)氨基羰基、N-乙基-N-甲基氨基羰基、N-羟基-1-亚氨基乙基、羟基乙基、氨基甲基、N,N-二甲基氨基-羰基、2,6-二甲基咪唑基、1H-[1,2,4]三唑基和吡啶基。

[0099] 本发明化合物的盐

[0100] 本发明化合物或其互变异构体可以以盐的形式使用。根据具体化合物,化合物的盐可由于一种或多种盐的物理性质而是有利的,例如在不同温度和湿度下提高的药物稳定性,或在水或油中的所需溶解度。在某些情况下,化合物的盐还可以在化合物的分离、纯化和/或拆分中用作助剂。

[0101] 当意欲对患者施用盐时,该盐优选为可药用的。可药用盐包括但不限于常用于形成碱金属盐和/或形成游离酸或游离碱的加成盐的盐。这些盐一般可以通过常规方法由本发明化合物制得,例如通过将合适的酸或碱与化合物反应而制得。

[0102] 本发明化合物的可药用酸加成盐可以由无机酸或有机酸制得。合适的无机酸的实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸和磷酸。合适的有机酸通常包括例如脂族、环脂族、芳族、芳脂族、杂环羧酸和磺酸类有机酸。合适的有机酸盐的具体实例包括乙酸盐、三氟乙酸盐、甲酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、乙醇酸盐、葡糖酸盐、二葡糖酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、葡糖醛酸盐、马来酸盐、富马酸盐、丙酮酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐、苯甲酸盐、邻氨基苯甲酸盐、甲磺酸盐、硬脂酸盐、水杨酸盐、对羟基苯甲酸盐、苯基乙酸盐、扁桃酸盐、双羟萘酸盐(扑酸盐)、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、泛酸盐、甲苯磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐、sulfanilate、环己基氨基磺酸盐、algenic acid、 $\beta$ -羟基丁酸盐、半乳糖醛酸盐、己二酸盐、藻酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、十二烷基硫酸盐、glycoheptanoate、甘油磷酸酯、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。

[0103] 本发明化合物的可药用碱加成盐包括例如金属盐和有机盐。优选的金属盐包括但不限于碱金属(Ia族)盐、碱土金属(IIa族)盐和其他生理可接受的金属盐。这样的盐可由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制得。优选的有机盐的非限制性实例可以由叔胺和季铵盐制得,例如 tromethamine、二乙胺、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、甲葡胺(N-甲基葡糖胺)和普鲁卡因。碱性含氮基团可以用试剂季铵化,所述试剂有例如低级烷基( $C_1$ - $C_6$ )卤化物(例如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物)、二烷基硫酸盐(例如二甲基硫酸盐、二乙基硫酸盐、二丁基硫酸盐和二戊基硫酸盐)、长链卤化物(例如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤化物(例如苄基和苯乙基溴化物)等。

[0104] 溶剂化物、前药和异构体

[0105] 本发明化合物、其互变异构体及其盐也可以以溶剂化物的形式存在,所述溶剂化物是与水形成的,例如水合物,或者是与有机溶剂形成的,例如与甲醇、乙醇或乙腈分别形成甲醇化物、乙醇化物或乙腈化物。本发明化合物可以以每一种溶剂化物或其混合物的形式存在。

[0106] 在一个方面,本发明化合物、互变异构体或盐可以呈前药形式。某些前药是衍生自本发明化合物上的酸性基团的脂族或芳族酯。其他前药是本发明化合物上的羟基或氨基的

脂族或芳族酯。本发明还涉及本发明化合物上的羟基的磷酸酯前药。

[0107] 本发明化合物可以包含称为手性中心的不对称取代的碳原子。根据手性碳原子周围的取代基的构型,这些手性中心称为“R”或“S”。本文所用术语“R”和“S”是如在 *Nomenclature of Organic Chemistry, Section E: Stereochemistry, Recommendations 1974, PURE APPL. CHEM.*, 45:11-30 (1976) 中所定义的构型。本发明化合物可以作为但不限于单一立体异构体(例如单一对映体或单一非对映体)、立体异构体混合物(例如对映体或非对映体的任何混合物)或外消旋混合物存在。所有这样的单一立体异构体、混合物和外消旋物都包括在本发明范围内。在本文中称为单一立体异构体的化合物是描述以基本上不含有其他立体异构体(例如其他对映体或非对映体)的形式存在的化合物。“基本上不含有”是指,组合物中至少80%的化合物是所需立体异构体,优选组合物中至少90%的化合物是所需立体异构体,更优选组合物中至少95%、96%、97%、98%或99%的化合物是所需立体异构体。当没有指定化学结构中存在的的手性碳的立体化学时,则化学结构包括含有存在于化学结构中的每一手性中心的立体异构体。

[0108] 本发明化合物的单一立体异构体可以使用本领域已知的多种方法制得。这些方法包括但不限于立体特异性合成,非对映体的色谱分离,对映体的色谱拆分,将对映体混合物中的对映体转化成非对映体,然后通过色谱法分离出非对映体,并且再生成单独的对映体,和酶拆分。

[0109] 立体特异性合成通常包括使用合适的旋光纯(对映体纯)或基本上旋光纯材料以及不引起手性中心的立体化学发生外消旋化或转化的合成反应。由合成反应生成的化合物的立体异构体混合物,包括外消旋混合物,可以例如通过本领域技术人员熟悉的色谱技术来分离。对映体的色谱分离可以在手性色谱树脂上完成,很多手性色谱树脂是可以商购获得的。在非限制性实例中,将外消旋体置于溶液中,并且负载到含有手性固定相的柱上。然后可通过 HPLC 分离对映体。

[0110] 对映体的拆分也可以这样进行:通过与手性助剂反应,将混合物中的对映体转化成非对映体。所得非对映体可以通过柱色谱法或结晶/重结晶来分离。当欲分离的化合物含有将与手性助剂形成盐或共价键的羧基、氨基或羟基时,该技术是有用的。合适的手性助剂的实例包括手性纯的氨基酸、有机羧酸或有机磺酸。一旦通过色谱法分离出非对映体,即可以重新生成单一对映体。通常,手性助剂可以回收并且重复使用。

[0111] 酶例如酯酶、磷酸酶或脂肪酶可用于拆分对映体混合物中的对映体衍生物。例如,可以将欲分离的化合物中的羧基的酯衍生物用能选择性地仅水解混合物中一种对映体的酶处理。然后可以将所得对映体纯的酸从未水解的酯中分离出来。

[0112] 或者,可以使用本领域已知的任何方法制备混合物中对映体的盐,包括用合适的旋光纯的碱例如生物碱或苯乙胺处理羧酸,然后将对映体纯的盐沉淀或结晶/重结晶。适用于立体异构体混合物,包括外消旋混合物的拆分/分离的方法可参见 *ENANTIOMERS, RACEMATES, AND RESOLUTIONS* (Jacques 等人, 1981, John Wiley and Sons, New York, NY)。

[0113] 本发明化合物可具有一个或多个不饱和碳-碳双键。除非另有说明,否则所有双键异构体,例如顺式(Z)和反式(E)异构体及其混合物都包括在所述化合物的范围内。此外,当化合物以多种不同的互变异构体形式存在时,所述及的化合物不限于任何一种具体互变异构体,而是包括所有互变异构体形式。

[0114] 一些本发明化合物可以以可分离的不同稳定构象形式存在。由于围绕着不对称单键的旋转受限制,例如由于阻碍或环应变而导致的扭转不对称可容许分离出不同构象异构体。本发明化合物包括这些化合物的每一构象异构体及其混合物。

[0115] 一些本发明化合物还可以作为两性离子形式存在,并且本发明包括这些化合物的每一两性离子形式及其混合物。

[0116] 定义

[0117] 本发明化合物在本文中通常使用标准命名法描述。对于述及的具有不对称中心的化合物,应当理解,除非另有说明,化合物的所有立体异构体及其混合物都包括在本发明中。立体异构体的非限制性实例包括对映体、非对映体以及顺式-反式异构体。当述及的化合物以多种不同互变异构体形式存在时,化合物包括所有互变异构体形式。本文使用了包括变量(例如  $R^{17}$ 、 $A^1$ 、 $L^1$ 、 $X$ 、 $Y$  或  $Z$ )的通式来描述一些化合物。除非另有说明,在这样通式内的每一变量都独立于任何其他变量来定义,并且在通式中出现一次以上的任何变量在每次出现时是独立地定义的。如果取代基被描述为“独立地选自”一组,则每个取代基彼此之间是独立地选择的。因此,每一取代基与其他取代基可以相同或不同。

[0118] 烷基取代基中碳原子的数目可以通过前缀“ $C_x-C_y$ ,”指示,其中  $x$  是取代基中碳原子的最小数目,而  $y$  是最大数目。因此,例如“ $C_1-C_6$  烷基”是指含有 1-6 个碳原子的烷基取代基。进一步举例说明, $C_3-C_6$  环烷基是指含有 3-6 个碳环原子的饱和烷基环。附加到多成分取代基上的前缀仅应用于紧在该前缀之后的第一个成分。举例说明,术语“烷基芳基”含有两个成分:烷基和芳基。因此,例如  $C_1-C_6$  烷基芳基是指经由芳基连接到母分子部分上的  $C_1-C_6$  烷基。同样,烷基  $C_6-C_{10}$  芳基是指经由  $C_6-C_{10}$  芳基连接到母分子部分上的烷基。类似地,卤代烷氧基烷基上的前缀“卤代”是指烷氧基成分被一个或多个卤素取代,而烷氧基卤代烷基上的前缀“卤代”是指烷基成分被一个或多个卤素取代。

[0119] 当用于描述描写的化学结构的两个其他部分之间的连接部分时,连接部分的最左侧描述的成分是与所描写结构中左侧部分结合的成分。举例说明,如果化学结构是  $X-L-Y$ ,  $L$  被描述为甲基芳基乙基,则该化学结构将是  $X$ -甲基-芳基-乙基- $Y$ 。

[0120] 如果描写的结构中连接部分是一个键,则所描述结构中的左侧部分直接与说描写结构中的右侧部分结合。例如,如果化学结构被描述为  $X-L-Y$ ,且  $L$  选自一个键,则该化学结构将是  $X-Y$ 。对于另一个实例,如果化学结构被描述为  $-L-X$ ,且  $L$  选自一个键,则该化学结构将是  $-X$ 。对于另一个实例,如果化学结构被描述为  $X-L_1-L_2-Y$ ,  $X-L_1-L_2-L_3-Y$  或  $X-L_1-L_2-\dots-L_N-Y$ ,且  $L_1, L_2, L_3, \dots, L_N$  选自一个键,则该化学结构将是  $X-Y$ 。

[0121] 当使用化学式来描述取代基时,则化学式右侧(或左侧)的破折号表示具有自由价的取代基的部分。

[0122] 如果取代基描述为“被取代的”,则非氢基团替代了该取代基的碳、氮或氧上的一个或多个氢。因此,例如,取代的烷基取代基是其中至少一个非氢基团替代了该烷基取代基上的氢的烷基取代基。举例说明,单氟烷基是被一个氟取代的烷基,二氟烷基是被两个氟取代的烷基。应当认识到,如果在取代基上有两个或多个取代,除非另有说明,每一非氢基团可以相同或不同。

[0123] 如果包含至少一个与一个或多个氢原子键合的碳、氮或盐,则取代基是“可被取代的”。

[0124] 如果取代基被描述为“任选被取代的”，则该取代基可以是被取代的或未被取代的。如果取代基被描述为任选被最高达特定数目非氢基团取代，则该取代基可以是未被取代的或者被最高达该特定数目非氢基团取代或者被最高达取代基上最大可取代位置数目的非氢基团取代，无论哪个较小。因此，例如，如果取代基被描述为任选被最高达 3 个非氢基团取代的杂芳基，则具有少于 3 个可取代位置的任何杂芳基将任选被最高达仅与该杂芳基具有的可取代位置一样多数目的非氢基团取代。举例说明，四唑基（仅具有一个可取代位置）将任选被最高达 1 个非氢基团取代。进一步举例说明，如果氨基氮被描述为任选被最高达 2 个非氢基团取代，则伯氨基氮任选被最高达 2 个非氢基团取代，而仲氨基氮任选被最高达 1 个非氢基团取代。

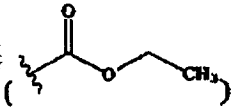
[0125] 术语“链烯基”（单独或者与另外的术语组合）是指含有一个或多个双键以及通常 2-20 个碳原子，更通常 2-8 个碳原子，甚至更通常 2-6 个碳原子的直链或支链烃取代基。在链烯基部分内，相对于双键碳上取代的基团，每一碳-碳双键可以呈顺式或反式几何学。这样的取代基的非限制性实例包括乙烯基、2-丙烯基、3-丙烯基、1,4-戊二烯基、1,4-丁二烯基、1-丁烯基、2-丁烯基和 3-丁烯基。

[0126] 术语“亚链烯基”（单独或者与另外的术语组合）是指二价不饱和烃基，其可以是直链或支链的，并且具有至少一个碳-碳双键。亚链烯基通常含有 2-20 个碳原子，更通常 2-8 个碳原子，甚至更通常 2-6 个碳原子。亚链烯基的非限制性实例包括  $-\text{C}(\text{H})=$ 、 $-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  和  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 。

[0127] 术语“烷氧基”（单独或者与另外的术语组合）是指经由氧部分与母分子部分连接的烷基（即  $-\text{O}-$  烷基）。这样的取代基的非限制性实例包括甲氧基（ $-\text{O}-\text{CH}_3$ ）、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。

[0128] 术语“烷氧基烷基”（单独或者与另外的术语组合）是指经由亚烷基与母分子部分连接的烷氧基。烷氧基烷基的非限制性实例包括叔丁氧基甲基、2-乙氧基乙基、2-甲氧基乙基和甲氧基甲基。

[0129] 术语“烷氧基羰基”（单独或者与另外的术语组合）是指经由羰基与母分子部分连接的烷氧基（即  $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$  烷基）。烷氧基羰基的代表性实例包括但不限于甲氧基羰基、乙

氧基羰基  和叔丁氧基羰基。

[0130] 术语“烷氧基羰基氨基”（单独或者与另外的术语组合）是指  $\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})-$ ，其中  $\text{R}_\text{A}$  是烷基  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ ，且  $\text{R}_\text{B}$  是烷基  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$  或氢。 $\text{R}_\text{A}$  和  $\text{R}_\text{B}$  可相同或不同。

[0131] 术语“烷氧基羰基氨基烷基”（单独或者与另外的术语组合）是指  $\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})-$  亚烷基，其中  $\text{R}_\text{A}$  是烷基  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ ，且  $\text{R}_\text{B}$  是烷基  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$  或氢。 $\text{R}_\text{A}$  和  $\text{R}_\text{B}$  可相同或不同。

[0132] 术语“烷氧基羰基烷基”（单独或者与另外的术语组合）是指经由亚烷基与母分子部分连接的烷氧基羰基。烷氧基羰基烷基的代表性实例包括但不限于 2-甲氧基-2-氧代乙基、2-乙氧基-2-氧代乙基、3-甲氧基-3-氧代丙基、3-乙氧基-3-氧代丙基、4-乙氧基-2-(乙氧基羰基)-4-氧代丁基、5-甲氧基-5-氧代戊基和 6-甲氧基-6-氧代己基。

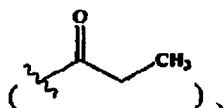
[0133] 术语“烷基”（单独或者与另外的术语组合）是指通常含有 1-20 个碳原子，更通常 1-8 个碳原子，甚至更通常 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基取代基。这样的取代基的

非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基和辛基。

[0134] 术语“烷基氨基”(单独或者与另外的术语组合)是指  $\text{-NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ , 其中  $\text{R}_\text{A}$  是烷基, 且  $\text{R}_\text{B}$  是氢或烷基。  $\text{R}_\text{A}$  和  $\text{R}_\text{B}$  可相同或不同。例如,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基氨基是指  $\text{-NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ , 其中  $\text{R}_\text{A}$  是  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基, 且  $\text{R}_\text{B}$  是氢或  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基。

[0135] 术语“烷基氨基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指  $\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})\text{-}$  亚烷基-, 其中  $\text{R}_\text{A}$  是烷基, 且  $\text{R}_\text{B}$  是氢或烷基。  $\text{R}_\text{A}$  和  $\text{R}_\text{B}$  可相同或不同。因此,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基氨基  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基是指  $\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})\text{-C}_1\text{-C}_6$  亚烷基-, 其中  $\text{R}_\text{A}$  是  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基, 且  $\text{R}_\text{B}$  是氢或  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基。

[0136] 术语“烷基羰基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由羰基与母分子部分连接的烷基(即  $\text{-C(=O)-}$  烷基)。烷基羰基的代表性实例包括但不限于乙酰基、乙基羰基



1-氧代丙基、2,2-二甲基-1-氧代丙基、1-氧代丁基和1-氧代戊基。

[0137] 术语“烷基羰基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由亚烷基与母分子部分连接的烷基羰基。烷基羰基烷基的代表性实例包括但不限于2-氧代丙基、3,3-二甲基-2-氧代丙基、3-氧代丁基和3-氧代戊基。

[0138] 术语“烷基羰基氧基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由氧基部分与母分子部分连接的烷基羰基。烷基羰基氧基的代表性实例包括但不限于乙酰氧基、乙基羰基氧基和叔丁基羰基氧基。

[0139] 术语“烷基羰基氧基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由亚烷基与母分子部分连接的烷基羰基氧基。烷基羰基氧基烷基的代表性实例包括但不限于2-(乙酰氧基)乙基、3-(乙酰氧基)丙基和3-(丙酰氧基)丙基。

[0140] 术语“亚烷基”或“亚烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指由通常含有1-20个碳原子,更通常1-8个碳原子,甚至更通常1-6个碳原子的直链或支链饱和烃基链衍生的二价基团。亚烷基的代表性实例包括但不限于  $\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$  和  $\text{-CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{-}$ 。

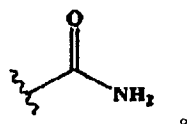
[0141] 术语“炔基”(单独或者与另外的术语组合)是指含有一个或多个三键以及通常2-20个碳原子,更通常2-8个碳原子,甚至更通常2-6个碳原子的直链或支链炔取代基。这样的取代基的非限制性实例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、3-丙炔基、癸炔基、1-丁炔基、2-丁炔基和3-丁炔基。

[0142] 术语“亚炔基”(单独或者与另外的术语组合)是指二价不饱和烃基,其可以是直链或支链的,并且具有至少一个碳-碳三键。代表性亚炔基包括例如  $\text{-C}\equiv\text{C-}$ 、 $\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-C}\equiv\text{C-CH}(\text{CH}_3)\text{-}$  和  $\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{-}$ 。

[0143] 术语“氨基”(单独或者与另外的术语组合)是指  $\text{-NH}_2$ 。术语“单取代的氨基”(单独或者与另外的术语组合)是指氨基取代基,其中一个氢原子被非氢取代基替代。术语“二取代的氨基”(单独或者与另外的术语组合)是指氨基取代基,其中两个氢原子被可相同或不同的非氢取代基替代。

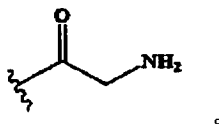
[0144] 术语“氨基羰基”(单独或者与另外的术语组合)是指  $\text{-C(=O)-NH}_2$ , 其还可以被描述为:

[0145]



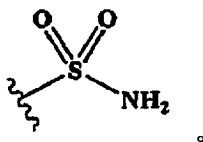
[0146] 术语“氨基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指-亚烷基-NH<sub>2</sub>。术语“氨基烷基羰基”(单独或者与另外的术语组合)是指-C(O)-亚烷基-NH<sub>2</sub>。例如,“氨基甲基羰基”可以被描述为:

[0147]



[0148] 术语“氨基磺酰基”(单独或者与另外的术语组合)是指-S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>,其还可以被描述为:

[0149]



[0150] 术语“芳基”(单独或者与另外的术语组合)是指含有 6-14 个碳原子的芳族碳环基。芳基的非限制性实例包括苄基、萘基、蒽基和茚基。芳基可以经由该基团的任何可取代的碳原子与母分子部分连接。

[0151] 术语“芳基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由亚烷基与母分子部分连接的芳基。被取代的/未被取代的芳基烷基的代表性实例包括但不限于苄基、4-(苄氧基)苄基、4-甲氧基苄基、4-羟基苄基、3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-2-甲基丙基、3-(苯氧基)苄基、3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)丙基、2-苯基乙基、3-苯基丙基、2-萘基甲基、3,5-二叔丁基-2-羟基苄基、3-甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、4-(二甲基氨基)苄基、4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]苄基、(6-甲氧基-2-萘基)甲基和 2-萘-2-基乙基。

[0152] 术语“芳基烷基羰基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由羰基与母分子部分连接的芳基烷基(即芳基烷基-C(O)-)。芳基烷基羰基的代表性实例包括但不限于 2-萘基乙酰基和苯基乙酰基。

[0153] 术语“芳基烷氧基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由氧基部分与母分子部分连接的芳基烷基(即芳基烷基-O-)。芳基烷氧基的代表性实例包括但不限于 2-苯基乙氧基、3-萘-2-基丙氧基和 5-苯基戊氧基。

[0154] 术语“芳基烷氧基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由亚烷基与母分子部分连接的芳基烷氧基。芳基烷氧基烷基的代表性实例包括但不限于苄氧基甲基、2-(苄氧基)乙基和(2-苯基乙氧基)甲基。

[0155] 术语“芳基烷氧基羰基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由羰基与母分子部分连接的芳基烷氧基。芳基烷氧基羰基的代表性实例包括但不限于苄氧基羰基和萘-2-基甲氧基羰基。

[0156] 术语“芳基羰基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由羰基与母分子部分连接的芳基。芳基羰基的代表性实例包括但不限于苯甲酰基和萘甲酰基。

[0157] 术语“芳氧基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由氧基部分与母分子部分连

接的芳基。被取代的 / 未被取代的芳氧基的代表性实例包括但不限于苯氧基、萘氧基、3- 溴苯氧基、4- 氯苯氧基、4- 甲基苯氧基和 3,5- 二甲氧基苯氧基。

[0158] 术语“芳氧基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由亚烷基与母分子部分连接的芳氧基。芳氧基烷基的代表性实例包括但不限于 2- 苯氧基乙基、3- 萘-2- 基氧基丙基和苯氧基甲基。

[0159] 术语“芳氧基羰基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由羰基与母分子部分连接的芳氧基。

[0160] 术语“芳基硫基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由硫原子与母分子部分连接的芳基(即芳基-S-)。芳基硫基的代表性实例包括但不限于苯硫基、萘-1- 基硫基和萘-2- 基硫基。

[0161] 术语“芳基硫基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指芳基-S- 亚烷基-。芳基硫基烷基的代表性实例包括但不限于(苯硫基)甲基、2-(苯硫基)乙基和 3-(苯硫基)丙基。

[0162] 术语“芳基硫代烷氧基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由氧基与母分子部分连接的芳基硫基烷基。

[0163] 术语“芳基硫代烷氧基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由亚烷基与母分子部分连接的芳基硫代烷氧基。

[0164] 术语“碳环”或“碳环基团”或“碳环基”(单独或者与另外的术语组合)是指饱和(例如“环烷基”)、部分饱和(例如“环烯基”或“环炔基”)或全不饱和(例如“芳基”)环系,其中含有 0 个杂原子环原子和通常 3-18 个碳环原子。“环原子”或“环单元”是结合在一起以形成环状取代基的环的原子。碳环基可以是但不限于单环或者两个或多个稠合环或桥接环或螺环。碳环基可以含有 3-14 个环单元(即  $C_3-C_{14}$  碳环基例如  $C_3-C_{14}$  环烷基)、3-10 个环单元(即  $C_3-C_{10}$  碳环基例如  $C_3-C_{10}$  环烷基)、3-8 个环单元(即  $C_3-C_8$  碳环基例如  $C_3-C_8$  环烷基)、3-6 个环单元(即  $C_3-C_6$  碳环基例如  $C_3-C_6$  环烷基)、4-10 个环单元(即  $C_4-C_{10}$  碳环基例如  $C_4-C_{10}$  环烷基和  $C_4-C_{10}$  环烯基)、4-8 个环单元(即  $C_4-C_8$  碳环基例如  $C_4-C_8$  环烷基和  $C_4-C_8$  环烯基)或 5-7 个环单元(即  $C_5-C_7$  碳环基例如  $C_5-C_7$  环烷基、 $C_5-C_7$  环烯基和苯基)。被取代的碳环基可以具有顺式或反式几何学。碳环基的代表性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环戊烯基、环戊二烯基、环己二烯基、金刚烷基、十氢萘基、八氢茛基、环己烯基、苯基、萘基、茛基、茛满基、1,2,3,4- 四氢- 萘基、茛基、异茛基、二环癸基、蒎基、菲、苯并萘基(还称为“phenaleny1”)、十氢化萘基和降蒎烷基。碳环基可以经由该基团的任何可取代的碳原子连接在母分子部分上。

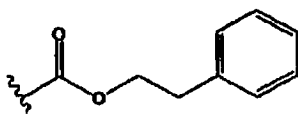
[0165] 术语“碳环基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由亚烷基与母分子部分连接的碳环基。例如, $C_3-C_{10}$  碳环基  $C_1-C_6$  烷基是指经由  $C_1-C_6$  亚烷基与母分子部分连接的  $C_3-C_{10}$  碳环基。同样, $C_5-C_7$  碳环基  $C_1-C_6$  烷基是指经由  $C_1-C_6$  亚烷基与母分子部分连接的  $C_5-C_7$  碳环基。

[0166] 术语“碳环基烷氧基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由氧基与母分子部分连接的碳环基烷基(即碳环基- 亚烷基-O-)。例如, $C_3-C_{10}$  碳环基  $C_1-C_6$  烷氧基是指经由氧基与母分子部分连接的  $C_3-C_{10}$  碳环基  $C_1-C_6$  烷基。同样, $C_5-C_7$  碳环基  $C_1-C_6$  烷氧基是指经由氧基与母分子部分连接的  $C_5-C_7$  碳环基  $C_1-C_6$  烷基。

[0167] 术语“碳环基烷氧基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由亚烷基与母分子部分连接的碳环基烷氧基(即碳环基-亚烷基-O-亚烷基-)。例如, $C_3$ - $C_{10}$  碳环基  $C_1$ - $C_6$  烷氧基  $C_1$ - $C_6$  烷基是指经由  $C_1$ - $C_6$  亚烷基与母分子部分连接的  $C_3$ - $C_{10}$  碳环基  $C_1$ - $C_6$  烷氧基。

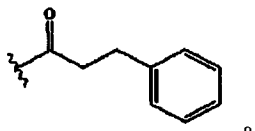
[0168] 术语“碳环基烷氧基羰基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由羰基与母分子部分连接的碳环基烷氧基(即  $-C(O)-O-$  亚烷基-碳环基)。例如, $C_3$ - $C_{10}$  碳环基  $C_1$ - $C_6$  烷氧基羰基是指经由羰基与母分子部分连接的  $C_3$ - $C_{10}$  碳环基  $C_1$ - $C_6$  烷氧基。作为非限制性实例,“苯基乙氧基羰基”可以被描述为:

[0169]



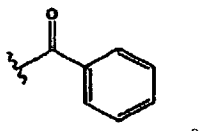
[0170] 术语“碳环基烷基羰基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由羰基与母分子部分连接的碳环基烷基(即  $-C(O)-$  亚烷基-碳环基)。例如,“苯基乙基羰基”可以被描述为:

[0171]



[0172] 术语“碳环基羰基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由羰基与母分子部分连接的碳环基(即碳环基- $C(O)-$ )。例如,“苯基羰基”可以被描述为:

[0173]

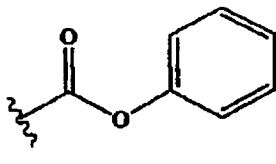


[0174] 术语“碳环基氧基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由氧基部分与母分子部分连接的碳环基(即碳环基-O-)。

[0175] 术语“碳环基氧基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由亚烷基与母分子部分连接的碳环基氧基(即碳环基-O-亚烷基-)。

[0176] 术语“碳环基氧基羰基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由羰基与母分子部分连接的碳环基氧基(即  $-C(O)-O-$  碳环基)。例如,“苯基氧基羰基”可以被描述为:

[0177]



[0178] 术语“碳环基硫基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由硫原子与母分子部分连接的碳环基(即碳环基-S-)。

[0179] 术语“碳环基硫代烷氧基”(单独或者与另外的术语组合)是指碳环基-亚烷基-S-。

[0180] 术语“碳环基硫代烷氧基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指碳环基-亚烷

基-S-亚烷基-。

[0181] 术语“碳环基硫基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由亚烷基与母分子部分连接的碳环基硫基(即碳环基-S-亚烷基-)。

[0182] 术语“碳环基碳环基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由另一碳环基与母分子部分连接的碳环基(即碳环基-碳环基-)。例如,  $C_3-C_{10}$  碳环基  $C_5-C_7$  碳环基是指经由  $C_5-C_7$  碳环基与母分子部分连接的  $C_3-C_{10}$  碳环基(即  $C_3-C_{10}$  碳环基- $C_5-C_7$  碳环基-)。

[0183] 术语“碳环基碳环基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由亚烷基与母分子部分连接的碳环基碳环基。

[0184] 术语“碳环基烷氧基碳环基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指碳环基-亚烷基-O-碳环基-亚烷基-。例如,  $C_3-C_{10}$  碳环基  $C_1-C_6$  烷氧基  $C_5-C_7$  碳环基  $C_3-C_4$  烷基是指  $C_3-C_{10}$  碳环基- $C_1-C_6$  亚烷基-O- $C_5-C_7$  碳环基- $C_3-C_4$  亚烷基-。

[0185] 术语“(碳环基烷基)碳环基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指碳环基-亚烷基-碳环基-亚烷基-。例如,  $C_3-C_{10}$  碳环基  $C_1-C_6$  烷基  $C_5-C_7$  碳环基  $C_3-C_4$  烷基是指  $C_3-C_{10}$  碳环基- $C_1-C_6$  亚烷基- $C_5-C_7$  碳环基- $C_3-C_4$  亚烷基-。

[0186] 术语“碳环基烷氧基杂环基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指碳环基-亚烷基-O-杂环基-亚烷基-。

[0187] 术语“碳环基羰基杂环基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指碳环基-C(=O)-杂环基-亚烷基-。

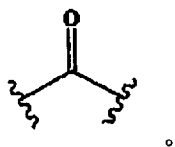
[0188] 术语“碳环基杂环基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指碳环基-杂环基-亚烷基-。

[0189] 术语“碳环基羰基碳环基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指碳环基-C(=O)-碳环基-亚烷基-。例如,  $C_3-C_{10}$  碳环基羰基  $C_4-C_8$  碳环基  $C_1-C_6$  烷基是指  $C_3-C_{10}$  碳环基-C(=O)- $C_4-C_8$  碳环基- $C_1-C_6$  亚烷基-。

[0190] 术语“(碳环基烷基)杂环基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指碳环基-亚烷基-杂环基-亚烷基-。

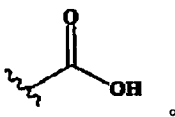
[0191] 术语“羰基”(单独或者与另外的术语组合)是指-C(=O)-,其还可以被描述为:

[0192]



[0193] 术语“羧基”(单独或者与另外的术语组合)是指-C(=O)-OH,其还可以被描述为:

[0194]



[0195] 术语“羧基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由亚烷基与母分子部分连接的羧基。羧基烷基的代表性实例包括但不限于羧基甲基、2-羧基乙基和3-羧基丙基。

[0196] 术语“环氨基”(单独或者与另外的术语组合)是指杂环基部分,其中包含至少一个氮环原子,其余环原子为碳以及任选氮或硫。这样的部分的非限制性实例包括哌啶基、哌

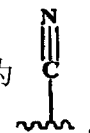
嗪基以及噻嗪基团。

[0197] 术语“环烯基”(单独或者与另外的术语组合)是指非芳族的、部分不饱和的碳环基取代基,其具有 0 个杂原子环单元,以及通常 4-18 个碳环单元。环烯基的代表性实例包括但不限于环丁烯基、环戊烯基、环己烯基和八氢萘基。

[0198] 术语“环烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指饱和碳环基,其具有 0 个杂原子环单元,以及通常 3-18 个碳环单元。环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、十氢萘基和降蒎烷基。

[0199] 术语“环烷基羰基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由羰基与母分子部分连接

[0200] 术语“氰基”(单独或者与另外的术语组合)是指  $-\text{CN}$ ,其还可以被描述为



[0201] 术语“二烷基氨基”(单独或者与另外的术语组合)是指  $-\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ ,其中  $\text{R}_\text{A}$  和  $\text{R}_\text{B}$  独立地选自烷基。

[0202] 术语“二烷基氨基羰基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由羰基与母分子部分连接的二烷基氨基(即  $\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})-\text{C}(\text{O})-$ ,其中  $\text{R}_\text{A}$  和  $\text{R}_\text{B}$  独立地选自烷基)。

[0203] 术语“甲酰基”(单独或者与另外的术语组合)是指  $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 。

[0204] 术语“卤素”或“卤代”(单独或者与另外的术语组合)是指氟(其可以被描述为  $-\text{F}$ )、氯(其可以被描述为  $-\text{Cl}$ )、溴(其可以被描述为  $-\text{Br}$ )或碘(其可以被描述为  $-\text{I}$ )。

[0205] 前缀“卤代”是指该前缀所连接的取代基被一个或多个独立地选择的卤素取代。例如,“卤代烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指烷基取代基,其中至少一个氢被卤素替代。卤代烷基的非限制性实例包括氯甲基、1-溴乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基和 1,1,1-三氟乙基。进一步举例说明,“卤代烷氧基”(单独或者与另外的术语组合)是指烷氧基取代基,其中至少一个氢被卤素替代。卤代烷氧基取代基的非限制性实例包括氯甲氧基、1-溴乙氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基(还称为“全氟甲基氧基”)和 1,1,1, - 三氟乙氧基。应当认识到,如果取代基被一个以上的卤素取代,则卤素可以是相同或不同的(除非另有说明)。

[0206] 前缀“全卤代”是指该前缀所连接的取代基上的每一个氢都被独立地选择的卤素取代,即该取代基上的每个氢都被卤素取代。如果所有卤素都是相同的,则前缀通常确定卤素。因此,例如,术语“全氟”是指该前缀所连接的取代基上的每一个氢都被氟取代。举例说明,术语“全氟烷基”是指烷基取代基,其中氟替代了每一个氢。全氟烷基取代基的非限制性实例包括三氟甲基( $-\text{CF}_3$ )、全异丙基、全氟丁基、全氟癸基和全氟桂基。进一步举例说明,术语“全氟烷氧基”是指烷氧基取代基,其中每个氢被氟替代。全氟烷氧基取代基的非限制性实例包括三氟甲氧基( $-\text{O}-\text{CF}_3$ )、全氟异丙氧基、全氟丁氧基、全氟癸氧基和全氟月桂氧基。

[0207] 术语“杂环”或“杂环基”或“杂环基的”(单独或者与另外的术语组合)是指饱和(例如“杂环基烷基”)、部分不饱和(例如“杂环烯基”或“杂环炔基”)或全不饱和(例如“杂芳基”)环系,其通常含有 3-18 个环原子,其中至少一个环原子是杂原子(即氮、氧或硫),其余环原子独立地选自碳、氮、氧和硫。杂环基可以经由该基团中任何可取代的碳或氮

原子与母分子连接,条件是获得稳定的分子。

[0208] 杂环基可以是但不限于单环,所述单环通常含有 3-14 个环原子(即  $M_3-M_{14}$  杂环基)、3-8 个环原子(即  $M_3-M_8$  杂环基)、3-6 个环原子(即  $M_3-M_6$  杂环基)或 5-6 个环原子(即  $M_5-M_6$  杂环基)。单环杂环基的非限制性实例包括呋喃基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、吡咯基、异吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑基、异咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、三唑基、四唑基、二硫杂环戊二烯基、氧硫杂环戊烯基、**噁**唑基、异**噁**唑基、噻唑基、异噻唑基、噻唑啉基、异噻唑啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噻二唑基、**噁**噻唑基、**噁**二唑基(包括 1,2,3-**噁**二唑基、1,2,4-**噁**二唑基(还称为“azoximyl”)、1,2,5-**噁**二唑基(还称为“呋咱基”)和 1,3,4-**噁**二唑基)、**噁**三唑基(包括 1,2,3,4-**噁**三唑基和 1,2,3,5-**噁**三唑基)、二**噁**唑基(包括 1,2,3-二**噁**唑基、1,2,4-二**噁**唑基、1,3,2-二**噁**唑基和 1,3,4-二**噁**唑基)、氧硫杂环戊烷基、吡喃基(包括 1,2-吡喃基和 1,4-吡喃基)、二氢吡喃基、吡啶基、哌啶基、二嗪基(包括哒嗪基(还称为“1,2-二嗪基”)、嘧啶基(还称为“1,3-二嗪基”)和吡嗪基(还称为“1,4-二嗪基”))、哌嗪基、三嗪基(包括 s-三嗪基(还称为“1,3,5-三嗪基”)、as-三嗪基(还称为 1,2,4-三嗪基)和 v-三嗪基(还称为“1,2,3-三嗪基”))、**噁**嗪基(包括 1,2,3-**噁**嗪基、1,3,2-**噁**嗪基、1,3,6-**噁**嗪基(还称为“pentoxazolyl”)、1,2,6-**噁**嗪基和 1,4-**噁**嗪基)、**噁**嗪基(包括邻异**噁**嗪基和对异**噁**嗪基)、**噁**唑烷基、异**噁**唑烷基、**噁**噻嗪基(包括 1,2,5-**噁**噻嗪基或 1,2,6-**噁**噻嗪基)、**噁**二嗪基(包括 1,4,2-**噁**二嗪基和 1,3,5,2-**噁**二嗪基)、吗啉基、氮杂**葎**基、氧杂**葎**基、硫杂**葎**基和二氮杂**葎**基。

[0209] 杂环基还可以包括但不限于稠合在一起的两个或多个环,例如,二氮杂萘基(包括 [1,8] 二氮杂萘基和 [1,6] 二氮杂萘基)、噻唑并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、嘧啶并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、吲哚基、4-氮茛基(pyrindinyl)、吡喃并吡咯基、4H-喹嗪基、嘌呤基、吡啶并吡啶基(包括吡啶并 [3,4-b]-吡啶基、吡啶并 [3,2-b]-吡啶基和吡啶并 [4,3-b]-吡啶基)、吡啶并嘧啶和蝶啶基。稠合环杂环基的其他非限制性实例包括苯并稠合杂环基,例如吲哚基、异吲哚基、假吲哚基(还称为“假吲哚基”)、异吲唑基(还称为“苯并吡唑基”)、苯并吲嗪基(包括喹啉基(还称为“1-苯并吲嗪基”)和异喹啉基(还称为“2-苯并吲嗪基”))、酞嗪基、喹喔啉基、苯并二嗪基(包括噌啉基(还称为“1,2-苯并二嗪基”)和喹唑啉基(还称为“1,3-苯并二嗪基”))、苯并吡喃基(包括“色烯基”和“异色烯基”)、苯并噻喃基(还称为“苯并硫吡喃基”)、苯并**噁**唑基、吲**噁**嗪基(indoxazinyl)(还称为“苯并异**噁**唑基”)、苯邻甲内酰胺基(anthranilyl)、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己烷基、苯并**噁**二唑基、苯并呋喃基(还称为“香豆酮基”)、异苯并呋喃基、苯并噻吩基(还称为“苯并噻吩基”、“硫茛基”和“苯并噻吩基”)、异苯并噻吩基(还称为“异苯并噻吩基”、“异硫茛基”和“异苯并噻吩基”)、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、苯并**噁**嗪基(包括 1,3,2-苯并**噁**嗪基、1,4,2-苯并**噁**嗪基、2,3,1-苯并**噁**嗪基和 3,1,4-苯并**噁**嗪基)、苯并异**噁**嗪基(包括 1,2-苯并异**噁**嗪基和 1,4-苯并异**噁**嗪基)、四

氢异喹啉基、咪唑基、咕吨基和吡啶基。

[0210] 术语“二稠合环”杂环基（单独或者与另外的术语组合）是指含有两个稠合环的饱和、部分饱和或芳族杂环基。二稠合环杂环基的非限制性实例包括二氮杂萘基（包括[1,8]二氮杂萘基和[1,6]二氮杂萘基）、噻唑并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、嘧啶并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、吡嗪基、4-氮茛基（pyrindinyl）、吡喃并吡咯基、4H-喹啉基、嘌呤基、吡啶并吡啶基、蝶啶基、吡啶基、异吡啶基、假吡啶基、异吡啶基、苯并吡啶基、酞嗪基、喹啉基、喹啉基、苯并二嗪基、苯并吡喃基、苯并噻喃基、苯并噻唑基、吡啶噻唑基（indoxazinyl）、苯邻甲内酰胺基（anthranilyl）、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己烷基、苯并噻二唑基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、苯并噻嗪基、苯并异噻嗪基和四氢异喹啉基。

[0211] 杂环基可以包含一个或多个硫原子作为环单元；在某些情况下，硫原子被氧化成SO或SO<sub>2</sub>。杂环基中的氮杂原子可以或不可以被季铵化，并且可以或不可以被氧化成N-氧化物。此外，氮杂原子可以或不可以是N-保护的。

[0212] 如本文中使用的，杂环基部分中环原子的数目可以通过前缀“M<sub>x</sub>-M<sub>y</sub>,”表示，其中x是杂环基部分中环原子的最小数目，y是最大数目。

[0213] 术语“杂环基烷氧基”（单独或者与另外的术语组合）是指经由氧基与母分子部分连接的杂环基烷基。

[0214] 术语“杂环基烷氧基烷基”（单独或者与另外的术语组合）是指经由亚烷基与母分子部分连接的杂环基烷氧基（即杂环基-亚烷基-O-亚烷基-）。

[0215] 术语“杂环基烷氧基羰基”（单独或者与另外的术语组合）是指经由羰基与母分子部分连接的杂环基烷氧基（即杂环基-亚烷基-O-C(=O)-）。

[0216] 术语“杂环基烷基”（单独或者与另外的术语组合）是指经由亚烷基与母分子部分连接的杂环基（例如杂环基C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基）。

[0217] 术语“杂环基烷基羰基”（单独或者与另外的术语组合）是指经由羰基与母分子部分连接的杂环基烷基（即-C(=O)-亚烷基-杂环基）。

[0218] 术语“杂环基羰基”（单独或者与另外的术语组合）是指经由羰基与母分子部分连接的杂环基（即-C(=O)-杂环基）。

[0219] 术语“杂环基氧基”或“（杂环基）氧基”（单独或者与另外的术语组合）是指经由氧基与母分子部分连接的杂环基。

[0220] 术语“（杂环基）氧基烷基”（单独或者与另外的术语组合）是指经由亚烷基与母分子部分连接的杂环基氧基（即杂环基-O-亚烷基-）。

[0221] 术语“（杂环基）氧基羰基”（单独或者与另外的术语组合）是指经由羰基与母分子部分连接的（杂环基）氧基（即杂环基-O-C(=O)-）。

[0222] 术语“杂环基硫基”（单独或者与另外的术语组合）是指经由-S-与母分子部分连接的杂环基。

[0223] 术语“杂环基硫代烷氧基”（单独或者与另外的术语组合）是指杂环基-亚烷基-S-。

[0224] 术语“杂环基硫代烷氧基烷基”（单独或者与另外的术语组合）是指杂环基-亚烷基

基-S-亚烷基-。

[0225] 术语“杂环基硫基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由亚烷基与母分子部分连接的杂环基硫基(即杂环基-S-亚烷基-)。

[0226] 术语“杂环基碳环基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由碳环基与母分子部分连接的杂环基(即杂环基-碳环基-)。

[0227] 术语“杂环基碳环基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由亚烷基与母分子部分连接的杂环基碳环基(即杂环基-碳环基-亚烷基-)。

[0228] 术语“(杂环基)烷氧基碳环基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指杂环基-亚烷基-0-碳环基-亚烷基-。

[0229] 术语“(杂环基)羰基碳环基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指杂环基-C(=O)-碳环基-亚烷基-。

[0230] 术语“(杂环基)杂环基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指杂环基-杂环基-亚烷基-。

[0231] 术语“(杂环基)烷氧基杂环基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指杂环基-亚烷基-0-杂环基-亚烷基-。

[0232] 术语“(杂环基)羰基杂环基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指杂环基-C(=O)-杂环基-亚烷基-。

[0233] 术语“(杂环基烷基)碳环基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指杂环基-亚烷基-碳环基-亚烷基-。

[0234] 术语“(杂环基烷基)杂环基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指杂环基-亚烷基-杂环基-亚烷基-。因此,例如,(M<sub>3</sub>-M<sub>10</sub>杂环基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)M<sub>5</sub>-M<sub>6</sub>杂环基 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基是指 M<sub>3</sub>-M<sub>10</sub>杂环基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基-M<sub>5</sub>-M<sub>6</sub>杂环基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基-。

[0235] 术语“杂芳基”(单独或者与另外的术语组合)是指通常含有 5-18 个环原子的芳族杂环基。杂芳基可以是单环,或两个或多个稠合环。5 元杂芳基的非限制性实例包括咪唑基;呋喃基;噻吩基(或噻吩基或噻吩基);吡唑基;噁唑基;异噁唑基;噻唑基;1,2,3-噁二唑基;1,2,4-噁二唑基;1,2,5-噁二唑基和 1,3,4-噁二唑基;以及异噻唑基。6 元杂芳基的非限制性实例包括吡啶基;吡嗪基;嘧啶基;哒嗪基和 1,3,5-三嗪基、1,2,4-三嗪基和 1,2,3-三嗪基。6/5-元稠合环杂芳基的非限制性实例包括苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、嘌呤基和苯邻甲内酰胺基(anthranilyl)。6/6-元稠合环杂芳基的非限制性实例包括喹啉基;异喹啉基;和苯并噁嗪基(包括噌啉基和喹唑啉基)。

[0236] 术语“杂芳基烷氧基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由氧基与母分子部分连接的杂芳基烷基(即杂芳基-亚烷基-0-)。杂芳基烷氧基的代表性实例包括但不限于 2-吡啶-3-基乙氧基、1,3-噻唑-5-基甲氧基、3-喹啉-3-基丙氧基和 5-吡啶-4-基戊基氧基。

[0237] 术语“杂芳基烷氧基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由亚烷基与母分子部分连接的杂芳基烷氧基(即杂芳基-亚烷基-0-亚烷基-)。杂芳基烷氧基烷基的代表性实例包括但不限于(2-吡啶-3-基乙氧基)甲基、(3-喹啉-3-基丙氧基)甲基、(1,3-噻唑-5-基甲氧基)甲基和 2-(5-吡啶-4-基戊基氧基)乙基。

[0238] 术语“杂芳基烷氧基羰基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由羰基与母分子部分连接的杂芳基烷氧基(即杂芳基-亚烷基-O-C(O)-)。杂芳基烷氧基羰基的代表性实例包括但不限于(2-吡啶-3-基乙氧基)羰基、(3-喹啉-3-基丙氧基)羰基、2-(1,3-噻唑-5-基甲氧基)羰基和(5-吡啶-4-基戊基氧基)羰基。

[0239] 术语“杂芳基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由亚烷基与母分子部分连接的杂芳基。杂芳基烷基的代表性实例包括但不限于3-喹啉基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、1H-咪唑-4-基甲基、1H-吡咯-2-基甲基、吡啶-3-基甲基和2-噻唑-2-基丙基。

[0240] 术语“杂芳基烷基羰基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由羰基与母分子部分连接的杂芳基烷基(即杂芳基-亚烷基-C(O)-)。

[0241] 术语“杂芳基羰基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由羰基与母分子部分连接的杂芳基。杂芳基羰基的代表性实例包括但不限于吡啶-3-基羰基、(1,3-噻唑-5-基)羰基和喹啉-3-基羰基。

[0242] 术语“杂芳氧基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由氧基与母分子部分连接的杂芳基。杂芳氧基的代表性实例包括但不限于吡啶-3-基氧基和喹啉-3-基氧基。

[0243] 术语“杂芳氧基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由亚烷基与母分子部分连接的杂芳氧基(即杂芳基-O-亚烷基-)。

[0244] 术语“杂芳氧基羰基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由羰基与母分子部分连接的杂芳氧基(即杂芳基-O-C(O)-)。

[0245] 术语“杂芳基硫基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由-S-与母分子部分连接的杂芳基。

[0246] 术语“杂芳基硫代烷氧基”(单独或者与另外的术语组合)是指杂芳基-亚烷基-S-

[0247] 术语“杂芳基硫代烷氧基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指杂芳基-亚烷基-S-亚烷基-

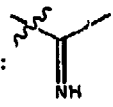
[0248] 术语“杂芳基硫基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由亚烷基与母分子部分连接的杂芳基硫基(即杂芳基-S-亚烷基-)。

[0249] 术语“氢”(单独或者与另外的术语组合)是指氢基团,并且可以描述为-H。

[0250] 术语“羟基”(单独或者与另外的术语组合)是指-OH。

[0251] 术语“羟基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指烷基取代基,其中一个或多个氢被-OH替代。羟基烷基的代表性实例包括但不限于羟基甲基、2-羟基乙基、3-羟基丙基和2-乙基-4-羟基庚基。

[0252] 术语“酮基”(单独或者与另外的术语组合)是指氧代基,并且可以被描述为=O。

[0253] 术语“亚氨基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指下式的基团:其

中H可以任选被烷基或羟基取代,在这种情况下,取代基将分别是烷基亚氨基烷基或羟基亚氨基烷基。

[0254] 术语“硝基”(单独或者与另外的术语组合)是指-NO<sub>2</sub>。

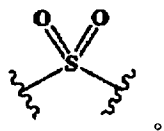
[0255] 术语“氧代基”(单独或者与另外的术语组合)是指=O部分(即 )。

[0256] 术语“氧基”(单独或者与另外的术语组合)是指-O-。

[0257] 术语“炔丙基”(单独或者与另外的术语组合)是指被描述为-CH<sub>2</sub>-CH≡CH的单价基团。

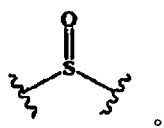
[0258] 术语“磺酰基”(单独或者与另外的术语组合)是指-S(O)<sub>2</sub>-,其还可以被描述为:

[0259]



[0260] 术语“亚磺酰基”(单独或者与另外的术语组合)是指-S(O)-,其还可以被描述为:

[0261]



[0262] 术语“硫基”或“硫杂”(单独或者与另外的术语组合)是指-S-。

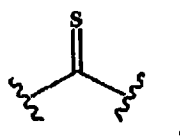
[0263] 术语“硫醇”、“巯基”或“硫基”(单独或者与另外的术语组合)是指巯基取代基(即-SH)。因此,例如,巯基烷基是指烷基取代基,其中一个或多个氢被-SH替代,而烷基硫基是指烷基-S-。

[0264] 术语“硫代烷氧基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由-S-与母分子部分连接的烷基。硫代烷氧基的代表性实例包括但不限于甲基硫基、乙基硫基和丁基硫基。

[0265] 术语“硫代烷氧基烷基”(单独或者与另外的术语组合)是指经由亚烷基与母分子部分连接的硫代烷氧基(即烷基-S-亚烷基-)。

[0266] 术语“硫代羰基”(单独或者与另外的术语组合)是指羰基,其中氧原子已经被硫替代。这样的取代基可以被描述为-C(S)-,并且可以被描述为:

[0267]



[0268] 术语“可药用”作为形容词使用是指修饰的名词适于用作药物产品或药物产品的一部分。

[0269] 术语“治疗有效量”是指足以表现出有意义的患者益处,例如病毒载量下降的每一活性物质的总量。

[0270] 术语“前药”是指本发明化合物的衍生物,其具有可化学或代谢裂解的基团,并且通过溶剂分解或者在生理条件下转变成在体内具有药理活性的本发明化合物。化合物的前药是通过化合物的官能团(例如氨基、羟基或羧基)的反应而以常规方法制备的。前药衍生物形式经常提供以下优点:溶解性、组织相容性或者在哺乳动物生物体中延迟释放(参见, Bungard, H., DESIGN OF PRODRUGS, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985)。前药包括本领域技术人员众所周知的酸衍生物,例如,通过将母酸性化合物与合适的醇反应制备的

酯,或通过将母酸性化合物与合适的胺反应而制得的酰胺。前药的实例包括但不限于本发明化合物内的醇或胺官能团的乙酸酯或盐、甲酸酯或盐、苯甲酸酯或盐或其他酰化衍生物。

[0271] 术语“溶剂化物”是指本发明化合物与一个或多个有机或无机溶剂分子的物理缔合体。该物理缔合经常包括氢键。在一些情况下,溶剂化物能够分离出来,例如,当一个或多个溶剂分子掺入到固体结晶的晶格内时。“溶剂化物”包括溶液相和可分离的溶剂化物。示例性溶剂化物包括但不限于水合物、乙醇化物和甲醇化物。

[0272] 术语“手性”是指不具有对称平面并因此不能与其镜像重叠的分子。手性分子可以以两种形式存在,一种是右手方向,一种是左手方向。

[0273] 术语“立体异构体”是指具有以相同顺序连接,但是具有不同三维排列的异构体。术语立体异构体包括例如对映体和非对映体。

[0274] 术语“顺式-反式异构体”是指在双键或环周围的立体化学不同的立体异构体。顺式-反式异构体也称为几何异构体。

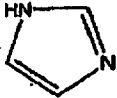
[0275] 术语“对映体”是指具有镜像关系的手性物质的立体异构体。

[0276] 术语“非对映体”是指不是对映体或彼此镜像的立体异构体。

[0277] 术语“外消旋混合物”是指由等份的手性物质的(+)和(-)对映体的混合物。虽然单独的分子是手性的,但是外消旋混合物是没有旋光的。

[0278] 术语“互变异构体”是指可相互转化的异构体。例如,烯醇和酮是互变异构体,因为通过用酸或碱处理,他们是可以相互转化的。

[0279] 术语“位置异构体”是指特定取代基或基团的位置不同的两种或多种组成异构体。

官能团可以在碳骨架的结构不同的位置上连接。例如,[1,3]咪唑,描述为  ,

4]咪唑,描述为  , 是位置异构体。

[0280] 术语“N-保护基”或“N-保护的”是指能够保护氨基不发生不希望的反应的基团。常用的N-保护基描述于Greene and Wuts, PROTECTING GROUPS IN CHEMICAL SYNTHESIS(3<sup>rd</sup> ed., John Wiley & Sons, NY(1999)中,其全文引入本文以供参考。N-保护基的非限制性实例包括酰基例如甲酰基、乙酰基、丙酰基、新戊酰基、叔丁基乙酰基、2-氯乙酰基、2-溴乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、邻苯二甲酰基、邻硝基苯氧基乙酰基、苯甲酰基、4-氯苯甲酰基、4-溴苯甲酰基或4-硝基苯甲酰基;磺酰基例如苯磺酰基或对甲苯磺酰基;烃硫基例如苯基硫基(苯基-S-)或三苯基甲基硫基(三苯甲基-S-);亚磺酰基例如对甲基苯基亚磺酰基(对甲基苯基-S(O)-)或叔丁基亚磺酰基(t-Bu-S(O)-);氨基甲酸酯形成基团例如苄氧基羰基、对氯苄氧基羰基、对甲氧基苄氧基羰基、对硝基苄氧基羰基、2-硝基苄氧基羰基、对溴苄氧基羰基、3,4-二甲氧基苄氧基羰基、3,5-二甲氧基苄氧基羰基、2,4-二甲氧基苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苄氧基羰基、3,4,5-三甲氧基苄氧基羰基、1-(对联苯)-1-甲基乙氧基羰基、二甲基-3,5-二甲氧基苄氧基羰基、二苯甲基氧基羰基、叔丁基氧基羰基、二异丙基甲氧基羰基、异丙基氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基羰基、烯丙氧基羰基、2,2,2-三氯-乙氧基-羰基、苯氧基羰基、4-硝基-苯氧基羰基、苄基-9-甲氧基羰基、环戊基氧基羰基、金刚烷基氧基羰基、环己基氧基羰基或苯

巯基羰基；烷基例如苄基、对甲氧基苄基、三苯基甲基或苄氧基甲基；对甲氧基苯基；和甲基硅烷基例如三甲基甲硅烷基。优选的 N- 保护基包括甲酰基、乙酰基、苯甲酰基、新戊酰基、叔丁基乙酰基、苯基磺酰基、苄基、叔丁基氧基羰基 (Boc) 和苄氧基羰基 (Cbz)。

[0281] 在下面描述的一般合成方法与实施例中使用下列缩写：

[0282] AcOH = 乙酸

[0283] atm = 大气压

[0284] Boc = N- 叔丁氧基羰基 (保护基)

[0285] CDI = 1,1'- 羰基二咪唑

[0286] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 二氯甲烷 (二氯代甲烷)

[0287] CuI = 碘化亚铜 [碘化铜 (I)]

[0288] DCE = 1,2- 二氯乙烷

[0289] DEAD = 偶氮二甲酸二乙酯

[0290] DMA = N,N- 二甲基乙酰胺

[0291] DMAP = 4- 二甲基氨基吡啶

[0292] DMF = N,N- 二甲基甲酰胺

[0293] DMSO = 二甲亚砜

[0294] EDCI = (N- 乙基 -N' -(3- 二甲基氨基丙基) 碳二亚胺) 盐酸盐

[0295] EMME = 2- 乙氧基亚甲基 - 丙二酸二乙酯

[0296] Et<sub>3</sub>N = 三乙胺

[0297] Ether = 乙醚

[0298] EtI = 乙基碘

[0299] EtOAc = 乙酸乙酯

[0300] EtOH = 乙醇

[0301] Fe = 铁

[0302] Fe(AcAc)<sub>3</sub> = 乙酰基丙酮铁 (III)

[0303] Fmoc 氯化物 = 氯甲酸 9- 芴基甲基酯

[0304] HOBT = N- 羟基苯并三唑

[0305] Hunig's 碱 = N,N- 二异丙基乙胺

[0306] IPA = 异丙醇

[0307] K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = 碳酸钾

[0308] KOH = 氢氧化钾

[0309] LDA = 二异丙基胺锂

[0310] MeOH = 甲醇

[0311] MsCl = 甲磺酰氯

[0312] NaH = 氢化钠

[0313] NH<sub>2</sub>OH · HCl = 羟基胺盐酸盐

[0314] NMP = 1- 甲基 -2- 吡咯烷酮

[0315] Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = 硫酸镁

[0316] Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = 硫酸钠

- [0317]  $\text{NH}_3$  = 氨  
 [0318]  $\text{NH}_4\text{Cl}$  = 氯化铵  
 [0319]  $\text{NH}_4\text{OH}$  = 氢氧化铵  
 [0320] PG = 保护基例如 Boc- 或 Troc-  
 [0321]  $\text{POCl}_3$  = 三氯氧化磷  
 [0322]  $\text{R-MgCl}$  = 格式试剂  
 [0323]  $\text{R-I}$  = 烷基碘或取代的烷基碘  
 [0324]  $\text{SnCl}_2$  = 氯化亚锡 (氯化锡 (II))  
 [0325] TFA = 三氟乙酸  
 [0326] THF = 四氢呋喃  
 [0327] TLC = 薄层色谱  
 [0328] 三氟甲磺酸酐 = 三氟甲烷磺酸酐  
 [0329] Troc = 2,2,2-三氯乙氧基羰基-(保护基)  
 [0330] 一般合成方法和实施例

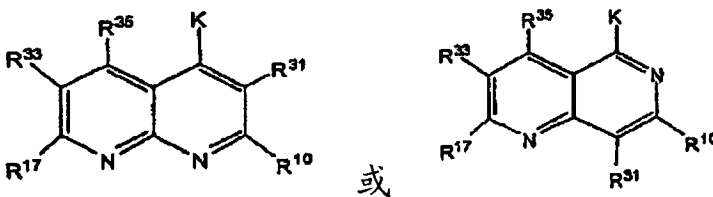
[0331] 下列合成方法和反应方案举例说明了可制备本发明化合物的一般方法。原料可以由商业来源获得或者使用本领域技术人员众所周知的方法制得。例如,可以使用类似于下面给出的合成途径,以及合成有机化学领域已知的合成方法,或其变型,这是本领域技术人员理解的。

[0332] 本发明包括通过合成方法或代谢过程制备的化合物。代谢过程包括包括在人或动物体(体内)中发生的那些或在体外发生的那些。

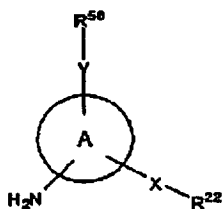
[0333] 如果本文描述的取代基与本发明合成方法不相容,可以将取代基用合适的保护基保护,所述取代基在这些方法中使用的反应条件下是稳定的。可以在反应顺序中合适的时间点除去保护基以提供所需中间体或目标化合物。合适的保护基和用于保护或脱保护取代基的方法是本领域众所周知的,其实例可参见上文中的 Greene and Wuts。

[0334] 制备 7-取代-4-取代-[1,8]二氮杂萘化合物

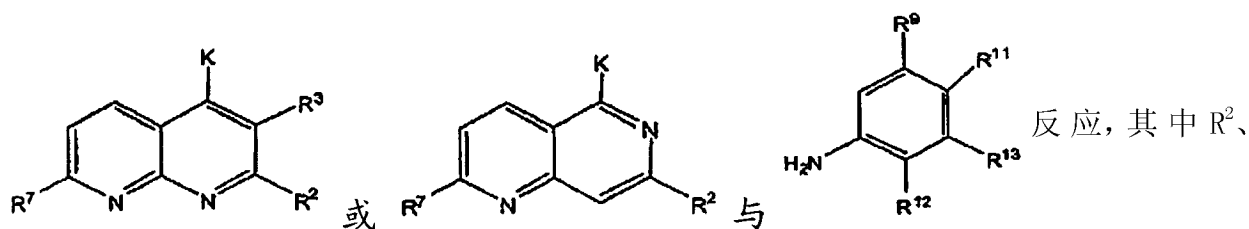
[0335] 可以通过将



与



反应来合成式 I(a) 或 I(b) 化合物, 其中 A、X、Y、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{17}$ 、 $\text{R}^{22}$ 、 $\text{R}^{31}$ 、 $\text{R}^{33}$ 、 $\text{R}^{38}$  和  $\text{R}^{50}$  具有上面实施方案或实例中给出的含义, 并且 K 是 Cl 或另一种卤素。同样, 式 II(a) 或 II(b) 化合物的合成包括将



$R^3$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  和  $R^{13}$  具有上面实施方案或实例中给出的含义, 并且 K 是 Cl 或另一种卤素。下面反应方案 1、2、3 和 4 中所示是制备这些 [1,8] 二氮杂萘 - 类化合物的代表性方法。

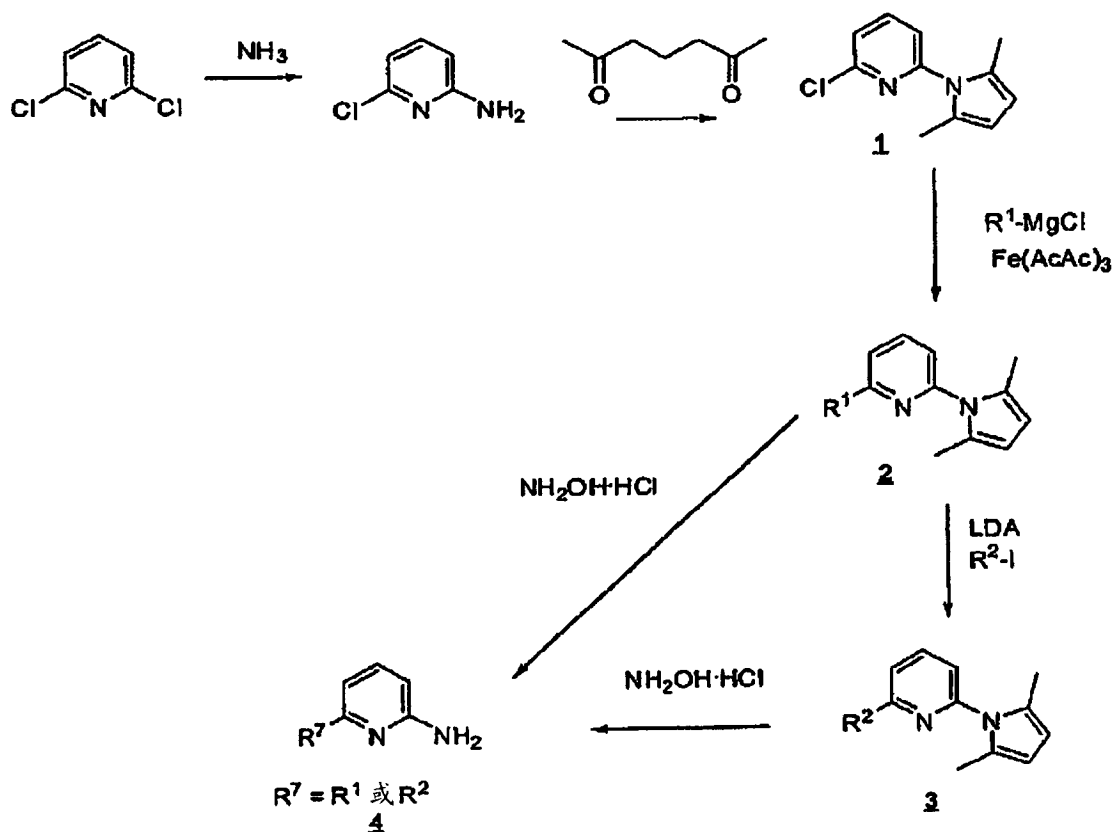
[0336] 7-取代-4-取代-[1,8] 二氮杂萘化合物一般是通过将 7-取代-4-氯-[1,8] 二氮杂萘化合物 8 与偶联化合物例如 10、11 和 12 (反应方案 3) 偶联而合成的 (反应方案 4)。其他 4-取代 [1,8] 二氮杂萘化合物可以使用合适的偶联化合物通过类似方法制得。

[0337] 制备 6-取代-2-氨基吡啶

[0338] 在反应方案 1 中描述的典型制备中, 在密封的金属反应器中, 将 2,6-二氯吡啶的溶液用氢氧化铵在约 180°C 处理约 40 小时。冷却至室温后, 将产物过滤, 获得了 6-氯-2-氨基吡啶。将该产物和己烷-2,5-二酮在苯中的溶液用乙酸处理约 20 小时, 在回流条件下加热, 共沸除去水。将该反应混合物冷却至室温, 用乙醚稀释, 用稀盐酸和水洗涤。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤并且真空浓缩, 获得了 6-氯-2-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶。将化合物 1 用格式试剂 ( $R-MgX$ ) 在无水四氢呋喃 (THF) 和 1-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP) 中于室温和氮气氛下处理, 加入乙酰丙酮酸铁 (III) [ $Fe(AcAc)_3$ ], 并且将该混合物在室温搅拌约 18 小时。在反应期间, 加入两次格式试剂, 并且加入铁催化剂。通过倒入 5% 乙酸中来中止反应, 并且用乙醚萃取。将乙醚层用硫酸钠干燥, 过滤并且真空浓缩, 获得了 6-取代-2-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶 2。可以将化合物 2 直接转换成 6-取代-2-氨基吡啶 4, 或者可以通过以下方法将其进一步官能化: 在二异丙基氨基锂 (LDA) 存在下, 将其与烷基碘或取代的烷基碘反应。在这种情况下, 在 -30°C, 用 30 分钟将化合物 2 在无水四氢呋喃中的溶液滴加到二异丙基氨基锂在无水四氢呋喃内的搅拌着的溶液中。然后用约 30 分钟滴加烷基碘或取代的烷基碘 ( $R-I$ ) 在四氢呋喃中的溶液, 之后温热至室温。2 小时后, 通过倒入饱和氯化钠溶液内来中止反应, 并且用乙醚萃取。将该乙醚溶液用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩, 获得了 6-取代-2-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶 3。将化合物 2 或 3 和羟基胺酸盐在乙醇和水中的溶液于约 100°C 加热约 16 小时, 冷却至室温, 并且用二氯甲烷萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩, 获得了 6-取代-氨基吡啶 4, 其用于反应方案 2 中。反应方案 1 中的 6-取代基是如上所述的  $R^7$ 。

[0339] 反应方案 1

[0340]

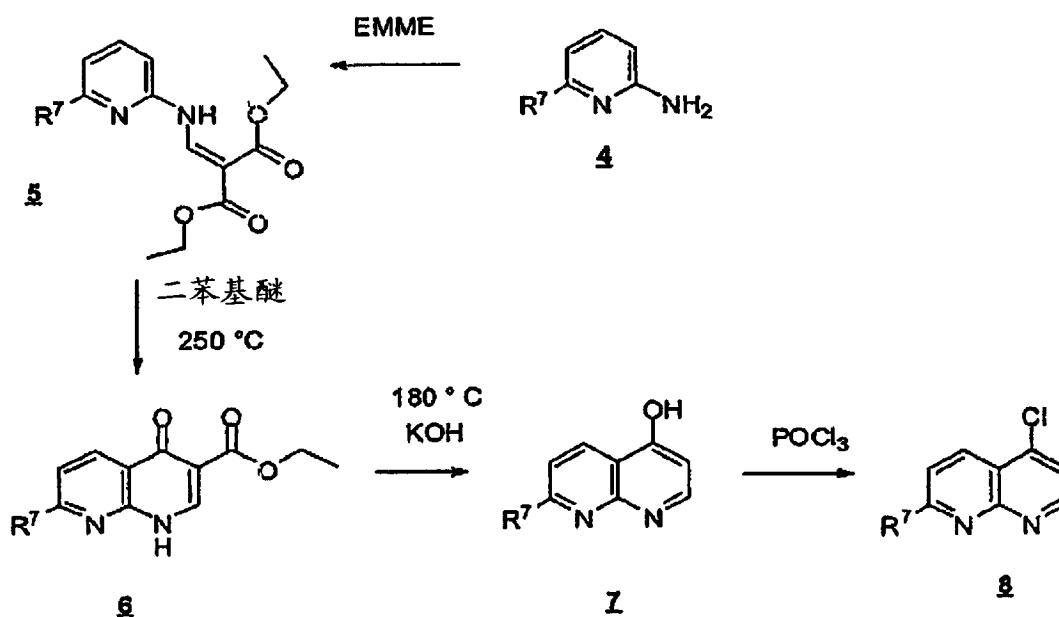


[0341] 制备 7-取代-4-氯-[1,8]二氮杂萘

[0342] 反应方案 2 中描述的典型制备包括将 6-取代的 2-氨基吡啶 4 与 2-乙氧基亚甲基-丙二酸二乙酯 (EMME) 混合, 并且在搅拌下于约  $100^\circ\text{C}$  加热约 2.5 小时。将该反应混合物冷却至室温, 用己烷稀释, 将所得固体过滤, 并且真空干燥, 获得了氨基亚甲基丙二酸酯 5。然后将化合物 5 溶解在二苯基醚中, 将所得溶液在  $250^\circ\text{C}$  加热约 30 分钟。冷却至室温后, 用己烷稀释, 过滤出所得固体, 并且真空干燥, 获得了取代的 7-取代-4-氧代-1,4-二氢-[1,8]二氮杂萘-3-甲酸乙酯“E”。将化合物 6 和氢氧化钾 (KOH) 的溶液在密封的金属反应器中于  $180^\circ\text{C}$  加热约 16 小时, 冷却至室温, 并且用 1N 盐酸调节至 pH 6。过滤出所得沉淀, 并且干燥, 获得了 7-取代[1,8]二氮杂萘-4-醇 7。将化合物 7 的混合物与三氯氧化磷 ( $\text{POCl}_3$ ) 混合, 并且在搅拌下于约  $50^\circ\text{C}$  加热 6 小时, 通过倒入冰内来进行冷却处理。冷却后, 使用浓氢氧化铵调节至 pH 10, 并且用二氯甲烷萃取, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 获得了 7-取代-4-氯-[1,8]二氮杂萘 8。化合物 8 的取代基在反应方案 2 中作为已经在上面描述的  $\text{R}^7$  显示。

[0343] 反应方案 2

[0344]



[0345] 制备氨基苯基偶联剂 (10、11 和 12)

[0346] 多种不同的氨基苯基偶联剂是可能的。反应方案 3 中的偶联剂是这些多种偶联剂的实例。

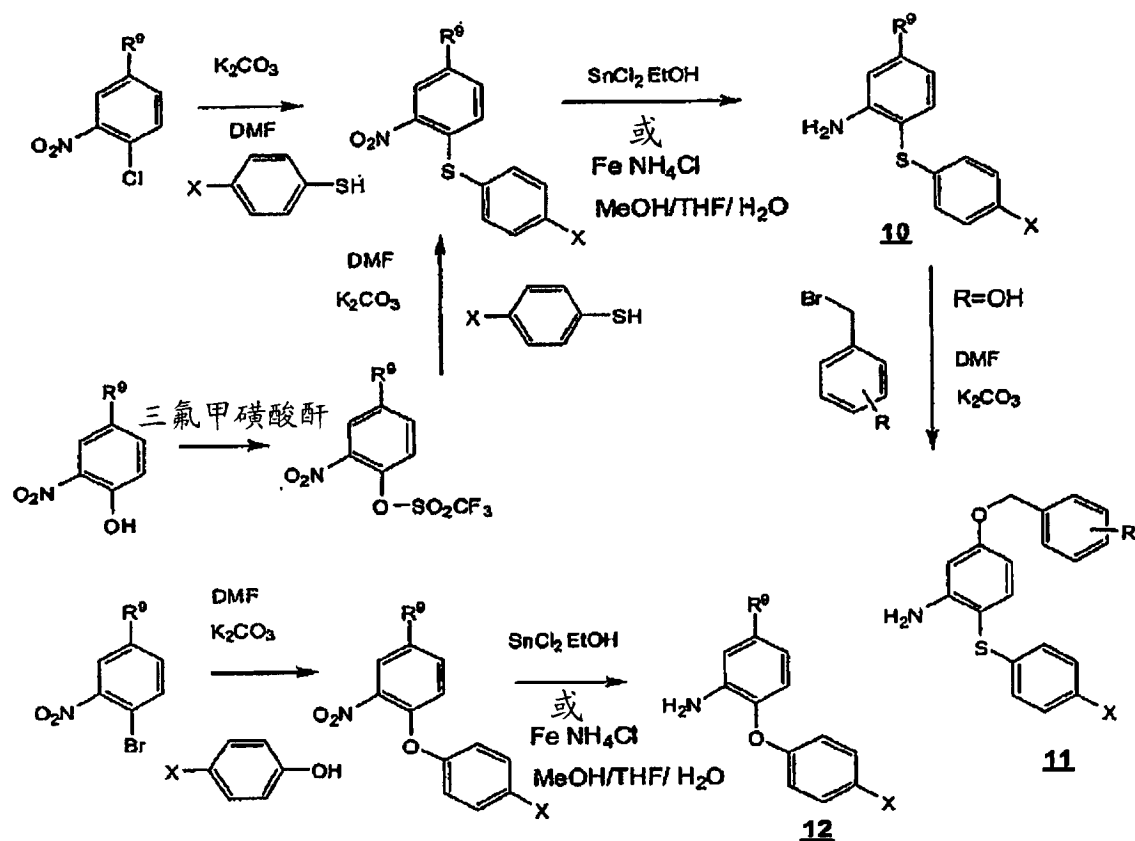
[0347] 在典型的制备中,在约 50 °C,将取代的 2-氯-硝基苯化合物在二甲基甲酰胺 (DMF) 中用苯硫酚钠处理约 2 小时,冷却,并且用二氯甲烷稀释,用水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,获得了取代的 2-苯基硫基-硝基苯化合物。然后将该硝基化合物用氯化亚锡 (SnCl<sub>2</sub>) 或铁 (Fe) 在乙醇中还原。用 1N 氢氧化钠将该反应混合物调节至 pH 12,用乙酸乙酯萃取,用硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,获得了取代的 2-苯基硫基-氨基苯化合物 10。

[0348] 类似地,将相应的取代的 2-羟基-硝基苯化合物溶解在二甲基甲酰胺中,与苯酚钠溶液反应,搅拌并且在 100 °C 加热约 5 天。将该反应化合物冷却,并且用二氯甲烷稀释,用水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,获得了取代的 2-苯氧基-硝基苯化合物。然后将该硝基化合物用氯化亚锡 (SnCl<sub>2</sub>) 和铁 (Fe) 在乙醇中还原。使用 1N 氢氧化钠将该反应混合物调节至 pH 12,用乙酸乙酯萃取,用硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,获得了取代的 2-苯氧基-氨基苯化合物 12。

[0349] 类似地,可通过使用取代的苄基溴将羟基烷基化来将其中 R<sup>9</sup> 是羟基或保护的羟基的化合物 10 进一步修饰,以生成相应的 5-取代-苯氧基-2-取代-苯基硫基-氨基苯化合物 11。

[0350] 反应方案 3

[0351]



[0352] R<sup>9</sup> 如上所定义；

[0353] X 是 OH、NH<sub>2</sub>、NHR、卤素、烷基或烷氧基

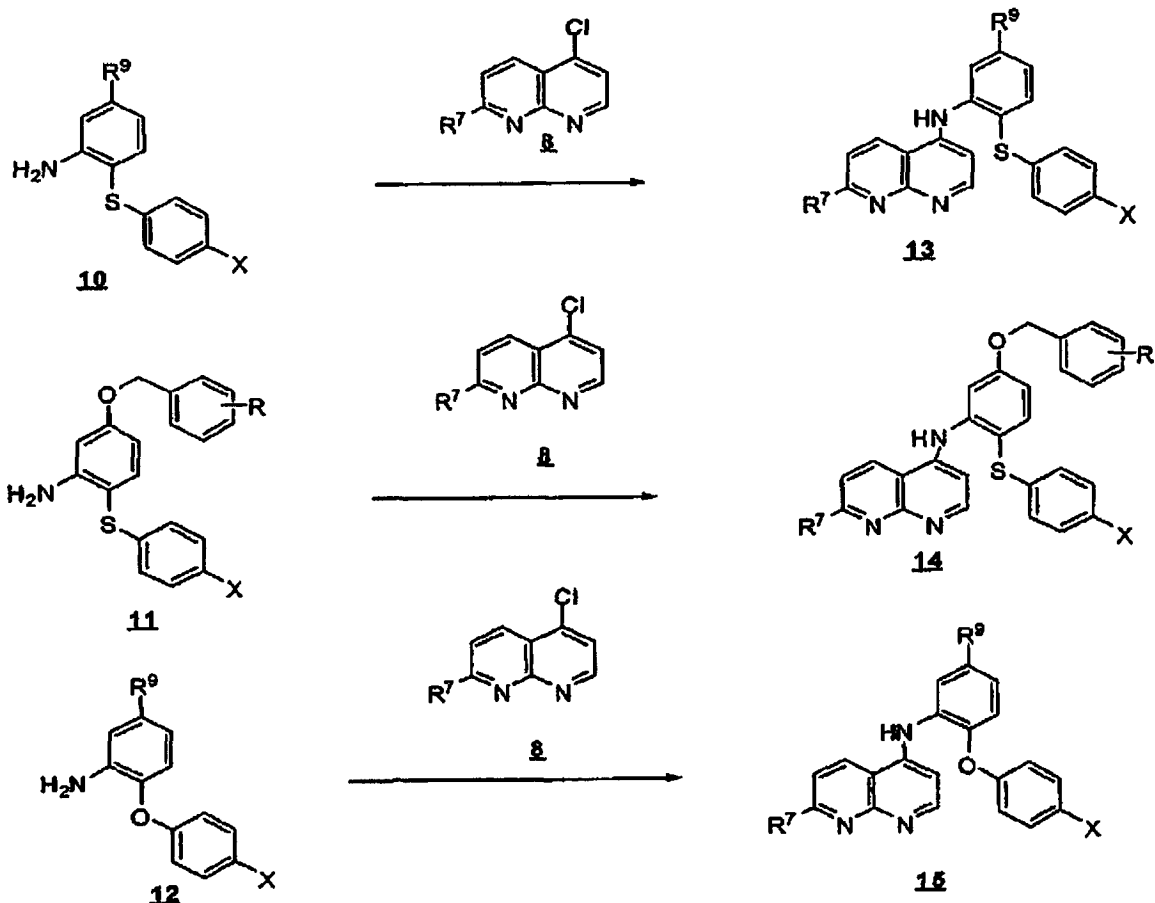
[0354] R 是烷基、烷氧基、溴、氟、氯或氰基

[0355] 制备 7-取代-4-氨基苯基-[1,8]二氮杂萘

[0356] 如反应方案 4 中所示,将适于合成所需 7-取代-4-氨基苯基-[1,8]二氮杂萘的偶联剂(化合物 10、11、12 等)溶解在乙醇中,并且与化合物 8 在乙醇中于 80℃ 反应约 7 小时。将该反应混合物真空浓缩,并且从含有几滴甲醇的四氢呋喃中重结晶。过滤,获得了所需 7-取代-4-氨基苯基-[1,8]二氮杂萘 13、14 或 15。

[0357] 反应方案 4

[0358]



[0359] R<sup>9</sup> 如上所定义；

[0360] X 如上所定义；

[0361] R 如上所定义

[0362] 制备酰胺偶联剂

[0363] 如反应方案 3 中所述,多种不同的氨基苯基偶联剂是可能的。按照反应方案 4 中描述的方法,可以将这些氨基苯基偶联剂用于制备所需的 7-取代-4-氨基苯基-[1,8]二氮杂萘。

[0364] 在反应方案 5 中,描述了在 3-苯基位上具有酰胺取代的氨基苯基化合物。

[0365] 将二氯甲烷中的取代的苯胺用 4-氯-3-硝基苯甲酰氯和 N,N-二异丙基胺处理,并且在室温搅拌约 17 小时。真空除去溶剂,把残余物溶解在乙酸乙酯中,用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,获得了 N-取代苯基-4-氯-3-硝基苯甲酰胺 16。

[0366] 可通过置换 4-氯基团来进一步修饰化合物 16,以生成 3-氨基-4-取代苯氧基苯甲酰胺 17 和 3-氨基-4-取代苯基硫基苯甲酰胺 18。

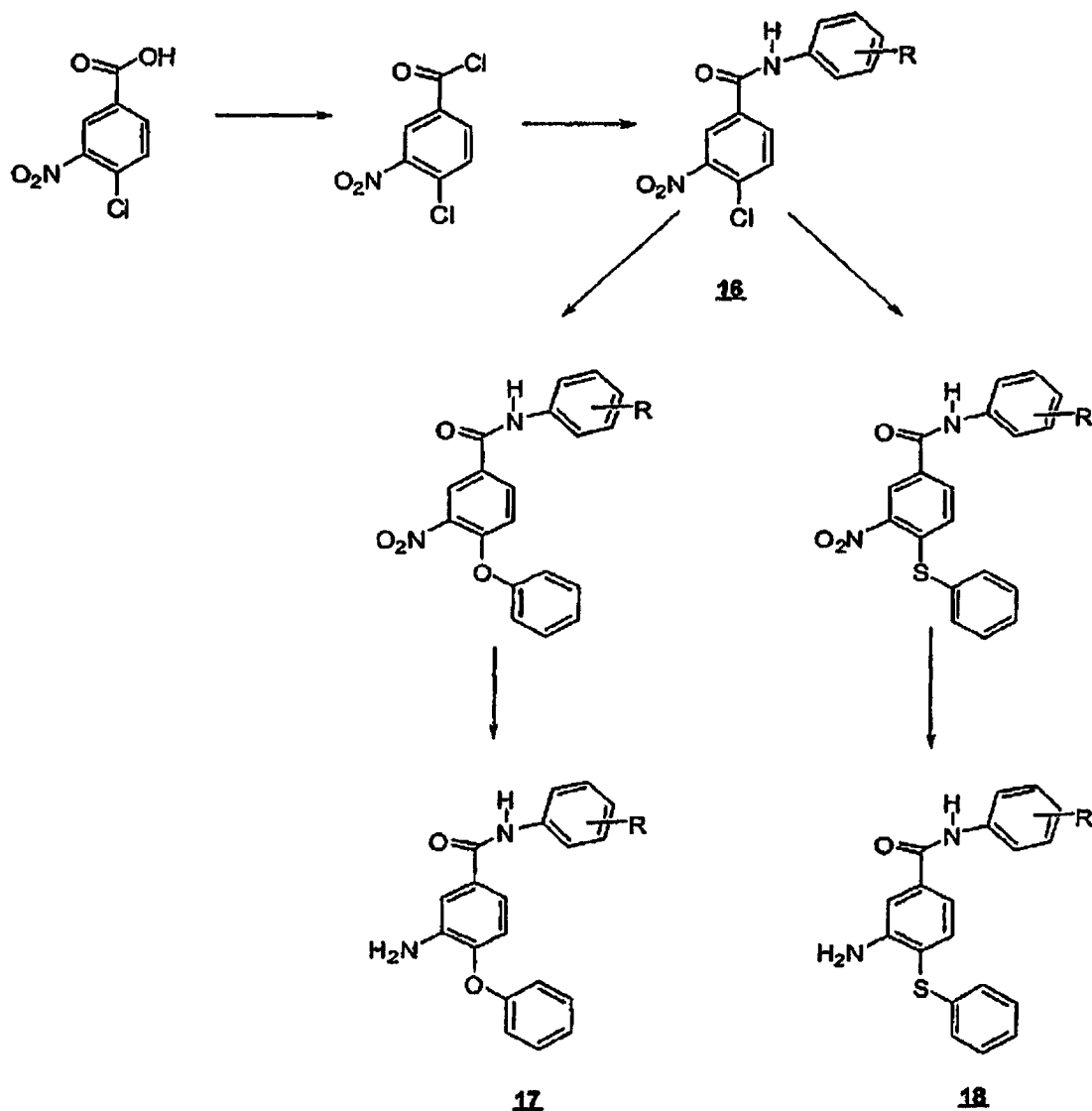
[0367] 化合物 17 一般可以这样制得:将苯甲酰胺 16 在无水 N,N-二甲基甲酰胺中与 4-(N-叔丁氧基羰基)氨基苯酚 (N-Boc-4-羟基苯胺) 和碳酸钾于室温反应,然后在约 80℃ 加热约 5 小时。将该反应冷却至室温,真空除去溶剂,把残余物置于乙酸乙酯中,用水和盐水洗涤。将有机层用硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,获得了 4-N-叔丁氧基羰基氨基取代的化合物 17。可以通过多种方法除去 Boc 保护基以生成式 17 的化合物。

[0368] 以类似方式,可以将化合物 16 与 4-氨基苯硫酚和无水乙酸钠在无水乙醇中反应,在回流状态下加热约 19 小时。冷却至室温后,真空除去乙醇,把残余物置于水中,并且用乙

酸乙酯萃取。将有机萃取液用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。用乙酸乙酯-二氯甲烷研制,获得了化合物 18。

[0369] 反应方案 5

[0370]



[0371] 酰胺苯基环、苯氧基环和苯基硫基环可以如上所述被取代。某些实例将需要使用保护基,并且随后在合适的时间除去保护基。

[0372] R 如上所定义。

[0373] 制备反向酰胺偶联剂

[0374] 反应方案 6 中显示了反向酰胺偶联剂的制备。在典型制备中,将 4-氟-3-硝基苯胺与取代的苯甲酰氯, Hunig's 碱 (N,N-二异丙基乙胺) 在四氢呋喃中于搅拌下在室温反应约 1 小时。向该溶液中加入水,并且通过过滤收集所得固体 (化合物 19),在真空烘箱中干燥。

[0375] 将化合物 19、4-羟基苯硫酚和碳酸钾在 N,N-二甲基甲酰胺中的溶液于约 80℃ 加热约 2 小时。冷却至室温后,将该混合物倒入冰水内,用乙酸乙酯萃取,将萃取液用硫酸镁干燥,过滤并且真空浓缩,获得了 4-羟基苯基硫基中间体。将该中间体、铁粉和氯化铵在四氢呋喃和水中的溶液加热回流约 3 小时。将所得混合物冷却,用甲醇稀释并且过滤。将滤

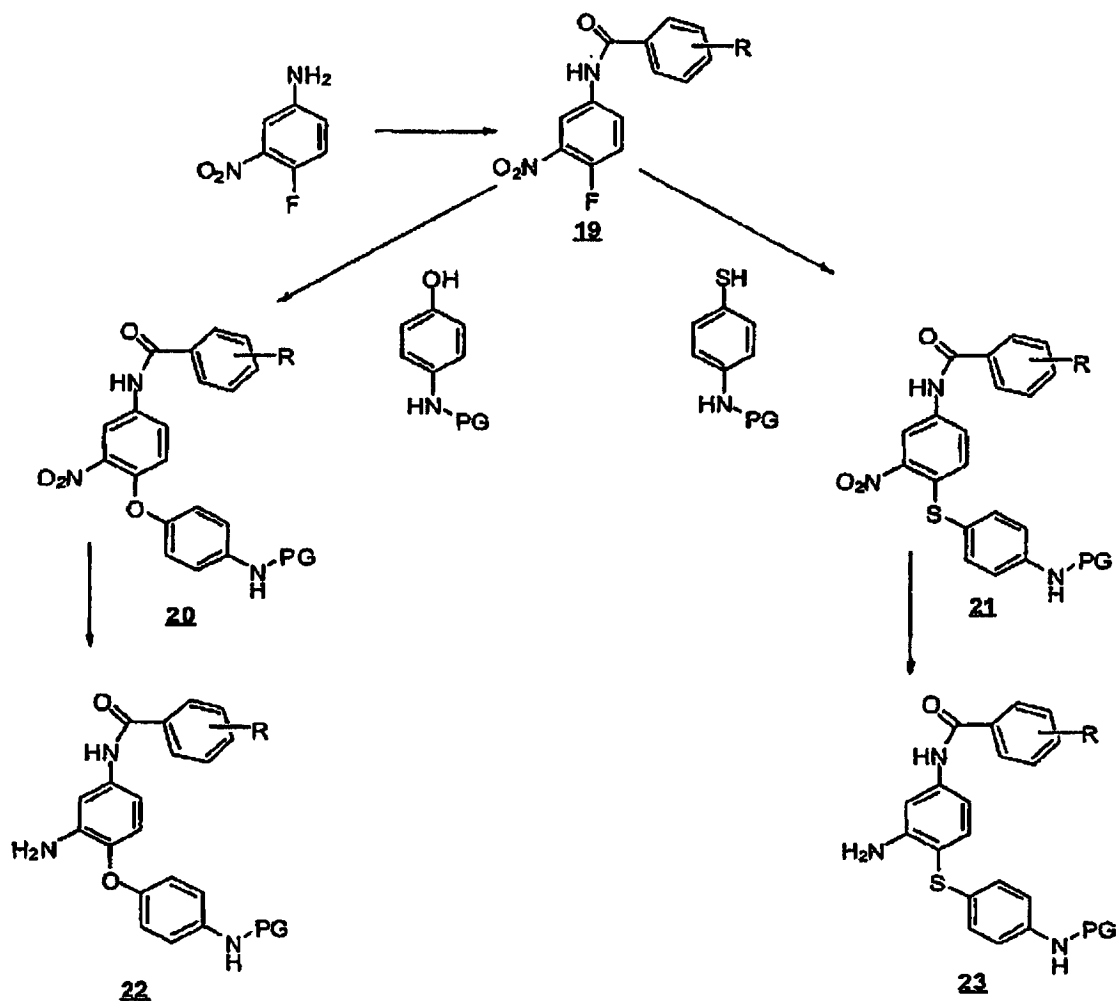
液用水稀释,并且用二氯甲烷萃取。将二氯甲烷萃取液用硫酸镁干燥,过滤并且真空浓缩,获得了化合物 23 的 4-羟基类似物。

[0376] 类似地,可将化合物 19 与 4-氨基苯硫酚和碳酸铯在 N,N-二甲基甲酰胺中于约 90℃ 反应约 4 小时。冷却至室温后,把该混合物倒入冰水内,并且用 1N 盐酸将其酸化至 pH 5。用乙酸乙酯萃取该溶液,把萃取液用硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,获得了相应的 4-氨基苯基硫基-3-硝基酰苯胺。然后将该酰苯胺的二氯甲烷溶液与氯甲酸 2,2,2-三氯乙酯和吡啶反应约 16 小时。将该溶液依次用水和盐水洗涤,然后把萃取液用硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物用己烷和乙酸乙酯研制,获得了相应的 Troc-氨基-保护的化合物 22。然后将该 Troc-保护的氨基化合物溶解在乙醇和四氢呋喃中,并且与铁粉和氯化铵在回流条件下反应约 6 小时。将所得混合物冷却,用乙醇稀释并过滤。将滤液真空浓缩,获得了 Troc-氨基保护的化合物 23。

[0377] 类似地,还可以将化合物 19 在无水 N,N-二甲基甲酰胺中的溶液与 4-叔丁氧基羰基氨基苯酚(N-Boc-4-羟基苯胺)和碳酸钾于室温反应,并且在约 80℃ 加热约 5 小时。将该反应冷却至室温,真空除去溶剂,把残余物置于乙酸乙酯中。用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,获得了 N-Boc 保护的化合物 20。然后将化合物 20 溶解在乙醇、四氢呋喃和水中,与铁粉和氯化铵反应,将该混合物在约 90℃ 加热约 2 小时。冷却至室温后,将该混合物用乙酸乙酯稀释,过滤,并且将滤液用水和盐水洗涤。将有机相用硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,获得了偶联剂化合物 22。

[0378] 反应方案 6

[0379]



[0380] PG = 保护基例如 Boc-、Troc- 等

[0381] R 如上所定义。

[0382] 对于每一单独步骤,最佳反应条件和反应时间可根据所用的具体反应物以及所用反应物中存在下的取代基而改变。除非另有说明,否则溶剂、温度和其他反应条件可以由本领域技术人员容易地选择。可以用常规方式对反应进行后处理,例如从残余物中除去溶剂,并且根据本领域通常已知的方法进一步纯化,例如但不限于结晶、蒸馏、萃取、研制和色谱法。

[0383] 应当理解,给出上述实施方案和反应方案以及下面的实施例仅是为了举例说明,而不是限制。通过本说明书,在本发明范围内的各种改变和变型对于本领域技术人员来说是显而易见的。

[0384] 实施例 1

[0385] (7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-(5-甲基-2-苯基硫基-苯基)-胺

[0386] 实施例 1a

[0387] 2-[(6-甲基-吡啶-2-基氨基)-亚甲基]-丙二酸二乙酯

[0388] 将 2-甲基-5-氨基吡啶 (12.48g, 115mmol) 和 2-乙氧基亚甲基-丙二酸二乙酯 (7.46mL, 89.2mmol) 的混合物在搅拌下于 100℃ 加热 2.5 小时。冷却至室温并用己烷稀释。过滤并在真空中干燥,获得本标题化合物 (21.05g, 85%)。

[0389] 实施例 1b

[0390] 7-甲基-4-氧代-1,4-二氢-[1,8]二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0391] 将二苯基醚加热至 250℃,并以几个小部分用约 5 分钟时间加入实施例 Ia 的产物 (2.50g, 9.0mmol),然后在 250℃加热 30 分钟。冷却至室温后,用己烷稀释。将所得固体过滤并在真空下干燥,获得本标题化合物,为棕色固体 (1.47g, 71%)。

[0392] 实施例 1c

[0393] 7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-醇

[0394] 将实施例 1b 的产物 (1.30g, 5.59mmol) 和 NaOH (233mg, 5.82mmol) 在 20mL 水中的溶液在密封的金属反应器中于 180℃加热 16 小时。冷却至室温,并用 1N HCl 调节至 pH 6。过滤所得沉淀物并在真空下干燥,获得本标题化合物,为黑色固体 (743mg, 82%)。

[0395] 实施例 1d

[0396] 5-氯-2-甲基-[1,8]二氮杂萘

[0397] 将实施例 1c 的产物 (320mg, 2.0mmol) 在 6mL POCl<sub>3</sub> 中的混合物在搅拌下于 50℃加热 6 小时。冷却至室温并通过倒入冰中中止反应。用 NH<sub>4</sub>OH 调节至 pH 10,并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,过滤并在真空下浓缩,获得本标题化合物,为棕色固体 (322mg, 90%)。

[0398] 实施例 1e

[0399] 4-甲基-2-硝基-1-苯基硫基-苯

[0400] 将苯硫酚钠 (3.96g, 30mmol) 在 60mL DMF 中的溶液与 4-氯-3-硝基甲苯 (2.65mL, 20mmol) 在搅拌下于 50℃加热 2 天。冷却至室温并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀释。用水洗涤,并将有机层用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。过滤并在真空下浓缩,获得本标题化合物 (4.29g, 87%)。

[0401] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.36 (s, 3H) 6.76 (d, J = 8.09Hz, 1H) 7.16 (d, J = 8.46Hz, 1H) 7.45 (m, 3H) 7.58 (m, 2H) 8.03 (s, 1H)。

[0402] 实施例 1f

[0403] 5-甲基-2-苯基硫基-苯基胺

[0404] 将实施例 1e 的产物 (1.17g, 7.0mmol) 在 25mL 无水 EtOH 中的溶液和 SnCl<sub>2</sub> (3.58g, 29.8mmol) 于室温搅拌 16 小时。用 1N NaOH 调节至 pH12,并用 EtOAc 萃取。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,过滤并在真空下浓缩,获得本标题化合物 (835mg, 82%)。

[0405] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.30 (2, 3H) 6.62 (d, J = 8.83Hz, 1H) 6.69 (s, 1H) 7.10 (m, 3H) 7.21 (m, 2H) 7.54 (d, J = 7.72Hz, 2H)。

[0406] 实施例 1g

[0407] (7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-(5-甲基-2-苯基硫基-苯基)-胺

[0408] 将实施例 1d 的产物 (65mg, 0.36mmol) 和实施例 1f 的产物 (77mg, 0.36mmol) 在 3mL EtOH 中的搅拌着的溶液于 80℃加热 7 小时。在真空下浓缩。从含有几滴 MeOH 的 THF 中再结晶。过滤,获得本标题化合物,为白色固体的盐酸盐 (62mg, 43%)。

[0409] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.62 (brs, 1H) 2.43 (s, 3H) 2.52 (s, 3H) 6.02 (d, J = 7.0Hz, 1H) 7.05-7.35 (m, 8H) 7.70 (brs, 1H) 8.00 (d, J = 7.0Hz, 1H) 8.85 (d, J = 8.5Hz, 1H) 10.80 (brs, 1H); MS (ESI+) m/z 358 (M-Cl)<sup>+</sup>; (ESI-) m/z 356 (M-HCl)<sup>-</sup>。

[0410] 实施例 2

[0411] (5-甲基-2-苯基硫基-苯基)-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[0412] 实施例 2a

[0413] 2-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-6-甲基-吡啶

[0414] 将 2-甲基-5-氨基吡啶 (5.0g, 46mmol) 和 己烷-2,5-二酮 (5.4mL, 46mmol) 在 60mL 苯中的溶液用 HOAc (0.5mL, 7.9mmol) 处理。将溶液在回流下加热共沸除去水 20 小时。冷却至室温并用乙醚稀释。用稀 HCl 和水洗涤。将有机层用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物 (4.7g, 55%)。

[0415] 实施例 2b

[0416] 2-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-6-丙基-吡啶

[0417] 把实施例 2a 的产物 (7.53g, 40.0mmol) 在 30mL 无水 THF 中的溶液在搅拌下于  $-30^\circ\text{C}$  滴加到 LDA (42.4mmol) 在 30mL 无水 THF 中的溶液内。于  $-30^\circ\text{C}$  搅拌 30 分钟。在搅拌下用 30 分钟滴加在 20mL 无水 THF 中的 EtI (3.42mL, 42.0mmol) 内, 然后加热至室温。2 小时后, 通过倒入饱和 NaCl 溶液中来中止反应, 并用乙醚萃取。用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物。该产物通过硅胶柱色谱法纯化, 用 EtOAc/己烷洗脱, 获得本标题化合物 (5.21g, 60%)。

[0418] 实施例 2c

[0419] 6-丙基-吡啶-2-基胺

[0420] 将实施例 2b 的产物 (348mg, 1.52mmol) 和  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  (530mg, 7.62mmol) 在 4mL EtOH/1.5mL 水中的溶液于  $100^\circ\text{C}$  加热 16h, 冷却至室温, 并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物, 为琥珀色油状物 (223mg, 100%)。

[0421] 实施例 2d

[0422] 2-[(6-丙基-吡啶-2-基氨基)-亚甲基]-丙二酸二乙酯

[0423] 按照实施例 1a 中的方法, 将实施例 2c 的产物 (223mg, 1.52mmol) 与 2-乙氧基亚甲基-丙二酸二乙酯 (0.350mL, 1.75mmol) 反应, 用 EtOAc/己烷洗脱进行硅胶柱色谱法纯化之后, 获得本标题化合物 (386mg, 80%)。

[0424] 实施例 2e

[0425] 4-氧代-7-丙基-1,4-二氢-[1,8]二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0426] 按照实施例 1b 的方法, 将实施例 2d 的产物 (6.87g, 22.4mmol) 在二苯基醚中加热, 获得本标题化合物, 为棕色固体 (4.73g, 81%)。

[0427] 实施例 2f

[0428] 7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-醇

[0429] 按照实施例 1c 的方法, 将实施例 2e 的产物 (4.73g, 18.1mmol) 与 NaOH (756mg, 18.9mmol) 反应, 获得本标题化合物, 为固体 (3.42g, 100%)。

[0430] 实施例 2g

[0431] 5-氯-2-丙基-[1,8]二氮杂萘

[0432] 按照实施例 1d 的方法, 将实施例 2f 的产物 (145mg, 0.76mmol) 与  $\text{POCl}_3$  (4mL) 反应, 获得本标题化合物, 为固体 (135mg, 86%)。

[0433] 实施例 2h

[0434] (5-甲基-2-苯基硫基-苯基)-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[0435] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 2g 的产物 (65mg, 0.31mmol) 与实施例 1f 的产物 (68mg, 0.31mmol) 反应 24 小时, 获得本标题化合物, 为固体的盐酸盐, 将其用乙醚研制, 获

得 (110mg, 84%)。

[0436]  $^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm : 0.97 (t,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 3H) 2.38 (qnt,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 2H) 2.99 (dd,  $J = 7.35\text{Hz}$ ,  $J = 7.72\text{Hz}$ , 2H) 6.31 (d,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 1H) 7.23 (s, 5H) 7.35 (m, 4H) 7.79 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H) 8.38 (d,  $J = 6.98\text{Hz}$ , 1H) 9.01 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H) 11.10 (s, 1H) 14.35 (br s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  386 (M-Cl) $^+$ ; (ESI-)  $m/z$  384 (M-HCl) $^-$ 。

[0437] 实施例 3

[0438] (7-乙基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-(5-甲基-2-苯基硫基-苯基)-胺

[0439] 实施例 3a

[0440] 2-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-6-乙基-吡啶

[0441] 在氮气下向冷却至  $-40^\circ\text{C}$  的实施例 2a 的产物 (6.82g, 36.6mmol) 在 75mL 无水 THF 中的溶液滴加  $n\text{-BuLi}$  (2.5M 在己烷中的溶液) (16mL, 40mmol)。所得溶液在低温下搅拌 30 分钟, 然后用  $\text{CH}_3\text{I}$  (2.4mL, 38.6mmol) 处理。在加入完成后, 将混合物加热至  $-30^\circ\text{C}$ , 20 分钟后加热至室温。随后通过倒入盐水溶液中将反应中止, 并将产物通过用 EtOAc 萃取进行分离。用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化纯化, 用 EtOAc/己烷洗脱, 获得本标题化合物 (4.42g, 60%)。

[0442] 实施例 3b

[0443] 6-乙基-吡啶-2-基胺

[0444] 把实施例 1a 的产物 (4.93g, 0.025mol) 溶解在 EtOH (80mL) 和水 (30mL) 的混合物中。向该混合物中加入羟基胺盐酸盐 (8.6g, 0.123mol), 并将所得混合物加热至  $100^\circ\text{C}$  8 小时。把反应混合物倒入稀氢氧化钠溶液中, 通过用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取将粗产物分离, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物。将该材料以分离的状态使用。

[0445] 实施例 3c

[0446] 2-[(6-乙基-吡啶-2-基氨基)-亚甲基]-丙二酸二乙酯

[0447] 将实施例 3b 的粗产物与 2-乙氧基亚甲基-丙二酸二乙酯 (6.6mL, 0.032mol) 混合, 并将该混合物在氮气下在油浴中于  $100^\circ\text{C}$  加热 2 小时。通过硅胶柱快速色谱法纯化, 用 EtOAc/己烷洗脱, 获得本标题化合物 (7.16g, 98%)。

[0448] 实施例 3d

[0449] 7-乙基-4-氧代-1,4-二氢-[1,8]二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0450] 按照实施例 1b 的方法, 将实施例 3c 的产物 (7.16g, 0.024mol) 在二苯基醚中加热, 获得本标题化合物 (4.73g, 79%), 为棕色固体。

[0451] 实施例 3e

[0452] 7-乙基-[1,8]二氮杂萘-4-醇

[0453] 按照实施例 1c 的方法, 将实施例 3d 的产物 (4.70g, 19.1mmol) 与 NaOH (0.808g, 20.2mmol) 反应, 获得本标题化合物, 为浅绿色固体 (2.43g, 73%)。

[0454] 实施例 3f

[0455] 5-氯-2-乙基-[1,8]二氮杂萘

[0456] 按照实施例 1d 的方法, 将实施例 3e 的产物 (200mg, 1.14mmol) 用  $\text{POCl}_3$  处理, 获得本标题化合物, 为褐色固体 (183mg, 83%)。

[0457] 实施例 3g

[0458] (7-乙基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-(5-甲基-2-苯基硫基-苯基)-胺

[0459] 按照实施例的方法,将实施例 3f 的产物 (88mg, 0.46mmol) 与实施例 1f 的产物 (100mg, 0.46mmol) 反应 24 小时,获得本标题化合物,为盐酸盐,将其用乙醚研制,获得 (134mg, 70%)。

[0460]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.34 (t,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 3H) 3.02 (q,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 2H) 6.69 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 6.97 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H) 7.10 (dd,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 1H) 7.15 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H) 7.30 (dd,  $J = 8.09\text{Hz}$ ,  $J = 7.72\text{Hz}$ , 2H) 7.56 (dd,  $J = 2.94\text{Hz}$ ,  $J = 9.19\text{Hz}$ , 1H) 7.71 (d,  $J = 2.57\text{Hz}$ , 1H) 7.88 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 8.52 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 9.02 (d,  $J = 8.45\text{Hz}$ , 1H) 11.16 (br s, 1H) 14.56 (br s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  376 (M-Cl) $^+$ ; (ESI-)  $m/z$  374 (M-HCl) $^-$ 。

[0461] 实施例 4

[0462] 4-[2-(7-乙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-甲基-苯基硫基]-苯酚

[0463] 实施例 4a

[0464] 三氟-甲磺酸 4-甲基-2-硝基-苯基酯

[0465] 将 4-甲基-2-硝基苯酚 (6.0g, 39.1mmol) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (16.38mL, 117.5mmol) 在 100mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的溶液在氮气下于 0℃ 用三氟甲磺酸酐 (7.25mL, 43.1mmol) 处理 30 分钟。通过加入 MeOH 中止反应。依次用 10% 柠檬酸、0.5M KOH 和水洗涤。用  $\text{MgSO}_4$  干燥,过滤并在真空下浓缩,获得本标题化合物,将其通过硅胶柱色谱法纯化,用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗脱,获得琥珀色油状物 (11.22g, 100%)。

[0466] 实施例 4b

[0467] 4-(4-甲基-2-硝基-苯基硫基)-苯酚

[0468] 将实施例 4a 的产物 (11.22g, 39.3 mmol) 和 4-巯基苯酚 (4.96g, 39.3mmol) 在 100mL EtOH 中用  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  处理,并在回流下加热过夜。冷却至室温,并用水中止反应。用 EtOAc 萃取。用  $\text{MgSO}_4$  干燥,过滤并在真空下浓缩,获得本标题化合物,将其通过硅胶柱色谱法纯化,用 25% EtOAc/己烷洗脱,获得红色油状物 (8.65g, 85%)。

[0469] 实施例 4c

[0470] 4-(2-氨基-4-甲基-苯基硫基)-苯酚

[0471] 按照实施例 1f 的方法,将实施例 4b 的产物 (8.65g, 31.3mmol) 用  $\text{SnCl}_2$  还原,获得本标题化合物,为白色固体 (8.51g, 100%)。

[0472] 实施例 4d

[0473] 4-[2-(7-乙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-甲基-苯基硫基]-苯酚

[0474] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 4c 的产物 (131mg, 0.530mmol) 与实施例 3f 的产物 (97mg, 0.503mmol) 反应 21 小时,获得本标题化合物,为盐酸盐,将其用 5 : 1 乙醚/THF 研制,获得 (210mg, 98%)。

[0475]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.37 (t,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 3H) 2.33 (s, 3H) 3.05 (q,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 2H) 6.29 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 6.74 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 2H) 7.00 (m, 1H) 7.17-7.29 (m, 4H) 7.84 (d,  $J = 8.83\text{Hz}$ , 1H) 8.43 (d,  $J = 6.98\text{Hz}$ , 1H) 9.09 (d,  $J = .83\text{Hz}$ , 1H) 9.90 (s, 1H) 11.12 (br s, 1H) 14.38 (br s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  388 (M-Cl) $^+$ ; (ESI-)  $m/z$  386 (M-HCl) $^-$ 。

[0476] 实施例 5

[0477] 4-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[0478] 通过实施例 1g 的方法,将实施例 1d 的产物 (277mg, 0.156mmol) 与实施例 4c 的产物 (361mg, 0.156mmol) 反应 5 小时,在将粗产物通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得本标题化合物,为三氟乙酸盐 (231mg, 30%)。

[0479]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :2.33 (s, 3H) 2.77 (s, 3H) 6.29 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 6.73 (d,  $J$  = 8.82Hz, 2H) 7.01 (d,  $J$  = 7.72Hz, 1H) 7.19 (d,  $J$  = 8.46Hz, 2H) 7.24 (s, 1H) 7.27 (s, 1H) 7.81 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 8.44 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 9.01 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 9.91 (s, 1H) 11.03 (s, 1H) 14.38 (br r. s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  374 (M+H)+.

[0480] 实施例 6

[0481] 4-[4-甲基-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[0482] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 2g 的产物 (275mg, 0.133mmol) 与实施例 4c 的产物 (231mg, 0.133mmol) 反应 5 小时,将粗产物通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得本标题化合物,为三氟乙酸盐 (288mg, 42%)。

[0483]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :0.98 (t,  $J$  = 7.35Hz, 2H) 1.85 (m, 2H) 2.33 (s, 3H) 3.00 (t,  $J$  = 7.35Hz, 2H) 6.29 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 6.73 (d,  $J$  = 8.46Hz, 2H) 7.00 (m, 2H) 7.19 (d,  $J$  = 8.46Hz, 2H) 7.27 (s, 1H) 7.83 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 8.43 (d,  $J$  = 7.35Hz, 1H) 9.04 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 9.90 (s, 1H) 11.04 (s, 1H) 14.40 (br s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  402 (M+H)+.

[0484] 实施例 7

[0485] (5-甲基-2-苯基硫基-苯基)-(7-三氟甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[0486] 实施例 7a

[0487] 2,6-二溴-烟酸

[0488] 将 2,6-二氯-烟酸的样品 (2.50g, 13.0mmol) 与 25mL 30% HBr/HOAc 在密封的金属反应器中在 177psi 压力下于 110°C 反应 2 小时。冷却至室温并用 EtOAc 萃取,用水洗涤。用  $\text{MgSO}_4$  干燥过滤并在真空下浓缩,获得本标题化合物,获得本标题化合物,为固体 (3, 22g, 88%)。

[0489] 实施例 7b

[0490] 7-溴-1-叔丁基-4-氧代-1,4-二氢-[1,8]二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0491] 将实施例 7a 的产物进行专利 US 6,818,654 中的反应顺序,获得本标题化合物。

[0492] 实施例 7c

[0493] 1-叔丁基-4-氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-[1,8]二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0494] 在氮气下于 75°C 将实施例 7b 的产物 (101mg, 0.28mmol) 与二氟-氟磺酰基-乙酸甲酯 (0.132mL, 1.43mmol) 在 2mL DMF 中与 CuI (71mg, 0.37mmol) 反应 15 小时,获得本标题化合物,为固体 (57mg, 59%)。

[0495] 实施例 7d

[0496] 5-氯-2-三氟甲基-[1,8]二氮杂萘

[0497] 按照实施例 16b 的方法将实施例 7c 的产物用三氟乙酸脱保护,然后依次用实施例 1b-1d 的方法处理,获得本标题化合物,为固体 (142mg, 87%)。产率是顺序的最后一步的。

[0498] 实施例 7e

[0499] (5-甲基-2-苯基硫基-苯基)-(7-三氟甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[0500] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 7d 的产物 (65mg, 0.28mmol) 与实施例 1f 的产物 (61.5mg, 0.28mmol) 反应 28 小时,获得本标题化合物,为盐酸盐,用乙醚研制后,获得 (131mg, 99%)。

[0501]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :6.43 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 7.23 (m, 4H) 7.35 (m, 4H) 8.39 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 8.55 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 9.48 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 11.55 (brs, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  412 (M-Cl) $^+$ ; (ESI-)  $m/z$  410 (M-HCl) $^-$ .

[0502] 实施例 8

[0503] (7-异丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-(5-甲基-2-苯基硫基-苯基)-胺

[0504] 实施例 8a

[0505] 2-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-6-异丙基-吡啶

[0506] 按照实施例 12c 的方法,将实施例 12b 的产物 (1.5g, 7.26mmol) 与溴化异丙基镁 (4.35mL, 8.7mmol) 反应,1 小时后,再加入 Grignard 试剂和铁催化剂,获得本标题化合物。该产物通过硅胶柱色谱法纯化,2% EtOAc/ 己烷洗脱,获得 (880mg, 56%)。

[0507] 实施例 8b

[0508] 5-氯-2-异丙基-[1,8]二氮杂萘

[0509] 将实施例 8a 的产物依次用 2c-2g 的方法处理,获得本标题化合物。

[0510] 实施例 8c

[0511] (7-异丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-(5-甲基-2-苯基硫基-苯基)-胺

[0512] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 8b 的产物 (0.098g, 0.475mmol) 与实施例 1f 的产物 (0.102g, 0.475mmol) 反应 18 小时,获得本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱。通过于室温用在二噁烷中的 4N HCl 处理转化为盐酸盐,获得盐酸盐形式 (0.076g, 38%)。

[0513]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.37 (d,  $J$  = 6.99Hz, 6H) 2.38 (s, 3H) 3.30 (m, 1H) 6.32 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 7.24 (s, 5H) 7.34 (m, 3H) 7.86 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 8.39 (d,  $J$  = 7.35Hz, 1H) 9.08 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 11.16 (s, 1H) 14.36 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  386.0 (M+H) $^+$ .

[0514] 实施例 9

[0515] (5-甲氧基-2-苯基硫基-苯基)-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[0516] 实施例 9a

[0517] 4-甲氧基-2-硝基-1-苯基硫基-苯

[0518] 按照实施例 1e 的方法,将 1-氯-4-甲氧基-2-硝基-苯 (3.75g, 20.0mmol) 与苯硫酚钠 (3.96g, 30.0mmol) 于 70℃ 反应 48 小时,获得本标题化合物,在通过硅胶柱色谱法纯化纯化用 25% EtOAc/ 己烷 (2.70g, 54%) 之后,获得本标题化合物,为黄色油状物。

[0519] 实施例 9b

[0520] 5-甲氧基-2-苯基硫基-苯基胺

[0521] 按照实施例 1f 的方法,将实施例 9a 的产物 (2.70g, 10.2mmol) 与  $\text{SnCl}_2$  (9.40g, 50.0mmol) 反应 22 小时,获得本标题化合物,为白色固体 (2.28g, 96%)。

[0522] 实施例 9c

[0523] (5-甲氧基-2-苯基硫基-苯基)-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[0524] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 9b 的产物 (69mg, 0.30mmol) 与实施例 1d 的产物

(53mg, 0.30mmol) 反应, 用固体研制后, 获得本标题化合物, 为盐酸盐 (119mg, 96%)。

[0525]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.75 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 6.34 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 7.07 (m, 7H) 7.57 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H) 7.76 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H) 8.85 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 8.99 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H) 11.16 (br s, 1H) 14.43 (brs, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  374 (M-Cl) $^+$ ; (ESI-)  $m/z$  372 (M-HCl) $^-$ 。

[0526] 实施例 10

[0527] 7-甲基-4-(5-甲基-2-苯基硫基-苯基氨基)-[1,8]二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0528] 实施例 10a

[0529] 4-氯-7-甲基-[1,8]二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0530] 按照实施例 1d 的方法, 将实施例 1b 的产物 (1.0g, 4.30mmol) 与 12mL  $\text{POCl}_3$  反应 4 小时, 获得本标题化合物, 为褐色-粉红色固体 (619mg, 57%)。

[0531] 实施例 10b

[0532] 7-甲基-4-(5-甲基-2-苯基硫基-苯基氨基)-[1,8]二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0533] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 10a 的产物 (438mg, 2.03mmol) 与实施例 1f 的产物 (510mg, 2.03mmol) 反应 10 分钟, 获得本标题化合物, 将其通过硅胶柱色谱法纯化纯化, 用 4%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗脱, 为固体 (114mg, 57%)。

[0534]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1.33 (t,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 3H) 2.16 (s, 3H) 2.62 (s, 3H) 4.29 (q,  $J = 7.11\text{Hz}$ , 2H) 6.86 (s, 1H) 7.04 (d,  $J = 8.09\text{Hz}$ , 1H) 7.15-7.34 (m, 6H) 7.39 (d,  $J = 7.72\text{Hz}$ , 1H) 7.69 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 9.17 (s, 1H) 10.13 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  430 (M+H) $^+$ , (ESI-)  $m/z$  428 (M-H) $^-$ 。

[0535] 实施例 11

[0536] 7-甲基-4-(5-甲基-2-苯基硫基-苯基氨基)-[1,8]二氮杂萘-3-甲酸甲氧基-甲基-酰胺

[0537] 实施例 11a

[0538] 7-甲基-4-(5-甲基-2-苯基硫基-苯基氨基)-[1,8]二氮杂萘-3-甲酸

[0539] 将实施例 10 的产物 (250mg, 0.58mmol) 与 2mL 1N NaOH 在 4mL 二噁烷中于  $65^\circ\text{C}$  反应 30 分钟。冷却至室温并用水稀释, 用 1N HCl 调节至 pH3, 并通过真空过滤将所得固体分离, 获得本标题化合物 (215mg, 92%)。

[0540] 实施例 11b

[0541] 7-甲基-4-(5-甲基-2-苯基硫基-苯基氨基)-[1,8]二氮杂萘-3-甲酸甲氧基-甲基-酰胺

[0542] 将实施例 11a 的产物 (50, 5mg, 0.125mmol) 与 1,1'-羰基二咪唑 (40.8mg, 0.215mmol) 在 2mL DMF 中在氮气下反应 30 分钟。加入 N, O-二甲基羟基胺盐酸盐 (25mg, 0.215mmol), 并于室温搅拌 24 小时。将溶剂在真空下浓缩, 获得本标题化合物。将粗产物通过 HPLC 纯化用 AA 洗脱后, 分离为游离碱 (12mg, 21%)。

[0543]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.23 (s, 3H) 2.67 (s, 3H) 2.89 (s, 3H) 3.39 (s, 3H) 6.86 (s, 1H) 6.91-7.04 (m, 1H) 7.15-7.35 (m, 7H) 7.44 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H) 8.34 (d,  $J = 8.09\text{Hz}$ , 1H) 8.67 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  445 (M+H) $^+$ , 467 (M+Na) $^+$ , MS (ESI-)  $m/z$  443 (M-H) $^-$ 。

[0544] 实施例 12

[0545] 4-[2-(7-异丁基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-甲基-苯基硫基]-苯酚

[0546] 实施例 12a

[0547] 6-氯-吡啶-2-基胺

[0548] 将 2,6-二氯吡啶 (500g, 3.37mol) 在密封的金属反应器中于 180℃ 用  $\text{NH}_4\text{OH}$  处理 40 小时。冷却至室温后, 将产物通过吸滤分离, 获得本标题化合物, 为固体 (400g, 92%)。

[0549] 实施例 12b

[0550] 2-氯-6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶

[0551] 按照实施例 2a 的方法, 将实施例 12a 的产物 (20g, 156mmol) 用己烷-2,5-二酮 (18.3mL, 156mmol) 处理 2 小时, 获得本标题化合物 (17.7g, 55%)。

[0552] 实施例 12c

[0553] 2-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-6-异丁基-吡啶

[0554] 于室温在氮气下将实施例 12b 的产物 (1.0g, 4.84mmol) 用在 30mL THF 和 3mL NMP 中的 2.0M 氯化镁 (2.90mL, 5.81mmol) 处理。加入  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (85mg, 0.242mmol) 并于室温搅拌 18 小时。在反应过程中, 再加入 Grignard 试剂和催化剂。通过倒入 5% 乙酸中将反应中止, 并用乙醚萃取。用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物, 将其通过硅胶柱色谱法纯化, 10% EtOAc/己烷洗脱, 获得 (620mg, 56%)。

[0555] 实施例 12d

[0556] 5-氯-2-异丁基-[1,8]二氮杂萘

[0557] 将实施例 12c 的产物依次用 2c-2g 的方法处理, 获得本标题化合物。

[0558] 实施例 12e

[0559] 4-[2-(7-异丁基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-甲基-苯基硫基]-苯酚

[0560] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 12d 的产物 (100mg, 45.3mmol) 与实施例 4c 的产物 (105mg, 45.3mmol) 反应 18 小时, 在将粗产物通过 HPLC 纯化用 TFA 作为洗脱后, 获得本标题化合物, 为三氟乙酸盐 (90mg, 47%)。

[0561]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.97 (d,  $J = 6.62\text{Hz}$ , 6H), 2.13-2.30 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.89 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 2H), 6.29 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H), 6.73 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 2H), 7.00 (d,  $J = 8.09\text{Hz}$ , 1H), 7.13-7.34 (m, 4H), 7.81 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H), 8.43 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H), 9.03 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H), 10.99 (br. s., 1H), 14.36 (br. s., 1H); MS (ESI+)  $m/z$  416 (M+H) $^+$ ; (ESI+)  $m/z$ . 414 (M-H) $^-$ .

[0562] 实施例 13

[0563] 4-[2-(7-乙氧基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-甲基-苯基硫基]-苯酚

[0564] 实施例 13a

[0565] 1-叔丁基-7-氯-4-氧代-1,4-二氢-[1,8]二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0566] 本标题化合物是用专利 US 6,818,654 中描述的 2,6-二氯-烟酸制备的。

[0567] 实施例 13b

[0568] 7-氯-4-氧代-1,4-二氢-[1,8]二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0569] 将实施例 13a 的产物 (0.282gm, 0.91mmol) 于室温与含有两滴硫酸的 2mL TFA 混合。所得混合物于 70℃ 加热 16.5 小时。真空下除去挥发物, 并把残余物悬浮在水中。将产物通过真空过滤收集, 用水洗涤, 并在真空下干燥, 获得本标题化合物, 为奶油色固体

(0.214gm, 93%)。

[0570] 实施例 13c

[0571] [1,8] 二氮杂萘 -2,5- 二醇

[0572] 将实施例 13b 的产物 (0.208gm, 0.82mmol) 如同实施例 1c 中描述的那样进行反应, 获得本标题化合物, 为黑褐色固体 (0.196gm, 97%)。

[0573] 实施例 13d

[0574] 2,5- 二氯 -[1,8] 二氮杂萘

[0575] 将实施例 13c 的产物 (0.111gm, 0.68mmol) 如同实施例 1d 中描述的那样进行反应, 获得本标题化合物, 为淡黄色固体 (0.124gm, 91%)。

[0576] 实施例 13e

[0577] 4-[2-(7- 氯 -[1,8] 二氮杂萘 -4- 基氨基)-4- 甲基 - 苯基硫基]- 苯酚

[0578] 将实施例 13d 的产物 (0.67g, 3.36mmol) 和实施例 4c 的产物 (0.78g, 3.36mmol) 在 10mL 乙醇中在回流下加热 5.5 小时。把反应混合物冷却至室温, 并在真空下浓缩除去溶剂, 获得黄色固体, 将其在不进一步纯化的情况下使用 (1.43g, 100%)。

[0579] 实施例 13f

[0580] 4-[2-(7- 乙氧基 -[1,8] 二氮杂萘 -4- 基氨基)-4- 甲基 - 苯基硫基]- 苯酚

[0581] 将实施例 13e 的产物 (0.025g, .063mmol) 用在 EtOH 中的 2mL 21% 重量 NaOEt 处理。所得混合物在回流下加热 4 小时。将溶剂在真空下浓缩, 获得褐色油状残余物。该粗油状物通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱。将本标题化合物分离为三氟乙酸盐形式, 获得浅褐色粉末 (20mg, 78%)。

[0582]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.44 (t,  $J$  = 6.99Hz, 3H) 2.32 (s, 3H) 4.56 (q,  $J$  = 6.99Hz, 2H) 6.24 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 6.68-6.81 (m, 2H) 6.98 (d,  $J$  = 8.09Hz, 1H) 7.05-7.34 (m, 3H) 7.34 (d,  $J$  = 9.19Hz, 1H) 8.30 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 8.92 (d,  $J$  = 9.19Hz, 1H) 10.81 (s, 1H) 14.17 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  404 (M+H) $^+$ ; (ESI-)  $m/z$  402 (M+H) $^-$ 。

[0583] 实施例 14

[0584] 4-[2-(2,7- 二甲基 -[1,8] 二氮杂萘 -4- 基氨基)-4- 甲基 - 苯基硫基]- 苯酚

[0585] 实施例 14a

[0586] 2,7- 二甲基 -1H-[1,8] 二氮杂萘 -4- 酮

[0587] 将含有 2- 甲基 -5- 氨基吡啶 (5.0g, 46.2mmol) 和乙酰乙酸乙酯 (6.54mL, 552.3mmol) 和 5mL 多磷酸的烧瓶于 120°C 加热 2 小时。冷却至室温并倒入水中, 用 1N NaOH 中和。用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得黄色油状物, 将其在二苯基醚中于 250°C 加热 1 小时。冷却至室温, 用己烷稀释, 并将产物通过吸滤分离, 获得本标题化合物, 将其在不纯化的情况下使用。

[0588] 实施例 14b

[0589] 4- 氯 -2,7- 二甲基 -[1,8] 二氮杂萘

[0590] 按照实施例 1d 的方法, 将实施例 14a 的产物 (500mg, 2.87mmol) 与 10mL  $\text{POCl}_3$  反应 2 小时, 获得本标题化合物, 将其在不纯化的情况下使用。

[0591] 实施例 14c

[0592] 4-[2-(2,7- 二甲基 -[1,8] 二氮杂萘 -4- 基氨基)-4- 甲基 - 苯基硫基]- 苯酚

[0593] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 14b 的产物 (60mg, 0.31mmol) 与实施例 4c 的产物 (72mg, 0.31mmol) 反应 12 小时,获得本标题化合物,为粗制固体,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得作为产物为三氟乙酸盐 (45mg, 37%)。

[0594]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.23 (s, 3H) 2.75 (s, 3H) 3.43 (s, 3H) 6.10 (s, 1H) 6.68 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H) 6.99–7.20 (m, 3H) 7.20–7.38 (m, 2H) 7.75 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 8.96 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 9.86 (s, 1H) 10.78 (s, 1H) 14.21 (s, 1H); MS (APCI)  $m/z$  386 (M-H)–.

[0595] 实施例 15

[0596] 4-[2-(7-甲氧基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-甲基-苯基硫基]-苯酚

[0597] 实施例 15a

[0598] 4-[2-(7-氯-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-甲基-苯基硫基]-3-苯酚

[0599] 将实施例 13e 的产物 (670mg, 3.36mmol) 与实施例 4c 的产物 (780mg, 3.36mmol) 反应 5.5 小时,按照实施例 1g 的方法,获得本标题化合物,为盐酸盐 (1.43g, 100%)。

[0600] 实施例 15b

[0601] 4-[2-(7-甲氧基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-甲基-苯基硫基]-苯酚

[0602] 将实施例 15a 的产物 (0.100g, 0.254mmol) 用 5mL 甲醇和粉末状 NaOMe (95%, 0.27g, 5mmol) 处理。所得混合物在回流下加热 18 小时。将溶剂在真空下浓缩,获得橙色油状残余物。该粗制油状物通过 HPLC 纯化 (梯度 0–95%  $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\%$  TFA), 获得本标题化合物,为三氟乙酸盐,将其进行分离,为黄色粉末 (75mg, 76%)。

[0603]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.32 (s, 3H) 4.10 (s, 3H) 6.25 (d,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 1H) 6.65–6.81 (m, 3H) 6.99 (d,  $J = 8.09\text{Hz}$ , 1H) 7.13–7.29 (m, 3H) 7.38 (d,  $J = 9.19\text{Hz}$ , 1H) 8.30 (d,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 1H) 8.94 (d,  $J = 9.19\text{Hz}$ , 1H) 9.89 (s, 1H) 10.81 (s, 1H) 14.21 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  390 (M+H)+; (ESI–)  $m/z$  388 (M+H)–.

[0604] 实施例 16

[0605] 4-[4-甲基-2-([1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[0606] 实施例 16a

[0607] 1-叔丁基-4-氧代-1,4-二氢-[1,8]二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0608] 将 2-氯-烟酸样本进行专利 US 6,818,654 中描述的反应顺序,获得本标题化合物。

[0609] 实施例 16b

[0610] 4-羟基-[1,8]二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0611] 将实施例 16a 的产物 (6.36g, 23.1mmol) 与 50mL 三氟乙酸和 1mL  $\text{H}_2\text{SO}_4$  于室温反应 1 小时。将溶剂在真空下浓缩,获得本标题化合物,为固体 (5.05g, 99%)。

[0612] 实施例 16c

[0613] 4-氯-[1,8]二氮杂萘

[0614] 将实施例 16b 的产物按照实施例 1c 和实施例 1d 的方法进行反应,获得本标题化合物,为固体 (106mg, 96%)。

[0615] 实施例 16d

[0616] 4-[4-甲基-2-([1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[0617] 按照实施例 1g 的方法,将 0.9M 实施例 16c 的产物在甲醇 (0.080mL,0.07mmol) 的溶液与 0.7M 实施例 4c 的产物在乙醇 (0.100mL,0.07mmol) 的溶液反应 18 小时,获得粗产物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得本标题化合物,为三氟乙酸盐 (0.017g,51%)。

[0618]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 2.33 (s, 3H) 6.33 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 6.69-6.78 (m, 2H) 7.02 (d,  $J$  = 8.09Hz, 1H) 7.16-7.20 (m, 2H) 7.23-7.29 (m, 2H) 7.92 (dd,  $J$  = 8.46, 4.41Hz, 1H) 8.51 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 9.10-9.23 (m, 2H) 11.14 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  360.0 (M+H) $^+$ , (ESI-)  $m/z$  358.1 (M-H) $^-$ 。

[0619] 实施例 17

[0620] 4-[2-(7-异丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-甲基-苯基硫基]-苯酚

[0621] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 8b 的产物 (100mg,0.435mmol) 与实施例 4c 的产物 (105mg,0.435mmol) 反应 18 小时,产生粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得三氟乙酸盐 (90mg,47%)。

[0622]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 0.97 (d,  $J$  = 6.62Hz, 6H), 2.13-2.30 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.89 (d,  $J$  = 6.99Hz, 2H), 6.29 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H), 6.73 (d,  $J$  = 8.46Hz, 2H), 7.00 (d,  $J$  = 8.09Hz, 1H), 7.13-7.34 (m, 4H), 7.81 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H), 8.43 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H), 9.03 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 10.99 (br. s., 1H), 14.36 (br. s., 1H); MS ESI+  $m/z$  416 (M+H) $^+$ ; ESI-  $m/z$  414 (M-H) $^-$ 。

[0623] 实施例 18

[0624] N-{4-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[0625] 实施例 18a

[0626] N-[4-(4-甲基-2-硝基-苯基硫基)-苯基]-乙酰胺

[0627] 按照实施例 4b 的方法,将实施例 4a 的产物 (1g,3.51mmol) 与 N-(4-巯基-苯基)-乙酰胺 (0.65g,3.51mmol) 反应 18 小时,获得本标题化合物 (1.04g,98%)。

[0628] 实施例 18b

[0629] N-[4-(2-氨基-4-甲基-苯基硫基)-苯基]-乙酰胺

[0630] 如实施例 1f 中所描述,将实施例 18a 的产物 (0.30gm,1mmol) 与  $\text{SnCl}_2$  反应,获得本标题化合物 (0.27gm,100%),为琥珀酸油状物,将其在不进一步纯化的情况下使用。

[0631] 实施例 18c

[0632] N-{4-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[0633] 将实施例 18c 的产物 (0.27gm,1mmol) 与实施例 1d 的产物 (0.178gm,1mmole) 混合,并按照实施例 1g 中描述的方法反应,获得粗制产物,为褐色固体,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得三氟乙酸盐,将其通过于室温用在二噁烷中的 4N HCl 处理转化为盐酸盐,获得本标题化合物 (40.0mg,7.5%)。

[0634]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 2.04 (s, 3H) 2.35 (s, 3H) 2.76 (s, 3H) 6.29 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 7.24 (m, 5H) 7.50 (d,  $J$  = 8.82Hz, 2H) 7.78 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 8.40 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 9.02 (m, 1H) 10.08 (s, 1H) 11.09 (s, 1H) 14.37 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  415.1 (M+H) $^+$ , (ESI-)  $m/z$  413.1 (M-H) $^-$ 。

**[0635] 实施例 19**

**[0636]** N-{4-[2-(7-乙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-甲基-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

**[0637]** 按照实施例 1g 的方法,将实施例 3f 的产物 (92mg, 0.47mmol) 与实施例 18b 的产物 (130mg, 0.47mmol) 反应 22 小时,获得本标题化合物,为固体,在将粗产物通过 HPLC 纯化用 TFA 洗脱后,为三氟乙酸盐 (68mg, 26%)。

**[0638]**  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.37 (t,  $J = 7.72\text{Hz}$ , 1H) 2.04 (s, 3H) 2.35 (s, 3H) 3.05 (q,  $J = 7.72\text{Hz}$ , 2H) 6.31 (d,  $J = 6.98\text{Hz}$ , 1H) 7.15 (d,  $J = 8.83\text{Hz}$ , 1H) 7.20-7.35 (m, 3H) 7.49 (d,  $J = 8.83\text{Hz}$ , 2H) 7.82 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 8.41 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 8.99 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 10.04 (s, 1H) 11.01 (br s, 1H) 14.39 (br s, 1H). MS (ESI+)  $m/z$  429 (M+H-Cl) $^+$ ; (ESI-)  $m/z$  427 (M-H-Cl) $^-$ .

**[0639] 实施例 20**

**[0640]** N-{4-[4-甲基-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

**[0641]** 按照实施例 1g 的方法,将实施例 2g 的产物 (93mg, 0.44mmol) 与实施例 18b 的产物 (123mg, 0.44mmol) 反应 23 小时,获得本标题化合物,在将粗产物通过 HPLC 纯化用 TFA 洗脱后,为三氟乙酸盐固体 (72mg, 29%)。

**[0642]**  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.98 (t,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 3H), 1.84 (dq,  $J = 14.75$ , 7.46Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.99 (t,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 2H), 6.31 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H), 7.15 (d,  $J = 8.09\text{Hz}$ , 1H), 7.20-7.33 (m, 4H), 7.50 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 2H), 7.81 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H), 8.41 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H), 9.00 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H) 10.05 (s, 1H), 11.02 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  443 (M+H) $^+$ ; (ESI-)  $m/z$  441 (M-H) $^-$ .

**[0643] 实施例 21**

**[0644]** N-{4-[4-甲基-2-(7-三氟甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

**[0645]** 将实施例 7d 的产物 (50.0mg, 0.215mmol) 和实施例 18b 的产物 (59.0mg, 0.215mmol) 在乙醇 (2mL) 中的溶液在预加热至 80℃ 的油浴中搅拌 16 小时。然后把混合物冷却至室温,在真空下除去乙醇,并将所得粗残余物通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得本标题化合物,为三氟乙酸盐 (22.0mg, 22%)。

**[0646]**  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.03 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 6.33 (d,  $J = 5.52\text{Hz}$ , 1H), 7.01 (d,  $J = 8.09\text{Hz}$ , 1H), 7.15 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H), 7.21-7.27 (m, 3H), 7.54 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H), 8.01 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H), 8.65 (d,  $J = 5.51\text{Hz}$ , 1H), 9.17 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H), 9.42 (s, 1H), 10.04 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  469 (M+H-TFA) $^+$ , (ESI-)  $m/z$  467 (M-H-TFA) $^-$ .

**[0647] 实施例 22**

**[0648]** N-{4-[2-(7-仲丁基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-甲基-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

**[0649] 实施例 22a****[0650] 2-仲丁基-5-氯-[1,8]二氮杂萘****[0651] 实施例 22b**

[0652] N-{4-[2-(7-仲丁基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-甲基-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[0653] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 22a 的产物 (50mg, 0.226mmol) 与实施例 18b 的产物 (62mg, 0.226mmol) 反应 16 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (33mg, 32%)。

[0654]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.85 (t,  $J$  = 7.35Hz, 3H), 1.35 (d,  $J$  = 6.99Hz, 3H), 1.73 (dd,  $J$  = 13.60, 6.99Hz, 1H), 1.79-1.90 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.01-3.13 (m, 1H), 6.32 (d,  $J$  = 7.35Hz, 1H), 7.14 (d,  $J$  = 7.72Hz, 1H), 7.22-7.32 (m, 4H), 7.51 (d,  $J$  = 8.82Hz, 2H), 7.84 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H), 8.41 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H), 9.02 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H), 10.05 (s, 1H), 11.02 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  457 (M+H) $^+$ , (ESI-)  $m/z$  455 (M-H) $^-$ .

[0655] 实施例 23

[0656] N-{4-[2-(7-环烷基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-甲基-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[0657] 实施例 23a

[0658] 5-氯-2-环烷基-[1,8]二氮杂萘

[0659] 实施例 23b

[0660] N-{4-[2-(7-环烷基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-甲基-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[0661] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 23a 的产物 (50mg, 0.215mmol) 与实施例 18b 的产物 (58mg, 0.215mmol) 反应 16 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (29mg, 29%)。

[0662]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.71-1.76 (m, 3H), 1.79-1.93 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 2.14 (d,  $J$  = 7.72Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 6.31 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H), 7.14 (d,  $J$  = 8.09Hz, 1H), 7.21-7.32 (m, 4H), 7.51 (d,  $J$  = 8.82Hz, 2H), 7.84 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H), 8.40 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H), 8.99 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H), 10.05 (s, 1H), 11.00 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  469 (M+H) $^+$ , (ESI-)  $m/z$  467 (M-H) $^-$ .

[0663] 实施例 24

[0664] N-(4-{2-[7-(2-羟基-乙基)-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基]-4-甲基-苯基硫基}-苯基)-乙酰胺

[0665] 实施例 24a

[0666] N-{4-[2-(7-氯-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-甲基-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[0667] 按照实施例 1g 的方法,实施例 13d 的产物 (200mg, 1.0mmol) 和实施例 18b 的产物 (215mg, 1.0mmol) 反应,获得粗制固体,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得本标题化合物 (200mg, 48%)。

[0668] 实施例 24b

[0669] 2-{5-[2-(4-乙酰基氨基-苯基硫基)-5-甲基-苯基氨基]-[1,8]二氮杂萘-2-基}-丙二酸二乙酯

[0670] 向氢化钠 (95%, 0.045g, 1.8mmol) 在 10mL 无水 THF 中的浆液内于 0°C 在氮气下

滴加丙二酸二乙酯 (0.32g, 2.0mmol)。将混合物于室温搅拌 30 分钟, 用实施例 24a 的产物 (0.141g, 0.3mmol) 处理, 于 110℃ 加热 2 小时, 冷却并在 EtOAc 和水之间分配。将乙酸乙酯层用饱和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 获得本标题化合物, 为黄色玻璃状物 (0.14g, 84% 产率)。

[0671] 实施例 24c

[0672] N-(4-{2-[7-(2-羟基-乙基)-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基]-4-甲基-苯基硫基}-苯基)-乙酰胺

[0673] 将实施例 24b 的产物 (56mg, 0.10mmol) 与 NaBH<sub>4</sub> (40mg, 1.00mmol) 在 5mL EtOH 中反应 24 小时。用 NH<sub>4</sub>Cl 中止反应, 并用稀 HCl 调节至 pH 7。用 EtOAc 萃取, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得三氟乙酸盐 (15mg, 25%)。

[0674] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.04 (s, 3H) 2.35 (s, 3H) 3.16 (t, J = 6.43Hz, 2H) 3.91 (t, J = 6.25Hz, 2H) 6.31 (d, J = 6.99Hz, 1H) 7.14 (d, J = 8.09Hz, 1H) 7.22-7.33 (m, 4H) 7.51 (d, J = 8.82Hz, 2H) 7.83 (d, J = 8.82Hz, 1H) 8.42 (d, J = 6.99Hz, 1H) 8.94-9.05 (m, 1H) 10.04 (s, 1H) 11.03 (s, 1H) 14.40 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 445 (M+H-TFA) +.

[0675] 实施例 25

[0676] N-{4-[2-(7-丁基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-甲基-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[0677] 实施例 25a

[0678] 2-丁基-6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶

[0679] 按照实施例 2b 的方法, 将实施例 2a 的产物 (1.0g, 5.37mmol) 与替代乙基碘的丙基碘 (0.55mL, 5.64mmol) 反应, 获得本标题化合物 (790mg, 64%)。

[0680] 实施例 25b

[0681] 2-丁基-5-氯-[1,8]二氮杂萘

[0682] 实施例 2a 的产物进行实施例 2b-2g 中的合成顺序, 获得本标题化合物。

[0683] 实施例 25c

[0684] N-{4-[2-(7-丁基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-甲基-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[0685] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 25b 的产物 (170mg, 0.77mmol) 与实施例 18b 的产物 (209mg, 0.77mmol) 反应 19 小时, 获得本标题化合物, 在将粗产物通过 HPLC 纯化用 TFA 洗脱后, 为固体形式的三氟乙酸盐 (130mg, 30%)。

[0686] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.95 (t, J = 7.72Hz, 3H) 1.39 (六重峰, 2H), J = 7.72Hz 1.80 (qnt, J = 7.72Hz, 2H) 2.04 (s, 3H) 2.35 (s, 3H) 3.01 (dd, J = 7.36Hz, 2H) 6.81 (d, J = 6.99Hz, 1H) 7.15 (d, J = 8.09Hz, 1H) 7.22-7.32 (m, 4H) 7.50 (d, J = 8.82Hz, 2H) 7.82 (d, J = 8.46Hz, 1H) 8.41 (d, J = 6.99Hz, 1H) 9.00 (d, J = 8.82Hz, 1H) 10.06 (br s, 1H) 11.02 (br s, 1H) 14.41 (br s, 1H); MS (ESI+) m/z 457 (M+H); (ESI-) m/z 455 (M-H) -.

[0687] 实施例 26

[0688] N-{4-[4-甲基-2-([1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[0689] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 16c 的产物 (50mg, 0.304mmol) 与实施例 18b 的产

物 (83mg, 0.304mmol) 反应 16 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得三氟乙酸盐 (29mg, 24%)。

[0690]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.04 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 6.34 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H), 7.17 (d,  $J = 7.72\text{Hz}$ , 1H), 7.23 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 2H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.49 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H), 7.90 (dd,  $J = 8.46, 4.41\text{Hz}$ , 1H), 8.48 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H), 9.11 (dd,  $J = 8.46, 1.47\text{Hz}$ , 1H), 9.17 (dd,  $J = 4.41, 1.47\text{Hz}$ , 1H), 10.04 (s, 1H), 11.12 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  401 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-)  $m/z$  399 (M-H)<sup>-</sup>.

[0691] 实施例 27

[0692] 2-{5-[2-(4-乙酰基氨基-苯基硫基)-5-甲基-苯基氨基]-[1,8]二氮杂萘-2-基}-丙二酸二乙酯

[0693] 将实施例 24b 的粗产物通过硅胶柱色谱法纯化, 3% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗脱, 然后通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得本标题化合物, 三氟乙酸盐 (70mg, 42%)。

[0694]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1.22 (t,  $J = 7.17\text{Hz}$ , 6H) 2.04 (s, 3H) 2.35 (s, 3H) 4.24 (q,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 4H) 5.55 (s, 1H) 6.36 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 7.12 (d,  $J = 8.09\text{Hz}$ , 1H) 7.22-7.33 (m, 4H) 7.54 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H) 7.96 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H) 8.46 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 9.16 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H) 10.06 (s, 1H) 11.20 (s, 1H) 14.53 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  559 (M+H = TFA)<sup>+</sup>.

[0695] 实施例 28

[0696] {5-[2-(4-乙酰基氨基-苯基硫基)-5-甲基-苯基氨基]-[1,8]二氮杂萘-2-基氨基}-乙酸乙酯

[0697] 在密封管中将实施例 24a 的产物 (47mg, 0.10mmol) 与甘氨酸乙酯盐酸盐 (84mg, 0.10mmol) 在 2mL EtOH 中于 150°C 反应 1 小时。冷却至室温并浓缩。用 1M HCl 调节至 pH 7 并用 EtOAc 萃取, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸固体 (12. mg, 19%)。

[0698]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1.22 (t,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 3H) 2.04 (s, 3H) 2.33 (s, 3H) 4.15 (q,  $J = 7.23\text{Hz}$ , 2H) 4.27 (d,  $J = 6.25\text{Hz}$ , 2H) 6.08 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 7.04 (d,  $J = 5.52\text{Hz}$ , 1H) 7.07 (d,  $J = 6.62\text{Hz}$ , 1H) 7.19-7.30 (m, 4H) 7.57 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 2H) 8.04 (t,  $J = 6.62\text{Hz}$ , 1H) 8.53 (d,  $J = 9.19\text{Hz}$ , 1H) 8.72 (t,  $J = 5.88\text{Hz}$ , 1H) 10.08 (s, 1H) 10.43 (s, 1H) 13.43 (d,  $J = 5.88\text{Hz}$ , 1H); MS (ESI+)  $m/z$  502 (M+H-TFA)<sup>+</sup>.

[0699] 实施例 29

[0700] 2-{5-[2-(4-乙酰基氨基-苯基硫基)-5-甲基-苯基氨基]-[1,8]二氮杂萘-2-基}-丙二酸叔丁酯乙基酯

[0701] 于 0°C 在氮气下向氢化钠 (95%, 0.025g, 1.0mmol) 在 5mL 无水 THF 中的浆液内滴加丙二酸叔丁基酯乙基酯 (0.188g, 1.0mmol)。该混合物于室温搅拌 30 分钟, 用实施例 46a 的产物 (0.47g, 0.1mmol) 处理, 于 110°C 加热 2 小时。把该溶液冷却并加到水中, 用 1M HCl 调节至 pH 4, 用 EtOAc 萃取, 并用饱和盐水洗涤。用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过在二氧化硅上色谱法纯化, 用 1% MeOH 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的混合物洗脱, 获得本标题化合物, 为盐酸盐 (0.040g, 64% 产率)。

[0702]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1.26 (t,  $J = 7.11\text{Hz}$ , 3H) 1.49 (s, 9H) 2.04 (s,

3H) 2.30 (s, 3H) 4.16 (q,  $J = 7.11\text{Hz}$ , 2H) 5.76 (s, 1H) 6.07 (d,  $J = 5.88\text{Hz}$ , 1H) 6.98 (d,  $J = 7.72\text{Hz}$ , 1H) 7.11 (d,  $J = 8.09\text{Hz}$ , 1H) 7.26 (m, 4H) 7.56 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H) 8.03 (d,  $J = 5.88\text{Hz}$ , 1H) 8.25 (d,  $J = 9.93\text{Hz}$ , 1H) 9.07 (s, 1H) 10.05 (s, 1H) 13.18 (s, 1H) MS (ESI+)  $m/z$  587 (M+H)<sup>+</sup>.

[0703] 实施例 30

[0704] {5-[2-(4-乙酰基氨基-苯基硫基)-5-甲基-苯基氨基]-[1,8]二氮杂萘-2-基}-氰基-乙酸乙酯

[0705] 按照实施例 27 的方法,用氰基乙酸乙酯 (0.240mg, 2.1mmol) 替代丙二酸二乙酯,制得本标题化合物。将粗产物通过在二氧化硅上色谱法纯化,用 2% 甲醇在二氯甲烷中的溶液洗脱,获得黄色粉末 (0.092g, 55% 产率)。

[0706] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.28 (t,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 3H) 03 (s, 3H) 2.31 (s, 3H) 4.24 (q,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 2H) 6.15 (d,  $J = 5.88\text{Hz}$ , 1H) 7.01 (d,  $J = 8.09\text{Hz}$ , 1H) 7.12 (d,  $J = 1.47\text{Hz}$ , 1H) 7.17 (d,  $J = 9.56\text{Hz}$ , 2H) 7.23 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 2H) 7.53 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H) 8.13 (d,  $J = 5.88\text{Hz}$ , 1H) 8.60 (d,  $J = 9.56\text{Hz}$ , 1H) 9.37 (s, 1H) 10.03 (s, 1H) 13.09 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  512 (M+H)<sup>+</sup>.

[0707] 实施例 31

[0708] {5-[2-(4-乙酰基氨基-苯基硫基)-5-甲基-苯基氨基]-[1,8]二氮杂萘-2-基}-氰基-乙酸叔丁酯

[0709] 按照实施例 27 的方法,用氰基乙酸叔丁酯 (0.282mg, 2.0mmol) 替代丙二酸二乙酯,制得本标题化合物。将粗产物通过在二氧化硅上色谱法纯化,用 2% 甲醇在二氯甲烷中的溶液洗脱,获得黄色固体 (0.067g, 53% 产率)。

[0710] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.52 (s, 9H) 2.03 (s, 3H) 2.30 (s, 3H) 6.14 (d,  $J = 5.88\text{Hz}$ , 1H) 6.98-7.27 (m, 6H) 7.53 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H) 8.11 (d,  $J = 5.88\text{Hz}$ , 1H) 8.55 (d,  $J = 9.56\text{Hz}$ , 1H) 9.33 (s, 1H) 10.03 (s, 1H) 13.12 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  540 (M+H)<sup>+</sup>.

[0711] 实施例 32

[0712] N-{4-[2-(7-氰基甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-甲基-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[0713] 把实施例 31 的产物 (0.101g, 0.19mmol) 加到 5mL 三氟乙酸和 5mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中。将混合物于室温搅拌 2 小时,并在真空下浓缩,获得粗制本标题化合物。将残余物通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得本标题化合物,为三氟乙酸盐 (0.083g, 80%)。

[0714] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.04 (s, 3H) 2.35 (s, 3H) 4.64 (s, 2H) 6.35 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 7.18 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H) 7.23 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H) 7.30 (m, 2H) 7.48 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 2H) 7.85 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 8.44 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 9.09 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 10.04 (s, 1H) 11.14 (s, 1H) 14.58 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  440 (M+H)<sup>+</sup>.

[0715] 实施例 33

[0716] N-{4-[3-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-联苯基-4-基硫基]-苯基}-乙酰胺

[0717] 将实施例 106c 的产物 (53mg, 0.11mmol) 在饱和碳酸氢钠溶液 (0.5mL) 和甲苯 (1mL) 中的混合物用苯基硼酸 (14mg, 0.11mmol) 和四(三苯基膦)钯 (8mg, 0.0074mmol) 处

理,并在回流下加热 4 小时。将反应混合物冷却,并在乙酸乙酯和水之间分配。将层分离,并将有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥并过滤。将有机层在真空下浓缩,获得粗制本标题化合物,为橙色油状物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (15mg, 30%)。

[0718]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.06 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 6.44 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H), 7.21 (d,  $J = 8.09\text{Hz}$ , 1H), 7.36 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 2H), 7.41–7.52 (m, 3H), 7.58 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H), 7.71 (d,  $J = .35\text{Hz}$ , 2H), 7.75–7.87 (m, 3H), 8.44 (d,  $J = 6.62\text{Hz}$ , 1H), 9.02 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H), 10.10 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 14.41 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  477 (M+H)+.

[0719] 实施例 34

[0720] N-{4-[5-羟基-4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[0721] 实施例 34A

[0722] N-[4-(5-羟基-4-甲基-2-硝基-苯基硫基)-苯基]-乙酰胺

[0723] 将 2-甲基-4-硝基-5-氯苯酚 (1.5g, 8.0mmol)、4-乙酰胺基苯硫酚 (1.6g, 8.8mmol) 和碳酸铯 (5.74g, 17.6mmol) 在 DMF (10mL) 中的混合物于 100°C 加热 2.5 小时。将混合物冷却,用乙酸乙酯 (100mL) 稀释,并将有机层用水和 10% 氯化钠水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将干燥剂过滤,并在真空下除去溶剂,获得本标题化合物,为固体 (2.5g, 81%)。

[0724] 实施例 34b

[0725] N-[4-(2-氨基-5-羟基-4-甲基-苯基硫基)-苯基]-乙酰胺

[0726] 将实施例 34a 的产物 (2.5g, 6.45mmol)、铁粉 (1.79g, 32mmol) 和氯化铵 (0.514g, 9.6mmol) 在甲醇 (10mL)、四氢呋喃 (10mL) 和水 (5mL) 中的溶液加热至回流 1.5 小时。所得混合物用甲醇 (50mL) 稀释,并通过硅藻土垫过滤。将滤液在真空下浓缩至 10mL 的体积,并将该溶液用水 (50mL) 稀释,用乙酸乙酯 (2x50mL) 萃取。合并的萃取物用 10% 氯化钠洗涤,然后用硫酸镁干燥,过滤并在真空下浓缩,获得本标题化合物 (1.7g, 91%)。

[0727] 实施例 34c

[0728] N-{4-[5-羟基-4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[0729] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 1d 的产物 (102mg, 0.570mmol) 在乙醇 (2mL) 中与实施例 34b 的产物 (161mg, 0.560mmol) 反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (50mg, 21%)。

[0730]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.05 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 6.31 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H), 6.61 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 2H), 7.56 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H), 7.77 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H), 8.39 (d,  $J = 5.52\text{Hz}$ , 1H), 8.96 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H), 9.90 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 14.24 (br s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  431 (M+H)+.

[0731] 实施例 35

[0732] N-{4-[2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-三氟甲基-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[0733] 实施例 35a

[0734] N-[4-(2-氨基-4-三氟甲基-苯基硫基)-苯基]-乙酰胺

[0735] 按照实施例 1e 的方法将 2-氯-5-三氟甲基-苯基胺 (250mg, 1.11mmol) 在 DMF 中的溶液与 N-(4-巯基-苯基)-乙酰胺 (185mg, 1.11mmol) 反应 16 小时, 获得产物 (350mg, 88%), 将其按照实施例 1f 的方法用 SnCl<sub>2</sub> 还原, 获得本标题化合物, 为固体 (260mg, 80%)。

[0736] 实施例 35b

[0737] N-{4-[2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-三氟甲基-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[0738] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 2g 的产物 (50mg, 0.242mmol) 与实施例 35a 的产物 (79.0mg, 0.242mmol) 反应 16 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得二-三氟乙酸盐 (10.5mg, 10%)。

[0739] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.98 (t, J = 7.35Hz, 3H), 1.81-1.92 (m, J = 7.35Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 3.01 (t, J = 7.54Hz, 2H), 6.44 (d, J = 6.99Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.46Hz, 1H), 7.42-7.49 (m, J = 8.46Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.82Hz, 2H), 7.78 (dd, J = 8.82, 1.47Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.82Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.10Hz, 1H), 8.52 (d, J = 6.99Hz, 1H), 9.03 (d, J = .46Hz, 1H), 11.14 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 497 (M+H)<sup>+</sup>, ESI- m/z 495 (M-H)<sup>-</sup>.

[0740] 实施例 36

[0741] N-{4-[2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-三氟甲基-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[0742] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 1d 的产物 (50mg, 0.280mmol) 与实施例 35a 的产物 (91mg, 0.280mmol) 反应 16 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得三氟乙酸盐 (21.5mg, 20%)。

[0743] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.07 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 6.43 (d, J = 6.99Hz, 1H), 7.09-7.15 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.46Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.46Hz, 2H), 7.78 (dd, J = 8.64, 1.65Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.82Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.84Hz, 1H), 8.52 (d, J = 7.35Hz, 1H), 9.00 (d, J = 8.46Hz, 1H), 10.19 (s, 1H), 11.12 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 469 (M+H-TFA)<sup>+</sup>, (ESI-) m/z 467 (M-H-TFA)<sup>-</sup>.

[0744] 实施例 37

[0745] [2-(4-乙酰基氨基-苯基硫基)-5-甲基-苯基]-[7-(2-羟基-乙基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-氨基甲酸叔丁酯

[0746] 将实施例 24 的产物 (22mg, 0.05mmol) 与二碳酸二叔丁酯 (16mg, 0.07mmol) 在 2mL 无水 THF 中反应。加入 Et<sub>3</sub>N (8.0mg, 0.08mmol) 和催化量的 N, N-4-二甲基氨基吡啶, 并搅拌 2 小时。倒入水中, 并用 1M HCl 中和。用 EtOAc 萃取, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并过滤并在真空下浓缩, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过硅胶柱色谱法纯化, 1% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 洗脱, 获得产物为游离碱固体 (7.0mg, 26%)。

[0747] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.59 (s, 9H) 2.03 (s, 3H) 2.25 (s, 3H) 2.96 (t, J = 6.62Hz, 2H) 3.81 (m, 2H) 4.74 (t, J = 5.33Hz, 1H) 5.76 (d, J = 6.90Hz, 1H) 6.63 (s, 1H) 6.85 (m, 2H) 7.22 (d, J = 8.82Hz, 2H) 7.36 (d, J = 8.09Hz, 1H) 7.52 (d, J = 8.82Hz, 2H) 7.70 (d, J = 8.46Hz, 1H) 8.50 (d, J = 8.09Hz, 1H) 10.00 (s, 1H); MS (ESI-) m/z 545 (M+H)<sup>+</sup>.

[0748] 实施例 38

[0749] N-{4-[2-(7-丁基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-甲基-苯磺酰基]-苯基}-乙酰胺

[0750] 把实施例 20 的产物 (100mg, 0.226mmol) 溶解在 HOAc (1mL) 中, 并冷却至 0℃。向该溶液中加入二(单过氧邻苯二甲酸)镁六水合物 (56mg, 0.113mmol), 并将反应混合物加热至室温。该粗制本标题化合物通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸 (34mg, 32%)。

[0751]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.07 (t,  $J = 7.32\text{Hz}$ , 3H), 1.91-1.98 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.05-3.10 (m, 2H), 6.03 (d,  $J = 6.84\text{Hz}$ , 1H), 7.31 (d,  $J = 8.79\text{Hz}$ , 2H), 7.35 (s, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.79\text{Hz}$ , 2H), 7.67 (d,  $J = 7.81\text{Hz}$ , 1H), 7.83 (d,  $J = 8.79\text{Hz}$ , 1H), 8.10 (d,  $J = 7.81\text{Hz}$ , 1H), 8.19 (d,  $J = 6.84\text{Hz}$ , 1H), 9.05 (d,  $J = 8.79\text{Hz}$ , 1H); MS (ESI+)  $m/z$  459 (M+H-TFA)+; (ESI-)  $m/z$  457 (M-H-TFA)-.

[0752] 实施例 39

[0753] N-{3-氟-4-[4-甲基-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[0754] 实施例 39a

[0755] 2-氟-1-甲基硫基-4-硝基-苯

[0756] 向 1,2-二氟-4-硝基苯 (1.50g, 9.3mmol) 在 MeOH (15mL) 中的溶液内于 5℃滴加 15% NaSMe 水溶液 (4.44mL, 10.3mmol), 然后将混合物于室温搅拌 1 小时并蒸发。把获得的固体溶解在 150mL EtOAc 中, 用  $\text{H}_2\text{O}$  (两次) 和盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥并蒸发, 获得粗产物, 将其通过用冷的正己烷洗涤进行纯化, 获得所需产物, 为黄色晶体 (1.58g, 90%)。

[0757] 实施例 39b

[0758] 3-氟-4-甲基硫基-苯基胺

[0759] 将在 EtOH (7.5mL) 和 HOAc (7.5mL) 的混合物中的实施例 39a 的产物 (1.57g, 8.4mmol) 和铁粉 (1.41g, 25.2mmol) 逐渐加热至 80℃, 并在此相同温度加热 1 小时。将反应混合物蒸发。把残余物在  $\text{CHCl}_3$  和 10%  $\text{NaHCO}_3$  之间分配, 然后通过硅藻土过滤。将有机层用  $\text{H}_2\text{O}$  洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥并蒸发, 获得粗产物, 将其通过用正己烷洗涤进行纯化, 获得所需产物, 为浅褐色晶体 (1.08g, 82%)。

[0760] 实施例 39c

[0761] N-(3-氟-4-甲基硫基-苯基)-乙酰胺

[0762] 将在吡啶 (10mL) 中的实施例 39c 的产物 (1.08g, 6.9mmol) 和  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0.97mL, 10.3mmol) 于 50℃加热 2 小时, 然后蒸发。将残余物用  $\text{H}_2\text{O}$  稀释, 用 10% HCl 酸化至 pH 3, 然后用 EtOAc 萃取。有机层用  $\text{H}_2\text{O}$  和盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥并蒸发, 获得粗产物, 将其通过用正己烷洗涤进行纯化, 获得本标题化合物, 为无色晶体 (1.26g, 92%)。

[0763] 实施例 39d

[0764] N-[3-氟-4-(4-甲基-2-硝基-苯基硫基)-苯基]-乙酰胺

[0765] 将实施例 39c 的产物 (1.00g, 5.0mmol) 和 t-BuSNa (1.88g, 15.1mmol) 在无水 DMF (10mL) 中氮气流下于 160℃加热 4 小时, 然后冷却至室温。于室温向反应混合物中加入 1-氯-4-甲基-2-硝基苯 (2.36mL, 17.6mmol), 然后将混合物在氮气流下于 80℃加热 4 小

时。将混合物用 H<sub>2</sub>O 稀释,然后用 EtOAc 萃取。将萃取物用 H<sub>2</sub>O 和盐水洗涤,用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用 2 : 1 EtOAc/ 己烷洗脱,获得本标题化合物,为黄色晶体 (1.04g, 65%)。

[0766] 实施例 39e

[0767] N-[4-(2-氨基-4-甲基-苯基硫基)-3-氟-苯基]-乙酰胺

[0768] 按照实施例 237E 的方法,将实施例 39d 的产物用 Fe 和 NH<sub>4</sub>Cl 还原,获得本标题化合物。

[0769] 实施例 39f

[0770] N-{3-氟-4-[4-甲基-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[0771] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 2g 的产物 (100mg, 0.48mmol) 于实施例 39e 的产物 (140mg, 0.48mmol) 于 120°C 反应 22 小时,获得本标题化合物,为固体 (120mg, 54%)。

[0772] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 0.99 (t, J = 7.3Hz, 3H), 1.86 (六重峰, J = 7.3Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.01 (t, J = 7.3Hz, 2H), 6.28 (d, J = 6.9Hz, 1H), 7.12-7.35 (m, 5H), 7.55 (dd, J = 12.1, 2.2Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.42 (d, J = 6.9Hz, 1H), 9.04 (d, J = 8.8Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 461 (M+H), ESI-m/z 459 (M-H) -

[0773] 实施例 40

[0774] N-{3,5-二氟-4-[4-甲基-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[0775] 实施例 40a

[0776] N-[3,5-二氟-4-(4-甲基-2-硝基-苯基硫基)-苯基]-乙酰胺

[0777] 使用实施例 39a 的方法,用 1,2,3-三氟-5-硝基苯替代 1,2-二氟-4-硝基苯,制得本标题化合物。然后将产物 2,6-二氟-1-甲基硫基-4-硝基苯进行实施例 39b、39c 和 39d 的方法,获得本标题化合物。

[0778] 实施例 40b

[0779] N-[4-(2-氨基-4-甲基-苯基硫基)-3,5-二氟-苯基]-乙酰胺

[0780] 按照实施例 237E 的方法,将实施例 40a 的产物用 Fe 和 NH<sub>4</sub>Cl 还原,获得本标题化合物。

[0781] 实施例 40c

[0782] N-{3,5-二氟-4-[4-甲基-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[0783] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 40c 的产物 (100mg, 0.48mmol) 与实施例 2g 的产物 (140mg, 0.48mmol) 于 120°C 反应 16 小时,获得盐形式的本标题化合物 (120mg, 52%)。

[0784] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 0.99 (t, J = 7.3Hz, 3H), 1.86 (六重峰, J = 7.3Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.01 (t, J = 7.3Hz, 2H), 6.28 (d, J = 6.9Hz, 1H), 7.12-7.35 (m, 5H), 7.55 (dd, J = 12.1, 2.2Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.42 (d, J = 6.9Hz, 1H), 9.04 (d, J = 8.8Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 461 (M+H)+, (ESI-) m/z 459 (M-H) -.

[0785] 实施例 41

[0786] (7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-(5-甲基-2-苯氧基-苯基)-胺

[0787] 实施例 41a

[0788] 4-甲基-2-硝基-1-苯氧基-苯

[0789] 按照实施例 1c 的方法,将苯酚钠三水合物 (5.0g,30mmol) 和 4-氯-3-硝基甲苯 (2.65mL,30mmol) 在 60mL DMF 中的溶液在搅拌下于 100℃加热 5 天。该产物通过硅胶柱色谱法纯化,用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗脱,获得本标题化合物,为橙色固体 (1.36g,30%)。

[0790] 实施例 41b

[0791] 5-甲基-2-苯氧基-苯基胺

[0792] 按照实施例 1f 的方法,将实施例 41a 的产物 (884mg,3.86mmol) 用  $\text{SnCl}_2$  (3.5g,19.0mmol) 处理 24 小时,获得本标题化合物,为黄色油状物 (710mg,93%)。

[0793] 实施例 41c

[0794] (7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-(5-甲基-2-苯氧基-苯基)-胺

[0795] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 41b 的产物 (65mg,0.36mmol) 与实施例 1d 的产物反应,获得本标题化合物,将其用乙醚研制,获得产物为盐酸盐 (12mg,8.8%)。

[0796]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.95 (t,  $J = 7.73\text{Hz}$ , 3H) 1.82 (q,  $J = 7.72\text{Hz}$ , 2H) 2.97 (dd,  $J = 7.73\text{Hz}$ , 2H) 6.68 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 6.99 (d,  $J = 7.72\text{Hz}$ , 2H) 7.12 (dd,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H) 7.30 (dd,  $J = 8.09\text{Hz}$ , 2H) 7.66 (dd,  $J = 8.82\text{Hz}$ ,  $J = 2.58\text{Hz}$ , 1H) 7.71 (d,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 1H) 7.77 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 8.52 (d,  $J = 6.98\text{Hz}$ , 1H) 9.07 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 11.26 (br, s, 1H) 14.45 (brs, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  390 (M-Cl) $^+$ ; (ESI-)  $m/z$  388 (M-HCl) $^-$ 。

[0797] 实施例 42

[0798] (5-氯-2-苯氧基-苯基)-(7-乙基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[0799] 实施例 42a

[0800] 4-氯-2-硝基-1-苯氧基-苯

[0801] 向 DMF 的溶液 (50mL) 内加入 1-溴-2-硝基-4-氯-苯 (5.0g,21.1mmol)、苯酚 (1.9g,21.1mmol) 和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2.3g,21.1mmol)。将该溶液加热至 85℃并搅拌过夜。把该反应倒入水中,并用 EtOAc 萃取。用水洗涤,并用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,过滤并在真空下浓缩,获得黄色油状物,将其通过硅胶柱色谱法纯化,己烷:乙酸乙酯 (90:10) 洗脱,获得本标题化合物 (3.8g,74%)。

[0802] 实施例 42b

[0803] 5-氯-2-苯氧基-苯基胺

[0804] 将实施例 42a 产物 (13g,52.1mmol) 与  $\text{SnCl}_2$  (49.3g,260mmol) 反应,按照实施例 1f 的方法,获得本标题化合物,为白色固体 (9.0g,79%)

[0805] 实施例 42c

[0806] (5-氯-2-苯氧基-苯基)-(7-乙基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[0807] 将实施例 42b 的产物 (100mg,0.46mmol) 与实施例 3f 的产物 (88mg,0.46mmol) 按照实施例 1g 的方法反应,获得本标题化合物,将其用 2:1 乙醚/THF 研制,获得产物为盐酸盐 (134mg,70%)。

[0808]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.34 (t,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 3H) 3.02 (q,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 2H) 6.69 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 6.97 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H) 7.10 (dd,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 1H) 7.15 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H) 7.30 (dd,  $J = 8.09\text{Hz}$ ,  $J = 7.72\text{Hz}$ , 2H) 7.56 (dd,  $J = 2.94\text{Hz}$ ,  $J = 9.19\text{Hz}$ ,

1H) 7.71(d, J = 2.57Hz, 1H) 7.88(d, J = 8.82Hz, 1H) 8.52(d, J = 6.99Hz, 1H) 9.02(d, J = 8.45Hz, 1H) 11.16(br s, 1H) 14.56(brs, 1H); MS(ESI+) m/z 376 (M-Cl)+; (ESI-) m/z 374 (M-HCl)-.

[0809] 实施例 43

[0810] (5-氯-2-苯氧基-苯基)-(7-三氟甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[0811] 将实施例 42b 的产物 (60mg, 0.27mmol) 与实施例 7d 的产物 (63mg, 0.27mmol) 按照实施例 1g 的方法反应 24 小时, 获得粗制的固体形式的本标题化合物, 将其用 4 : 1 乙醚/THF 研制, 获得产物为盐酸盐 (112mg, 91%)。

[0812] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 6.82(d, J = 6.99Hz, 1H) 6.98(d, J = 7.72Hz, 2H) 7.13(m, 2H) 7.32(dd, J = .73Hz, J = 8.82Hz, 2H) 7.57(dd, J = 2.57Hz, J = 8.82Hz, 1H) 7.71(d, J = 2.57Hz, 1H) 8.36(d, J = 8.82Hz, 1H) 8.69(d, J = 6.99Hz, 1H) 9.42(d, J = 8.82Hz, 1H) 11.47(br s, 1H) 14.40(br s, 1H); MS(ESI+) m/z 416 (M-Cl)+; (ESI-) m/z 414 (M-HCl)-.

[0813] 实施例 44

[0814] 4-[4-苄基氨基-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[0815] 实施例 44a

[0816] 4-(4-氨基-2-硝基-苯基硫基)-苯酚

[0817] 将 4-氯-3-硝基苯胺 (1.0g, 5.79mmol)、4-羟基苯硫酚 (0.75g, 6.00mmol)、碳酸铯 (3.9g, 12mmol) 在 DMSO (10mL) 中的溶液于 100℃ 加热 16 小时。然后把冰水 (50mL) 加到该溶液中, 并将所得浆液用乙酸乙酯 (100mL) 处理, 将层分离, 并且有机层用 10% 碳酸氢钠和 10% 氯化钠洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将干燥剂过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物, 为红色固体 (1.45g, 92%)。

[0818] 实施例 44b

[0819] 4-(4-苄基氨基-2-硝基-苯基硫基)-苯酚

[0820] 将实施例 a 产物 (0.63g, 2.4mmol)、苯甲醛 (0.24g, 2.3mmol) 和氰基硼氢钠 (0.15g, 2.4mmol) 在含有 1% 乙酸的甲醇 (10mL) 中的溶液于室温搅拌 16 小时。将反应混合物用水 (20mL) 中止, 并且所得溶液在真空中浓缩为黄色固体。将该固体溶解在乙酸乙酯 (50mL) 中, 并用水、10% 碳酸氢钠和 10% 氯化钠洗涤。将有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中除去溶剂, 获得浅黄色油状物。将该油状物加载于硅胶柱, 并用 CBbCl<sub>2</sub> 然后用 1% 甲醇在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的溶液洗脱。将获得的产物级分合并, 并蒸发至干, 获得本标题化合物, 为黄色固体 (0.63g, 77%)。

[0821] 实施例 44c

[0822] 4-(2-4-苄基氨基-4-苯基硫基)-苯酚

[0823] 按照实施例 237E 的方法, 将实施例 44b 的产物用 Fe 和 NH<sub>4</sub>Cl 还原, 获得本标题化合物。

[0824] 实施例 44d

[0825] 4-[4-苄基氨基-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[0826] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 2g 的产物 (105mg, 0.50mmol) 与实施例 44c 的产物 (161mg, 0.50mmol) 反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA

洗脱, 获得三氟乙酸盐 (68mg, 22%)。

[0827]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.97 (t,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 3H) 1.83 (sext,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 2H) 2.97 (dd,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 2H) 4.29 (m, 2H) 6.15 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 6.51 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 2H) 6.93 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 2H) 7.22-7.38 (m, 8H) 7.78 (d,  $J = 8.83\text{Hz}$ , 1H) 8.95 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H) 9.66 (s, 1H) 10.90 (brs, 1H) 14.21 (brs, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  493 (M+H-TFA)+.

[0828] 实施例 45

[0829] 4-[4-苄基氨基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[0830] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 1d 的产物 (57mg, 0.319mmol) 与实施例 44c 的产物 (102mg, 0.319mmol) 反应 72 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得三氟乙酸盐 (169mg, 91%)。

[0831]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.74 (s, 3H) 4.30 (s, 2H) 6.15 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 6.52 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H) 6.56-7.39 (m, 11H) 7.75 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H) 8.28 (d,  $J = 7.36\text{Hz}$ , 1H) 9.50 (br s, 1H) 10.85 (br s, 1H) 14.25 (br s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  465 (M+H-TFA)+; (ESI-)  $m/z$  463 (M-H-TFA)-.

[0832] 实施例 46

[0833] N-{4-[4-甲基-2-(7-吗啉-4-基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[0834] 实施例 46a

[0835] N-{4-[2-(7-氯-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-甲基-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[0836] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 13d 的产物 (200mg, 1.0mmol) 与实施例 18b 的产物 (215mg, 1.0mmol) 反应 24 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得三氟乙酸盐 (200mg, 45%)。

[0837] 实施例 46b

[0838] N-{4-[4-甲基-2-(7-吗啉-4-基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[0839] 在密封管中将实施例 46a 的产物 (0.047g, 0.1mmol) 和吗啉 (0.087g, 1.0mmol) 在乙醇 (0.5mL) 中于 110°C 加热 1 小时, 冷却至室温并浓缩。该粗残余物通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得本标题化合物, 为三氟乙酸盐 (0.030g, 50%)。

[0840]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.04 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.56-3.93 (m, 8H), 6.07 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H), 7.09 (d,  $J = 8.09\text{Hz}$ , 1H), 7.20-7.32 (m, 4H), 7.54 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H), 8.07 (t,  $J = 6.80\text{Hz}$ , 1H), 8.64 (d,  $J = 9.56\text{Hz}$ , 1H), 10.06 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 13.42 (d,  $J = 5.88\text{Hz}$ , 1H); MS (ESI+)  $m/z$  486 (M+H)+.

[0841] 实施例 47

[0842] (7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-(5-甲基-2-对甲苯基硫基-苯基)-胺

[0843] 实施例 47a

[0844] 4-甲基-2-硝基-1-对甲苯基硫基-苯

[0845] 按照实施例 1e 的方法, 将实施例 4a 的产物 (5.00g, 17.53mmol) 与替代苯硫酚的 4-甲基苯硫酚 (2.17g, 17.53mmol) 反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过硅胶

柱色谱法纯化纯化,用 5% EtOAc/ 己烷洗脱,获得固体 (3.53g,78%)。

[0846] 实施例 47b

[0847] 5- 甲基 -2- 对甲苯基硫基 - 苯基胺

[0848] 按照实施例 1f 的方法,将实施例 47a 的产物用 SnCl<sub>2</sub> 还原,获得本标题化合物。

[0849] 实施例 47c

[0850] (7- 甲基 -[1,8] 二氮杂萘 -4- 基 )-(5- 甲基 -2- 对甲苯基硫基 - 苯基 )- 胺

[0851] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 1d 的产物 (267mg,1.56mmol) 与实施例 47b 的产物 (358mg,1.56mmol) 反应 48 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得三氟乙酸盐 (347mg,46%)。

[0852] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm :2.22 (s, 3H) 2.37 (s, 3H) 2.77 (s, 3H) 6.27 (d, J = 7.35Hz, 1H) 7.04 (d, J = 7.72Hz, 2H) 7.14 (m, 2H) 7.29 (m, 3H) 7.79 (d, J = 8.82Hz, 1H) 8.39 (d, J = 6.99Hz, 1H) 8.95 (d, J = 8.46Hz, 1H) 11.25 (br. s., 1H) 14.39 (br. s., 1H); MS (ESI+) m/z 372 (M+H)+.

[0853] 实施例 48

[0854] (7- 甲基 -[1,5] 二氮杂萘 -4- 基 )-(5- 甲基 -2- 间甲苯基硫基 - 苯基 )- 胺

[0855] 实施例 48a

[0856] 4- 甲基 -2- 硝基 -1- 间甲苯基硫基 - 苯

[0857] 按照实施例 1e 的方法,将实施例 4a 的产物 (9.46g,33.17mmol) 与替代苯硫酚的 3- 甲基苯硫酚 (4.12g,33.17mmol) 反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过硅胶柱色谱法纯化纯化,用 5% EtOAc/ 己烷洗脱,获得固体 (7.50g,87%)。

[0858] 实施例 48b

[0859] 5- 甲基 -2- 间甲苯基硫基 - 苯基胺

[0860] 按照实施例 1f 的方法,将实施例 48a 的产物用 SnCl<sub>2</sub> 还原,获得本标题化合物。

[0861] 实施例 48c

[0862] (7- 甲基 -[1,8] 二氮杂萘 -4- 基 )-(5- 甲基 -2- 间甲苯基硫基 - 苯基 )- 胺

[0863] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 1d 的产物 (267mg,1.56mmol) 与实施例 48b 的产物 (358mg,1.56mmol) 反应 48 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得三氟乙酸盐 (116mg,15%)。

[0864] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm :2.10 (s, 3H) 2.38 (s, 3H) 2.76 (s, 3H) 6.27 (d, J = 7.35Hz, 1H) 7.00 (m, 3H) 7.40 (m, 3H) 7.789 (d, J = 8.82Hz, 1H) 8.37 (d, J = 6.99Hz, 1H) 8.92 (d, J = 8.82Hz, 1H) 11.08 (br. s., 1H) 14.45 (br. s., 1H); MS (ESI+) m/z 372 (M+H)+.

[0865] 实施例 49

[0866] [2-(4- 氟 - 苯基硫基 )-5- 甲基 - 苯基 ]-(7- 甲基 -[1,8] 二氮杂萘 -4- 基 )- 胺

[0867] 实施例 49a

[0868] 1-(4- 氟 - 苯基硫基 )-4- 甲基 -2- 硝基 - 苯

[0869] 按照实施例 1e 的方法,将实施例 4a 的产物 (5.00g,17.53mmol) 与替代苯硫酚的 4- 氟苯硫酚 (2.24g,17.53mmol) 反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过硅胶柱色谱法纯化纯化,用 5% EtOAc/ 己烷洗脱,获得固体 (3.39g,74%)。

[0870] 实施例 49b

[0871] 2-(4- 氟 - 苯基硫基 )-5- 甲基 - 苯基胺

[0872] 将实施例 49a 的产物用  $\text{SnC}_2$  还原按照实施例 1f 的方法, 获得本标题化合物。

[0873] 实施例 49c

[0874] [2-(4- 氟 - 苯基硫基 )-5- 甲基 - 苯基 ]-(7- 甲基 -[1,8] 二氮杂萘 -4- 基 )- 胺

[0875] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 1d 的产物 (167mg, 0.94mmol) 与实施例 49b 的产物 (218mg, 0.94mmol) 反应 48 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得三氟乙酸盐 (224mg, 49%)。

[0876]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.37 (m, 3H) 2.77 (m, 3H) 6.29 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 7.10 (m, 2H) 7.32 (m, 5H) 7.80 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H) 8.41 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 8.95 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H) 11.04 (br. s., 1H) 14.43 (br. s., 1H); MS (ESI+)  $m/z$  376 (M+H)+.

[0877] 实施例 50

[0878] [2-(4- 甲氧基 - 苯基硫基 )-5- 甲基 - 苯基 ]-(7- 甲基 -[1,8] 二氮杂萘 -4- 基 )- 胺

[0879] 实施例 50a

[0880] 1-(4- 甲氧基 - 苯基硫基 )-4- 甲基 -2- 硝基 - 苯

[0881] 按照实施例 4b 的方法, 将实施例 4a 的产物 (5.0g, 175mmol) 与 4- 甲氧基 - 苯硫醇 (2.45g, 175mmol) 反应 18 小时, 获得固体产物 (3.76g, 78%)。

[0882] 实施例 50b

[0883] 2-(4- 甲氧基 - 苯基硫基 )-5- 甲基 - 苯基胺

[0884] 按照实施例 1f 的方法, 将施例 50a 的产物用  $\text{SnCl}_2$  还原, 获得本标题化合物。

[0885] 实施例 50c

[0886] [2-(4- 甲氧基 - 苯基硫基 )-5- 甲基 - 苯基 ]-(7- 甲基 -[1,8] 二氮杂萘 -4- 基 )- 胺

[0887] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 1d 的产物 (167mg, 0.94mmol) 与实施例 50b 的产物 (245mg, 0.94mmol) 反应 48 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得三氟乙酸盐 (325mg, 70%)。

[0888]  $^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.35 (s, 3H) 2.77 (s, 3H) 3.73 (s, 3H) 6.26 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 6.85 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H) 7.11 (d,  $J = 7.72\text{Hz}$ , 1H) 7.26 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H) 7.31 (s, 1H) 7.80 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H) 8.41 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 8.99 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 11.04 (br. s., 1H) 14.32 (br. s., 1H); MS ESI+ $m/z$  388 (M+H)+.

[0889] 实施例 51

[0890] [2-(3,4- 二甲氧基 - 苯基硫基 )-5- 甲基 - 苯基 ]-(7- 甲基 -[1,8] 二氮杂萘 -4- 基 )- 胺

[0891] 实施例 51a

[0892] 2-(3,4- 二甲氧基 - 苯基硫基 )-5- 甲基 - 苯基胺

[0893] 按照实施例 4b 的方法, 将实施例 4a 的产物 (11.25g, 39.5mmol) 与 3,4- 二甲氧基 - 苯硫醇 (6.71g, 39.5mmol) 反应 18 小时, 获得固体产物 (7.75g, 64%)。

[0894] 实施例 51b

[0895] 2-(3,4-二甲氧基-苯基硫基)-5-甲基-苯基胺

[0896] 按照实施例 1f 的方法,将实施例 51a 的产物用  $\text{SnCl}_2$  还原,获得本标题化合物。

[0897] 实施例 51c

[0898] [2-(3,4-二甲氧基-苯基硫基)-5-甲基-苯基]-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[0899] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 1d 的产物 (277mg, 1.56mmol) 与实施例 51b 的产物 (430mg, 1.56mmol) 反应 5 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得三氟乙酸盐 (628mg, 79%)。

[0900]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm : 2.35 (s, 3H) 2.76 (s, 3H) 3.56 (s, 3H) 3.68 (s, 3H) 6.24 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 6.82 (m, 3H) 7.29 (m, 3H) 7.79 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H) 8.38 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 8.97 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H) 10.97 (s, 1H) 14.35 (s, 1H) ;MS (ESI+)  $m/z$  418 (M+H)+.

[0901] 实施例 52

[0902] 3-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[0903] 实施例 52a

[0904] 3-(4-甲基-2-硝基-苯基硫基)-苯酚

[0905] 按照实施例 4b 的方法,将实施例 4a 的产物 (10.14g, 35.6mmol) 与 3-(4-甲基-2-硝基-苯基硫基)-苯酚 (4.48g, 35.6mmol) 反应 18 小时,获得固体产物 (7.88g, 85%)。

[0906] 实施例 52b

[0907] 3-(2-氨基-4-甲基-苯基硫基)-苯酚

[0908] 按照实施例 1f 的方法,将实施例 52a 的产物用  $\text{SnCl}_2$  还原,获得本标题化合物。

[0909] 实施例 52c

[0910] 3-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[0911] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 1d 的产物 (277mg, 1.56mmol) 与实施例 52b 的产物 (245mg, 1.56mmol) 反应 5 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得三氟乙酸盐 (399mg, 52%)。

[0912]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm : 2.38 (s, 3H) 2.75 (s, 3H) 6.30 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 6.53-6.58 (m, 2H) 6.61 (d,  $J = 8.09\text{Hz}$ , 1H) 6.90-7.08 (m, 1H) 7.27-7.47 (m, 3H) 7.77 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H) 8.39 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 8.94 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 9.58 (s, 1H) 10.96 (s, 1H) 14.34 (s, 1H) ;MS (ESI+)  $m/z$  374 (M+H)+.

[0913] 实施例 53

[0914] [3-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-苯基硫基-苯基]-甲醇

[0915] 实施例 53a

[0916] 4-羟基-3-硝基-苯甲酸乙酯

[0917] 按照实施例 4a 的方法,将 4-羟基-3-硝基-苯甲酸乙酯的溶液 (15.0g, 76.1mmol) 与三氟甲烷磺酸酐 (14.0mL, 83.7mmol) 反应 15 分钟,获得本标题化合物,为琥珀酸油状物 (22.26g, 89%)。

[0918] 实施例 53b

[0919] 3-硝基-4-苯基硫基-苯甲酸乙酯

[0920] 按照实施例 1e 的方法,将实施例 53a 的产物 (22.6g,67.6mmol) 与苯硫酚钠 (7.54g,67.6mmol) 反应 24 小时,获得本标题化合物,为固体 (13.2g,67%)。

[0921] 实施例 53c

[0922] 3-氨基-4-苯基硫基-苯甲酸乙酯

[0923] 按照实施例 1f 的方法,将实施例 53b 的产物与 SnCl<sub>2</sub> 反应,获得本标题化合物,为固体。

[0924] 实施例 53c

[0925] 3-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-苯基硫基-苯甲酸乙酯

[0926] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 1d 的产物 (2.06g,1.16mmol) 与实施例 53b 的产物 (3.18g,1.16mmol) 反应 5 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得三氟乙酸盐 (3.61g,59%)。

[0927] 实施例 53d

[0928] [3-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-苯基硫基-苯基]-甲醇

[0929] 将在 60mL THF 中的实施例 53c 的产物 (2.30g,5.54mmol) 与 LiAlH<sub>4</sub> (420mg, 11.0mmol) 反应 18 小时,然后用稀 HCl 中止反应。用 NH<sub>4</sub>OH 调节至 pH 10。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取,用 MgSO<sub>4</sub> 干燥,过滤并在真空中浓缩,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得三氟乙酸盐 (325mg,70%)。

[0930] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm :2.76 (s, 3H) 3.99 (br. s, 1H) 4.58 (s, 2H) 6.31 (d, J = 7.35Hz, 1H) 7.25 (s, 5H) 7.40 (m, 2H) 7.46 (s, 1H) 7.78 (d, J = 8.82Hz, 1H) 8.42 (d, J = 6.99Hz, 1H) 8.95 (d, J = 8.46Hz, 1H) 11.06 (br. s., 1H) 14.44 (br. s., 1H); MS (ESI+) m/z 374 (M+H)+.

[0931] 实施例 54

[0932] [2-(4-乙氧基-苯基硫基)-5-甲基-苯基]-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[0933] 实施例 54a

[0934] 1-(4-乙氧基-苯基硫基)-4-甲基-2-硝基-苯

[0935] 将实施例 4b 的产物 (500mg, 1.91mmol) 与 NaH (0.048g, 2.01mmol) 在 10mL THF 中于 0℃ 反应 2 小时。加热至室温,并缓慢加入 EtI (0.232mL, 2.87mmol),然后于室温搅拌 4 天。用水中止,将层分离,并用 MgSO<sub>4</sub> 干燥,过滤并在真空中浓缩,获得产物,为固体 (510mg, 92%)。按照实施例 1f 的方法用 SnCl<sub>2</sub> 还原,获得本标题化合物。

[0936] 实施例 54b

[0937] [2-(4-乙氧基-苯基硫基)-5-甲基-苯基]-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[0938] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 1d 的产物 (250mg, 1.56mmol) 与实施例 54a 的产物 (259mg, 1.56mmol) 反应 5 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得三氟乙酸盐 (241mg, 30%)。

[0939] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm :1.31 (t, J = 6.99Hz, 3H) 2.34 (s, 3H) 2.76 (s, 3H) 3.97 (q, J = 6.99Hz, 2H) 6.26 (d, J = 7.35Hz, 1H) 6.83 (d, J = 8.82Hz, 2H) 7.11 (d, J = 7.72Hz, 1H) 7.24 (d, J = 8.82Hz, 2H) 7.27 (s, 1H) 7.30 (s, 1H) 7.80 (d, J = 8.82Hz,

1H) 8.41 (d, J = 6.99Hz, 1H) 8.99 (d, J = 8.82Hz, 1H) 11.01 (s, 1H) 14.38 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 402 (M+H)+.

[0940] 实施例 55

[0941] (7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-[5-甲基-2-(4-丙氧基-苯基硫基)-苯基]-胺

[0942] 实施例 55a

[0943] 4-甲基-2-硝基-1-(4-丙氧基-苯基硫基)-苯

[0944] 实施例 4b 的产物 (600mg, 2.30mmol) 与 NaH (0.83g, 2.30mmol) 在 10mL THF 中于 0℃ 反应 2 小时。加热至室温并缓慢加入 EtI (0.232mL, 2.87mmol), 然后于 50℃ 搅拌 7 天。用水中止, 将层分离, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得产物, 为固体 (700mg, 100%)。按照实施例 1f 的方法用 SnCl<sub>2</sub> 还原, 获得本标题化合物。

[0945] 实施例 55b

[0946] (7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-[5-甲基-2-(4-丙氧基-苯基硫基)-苯基]-胺

[0947] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 1d 的产物 (250mg, 1.56mmol) 于实施例 55a 的产物 (273mg, 1.56mmol) 反应 5 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得三氟乙酸盐 (187mg, 23%)。

[0948] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.97 (t, J = 7.35Hz, 3H) 1.62-1.79 (m, 2H) 2.34 (s, 3H) 2.76 (s, 3H) 3.86 (t, J = 6.43Hz, 2H) 6.27 (d, J = 6.99Hz, 1H) 6.84 (d, J = 8.82Hz, 2H) 7.11 (d, J = 7.72Hz, 1H) 7.24 (d, J = 8.46Hz, 2H) 7.29 (s, 1H) 7.80 (d, J = 8.46Hz, 1H) 8.42 (d, J = 6.99Hz, 1H) 8.99 (d, J = 8.46Hz, 1H) 11.01 (s, 1H) 14.39 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 416 (M+H)+.

[0949] 实施例 56

[0950] [2-(4-异丙氧基-苯基硫基)-5-甲基-苯基]-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[0951] 实施例 56a

[0952] 2-(4-异丙氧基-苯基硫基)-5-甲基-苯基胺

[0953] 将实施例 4b 的产物 (600mg, 2.30mmol) 与 NaH (0.83g, 2.44mmol) 在 10mL THF 中于 0℃ 反应 2 小时。加热至室温, 并缓慢加入 i-Pr-I (0.574mL, 5.74mmol), 然后于 50℃ 搅拌 10 天。用水中止, 将层分离, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得产物, 为固体 (730mg, 100%)。按照实施例 1f 的方法用 SnCl<sub>2</sub> 还原, 获得本标题化合物。

[0954] 实施例 56b

[0955] [2-(4-异丙氧基-苯基硫基)-5-甲基-苯基]-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[0956] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 1d 的产物 (250mg, 1.56mmol) 与实施例 56a 的产物 (427mg, 1.56mmol) 反应 5 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得三氟乙酸盐 (185mg, 23%)。

[0957] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.23 (d, J = 6.25Hz, 6H) 2.34 (s, 3H) 2.76 (s, 3H) 4.48-4.58 (m, 1H) 6.27 (d, J = 6.99Hz, 1H) 6.81 (d, J = 8.82Hz, 2H) 7.14 (d, J = 8.09Hz,

<sup>1</sup>H) 7.22(d, J = 8.82Hz, 2H) 7.27(s, 1H) 7.30(s, 1H) 7.79(d, J = 8.82Hz, 1H) 8.41(d, J = 6.99Hz, 1H) 8.99(d, J = 8.46Hz, 1H) 10.99(s, 1H) 14.36(s, 1H); MS (ESI+) m/z 416 (M+H)<sup>+</sup>.

[0958] 实施例 57

[0959] N-(4-溴-苯基)-4-(4-羟基-苯基硫基)-3-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯甲酰胺

[0960] 实施例 57a

[0961] N-(4-溴-苯基)-4-氯-3-硝基-苯甲酰胺

[0962] 将 4-溴苯胺 (2.58g, 14.99mmol) 在无水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100mL) 中的混合物用 4-氯-3-硝基苯甲酰氯 (3.60g, 17.99mmol) 和 N,N-二异丙基-乙基胺 (3.14mL, 17.99mmol) 处理, 并将所得混合物于室温搅拌 17 小时。将溶剂在真空下浓缩, 获得本标题化合物, 将残余物溶解在乙酸乙酯 (100mL) 中, 并用水和盐水洗涤。有机萃取物用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物, 为棕色固体 (5.132g, 14.45mmol, 96%)。

[0963] 实施例 57b

[0964] N-(4-溴-苯基)-4-(4-羟基-苯基硫基)-3-硝基-苯甲酰胺

[0965] 将实施例 57a 的产物 (553mg, 1.557mmol) 在无水 DMF (15mL) 中的溶液于室温用 4-巯基苯酚 (196mg, 1.557mmol) 和碳酸铯 (1.015g, 3.114mmol) 处理, 然后在氮气下于 100℃ 加热 3 小时。把反应冷却至室温, 并将溶剂在真空下浓缩, 获得本标题化合物。把残余物溶解在 H<sub>2</sub>O (30mL) 中, 并用 1N HCl 水溶液调节 pH 至 3。然后用乙酸乙酯萃取水相, 并将合并的有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤。有机层用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物。残余物用二氯甲烷研制, 并通过硅胶柱色谱法纯化, 用 6% -30% 乙酸乙酯 / 二氯甲烷梯度洗脱, 获得本标题产物, 为黑黄色固体 (517mg, 1.16mmol, 75%)。

[0966] 实施例 57c

[0967] 3-氨基-N-(4-溴-苯基)-4-(4-羟基-苯基硫基)-苯甲酰胺

[0968] 按照实施例 237E 的方法, 将实施例 57b 的产物用 Fe 和 NH<sub>4</sub>Cl 还原, 获得本标题化合物。

[0969] 实施例 57d

[0970] N-(4-溴-苯基)-4-(4-羟基-苯基硫基)-3-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯甲酰胺

[0971] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 2g 的产物 (138mg, 0.154mmol) 与实施例 57C 的产物 (64mg, 0.154mmol) 反应 40 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得三氟乙酸盐 (30mg, 20%)。

[0972] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.99(t, J = 7.35Hz, 3H) 1.69-1.96(m, 2H) 3.02(t, J = 7.35Hz, 2H) 6.42(d, J = 6.99Hz, 1H) 6.87(d, J = 8.46Hz, 2H) 7.02(d, J = 8.46Hz, 1H) 7.33(d, J = 8.46Hz, 2H) 7.54(d, J = 9.19Hz, 2H) 7.72(d, J = 8.82Hz, 2H) 7.87(d, J = 8.82Hz, 1H) 7.98(dd, J = 8.46, 1.84Hz, 1H) 8.02(d, J = 1.84Hz, 1H) 8.52(d, J = 6.62Hz, 1H) 9.09(d, J = 8.46Hz, 1H) 10.09(s, 1H) 10.37(s, 1H) 11.14(s, 1H) 14.54(s, 1H); MS (ESI+) m/z 585/587 (M+H)<sup>+</sup>.

[0973] 实施例 58

[0974] 5-二甲基氨基-萘-1-磺酸 4-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-

基)-苯基硫基]-苯基酯

[0975] 将实施例 5 的产物 (167mg, 0.94mmol) 与 5-二甲基氨基-萘-1-磺酰基氯 (245mg, 0.94mmol) 在 10mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中与 N,N-二异丙基乙基胺 (0.530mL, 410mmol) 反应 22 小时。用水洗涤, 并用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得三氟乙酸盐 (35mg, 40%)。

[0976]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, ,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm : 2.75 (s, 3H) 2.86 (s, 6H) 6.65 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 6.76 (d,  $J$  = 9.19Hz, 2H) 6.87 (d, 2H) 7.16 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 7.34 (d,  $J$  = 7.72Hz, 1H) 7.53-7.62 (m, 2H) 7.69-7.79 (m, 3H) 7.97 (d,  $J$  = 7.35Hz, 1H) 8.22 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 8.50 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 8.60 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 8.82 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) ; MS (DCI  $\text{NH}_3^+$ )  $m/z$  611 (M+H)+.

[0977] 实施例 59

[0978] 乙磺酸 4-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基酯

[0979] 按照实施例 58 的方法, 将实施例 5 的产物 (100mg, 0.24mmol) 与乙磺酰基氯 (31.0mg, 0.24mmol) 反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得三氟乙酸盐 (20mg, 14%)。

[0980]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm : 10.98 (s, 1H) 8.89 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 8.39 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 7.76 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 7.45-7.50 (m, 1H) 7.36-7.42 (m, 2H) 7.25 (d, 2H) 7.17 (d, 2H) 6.33 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 3.47 (q,  $J$  = 7.35Hz, 2H) 2.75 (s, 3H) 2.40 (s, 3H) 1.34 (t,  $J$  = 7.35Hz, 3H) ; MS (DCI  $\text{NH}_3^+$ )  $m/z$  466 (M+H)+.

[0981] 实施例 60

[0982] 丙-2-磺酸 4-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基酯

[0983] 按照实施例 58 的方法, 将实施例 5 的产物 (80.0mg, 0.195mmol) 与乙-2-磺酰基氯 (27.8mg, 0.195mmol) 反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得三氟乙酸盐 (20mg, 21%)。

[0984]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm : 8.90 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 8.39 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 7.76 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 7.43-7.49 (m, 1H) 7.35-7.42 (m, 2H) 7.24-7.29 (m, 2H) 7.12-7.19 (m, 2H) 6.33 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 2.75 (s, 3H) 3.66 (m, 1) 2.39 (s, 3H) 1.40 (d,  $J$  = 6.99Hz, 6H) ; MS (DCI  $\text{NH}_3^+$ )  $m/z$  480 (M+H)+.

[0985] 实施例 61

[0986] 甲磺酸 4-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基酯

[0987] 按照实施例 58 的方法, 将实施例 5 的产物 (80mg, 0.195mmol) 与甲烷磺酰氯 (22.3mg, 0.195mmol) 反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得三氟乙酸盐 (36mg, 32%)。

[0988]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm : 8.88 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 8.39 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 7.76 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 7.45-7.51 (m, 1H) 7.35-7.42 (m, 2H) 7.26 (d, 2H) 7.19 (d,

2H) 6.33 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 3.34 (s, 3H) 2.75 (s, 3H) 2.40 (s, 3H); MS (DCI  $\text{NH}_3^+$ )  $m/z$  452+ (M+H)+.

[0989] 实施例 62

[0990] 乙磺酸 4-[2-(7-乙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-甲基-苯基硫基]-苯基酯

[0991] 按照实施例 58 的方法, 将实施例 4 的产物 (20mg, 0.47mmol) 与磺酰氯 (72mg, 0.56mmol) 反应 22 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得三氟乙酸盐 (70mg, 25%)。

[0992]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.31 (d, 1H) 7.73 (d, 1H) 7.11 (d, 1H) 6.85 (d, 1H) 6.74 (s, 2H) 6.64 (d, 2H) 6.53 (d, 2H) 5.75 (d, 1H) 2.81 (q, 2H) 2.42 (q, 2H) 1.78 (s, 3H) 0.76 (m, 6H); MS (ESI+)  $m/z$  484 (M+H)+.

[0993] 实施例 63

[0994] 苯基-甲磺酸 4-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基酯

[0995] 按照实施例 58 的方法, 将实施例 5 的产物 (120mg, 0.294mmol) 与苯基-甲烷磺酰氯 (55mg, 0.294mmol) 反应 22 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得三氟乙酸盐 (15mg, 9%)。

[0996]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.31 (d, 1H) 7.73 (d, 1H) 7.11 (d, 1H) 6.85 (d, 1H) 6.74 (s, 2H) 6.64 (d, 2H) 6.53 (d, 2H) 5.75 (d, 1H) 2.81 (q, 2H) 2.42 (q, 2H) 1.78 (s, 3H) 0.76 (m, 6H); MS (ESI+)  $m/z$  484 (M+H)+.

[0997] 实施例 64

[0998] {4-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯氧基}-乙酸乙酯

[0999] 把实施例 5 的材料 (0.200g, 0.536mmol) 悬浮在丙酮中, 并加入  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 。将其用溴-乙基-乙酸酯 (0.089g, 0.536mmol) 处理, 在此期间将反应混合物加热至回流 4 小时。把反应混合物冷却至室温, 将固体过滤并在真空下浓缩, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (24mg, 10%)。

[1000]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.22 (t,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 3H), 2.34 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 4.20 (q,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 2H), 5.47 (s, 2H), 6.49 (d,  $J = 7.72\text{Hz}$ , 1H), 6.75 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H), 7.00 (d,  $J = 8.09\text{Hz}$ , 1H), 7.20 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 2H), 7.25-7.40 (m, 2H), 7.87 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H), 8.63 (d,  $J = 7.72\text{Hz}$ , 1H), 9.06 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H), 9.89 (s, 1H); MS (ESI)  $m/z$  460 (M+H)+, (ESI-)  $m/z$  458 (M-H)-.

[1001] 实施例 65

[1002] {4-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯氧基}-乙酸

[1003] 把实施例 64 的产物 (0.246g, 0.535mmol) 溶解在 10mL 5% NaOH 和 10mL EtOH 中, 并加热至 100℃ 2 小时, 然后于室温搅拌 10 小时。此时真空下除去所有溶剂, 并把褐色油状物溶解在水中, 把 2mL HCl 加入其中, 并形成黄色沉淀。过滤收集沉淀物, 并将固体在真空下干燥过夜 (150mg, 64%)。

[1004]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :2.33(s, 3H), 2.75(s, 3H), 5.42(s, 2H), 6.46(d,  $J$  = 7.35Hz, 1H), 6.52(s, 1H), 6.75(d,  $J$  = 8.46Hz, 2H), 6.99(d,  $J$  = 8.46Hz, 1H), 7.15-7.40(m,  $J$  = 8.46Hz, 4H), 7.85(s, 1H), 8.62(s, 1H), 9.08(d,  $J$  = 8.09Hz, 1H), 9.90(s, 1H); MS(ESI) $m/z$  432(M+H), (ESI-) $m/z$  430(M-H)-.

[1005] 实施例 66

[1006] 2,2-二甲基-N-{4-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-丙酰胺

[1007] 把实施例 83 的产物 (0.50g, 0.134mmol) 溶解在 DMF 中, 用 2,2-二甲基-丙酰氯 (0.016g, 0.134mmol), 并于室温搅拌 1 小时。在氮气流下除去 DMF, 并将粗残余物通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得本标题化合物, 为三氟乙酸盐 (40.0mg, 65%)。

[1008]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :1.22(s, 9H), 2.35(s, 3H), 2.76(s, 3H), 6.33(d,  $J$  = 6.99Hz, 1H), 7.15(s, 1H), 7.24(d,  $J$  = 8.46Hz, 3H), 7.31(s, 1H), 7.61(d,  $J$  = 8.82Hz, 2H), 7.80(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.96(s, 1H), 9.27(s, 1H), 10.99(s, 1H) MS(ESI+)  $m/z$  457(M+H)+, (ESI-) $m/z$  455(M-H)-.

[1009] 实施例 67

[1010] N-{4-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-丁酰胺

[1011] 把实施例 83 的产物 (0.50g, 0.134mmol) 溶解在 DMF 中, 用丁酰氯 (0.016g, 0.134mmol) 处理, 并于室温搅拌 1 小时。在氮气流下除去 DMF, 并将粗残余物通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得本标题化合物, 为三氟乙酸盐 (41.0mg, 65%)。

[1012]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :0.91(t,  $J$  = 7.35Hz, 3H), 1.54-1.65(m, 2H), 2.27(t,  $J$  = 7.35Hz, 2H), 2.35(s, 3H), 2.76(s, 3H), 6.31(d,  $J$  = 6.99Hz, 1H), 7.15(d,  $J$  = 8.09Hz, 1H), 7.21-7.32(m, 4H), 7.53(d,  $J$  = 8.82Hz, 2H), 7.78(d,  $J$  = 8.82Hz, 1H), 8.41(d,  $J$  = 6.99Hz, 1H), 8.96(d,  $J$  = 8.46Hz, 1H), 9.98(s, 1H), 11.00(s, 1H); MS(ESI+)  $m/z$  443(M+H)+, (ESI-) $m/z$  441(M-H)-.

[1013] 实施例 68

[1014] 环丙基甲酸 {4-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-酰胺

[1015] 把实施例 83 的产物 (0.50g, 0.134mmol) 溶解在 DMF 中, 用环丙烷羧酰氯 (0.016g, 0.134mmol) 处理, 并于室温搅拌 1 小时。在氮气流下除去 DMF, 并将粗残余物通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得本标题化合物, 为三氟乙酸盐 (25. mg, 40%)。

[1016]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :0.80(d,  $J$  = 6.25Hz, 4H), 1.71-1.79(m, 1H), 2.35(s, 3H), 2.76(s, 3H), 6.31(d,  $J$  = 7.35Hz, 1H), 7.16(d,  $J$  = 7.72Hz, 1H), 7.21-7.32(m, 4H), 7.51(d,  $J$  = 8.82Hz, 2H), 7.78(d,  $J$  = 8.82Hz, 1H), 8.41(d,  $J$  = 7.35Hz, 1H), 8.96(d,  $J$  = 8.82Hz, 1H), 10.29(s, 1H), 10.99(s, 1H); MS(ESI+)  $m/z$  441(M+H)+, (ESI-) $m/z$  439(M-H)-.

[1017] 实施例 69

[1018] 2-{4-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基氨基甲酰基}-吡咯烷-1-甲酸苄酯

[1019] 把苄酯基-脯氨酸 (0.110g, 0.443mmol) 溶解在 THF 中, 于其中加入 N-甲基吗啉 (0.133g, 0.443mmol)。然后加入无水氯甲酸异丙烯酯 (0.053g, 0.443mmol), 并将反应混合物于室温搅拌 30 分钟。此时加入实施例 83 的产物 (0.150g, 0.402mmol) 在 THF 中的溶液, 于室温搅拌 1 小时。该反应混合物用水稀释, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得本标题化合物, 为三氟乙酸盐 (118mg, 48%)。

[1020]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.82-1.98 (m, 3H), 2.22 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 4.27-4.40 (m, 1H), 4.89-4.98 (m, 1H), 5.00-5.13 (m, 2H), 6.35 (t,  $J = 6.80\text{Hz}$ , 1H), 7.06-7.22 (m, 3H), 7.24-7.39 (m, 6H), 7.55 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 2H), 7.78 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H), 8.44 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H), 8.96 (dd,  $J = 11.95, 8.64\text{Hz}$ , 1H), 10.20 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 14.39 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  604 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-)  $m/z$  602 (M-H)<sup>-</sup>。

[1021] 实施例 70

[1022] (7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-[5-甲基-2-(4-苯氧基-苯基硫基)-苯基]-胺

[1023] 实施例 70a

[1024] 5-甲基-2-(4-苯氧基-苯基硫基)-苯基胺

[1025] 把实施例 4c 的产物 (0.500g, 1.91mmol) 与苯基硼酸 (0.701g, 5.74mmol)、乙酸铜 (II) (0.659g, 3.83mmol) 和三乙基胺 (0.387g, 3.83mmol) 一起溶解在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中。于室温搅拌 48 小时, 此时再加入 2 当量的每一种试剂。再于室温搅拌 16 小时, 此时再加入 2eq 的每一种试剂。再于室温搅拌 16 小时。将反应用水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得粗产物, 将其硅胶柱色谱法纯化, 用 20% EtOAc/己烷洗脱 (0.100g, 15%)。按照实施例 1f 的方法将该产物还原, 获得本标题化合物 (90mg, 98%)。

[1026] 实施例 70b

[1027] (7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-[5-甲基-2-(4-苯氧基-苯基硫基)-苯基]-胺

[1028] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 1d 的产物 (50mg, 0.28mmol) 与实施例 70a 的产物 (86mg, 0.28mmol) 反应 24 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (64mg, 50%)。

[1029]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.37 (s, 3H), 2.73-2.79 (m, 3H), 6.30 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H), 6.78-6.87 (m, 2H), 6.97 (d,  $J = 7.72\text{Hz}$ , 2H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 3H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.79 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H), 8.42 (d,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 1H), 8.96 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H), 11.00 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  450 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-)  $m/z$  448 (M-H)<sup>-</sup>。

[1030] 实施例 71

[1031] N-{3-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1032] 实施例 71a

[1033] 3-(4-甲基-2-硝基-苯基硫基)-苯基胺

[1034] 把实施例 4a 的产物 (1.00g, 3.51mmol) 和 3-氨基-苯硫醇 (658mg, 5.26mmol) 溶

解在 DMF 中,于其中加入  $K_2CO_3$  (848mg, 6.14mmol)。然后把反应混合物加热至 100℃ 16 小时。然后将反应混合物冷却至室温,用水稀释,并用乙酸乙酯萃取,获得本标题化合物 (650mg, 71%)。

[1035] 实施例 71b

[1036] N-[3-(4-甲基-2-硝基-苯基硫基)-苯基]-乙酰胺

[1037] 把实施例 71a 的产物 (650mg, 2.50mmol) 溶解在 DCM 中,并加入乙酰氯 (196mg, 2.50mmol)。于室温搅拌 1 小时,此时通过过滤收集固体,获得本标题化合物 (690mg, 61%)。

[1038] 实施例 71c

[1039] N-[3-(2-氨基-4-甲基-苯基硫基)-苯基]-乙酰胺

[1040] 按照实施例 1f 的方法,将实施例 71b 的产物用  $SnCl_2$  还原,获得本标题化合物 (120mg, 20%)。

[1041] 实施例 71d

[1042] N-{3-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1043] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 1d 的产物 (100mg, 0.559mmol) 与实施例 71c 的产物 (152mg, 0.559mmol) 反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸 (45mg, 18%)。

[1044]  $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.97 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 6.26 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H), 7.06 (t,  $J$  = 8.09Hz, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 8.09Hz, 1H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.41-7.54 (m, 2H), 7.74 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H), 8.33 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H), 8.89 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H), 9.81 (s, 1H), 10.91 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  415 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-)  $m/z$  413 (M-H)<sup>-</sup>.

[1045] 实施例 72

[1046] {2-[4-(1-亚氨基-乙基)-苯基硫基]-5-甲基-苯基}-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[1047] 实施例 72a

[1048] 硫代乙酰亚氨酸萘-2-基甲基酯;HBr 盐

[1049] 把 2-溴甲基-萘 (2.00g, 9.05mmol) 和硫代乙酰亚胺 (680mg, 9.05mmol) 溶解在  $CH_3Cl$  中,并于室温搅拌 1 小时。将产物过滤收集,获得本标题化合物 (1.500g, 77%)。

[1050] 实施例 72b

[1051] {2-[4-(1-亚氨基-乙基)-苯基硫基]-5-甲基-苯基}-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[1052] 把实施例 72a 的产物 (239mg, 0.805mmol) 和实施例 83 (150mg, 0.403mmol) 的产物溶解在 EtOH 中,并于室温搅拌 1 小时。将溶剂在真空下浓缩,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得本标题化合物,为三氟乙酸盐 (118mg, 70%)。

[1053]  $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.32 (s, 3H), 2.36-2.43 (m, 3H), 2.76 (s, 3H), 6.38 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H), 7.19-7.27 (m, 2H), 7.32-7.45 (m, 5H), 7.79 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H), 8.44 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.89-9.00 (m, 1H), 9.55 (s, 1H), 11.10 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  414 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-)  $m/z$  412 (M-H)<sup>-</sup>.

## [1054] 实施例 73

[1055] 1-{4-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙硫酮

[1056] 把实施例 18 的产物 (265mg, .639mmol) 和 Lawesson 试剂 (517mg, 1.28mmol) 溶解在 3mL 甲苯中, 并加热至 80℃ 16 小时。把反应混合物冷却至室温, 用水洗涤, 并用 EtOAc 萃取。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得三氟乙酸盐 (14mg, 5%)。

[1057] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.33 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.88 (d, J = 10.30Hz, 1H), 7.06-7.21 (m, 3H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.46Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.46Hz, 2H), 8.63 (d, J = 8.82Hz, 1H), 11.59 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 431 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-) m/z 429 (M-H)<sup>-</sup>.

## [1058] 实施例 74

[1059] N-{4-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-2-苯基-丁酰胺

[1060] 向含有 3 当量 PS-DCC 树脂 (具有聚合物连接的 N, N, -二环己基碳二亚胺) 的烧瓶内, 加入溶解在 3mL DMA 中的 2-苯基-丁酸 (27mg, 0.16mmol), 然后加入 HOBT (22mg, 0.16mmol)、实施例 83 的产物 (50mg, 0.134mmol) 和二乙基异丙基胺 (52mg, 0.402mmol)。把反应加热至 55℃ 过夜, 过滤并转移到含有 3 当量 MP-Carbonate (大孔碳酸酯) 树脂的管形瓶中。将反应器和 PS-DCC 树脂用 MeOH 洗涤, 并于室温将合并的滤液在 MP-carbonate 树脂上摇动 2 小时。过滤除去 MP-Carbonate 树脂, 并将反应浓缩至干。通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸 (2mg, 40%)。

[1061] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-D<sub>2</sub>O) δ ppm : 0.83-0.89 (m, 3H), 1.66-1.74 (m, J = 7.17, 6.90, 6.90, 6.90, 6.90Hz, 1H), 2.00-2.08 (m, 1H), 2.32-2.38 (m, 3H), 2.72-2.75 (m, 3H), 3.53-3.57 (m, 1H), 6.37 (d, J = 7.02Hz, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.85Hz, 2H), 7.24-7.31 (m, 3H), 7.32-7.39 (m, 4H), 7.50 (dd, J = 8.85, 1.53Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.85Hz, 1H), 8.39 (d, J = 7.02Hz, 1H), 8.84-8.88 (m, 1H), 10.28 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 519; (ESI-) m/z 517, 631 (M+TFA-H)<sup>-</sup>.

## [1062] 实施例 75

[1063] N-{4-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-4-苯基-丁酰胺

[1064] 本标题化合物是用 4-苯基-丁酸 (27mg, 0.16mmol) 作为酸, 按照实施例 74 的方法制得的 (1mg, 2%)。

[1065] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.85-1.92 (m, J = 7.55, 7.55, 7.55, 7.55Hz, 2H), 2.32 (t, J = 7.32Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.59-2.64 (m, J = 7.63Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 6.34 (d, J = 7.02Hz, 1H), 7.17-7.23 (m, 6H), 7.29-7.35 (m, 4H), 7.45 (d, J = 8.85Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.54Hz, 1H), 8.36 (d, J = 7.32Hz, 1H), 8.89 (d, J = 8.54Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 519; (ESI-) m/z 517, 631 (M+TFA-H)<sup>-</sup>.

## [1066] 实施例 76

[1067] N-{4-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯

基}-2-邻甲苯基氧基-乙酰胺

[1068] 本标题化合物是用邻甲苯基氧基-乙酸 (26mg, 0.16mmol) 作为酸, 按照实施例 74 的方法制得的 (3mg, 5%)。

[1069]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 2.25 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 4.70 (s, 2E), 6.34 (d,  $J$  = 7.32Hz, 1H), 6.86 (d,  $J$  = 7.93Hz, 1H), 6.90 (t,  $J$  = 7.32Hz, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 3H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.48 (d,  $J$  = 8.54Hz, 2H), 7.73 (d,  $J$  = 8.85Hz, 1H), 8.36 (d,  $J$  = 7.02Hz, 1H), 8.88 (d,  $J$  = 8.85Hz, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  521; (ESI-)  $m/z$  519, 633 (M+TFA-H)。

[1070] 实施例 77

[1071] N-{4-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-2-对甲苯基氧基-乙酰胺

[1072] 本标题化合物是使用对甲苯基氧基-乙酸 (26mg, 0.16mmol) 作为酸, 按照实施例 74 的方法制得的 (3mg, 5%)。

[1073]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 2.24 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 6.33 (d,  $J$  = 7.32Hz, 1H), 6.89 (d,  $J$  = 8.54Hz, 2H), 7.13 (d,  $J$  = 8.24Hz, 2H), 7.21 (d,  $J$  = 8.85Hz, 2H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.31-7.33 (m, 2H), 7.48 (d,  $J$  = 8.54Hz, 2H), 7.72 (d,  $J$  = 8.54Hz, 1H), 8.35 (d,  $J$  = 7.02Hz, 1H), 8.87 (d,  $J$  = 8.85Hz, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  521; (ESI-)  $m/z$  519, 633 (M+TFA-H)。

[1074] 实施例 78

[1075] 2-甲氧基-N-{4-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-2-苯基-乙酰胺

[1076] 本标题化合物是用 R-甲氧基-苯基-乙酸 (26mg, 0.16mmol) 作为酸, 按照实施例 74 的方法制得的 (3mg, 5%)。

[1077]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 2.35 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 4.82 (s, 1H), 6.36 (d,  $J$  = 7.02Hz, 1H), 7.21 (d,  $J$  = 8.54Hz, 3H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.37 (d,  $J$  = 7.02Hz, 1H), 7.41 (t,  $J$  = 7.32Hz, 2H), 7.47 (d,  $J$  = 7.02Hz, 2H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.69 (d,  $J$  = 8.85Hz, 1H), 8.38 (d,  $J$  = 7.02Hz, 1H), 8.86 (d,  $J$  = 8.54Hz, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  521; (ESI-)  $m/z$  519, 633 (M+TFA-H)。

[1078] 实施例 79

[1079] 2-甲氧基-N-{4-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-2-苯基-乙酰胺

[1080] 本标题化合物是用 S-甲氧基-苯基-乙酸 (26mg, 0.16mmol) 作为酸, 按照实施例 74 的方法制得的 (3mg, 5%)。

[1081]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 2.35 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 4.82 (s, 1H), 6.36 (d,  $J$  = 7.32Hz, 1H), 7.21 (d,  $J$  = 8.54Hz, 3H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.41 (t,  $J$  = 7.17Hz, 2H), 7.46-7.49 (m, 2H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.69 (d,  $J$  = 8.54Hz, 1H), 8.38 (d,  $J$  = 7.02Hz, 1H), 8.86 (d,  $J$  = 8.54Hz, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  521; (ESI-)  $m/z$  519, 633 (M+TFA-H)。

[1082] 实施例 80

[1083] 呋喃-3-甲酸({4-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基氨基甲酰基}-甲基)-酰胺

[1084] 本标题化合物是用[(呋喃-2-羰基)-氨基]-乙酸(27mg, 0.16mmol)作为酸, 按照实施例74的方法制得的(1mg, 2%)。

[1085]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.36(s, 3H), 2.75(s, 3H), 4.02(s, 2H), 6.34(d,  $J$  = 7.02Hz, 1H), 6.67(dd,  $J$  = 3.66, 1.83Hz, 2H), 7.16(d,  $J$  = 3.05Hz, 1H), 7.22(t,  $J$  = 8.85Hz, 3H), 7.29-7.33(m, 2H), 7.46(d,  $J$  = 8.85Hz, 2H), 7.74(d,  $J$  = 8.54Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 8.37(d,  $J$  = 7.32Hz, 1H), 8.87(d,  $J$  = 8.85Hz, 1H); MS(ESI+)  $m/z$  524; (ESI-)  $m/z$  521.

[1086] 实施例81

[1087] N-{4-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-4-噻吩-3-基-丁酰胺

[1088] 本标题化合物是用4-噻吩-2-基-丁酸(27mg, 0.16mmol)作为酸, 按照实施例74的方法制得的(0.7mg, 1%)。

[1089]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.89-1.96(m, 2H), 2.34-2.39(m, 5H), 2.75(s, 3H), 2.85(t,  $J$  = 7.63Hz, 2H), 6.34(d,  $J$  = 7.32Hz, 1H), 6.88(d,  $J$  = 2.44Hz, 1H), 6.96(dd,  $J$  = 5.19, 3.36Hz, 1H), 7.18-7.25(m, 3H), 7.29-7.33(m, 3H), 7.45(d,  $J$  = 8.85Hz, 2H), 7.73(d,  $J$  = 8.54Hz, 1H), 8.36(d,  $J$  = 7.32Hz, 1H), 8.89(d,  $J$  = 8.54Hz, 1H); MS(ESI+)  $m/z$  525; (ESI-)  $m/z$  523, 637(M+TFA-H)-.

[1090] 实施例82

[1091] 1-乙酰基-哌啶-甲酸{4-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-酰胺

[1092] 本标题化合物是用1-乙酰基-哌啶-甲酸(27mg, 0.16mmol)作为酸, 按照实施例74的方法制得的(0.7mg, 1%)。

[1093]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.77-1.84(m, 2H), 2.03(s, 3H), 2.36(s, 4H), 2.56-2.64(m, 2H), 2.75(s, 3H), 3.05-3.12(m, 1H), 3.83-3.91(m, 1H), 4.37-4.43(m, 1H), 6.30-6.36(m, 1H), 7.18-7.25(m, 4H), 7.29-7.34(m, 2H), 7.41-7.48(m, 2H), 7.72-7.77(m, 1H), 8.34-8.38(m, 1H), 8.87-8.91(m, 1H); MS(ESI+)  $m/z$  526; (ESI-)  $m/z$  524, 638(M+TFA-H)-.

[1094] 实施例83

[1095] [2-(4-氨基-苯基硫基)-5-甲基-苯基]-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[1096] 把实施例18的产物(200mg, 0.48mmol)悬浮在6N HCl(10mL)中, 并在空气中加热至100°C 1小时。然后将溶液在冰浴中冷却, 并用固体NaOH(2.64gm)碱化。将粗产物通过用二氯甲烷萃取分离, 并通过HPLC纯化, 用TFA洗脱, 获得本标题化合物, 为三氟乙酸盐(96.1mg, 37%)。

[1097]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.31(s, 3H), 2.77(s, 3H), 6.30(d,  $J$  = 6.99Hz, 1H), 6.57(d,  $J$  = 8.46Hz, 2H), 6.90(d,  $J$  = 7.72Hz, 1H), 7.07(d,  $J$  = 8.46Hz, 2H), 7.23(m,  $J$  = 7.72Hz, 2H), 7.81(d,  $J$  = 8.82Hz, 1H), 8.46(d,  $J$  = 7.35Hz, 1H), 9.04(d,  $J$  = 8.46Hz, 1H), 11.05(s, 1H). MS(ESI+)  $m/z$  373.1(M+H)+; (ESI-)  $m/z$  371.1(M-H)-.

[1098] 实施例 84

[1099] 4-[4- 甲基 -2-(7- 甲基 -[1,8] 二氮杂萘 -4- 基氨基 )- 苯基硫基 ]- 苯甲酰胺

[1100] 实施例 84a

[1101] 4-(4- 甲基 -2- 硝基 - 苯基硫基 )- 苯甲酸

[1102] 将实施例 4a 的产物 (0.94g, 3.31mmol) 与 4- 巯基 - 苯甲酸 (0.51g, 3.31mmol) 在乙醇水溶液中与 80℃ 在氮气下反应。把反应混合物倒入水中, 并用冰醋酸酸化。过滤收集固体产物, 用水洗涤, 并在真空中干燥, 获得本标题化合物 (0.877g, 91%), 所分离的产物对于使用来说是足够纯的。

[1103] 实施例 84b

[1104] 4-(4- 甲基 -2- 硝基 - 苯基硫基 )- 苯甲酰胺

[1105] 把实施例 84a 的产物 (0.3g, 1.04mmol) 溶解在 THF (15mL) 中, 并用 N- 甲基吗啉 (0.131mL, 1.19mmol) 处理, 然后在冰浴中冷却, 并加入氯甲酸异丁酯 (0.148mL, 1.14mmol)。在搅拌下把所得混合物加热至室温 30 分钟。在冰浴中冷却, 然后加入氨气并加热至室温。通过加入水并通过真空过滤收集固体将本标题化合物分离, 将其在不进一步纯化的情况下使用 (0.289g, 96%)。

[1106] 实施例 84c

[1107] 按照实施例 1f 的方法, 将实施例 84c 的产物 (0.289g, 1.0mmol) 与氯化亚锡 (0.95g, 5mmol) 反应, 获得本标题化合物, 为灰白色固体 (0.226g, 88%)。

[1108] 实施例 84d

[1109] 4-[4- 甲基 -2-(7- 甲基 -[1,8] 二氮杂萘 -4- 基氨基 )- 苯基硫基 ]- 苯甲酰胺

[1110] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 1d 的产物 (0.156g, 0.875mmol) 与实施例 84d 的产物 (0.226g, 0.875mmol) 反应 24 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (0.185g, 38%)。

[1111]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm : 2.37-2.46 (m, 3H) 2.74 (s, 3H) 6.36 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 7.19 (d,  $J$  = 8.46Hz, 2H) 7.31-7.46 (m, 3H) 7.47-7.57 (m, 1H) 7.68 (d,  $J$  = 8.46Hz, 2H) 7.75 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 7.90 (s, 1H) 8.39 (d,  $J$  = 7.35Hz, 1H) 8.90 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 11.02 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  401.0 (M+H) $^+$ ; (ESI-)  $m/z$  399.0 (M-H) $^-$ 。

[1112] 实施例 85

[1113] N- 甲基 -4-[4- 甲基 -2-(7- 甲基 -[1,8] 二氮杂萘 -4- 基氨基 )- 苯基硫基 ]- 苯甲酰胺

[1114] 实施例 85a

[1115] N- 甲基 -4-(4- 硝基 - 苯基硫基 )- 苯甲酰胺

[1116] 如同实施例 84c 中所描述那样, 用甲醇中的 N- 甲基胺替代氨, 将实施例 84b 的产物 (0.32g, 1.11mmol) 进行反应, 获得本标题化合物 (0.32g, 94%)。

[1117] 实施例 85b

[1118] 4-(2- 氨基 -4- 甲基 - 苯基硫基 )-N- 甲基 - 苯甲酰胺

[1119] 将实施例 85a 的产物如同实施例 84d 中描述那样进行反应, 获得本标题化合物 (0.28g, 97%)。

[1120] 实施例 85c

[1121] N-甲基-4-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯甲酰胺

[1122] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 85b 的产物 (0.277g, 1.05mmol) 与实施例 1d 的产物 (0.09g, 0.504mmol) 反应 41 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (0.078g, 28%)。

[1123]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.41 (s, 3H) 2.70-2.82 (m, 6H) 6.36 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 7.20 (d,  $J$  = 8.46Hz, 2H) 7.35-7.45 (m, 2H) 7.51 (d, 1H) 7.64 (d,  $J$  = 8.46Hz, 2H) 7.75 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 8.33-8.45 (m, 2H) 8.90 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 11.03 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  415.0 (M+H) $^+$ ; (ESI-)  $m/z$  413.1 (M-H) $^-$ .

[1124] 实施例 86

[1125] 3-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯甲酰胺

[1126] 实施例 86a

[1127] 3-(4-甲基-2-硝基-苯基硫基)-苯甲酸

[1128] 如同实施例 84b 中描述那样,将实施例 84a 的产物 (0.94g, 3.29mmol) 与 3-巯基-苯甲酸 (0.51g, 3.31mmol) 反应,获得本标题化合物 (0.77g, 80%)。

[1129] 实施例 86b

[1130] 3-(4-甲基-2-硝基苯基硫基)-苯甲酰胺

[1131] 将实施例 86a 的产物 (0.25g, 0.86mmol) 如同实施例 84c 中描述那样反应,获得本标题化合物 (0.238g, 95%)。

[1132] 实施例 86c

[1133] 3-(4-甲基-2-氨基-苯基硫基)-苯甲酰胺

[1134] 将实施例 86b 的产物如同实施例 84d 中描述那样反应,获得本标题化合物 (0.204g, 96%)。

[1135] 实施例 86d

[1136] 3-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯甲酰胺

[1137] 将实施例 86c 的产物 (0.204g, 0.79mmol) 与实施例 1d 的产物 (0.144g, 0.79mmol) 反应 24 小时,按照实施例 1g 的方法,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (0.159gm, 38%)。

[1138]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.39 (s, 3H) 2.74 (s, 3H) 6.31 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 7.18-7.55 (m, 6H) 7.61-7.79 (m, 3H) 7.90 (s, 1H) 8.37 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 8.88 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  401.0 (M+H) $^+$ ; (ESI-)  $m/z$  399.0 (M-H) $^-$ .

[1139] 实施例 87

[1140] N-甲基-3-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯甲酰胺

[1141] 实施例 87a

[1142] N-甲基-3-(4-甲基-2-硝基-苯基硫基)-苯甲酰胺

[1143] 如同实施例 84c 中描述那样,用甲醇中的 N-甲基胺替代氨,将实施例 86a 的产物 (0.25g, 0.86mmol) 反应,获得本标题化合物 (0.25g, 96%)。

[1144] 实施例 87b

[1145] N-甲基-3-(4-甲基-2-氨基-苯基硫基)-苯甲酰胺

[1146] 将实施例 87a 的产物如同实施例 84d 中描述那样反应, 获得本标题化合物 (0.208g, 92%)。

[1147] 实施例 87c

[1148] N-甲基-3-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯甲酰胺

[1149] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 87b 的产物 (0.208g, 0.76mmol) 与实施例 1d 的产物 (0.136g, 0.76mmol) 反应 24 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (0.204, 49%)。

[1150]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.39 (s, 3H) 2.65-2.81 (m, 6H) 6.27 (d,  $J$  = 7.35Hz, 1H) 7.20-7.82 (m, 8H) 8.35 (d,  $J$  = 6.99Hz, 2H) 8.87 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 10.97 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  415.0 (M+H) $^+$ ; (ESI-)  $m/z$  413.0 (M-H) $^-$ .

[1151] 实施例 88

[1152] N,N-二甲基-3-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯甲酰胺

[1153] 实施例 88a

[1154] N,N-二甲基-3-(4-甲基-2-硝基-苯基硫基)-苯甲酰胺

[1155] 如同实施例 84c 中描述那样, 用在甲醇中的 N,N-二甲基胺替代氨, 将实施例 86a 的产物 (0.25g, 0.86mmol) 反应, 获得本标题化合物 (0.26g, 100%)。

[1156] 实施例 88b

[1157] 3-(2-氨基-4-甲基-苯基硫基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺

[1158] 将实施例 88a 的产物如同实施例 84d 中描述那样反应, 获得本标题化合物 (0.175g, 71%)。

[1159] 实施例 88c

[1160] N,N-二甲基-3-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯甲酰胺

[1161] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 88b 的产物 (0.175g, 0.610mmol) 与实施例 1d 的产物 (0.109g, 0.61mmol) 反应 24 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (0.1552g, 45%)。

[1162]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.40 (s, 3H) 2.75 (s, 6H) 2.92 (s, 3H) 6.34 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 7.11-7.53 (m, 7H) 7.76 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 8.39 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 8.94 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  429.0 (M+H) $^+$ ; (ESI-)  $m/z$  427.0 (M-H) $^-$ .

[1163] 实施例 89

[1164] [2-(2-氟-苯基硫基)-5-甲基-苯基]-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[1165] 实施例 89a

[1166] 1-(2-氟-苯基硫基)-4-甲基-2-硝基-苯

[1167] 把在 EtOH (15mL) 中的实施例 4a 的产物 (1.50g, 5.3mmol) 和 2-氟苯硫醇 (0.56mL, 5.3mmol) 于室温滴加到  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 (0.563g, 5.3mmol) 中。将混合物加热至回流 1 小时, 然后蒸发。将残余物用 EtOAc 稀释, 用  $\text{H}_2\text{O}$ 、5% KOH 和盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并在真

空下浓缩,获得本标题化合物,为黄色晶体,将其通过用冷的正己烷洗涤进行纯化,获得本标题化合物,为黄色晶体 (1.15g,83%)。

[1168] 实施例 89b

[1169] 2-(2-氟-苯基硫基)-5-甲基-苯基胺

[1170] 按照实施例 237E 的方法,将实施例 89a 的产物用 Fe 和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  还原,获得本标题化合物。

[1171] 实施例 89c

[1172] [2-(2-氟-苯基硫基)-5-甲基-苯基]-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[1173] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 1d 的产物 (200mg,1.12mmol) 与实施例 89b 的产物 (260mg,1.12mmol) 反应 72 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物三氟乙酸 (180mg,43%)。

[1174]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm :2.32 (s,3H), 2.62 (s,3H), 6.11 (br-s,1H), 6.95-7.45 (m,8H), 8.26 (br-s,1H), 8.55-8.70 (m,1H), 9.08 (br-s,1H); MS (ESI+)  $m/z$  376 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-)  $m/z$  374 (M-H)<sup>-</sup>.

[1175] 实施例 90

[1176] [3-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-苯基硫基-苄基]-氨基甲酸叔丁酯

[1177] 实施例 90a

[1178] 3-硝基-4-(苯基硫基)苄腈

[1179] 将苯硫酚钠 (16.29g,123.3mmol) 在 150mL DMF 中的溶液与 4-氯-3-硝基苄腈 (15.0g,82.2mmol) 在搅拌下于 100℃ 加热 24 小时。冷却至室温并用 EtOAc 稀释。用水洗涤,并将有机层用  $\text{MgSO}_4$  干燥,过滤并在真空下浓缩,获得本标题化合物,将其通过硅胶柱色谱法纯化,用 5% EtOAc/己烷洗脱,获得黄色固体 (4.0g,19%)。

[1180] 实施例 90b

[1181] 3-氨基-(苯硫基)苄基氨基甲酸叔丁酯

[1182] 将实施例 90a 的产物 (4.0g,15.6mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (1.70g,7.79mmol) 的溶液用 Ra-Ni 在 MeOH 中在 60psi 的  $\text{H}_2$  下催化还原。除去催化剂,并在真空下浓缩,获得本标题化合物,将其通过硅胶柱色谱法纯化,用 10% EtOAc/己烷洗脱,获得两个实施例的混合物,为清澈油状物 (2.41g,46%)。

[1183] 实施例 90d

[1184] (3-(7-甲基-1,8-二氮杂萘-4-基氨基)-4-(苯硫基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[1185] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 1d 的产物 (557mg,3.12mmol) 与实施例 90b 的产物 (1.032mg,3.12mmol) 反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸 (310mg,17%)。

[1186]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm :1.37 (s,9H) 2.76 (s,3H) 4.19 (d,  $J$  = 6.25Hz, 2H) 6.29 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 7.25 (s,5H) 7.31 (s,1H) 7.37 (d,  $J$  = 3.31Hz, 2H) 7.44-7.56 (m, 1H) 7.79 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 8.42 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 8.94 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 11.05 (s, 1H) 14.43 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  473 (M+H)<sup>+</sup>.

[1187] 实施例 91

[1188] [2-(2,5-二甲基-呋喃-3-基硫基)-5-甲基-苯基]-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[1189] 实施例 91A

[1190] 2,5-二甲基-3-(4-甲基-2-硝基-苯基硫基)-呋喃

[1191] 本标题化合物如下制备:通过将 1-氯-4-甲基-2-硝基-苯 (2.00g, 11.7mmol)、2,5-二甲基-呋喃-3-硫醇 (1.50g, 11.7mmol) 和  $K_2CO_3$  (3.233g, 23.4mmol) 在 DMF 中于 100℃ 加热 4 小时。然后将反应混合物冷却至室温,并用水稀释,并用乙酸乙酯萃取,用  $Na_2SO_4$  干燥,过滤并在真空下浓缩,获得本标题化合物 (3.5g, 85%)。

[1192] 实施例 91b

[1193] 2-(2,5-二甲基-呋喃-3-基硫基)-5-甲基-苯基胺

[1194] 按照实施例 1f 的方法,将实施例 91a 的产物用  $SnCl_2$  还原,获得本标题化合物。

[1195] 实施例 91c

[1196] [2-(2,5-二甲基-呋喃-3-基硫基)-5-甲基-苯基]-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[1197] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 1d 的产物 (50mg, 0.217mmol) 与实施例 91b 的产物 (51mg, 0.217mmol) 反应 18 小时,获得粗制本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸 (2.6mg, 3.2%)。

[1198]  $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.15 (d,  $J$  = 15.08Hz, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 5.98 (s, 1H), 6.29 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H), 7.08 (d,  $J$  = 8.09Hz, 1H), 7.24-7.39 (m, 2H), 7.83 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H), 8.47 (d,  $J$  = 6.62Hz, 1H), 9.03 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H), 11.04 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  378 (M+H-TFA)+; (ESI+)  $m/z$  399 (M+Na-TFA)-; (ESI+)  $m/z$  773 (2M+Na-TFA)-.

[1199] 实施例 92

[1200] (4-{2-[乙氧基羰基甲基-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-氨基]-4-甲基-苯基硫基}-苯氧基)-乙酸乙酯

[1201] 把实施例 5 的产物 (200mg, 0.536mmol) 悬浮在丙酮中,于其中加入  $K_2CO_3$  (81mg, 0.589mmol) 和溴乙酸乙酯 (89mg, 0.536mmol)。然后把反应混合物加热至回流 4 小时,把反应混合物冷却至室温,并在真空下除去溶剂。通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸 (15mg, 6%)。

[1202]  $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.21 (td,  $J$  = 7.08, 2.39Hz, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 4.18 (ddd,  $J$  = 14.16, 10.66, 7.17Hz, 4H), 4.76 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.47 (d,  $J$  = 7.35Hz, 1H), 6.87 (d,  $J$  = 8.82Hz, 2H), 7.14 (d,  $J$  = 8.09Hz, 1H), 7.21-7.42 (m, 4H), 7.86 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H), 8.61 (d,  $J$  = 7.72Hz, 1H), 9.03 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  546 (M+H-TFA)+.

[1203] 实施例 93

[1204] [3-氯-4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[1205] 实施例 93A

[1206] 2-氯-1-(4-氯-苯氧基)-4-硝基-苯

[1207] 将 1,2-二氯-4-硝基-苯 (9.2g, 48mmol)、4-氯-苯酚 (6.2g, 48mmol) 和碳酸钾 (19.9g, 144mmol) 在 DMF (80mL) 中的溶液加热至 90℃ 16 小时。冷却至室温后,把混合物倒入水 (600mL) 中,并用乙酸乙酯萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并在真空下浓缩,获得本标题化合物 (13.5g, 99%)。

[1208] 实施例 93B

[1209] 3-氯-4-(4-氯-苯氧基)-苯基胺

[1210] 将实施例 93A 的产物溶液 (8.49g, 30mmol)、铁粉 (8.4g, 150mmol) 和氯化铵 (2.4g, 45mmol) 在乙醇 (180mL)、THF (210mL) 和水 (60mL) 溶液加热至回流 16 小时。将所得混合物冷却,并通过硅藻土垫过滤。把滤液用水和乙酸乙酯分配。用乙酸乙酯萃取水相。合并的萃取物用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物用硅胶纯化,用己烷-己烷/乙酸乙酯 (8 : 2) 洗脱,获得本标题化合物 (6.5g, 86%)。

[1211] 实施例 93C

[1212] [3-氯-4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[1213] 将在乙醇 (10mL) 中的实施例 93B (254mg, 1.0mmol) 和实施例 Id (179mg, 1.0mmol) 回流 16 小时。把混合物冷却至室温并过滤,将固体用乙酸乙酯洗涤,干燥,获得本标题化合物,为盐酸盐 (411mg, 95%)。

[1214]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 2.76 (s, 3H) 6.94 (d,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 1H) 7.10 (m, 2H) 7.33 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H) 7.49 (m, 3H) 7.80 (m, 2H) 8.53 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 9.18 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 11.34 (s, 1H) 14.49 (s, 1H); (ESI-)  $m/z$  394 (M-H) -.

[1215] 实施例 94

[1216] [2-(4-甲氧基-苯基硫基)-5-甲基-苯基]-(7-三氟甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[1217] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 7d 的产物 (50mg, 0.215mmol) 与实施例 50b 的产物 (53mg, 0.215mmol) 反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (28mg, 30%)。

[1218]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm; 2.35 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 6.38 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H), 6.78-6.89 (m, 2H), 7.11-7.19 (m, 1H), 7.23-7.32 (m, 4H), 8.41 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H), 8.58 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H), 9.43 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H); MS (ESI+)  $m/z$  442 (M+H-TFA) +; (ESI-)  $m/z$  440 (M-H-TFA) -.

[1219] 实施例 95

[1220] 4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-N-苯基-苯甲酰胺

[1221] 实施例 95a

[1222] 4-甲基-2-硝基-苯甲酸

[1223] 将 4-甲基-2-硝基苄腈 (5.00g, 30.8mmol) 和 50%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (25mL) 在 HOAc (25mL) 中的悬浮液加热至回流 22 小时。在搅拌下把反应混合物倒入冰水 (150g) 中,并于 5℃ 搅拌 30 分钟。过滤收集沉淀的晶体,用  $\text{H}_2\text{O}$  和正己烷洗涤,并于 40℃ 在真空中干燥,获得本标题化合物,为浅褐色晶体 (4.85g, 87%)。

[1224] 实施例 95b

[1225] 4-甲基-2-硝基-N-苯基-苯甲酰胺

[1226] 将实施例 95a 的产物 (1.00g, 5.5mmol) 和  $\text{SOCl}_2$  (4.03mL, 55.0mmol) 回流 2 小时。减压除去过量  $\text{SOCl}_2$ , 获得相应的酰基氯, 为浅黄色油状物。向上面获得的酰基氯在 THF (15mL) 中的溶液内于 5℃ 滴加苯胺 (0.53mL, 5.8mmol) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.17mL, 8.3mmol), 并将混合物于室温搅拌 3.5 天。将反应混合物蒸发。将残余物用  $\text{H}_2\text{O}$  稀释, 用 10%  $\text{HCl}$  酸化至 pH 3, 然后用  $\text{EtOAc}$  萃取。将萃取物用 10%  $\text{NaHCO}_3$  洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物, 为浅褐色晶体, 将其通过用正己烷洗涤进行纯化, 获得所需产物, 为浅褐色晶体 (0.80g, 57%)。

[1227] 实施例 95c

[1228] 2-氨基-4-甲基-N-苯基-苯甲酰胺

[1229] 按照实施例 237E 的方法, 将实施例 95b 的产物用 Fe 和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  还原, 获得本标题化合物。

[1230] 实施例 95d

[1231] 4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-N-苯基-苯甲酰胺

[1232] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 1d 的产物 (150mg, 0.84mmol) 于实施例 95c 的产物 (190mg, 0.84mmol) 反应 6 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过硅胶柱色谱法纯化, 用 50 : 1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  洗脱, 获得本标题化合物 (210mg, 68%)。

[1233]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm : 2.40 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 6.62 (d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H), 6.98 (t,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.19 (t,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 2H), 7.36 (s, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (d,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 2H), 7.67 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.40 (d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H), 8.94 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H); MS (ESI+)  $m/z$  369 (M+H), ESI- $m/z$  367 (M-H)。

[1234] 实施例 96

[1235] N-[3-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-苯基硫基-苯基]-乙酰胺

[1236] 实施例 96a

[1237] 3-硝基-4-苯基硫基-苯基胺

[1238] 将 2-硝基-4-氯苯胺 (1.0g, 5.79mmol)、苯硫酚钠 (0.84g, 6.4mmol) 在 DMF (10mL) 中的混合物于 100℃ 加热 2.5 小时。把混合物冷却, 用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 并将有机层用水、20% 氢氧化钾水溶液和 10% 氯化钠水溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将干燥剂过滤, 并将溶剂在真空下浓缩, 获得本标题化合物, 为红色固体 (0.98g, 69%)。

[1239] 实施例 96b

[1240] N-(3-硝基-4-苯基硫基-苯基)-乙酰胺

[1241] 将实施例 96a 的产物 (0.98g, 3.97mmol) 在吡啶 (10mL) 中用乙酸酐 (0.38g, 3.74mmol) 处理, 并于 80℃ 加热 2 小时。将溶剂在真空下浓缩, 获得本标题化合物, 为红色油状物, 将其在不进一步纯化的情况下使用 (0.96g, 98%)。

[1242] 实施例 96c

[1243] N-(3-氨基-4-苯基硫基-苯基)-乙酰胺

[1244] 按照实施例 237E 的方法, 将实施例 96b 的产物的溶液用 Fe 和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  还原, 获得本标题化合物。

[1245] 实施例 96d

[1246] N-[3-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-苯基硫基-苯基]-乙酰胺

[1247] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 1d 的产物 (100mg, 0.560mmol) 与实施例 96c 的产物 (140mg, 0.560mmol) 反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (77mg, 27%)。

[1248]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 2.08 (s, 3H) 2.75 (s, 3H) 6.33 (d,  $J$  = 7.35Hz, 1H) 7.06-7.26 (m, 4H) 7.43-7.61 (m, 2H) 7.77 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 7.97 (d,  $J$  = 1.84Hz, 1H) 8.39 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 8.89 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 10.36 (s, 1H) 11.02 (s, 1H) 14.36 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  401 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-)  $m/z$  399 (M+H)<sup>-</sup>.

[1249] 实施例 97

[1250] [2-(4-甲氧基-苯基硫基)-5-甲基-苯基]-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[1251] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 2g 的产物 (275mg, 1.33mmol) 与实施例 50b 的产物 (326mg, 1.33mmol) 反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (392mg, 56%)

[1252]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 0.98 (t,  $J$  = 7.35Hz, 3H) 1.85 (m, 2H) 2.34 (s, 3H) 3.00 (t,  $J$  = 7.54Hz, 2H) 3.72 (s, 3H) 6.27 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 6.84 (d,  $J$  = 8.82Hz, 2H) 7.11 (d,  $J$  = 7.72Hz, 1H) 7.27 (m, 4H) 7.83 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 8.41 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 9.02 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 11.06 (br. s., 1H) 14.37 (br. s., 1H); MS (ESI+)  $m/z$  416 (M+H)<sup>+</sup>.

[1253] 实施例 98

[1254] 3-[4-甲基-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[1255] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 2g 的产物 (275mg, 1.33mmol) 实施例 52b 的产物 (307mg, 1.33mmol) 反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (305mg, 54.5%)。

[1256]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 0.97 (t,  $J$  = 7.35Hz, 3H) 1.75-1.94 (m, 2H) 2.38 (s, 3H) 2.98 (t,  $J$  = 7.35Hz, 2H) 6.30 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 6.49-6.66 (m, 3H) 6.91-7.04 (m, 1H) 7.29-7.44 (m, 3H) 7.79 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 8.39 (d,  $J$  = 7.35Hz, 1H) 8.96 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 9.57 (s, 1H) 10.95 (s, 1H) 14.34 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  402 (M+H-TFA)<sup>+</sup>.

[1257] 实施例 99

[1258] 丙-2-磺酸 4-[4-甲基-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基酯

[1259] 将实施例 6 的产物 (120mg, 0.274mmol) 与异丙基磺酰氯 (43mg, 0.30mmol)、N, N-二异丙基乙基胺 (43mg, 0.33mmol) 和催化性 DMAP 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸 (40mg, 23%)。

[1260]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 8.75 (d,  $J$  = 8.54Hz, 1H) 8.20 (d,  $J$  = 6.71Hz, 1H) 7.58 (d,  $J$  = 8.54Hz, 1H) 7.26 (d,  $J$  = 7.93Hz, 1H) 7.17-7.21 (m, 2H) 7.08 (d,  $J$  = 9.16Hz, 2H) 6.95 (d,  $J$  = 8.54Hz, 2H) 6.15 (d,  $J$  = 6.71Hz, 1H) 3.43-3.51 (m,  $J$  = 13.43, 1H) 2.79 (t,  $J$  = 7.63, 7.63Hz, 2H) 2.20 (s, 3H) 1.61-1.67 (m, 2H) 1.21 (d,  $J$  = 6.71Hz, 6H) 0.78 (t,  $J$  = 7.32Hz, 3H); MS (ESI+)  $m/z$  508 (M+H)<sup>+</sup>.

[1261] 实施例 100

[1262] 甲磺酸 4-[4-甲基-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基

酯

[1263] 将实施例 6 的产物 (100mg, 0.228mmol) 与甲磺酰氯 (28mg, 0.251mmol)、N,N-二异丙基乙基胺 (88.4mg, 0.684mmol) 和催化性 DMAP 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸 (20mg, 15%)。

[1264]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.97 (t,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 3H) 1.77-1.90 (m, 2H) 2.40 (s, 3H) 2.98 (t,  $J = 7.54\text{Hz}$ , 2H) 3.43 (s, 3H) 6.34 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 7.19 (d, 2H) 7.27 (d, 2H) 7.36-7.40 (m, 2H) 7.48 (d, 1H) 7.78 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 8.39 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 8.91 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H); MS (DCINH $^+$ ) 480m/z (M+H) $^+$ .

[1265] 实施例 101

[1266] 乙磺酸 4-[4-甲基-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基酯

[1267] 将实施例 6 的产物 (100mg, 0.228mmol) 与乙磺酰氯 (28mg, 0.228mmol)、N,N-二异丙基乙基胺 (88.5mg, 0.685mmol) 和催化性 DMAP 在二氯甲烷中反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸 (30mg, 22%)。

[1268]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.97 (t,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 3H) 1.34 (t,  $J = 7.17\text{Hz}$ , 3H) 1.79-1.87 (m, 2H) 2.40 (s, 3H) 2.98 (t,  $J = 7.54\text{Hz}$ , 2H) 3.47 (q,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 2H) 6.34 (d,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 1H) 7.14-7.19 (m, 2H) 7.27 (d, 2H) 7.39 (s, 2H) 7.46 (d, 1H) 7.78 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H) 8.39 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 8.92 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) MS (ESI $^+$ ) m/z 494 (M+H) $^+$ .

[1269] 实施例 102

[1270] 丙-2-磺酸 4-[2-(7-乙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-甲基-苯基硫基]-苯基酯

[1271] 将实施例 4 的产物 (100mg, 0.233mmol) 与异丙基磺酰氯 (40mg, 0.280mmol)、N,N-二异丙基乙基胺 (90mg, 0.70mmol) 和催化性 DMAP 在二氯甲烷反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸 (12mg, 12%)。

[1272]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.93 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H) 8.40 (d,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 1H) 7.79 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 7.46 (d, 1H) 7.37 (s, 2H) 7.27 (d, 2H) 7.15 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H) 6.35 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 3.66 (m,  $J = 7.72\text{Hz}$ , 1H) 3.03 (q,  $J = 7.72\text{Hz}$ , 2H) 2.40 (s, 3H) 1.40 (d, 6H) 1.36 (t, 3H); MS (ESI $^+$ ) m/z 494 (M+H) $^+$ .

[1273] 实施例 103

[1274] 苯基-甲磺酸 4-[2-(7-乙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-甲基-苯基硫基]-苯基酯

[1275] 将实施例 4 的产物 (98mg, 0.228mmol) 与苄基磺酰氯 (43mg, 0.228mmol)、N,N-二异丙基乙基胺 (88mg, 0.686mmol) 和催化性 DMAP 在二氯甲烷中反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸 (35mg, 23%)。

[1276]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.35 (t,  $J = 7.54\text{Hz}$ , 3H) 2.39 (s, 3H) 3.03 (q,  $J = 7.72\text{Hz}$ , 2H) 4.94 (s, 2H) 6.33 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 7.07 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H) 7.25 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H) 7.38-7.49 (m, 8H) 7.79 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 8.39 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 8.91 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H); MS (ESI $^+$ ) m/z 542 (M+H) $^+$ .

[1277] 实施例 104

[1278] N-{4-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基甲基]-苯基}-乙酰胺

[1279] 实施例 104A

[1280] 4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯酚

[1281] 将实施例 1d 的产物 (893mg, 5mmol) 和 2-氨基-4-甲基-苯酚 (616mg, 5mmol) 在乙醇 (20mL) 中回流 4 小时。把混合物冷却至室温并蒸发。将残余物用己烷/乙酸乙酯 (3 : 1) 研制, 以定量产率获得本标题化合物。

[1282] 实施例 104B

[1283] (2-羟基-5-甲基-苯基)-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-氨基甲酸叔丁酯

[1284] 向实施例 104A (1.51g, 5mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (2.4g, 11mmol) 在 20mL 无水 THF 中的混合物内加入 NaOH (40mL, 1N, 40mmol)。将于室温搅拌 40 小时, 倒入水中, 用柠檬酸酸化, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过在二氧化硅上色谱法纯化, 用 2% 甲醇在二氯甲烷中的溶液洗脱, 获得本标题化合物 (1.70g, 93%)。

[1285] 实施例 104C

[1286] N-{4-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-基氨基)-苯氧基甲基]-苯基}-乙酰胺

[1287] 将实施例 104B (37mg, 0.11mmol)、N-(4-氯甲基-苯基)-乙酰胺 (22mg, 0.12mmol)、碳酸铯 (130mg, 0.4mmol) 和碘化叔丁基铵 (0.001g) 在 DMF (1mL) 中的混合物中的溶液于室温搅拌 16 小时。把混合物倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物。向残余物内加入二氯甲烷 (2mL) 和三氟乙酸 (2mL), 并于室温搅拌 2 小时。将溶剂蒸发, 并且残余物通过在二氧化硅上色谱法纯化, 用 2% 甲醇在二氯甲烷中的溶液-5% 甲醇在二氯甲烷中的溶液洗脱, 获得本标题化合物, 为三氟乙酸盐 (11mg, 21%)。

[1288]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.00 (s, 3H) 2.31 (s, 3H) 2.74 (s, 3H) 5.05 (s, 2H) 6.36 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 7.12 (d,  $J$  = 8.46Hz, 2H) 7.25 (m, 3H) 7.40 (d,  $J$  = 8.46Hz, 2H) 7.73 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 8.43 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 8.98 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 9.89 (s, 1H) 10.65 (s, 1H) 14.25 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  413 (M+H) $^+$ .

[1289] 实施例 105

[1290] 2-{5-[2-(4-乙酰基氨基-苯基硫基)-5-甲基-苯基氨基]-[1,8]二氮杂萘-2-基}-丙酸乙酯

[1291] 向氢化钠 (95%, 0.025g, 1.0mmol) 在 5mL 无水 THF 中的浆液内于 0°C 在氮气下滴加 2-甲基-丙二酸二乙酯 (0.174g, 1.0mmol)。该混合物于室温搅拌 30 分钟, 用实施例 24a 的产物处理 (0.047g, 1.0mmol), 于 120°C 微波加热 1 小时, 冷却, 在乙酸乙酯和水之间分配, 并用 1M HCl 中和。将残余物用乙酸乙酯萃取, 并将合并的有机层用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得粗制本标题化合物。将残余物通过在二氧化硅上色谱法纯化, 用 1% 甲醇在二氯甲烷中的溶液洗脱, 获得本标题化合物 (0.031g, 62%)。

[1292]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  ppm 1.14 (t,  $J$  = 7.17Hz, 3H) 1.52 (d,  $J$  = 7.35Hz, 3H) 2.04 (s, 3H) 2.30 (s, 3H) 4.10 (m, 3H) 6.17 (s, br, 1H) 7.04 (m, 3H) 7.26 (d,  $J$  = 8.82Hz, 2H) 7.48 (d,  $J$  = 7.35Hz, 1H) 7.57 (d,  $J$  = 8.46Hz, 2H) 8.45 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 8.78 (d,  $J$  =

8.82Hz, 1H) 9.11 (s, 1H) 10.05 (s, 1H); (ESI+) m/z 501 (M+H)+.

[1293] 实施例 106

[1294] N-{4-[4-溴-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1295] 实施例 106a

[1296] N-[4-(4-溴-2-硝基-苯基硫基)-苯基]-乙酰胺

[1297] 将 2-氟-4-溴硝基苯 (0.875g, 3.9mmol)、4-乙酰胺基苯硫酚 (0.797g, 4.29mmol) 和碳酸铯 (1.4g, 4.29mmol) 在 DMF (8mL) 中的混合物于 100℃ 加热 2.5 小时。将混合物冷却, 倒在冰上, 将所得固体通过过滤收集, 并在真空下干燥, 获得本标题化合物, 为黄色固体 (1.4g, 100%)。

[1298] 实施例 106b

[1299] N-[4-(2-氨基-4-溴-苯基硫基)-苯基]-乙酰胺

[1300] 将实施例 106a 的产物 (1.4g, 3.9mmol)、铁粉 (0.874g, 15.6mmol) 和氯化铵 (0.253g, 4.68mmol) 在甲醇 (6mL)、THF (6mL) 和水 (2mL) 中的溶液加热至回流 1.5 小时。所得混合物用甲醇 (50mL) 稀释, 并通过硅藻土垫过滤。将滤液在真空下浓缩至 10mL 的体积, 将溶液用水稀释, (50mL), 并用乙酸乙酯萃取。合并的萃取物用 10% 氯化钠洗涤, 然后用硫酸镁干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物 (1.2g, 92%)。

[1301] 实施例 106c

[1302] N-{4-[4-溴-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1303] 将实施例 1d 的产物 (106mg, 0.59mmol) 与实施例 106b 的产物 (200mg, 0.59mmol) 在乙醇 (2mL) 中反应 18 小时, 按照实施例 1g 的方法, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (53mg, 19%)。

[1304] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.05 (s, 3H) 2.77 (s, 3H), 6.41 (d, J = 6.99Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.82Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.46Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.82Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 8.46, 2.21Hz, 1H) 7.77 (d, J = 2.21Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.82Hz, 1H), 8.48 (d, J = 6.99Hz, 1H), 8.96 (d, J = 8.82Hz, 1H), 10.11 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 14.53 (s, 1H); MS (DCI/H<sub>3</sub>) m/z 479 (M+H)+.

[1305] 实施例 107

[1306] N-{4-[2-(7-胍基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-甲基-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1307] 按照实施例 47 的方法, 用水合胍 (0.050g, 1.0mmol) 替代吗啉, 制得本标题化合物。将粗产物通过 HTP 使用 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得本标题化合物为三氟乙酸盐 (0.0125g, 19%)。

[1308] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.04 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 6.13 (d, J = 7.35Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.09Hz, 1H), 7.09-7.19 (m, 1H), 7.19-7.32 (m, 4H), 7.57 (d, J = 8.82Hz, 2H), 8.10 (d, J = 6.99Hz, 1H), 8.62 (d, J = 9.56Hz, 1H), 10.09 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 13.64 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 431 (M+H)<sup>+</sup>;

[1309] 实施例 108

[1310] N-(4-{2-[7-(2-二甲基氨基-乙氧基)-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基]-4-甲基-苯基硫基}-苯基)-乙酰胺

[1311] 按照实施例 27 的方法,用 N,N-二甲基乙醇胺 (0.044g,0.5mmol) 替代丙二酸二乙酯,制得本标题化合物。将粗产物通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得本标题化合物,为三氟乙酸盐 (0.05g,70%)。

[1312]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.04 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.92 (s, 6H), 3.64-3.68 (m, 2H), 4.73-4.86 (m, 2H), 6.31 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H), 7.14 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H), 7.24 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 2H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.36 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 2H), 8.33 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H), 8.95 (d,  $J = 9.19\text{Hz}$ , 1H), 9.87 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 14.23 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  488 (M+H) $^+$ ;

[1313] 实施例 109

[1314] N-(4-{2-[7-(2-甲氧基-乙基氨基)-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基]-4-甲基-苯基硫基}-苯基)-乙酰胺

[1315] 按照实施例 47 的方法,用 2-甲氧基乙基胺 (75mg,1.0mmol) 替代吗啉,制得本标题化合物。将粗产物通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得本标题化合物,为三氟乙酸盐 (10mg,17%)。

[1316]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.04 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.56 (t,  $J = 4.96\text{Hz}$ , 2H), 3.60-3.67 (m, 2H), 6.05 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H), 6.95 (d,  $J = 9.19\text{Hz}$ , 1H), 7.05 (d,  $J = 8.09\text{Hz}$ , 1H), 7.20-7.31 (m,  $J = 7.91, 7.91\text{Hz}$ , 4H), 7.56 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 2H), 7.96-8.11 (m, 1H), 8.33-8.49 (m, 2H), 10.07 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 13.42 (d,  $J = 5.88\text{Hz}$ , 1H); MS (ESI+)  $m/z$  474 (M+H) $^+$ 。

[1317] 实施例 110

[1318] (7-异丁基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-[2-(4-甲氧基-苯基硫基)-5-甲基-苯基]-胺

[1319] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 12d 的产物 (60mg,0.271mmol) 与实施例 50b 的产物 (66mg,0.271mmol) 反应 25 小时,获得本标题化合物,将其用 3 : 1 乙醚/THF 研制,获得本标题化合物,为盐酸盐 (121mg,96%)。

[1320]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.97 (d,  $J = 6.62\text{Hz}$ , 6H) 2.24 (m,  $J = 6.62\text{Hz}$ , 1H) 2.34 (s, 3H) 2.89 (d,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 2H) 3.72 (s, 3H) 6.27 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 6.84 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 2H) 7.10 (d,  $J = 8.09\text{Hz}$ , 1H) 7.23-7.32 (m, 4H) 7.81 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H) 8.41 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 9.07 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H) 11.09 (br s, 1H) 14.40 (br s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  430 (M-Cl) $^+$ ; (ESI-)  $m/z$  428 (M-HCl) $^-$ 。

[1321] 实施例 111

[1322] {5-[2-(4-氨基-苯基硫基)-5-甲基-苯基氨基]-[1,8]二氮杂萘-2-基}-氰基-乙酸乙酯

[1323] 将实施例 30 的产物 (19mg,0.037mmol)、2mL 乙醇和 1M 盐酸 (1.5mL) 混合,并于 90°C 加热 3 小时,冷却并在真空下浓缩,获得本标题化合物。将粗产物通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得本标题化合物,为三氟乙酸盐 (10mg,46%)。

[1324]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.28 (t,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 3H), 2.28 (s, 3H), 4.25 (q,  $J$

= 7.11Hz, 2H), 6.14 (d, J = 5.88Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.46Hz, 2H), 6.86 (d, J = 7.72Hz, 1H), 6.98-7.28 (m, 5H), 8.15 (d, J = 5.88Hz, 1H), 8.65 (d, J = 9.56Hz, 1H), 9.49 (s, 1H), 13.14 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 470 (M+H)<sup>+</sup>.

[1325] 实施例 112

[1326] N-{4-[2-(7-异丁基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-甲基-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1327] 将实施例 12d 的产物 (50mg, 0.226mmol) 于实施例 18b 的产物 (62mg, 0.226mmol) 反应 18 小时, 按照实施例 1g 的方法, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (35mg, 33%)。

[1328] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.97 (d, J = 6.62Hz, 7H), 2.03 (s, 3H), 2.23 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.89 (d, J = 7.35Hz, 2H), 6.31 (d, J = 7.35Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.09Hz, 1H), 7.21-7.33 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.46Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.82Hz, 1H), 8.41 (d, J = 6.99Hz, 1H), 8.99 (d, J = 8.82Hz, 1H), 10.04 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 457 (M+H-TFA)<sup>+</sup>; (ESI-) m/z 455 (M-H-TFA)<sup>-</sup>.

[1329] 实施例 113

[1330] N-甲基-4-[4-甲基-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯甲酰胺

[1331] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 85b 的产物 (0.155g, 0.57mmol) 与实施例 2g 的产物 3.15M 在乙醇 (0.18mL, 0.57mmol) 中的溶液反应 24 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (0.180g, 56%)。

[1332] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.97 (t, J = 7.35Hz, 3H) 1.72-1.91 (m, 2H) 2.41 (s, 3H) 2.75 (d, J = 4.41Hz, 3H) 2.97 (t, J = 7.35Hz, 2H) 6.36 (d, J = 6.99Hz, 1H) 7.20 (d, J = 8.46Hz, 2H) 7.33-7.47 (m, 2H) 7.50 (d, 1H) 7.63 (d, J = 8.46Hz, 2H) 7.77 (d, J = 8.82Hz, 1H) 8.30-8.44 (m, J = 6.62, 6.62Hz, 2H) 8.91 (d, J = 8.82Hz, 1H) 10.86-11.09 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 443.2 (M+H)<sup>+</sup>; (ESI-) m/z 441.2 (M-H)<sup>-</sup>.

[1333] 实施例 114

[1334] N-甲基-3-[4-甲基-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯甲酰胺

[1335] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 87b 的产物 (0.155g, 0.57mmol) 与实施例 2g 的产物 3.15M 在乙醇 (0.18mL, 0.57mmol) 中的溶液反应 24 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (0.042g, 13%)。

[1336] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.98 (t, J = 7.35Hz, 3H) 1.76-1.91 (m, 2H) 2.39 (s, 3H) 2.70 (d, J = 4.41Hz, 3H) 2.91-3.04 (m, 2H) 6.27 (d, J = 6.99Hz, 1H) 7.18-7.42 (m, 4H) 7.42-7.51 (m, 1H) 7.55-7.63 (m, 2H) 7.76 (d, J = 8.82Hz, 1H) 8.28-8.41 (m, J = 6.99Hz, 2H) 8.88 (d, J = 8.46Hz, 1H) 10.95 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 443.2 (M+H)<sup>+</sup>; (ESI-) m/z 441.2 (M-H)<sup>-</sup>.

[1337] 实施例 115

[1338] {4-[4-甲基-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-甲醇

[1339] 实施例 115a

[1340] [4-(4- 甲基 -2- 硝基 - 苯基硫基 )- 苯基 ]- 甲醇

[1341] 把实施例 84b 的产物 (0.5g, 1.73mmol) 溶解在 THF (15mL) 中, 并在冰浴中冷却。在氮气下向冷的溶液中加入乙硼烷 1.0M 在 THF (3.6mL, 3.6mmol) 中的溶液, 将所得混合物加热至室温并搅拌过夜。将粗产物通过萃取后处理 (乙醚 / 水) 分离, 并用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得粗制本标题化合物。通过硅胶快速色谱法纯化, 获得作为鲜黄色固体的醇 (0.392g, 82%)。

[1342] 实施例 115b

[1343] [4-(2- 氨基 -4- 甲基 - 苯基硫基 )- 苯基 ]- 甲醇

[1344] 如同实施例 1f 中描述那样, 将实施例 115a 的产物 (0.389g, 1.41mmol) 与氯化亚锡 (1.4g, 7.05mmol) 反应, 以定量产率获得本标题化合物, 为橙色油状物。

[1345] 实施例 115c

[1346] {4-[4- 甲基 -2-(7- 丙基 -[1,8] 二氮杂萘 -4- 基氨基 )- 苯基硫基 ]- 苯基 }- 甲醇

[1347] 按照实施例 1g 对方法, 将实施例 2g 的产物 3.15M 在乙醇 (0.08mL, 0.25mmol) 中的溶液与实施例 115b 的产物 (0.061g, 0.25mmol) 反应 18.5 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (0.0195g, 14%)。

[1348]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 0.98 (t,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 3H) 1.75-1.93 (m, 2H) 2.31-2.42 (s, 3H) 2.91-3.08 (m, 2H) 4.42 (s, 2H) 6.30 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 7.11-7.42 (m, 7H) 7.81 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H) 8.39 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 8.98 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 11.01 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  416.2 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-)  $m/z$  414.3 (M-H)<sup>-</sup>.

[1349] 实施例 116

[1350] 4-[4-(4- 溴 - 苄氧基 )-2-(7- 甲基 - 吡啶并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基氨基 )- 苯基硫基 ]- 苯酚

[1351] 实施例 116A

[1352] 4-[2- 氨基 -4-(4- 溴 - 苄氧基 )- 苯基硫基 ]- 苯酚

[1353] 使用实施例 237C 中描述的条件, 将 4- 氯 -3- 硝基 - 苯酚的溶液与 1- 溴 -4- 溴甲基 - 苯反应, 获得 4-(4- 溴 - 苄氧基 )-1- 氯 -2- 硝基 - 苯, 将其依次用实施例 237D 和 237E 的方法处理, 获得本标题化合物。

[1354] 实施例 116B

[1355] 4-[4-(4- 溴 - 苄氧基 )-2-(7- 甲基 - 吡啶并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基氨基 )- 苯基硫基 ]- 苯酚

[1356] 使用实施例 237F 的方法, 用实施例 116A 的产物替代实施例 237E 的产物, 将实施例 116A 的产物与实施例 237B 的产物反应, 获得粗制本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得本标题化合物, 为三氟乙酸盐 (19mg, 17%)。

[1357]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.72 (s, 3H) 5.13 (s, 2H) 6.63 (m, 2H) 7.03 (dd,  $J = 8.82, 2.57\text{Hz}$ , 1H) 7.10 (m, 2H) 7.21 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 2H) 7.40 (m, 2H) 7.54 (d,  $J = 8.09\text{Hz}$ , 1H) 7.66 (s, 1H) 7.73 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H) 8.72 (s, 1H) 8.84 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H) 9.69 (s, 1H) 11.08 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  545, 547 (M+H)<sup>+</sup>.

[1358] 实施例 117

[1359] N-{4-[4-羟基-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1360] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 2g 的产物 (35mg, 0.17mmol) 与实施例 232B 的产物 (46mg, 0.17mmol) 在乙醇 (1mL) 中反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (15mg, 20%)。

[1361]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 0.97 (t,  $J$  = 7.35Hz, 3H) 1.72-1.92 (m, 2H) 2.01 (s, 3H) 2.98 (t,  $J$  = 7.35Hz, 2H) 6.30 (d,  $J$  = 7.35Hz, 1H) 6.89 (d,  $J$  = 2.57Hz, 1H) 6.91-6.98 (m, 1H) 7.04 (s, 2H) 7.38 (d,  $J$  = 8.82Hz, 3H) 7.78 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 8.34 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 8.93 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 9.94 (s, 1H) 10.28 (s, 1H) 10.94 (s, 1H) 14.30 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  445 (M+H)+.

[1362] 实施例 118

[1363] [2-(2,5-二甲基-咪唑-3-基硫基)-5-甲基-苯基]-(7-异丁基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[1364] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 12d 的产物 (80mg, 0.362mmol) 与实施例 91b 的产物 (85mg, 0.362mmol) 反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (28mg, 19%)。

[1365]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 0.97 (d,  $J$  = 6.62Hz, 6H), 2.14 (d,  $J$  = 13.97Hz, 6H), 2.19-2.30 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.90 (d,  $J$  = 7.35Hz, 2H), 5.97 (s, 1H), 6.28 (d,  $J$  = 7.35Hz, 1H), 7.08 (d,  $J$  = 8.09Hz, 1H), 7.21-7.35 (m, 2H), 7.83 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H), 8.46 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H), 9.05 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H), 11.02 (br. s., 1H); MS (ESI+)  $m/z$  418 (M+H-TFA)+.

[1366] 实施例 119

[1367] N-{4-[4-(2-甲基-苄氧基)-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1368] 实施例 119a

[1369] N-{4-[2-氨基-4-(2-甲基-苄氧基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1370] 将实施例 232b 的产物 (28mg, 0.085mmol)、2-甲基苄溴 (13mg, 0.096mmol) 和碳酸钾 (13mg, 0.09mmol) 在 DMF (1mL) 中的混合物中的混合物于室温搅拌 15 小时。次日,把反应混合物倒在冰上,并经由过滤收集固体,获得本标题化合物 (32mg, 100%)。

[1371] 实施例 119b

[1372] N-{4-[4-(2-甲基-苄氧基)-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1373] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 1d 的产物 (18mg, 0.085mmol) 与实施例 119a 的产物 (32mg, 0.085mmol) 在乙醇 (1mL) 反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (23mg, 42%)。

[1374]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 0.97 (t,  $J$  = 7.35Hz, 3H) 1.69-1.94 (m, 2H) 2.02 (s, 3H) 2.32 (s, 3H) 2.99 (t,  $J$  = 7.35Hz, 2H) 5.14 (s, 2H) 6.32 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 6.98-7.30 (m, 7H) 7.41 (dd,  $J$  = 11.40, 8.82Hz, 4H) 7.80 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 8.38 (d,  $J$

= 6.99Hz, 1H) 8.97 (d, J = 8.46Hz, 1H) 9.98 (s, 1H) 11.02 (s, 1H) 14.37 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 549 (M+H)+.

[1375] 实施例 120

[1376] N-{4-[4-(3-甲基-苄氧基)-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1377] 实施例 120a

[1378] N-{4-[2-氨基-4-(3-甲基-苄氧基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1379] 将实施例 232b 的产物 (28mg, 0.085mmol)、3-甲基苄溴 (13mg, 0.096mmol) 和碳酸钾 (13mg, 0.09mmol) 在 DMF (1mL) 中的混合物中的混合物于室温搅拌 15 小时。次日, 把反应混合物倒在冰上, 并将固体过滤收集, 获得本标题化合物 (32mg, 100%)。

[1380] 实施例 120b

[1381] N-{4-[4-(3-甲基-苄氧基)-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1382] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 1d 的产物 (18mg, 0.085mmol) 与实施例 120a 的产物 (32mg, 0.085mmol) 在乙醇 (1mL) 反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (14mg, 26%)。

[1383] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.97 (t, J = 7.35Hz, 3H) 1.62-1.93 (m, 2H) 2.02 (s, 3H) 2.31 (s, 3H) 2.99 (t, J = 7.35Hz, 2H) 5.11 (s, 2H) 6.30 (d, J = 6.99Hz, 1H) 6.97-7.33 (m, 8H) 7.34-7.50 (m, 3H) 7.80 (d, J = 8.82Hz, 1H) 8.36 (d, J = 6.99Hz, 1H) 8.97 (d, J = 8.82Hz, 1H) 9.97 (s, 1H) 11.01 (s, 1H) 14.36 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 549 (M+H)+.

[1384] 实施例 121

[1385] (5-溴-2-苯基硫基-苯基)-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[1386] 实施例 121a

[1387] 5-溴-2-苯基硫基-苯基胺

[1388] 将 4-溴-2-硝基苯酚 (10.0g, 45.9mmol) 和 Et<sub>3</sub>N (14.0mL, 137.6mmol) 在 100mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的混合物在氮气下用三氟甲烷磺酸酐 (8.5mL, 50.5mmol) 于 0℃ 处理 30 分钟。通过加入 MeOH 中止反应。依次用 10% 柠檬酸、0.5M KOH 和水洗涤。用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物, 将其通过硅胶柱色谱法纯化, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 洗脱, 获得琥珀酸油状物 (15.2g, 95%)。

[1389] 实施例 121b

[1390] (4-溴-2-硝基苯基)(苯基)硫烷

[1391] 将实施例 121a 的产物 (15.2g, 43.4mmol) 和苯硫醇 (4.4mL, 43.4mmol) 在 100mL EtOH 中用 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 处理, 并在回流下加热过夜。冷却至室温, 并用水中止反应。用 EtOAc 萃取。用 MgSO<sub>4</sub> 干燥过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物, 将其通过硅胶柱色谱法纯化, 用 5% EtOAc/己烷洗脱, 获得黄色油状物 (13.3g, 99%)。

[1392] 实施例 121c

[1393] 5-溴-2-(苯硫基)苯胺

[1394] 按照实施例 1f 的方法, 将实施例 121b 的产物 (2.0g, 6.45mmol) 用 SnCl<sub>2</sub> 还原, 获

得本标题化合物,为清澈油状物(1.8g,100%)。

[1395] 实施例 121d

[1396] (5-溴-2-苯基硫基-苯基)-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[1397] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 1d 的产物(278mg,1.56mmol)与实施例 121c 的产物(437mg,1.56mmol)反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐(129mg,15%)。

[1398]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.77(s, 3H) 6.43(d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 7.20(d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 7.34(s, 5H) 7.69(dd,  $J$  = 8.82, 2.21Hz, 1H) 7.81(m, 2H) 8.47(d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 8.95(d,  $J$  = 8.46Hz, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  422(M+H-TFA)+.

[1399] 实施例 122

[1400] 4-[4-甲基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-苯酚

[1401] 实施例 122a

[1402] 4-(4-甲基-2-硝基苯氧基)苯酚

[1403] 将对苯二酚(3.2g, 29.0mmol)和  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (8.0g, 54.0mmol)在 40mLDMF 中的溶液与 1-氟-4-甲基-2-硝基苯(3.0g, 19.3mmol)一起在搅拌下于 100℃加热 24 小时。冷却至室温并用 EtOAc 稀释。用水洗涤,并将有机层用  $\text{MgSO}_4$  干燥。过滤并在真空下浓缩,获得本标题化合物,将其通过硅胶柱色谱法纯化,用 5% EtOAc/己烷洗脱,获得橙色油状物(1.89g, 40%)。

[1404] 实施例 122b

[1405] 4-(2-氨基-4-甲基苯氧基)苯酚

[1406] 按照实施例 1f 的方法,将实施例 122a 的产物(1.89g, 7.71mmol)用  $\text{SnCl}_2$  还原,获得本标题化合物,为白色固体(1.42g, 86%)。

[1407] 实施例 122c

[1408] 4-(4-甲基-2-(7-甲基-1,8-二氮杂萘-4-基氨基)苯氧基)苯酚

[1409] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 1d 的产物(278mg, 1.56mmol)与实施例 122b 的产物(336mg, 1.56mmol)反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐(226mg, 31%)。

[1410]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.34(s, 3H) 2.74(s, 3H) 6.56(d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 6.64-6.71(m, 2H) 6.75-6.81(m, 2H) 6.89(d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 7.26(dd,  $J$  = 8.46, 1.84Hz, 1H) 7.31(s, 1H) 7.76(d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 8.48(d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 8.95(d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 9.34(s, 1H) 10.91(s, 1H) 14.36(s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  358(M+H-TFA)+.

[1411] 实施例 123

[1412] 二-[3-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-苯基硫基-苄基]-氨基甲酸叔丁酯

[1413] 将实施例 1d 的产物(556mg, 3.12mmol)与实施例 90c 的产物(1.032g, 3.12mmol)反应 18 小时,按照实施例 1g 的方法,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐(228mg, 31%)。

[1414]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.35(s, 9H) 2.76(s, 6H) 4.45(s, 4H) 6.28(d,  $J$  = 6.99Hz, 2H) 7.20-7.31(m, 12H) 7.34(s, 4H) 7.77(d,  $J$  = 8.82Hz, 2H) 8.40(d,  $J$  = 6.99Hz,

2H) 8.90 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H) 11.00 (s, 2H) 14.40 (s, 2H) ;MS (ESI+)  $m/z$  829 (M+H-TFA) +.

[1415] 实施例 124

[1416] (5- 溴 -2- 苯氧基 - 苯基 )-(7- 丙基 -[1,8] 二氮杂萘 -4- 基 )- 胺

[1417] 实施例 124a

[1418] 4- 溴 -2- 硝基 -1- 苯氧基苯

[1419] 将苯酚 (2.35g, 25.0mmol) 和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (9.4g, 68.1mmol) 在 40mL DMF 中的溶液与 4- 溴 -1- 氟 -2- 硝基苯 (5.0g, 22.7mmol) 一起在搅拌下于  $100^\circ\text{C}$  加热 24 小时。冷却至室温并用 EtOAc 稀释。用水洗涤, 并将有机层用  $\text{MgSO}_4$  干燥。过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物, 将其通过硅胶柱色谱法纯化纯化, 用 15% EtOAc/ 己烷洗脱, 获得黄色油状物 (6.6g, 99%)。

[1420] 实施例 124b

[1421] 5- 溴 -2- 苯氧基苯胺

[1422] 按照实施例 1f 的方法, 将实施例 124a 的产物 (6.6g, 22.5mmol) 用  $\text{SnCl}_2$  还原, 获得本标题化合物, 为褐色油状物 (5.9g, 100%)。

[1423] 实施例 124c

[1424] N-(5- 溴 -2- 苯氧基苯基 )-7- 丙基 -1,8- 二氮杂萘 -4- 胺

[1425] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 2g 的产物 (275mg, 1.33mmol) 与实施例 124b 的产物 (351mg, 1.33mmol) 反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (470mg, 65%)。

[1426]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm : 0.95 (t,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 3H) 1.72-1.93 (m, 2H) 2.91-3.02 (m, 2H) 6.70 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 6.97 (d,  $J = 7.72\text{Hz}$ , 2H) 7.10 (t,  $J = 8.27\text{Hz}$ , 2H) 7.27-7.36 (m, 2H) 7.68 (dd,  $J = 8.82, 2.57\text{Hz}$ , 1H) 7.78 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H) 7.82 (d,  $J = 2.57\text{Hz}$ , 1H) 8.52 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 8.89 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 10.90 (s, 1H) 14.49 (s, 1H) ; MS (ESI+)  $m/z$  436 (M+H-TFA) +.

[1427] 实施例 125

[1428] (5- 溴 -2- 苯氧基 - 苯基 )-(7- 甲基 -[1,8] 二氮杂萘 -4- 基 )- 胺

[1429] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 1d 的产物 (278mg, 1.56mmol) 与实施例 124b 的产物 (412mg, 1.56mmol) 反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (206mg, 25%)。

[1430]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm : 2.73 (s, 3H) 6.69 (d,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 2H) 6.96 (d,  $J = 7.72\text{Hz}$ , 2H) 7.05-7.15 (m, 3H) 7.24-7.36 (m, 2H) 7.68 (dd,  $J = 8.82, 2.57\text{Hz}$ , 1H) 7.75 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H) 7.82 (d,  $J = 2.21\text{Hz}$ , 1H) 8.52 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 8.86 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 10.93 (s, 1H) 14.49 (s, 1H) ;MS (ESI+)  $m/z$  408 (M+H-TFA) +.

[1431] 实施例 126

[1432] 4-[4- 氯 -2-(7- 甲基 -[1,8] 二氮杂萘 -4- 基氨基 )- 苯氧基 ]-N-(2- 甲氧基 - 乙基 )- 苯甲酰胺

[1433] 实施例 126a

[1434] 4-(4- 氯 -2- 硝基苯氧基 ) 苯甲酸甲酯

[1435] 将 1,4- 二氯 -2- 硝基苯 (20.0g, 104.2mmol) 和 A- 羟基苯甲酸甲酯 (15.85g,

104.2mmol) 在 150mL EtOH 中的混合物用  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  处理,并在回流下加热过夜。冷却至室温并用水中止反应。用 EtOAc 萃取。用  $\text{MgSO}_4$  干燥过滤并在真空下浓缩,获得本标题化合物,将其

[1436] 通过硅胶柱色谱法纯化纯化,10% EtOAc/ 己烷洗脱,获得本标题化合物,为黄色固体 (29.6g,92%)。

[1437] 实施例 126b

[1438] 4-(4-氯-2-硝基苯氧基)苯甲酸

[1439] 将在 200mL MeOH 中的实施例 126a 的产物 (29.6g,96.2mmol) 用 LiOH 水溶液 (1M) 处理,并在回流下加热 1 小时。冷却至室温,并用 HCl 水溶液 (1M) 酸化。将沉淀物过滤,用  $\text{H}_2\text{O}$  洗涤,并空气干燥,获得本标题化合物,为黄色固体 (28.2g,100%)。

[1440] 实施例 126c

[1441] 4-(4-氯-2-硝基苯氧基)苯甲酰氯

[1442] 将实施例 126b 的产物 (4.0g,13.6mmol) 在 40mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中用草酰氯 (3.5g,27.2mmol) 和 DMF (催化量) 处理。将混合物搅拌 12 小时。将混合物在真空下浓缩,获得本标题化合物,为黄色油状物 (4.2g,100%)。

[1443] 实施例 126d

[1444] 4-(4-氯-2-硝基苯氧基)-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺

[1445] 把在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的实施例 126c 的产物 (1.0g,3.2mmol) 加到 2-甲氧基乙胺 (722mg,9.61mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的混合物内。将混合物搅拌 12 小时。将混合物在真空下浓缩获得本标题化合物,将其通过硅胶柱色谱法纯化纯化,用 50% EtOAc/ 己烷洗脱,获得本标题化合物,为黄色油状物 (1.1g,100%)。

[1446] 实施例 126e

[1447] 4-(2-氨基-4-氯苯氧基)-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺

[1448] 按照实施例 1f 的方法,将实施例 126d 的产物 (1.0g 5.2.85mmol) 用  $\text{SnCl}_2$  还原,获得本标题化合物,为清澈油状物 (900mg,100%)。

[1449] 实施例 126f

[1450] 4-(4-氯-2-(7-甲基-1,8-二氮杂萘-4-基氨基)苯氧基)-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺

[1451] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 1d 的产物 (111mg,0.62mmol) 与实施例 126e 的产物 (200mg,0.62mmol) 反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (89.4mg,25%)。

[1452]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm :2.73(s,3H) 3.25(s,3H) 3.32-3.50(m,4H) 6.72(d,  $J$  = 6.99Hz,1H) 6.97(d,  $J$  = 8.82Hz,2H) 7.30(d,  $J$  = 8.82Hz,1H) 7.61(dd,  $J$  = 8.82, 2.57Hz,1H) 7.70-7.80(m,4H) 8.42(t,  $J$  = 5.15Hz,1H) 8.53(d,  $J$  = 6.99Hz,1H) 8.82(d,  $J$  = 8.82Hz,1H) 10.90(s,1H) 14.54(s,1H); MS (ESI+)  $m/z$  463 (M+H-TFA)+.

[1453] 实施例 127

[1454] 4-[4-氯-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-N-丙基-苯甲酰胺

[1455] 实施例 127a

[1456] 4-(4-氯-2-硝基苯氧基)-N-丙基苯甲酰胺

[1457] 按照实施例 126d 对方法,将实施例 126c 的产物 (1.0g, 3.2mmol) 与丙-1-胺 (568mg, 9.61mmol) 反应 12 小时,获得本标题化合物 (1.02g, 100%)。

[1458] 实施例 127b

[1459] 4-(2-氨基-4-氯苯氧基)-N-丙基苯甲酰胺

[1460] 将实施例 127a 的产物 (1.0g, 2.99mmol) 用  $\text{SnCl}_2$  还原,按照实施例 1f 的方法,获得本标题化合物,为清澈油状物 (834mg, 92%)。

[1461] 实施例 127c

[1462] 4-(4-氯-2-(7-甲基-1,8-二氮杂萘-4-基氨基)苯氧基)-N-丙基苯甲酰胺

[1463] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 1d 的产物 (111mg, 0.62mmol) 与实施例 127b 的产物 (190mg, 0.62mmol) 反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (45.9mg, 13%)。

[1464]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm : 0.86 (t,  $J$  = 7.54Hz, 3H) 1.39-1.60 (m, 2H) 2.72 (s, 3H) 3.08-3.26 (m, 2H) 6.72 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 6.96 (d,  $J$  = 8.82Hz, 2H) 7.29 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 7.61 (dd,  $J$  = 8.82, 2.57Hz, 1H) 7.69-7.80 (m, 4H) 8.34 (t,  $J$  = 5.52Hz, 1H) 8.53 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 8.82 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 10.91 (s, 1H) 14.55 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  447 (M+H-TFA)+.

[1465] 实施例 128

[1466] 4-[4-氯-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-N-甲氧基-N-甲基-苯甲酰胺

[1467] 实施例 128a

[1468] 4-(4-氯-2-硝基苯氧基)-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺

[1469] 按照实施例 126d 的方法,将实施例 126c 的产物 (1.0g, 3.20mmol) 与 N-甲氧基乙胺 (391mg, 6.41mmol) 反应 12 小时,获得本标题化合物 (1.03g, 100%)。

[1470] 实施例 128b

[1471] 4-(2-氨基-4-氯苯氧基)-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺

[1472] 获得本标题化合物,将实施例 128a 的产物 (1.0g, 2.97mmol) 用  $\text{SnCl}_2$  还原,按照实施例 1f 的方法,为清澈油状物 (911mg, 100%)。

[1473] 实施例 128c

[1474] 4-(4-氯-2-(7-甲基-1,8-二氮杂萘-基氨基)苯氧基)-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺

[1475] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 1d 的产物 (111mg, 0.62mmol) 与实施例 128b 的产物 (192mg, 0.62mmol) 反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸 (50.9mg, 15%)。

[1476]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm : 2.72 (s, 3H) 3.19 (s, 3H) 3.42 (s, 3H) 6.71 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 6.94 (d,  $J$  = 8.82Hz, 2H) 7.36 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 7.50 (d,  $J$  = 8.82Hz, 2H) 7.63 (dd,  $J$  = 8.82, 2.57Hz, 1H) 7.72 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 7.75 (d,  $J$  = 2.57Hz, 1H) 8.53 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 8.81 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 10.88 (s, 1H) 14.46 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  449 (M+H-TFA)+.

[1477] 实施例 129

[1478] 4-[4-氯-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-N,N-二乙基-苯甲酰胺

[1479] 实施例 129a

[1480] 4-(4-氯-2-硝基苯氧基)-N,N-二乙基苯甲酰胺

[1481] 把在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的实施例 126c 的产物 (1.0g, 3.2mmol) 加到二乙基胺 (469mg, 6.41mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的混合物内。将混合搅拌 12 小时。将混合物在真空下浓缩获得本标题化合物, 将其通过硅胶柱色谱法纯化, 用 50% EtOAc/ 己烷洗脱, 获得黄色油状物 (1.1g, 100%)。

[1482] 实施例 129b

[1483] 4-(2-氨基-4-氯苯氧基)-N,N-二乙基苯甲酰胺

[1484] 按照实施例 1f 的方法, 将实施例 129a 的产物 (1.0g, 2.87mmol) 用  $\text{SnCl}_2$  还原, 获得本标题化合物, 为清澈油状物 (772mg, 85%)。

[1485] 实施例 129c

[1486] 4-(4-氯-2-(7-甲基-1,8-二氮杂萘-4-基氨基)苯氧基)-N,N-二乙基苯甲酰胺

[1487] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 1d 的产物 (I 1mg, 0.62mmol) 与实施例 129b 的产物 (199mg, 0.62mmol) 反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸 (49.2mg, 14%)。

[1488]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.01 (s, 6H) 2.73 (s, 3H) 3.35 (s, 1H) 3.53-3.81 (m, 4H) 6.70 (d,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 1H) 6.93 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 2H) 7.22 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H) 7.34 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 7.62 (dd,  $J = 8.82, 2.57\text{Hz}$ , 1H) 7.73 (d,  $J = 6.25\text{Hz}$ , 1H) 7.75 (s, 1H) 8.53 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 8.82 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 10.92 (s, 1H) 14.55 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  461 (M+H-TFA)+.

[1489] 实施例 130

[1490] 4-[4-氯-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-N-丙基-苯甲酰胺

[1491] 将实施例 2g 的产物 (75mg, 0.36mmol) 与实施例 127b 的产物 (111mg, 0.36mmol) 反应 18 小时, 按照实施例 1g 的方法, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (25.8mg, 12%)。

[1492]  $^1\text{H}$  NMR (300Mz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.86 (t,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 3H) 0.95 (t,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 3H) 1.37-1.56 (m, 2H) 1.72-1.88 (m, 2H) 2.96 (t,  $J = 7.54\text{Hz}$ , 2H) 3.08-3.22 (m, 2H) 6.72 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 6.97 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H) 7.29 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 7.61 (dd,  $J = 8.82, 2.57\text{Hz}$ , 1H) 7.75 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 4H) 8.34 (t,  $J = 5.70\text{Hz}$ , 1H) 8.52 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 8.85 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 10.90 (s, 1H) 14.55 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  475 (M+H-TFA)+.

[1493] 实施例 131

[1494] 4-[4-氯-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-N-(2-甲氧基-乙基)-苯甲酰胺

[1495] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 2g 的产物 (75mg, 0.36mmol) 实施例 126e 的产物

(116mg, 0.36mmol) 反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (101.7mg, 46%)。

[1496]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 0.95 (t,  $J$  = 7.35Hz, 3H) 1.70-1.90 (m, 2H) 2.90-3.01 (m, 2H) 3.24 (s, 3H) 3.32-3.47 (m, 4H) 6.73 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 6.98 (d,  $J$  = 8.82Hz, 2H) 7.29 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 7.61 (dd,  $J$  = 8.82, 2.57Hz, 1H) 7.71-7.81 (m, 4H) 8.42 (t,  $J$  = 4.78Hz, 1H) 8.53 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 8.85 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 10.92 (s, 1H) 14.57 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  491 (M+H-TFA)+.

[1497] 实施例 132

[1498] 4-[4-氯-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-N-甲氧基-N-甲基-苯甲酰胺

[1499] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 2g 的产物 (75mg, 0.36mmol) 与实施例 128b 的产物 (111mg, 0.36mmol) 反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (76.3mg, 36%)。

[1500]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 0.88-1.03 (m, 3H) 1.70-1.91 (m, 2H) 2.88-3.00 (m, 2H) 3.18 (s, 3H) 3.42 (s, 3H) 6.71 (d,  $J$  = 7.35Hz, 1H) 6.94 (d,  $J$  = 8.82Hz, 2H) 7.36 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 7.50 (d,  $J$  = 8.82Hz, 2H) 7.59-7.66 (m, 1H) 7.71-7.79 (m, 2H) 8.53 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 8.84 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 10.89 (s, 1H) 14.54 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  477 (M+H-TFA)+.

[1501] 实施例 133

[1502] 4-[4-氯-2-([1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-N-乙基-N-甲基-苯甲酰胺

[1503] 实施例 133a

[1504] 4-(4-氯-2-硝基苯氧基)-N-乙基-N-甲基苯甲酰胺

[1505] 把在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的实施例 126c 的产物 (1.0g, 3.2mmol) 加到 N-甲基乙胺 (379mg, 6.41mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的混合物内。将混合物搅拌 12 小时。将混合物在真空下浓缩, 获得本标题化合物, 将其通过硅胶柱色谱法纯化, 用 50% EtOAc/己烷洗脱, 获得黄色油状物 (1.03g, 100%)。

[1506] 实施例 133b

[1507] 4-(2-氨基-4-氯苯氧基)-N-乙基-N-甲基苯甲酰胺

[1508] 按照实施例 1f 的方法, 将实施例 133a 的产物 (1.0g, 2.99mmol) 用  $\text{SnCl}_2$  还原, 获得本标题化合物, 为清澈油状物 (751mg, 83%)。

[1509] 实施例 133c

[1510] 4-(2-(1,8-二氮杂萘-4-基氨基)-4-氯苯氧基)-N-乙基-N-甲基苯甲酰胺

[1511] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 16c 的产物 (100mg, 0.61mmol) 与实施例 133b 的产物 (185mg, 0.61mmol) 反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (141mg, 42%)。

[1512]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 0.86-1.18 (m, 3H) 2.62-2.92 (m, 5H) 6.76 (d,  $J$  = 7.35Hz, 1H) 6.94 (d,  $J$  = 8.82Hz, 2H) 7.25 (d,  $J$  = 8.09Hz, 2H) 7.34 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 7.63 (dd,  $J$  = 8.82, 2.57Hz, 1H) 7.75 (d,  $J$  = 2.57Hz, 1H) 7.85 (dd,  $J$  = 8.46, 4.41Hz,

1H) 8.61 (d, J = 6.99Hz, 1H) 8.96 (dd, J = 8.64, 1.29Hz, 1H) 9.14 (dd, J = 4.23, 1.29Hz, 1H) 11.06 (s, 1H) 14.74 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 433 (M+H-TFA)+.

[1513] 实施例 134

[1514] 4-[4-(4-溴-苄氧基)-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[1515] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 1d 的产物 (100mg, 0.559mmol) 与实施例 116A 的产物 (224mg, 0.559mmol) 反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸 (129mg, 61%)。

[1516] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.76 (s, 3H) 5.12 (s, 2H) 6.26 (d, J = 6.99Hz, 1H) 6.65 (d, J = 8.45Hz, 2H) 7.07-7.25 (m, 5H) 7.39 (d, J = 8.45Hz, 2H) 7.60 (d, J = 8.45Hz, 2H) 7.81 (d, J = 8.45Hz, 1H) 8.39 (d, J = 7.35Hz, 1H) 8.99 (d, J = 8.45Hz, 1H) 9.78 (s, 1H) 11.05 (br s, 1H) 14.40 (br s, 1H); MS (ESI+) m/z 544, 546 (M+H-TFA)+; (ESI-) m/z 542, 544 (M-H-TFA)-.

[1517] 实施例 135

[1518] 4-[4-(3-溴-苄氧基)-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[1519] 用实施例 237C 中描述的条件, 将 4-氯-3-硝基-苯酚的溶液与 1-溴-3-溴甲基-苯反应, 获得 4-(3-溴-苄氧基)-1-氯-2-硝基-苯, 将其依次用 237D 和 237E 的方法处理, 获得 4-[2-氨基-4-(3-溴-苄氧基)-苯基硫基]-苯酚。

[1520] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 1d 的产物 (57mg, 0.319mmol) 与 4-[2-氨基-4-(3-溴-苄氧基)-苯基硫基]-苯酚 (128mg, 0.319mmol) 反应 28 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (118mg, 56%)。

[1521] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.76 (3H) 5.15 (s, 2H) 6.25 (d, J = 6.99Hz, 1H) 6.65 (d, J = 8.46Hz, 2H) 7.06-7.68 (m, 8H) 7.80 (d, J = 8.46Hz, 1H) 8.39 (d, J = 6.99Hz, 1H) 8.99 (d, J = 8.45Hz, 1H) 9.78 (s, 1H) 11.02 (br s, 1H) 14.39 (br s, 1H); MS (ESI+) m/z 544, 546 (M+H-TFA)+; (ESI-) m/z 542, 544 (M-H-TFA)-.

[1522] 实施例 136

[1523] 4-[4-(3-溴-苄氧基)-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[1524] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 2g 的产物 (62mg, 0.30mmol) 与 4-[2-氨基-4-(3-溴-苄氧基)-苯基硫基]-苯酚 (120mg, 0.30mmol) 反应 48 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (86mg, 41%)。

[1525] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.98 (t, J = 7.73Hz, 3H) 1.85 (dt, J = 7.73Hz, 2H) 3.00 (dd, J = 7.72Hz, 2H) 5.15 (s, 2H) 6.27 (d, J = 7.35Hz, 1H) 6.66 (d, J = 8.82Hz, 2H) 7.07-7.69 (m, 7H) 7.65 (s, 1H) 7.83 (d, J = 8.82Hz, 1H) 8.41 (d, J = 6.99Hz, 1H) 9.03 (d, J = 8.82Hz, 1H) 9.81 (s, 1H) 11.05 (br s, 1H) 14.43 (br s, 1H); MS (ESI+) m/z 572, 574 (M+H-TFA)+; (ESI-) m/z 570-572 (M-H-TFA)-.

[1526] 实施例 137

[1527] 4-[4-(4-溴-苄氧基)-2-([1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[1528] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 16c 的产物 (50mg, 0.30mmol) 与实施例 116A 的产物 (120mg, 0.30mmol) 反应 26 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (95mg, 49%)。

[1529]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 5.12 (s, 2H) 6.30 (d,  $J$  = 7.35Hz, 1H) 6.64 (d,  $J$  = 8.82Hz, 2H) 7.08-7.25 (m, 3H) 7.39 (d,  $J$  = 8.09Hz, 2H) 7.60 (d,  $J$  = 8.09Hz, 2H) 7.91 (dd,  $J$  = 4.42Hz, 1H) 8.46 (d,  $J$  = 6.98Hz, 1H) 9.12 (d,  $J$  = 8.46Hz, 2H) 9.17 (d,  $J$  = 4.42Hz, 1H) 9.78 (s, 1H) 11.10 (br s, 1H) 14.49 (br s, 1H); (ESI+)  $m/z$  529, 531 (M+H-TFA)+; (ESI-)  $m/z$  528, 530 (M-H-TFA)-。

[1530] 实施例 138

[1531] 4-[4-(3-溴-苄氧基)-2-([1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[1532] 按照实施例 1g 的方法,将 [0522] 实施例 16c 的产物 (50mg, 0.30mmol) 与 4-[2-氨基-4-(3-溴-苄氧基)-苯基硫基]-苯酚 (120mg, 0.30mmol) 反应 40 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (87mg, 45%)。

[1533]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 5.15 (s, 2H) 6.30 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 6.66 (d,  $J$  = 8.83Hz, 2H) 7.08-7.47 (m, 6H) 7.56 (d,  $J$  = 7.72Hz, 1H) 7.65 (m, 1H) 7.92 (dd,  $J$  = 4.41Hz,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 8.18 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 9.14 (dd,  $J$  = 8.83Hz, 1H) 9.17 (dd,  $J$  = 5.88Hz,  $J$  = 1.84Hz, 1H) 9.80 (s, 1H) 11.16 (br s, 1H) 14.53 (br s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  529, 531 (M+H-TFA) =; (ESI-)  $m/z$  528, 530 (M-H-TFA)-。

[1534] 实施例 139

[1535] 4-[4-(3-氟-苄氧基)-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[1536] 使用实施例 231C 中描述的条件,将 4-氯-3-硝基-苯酚的溶液与 1-溴甲基-3-氟-苯反应,获得 1-氯-4-(3-氟-苄氧基)-2-硝基-苯,将其依次用实施例 237D 的 237E 方法处理,获得 4-[2-氨基-4-(3-氟-苄氧基)-苯基硫基]-苯酚。

[1537] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 1d 的产物 (53mg, 0.30mmol) 与 4-[2-氨基-4-(3-氟-苄氧基)-苯基硫基]-苯酚 (102mg, 0.30mmol) 反应 20 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (60mg, 33%)。

[1538]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 2.76 (s, 3H) 5.16 (s, 2H) 6.27 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 6.64 (d,  $J$  = 8.46Hz, 2H) 7.03-7.36 (m, 7H) 7.45 (m,  $J$  = 6.26Hz, 1H) 7.80 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 8.39 (d,  $J$  = 6.98Hz, 1H) 8.99 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 9.78 (s, 1H) 11.02 (br s, 1H) 14.39 (br s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$ , 484 (M+H-TFA)+; (ESI-)  $m/z$ , 482 (M-H-TFA)-。

[1539] 实施例 140

[1540] 4-[4-(4-氟-苄氧基)-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[1541] 将 4-氯-3-硝基-苯酚的溶液与 1-溴甲基-4-氟-苯反应,使用实施例 237C 中描述的条件,获得 1-氯-4-(4-氟-苄氧基)-2-硝基苯,将其依次用 237D 和 237E 的方法处理,获得 4-[2-氨基-4-(4-氟-苄氧基)-苯基硫基]-苯酚。

[1542] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 1d 的产物 (53mg, 0.30mmol) 与 4-[2-氨基-4-(4-氟-苄氧基)-苯基硫基]-苯酚 (102mg, 0.30mmol) 反应 18 小时,获得粗制的本

标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (115mg,64%)

[1543]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :2.76(s, 3H) 5.11(s, 2H) 6.26(d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 6.65(d,  $J$  = 8.46Hz, 2H) 7.10(d,  $J$  = 8.82Hz, 2H) 7.15-7.27(m, 4H) 7.49(m,  $J$  = 5.88Hz, 2H) 7.81(d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 8.40(d,  $J$  = 6.98Hz, 1H) 8.98(d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 9.78(s, 1H) 11.03(br s, 1H) 14.36(br s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$ , 484 (M+H-TFA)+; (ESI-)  $m/z$ , 482 (M-H-TFA)-.

[1544] 实施例 141

[1545] 4-[4-(4-氟-苄氧基)-2-([1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[1546] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 16c 的产物 (50mg, 0.30mmol) 与 4-[2-氨基-4-(4-氟-苄氧基)-苯基硫基]-苯酚 (102mg, 0.30mmol) 反应 20 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (99mg, 56%)。

[1547]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :5.11(s, 2H) 6.31(d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 6.64(d,  $J$  = 8.45Hz, 2H) 7.08-7.27(m, 6H) 7.50(m,  $J$  = 5.51Hz, 2H) 7.91(d,  $J$  = 4.41Hz, 1H) 8.47(d,  $J$  = 6.98Hz, 1H) 9.13(dd,  $J$  = 1.47Hz,  $J$  = 8.45Hz, 1H) 9.17(dd,  $J$  = 1.47Hz,  $J$  = 4.05Hz, 1H) 9.79(s, 1H) 11.14(br s, 1H) 14.50(br s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$ , 470 (M+H-TFA)+; (ESI-)  $m/z$ , 468 (M-H-TFA)-.

[1548] 实施例 142

[1549] 4-[4-(3-氟-苄氧基)-2-([1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[1550] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 16c 的产物 (50mg, 0.30mmol) 与 4-[2-氨基-4-(3-氟-苄氧基)-苯基硫基]-苯酚 (102mg, 0.30mmol) 反应 22 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (75mg, 43%)。

[1551]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :5.16(s, 2H) 6.31(d,  $J$  = 7.36Hz, 1H) 6.64(d,  $J$  = 8.82Hz, 2H) 7.09-7.28(m, 6H) 7.29(2, 1H) 7.44(m,  $J$  = 6.61Hz, 1H) 7.93(dd,  $J$  = 4.41Hz, 1H) 8.47(d,  $J$  = 6.98Hz, 1H) 9.14(dd,  $J$  = 1.47Hz,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 9.18(dd,  $J$  = 1.47Hz,  $J$  = 4.41Hz, 1H) 9.79(s, 1H) 11.16(br s, 1H) 14.52(br s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$ , 470 (M+H-TFA)+; (ESI-)  $m/z$ , 468 (M-H-TFA)-.

[1552] 实施例 143

[1553] 4-[4-(4-氯-苄氧基)-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[1554] 实施例 143a

[1555] 4-[2-氨基-4-(4-氯-苄氧基)-苯基硫基]-苯酚

[1556] 使用实施例 237C 中描述的条件,将 4-氯-3-硝基-苯酚的溶液与 1-氯-4-溴甲基苯反应,获得 4-(4-氯-苄氧基)-1-氯-2-硝基-苯,将其依次用 237D 和 237E 的方法处理,获得本标题化合物。

[1557] 实施例 143b

[1558] 4-[4-(4-氯-苄氧基)-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[1559] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 2g 的产物 (85mg, 0.41mmol) 与实施例 143a 的产物 (146mg, 0.41mmol) 反应 26 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA

洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (89mg,68%)。

[1560]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :0.98(t,  $J$  = 7.35Hz, 3H) 1.83(六重峰,  $J$  = 7.35Hz, 2H) 3.00(dd,  $J$  = 7.35Hz, 2H) 5.13(s, 2H) 6.27(d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 6.64(d,  $J$  = 8.82Hz, 2H) 7.05-7.25(m,  $J$  = 8.45Hz, 4H) 7.48(m, 4H) 7.83(d,  $J$  = 8.45Hz, 1H) 8.40(d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 9.00(d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 9.78(s, 1H) 11.03(br s, 1H) 14.40(br s, 1H); MS(ESI+)  $m/z$ , 528, 530 (M+H-TFA)+; (ESI-)  $m/z$ , 526, 528 (M-H-TFA)-。

[1561] 实施例 144

[1562] 4-[4-(3-氯-苄氧基)-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[1563] 实施例 144a

[1564] 4-[2-氨基-4-(3-氯-苄氧基)-苯基硫基]-苯酚

[1565] 使用实施例 237C 中描述的条件,将 4-氯-3-硝基-苯酚的溶液与 1-氯-3-溴甲基苯反应,获得 4-(3-氯-苄氧基)-1-氯-2-硝基-苯,将其依次用 237D 和 237E 的方法处理,获得本标题化合物。

[1566] 实施例 144b

[1567] 4-[2-氨基-4-(3-氯-苄氧基)-苯基硫基]-苯酚

[1568] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 2g 的产物 (85mg, 0.41mmol) 与实施例 144a 的产物 (146mg, 0.41mmol) 反应 24 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (85mg,65%)。

[1569]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :0.98(t,  $J$  = 7.32Hz, 3H) 1.85(六重峰;  $J$  = 7.35Hz, 2H) 3.00(dd,  $J$  = 7.72Hz, 2H) 5.15(s, 2H) 6.26(d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 6.65(d,  $J$  = 8.83Hz, 2H) 7.07-7.25(m, 5H) 7.35-7.54(m, 3H) 7.83(d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 8.40(d,  $J$  = 7.36Hz, 1H) 9.02(d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 9.79(s, 1H) 11.02(br s, 1H) 14.39(br s, 1H); MS(ESI+)  $m/z$ , 528, 530 (M+H-TFA)+; (ESI-)  $m/z$ , 526, 528 (M-H-TFA)-。

[1570] 实施例 145

[1571] 4-[4-(3-氟-苄氧基)-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[1572] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 2g 的产物 (85mg, 0.41mmol) 与 4-[2-氨基-4-(3-氟-苄氧基)-苯基硫基]-苯酚 (141mg, 0.41mmol) 反应 24 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (95mg,37%)。

[1573]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :0.98(t,  $J$  = 7.36Hz, 3H) 1.85(六重峰,  $J$  = 7.72Hz, 2H) 3.00(dd,  $J$  = 7.36Hz, 2H) 5.16(s, 2H) 6.27(d,  $J$  = 7.35Hz, 1H) 6.66(d,  $J$  = 8.83Hz, 2H) 7.09-7.34(m, 7H) 7.43(m,  $J$  = 6.25Hz, 1H) 7.83(d,  $J$  = 8.83Hz, 1H) 8.40(d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 9.03(d,  $J$  = 8.83Hz, 1H) 9.80(s, 1H) 11.04(br s, 1H) 14.45(br s, 1H); MS(ESI+)  $m/z$ , 512 (M+H-TFA)+; (ESI+)  $m/z$ , 510 (M-H-TFA)-。

[1574] 实施例 146

[1575] 4-[4-(3-氯-苄氧基)-2-([1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[1576] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 16c 的产物 (50mg, 0.30mmol) 实施例 144a 的产物 (107mg, 0.30mmol) 反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA

洗脱,获得产物为三氟乙酸盐(109mg,60%)。

[1577]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :2.77(s, 3H) 5.16(s, 2H) 6.25(d,  $J$  = 6.98Hz, 1H) 6.66(d,  $J$  = 8.83Hz, 2H) 7.07-7.25(m,  $J$  = 8.46Hz, 5H) 7.38-7.53(m, 3H) 7.80(d,  $J$  = 8.45Hz, 1H) 8.40(d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 8.99(d,  $J$  = 8.83Hz, 1H) 9.79(s, 1H) 11.02(br s, 1H) 14.38(br s, 1H); MS(ESI+)  $m/z$  500 (M+H-TFA)+; (ESI-)  $m/z$  498 (M-H-TFA)-。

[1578] 实施例 147

[1579] 4-[4-(4-氯-苄氧基)-2-([1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[1580] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 16c 的产物(50mg, 0.30mmol)与实施例 143a 的产物(107mg, 0.30mmol)反应 24 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐(50mg, 27%)。

[1581]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :5.14(s, 2H) 6.31(d,  $J$  = 7.36Hz, 1H) 6.64(d,  $J$  = 8.82Hz, 2H) 7.05-7.40(m,  $J$  = 8.46Hz, 4H) 7.46(m,  $J$  = 5.52Hz, 3H) 7.93(m,  $J$  = 4.41Hz, 1H) 8.48(d,  $J$  = 6.98Hz, 1H) 9.17(m,  $J$  = 1.47Hz,  $J$  = 5.88Hz, 3H) 9.79(s, 1H) 11.15(br s, 1H) 14.54(br s, 1H); MS(ESI+)  $m/z$  486 (M+H-TFA)+; (ESI-)  $m/z$  484 (M-R-TFA)-。

[1582] 实施例 148

[1583] 4-[4-(3-氯-苄氧基)-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[1584] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 1d 的产物(71mg, 0.40mmol)与实施例 144a 的产物(143mg, 0.41mmol)反应 24 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐(122mg, 49%)。

[1585]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :2.77(s, 3H) 5.16(s, 2H) 6.25(d,  $J$  = 6.98Hz, 1H) 6.66(d,  $J$  = 8.83Hz, 2H) 7.07-7.25(m,  $J$  = 8.46Hz, 5H) 7.38-7.53(m, 3H) 7.80(d,  $J$  = 8.45Hz, 1H) 8.40(d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 8.99(d,  $J$  = 8.83Hz, 1H) 9.79(s, 1H) 11.02(br s, 1H) 14.38(brs, 1H); MS(ESI+)  $m/z$  500 (M+H-TFA)+; (ESI-)  $m/z$  498 (M-H-TFA)-。

[1586] 实施例 149

[1587] 4-[4-苄氧基-2-([1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[1588] 使用实施例 237C 中描述的条件,将 4-氯-3-硝基-苯酚的溶液与溴甲基-苯反应,获得 4-苄氧基-1-氯-2-硝基-苯,将其依次用 237D 和 237E 的方法处理,获得 4-(2-氨基-4-苄氧基-苯基硫基)-苯酚。

[1589] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 16c 的产物(100mg, 0.559mmol)与 4-(2-氨基-4-苄氧基-苯基硫基)-苯酚(224mg, 0.559mmol)反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐(mg, % )。

[1590]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :5.14(s, 2H), 6.31(d,  $J$  = 6.99Hz, 1H), 6.61-6.69(m, 2H), 7.08-7.23(m, 5H), 7.32-7.46(m, 5H), 7.92(dd,  $J$  = 8.46, 4.41Hz, 1H), 8.47(d,  $J$  = 6.99Hz, 1H), 9.10-9.21(m, 2H), 9.77(s, 1H), 11.14(s, 1H); MS(ESI+)  $m/z$  452 (M+H-TFA)+; (ESI-)  $m/z$  450 (M-H-TFA)-。

[1591] 实施例 150

[1592] 4-[4-(4-氯-苄氧基)-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[1593] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 1d 的产物 (100mg, 0.559mmol) 与实施例 143a 的产物 (224mg, 0.559mmol) 反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (mg, % )。

[1594]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 2.77 (s, 3H) 5.16 (s, 2H), 6.26 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H), 6.65 (d,  $J$  = 8.46Hz, 2H), 7.09–7.24 (m, 5H), 7.37–7.44 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.81 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H), 8.40 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H), 8.99 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H), 9.80 (s, 1H), 11.04 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  500 (M+H-TFA)+; (ESI-)  $m/z$  498 (M-H-TFA)-。

[1595] 实施例 151

[1596] 4-[4-苄氧基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[1597] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 1d 的产物 (50mg, 0.280mmol) 与 4-(2-氨基-4-苄氧基-苯基硫基)-苯酚 (91mg, 0.280mmol) 反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (22mg, 17%)。

[1598]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 2.76 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.26 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H), 6.65 (d,  $J$  = 8.46Hz, 2H), 7.08–7.22 (m, 5H), 7.32–7.46 (m, 5H), 7.80 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H), 8.39 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H); 8.99 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H), 9.78 (s, 1H), 11.01 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  466 (M+H-TFA)+; (ESI-)  $m/z$  464 (M-H-TFA)-。

[1599] 实施例 152

[1600] 4-[4-苄氧基-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[1601] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 2g 的产物 (50mg, 0.241mmol) 与 4-(2-氨基-4-苄氧基-苯基硫基)-苯酚 (78mg, 0.241mmol) 反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (2mg, 2%)。

[1602]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 0.98 (t,  $J$  = 7.35Hz, 3H), 1.78–1.91 (m,  $J$  = 7.43, 7.43, 7.43, 7.43, 7.43Hz, 2H), 3.00 (t,  $J$  = 7.54Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.27 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H), 6.65 (d,  $J$  = 8.82Hz, 2H), 7.09–7.23 (m, 5H), 7.32–7.46 (m, 5H), 7.82 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H), 8.39 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 9.02 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H), 9.78 (s, 1H), 11.00 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  494 (M+H-TFA)+; (ESI-)  $m/z$  492 (M-H-TFA)-。

[1603] 实施例 153

[1604] N-{4-[4-(3-甲氧基-苄氧基)-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1605] 实施例 153a

[1606] N-{4-[2-氨基-4-(3-甲氧基-苄氧基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1607] 将实施例 232B 的产物 (28mg, 0.085mmol)、3-甲氧基苄基溴 (19mg, 0.096mmol) 和碳酸钾 (13mg, 0.09mmol) 在 DMF (1mL) 中的混合物中的混合物于室温搅拌 15 小时。次日,把反应混合物倒在冰上,并将固体过滤收集,获得本标题化合物 (33mg, 100%)。

[1608] 实施例 153b

[1609] N-{4-[4-(3-甲氧基-苄氧基)-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1610] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 1d 的产物 (18mg, 0.085mmol) 与实施例 153a 的产物 (33mg, 0.085mmol) 在乙醇 (1mL) 中反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过

HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (14mg, 30%)。

[1611]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 0.97 (t,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 3H) 1.69-1.93 (m, 2H) 2.02 (s, 3H) 2.99 (t,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 2H) 3.75 (s, 3H) 5.13 (s, 2H) 6.29 (d,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 1H) 6.91 (dd,  $J = 8.09, 2.57\text{Hz}$ , 1H) 6.95-7.05 (m, 2H) 7.13 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H) 7.16-7.24 (m, 2H) 7.31 (t,  $J = 8.09\text{Hz}$ , 1H) 7.38 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H) 7.42 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H) 7.80 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 8.35 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 8.97 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 9.97 (s, 1H) 11.00 (s, 1H) 14.36 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  565 (M+H) $^+$ .

[1612] 实施例 154

[1613] N-{4-[4-(3-溴-苄氧基)-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1614] 实施例 154a

[1615] N-{4-[2-氨基-4-(3-溴-苄氧基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1616] 将实施例 232B 的产物 (28mg, 0.085mmol)、3-溴苄基溴 (24mg, 0.096mmol) 和碳酸钾 (13mg, 0.09mmol) 在 DMF (1mL) 中的混合物于室温搅拌 15 小时。次日, 把反应混合物倒在冰上, 并将固体过滤收集, 获得本标题化合物 (37mg, 100%)。

[1617] 实施例 154b

[1618] N-{4-[4-(3-溴-苄氧基)-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1619] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 1d 的产物 (18mg, 0.085mmol) 与实施例 154a (37mg, 0.085mmol) 的产物在乙醇 (1mL) 中反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (15mg, 30%)。

[1620]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 0.97 (t,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 3H) 1.65-1.90 (m, 2H) 2.02 (s, 3H) 2.99 (t,  $J = 7.54\text{Hz}$ , 2H) 5.17 (s, 2H) 6.29 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 7.14 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H) 7.17-7.27 (m, 2H) 7.28-7.40 (m, 3H) 7.42 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 2H) 7.55 (d,  $J = 7.72\text{Hz}$ , 1H) 7.66 (s, 1H) 7.80 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H) 8.37 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 8.97 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 9.98 (s, 1H) 11.00 (s, 1H) 14.37 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  613 (M+H) $^+$ .

[1621] 实施例 155

[1622] N-{4-[4-(3-硝基-苄氧基)-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1623] 实施例 155a

[1624] N-{4-[2-氨基-4-(3-硝基-苄氧基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1625] 将实施例 232B 的产物 (28mg, 0.085mmol)、3-硝基苄基溴 (21mg, 0.096mmol) 和碳酸钾 (13mg, 0.09mmol) 在 DMF (1mL) 中的混合物搅拌 15 小时。次日, 把反应混合物倒在冰上, 并将固体过滤收集, 获得本标题化合物 (34mg, 100%)。

[1626] 实施例 155b

[1627] N-{4-[2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-(3-硝基-苄氧基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1628] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 1d 的产物 (18mg, 0.085mmol) 与实施例 155a 的产物 (34mg, 0.085mmol) 在乙醇 (1mL) 中反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过

HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (13mg, 29%)。

[1629]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.98 (t,  $J$  = 7.35Hz, 3H) 1.72-1.92 (m, 2H) 2.02 (s, 3H) 2.99 (t,  $J$  = 7.54Hz, 2H) 5.32 (s, 2H) 6.30 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 7.15 (d,  $J$  = 8.46Hz, 2H) 7.19-7.25 (m, 1H) 7.27 (d,  $J$  = 2.57Hz, 1H) 7.38 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 7.43 (d,  $J$  = 8.46Hz, 2H) 7.72 (t,  $J$  = 7.91Hz, 1H) 7.81 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 7.91 (d,  $J$  = 7.72Hz, 1H) 8.22 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 8.32 (s, 1H) 8.37 (d,  $J$  = 7.35Hz, 1H) 8.97 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 9.98 (s, 1H) 11.01 (s, 1H) 14.37 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  580 (M+H)+.

[1630] 实施例 156

[1631] N-{4-[4-(4-氰基-苄氧基)-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1632] 实施例 156a

[1633] N-{4-[2-氨基-4-(4-氰基-苄氧基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1634] 将实施例 232B 的产物 (28mg, 0.085mmol)、4-氰基苄基溴 (19mg, 0.096mmol) 和碳酸钾 (13mg, 0.09mmol) 在 DMF (1mL) 中的混合物于室温搅拌 15 小时。次日, 把反应混合物倒在冰上, 并将固体过滤收集, 获得本标题化合物 (33mg, 100%)。

[1635] 实施例 156b

[1636] N-{4-[4-(4-氰基-苄氧基)-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1637] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 1d 的产物 (18mg, 0.085mmol) 与实施例 156a 的产物 (33mg, 0.085mmol) 在乙醇 (1mL) 中反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (12mg, 21%)。

[1638]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.97 (t,  $J$  = 7.35Hz, 3H) 1.69-1.92 (m, 2H) 2.02 (s, 3H) 2.99 (t,  $J$  = 7.54Hz, 2H) 5.27 (s, 2H) 6.30 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 7.14 (d,  $J$  = 8.82Hz, 2H) 7.17-7.27 (m, 2H) 7.37 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 7.42 (d,  $J$  = 8.82Hz, 2H) 7.64 (d,  $J$  = 8.09Hz, 2H) 7.81 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 7.89 (d,  $J$  = 8.46Hz, 2H) 8.38 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 8.97 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 9.98 (s, 1H) 11.01 (s, 1H) 14.38 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  560 (M+H)+.

[1639] 实施例 157

[1640] N-{4-[4-(2-溴-苄氧基)-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1641] 实施例 157a

[1642] N-{4-[2-氨基-4-(2-溴-苄氧基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1643] 将实施例 232B 的产物 (56mg, 0.17mmol)、2-溴苄基溴 (26D1, 0.17mmol) 和碳酸钾 (26mg, 0.19mmol) 在 DMF (1mL) 中的混合物于室温搅拌 15 小时。次日, 把反应混合物倒在冰上, 并将固体过滤收集, 获得本标题化合物 (75mg, 100%)。

[1644] 实施例 157b

[1645] N-{4-[4-(2-溴-苄氧基)-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基))-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1646] 将实施例 2g 的产物 (35mg, 0.17mmol) 与实施例 157a 的产物 (75mg, 0.17mmol)

在乙醇 (1mL) 中反应 18 小时,按照实施例 1g 的方法,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (18mg, 29%)。

[1647]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 0.97 (t,  $J$  = 7.35Hz, 3H), 1.72-1.92 (m, 2H) 2.02 (s, 3H), 2.99 (t,  $J$  = 7.35Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.33 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H), 7.16 (d,  $J$  = 8.46Hz, 2H), 7.18-7.28 (m, 2H), 7.28-7.51 (m, 5H), 7.60 (dd,  $J$  = 7.54, 1.65Hz, 1H), 7.69 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H), 7.81 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H), 8.39 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H), 8.97 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H), 9.99 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 14.37 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  613 (M+H) $^+$ .

[1648] 实施例 158

[1649] N-{4-[4-(4-溴-苄氧基)-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1650] 实施例 158a

[1651] N-{4-[2-氨基-4-(4-溴-苄氧基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1652] 将实施例 232B 的产物 (28mg, 0.085mmol)、4-溴苄基溴 (24mg, 0.096mmol) 和碳酸钾 (13mg, 0.09mmol) 在 DMF (1mL) 中的混合物于室温搅拌 15 小时。次日,把反应混合物倒在冰上,并将固体过滤收集,获得本标题化合物 (37mg, 100%)。

[1653] 实施例 158b

[1654] N-{4-[4-(4-溴-苄氧基)-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1655] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 1d 的产物 (18mg, 0.085mmol) 与实施例 158a 的产物 (37mg, 0.085mmol) 在乙醇 (1mL) 中反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (26mg, 42%)

[1656]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 0.97 (t,  $J$  = 7.35Hz, 3H) 1.67-1.92 (m, 2H) 2.02 (s, 3H) 2.99 (t,  $J$  = 7.54Hz, 2H) 5.14 (s, 2H) 6.30 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 7.14 (d,  $J$  = 8.46Hz, 2H) 7.16-7.26 (m, 2H) 7.31-7.49 (m, 5H) 7.53-7.66 (m, 2H) 7.80 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 8.37 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 8.97 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 9.97 (s, 1H) 11.00 (s, 1H) 14.37 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  615 (M+H) $^+$ .

[1657] 实施例 159

[1658] N-{4-[4-氯-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-苯基}-乙酰胺

[1659] 实施例 159A

[1660] N-[4-(4-氯-2-硝基-苯氧基)-苯基]-乙酰胺

[1661] 将 2-氟-5-氯硝基苯 (0.5g, 2.85mmol)、4-乙酰胺基苯酚 (0.45g, 3.00mmol) 和碳酸铯 (0.98g, 3.00mmol) 在 DMSO (5mL) 中的混合物于 90℃ 加热 6 小时。把混合物冷却,用乙酸乙酯 (100mL) 稀释,并将有机层用水、20%氢氧化钠水溶液和 10%氯化钠水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将干燥剂过滤,并将溶剂在真空下浓缩获得本标题化合物,为棕色固体 (0.71g, 81%)。

[1662] 实施例 159B

[1663] N-[4-(2-氨基-4-氯-苯氧基)-苯基]-乙酰胺

[1664] 按照实施例 237E 的方法,将实施例 159A 的产物用 Fe 和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  还原,获得本标题

化合物。

[1665] 实施例 159C

[1666] N-{4-[4-氯-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-苯基}-乙酰胺

[1667] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 1d 的产物 (50mg, 0.280mmol) 与实施例 159B 的产物 (77mg, 0.280mmol) 反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (25mg, 17%)。

[1668]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.92-2.11 (m, 3H) 2.74 (s, 3H) 6.69 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 6.87-6.99 (m, 2H) 7.07 (d,  $J$  = 9.19Hz, 1H) 7.45-7.57 (m, 3H) 7.69 (d,  $J$  = 2.57Hz, 1H) 7.77 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 8.52 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 8.91 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 9.93 (s, 1H) 10.92 (s, 1H) 14.50 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  419 (M+H)+, (ESI-)  $m/z$  417 (M-H)-.

[1669] 实施例 160

[1670] [2-(3,4-二甲基-苯基硫基)-5-甲基-苯基]-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[1671] 用 3,4-二甲基苯硫酚替代 4-巯基苯酚,按照实施例 1g 的方法,将实施例 2g 的产物 (70mg, 0.338mmol) 与实施例 4c 的产物反应 20 小时,获得粗制的本标题化合物,将其用 4 : 1 乙醚/THF 研制,获得本标题化合物,为盐酸盐 (135mg, 88%)。

[1672]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 0.99 (t,  $J$  = 7.35Hz, 3H) 1.82 (m,  $J$  = 7.35Hz, 2H) 1.93 (s, 3H) 2.05 (s, 3H) 2.36 (s, 3H) 2.99 (q,  $J$  = 7.35Hz, 2H) 6.20 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 6.94 (m, 3H) 7.32 (m, 2H) 7.34 (s, 1H) 7.80 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 8.33 (d,  $J$  = 7.35Hz, 1H) 8.97 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 10.96 (br s, 1H) 14.29 (br s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  414 (M-Cl)+; (ESI-)  $m/z$  412 (M-HCl)-.

[1673] 实施例 161

[1674] (7-乙基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-[2-(4-甲氧基-苯基硫基)-5-甲基-苯基]-胺

[1675] 将实施例 3f 的产物 (79mg, 0.41mmol) 实施例 50b 的产物 (88mg, 0.41mmol) 反应 23 小时,按照实施例 1g 的方法,获得粗制的本标题化合物,将其用 3 : 1 乙醚/THF 研制,获得本标题化合物 (162mg, 90%)。

[1676]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.37 (t,  $J$  = 7.35Hz, 3H) 2.34 (s, 3H) 3.05 (q,  $J$  = 7.35Hz, 2H) 3.72 (s, 3H) 6.27 (d,  $J$  = 6.98Hz, 1H) 6.85 (m,  $J$  = 8.82Hz,  $J$  = 2.20Hz, 2H) 7.10 (d,  $J$  = 8.09Hz, 1H) 7.23-7.32 (m, 4H) 7.83 (d,  $J$  = 8.83Hz, 1H) 8.41 (d,  $J$  = 6.98Hz, 1H) 9.11 (d,  $J$  = 8.83Hz, 1H) 11.16 (br s, 1H) 14.39 (br s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  402 (M-Cl); (ESI-)  $m/z$  400 (M-HCl)-.

[1677] 实施例 162

[1678] 4-[4-氯-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-N-甲基-苯甲酰胺

[1679] 实施例 162a

[1680] 4-(4-氯-2-硝基-苯氧基)-N-甲基-苯甲酰胺

[1681] 将实施例 126c 的产物 (225mg, 0.72mmol) 与甲基胺 (1.0mL, 2.0mmol) 在 THF (20mL) 中于室温反应。减压除去 THF。将粗残余物通过快速色谱法纯化, 用己烷 / 乙酸乙酯 (30 : 70) 洗脱, 获得本标题化合物 (110mg, 50%)。

[1682] 实施例 162b

[1683] 4-(2-氨基-4-氯-苯氧基)-N-甲基-苯甲酰胺

[1684] 如同实施例 1f 中描述那样, 将实施例 162a 的产物 (200mg, 0.65mmol) 用  $\text{SnCl}_2$  还原, 获得本标题化合物 (100mg, 55%)。

[1685] 实施例 162c

[1686] 4-[4-氯-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-N-甲基-苯甲酰胺

[1687] 将实施例 2g 的产物 (64mg, 0.31mmol) 与实施例 162b (85.0mg, 0.31mmol) 在乙醇 (5mL) 中在密封管中于 85℃ 反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸 (25mg, 31%)。

[1688]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm : 8.85 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 8.53 (d,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 1H) 8.33 (d,  $J = 4.17\text{Hz}$ , 1H) 7.71-7.78 (m, 4H) 7.61 (dd,  $J = 8.82, 2.57\text{Hz}$ , 1H) 7.29 (d, 1H) 6.97 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H) 6.73 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 2.93-3.00 (t, 2H) 2.71 (d, 3H) 1.76-1.87 (m, 2H) 0.95 (t,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI+)  $m/z$  561 (M+H)<sup>+</sup>.

[1689] 实施例 163

[1690] 1-{4-[4-氯-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-苯基}-乙酮肟

[1691] 实施例 163a

[1692] 1-[4-(2-氨基-4-氯-苯氧基)-苯基]-乙酮

[1693] 如同实施例 1f 中描述那样, 将实施例 164a 的产物 (1.0g, 3.4mmol) 与  $\text{SnCl}_2$  反应, 获得本标题化合物 (0.70g, 78%)。

[1694] 实施例 163b

[1695] 1-[4-(2-氨基-4-氯-苯氧基)-苯基]-乙酮肟

[1696] 向在乙醇 (15mL) 中的实施例 163a 的产物 (150mg, 0.57mmol) 内加入羟基胺盐酸盐 (41.8mg, 0.60mmol) 和二异丙基乙基胺 (82mg, 0.63mmol)。将反应于 60℃ 加热 3 小时。把反应冷却, 并倒入水中。将溶液用乙醚萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 并用硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物 (65mg, 42%)。

[1697] 实施例 163c

[1698] 1-{4-[4-氯-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-苯基}-乙酮肟

[1699] 将实施例 2g 的产物 (45mg, 0.217mmol) 与实施例 163b 的产物 (60.0mg, 0.217mmol) 在乙醇 (10mL) 中在密封管中于 85℃ 反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸 (25mg, 31%)。

[1700]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm : 0.98 (t,  $J = 7.32, 2.44\text{Hz}$ , 3H) 1.81-1.88 (m, 2H) 2.09 (s, 3H) 2.99 (t, 2H) 6.74 (d,  $J = 7.32\text{Hz}$ , 1H) 6.97 (d,  $J = 9.28\text{Hz}$ , 2H) 7.26 (d,  $J = 9.28\text{Hz}$ , 1H) 7.56 (d,  $J = 8.79\text{Hz}$ , 2H) 7.61 (dd,  $J = 9.03, 2.69\text{Hz}$ , 1H) 7.75 (d,  $J = 2.44\text{Hz}$ ,

1H) 7.77-7.79 (m, 1H) 8.57 (d,  $J = 6.84\text{Hz}$ , 1H) 8.93 (d,  $J = 8.30\text{Hz}$ , 1H) ;MS (ESI+)  $m/z$  447 (M+H) +.

[1701] 实施例 164

[1702] 1-{4-[4-氯-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-苯基}-乙醇

[1703] 实施例 164a

[1704] 1-[4-(4-氯-2-硝基-苯氧基)-苯基]-乙醇

[1705] 把 1-溴-4-氯-2-硝基苯 (5g, 21.2mmol) 加到 4-羟基苯乙酮 (2.87g, 21.1mmol) 和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (7.28g, 0.052mol) 在 DMF (50mL) 中的溶液内。将混合物于  $80^\circ\text{C}$  加热 15 小时。把反应倒入水中。用乙酸乙酯 (2x) 萃取水相, 并将合并的相用水、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物。将促残余物通过快速色谱法纯化, 用 (己烷 / 乙酸乙酯 70 : 30) 洗脱, 获得本标题化合物 (4.8g, 77.8%)。

[1706] 实施例 164b

[1707] 1-[4-(4-氯-2-硝基-苯氧基)-苯基]-乙醇

[1708] 把实施例 164a 的产物 (0.7g, 2.4mmol) 加到乙醇 (30mL) 中, 并滴加硼氢化钠 (115g, 3.11mmol)。将反应搅拌 1 小时, 然后通过滴加乙酸来破坏过量的硼氢化钠。把反应倒在冰 / 水上, 并用乙酸乙酯萃取。将有机相用水、盐水洗涤, 并用硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物 (0.634g, 90%)。

[1709] 实施例 164c

[1710] 1-[4-(2-氨基-4-氯-苯氧基)-苯基]-乙醇

[1711] 如同实施例 1f 中描述的那样, 将实施例 164b 的产物 (0.58g, 1.9mmol) 用  $\text{SnCl}_2$  还原, 获得本标题化合物 (0.36g, 70%)。

[1712] 实施例 164d

[1713] 1-{4-[4-氯-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-苯基}-乙醇

[1714] 将实施例 2g 的产物 (125mg, 0.60mmol) 与实施例 164c 的产物 (160mg, 0.60mmol) 在乙醇 (10mL) 中在密封管中于  $85^\circ\text{C}$  反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸 (40mg, 12%)

[1715]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm : 8.91 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 8.52 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 7.78 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 7.70 (d,  $J = 2.57\text{Hz}$ , 1H) 7.56 (dd,  $J = 8.82, 2.57\text{Hz}$ , 1H) 7.23 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 2H) 7.12 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 6.87-6.94 (m, 2H) 6.69 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 4.63 (q,  $J = 6.25\text{Hz}$ , 1H) 2.97 (t,  $J = 7.54\text{Hz}$ , 2H) 1.75-1.88 (m,  $J = 7.35, 7.35, 7.35\text{Hz}$ , 2H) 1.19 (d,  $J = 6.25\text{Hz}$ , 3H) 0.95 (t,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 3H) ; MS (ESI-)  $m/z$  432 (M-H) -.

[1716] 实施例 165

[1717] 丙-2-磺酸 4-[4-氯-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-苯基酯

[1718] 实施例 165a

[1719] 4-氯-1-(4-甲氧基-苯氧基)-2-硝基-苯

[1720] 把 1-溴-4-氯-2-硝基苯 (10g, 42.2mmol) 加到 4-甲氧基苯酚 (5.3g, 42.2mmol) 和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (14.5g, 105mmol) 在 DMF (50mL) 中的溶液内。将混合物于  $80^\circ\text{C}$  加热 16 小时。把反应混合物倒在水上。用乙酸乙酯萃取水层, 并将合并的相用水、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过

滤并在真空下浓缩,获得本标题化合物。将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化纯化,用(己烷/乙酸乙酯 90 : 10)洗脱,获得本标题化合物(8.0g,67%)。

[1721] 实施例 165b

[1722] 4-(4-氯-2-硝基-苯氧基)-苯酚

[1723] 向在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL) 中的实施例 165a 的产物 (0.98g, 3.5mmol) 内加入三溴化硼 (0.95g, 3.90mmol)。将反应搅拌 18 小时。加入甲醇以破坏过量的三溴化硼。把反应倒入水中,并用二氯甲烷萃取。将相分离。将有机相用水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,获得本标题化合物。将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化纯化,用(己烷/乙酸乙酯 90 : 10) 获得本标题化合物 (0.57,60%)。

[1724] 实施例 165c

[1725] 4-(2-氨基-4-氯-苯氧基)-苯酚

[1726] 如同实施例 1f 中描述那样,将实施例 165b 的产物 (1.0g, 3.7mmol) 与  $\text{SnCl}_2$  反应,获得本标题化合物 (0.7g,78%)。

[1727] 实施例 165d

[1728] 4-[4-氯-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-苯酚

[1729] 将实施例 1d 的产物 (80mg, 4.5mmol) 与实施例 165c 的产物 (106mg, 4.5mmol) 在乙醇 (15mL) 在密封管中于 85℃ 反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸 (40mg,18%)。

[1730] 实施例 165e

[1731] 丙-2-磺酸 4-[4-氯-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-苯基酯

[1732] 将实施例 165d 的产物 (43mg, 0.085mmol) 与异丙基磺酰氯 (14.5rag, 0.102mmol)、N, N-二异丙基乙基胺 (33mg, 0.255mmol) 和催化性 DMAP 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸 (16mg,31%)。

[1733]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.38 (d,  $J$  = 6.99Hz, 6H) 2.73 (s, 3H) 3.54-3.65 (m, 1H) 6.69 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 7.01 (d,  $J$  = 9.19Hz, 2H) 7.20 (d,  $J$  = 9.19Hz, 2H) 7.27 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 7.60 (dd,  $J$  = 8.82, 2.57Hz, 1H) 7.70-7.75 (m, 2H) 8.51 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 8.81 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) ;MS (ESI+)  $m/z$  484 (M+H)+.

[1734] 实施例 166

[1735] 4-[4-氯-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-N-甲基-苯甲酰胺

[1736] 将实施例 1d 的产物 (100mg, 0.562mmol) 与实施例 162b 的产物 (155.0mg, 0.562mmol) 在乙醇 (5mL) 中在密封管中于 85℃ 反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸 (40mg,13%)。

[1737]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm : 8.82 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 8.53 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 8.33 (d,  $J$  = 4.41Hz, 1H) 7.71-7.78 (m, 4H) 7.61 (dd,  $J$  = 8.82, 2.57Hz, 1H) 7.30 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 6.96 (d,  $J$  = 8.82Hz, 2H) 6.72 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 2.71-2.77 (m, 6H) ;MS (ESI+)  $m/z$  419 (M+H)+.

[1738] 实施例 167

[1739] [2-(4-氨基甲基-苯氧基)-5-氯-苯基]-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[1740] 实施例 167a

[1741] 4-(4-氯-2-硝基-苯氧基)-苄腈

[1742] 把 1-溴-4-氯-2-硝基苯 (10g, 42.3mmol) 加到 4-氰基苯酚 (5.0g, 42.3mmol) 和  $K_2CO_3$  (14.6g, 0.10tnol) 在 DMF (50mL) 中的溶液内。将混合物在 80℃ 加热至 15 小时。把反应倒入水中。用乙酸乙酯萃取水层, 并将合并的有机相用水、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。将有机相过滤并在真空下浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化, 用 (己烷 / 乙酸乙酯 4 : 1) 洗脱, 获得产物 (9.0g, 77.8%)。

[1743] 实施例 167b

[1744] 4-(2-氨基-4-氯-苯氧基)-苄腈

[1745] 向在无水乙醇 (20mL) 中的实施例 116a 的产物 (0.5g, 1.8mmol) 内加入  $BiCl_3$  (0.86g, 27.3mmol) 和  $NaBH_4$  (0.55g, 14.6mmol), 同时在冰 / 水浴中冷却。该混合物搅拌 20 小时。将反应通过硅藻土过滤以除去铋。将反应减压浓缩。将残余物用 5% HCl 处理 15 小时, 然后用氢氧化铵碱化 (pH = 10)。将溶液用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯层用水、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物, 为固体 (0.34g, 77%)。

[1746] 实施例 167c

[1747] 4-[4-氯-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-苄腈

[1748] 将实施例 1d 的产物 (100mg, 0.408mmol) 浴实施例 167b 的产物 (100mg, 0.408mmol) 在乙醇 (10mL) 中在密封管中于 85℃ 反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸 (125mg, 44%)。

[1749] 实施例 167d

[1750] [2-(4-氨基甲基-苯氧基)-5-氯-苯基]-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[1751] 将实施例 167c 的产物 (88mg, 0.175mmol) 于氢化铝锂 (13.3mg, 0.351mmol) 在 THF (5mL) 中于 60℃ 反应 15 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸 (15mg, 14%)。

[1752]  $^1H$  NMR (300MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm : 11.04 (s, 1H) 8.92 (d,  $J = 8.82Hz$ , 1H) 8.54 (d,  $J = 6.99Hz$ , 1H) 8.18 (s, 2H) 7.72-7.80 (m, 2H) 7.59 (dd,  $J = 9.01, 2.76Hz$ , 1H) 7.40 (d,  $J = 8.82Hz$ , 2H) 6.99-7.12 (m, 3H) 6.74 (d,  $J = 6.99Hz$ , 1H) 3.97 (q,  $J = 5.52Hz$ , 2H) 2.74 (s, 3H); MS (ESI+)  $m/z$  391 (M+H)+.

[1753] 实施例 168

[1754] 3-[4-氯-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺

[1755] 实施例 168a

[1756] 3-(4-氯-2-硝基-苯氧基)-苯甲酸

[1757] 向 DMF (50mL) 的溶液内加入 1-溴-2-硝基-4-氯-苯 (10.0g, 42.2mmol)、3-羟基苯甲酸 (5.8g, 42.0mmol) 和  $K_2CO_3$  (17.5g, 0.13mol)。把溶液加热至 85℃, 并搅拌过夜。把反应倒入蒸馏水中, 并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用蒸馏水、盐水洗涤, 用  $Na_2SO_4$  干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得粗油状物。该油状物通过通过硅胶柱色谱法纯化, 用  $CH_2Cl_2$ /MeOH (90 : 10) 洗脱, 获得本标题化合物 (7.4gm, 60%)。

[1758] 实施例 168b

[1759] 3-(4-氯-2-硝基-苯氧基)-苯甲酰氯

[1760] 将实施例 168a 的产物 (2.0g, 6.8mmol) 用草酰氯 (9.0g, 13.6mmol) 和催化性 DMF 于 60℃处理 5 小时。真空下除去过量草酰氯。将残余物用苯处理 (chased), 获得所需产物 (2.2g, 94%)。

[1761] 实施例 168c

[1762] 3-(4-氯-2-硝基-苯氧基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺

[1763] 向在 THF (25mL) 中的实施例 168b 的产物 (2.0g, 6.4mmol) 内加入二甲基胺 (0.6g, 13.3mmol), 并将反应搅拌 16 小时。把反应倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用 5% HCl、水、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物 (1.9g, 87%)。

[1764] 实施例 168d

[1765] 3-(2-氨基-4-氯-苯氧基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺

[1766] 如同实施例 1f 中描述那样, 将实施例 168c 的产物 (1.5g, 4.6mmol) 与  $\text{SnCl}_2$  反应, 获得本标题化合物 (0.91g, 68%)。

[1767] 实施例 168e

[1768] 3-[4-氯-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺

[1769] 将实施例 2g 的产物 (177mg, 0.86mmol) 与实施例 168d 的产物 (249mg, 0.86mmol) 在乙醇 (5mL) 中在密封管中于 85℃反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸 (100mg, 20.2%)。

[1770]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.86 (d,  $J = 8.79\text{Hz}$ , 1H) 8.52 (d,  $J = 6.84\text{Hz}$ , 1H) 7.74 (d, 1H) 7.72 (d, 1H) 7.60 (dd,  $J = 8.79, 2.93\text{Hz}$ , 1H) 7.28-7.33 (m, 1H) 7.27 (d, 2H) 7.06 (d,  $J = 7.81\text{Hz}$ , 1H) 6.99 (dd,  $J = 8.06, 2.69\text{Hz}$ , 1H) 6.71 (d,  $J = 6.84\text{Hz}$ , 1H) 2.96 (t, 2H) 2.91 (s, 3H) 2.70 (s, 3H) 1.79-1.86 (m, 2H) 0.96 (t,  $J = 7.49\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI+)  $m/z$  461 (M+H)+.

[1771] 实施例 169

[1772] 3-[4-氯-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-苯甲酸乙基酯

[1773] 实施例 169a

[1774] 3-(4-氯-2-硝基-苯氧基)-苯甲酸乙酯

[1775] 在冷却下向在乙醇 (50mL) 中的实施例 168a 的产物 (2.0g, 6.8mmol) 内通入 HCl 气体 10 小时。在真空下除去过量乙醇。把固体溶解在乙酸乙酯中。将有机层用饱和  $\text{NaHCO}_3$ 、水、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物 (2.0g, 91%)。

[1776] 实施例 169b

[1777] 3-(2-氨基-4-氯-苯氧基)-苯甲酸乙酯

[1778] 如同实施例 1f 中描述那样, 将实施例 169a 的产物 (1.5g, 4.7mmol) 与  $\text{SnCl}_2$  反应, 获得本标题化合物 (1.0g, 73%)。

[1779] 实施例 169c

[1780] 3-[4-氯-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-苯甲酸乙酯

[1781] 将实施例 2g 的产物 (113mg, 0.55mmol) 与实施例 169b 的产物 (160mg, 0.55mmol)

在乙醇 (5mL) 中在密封管中于 85℃ 反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸 (200mg, 63%)。

[1782]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 8.76 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 8.54 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 7.74 (dd,  $J$  = 5.70, 3.13Hz, 2H) 7.58-7.65 (m,  $J$  = 5.70, 5.70, 2.57Hz, 2H) 7.29-7.43 (m, 3H) 7.20 (dd,  $J$  = 7.72, 2.21Hz, 1H) 6.68 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 4.23 (q,  $J$  = 6.99Hz, 2H) 2.96 (t,  $J$  = 7.54Hz, 2H) 1.77-1.85 (m, 2H) 1.29 (t, 3H) 0.95 (t,  $J$  = 7.35Hz, 3H); MS (ESI+)  $m/z$  461 (M+H)+.

[1783] 实施例 170

[1784] 1-{3-[4-氯-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-苯基}-乙醇

[1785] 实施例 170a

[1786] 1-[3-(4-氯-2-硝基-苯氧基)-苯基]-乙醇

[1787] 把 1-溴-4-氯-2-硝基苯 (10g, 42.2mmol) 加到 3-羟基苯乙酮 (5.5g, 42.2mmol) 和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (11.7g, 84.6mmol) 在 DMF (50mL) 中的溶液内。将于 80℃ 加热 16 小时。把反应倒入水中。用乙酸乙酯 (2x) 萃取水相, 并将合并的相用水、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物。粗残余物通过快速色谱法纯化, 用 (己烷 / 乙酸乙酯 70 : 30) 洗脱, 获得本标题化合物 (8.6g, 70%)。

[1788] 实施例 170b

[1789] 1-[3-(4-氯-2-硝基-苯氧基)-苯基]-乙醇

[1790] 向在乙醇 (50mL) 中的实施例 170a 的产物 (1.8g, 6.2mmol) 内分批加入硼氢化钠 (0.32g, 8.64mmol)。将反应于室温搅拌 16 小时。通过加入乙酸破坏过量硼氢化钠。把反应倒在冰 / 水上, 并用乙酸乙酯萃取。将有机相用水、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物。将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化, 用 (己烷 / 乙酸乙酯 / 甲醇 (75 : 15 : 5) 洗脱, 获得所需产物 (0.98g, 54%)。

[1791] 实施例 170c

[1792] 1-[3-(2-氨基-4-氯-苯氧基)-苯基]-乙醇

[1793] 如同实施例 1f 中描述那样, 将实施例 170b 的产物 (0.98g, 3.3mmol) 用  $\text{SnCl}_2$  还原, 获得本标题化合物 (0.61g, 70%)。

[1794] 实施例 170d

[1795] 1-{3-[4-氯-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-苯基}-乙醇

[1796] 将实施例 2g 的产物 (140mg, 0.68mmol) 与实施例 170c 的产物 (178mg, 0.68mmol) 在乙醇 (5mL) 中在密封管中于 85℃ 反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸 (110mg, 30%)。

[1797]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 8.86 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 8.53 (d,  $J$  = 7.35Hz, 1H) 7.77 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 7.71 (d,  $J$  = 2.57Hz, 1H) 7.58 (dd,  $J$  = 8.82, 2.57Hz, 1H) 7.17-7.22 (d, 2H) 7.01 (d,  $J$  = 7.72Hz, 1H) 6.87 (s, 1H) 6.78 (dd,  $J$  = 7.54, 2.02Hz, 1H) 6.68 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 4.55-4.62 (q,  $J$  = 6.62Hz, 1H) 2.96 (t,  $J$  = 7.54Hz, 2H) 1.76-1.86 (m, 2H) 1.12 (d,  $J$  = 6.62Hz, 3H) 0.95 (t,  $J$  = 7.35Hz, 3H); MS (ESI+)  $m/z$  434 (M+H)+.

[1798] 实施例 171

[1799] 3-[4-氯-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-苯甲酰胺

[1800] 实施例 171a

[1801] 3-(4-氯-2-硝基-苯氧基)-苯甲酰胺

[1802] 把实施例 168b 的产物 (1.8g, 6.13mmol) 加到冷的  $\text{NH}_4\text{OH}$  (15mL) 中, 并搅拌 1 小时。把反应倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物 (1.66g, 92%)。

[1803] 实施例 171b

[1804] 3-(2-氨基-4-氯-苯氧基)-苯甲酰胺

[1805] 按照实施例 1f 中描述的方法, 将实施例 171a 的产物 (0.56g, 1.9mmol) 与  $\text{SnCl}_2$  反应, 获得本标题化合物 (0.60g, 83%)。

[1806] 实施例 171c

[1807] 3-[4-氯-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-基氨基)-苯氧基]-苯甲酰胺

[1808] 将实施例 2g 的产物 (140mg, 0.68mmol) 与实施例 171b 的产物 (178mg, 0.68mmol) 在乙醇 (5mL) 中在密封管中于  $85^\circ\text{C}$  反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸 (110mg, 30%)。

[1809]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.81 (d,  $J = 8.54\text{Hz}$ , 1H) 8.45 (d,  $J = 7.32\text{Hz}$ , 1H) 6.76-6.79 (m, 2H) 6.64 (d,  $J = 8.54\text{Hz}$ , 2H) 6.44 (s, 1H) 6.37 (t,  $J = 7.93\text{Hz}$ , 1H) 6.31 (d,  $J = 8.54\text{Hz}$ , 1H) 7.16 (dd,  $J = 7.93, 2.44\text{Hz}$ , 1H) 6.84 (d,  $J = 7.32\text{Hz}$ , 1H) 2.95 (t,  $J = 7.32\text{Hz}$ , 2H) 1.80 (m, 2H) 0.95 (t,  $J = 7.32\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI+)  $m/z$  433 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[1810] 实施例 172

[1811] 3-[4-氯-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-N-乙基-苯甲酰胺

[1812] 实施例 172a

[1813] 向在 THF (25mL) 中的实施例 168b (1.6g, 5.1mmol) 内加入乙基胺 (0.4g, 8.0mmol), 并将反应搅拌 16 小时。把反应倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用 5% HCl、水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物 (1.4g, 85%)。

[1814] 实施例 172b

[1815] 3-(2-氨基-4-氯-苯氧基)-N-乙基-苯甲酰胺

[1816] 如同实施例 1f 中描述那样, 将实施例 172a 的产物 (0.90g, 2.8mmol) 与  $\text{SnCl}_2$  反应, 获得本标题化合物 (0.65g, 81%)。

[1817] 实施例 172c

[1818] 3-[4-氯-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-N-乙基-苯甲酰胺

[1819] 将实施例 2g 的产物 (128mg, 0.62mmol) 与实施例 172b (180mg, 0.62mmol) 在乙醇 (10mL) 中在密封管中于  $85^\circ\text{C}$  反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸 (70mg, 20%)。

[1820]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.84 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 8.53 (d,  $J = 7.26\text{Hz}$ , 1H) 8.39 (t,  $J = 5.45\text{Hz}$ , 1H) 7.72-7.76 (m, 2H) 7.60 (dd,  $J = 8.82, 2.59\text{Hz}$ , 1H) 7.54 (d,  $J = 7.78\text{Hz}$ , 1H) 7.32-7.36 (m, 2H) 7.25 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 7.09 (dd,  $J = 7.78, 2.59\text{Hz}$ ,

1H) 6.70 (d,  $J = 7.26\text{Hz}$ , 1H) 3.19–3.25 (m, 2H) 2.96 (t,  $J = 7.52\text{Hz}$ , 2H) 1.79–1.84 (m, 2H) 1.08 (t,  $J = 7.00\text{Hz}$ , 3H) 0.95 (t,  $J = 7.52\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI+)  $m/z$  461 (M+H)+.

[1821] 实施例 173

[1822] 3-[4-氯-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-N-苯基-苯甲酰胺

[1823] 实施例 173a

[1824] 向在 THF (25mL) 中的实施例 168b 的产物 (0.81g, 2.6mmol) 内加入苄基胺 (0.25g, 2.6mmol) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (0.67g, 5.2mmol)。将反应搅拌 16 小时。把反应倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用 5% HCl、水、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物 (0.8g, 85%)。

[1825] 实施例 173b

[1826] 3-(2-氨基-4-氯-苯氧基)-N-苯基-苯甲酰胺

[1827] 如同实施例 1f 中描述那样, 将实施例 173a 的产物 (0.84g, 2.3mmol) 与  $\text{SnCl}_2$  反应, 获得所需产物 (0.60g, 77%)。

[1828] 实施例 173c

[1829] 3-[4-氯-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-N-苯基-苯甲酰胺

[1830] 将实施例 2g 的产物 (131mg, 0.63mmol) 与实施例 173b 的产物 (214mg, 0.63mmol) 在乙醇 (10mL) 中在密封管中于  $85^\circ\text{C}$  反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸 (125mg, 31%)。

[1831]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 10.11 (s, 1H) 8.80 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 8.53 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 7.67–7.75 (m, 4H) 7.58–7.67 (m, 2H) 7.40–7.46 (m, 2H) 7.30–7.37 (m, 3H) 7.08–7.18 (m, 2H) 6.70 (d,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 1H) 2.92 (t, 2H) 1.73–1.82 (m, 2H) 0.92 (t,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI+)  $m/z$  509 (M+H)+.

[1832] 实施例 174

[1833] 3-[4-氯-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-N-(3-羟基-苯基)-苯甲酰胺

[1834] 实施例 174a

[1835] N-[3-(叔丁基-二甲基-甲硅烷基氧基)-苯基]-3-(4-氯-2-硝基-苯氧基)-苯甲酰胺

[1836] 向在 THF (25mL) 中的实施例 168b 的产物 (1.3g, 4.2mmol) 内加入 3-(叔丁基-二甲基-甲硅烷基氧基)-苄基胺 (1.0g, 4.2mmol) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (0.67g, 5.2mmol)。将反应搅拌 16 小时。把反应倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用 5% HCl、水、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物 (1.3g, 85%)。

[1837] 实施例 174b

[1838] 3-(4-氯-2-硝基-苯氧基)-N-(3-羟基-苯基)-苯甲酰胺

[1839] 向在 THF (25mL) 中的实施例 174a 的产物 (1.5g, 3.0mmol) 内加入氟化四丁基铵 (0.94g, 3.6mmol)。将反应搅拌 16 小时。把反应倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物 (1.0g, 86%)。

[1840] 实施例 174c

[1841] 3-(2-氨基-4-氯-苯氧基)-N-(3-羟基-苯基)-苯甲酰胺

[1842] 如同实施例 1f 中描述那样,将实施例 174b 的产物 (1.0g, 2.6mmol) 与  $\text{SnCl}_2$  反应,获得本标题化合物 (0.71g, 84%)。

[1843] 实施例 174d

[1844] 3-[4-氯-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-N-(3-羟基-苯基)-苯甲酰胺

[1845] 将实施例 2g 的产物 (144mg, 0.70mmol) 与实施例 174c 的产物 (247mg, 0.70mmol) 在乙醇 (10mL) 中在密封管中于 85℃ 反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸 (123mg, 27%)。

[1846]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 10.02 (s, 1H) 9.45 (s, 1H) 8.81 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 8.53 (d,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 1H) 7.74 (m, 2H) 7.69 (d, 2H) 7.61 (dd, 1H) 7.43 (s, 2H) 7.33 (s, 2H) 7.17 (m, 1H) 7.12 (s, 2H) 6.71 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 6.52 (m, 1H) 2.93 (t,  $J = 7.54\text{Hz}$ , 2H) 1.72-1.86 (m, 2H) 0.93 (t,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 3H); MS (ESI+)  $m/z$  525 (M+H)+.

[1847] 实施例 175

[1848] 3-[4-氯-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-基氨基)-苯氧基]-N-丙基-苯甲酰胺

[1849] 实施例 175a

[1850] 3-(4-氯-2-硝基-苯氧基)-N-丙基-苯甲酰胺

[1851] 向在 THF (25mL) 中的实施例 168b (1.0g, 3.2mmol) 内加入正丙基胺 (0.38g, 6.4mmol), 并将反应搅拌 16 小时。把反应倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将有机层用 5% HCl、水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,获得本标题化合物 (0.88g, 82%)。

[1852] 实施例 175b

[1853] 3-(2-氨基-4-氯-苯氧基)-N-丙基-苯甲酰胺

[1854] 如同实施例 1f 中描述那样,将实施例 175a (0.88g, 2.6mmol) 的产物与  $\text{SnCl}_2$  反应,获得本标题化合物 (0.61g, 76%)。

[1855] 实施例 175c

[1856] 3-[4-氯-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-N-丙基-苯甲酰胺

[1857] 将实施例 2g 的产物 (110mg, 0.53mmol) 与实施例 175b 的产物 (162mg, 0.53mmol) 在乙醇 (10mL) 中在密封管中于 85℃ 反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸 (50mg, 16%)。

[1858]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.85 (t,  $J = 7.54\text{Hz}$ , 3H) 0.95 (t,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 3H) 1.42-1.54 (m, 2H) 1.75-1.88 (m, 2H) 2.96 (t,  $J = 7.54\text{Hz}$ , 2H) 3.15 (q, 2H) 6.69 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 7.09 (dd,  $J = 7.54, 2.39\text{Hz}$ , 1H) 7.26 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 7.32-7.36 (m, 2H) 7.54 (d,  $J = 8.09\text{Hz}$ , 1H) 7.60 (dd,  $J = 8.82, 2.57\text{Hz}$ , 1H) 7.72-7.77 (m, 2H) 8.39 (t,  $J = 5.70\text{Hz}$ , 1H) 8.52 (d,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 1H) 8.82 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H); MS (ESI+)  $m/z$  475 (M+H)+.

[1859] 实施例 176

[1860] {3-[4-氯-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-苯基}-甲醇

[1861] 实施例 176a

[1862] 3-(4-氯-2-硝基-苯氧基)-苯甲醛

[1863] 向 DMF (50mL) 的溶液内加入 1-溴-2-硝基-4-氯-苯 (10.0g, 42.2mmol)、3-羟基苯甲醛 (5.2g, 42.2mmol) 和  $K_2CO_3$  (11.5g, 84.6mmol)。把溶液加热至 85℃, 并搅拌过夜。把反应倒入蒸馏水中, 并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用蒸馏水、盐水洗涤, 用  $Na_2SO_4$  干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物。该固体通过硅胶柱色谱法纯化纯化, 用己烷/乙酸乙酯 (4 : 1) 洗涤, 获得本标题化合物 (4.4gm, 41%)。

[1864] 实施例 176b

[1865] [3-(4-氯-2-硝基-苯氧基)-苯基]-甲醇

[1866] 向在乙醇 (25mL) 中的实施例 176a 的产物 (2.0g, 7.2mmol) 加入硼氢化钠 (0.32g, 8.6mmol)。将反应搅拌 4 小时。通过加入乙酸破坏过量硼氢化钠。把反应倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将有机层分离, 并用水、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物 (1.9g, 94%)。

[1867] 实施例 176c

[1868] [3-(2-氨基-4-氯-苯氧基)-苯基]-甲醇

[1869] 将实施例 176b 的产物 (1.9g, 6.8mmol) 与  $SnCl_2$  反应, 如同实施例 1f 中描述那样, 获得本标题化合物 (1.4g, 83%)。

[1870] 实施例 176d

[1871] {3-[4-氯-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-苯基}-甲醇

[1872] 将实施例 1d 的产物 (110mg, 0.62mmol) 与实施例 176c (153mg, 0.62mmol) 在乙醇 (10mL) 中在密封管中于 85℃ 反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸 (50mg, 16%)。

[1873]  $^1H$  NMR (300MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm : 8.96-9.00 (m, 1H) 8.52 (d,  $J = 6.99Hz$ , 1H) 7.70-7.74 (m, 2H) 7.57 (dd,  $J = 9.01, 2.39Hz$ , 1H) 7.15-7.25 (m, 2H) 7.00 (d,  $J = 7.72Hz$ , 1H) 6.88 (s, 1H) 6.82 (dd, 1H) 6.68 (d,  $J = 6.99Hz$ , 1H) 4.37 (s, 2H) 2.74 (s, 3H); MS (ESI+)  $m/z$  392 (M+H)+.

[1874] 实施例 177

[1875] 1-{3-[4-氯-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-苯基}-乙醇

[1876] 将实施例 1d 的产物 (125mg, 0.70mmol) 与实施例 170c 的产物 (184mg, 0.70mmol) 在乙醇 (10mL) 中在密封管中于 85℃ 反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸 (59mg, 16%)。

[1877]  $^1H$  NMR (300MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.15 (d,  $J = 6.25Hz$ , 3H) 2.62 (s, 3H) 4.60 (q,  $J = 6.37Hz$ , 1H) 6.64 (d,  $J = 7.35Hz$ , 1H) 6.73-6.79 (m, 1H) 6.89 (s, 1H) 7.01 (d,  $J = 7.72Hz$ , 1H) 7.16 (t,  $J = 8.09Hz$ , 2H) 7.56 (dd,  $J = 8.82, 2.57Hz$ , 1H) 7.68-7.72 (m, 2H) 8.53 (d,  $J = 6.99Hz$ , 1H) 9.18 (d,  $J = 8.46Hz$ , 1H); MS (ESI+)  $m/z$  406 (M+H)+.

[1878] 实施例 178

[1879] 3-[4-氯-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-N-(3-羟基-苯基)-苯甲酰胺

[1880] 将实施例 1d 的产物 (125mg, 0.70mmol) 与实施例 174c 的产物 (237mg, 0.70mmol) 在乙醇 (10mL) 中在密封管中于 85℃ 反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过

HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸 (120mg,28%)。

[1881]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:10.00(s,1H)8.81(d,  $J$  = 8.46Hz,1H)8.55(d,  $J$  = 6.99Hz,1H)7.72-7.75(m,2H)7.65-7.71(m,1H)7.62(dd,  $J$  = 9.01,2.76Hz,1H)7.42(s,2H)7.30(d,  $J$  = 8.82Hz,1H)7.26(s,1H)7.16(dd,  $J$  = 7.35,2.57Hz,1H)7.10(d,  $J$  = 5.52Hz,2H)6.71(d,  $J$  = 6.99Hz,1H)6.48-6.55(m,1H)2.69(s,3H);MS(ESI-) $m/z$  495(M-H)-。

[1882] 实施例 179

[1883] [5-氯-2-(4-异丙基-苯氧基)-苯基]-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[1884] 实施例 179a

[1885] 4-氯-1-(4-异丙基-苯氧基)-2-硝基-苯

[1886] 把 1-溴-4-氯-2-硝基苯 (12g,50.7mmol) 加到 4-异丙基苯酚 (8.3g,60.8mmol) 和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (14.0g,101mmol) 在 DMF (70mL) 中的溶液内。将混合物于 80℃ 加热 16 小时。把反应倒入水中。用乙酸乙酯萃取水相,并将合并的相用水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,获得本标题化合物。将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化纯化,用 (己烷/乙酸乙酯 90 : 10) 获得本标题化合物 (13.5g,92%)。

[1887] 实施例 179b

[1888] 5-氯-2-(4-异丙基-苯氧基)-苯基胺

[1889] 将实施例 179a 的产物 (13.7g,46.8mmol) 与  $\text{SnCl}_2$  反应,如同实施例 1f 中描述那样,获得本标题化合物 (10.3g,84.4%)。

[1890] 实施例 179

[1891] [5-氯-2-(4-异丙基-苯氧基)-苯基]-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[1892] 将实施例 1d 的产物 (120mg,0.67mmol) 与实施例 179b 的产物 (175mg,0.67mmol) 在乙醇 (10mL) 中在密封管中于 85℃ 反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸 (60mg,17%)。

[1893]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:8.86(d,  $J$  = 8.46Hz,1H)8.51(d,  $J$  = 7.35Hz,1H)7.75(d,1H)7.70(d,1H)7.55(dd,  $J$  = 7.87,1H)7.14(m,3H)6.89(d,  $J$  = 8.64,2.76Hz,2H)6.67(d,  $J$  = 6.98Hz,1H)2.79(m,1H)2.73(s,3H)1.09(d,  $J$  = 6.99Hz,6H);MS(ESI+) $m/z$  404(M+H)+。

[1894] 实施例 180

[1895] {2-[3-(1-叠氮基-乙基)-苯氧基]-5-氯-苯基}-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[1896] 实施例 180a

[1897] 2-[3-(1-叠氮基-乙基)-苯氧基]-5-氯-苯基胺

[1898] 向在甲苯 (25mL) 中的实施例 170c 的产物内加入二苯基磷酸叠氮 (1.72g,6.23mmol),然后加入 1,8-二氮杂双环 [4.3.0] 十一-7-烯 (0.95g,6.2mmol)。将混合物在 25℃ 搅拌 18 小时。把反应倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,获得本标题化合物。将粗产物在硅胶上纯化,用己烷/乙酸乙酯/甲醇 (85 : 17 : 3) 洗脱,获得本标题化合物 (700mg,50%)。

[1899] 实施例 180b

[1900] {2-[3-(1-叠氮基-乙基)-苯氧基]-5-氯-苯基}-(7-并将-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[1901] 将实施例 2g 的产物 (130mg, 0.63mmol) 与实施例 180a 的产物 (181mg, 0.63mmol) 在乙醇 (10mL) 中在密封管中于 85℃ 反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸 (11mg, 11%)。

[1902]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.91 (t,  $J$  = 7.42Hz, 3H) 1.23 (d,  $J$  = 6.59Hz, 3H) 1.74-1.81 (m, 2H) 2.91 (t,  $J$  = 7.69Hz, 2H) 4.61 (q,  $J$  = 6.59Hz, 1H) 6.67 (d,  $J$  = 7.14Hz, 1H) 6.82 (s, 2H) 6.99 (d,  $J$  = 7.14Hz, 1H) 7.21 (d,  $J$  = 8.79Hz, 2H) 7.52 (dd,  $J$  = 8.79Hz, 1H) 7.64 (d,  $J$  = 2.75Hz, 1H) 7.65 (d,  $J$  = 8.79Hz, 1H) 8.48 (d,  $J$  = 6.04Hz, 1H) 8.81 (d,  $J$  = 8.79Hz, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  459 (M+H)+.

[1903] 实施例 181

[1904] 3-[4-氟-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺

[1905] 实施例 181a

[1906] 3-(4-氟-2-硝基-苯氧基)-苯甲酸乙基酯

[1907] 把 2,5-二氟硝基苯 (5.0g, 31.4mmol)、3-羟基苯甲酸乙酯 (5.2g, 31.4mmol) 和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (8.7g, 62.8mmol) 加到 DMF (50mL) 中。将溶液加热至 85℃ 并搅拌 16 小时。把反应冷却。把反应倒如蒸馏水中, 并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用蒸馏水、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物。将粗残余物通过硅胶柱色谱法纯化纯化, 用己烷/乙酸乙酯 (90 : 10) 洗脱, 获得本标题化合物 (7.0g, 73%)。

[1908] 实施例 181b

[1909] 3-(4-氟-2-硝基-苯氧基)-苯甲酸

[1910] 把实施例 181a 的产物 (3.0g, 9.8mmol) 加到 THF/ $\text{H}_2\text{O}$  溶液 (5 : 1) 内。一次性加入氢氧化锂一水合物 (0.82g, 19.5mmol)。将溶液加热至 60℃ 2 小时。将反应冷却。加入蒸馏水。用 10% HCl 将 pH 调节至 4.0。将混合物用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用水、饱和  $\text{NaHCO}_3$ 、水、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物 (2.65g, 97%)。

[1911] 实施例 181c

[1912] 3-(4-氟-2-硝基-苯氧基)-苯甲酰氯

[1913] 将实施例 181b 的产物 (1.6g, 5.6mmol) 用草酰氯 (0.86g, 6.7mmol) 和催化性 DMF 于室温处理 6 小时。在真空下除去草酰氯。将残余物用苯处理 (chased), 获得本标题化合物 (1.66g, 94%)。

[1914] 实施例 181d

[1915] 3-(4-氟-2-硝基-苯氧基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺

[1916] 把实施例 181c 的产物 (1.0g, 3.4mmol) 加到 THF (25mL) 中, 并加入二甲基胺 (0.31g, 6.8mmol)。将反应于室温搅拌 16 小时。把反应倒在冰/水上, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用 5% HCl、水、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物 (0.90g, 87%)。

[1917] 实施例 181e

[1918] 3-(2-氨基-4-氟-苯氧基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺

[1919] 如同实施例 1f 中描述那样,将实施例 181d 的产物 (1.1g, 3.4mmol) 用  $\text{SnCl}_2$  还原,获得本标题化合物 (0.88g, 88%)。

[1920] 实施例 181f

[1921] 3-[4-氟-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺

[1922] 将实施例 2g 的产物 (110mg, 0.53mmol) 于实施例 181e 的产物 (154mg, 0.53mmol) 在乙醇 (10mL) 在密封管中于 85°C 反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸 (65mg, 20%)。

[1923]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm : 0.95 (t,  $J$  = 7.35Hz, 3H) 1.74-1.87 (m, 2H) 2.66 (s, 3H) 2.90 (s, 3H) 2.96 (t, 2H) 6.71 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 6.82 (s, 1H) 6.91 (dd,  $J$  = 8.27, 1.65Hz, 1H) 7.01 (d,  $J$  = 7.72Hz, 1H) 7.27 (t,  $J$  = 7.91Hz, 1H) 7.36-7.45 (m, 2H) 7.56 (dd,  $J$  = 8.82, 2.94Hz, 1H) 7.75 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 8.52 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 8.83 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  445 (M+H)+.

[1924] 实施例 182

[1925] {2-[4-(1-氨基-乙基)-苯氧基]-5-氯-苯基}-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[1926] 实施例 182a

[1927] 1-[4-(1-叠氨基-乙基)-苯氧基]-4-氯-2-硝基-苯

[1928] 向在甲苯 (20mL) 中的实施例 164b 的产物 (0.30g, 1.0mmol) 内加入二苯基磷酸叠氮 (0.36g 6.26mmol), 然后加入 1,8-二氮杂双环 [4.3.0] 十一-7-烯 (0.19g, 1.3mmol)。将混合物于 25°C 搅拌 18 小时。把反应倒入水中并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用 5% HCl、饱和 NaCl (IX) 洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,获得本标题化合物。将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化,用己烷/乙酸乙酯/甲醇 (85 : 15 : 5) 洗脱,获得本标题化合物 (300mg, 94%)。

[1929] 实施例 182b

[1930] {1-[4-(4-氯-2-硝基-苯氧基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸苄酯

[1931] 向在 THF (20mL) 中的实施例 182a 的产物 (1.3g 4.1mmol) 内加入三甲基膦 (4.7g, 5.4mmol)。该混合物于室温搅拌 30 分钟后,将反应混合物用氯甲酸苄酯 (0.85g, 5.0mmol) 处理,并搅拌 18 小时。把反应倒入 0.1M 磷酸钾缓冲液 (pH = 7.0) 中,并用二氯甲烷萃取。将有机层用水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,获得本标题化合物。将残余物用冷的乙酸乙酯处理。收集所得白色沉淀物,获得本标题化合物 (1.9g, 74%)。

[1932] 实施例 182c

[1933] {1-[4-(2-氨基-4-氯-苯氧基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸苄酯

[1934] 如同实施例 237E 中描述的那样,将实施例 182b 的产物 (1.0g, 2.34mmol) 与  $\text{SnCl}_2$  反应,获得本标题化合物 (0.75g, 80%)。

[1935] 实施例 182d

[1936] {2-[4-(1-氨基-乙基)-苯氧基]-5-氯-苯基}-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[1937] 将实施例 1d 的产物 (120mg, 0.67mmol) 与实施例 182b 的产物 (266mg, 0.67mmol) 在乙醇 (10mL) 中在密封管中于 85℃ 反应 18 小时。然后在真空下除去乙醇。然后将粗残余物用过量 48% HBr 处理 10 小时。在真空下除去过量 HBr, 并将残余物酮 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得本标题化合物, 为三氟乙酸 (15mg, 17%)。

[1938]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.38 (d,  $J$  = 6.62Hz, 3H) 2.74 (s, 3H) 4.36 (q, 1H) 6.72 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 7.03 (d,  $J$  = 8.82Hz, 2H) 7.13 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 7.39 (d,  $J$  = 8.82Hz, 2H) 7.59 (dd,  $J$  = 8.82, 2.57Hz, 1H) 7.72-7.78 (m, 2H) 8.24 (s, 2H) 8.53 (d,  $J$  = 7.35Hz, 1H) 8.88 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H); MS (ESI-)  $m/z$  403 (M-H) -.

[1939] 实施例 183

[1940] N-{4-[2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-三氟甲基-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1941] 实施例 183a

[1942] N-[4-(2-硝基-4-三氟甲基-苯基硫基)-苯基]-乙酰胺

[1943] 将 1-氯-2-硝基-4-三氟甲基-苯 (250mg, 1.10mmol)、N-(4-硫基-苯基)-乙酰胺 (185mg, 1.10mmol) 和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (268mg, 1.94mmol) 在 DMF 中于 100℃ 加热 16 小时。然后把反应混合物冷却至室温, 用水稀释, 并用乙酸乙酯 (350mg, 88%) 萃取。

[1944] 实施例 183B

[1945] N-[4-(2-氨基-4-三氟甲基-苯基硫基)-苯基]-乙酰胺

[1946] 把实施例 183a 的产物 (350mg, 0.985mmol) 和  $\text{Pt(IV)O}_2$  (4mg, 0.2mmol) 置于 50ml 圆底烧瓶中, 并溶解在 1ml EtOH 和 1ml THF 中。将反应混合物置于真空下, 并用气囊回填  $\text{H}_2$ 。通着气囊过夜, 次日将反应混合物吹扫并用  $\text{N}_2$  回填。过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物 (260mg, 80%)。

[1947] 实施例 183c

[1948] N-{4-[2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-三氟甲基-苯基硫基]-苯基}-

[1949] 乙酰胺

[1950] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 1d 的产物 (50mg, 0.280mmol) 与实施例 183b 的产物 (91mg, 0.280mmol) 反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (18mg, 16%)。

[1951]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.07 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 6.43 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H), 7.09-7.15 (m, 1H), 7.44 (d,  $J$  = 8.46Hz, 2H), 7.68 (d,  $J$  = 8.46Hz, 2H), 7.78 (dd,  $J$  = 8.64, 1.65Hz, 1H), 7.84 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 1.84Hz, 1H), 8.52 (d,  $J$  = 7.35Hz, 1H), 9.00 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H), 10.19 (s, 1H), 11.12 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  469 (M+H-TFA)+; (ESI-)  $m/z$  467 (M-H-TFA)-.

[1952] 实施例 184

[1953] [5-甲基-2-(1H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-苯基 3-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[1954] 实施例 184A

[1955] 5-甲基-2-(1H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-苯基胺

[1956] 将 1-氯-4-甲基-2-硝基-苯 (3.00g, 17.5mmol)、1H-[1,2,4] 三唑-3-硫醇 (1.94g, 19.2mmol) 和  $K_2CO_3$  (4.22g, 30.6mmol) 在 DMF 中于 100℃ 加热 16 小时, 制得本标题化合物。然后将反应混合物冷却至室温, 用水稀释, 并用乙酸乙酯萃取。用  $Na_2SO_4$  干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物 (1.1g, 26%)。

[1957] 实施例 184b

[1958] 5-甲基-2-(1H-[1,2,4] 三唑-3-基硫基)-苯基胺

[1959] 按照实施例 1f 的方法, 将实施例 184a 的产物用  $SnCl_2$  还原, 获得本标题化合物。

[1960] 实施例 184c

[1961] [5-甲基-2-(1H-[1,2,4] 三唑-3-基硫基)-苯基]-(7-丙基-[1,8] 二氮杂萘-4-基)-胺

[1962] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 2g 的产物 (60mg, 0.290mmol) 与实施例 184b 的产物 (60mg, 0.290mmol) 反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (17mg, 16%)。

[1963]  $^1H$  NMR (300MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.98 (t,  $J = 7.35Hz$ , 3H), 1.78-1.91 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.99 (t, 2H), 6.33 (d,  $J = 6.99Hz$ , 1H), 7.29-7.39 (m, 2H), 7.46 (d,  $J = 8.09Hz$ , 1H), 7.83 (d,  $J = 8.82Hz$ , 1H), 8.44 (d,  $J = 6.99Hz$ , 1H), 9.00 (d,  $J = 8.46Hz$ , 1H), 11.07 (s, 1H), 14.16-14.55 (m, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  377 (M+H-TFA)+; (ESI-)  $m/z$  375 (M-H-TFA)-。

[1964] 实施例 185

[1965] [2-(2-氨基-苯基硫基)-5-甲基-苯基]-(7-丙基-[1,8] 二氮杂萘-4-基)-胺

[1966] 实施例 185A

[1967] 2-(4-甲基-2-硝基-苯基硫基)-苯基胺

[1968] 将 1-氯-4-甲基-2-硝基-苯 (3.00g, 17.5mmol)、2-氨基-苯硫醇 (2.41g, 19.23mmol) 和  $K_2CO_3$  (4.22g, 30.6mmol) 在 DMF 中于 100℃ 加热 16 小时, 制得本标题化合物。然后把反应混合物冷却至室温, 用水稀释, 并用乙酸乙酯萃取 (0.990g, 21%)。

[1969] 实施例 185b

[1970] N-[2-(4-甲基-2-硝基-苯基硫基)-苯基]-乙酰胺

[1971] 把实施例 185a 的产物 (0.990 3.80mmol) 溶解在  $CH_2Cl_2$  中, 并加入乙酰氯 (0.328g, 4.183mmol)。将反应混合物于室温搅拌 1 小时, 此时将本标题化合物通过过滤收集 (910mg, 79%)。

[1972] 实施例 185c

[1973] N-[2-(2-氨基-4-甲基-苯基硫基)-苯基]-乙酰胺

[1974] 将实施例 185b 的产物用  $SnCl_2$  还原, 按照实施例 1f 的方法, 获得本标题化合物。

[1975] 实施例 185d

[1976] N-{2-[4-甲基-2-(7-丙基-[1,8] 二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1977] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 2g 的产物 (150mg, 0.726mmol) 与实施例 185c 的产物 (198mg, 0.726mmol) 反应 42 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (150mg, 46%)。

[1978] 实施例 185e

[1979] [2-(2-氨基-苯基硫基)-5-甲基-苯基]-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[1980] 把实施例 185d 溶解在 50% HCl : H<sub>2</sub>O 中,并加热至 100℃ 1 小时。然后将反应混合物冷却至室温,用 2N NaOH 碱化,用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取,用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,过滤并在真空下浓缩,获得本标题化合物。通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (87mg,64%)。

[1981] <sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm :0.98(t, J = 7.35Hz, 3H) 1.79-1.92(m, J = 7.43, 7.43, 7.43, 7.43, 7.43Hz, 2H), 2.32(s, 3H), 3.00(t, J = 7.54Hz, 2H), 6.34(d, J = 6.99Hz, 1H), 6.49(t, J = 7.54Hz, 1H), 6.68(d, J = 6.99Hz, 1H), 6.92(d, J = 8.09Hz, 1H), 7.05-7.13(m, 1H), 7.15-7.20(m, 1H), 7.24(d, J = 8.46Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 7.84(d, J = 8.82Hz, 1H), 8.42(d, J = 6.99Hz, 1H), 9.06(d, J = 8.82Hz, 1H); MS(ESI+) m/z 401 (M+H-TFA)+; (ESI-) m/z 399 (M-H-TFA)-.

[1982] 实施例 186

[1983] N-{3-[3-甲基-5-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基-3-苯基]-乙酰胺

[1984] 实施例 186A

[1985] 3-氨基-苯硫醇铜

[1986] 按照实施例 187a 中描述的方法,将 3-氨基-苯硫醇 (2.00g, 15.98mmol) 处理,获得本标题化合物 (3.67g, 100%)。

[1987] 实施例 186b

[1988] 3-(3-甲基-5-硝基-苯基硫基)-苯基胺

[1989] 按照实施例 187d 的方法,用实施例 187c (400mg, 1.85mmol) 和实施例 186a (348mg, 1.85mmol) 制备本标题化合物,获得本标题化合物 (300mg, 62%)。

[1990] 实施例 186c

[1991] N-[3-(3-甲基-5-硝基-苯基硫基)-苯基]-乙酰胺

[1992] 本标题化合物是按照实施例 185b 的方法,使用实施例 186b (115mg, 0.442mmol) 和乙酰氯 (52mg, 0.663mmol) 制备的,获得 (130mg, 97%)。

[1993] 实施例 186d

[1994] N-[3-(3-氨基-5-甲基-苯基硫基)-苯基]-乙酰胺

[1995] 本标题化合物是按照实施例 183b 的方法,使用实施例 186c 的产物 (130mg, 0.430mmol) 和 PtO<sub>2</sub> (2mg, 0.009mmol) 制备的,获得 (73mg, 62%)。

[1996] 实施例 186f

[1997] N-{3-[3-甲基-5-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[1998] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 2g 的产物 (70mg, 0.338mmol) 与实施例 186d 的产物 (73mg, 0.338mmol) 反应 16 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (14mg, 10%)。

[1999] <sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm :0.96(t, J = 7.35Hz, 3H), 1.75-1.89(m, 2H), 2.03(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.98(t, J = 7.54Hz, 2H), 6.85(d, J = 7.35Hz, 1H), 7.06-7.14(m, 2H), 7.22(s, 2H), 7.35(t, J = 7.91Hz, 1H), 7.47(d, 1H), 7.76-7.82(m, 2H), 8.45(d, J = 7.35Hz, 1H), 8.98(d, J = 8.82Hz, 1H), 10.07(s, 1H), 10.97(s, 1H); MS(ESI+) m/z

443 (M+H-TFA)<sup>+</sup>; (ESI<sup>-</sup>) m/z 441 (M-H-TFA)<sup>-</sup>.

[2000] 实施例 187

[2001] N-{4-[3-甲基-5-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[2002] 实施例 187a

[2003] N-(4-巯基-苯基)-乙酰胺铜

[2004] 把 N-(4-巯基-苯基)-乙酰胺 (1.00g, 5.98mmol) 和 Cu<sub>2</sub>O (385mg, 27.0mmol) 溶解在 EtOH 中, 并加热至回流 24 小时。此时将反应混合物冷却至室温, 并将本标题化合物通过过滤收集 (1.374g, 100%)。

[2005] 实施例 187b

[2006] 2-溴-4-甲基-6-硝基-苯基胺

[2007] 本标题化合物如下制备: 把 4-甲基-2-硝基-苯基胺 (20.0g, 131mmol) 溶解在 200mL HOAc 中。然后将反应混合物加热至 100℃ 直到混合物均匀为止。此时将反应混合物冷却至室温, 并用 10 分钟滴加 Br<sub>2</sub> (25.21g, 157mmol)。橙色固体形成, 并在加入完成后将反应混合物用水稀释, 并通过过滤收集本标题化合物 (29g, 96%)。

[2008] 实施例 187c

[2009] 1-溴-3-甲基-5-硝基-苯

[2010] 本标题化合物制备如下: 把实施例 187b 的产物 (10.0g, 43.2mmol) 溶解在 60mL MeOH 和 8mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (浓) 中。将混合物加热至 85℃, 此时分批加入 NaNO<sub>2</sub> (7.466g, 108.2mmol), 以便反应混合物不会冒泡溢出。加入完成后, 再将反应混合物于 85℃ 搅拌 30 分钟。然后将反应混合物冷却至室温, 用水稀释, 并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物 (8.00g, 85%)。

[2011] 实施例 187d

[2012] N-[4-(3-甲基-5-硝基-苯基硫基)-苯基]-乙酰胺

[2013] 本标题化合物如下制备: 将实施例 187c 的产物 (400mg, 1.85mmol)、实施例 187a (425mg, 1.852mmol)、10mL 喹啉和 2mL 吡啶加热至 170℃ 22 小时。此时将反应混合物冷却至室温, 用 30% HCl 中止反应, 用乙醚萃取, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物。通过硅胶柱色谱法纯化, 用 30% 乙酸乙酯在己烷中的溶液 (280mg, 50%) 洗脱。

[2014] 实施例 187E

[2015] N-[4-(3-氨基-5-甲基-苯基硫基)-苯基]-乙酰胺

[2016] 使用实施例 183b 的方法, 用实施例 187d 的产物 (280mg, 0.926mmol) 和 PtO<sub>2</sub> (2mg, 0.009mmol), 获得本标题化合物 (240mg, 95%)。

[2017] 实施例 187f

[2018] N-{4-[3-甲基-5-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[2019] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 2g 的产物 (70mg, 0.338mmol) 与实施例 187e 的产物 (198mg, 0.726mmol) 反应 16 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (5mg, 4%)。

[2020]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.96(t,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 3H), 1.76-1.89(m, 2H), 2.05(s, 3H), 2.33(s, 3H), 2.97(t,  $J = 7.54\text{Hz}$ , 2H), 6.80(d,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 1H), 6.95(s, 1H), 7.10(d,  $J = 15.44\text{Hz}$ , 2H), 7.46(d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H), 7.67(d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H), 7.78(d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H), 8.46(d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H), 8.96(d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H), 10.14(s, 1H), 10.90(s, 1H); MS(ESI+)  $m/z$  443 (M+H-TFA)+; (ESI-)  $m/z$  441 (M-H-TFA)-.

[2021] 实施例 188

[2022] [3-(4-氨基-苯基硫基)-5-甲基-苯基]-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[2023] 将实施例 187 的产物 (60mg, 0.136mmol) 按照实施例 185 的条件处理, 获得本标题化合物 (10mg, 18%)。

[2024]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.96(t,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 3H), 1.76-1.89(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.97(t,  $J = 7.54\text{Hz}$ , 2H), 6.65(d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 2H), 6.74-6.83(m, 2H), 6.94(s, 1H), 7.03(s, 1H), 7.23(d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 2H), 7.78(d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H), 8.45(d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H), 8.96(d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H), 10.90(s, 1H); MS(ESI+)  $m/z$  401 (M+H-TFA)+.

[2025] 实施例 189

[2026] (3-苄氧基-苯基)-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[2027] 实施例 189a

[2028] 1-苄氧基-3-硝基-苯

[2029] 将 3-硝基-苯酚 (1.00g, 7.189mmol) 用苄基溴 (1.352g, 7.91mmol) 和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.242g, 8.986mmol) 在 DMF 处理。将反应混合物加热至  $100^\circ\text{C}$  1 小时, 此时将反应混合物冷却至室温, 用水稀释, 并用乙酸乙酯萃取。用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物 (1.6g, 97%)。

[2030] 实施例 189b

[2031] 3-苄氧基-苯基胺

[2032] 按照实施例 183b 的方法, 用实施例 189a 的产物 (1.600g, 6.98mmol) 和  $\text{PtO}_2$  (15mg, 0.070mmol), 获得本标题化合物 (1.00g, 72%)。

[2033] 实施例 189c

[2034] (3-苄氧基-苯基)-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[2035] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 2g 的产物 (30mg, 0.145mmol) 与实施例 189b 的产物 (29mg, 0.145mmol) 反应 16 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (27mg, 50%)。

[2036]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.97(t,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 3H), 1.77-1.90(m,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 2H), 2.99(t,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 2H), 5.17(s, 2H), 6.80(d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H), 7.06(dd,  $J = 8.46, 1.10\text{Hz}$ , 1H), 7.09-7.15(m,  $J = 3.68\text{Hz}$ , 2H), 7.37-7.51(m, 5H), 7.82(d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H), 8.46(d,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 1H), 9.03(d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H), 11.00(s, 1H); MS(ESI+)  $m/z$  370 (M+H-TFA)+; (ESI-)  $m/z$  368 (M-H-TFA)-.

[2037] 实施例 190

[2038] [3-(4-溴-苄氧基)-苯基]-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[2039] 实施例 190A

[2040] 1-(4-溴-苄氧基)-3-硝基-苯

[2041] 按照 189a 的方法, 将 3-硝基-苯酚 (1.00g, 7.189mmol) 用 4-溴-苄基溴 (1.976g, 7.90mmol) 处理, 获得本标题化合物 (2.1g, 97%)。

[2042] 实施例 190B

[2043] 3-(4-溴-苄氧基)-苯基胺

[2044] 按照实施例 1f 方法, 将实施例 190a 的产物用  $\text{SnCl}_2$  还原, 制得本标题化合物。

[2045] 实施例 190c

[2046] [3-(4-溴-苄氧基)-苯基]-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[2047] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 1d 的产物 (50mg, 0.316mmol) 与实施例 190b 的产物 (88mg, 0.316mmol) 反应 16 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (80mg, 60%)。

[2048]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.75 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.81 (d,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 1H), 7.04-7.14 (m, 3H), 7.43 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 2H), 7.51 (t,  $J = 8.09\text{Hz}$ , 1H), 7.62 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 2H), 7.79 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H), 8.47 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H), 9.00 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H), 10.98 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  422 (M+H-TFA)+; (ESI-)  $m/z$  419 (M-H-TFA)-。

[2049] 实施例 191

[2050] N-{4-[3-氟-5-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苄氧基]-苯基}-乙酰胺

[2051] 实施例 191a

[2052] N-[4-(3-氟-5-硝基-苄氧基)-苯基]-乙酰胺

[2053] 向 N-(4-羟基苯基)乙酰胺 (1.00g, 6.5mmol) 在  $\text{DMSO}$  (12ml) 中的溶液内于室温滴加 1M  $t\text{-BuOK/THF}$  溶液 (7.13ml, 7.13mmol), 并将混合物在氮气流下于室温搅拌 30 分钟。于室温加入 1,3-二氟-5-硝基苯 (0.89ml, 7.8mmol), 然后在氮气流下将混合物于室温搅拌 2 小时, 然后在  $50^\circ\text{C}$  搅拌 2 小时。将反应混合物冷却至室温, 用  $\text{H}_2\text{O}$  稀释, 然后用  $\text{EtOAc}$  萃取。将萃取物用  $\text{H}_2\text{O}$  和盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物, 为浅褐色固体, 将其通过用  $i\text{-Pr}_2\text{O}$  洗涤进行纯化, 获得所需产物, 为浅褐色晶体 (1.73g, 92%)。

[2054] 实施例 191b

[2055] N-[4-(3-氨基-5-氟-苄氧基)-苯基]-乙酰胺

[2056] 按照实施例 237E 的方法, 将实施例 191a 的产物用 Fe 和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  还原, 获得本标题化合物。

[2057] 实施例 191c

[2058] N-{4-[3-氟-5-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苄氧基]-苯基}-乙酰胺

[2059] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 3f 的产物 (150mg, 0.84mmol) 与实施例 191b 的产物 (190mg, 0.84mmol) 反应 6 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过硅胶柱色谱法纯化, 用 50 : 1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  洗脱, 获得本标题化合物 (210mg, 68%)。

[2060]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.40 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 6.62 (d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H), 6.98 (t,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.19 (t,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 2H), 7.36 (s, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (d,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 2H), 7.67 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.40 (d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H), 8.94 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H); MS (ESI+)  $m/z$  369 (M+H)+, (ESI-)  $m/z$  367 (M-H)-。

[2061] 实施例 192

[2062] 4-[3- 氟 -5-(7- 甲基 -[1,8] 二氮杂萘 -4- 基氨基 )- 苯氧基 ]-N,N- 二甲基 - 苯甲酰胺

[2063] 实施例 192a

[2064] 4-(3- 氟 -5- 硝基 - 苯氧基 )- 苯甲酸甲酯

[2065] 向 4- 羟基苯甲酸甲酯 (3.00g, 19.5mmol) 在 DMSO(30ml) 中的溶液内于室温加入 *t*-BuOK (2.56g, 21.5mmol), 并将混合物在氮气流下于室温搅拌 30 分钟。于室温滴加 1,3- 二氟 -5- 硝基苯 (2.34ml, 20.5mmol)。将混合物在氮气流下于 90℃ 加热 2 小时。把反应混合物冷却至室温, 用 H<sub>2</sub>O 稀释, 然后用 EtOAc 萃取。将萃取物用 H<sub>2</sub>O 和盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物, 为褐色油状物, 将其用 *i*-Pr<sub>2</sub>O 结晶。将晶体过滤收集, 获得所需产物, 为浅褐色晶体 (1.92g, 40%)。将滤液通过硅胶柱色谱法纯化纯化, 用 4 : 1 EtOAc/ 己烷洗脱, 获得另外的产物 (1.46g, 30%), 为浅褐色晶体。

[2066] 实施例 192b

[2067] 4-(3- 氟 -5- 硝基 - 苯氧基 )- 苯甲酸

[2068] 将实施例 192a 的产物 (3.30g, 11.3mmol) 和 2N NaOH(11.3ml, 22.7mmol) 在 MeOH(33ml) 中回流 30 分钟, 然后蒸发。把残余物溶解在 H<sub>2</sub>O 中, 并在搅拌下用 10% HCl 酸化至 pH 2。将沉淀物通过过滤收集, 用 H<sub>2</sub>O 洗涤, 并在真空中干燥过夜, 获得本标题化合物, 为浅黄色晶体 (3.03g, 96%)。

[2069] 实施例 192c

[2070] 4-(3- 氟 -5- 硝基 - 苯氧基 )-N,N- 二甲基 - 苯甲酰胺

[2071] 将实施例 192b 的产物 (1.00g, 3.6mmol) 和 SOCl<sub>2</sub> (3.97ml, 54.1mmol) 回流 1 小时。减压除去过量 SOCl<sub>2</sub>, 获得相应的酰基氯, 为浅褐色油状物。向 2N Me<sub>2</sub>NH/THF 溶液 (18.0ml, 36.1mmol) 内于 5℃ 用 15 分钟滴加获得的酰基氯在 THF(10ml) 中的溶液。将混合于 5℃ 搅拌 1 小时, 然后蒸发。将残余物用 H<sub>2</sub>O 处理, 并过滤收集所得固体。将固体用 H<sub>2</sub>O 洗涤, 并在真空中干燥, 获得本标题化合物, 为浅黄色晶体 (1.09g, 99%)。

[2072] 实施例 192d

[2073] 4-(3- 氨基 -5- 氟 - 苯氧基 )- 苯甲酸甲基酯

[2074] 按照实施例 237E 的方法, 将实施例 192c 的产物用 Fe 和 NH<sub>4</sub>Cl 还原, 获得本标题化合物。

[2075] 实施例 192e

[2076] 4-[3- 氟 -5-(7- 甲基 -[1,8] 二氮杂萘 -4- 基氨基 )- 苯氧基 ]-N,N- 二甲基 - 苯甲酰胺

[2077] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 1d 的产物 (80mg, 0.45mmol) 与实施例 192d 的产物 (130mg, 0.45mmol) 反应 20 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过用 EtOAc 研制进行纯化, 获得产物 (150mg, 79%)。

[2078] <sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm :2.77(s, 3H), 2.98(br-s, 6H), 6.97-7.08(m, 2H), 7.12(d, J = 7.0Hz, 1H), 7.18-7.25(m, 1H), 7.23(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.53(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.79(d, J = 8.5Hz, 1H), 8.59(d, J = 7.0Hz, 1H), 9.00(d, J = 8.5Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 417 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-) m/z 415 (M-H)<sup>-</sup>.

[2079] 实施例 193

[2080] 4-[3-氯-5-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-苯酚

[2081] 实施例 193a

[2082] 1-氯-3,5-二硝基-苯

[2083] 向 t-BuONO (5.41ml, 41.0mmol) 和 CuCl<sub>2</sub> (4.41g, 32.8mmol) 在 CH<sub>3</sub>CN (100ml) 中的混合物内于 58-60℃ 缓慢加入 3,5-二硝基苯胺 (5.00g, 27.3mmol)。加入后, 将混合物于 65℃ 加热 30 分钟, 然后蒸发。将残余物用 EtOAc 200ml 稀释, 用 20% HCl、10% NaHCO<sub>3</sub> 和盐水洗涤。将有机层用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物, 将其通过硅胶柱色谱法纯化纯化, 用 10 : 1 EtOAc/ 己烷洗脱, 获得本标题化合物, 为浅黄色晶体 (4.60g, 83%)。

[2084] 实施例 193b

[2085] 4-(3-氯-5-硝基-苯氧基)-苯酚

[2086] 将实施例 193a 的产物 (1.00g, 5.0mmol)、对苯二酚 (0.50g, 4.5mmol) 和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.78g, 5.6mmol) 在 DMF (10ml) 中于 110℃ 加热 3.5 小时。将反应混合物冷却至室温、用 H<sub>2</sub>O 洗涤, 然后用 EtOAc 萃取。将萃取物用 H<sub>2</sub>O 和盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物。将残余物用 i-Pr<sub>2</sub>O 处理, 并过滤去不溶物质。将滤液蒸发, 通过硅胶柱色谱法纯化纯化, 用 5 : 2 EtOAc/ 己烷洗脱, 获得本标题产物, 为浅黄色油状物 (0.51g, 43%)。

[2087] 实施例 193c

[2088] 4-(3-氨基-5-氯-苯氧基)-苯酚

[2089] 按照实施例 237E 的方法, 将实施例 192c 的产物用 Fe 和 NH<sub>4</sub>Cl 还原, 获得本标题化合物。

[2090] 实施例 193d

[2091] 4-[3-氯-5-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-苯酚

[2092] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 2g 的产物 (100mg, 0.48mmol) 与实施例 134c 的产物 (140mg, 0.48mmol) 反应 17 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过用 EtOAc 研制进行纯化, 获得本标题化合物 (140mg, 71%)。

[2093] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 0.98 (t, J = 7.4Hz, 3H), 1.86 (六重峰, J = 7.4Hz, 2H), 3.00 (t, J = 7.4Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.8Hz, 2H), 6.95 (d, J = 1.8Hz, 1H), 6.99-7.07 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.28 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.57 (d, J = 7.0Hz, 1H), 9.02 (d, J = 8.8Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 406, 408 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-) m/z 404, 406 (M-H)<sup>-</sup>.

[2094] 实施例 194

[2095] N-{4-[3-氯-5-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-苯基}-乙酰胺

[2096] 实施例 194a

[2097] N-[4-(3-氯-5-硝基-苯氧基)-苯基]-乙酰胺

[2098] 将实施例 193a 的产物 (1.06g, 5.2mmol)、N-(4-羟基苯基)乙酰胺

[2099] (0.70g, 4.5mmol) 和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.79g, 5.7mmol) 在 DMF (14ml) 中于 110℃ 加热 6 小时。

把反应混合物冷却至室温,用 H<sub>2</sub>O 稀释,然后用 EtOAc 萃取。将萃取物用 H<sub>2</sub>O 和盐水洗涤,用 MgSO<sub>4</sub> 干燥过滤并在真空下浓缩,获得粗制的本标题化合物,为浅黄色晶体,将其通过用 i-Pr<sub>2</sub>O 洗涤进行纯化,获得所需产物,为浅褐色晶体 (1.28g, 92%)。

[2100] 实施例 194b

[2101] N-[4-(3-氨基-5-氯-苯氧基)-苯基]-乙酰胺

[2102] 按照实施例 237E 的方法,将实施例 192c 的产物用 Fe 和 NH<sub>4</sub>Cl 还原,获得本标题化合物。

[2103] 实施例 194c

[2104] N-{4-[3-氯-5-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-苯基}-乙酰胺

[2105] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 2g 的产物 (100mg, 0.48mmol) 与实施例 194bc 的产物 (130mg, 0.48mmol) 反应 22 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过用 EtOAc 研制进行纯化,获得产物 (110mg, 51%)。

[2106] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.00 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.87 (六重峰, J = 7.0Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 3.01 (t, J = 7.0Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.07 (d, J = 7.0Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.2Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.2Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.7Hz, 1H), 8.55 (d, J = 7.0Hz, 1H), 9.03 (d, J = 8.7Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 447, 449 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-) m/z 445, 447 (M-H)<sup>-</sup>。

[2107] 实施例 195

[2108] 4-[3-氯-5-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基甲基]-N-甲基-苯甲酰胺

[2109] 实施例 195a

[2110] 4-(3-氯-5-硝基-苯氧基甲基)-苯甲酸甲酯

[2111] 将实施例 13a 的产物 (2.50g, 12.3mmol)、4-羟基甲基苯甲酸甲酯 (2.30g, 13.6mmol) 和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.14g, 15.4mmol) 在 DMF (50mL) 于 110℃ 加热 16 小时。将反应混合物冷却至室温,并用 H<sub>2</sub>O 稀释。过滤收集沉淀物,并用 H<sub>2</sub>O 和 i-Pr<sub>2</sub>O 洗脱,获得本标题化合物,为浅褐色晶体 (2.54g)。

[2112] 实施例 195b

[2113] 4-(3-氯-5-硝基-苯氧基甲基)-苯甲酸

[2114] 将实施例 195a 的产物 (2.50g, 13.5mmol) 和 2N NaOH (7.77mL, 15.5mmol) 在 MeOH (25mL) 中回流 1 小时,然后蒸发。把残余物溶解在 H<sub>2</sub>O 中,在搅拌下并用 10% HCl 酸化至 pH 2。过滤收集沉淀物,用 H<sub>2</sub>O 洗涤,在真空中干燥过夜,获得本标题化合物为浅褐色晶体 (2.30g, 62%)。

[2115] 实施例 195c

[2116] 4-(3-氯-5-硝基-苯氧基甲基)-N-甲基-苯甲酰胺

[2117] 将实施例 195b 的产物 (0.70g, 2.3mmol) 和 SOCl<sub>2</sub> (2.50mL, 34.1mmol) 回流 1 小时。减压除去过量的 SOCl<sub>2</sub>, 获得相应的酰基氯,为浅褐色固体。向 2N MeNH<sub>2</sub>/THF 溶液 (11.4mL, 22.8mmol) 中于 5℃ 滴加上面获得的酰基氯在 THF (7mL) 中的溶液。将混合物于 5℃ 搅拌 1 小时,然后蒸发。将残余物用 H<sub>2</sub>O 处理,用 10% HCl 酸化至 pH 2,然后过滤收集所得固体。将固

体用  $\text{H}_2\text{O}$  和  $i\text{-Pr}_2\text{O}$  洗涤,在真空中干燥,获得本标题化合物,为浅褐色晶体 (0.69g, 95%)。

[2118] 实施例 195d

[2119] 4-(3-氨基-5-氯-苯氧基甲基)-N-甲基-苯甲酰胺

[2120] 按照实施例 237E 的方法,将实施例 195c 的产物用 Fe 和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  还原,获得本标题化合物。

[2121] 实施例 195e

[2122] 4-[3-氯-5-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基甲基]-N-甲基-苯甲酰胺

[2123] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 1d 的产物 (100mg, 0.56mmol) 于实施例 195d 的产物 (160mg, 0.56mmol) 反应 15 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过用 EtOAc 研制进行纯化,获得产物 (240mg, 99%)。

[2124]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.75 (s, 3H), 2.79 (d,  $J = 4.4\text{Hz}$ , 3H), 5.26 (s, 2H), 6.90 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.14 (br-t,  $J = 1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.18 (br-t,  $J = 1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.20 (br-t,  $J = 1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.53 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.77 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.87 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2H), 8.47 (br-s, 1H), 8.50 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 9.08 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 11.08 (br-s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  433, 435 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-)  $m/z$  431, 433 (M-H)<sup>-</sup>.

[2125] 实施例 196

[2126] [3-(4-溴-苄氧基)-5-氯-苯基]-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[2127] 实施例 196a

[2128] 1-(4-溴-苄氧基)-3-氯-5-硝基-苯

[2129] 将实施例 193a 的产物 (0.75g, 3.7mmol)、4-溴苄基醇 (0.77g, 4.1mmol) 和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.64g, 4.6mmol) 在 DMF (15ml) 中于  $110^\circ\text{C}$  加热 23 小时。将反应混合物冷却至室温,用  $\text{H}_2\text{O}$  稀释,用 10% HCl 酸化至 pH 2,然后用 EtOAc 萃取。将萃取物用  $\text{H}_2\text{O}$  和盐水洗涤,用  $\text{MgSO}_4$  干燥,过滤并在真空中浓缩,获得本标题化合物。将残余物用 50mL 正己烷和 EtOAc (3 : 1) 和硅胶的混合物处理。于室温搅拌 30 分钟后,将混合物通过硅藻土过滤。将滤液蒸发,并将所得固体用  $i\text{-Pr}_2\text{O}$  洗涤,获得本标题化合物,为浅黄色晶体 (0.70g)。

[2130] 实施例 196b

[2131] 3-(4-溴-苄氧基)-5-氯-苯基胺

[2132] 按照实施例 237E 的方法,将实施例 196a 的产物用 Fe 和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  还原,获得本标题化合物。

[2133] 实施例 196c

[2134] [3-(4-溴-苄氧基)-5-氯-苯基]-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[2135] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 2g 的产物 (100mg, 0.39mmol) 与实施例 196b 的产物 (120mg, 0.39mmol) 反应 22 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过用 EtOAc 研制进行纯化,获得本标题化合物 (1990mg, 100%)。

[2136]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 0.96 (t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 3H), 1.83 (六重峰,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 2H), 2.97 (t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 2H), 5.18 (s, 2H), 6.91 (d,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 1H), 7.05-7.17 (m, 3H), 7.43 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.63 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.73 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 8.51 (d,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 1H), 9.05 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H); MS (ESI+)  $m/z$  482, 484, 486 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-)  $m/z$  480,

482, 484 (M-H) -.

[2137] 实施例 197

[2138] N-{4-[3-氯-5-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基甲基]-苯基}-乙酰胺

[2139] 实施例 197a

[2140] 乙酸 4-乙酰基氨基-苄基酯

[2141] 向 4-羟基甲基苯胺 (2.00g, 15.9mmol) 在吡啶 (20ml) 中的溶液内于室温用 5 分钟滴加  $\text{Ac}_2\text{O}$  (3.76mL, 39.8mmol), 并将混合物搅拌 1 小时, 然后蒸发。把残余物用  $\text{H}_2\text{O}$  (20mL) 稀释, 并在搅拌下用浓 HCl 酸化至 pH 3。将所得晶体通过过滤收集, 用少量冷  $\text{H}_2\text{O}$  洗涤, 并于室温在真空中干燥过夜, 获得本标题化合物, 为浅褐色晶体 (2.90g, 88%)。

[2142] 实施例 197b

[2143] N-(4-羟基甲基-苯基)-乙酰胺

[2144] 向在 THF (40mL) 中的实施例 197a 的产物 (4.00g, 19.3mmol) 内于室温用 10 分钟滴加 LiOH 水溶液 (0.91g, 21.2mmol)。将混合物于室温搅拌 27 小时, 然后蒸发。将含水残余物用  $\text{H}_2\text{O}$  稀释, 用 10% HCl 调节至 pH4, 然后用 EtOAc 萃取。将萃取物用盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物, 将其通过冷的 EtOAc 洗涤进行纯化, 获得本标题化合物, 为无色晶体 (2.92g, 92%)。

[2145] 实施例 197c

[2146] N-[4-(3-氯-5-硝基-苯氧基甲基)-苯基]-乙酰胺

[2147] 将实施例 193a 的产物 (1.00g, 4.9mmol)、实施例 197b 的产物 (0.90g, 5.4mmol) 和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.86g, 6.2mmol) 在 DMF (20mL) 中于 100°C 加热 10 小时。将反应混合物冷却至室温, 用  $\text{H}_2\text{O}$  稀释。过滤收集所得固体, 用  $\text{H}_2\text{O}$  洗涤, 在真空中干燥, 获得褐色晶体, 将其通过硅胶柱色谱法纯化, 用 5 : 2EtOAc/己烷洗脱, 获得本标题化合物, 为黑橙色晶体 (0.47g, 30%)。

[2148] 实施例 197d

[2149] N-[4-(3-氨基-5-氯-苯氧基甲基)-苯基]-乙酰胺

[2150] 按照实施例 237E 的方法, 将实施例 196c 的产物用 Fe 和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  还原, 获得本标题化合物。

[2151] 实施例 197e

[2152] N-{4-[3-氯-5-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基甲基]-苯基}-乙酰胺

[2153] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 1d 的产物 (70mg, 0.39mmol) 用实施例 197d 的产物 (110mg, 0.39mmol) 反应 23 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其用 EtOAc 研制, 获得本标题化合物 (140mg, 82%)。

[2154]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm : 2.05 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 6.90 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.12 (br-s, 1H), 7.17 (br-s, 2H), 7.38 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.61 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.78 (d,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 8.50 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 9.12 (d,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 10.06 (s, 1H), 11.17 (br-s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  433, 435 (M+H)<sup>+</sup>, (ESI-)  $m/z$  431, 433 (M-H) -.

[2155] 实施例 198

[2156] (5-甲基-2-苯氧基-苯基)-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[2157] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 2g 的产物 (82mg, 0.40mmol) 与实施例 42b (88mg, 0.40mmol) 的产物反应 24 小时,获得粗制的本标题化合物,将其用 3 : 1 乙醚/THF 研制,获得本标题化合物,为盐酸盐 (159mg, 93%)。

[2158]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 0.95 (t,  $J$  = 7.73Hz, 3H) 1.82 (q,  $J$  = 7.72Hz, 2H) 2.97 (dd,  $J$  = 7.73Hz, 2H) 6.68 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 6.99 (d,  $J$  = 7.72Hz, 2H) 7.12 (dd,  $J$  = 8.82Hz, 2H) 7.30 (dd,  $J$  = 8.09Hz, 2H) 7.66 (dd,  $J$  = 8.82Hz,  $J$  = 2.58Hz, 1H) 7.71 (d,  $J$  = .2Hz, 1H) 7.77 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 8.529 (d,  $J$  = 6.98Hz, 1H) 9.07 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 11.26 (br s, 1H) 14.45 (brs, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  390 (M-Cl) + ; (ESI-)  $m/z$  388 (M-HCl) -.

[2159] 实施例 199

[2160] 2,2-二甲基-N-{3-[4-甲基-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-丙酰胺

[2161] 实施例 199a

[2162] 3-(4-甲基-2-硝基-苯基硫基)-苯基胺

[2163] 本标题化合物如下制备:将 3-氨基-苯硫醇 (5.034g, 40.21mmol)、1-氯-4-甲基-2-硝基-苯 (4.600g, 26.81mmol) 和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6.484g, 46.92mmol) 溶解在 DMF 中,并加热至 100℃ 16 小时。此时,将反应混合物冷却至室温,并用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,过滤并在真空下浓缩,获得本标题化合物 (2.3g, 32%)。

[2164] 实施例 199b

[2165] N-[3-(4-甲基-2-硝基-苯基硫基)-苯基]-乙酰胺

[2166] 本标题化合物如下制备:把 3-(4-甲基-2-硝基-苯基硫基)-苯基胺 (8.20g, 31.50mmol) 和乙酰基氯 (2.72g, 34.65mmol) 溶解在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中。将其于室温搅拌 2 小时,此时过滤收集本标题化合物 (8.78g, 92%)。

[2167] 实施例 199c

[2168] N-[3-(2-氨基-4-甲基-苯基硫基)-苯基]-乙酰胺

[2169] 按照实施例 14 对方法,将实施例 199b 的产物用  $\text{SnCl}_2$  还原,获得本标题化合物。

[2170] 实施例 199d

[2171] N-{3-[4-甲基-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[2172] 本标题化合物如下制备:将实施例 2g 的产物 (750mg, 3.63mmol) 和实施例 199c 的产物 (988mg, 3.63mmol) 在 10mL EtOH 中混合,并加热至 80℃ 40 小时。冷却至室温后,在真空下除去溶剂,获得本标题化合物 (1.2g, 74%)。

[2173] 实施例 199e

[2174] [2-(3-氨基-苯基硫基)-5-甲基-苯基]-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[2175] 本标题化合物如下制备:将实施例 199d 的产物 (1.20g, 2.71mmol) 用 10mL 50% HCl 水溶液处理。将该反应混合物加热至 100℃ 1 小时。此时将反应混合物冷却至室温,并用 2N NaOH 碱化。然后用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取,用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,过滤并在真空下浓缩,获得本标题化合物 (720mg, 66%)。

[2176] 实施例 199f

[2177] 2,2-二甲基-N-{3-[4-甲基-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-丙酰胺

[2178] 本标题化合物如下制备:在实施例 74 的方法中,用 2,2-二甲基-丙酸(26mg, 0.16mmol) 作为酸,获得本标题化合物(3mg,5%)。

[2179]  $^1\text{H}$  NMR(500MHz, DMSO- $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm:0.97(t,  $J$  = 7.48Hz, 3H), 1.16(s, 9H), 1.79-1.86(m, 2H), 2.39(s, 3H), 2.94-3.00(m, 2H), 6.31(d,  $J$  = 7.02Hz, 1H), 6.87(d,  $J$  = 8.24Hz, 1H), 7.07(t,  $J$  = 7.93Hz, 1H), 7.33-7.38(m, 3H), 7.43-7.49(m, 1H), 7.57-7.61(m, 1H), 7.72(d,  $J$  = 8.85Hz, 1H), 8.28(d,  $J$  = 7.02Hz, 1H), 8.86(d,  $J$  = 8.85Hz, 1H), 9.10(s, 1H); MS(ESI+)  $m/z$  485 (M+TFA+H)+; (ESI-)  $m/z$  483 (M+TFA-H)。

[2180] 实施例 200

[2181] 2,5-二甲基-咪唑-3-甲酸 {3-[4-甲基-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-酰胺

[2182] 本标题化合物如下制备:在实施例 74 的方法中,用 2,5-二甲基-咪唑-3-甲酸(26mg, 0.16mmol) 作为酸,获得本标题化合物(3mg,5%)。

[2183]  $^1\text{H}$  NMR(500MHz, DMSO- $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm:0.93(t,  $J$  = 7.32Hz, 3H), 1.70-1.77(m, 2H), 2.26(s, 3H), 2.39(s, 3H), 2.47(s, 3H), 2.82-2.86(m, 2H), 6.27(d,  $J$  = 7.02Hz, 1H), 6.53(s, 1H), 6.86(d,  $J$  = 8.24Hz, 1H), 7.08(t,  $J$  = 7.93Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 7.38(dt,  $J$  = 7.63, 2.14Hz, 2H), 7.54(d,  $J$  = 7.93Hz, 1H), 7.61(t,  $J$  = 2.14Hz, 1H), 7.66(d,  $J$  = 8.54Hz, 1H), 8.26(d,  $J$  = 7.02Hz, 1H), 8.82(d,  $J$  = 8.85Hz, 1H); MS(ESI+)  $m/z$  523 (M+TFA+H)+; (ESI-)  $m/z$  521 (M+TFA-H)。

[2184] 实施例 201

[2185] 噻吩-2-甲酸 {3-[4-甲基-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-酰胺

[2186] 本标题化合物如下制备:在实施例 74 的方法中,用噻吩-2-甲酸(26mg, 0.16mmol) 作为酸,获得本标题化合物(3mg,5%)。

[2187]  $^1\text{H}$  NMR(500MHz, DMSO- $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm:0.90(t,  $J$  = 7.32Hz, 3H), 1.67-1.75(m, 2H), 2.40(s, 3H), 2.76-2.82(m, 2H), 6.27(d,  $J$  = 7.32Hz, 1H), 6.88(d,  $J$  = 7.93Hz, 1H), 7.10(t,  $J$  = 7.93Hz, 1H), 7.22-7.26(m, 1H), 7.36(s, 1H), 7.38-7.42(m, 2H), 7.57-7.60(m, 2H), 7.65(d,  $J$  = 8.54Hz, 1H), 7.86(dd,  $J$  = 5.03, 1.07Hz, 1H), 7.90(dd,  $J$  = 3.81, 1.07Hz, 1H), 8.25(d,  $J$  = 7.02Hz, 1H), 8.81(d,  $J$  = 8.54Hz, 1H); MS(ESI+)  $m/z$  511 (M+TFA+H)。

[2188] 实施例 202

[2189] 6-羟基-N-{3-[4-甲基-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-烟酰胺

[2190] 本标题化合物如下制备:在实施例 74 的方法中,用 6-羟基-烟酸(26mg, 0.16mmol) 作为酸,获得本标题化合物(3mg,5%)。

[2191]  $^1\text{H}$  NMR(500

[2192] MHz, DMSO- $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm:0.92(t,  $J$  = 7.32Hz, 3H), 1.69-1.77(m, 2H), 2.37-2.42(m, 3H), 2.82-2.88(m, 2H), 6.24(d,  $J$  = 7.02Hz, 1H), 6.46(d,  $J$  = 9.46Hz, 1H), 6.87(d,  $J$  = 8.54Hz, 1H), 7.09(t,  $J$  = 8.09Hz, 1H), 7.32-7.37(m, 2H), 7.39(d,  $J$  = 7.93Hz, 1H),

7.55-7.60(m, 2H), 7.67(d,  $J = 8.85\text{Hz}$ , 1H), 7.91(dd,  $J = 9.76, 2.75\text{Hz}$ , 1H), 8.09(d,  $J = 2.44\text{Hz}$ , 1H), 8.24(d,  $J = 7.02\text{Hz}$ , 1H), 8.82(d,  $J = 8.54\text{Hz}$ , 1H); MS(ESI+)  $m/z$  522 (M+TFA+H)+; (ESI-)  $m/z$  520 (M+TFA-H).

[2193] 实施例 203

[2194] 2-羟基-6-甲基-N-{3-[4-甲基-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-烟酰胺

[2195] 本标题化合物如下制备:在实施例 74 的方法中,用 2-羟基-6-甲基-烟酸 (26mg, 0.16mmol) 作为酸,获得本标题化合物 (3mg, 5%)。

[2196]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm: 0.89(t,  $J = 7.48\text{Hz}$ , 3H), 1.64-1.71(m,  $J = 7.48, 7.48, 7.48, 7.48\text{Hz}$ , 2H), 2.36(s, 3H), 2.40(s, 3H), 2.76-2.81(m, 3H), 6.22(d,  $J = 7.02\text{Hz}$ , 1H), 6.46(d,  $J = 7.32\text{Hz}$ , 1H), 6.86(d,  $J = 8.24\text{Hz}$ , 1H), 7.10(t,  $J = 7.93\text{Hz}$ , 1H), 7.14-7.18(m, 1H), 7.35(s, 1H), 7.39(d,  $J = 8.24\text{Hz}$ , 1H), 7.57-7.59(m, 1H), 7.62(d,  $J = 8.54\text{Hz}$ , 2H), 8.21(d,  $J = 7.32\text{Hz}$ , 1H), 8.27(d,  $J = 7.32\text{Hz}$ , 1H), 8.82(d,  $J = 8.85\text{Hz}$ , 1H); MS(ESI+)  $m/z$  536 (M+TFA+H)+.

[2197] 实施例 204

[2198] 吡嗪-2-甲酸 {3-[4-甲基-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-酰胺

[2199] 本标题化合物如下制备:在实施例 74 的方法中,用吡嗪-2-甲酸 (26mg, 0.16mmol) 作为酸,获得本标题化合物 (3mg, 5%)。

[2200]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm: 0.87(t,  $J = 7.48\text{Hz}$ , 3H), 1.63-1.70(m, 2H), 2.40(s, 3H), 2.74-2.78(m, 2H), 6.28(d,  $J = 7.02\text{Hz}$ , 1H), 6.94(d,  $J = 8.54\text{Hz}$ , 1H), 7.13(t,  $J = 7.93\text{Hz}$ , 1H), 7.36(d,  $J = 1.22\text{Hz}$ , 1H), 7.40(d,  $J = 7.93\text{Hz}$ , 1H), 7.53(dd,  $J = 7.63, 1.53\text{Hz}$ , 1H), 7.61(d,  $J = 7.93\text{Hz}$ , 1H), 7.65(d,  $J = 8.54\text{Hz}$ , 1H), 7.76(t,  $J = 1.83\text{Hz}$ , 1H), 8.25(d,  $J = 7.02\text{Hz}$ , 1H), 8.78-8.84(m, 2H), 8.94(d,  $J = 2.44\text{Hz}$ , 1H); MS(ESI+)  $m/z$  507 (M+TFA+H)+.

[2201] 实施例 205

[2202] 呋喃-2-甲酸 ({3-[4-甲基-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基氨基甲酰基}-甲基)-酰胺

[2203] 本标题化合物如下制备:在实施例 74 的方法中,用 [(呋喃-2-羰基)-氨基]-乙酸 (26mg, 0.16mmol) 作为酸,获得本标题化合物 (3mg, 5%)。

[2204]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm: 0.96(t,  $J = 7.32\text{Hz}$ , 3H), 1.78-1.86(m, 2H), 2.39(s, 3H), 2.94-3.01(m, 2H), 6.34(d,  $J = 7.02\text{Hz}$ , 1H), 6.62-6.68(m, 1H), 6.87(d,  $J = 7.63\text{Hz}$ , 1H), 7.02-7.12(m, 2H), 7.14-7.22(m, 2H), 7.37(d,  $J = 5.49\text{Hz}$ , 2H), 7.48(d,  $J = 8.54\text{Hz}$ , 1H), 7.51(s, 1H), 7.72(d,  $J = 8.85\text{Hz}$ , 1H), 7.81-7.87(m, 2H), 8.33(d,  $J = 7.02\text{Hz}$ , 1H), 8.86(d,  $J = 8.54\text{Hz}$ , 1H); MS(ESI+)  $m/z$  552 (M+TFA+H)+.

[2205] 实施例 206

[2206] N-{3-[4-甲基-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-4-噻吩-2-基-丁酰胺

[2207] 本标题化合物如下制备:在实施例 74 的方法中,用 4-噻吩-2-基-丁酸 (26mg,

0.16mmol) 作为酸, 获得本标题化合物 (3mg, 5%)。

[2208]  $^1\text{H}$  NMR(500MHz, DMSO- $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm: 0.96(t,  $J$  = 7.32Hz, 3H), 1.79-1.84(m, 2H), 1.85-1.89(m, 2H), 2.28(t,  $J$  = 7.48Hz, 2H), 2.39(s, 3H), 2.79-2.84(m, 2H), 2.92-2.98(m, 2H), 6.29(d,  $J$  = 7.02Hz, 1H), 6.82-6.88(m, 2H), 6.96(dd,  $J$  = 4.88, 3.36Hz, 1H), 7.05(t,  $J$  = 7.93Hz, 1H), 7.22(dd,  $J$  = 8.24, 1.22Hz, 1H), 7.31(dd,  $J$  = 5.03, 1.07Hz, 1H), 7.35-7.38(m, 2H), 7.45-7.51(m, 2H), 7.70(d,  $J$  = 8.54Hz, 1H), 8.27(d,  $J$  = 7.32Hz, 1H), 8.84(d,  $J$  = 8.54Hz, 1H); MS(ESI+)  $m/z$  553(M+TFA+H)+.

[2209] 实施例 207

[2210] N-{3-[4-甲基-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-2-(3-苯氧基-苯基)-乙酰胺

[2211] 本标题化合物如下制备: 在实施例 74 的方法中, 用 (3-苯氧基-苯基)-乙酸 (26mg, 0.16mmol) 作为酸, 获得本标题化合物 (3mg, 5%)。

[2212]  $^1\text{H}$ NMR(500MHz, DMSO- $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm: 0.96(t,  $J$  = 7.32Hz, 3H), 1.77-1.85(m, 2H), 2.39(s, 3H), 2.92-2.99(m, 2H), 3.55(s, 2H), 6.32(d,  $J$  = 7.32Hz, 1H), 6.84-6.90(m, 2H), 6.96(s, 1H), 7.00(d,  $J$  = 7.63Hz, 2H), 7.07(ddd,  $J$  = 7.78, 4.12, 3.97Hz, 2H), 7.16(t,  $J$  = 7.48Hz, 1H), 7.23(d,  $J$  = 9.15Hz, 1H), 7.33-7.42(m, 5H), 7.44-7.47(m, 1H), 7.49(s, 1H), 7.69(d,  $J$  = 8.85Hz, 1H), 8.27(d,  $J$  = 7.02Hz, 1H), 8.85(d,  $J$  = 8.54Hz, 1H); MS(ESI+)  $m/z$  611 (M+TFA+H)+.

[2213] 实施例 208

[2214] N-烯丙基-3-[4-氯-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-苯甲酰胺

[2215] 实施例 208a

[2216] 3-(4-氯-2-硝基-苯氧基)-苯甲酸甲酯

[2217] 把 1-溴-4-氯-2-硝基-苯 (7.00g, 29.60mmol) 溶解在 DMF 中, 加入  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5.11g, 37.01mmol) 和 3-羟基-苯甲酸甲酯 (4.95g, 32.57mmol)。然后将反应混合物加热至 100°C 2 小时, 将反应混合物冷却至室温, 水稀释, 并用乙酸乙酯萃取。将溶剂用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并在真空中浓缩, 获得本标题化合物 (7.2g, 79%)。

[2218] 实施例 208b

[2219] 3-(2-氨基-4-氯-苯氧基)-苯甲酸甲酯

[2220] 按照实施例 1f 的方法, 将实施例 208a 的产物 (7.20g, 23.40mmol) 用  $\text{SnCl}_2$  (13.310g, 70.20mmol) 还原, 获得本标题化合物 (6.2g, 95%)。

[2221] 实施例 208c

[2222] 3-[4-氯-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-苯甲酸甲酯

[2223] 把实施例 1d 的产物 (175mg, 0.979mmol) 和实施例 208b 的产物 (272mg, 0.979mmol) 溶解在 2mL 无水 EtOH 中, 并加热至 80°C 16 小时。此时将反应混合物冷却, 并除去溶剂, 获得本标题化合物, 为褐色泡沫, 将其不进一步纯化用于下一步骤 (410mg, 93%)。

[2224] 实施例 208d

[2225] 3-[4-氯-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-苯甲酸

[2226] 把实施例 208c 的产物 (447mg, 1.065mmol) 溶解在 5ml 1 : 1 (THF : 水) 溶液中。

于其中加入 LiOH(51mg, 2.129mmol), 并将反应混合物加热至 60℃ 2 小时, 然后把反应混合物冷却至室温, 并用 HOAc 调节至中性。将产物用乙酸乙酯萃取。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物 (180mg, 42%)。

[2227] 实施例 208e

[2228] N-烯丙基-3-[4-氯-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基]-苯甲酰胺

[2229] 把实施例 208d 的产物 (60mg, 0.147mmol) 溶解在 THOF 中, 于其中加入 N-甲基吗啉 (49mg, 0.162mmol) 和氯甲酸异丙烯酯 (36mg, 0.295mmol)。将其于室温搅拌 1 小时, 此时加入烯丙基胺 (42mg, 0.739mmol), 并将反应混合物于室温再搅拌 1 小时。然后在氮气流下除去 THF, 将粗油状物通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸 (8.0mg, 9.5%)。

[2230] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.92(s, 3H), 2.74(s, 2H), 3.86(d, J = 5.15Hz, 2H), 5.04-5.169(m, 2H), 5.73-5.98(m, 1H), 6.73(d, J = 6.99Hz, 1H), 7.10(dd, J = 7.72, 2.21Hz, 1H), 7.27-7.43(m, 3H), 7.51-7.65(m, 2H), 7.69-7.82(m, 2H), 8.54(d, J = 7.35Hz, 1H), 8.82(d, J = 8.46Hz, 1H); MS(ESI+) m/z 445 (M+TFA+H)+; (ESI-) m/z 443 (M+TFA-H)-。

[2231] 实施例 211

[2232] (5-氯-2-苯氧基-苯基)-(7-苯基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[2233] 实施例 211a

[2234] 2-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-6-苯基-吡啶

[2235] 将按照实施例 8a 中所描述制得的 2-氯-6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶 (0.097g, 0.47mmol) 与三丁基-苯基-锡烷 (0.185mL, 0.564mmol) 在 2mole% 四(三苯基膦)钯 (0) 存在下在氮气下于 75℃ 反应 24 小时。然后减压除去挥发物, 获得粗产物, 将其通过硅胶快速色谱法纯化, 获得本标题化合物 (0.103g, 88%)。

[2236] 实施例 211b

[2237] 6-苯基-吡啶-2-基胺

[2238] 将实施例 211a 中描述的取代了的吡啶 (0.289g, 1.7mmol) 如同实施例 2c 中描述那样进行反应, 以定量产率获得本标题化合物。

[2239] 实施例 211c

[2240] 5-氯-2-苯基-[1,8]二氮杂萘

[2241] 将实施例 211b 的产物按照实施例 2d、2e、2f 和 2g 的方法进行反应, 获得本标题化合物。

[2242] 实施例 211d

[2243] (5-氯-2-苯氧基-苯基)-(7-苯基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[2244] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 211f 的产物 (0.108g, 0.45mmol) 与实施例 42b 的产物 (0.100g, 0.46mmol) 反应 28 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (0.144g, 57%)。

[2245] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 6.75(d, J = 6.99Hz, 1H) 6.99(d, J = 7.72Hz, 2H) 7.11(t, J = 7.35Hz, 1H) 7.18(d, J = 8.82Hz, 1H) 7.32(t, J = 7.91Hz, 2H) 7.59(dd, J = 8.82, 2.57Hz, 1H) 7.64(m, 3H) 7.75(d, J = 2.57Hz, 1H) 8.36(dd, J = 6.62, 2.94Hz, 2H) 8.51(d, J = 9.19Hz, 1H) 8.61(d, J = 6.99Hz, 1H) 9.10(d, J = 8.82Hz, 1H); MS(ESI+) m/

z 423.9 (M+H)<sup>+</sup>; (ESI<sup>-</sup>) -m/z 422.0 (M-H)<sup>-</sup>.

[2246] 实施例 212

[2247] 2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-联苯基-4-甲酸甲酯

[2248] 实施例 212a

[2249] 4-溴-3-硝基-苯甲酸甲酯

[2250] 把市售的 4-溴-3-硝基-苯甲酸 (1.17g, 4.76mmol) 溶解在含有 5 滴浓硫酸的甲醇 (5mL) 中。将混合物在空气中于 90℃ 加热 6 小时, 并再加入 MeOH (7mL), 然后加入浓硫酸 (0.6mL)。再加热 24 小时。萃取后处理 (乙酸乙酯-water), 然后用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并在真空下浓缩, 以定量产率获得本标题化合物。

[2251] 实施例 212b

[2252] 2-硝基-联苯基-4-甲酸甲酯

[2253] 将实施例 212a 的产物 (0.100g, 0.384mmol) 与碘苯 (0.375mL, 3.35mmol) 和铜粉 (0.188g, 2.96mmol) 混合, 并将混合物在密封管中加热至 218℃ 90 分钟。然后将反应混合物用二氯甲烷稀释, 并通过硅藻土过滤。将通过在真空下浓缩获得的粗产物用硅胶快速色谱法纯化 (乙酸乙酯-己烷), 获得本标题化合物 (0.0847g, 86%)。

[2254] 实施例 212c

[2255] 2-氨基-联苯基-4-甲酸甲酯

[2256] 把实施例 212b 的产物 (0.0795g, 0.309mmol) 溶解在乙醇 (2mL) 中, 向该溶液中加入氧化 Pt (IV) (5.2mg)。将反应混合物真空脱气, 然后在室温暴露于一个大气压的氢气下 3 小时。通过硅藻土过滤除去催化剂, 并将滤液在真空下浓缩, 以定量产率获得本标题化合物。

[2257] 实施例 212d

[2258] 2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-联苯基-4-甲酸甲酯

[2259] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 1d 的产物 (0.0552g, 0.309mmol) 与实施例 212c 的产物 (0.070g, 0.309mmol) 反应 92 小时, 获得本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 AA 洗脱。将所得固体用在二噁烷中的 4N HCl 研制, 产生盐酸盐, 将其通过真空过滤收集 (0.0747g, 55%)。

[2260] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.72 (s, 3H) 3.91 (s, 3H) 6.27 (d, J = 6.99Hz, 1H) 7.30 (m, J = 6.99Hz, 3H) 7.52 (m, 2H) 7.74 (d, J = 8.82Hz, 1H) 7.79 (d, J = 8.09Hz, 1H) 8.09 (d, J = 1.47Hz, 1H) 8.16 (dd, J = 7.91, 1.65Hz, 1H) 8.30 (d, J = 6.99Hz, 1H) 9.15 (d, J = 8.82Hz, 1H) 11.54 (s, 1H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 369.9 (M+H)<sup>+</sup>.

[2261] 实施例 213

[2262] (4-甲基-联苯基-2-基)-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[2263] 实施例 213a

[2264] 4-甲基-2-硝基-联苯基

[2265] 向市售的 1-溴-4-甲基-2-硝基-苯 (0.107g, 0.49mmol) 在无水甲苯 (3mL) 中的溶液内加入 CsCO<sub>3</sub> (0.305g, 0.94mmol), 然后加入苯基硼酸 (0.062g, 0.49mmol) 和 2,8,9-三异丁基-2,5,8,9-四氮杂-1-磷杂双环 [3.3.3] 十一烷 (0.1M 在甲苯 (0.200mL, 4mole%) 中的溶液)。将氮气通入所得悬浮液内 3 分钟, 然后加入乙酸钡 (0.0043g, 4mole%), 将反

反应器密封并浸入 80℃油浴中并加热 22 小时。然后通过硅藻土过滤并在真空下除去挥发物,获得粗产物 (0.105g, 100%), 所分离的产物对于使用来说是足够纯的。

[2266] 实施例 213b

[2267] 4-甲基-联苯基-2-基胺

[2268] 将实施例 213a 的产物如同实施例 212c 中描述那样进行反应, 获得本标题胺 (0.088g, 100%)。

[2269] 实施例 213c

[2270] (4-甲基-联苯基-2-基)-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[2271] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 2g 的产物 (0.106g, 0.49mmol) 与实施例 213b 的产物 (0.088g, 0.49mmol) 反应 65 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (0.122g, 52%)。

[2272]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.96 (t,  $J$  = 7.35Hz, 3H) 1.81 (d,  $J$  = 7.72Hz, 2H) 2.43 (s, 3H) 2.89-3.02 (m, 2H) 6.31 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 7.14-7.58 (m, 8H) 7.77 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 8.32 (d,  $J$  = 7.35Hz, 1H) 8.91 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 10.91-11.08 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  354.0 (M+H) $^+$ ; (ESI-)  $m/z$  351.9 (M-R) $^-$ .

[2273] 实施例 214

[2274] (4-甲基-联苯基-2-基)-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[2275] 实施例 214a

[2276] 4'-甲氧基-4-甲基-2-硝基-联苯基

[2277] 如同实施例 213a 描述那样, 用 4-甲氧基苯基硼酸 (0.074g, 0.49mmol) 替代硼酸, 将 1-溴-4-甲基-2-硝基苯 (0.107g, 0.49mmol) 反应, 以定量产率获得联苯基, 所分离的产物纯度足够用于下一步骤。

[2278] 实施例 214b

[2279] 4'-甲氧基-4-甲基-联苯基-2-基胺

[2280] 将实施例 214a 的产物如同 212c 中描述那样进行反应, 获得本标题胺 (0.107g, 100%)。

[2281] 实施例 214

[2282] (4'-甲氧基-4-甲基-联苯基-2-基)-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[2283] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 1d 的产物 (0.088g, 0.49mmol) 与实施例 214b 的产物 (107mg, 0.49mmol) 反应 65 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (0.106g, 45%)。

[2284]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.41 (s, 3H) 2.72 (s, 3H) 3.66 (s, 3H) 6.29 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 6.84 (d,  $J$  = 8.82Hz, 2H) 7.27-7.53 (m, 5H) 7.75 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 8.32 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 8.90 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 10.88-11.05 (m, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  356.0 (M+H) $^+$ ; (ESI-)  $m/z$  354.1 (M-H) $^-$ .

[2285] 实施例 215

[2286] N-[4'-甲基-2'-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-联苯基-4-基]-乙酰胺

[2287] 实施例 215a

[2288] N-(4'-甲基-2'-硝基-联苯基-4-基)-乙酰胺

[2289] 将 1-溴-4-甲基-2-硝基-苯 (0.102g, 0.49mmol) 如同实施例 213a 中描述那样反应, 用 N-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂戊硼烷-2-基)-苯基]-乙酰胺 (0.130g, 0.49mmol) 替代苯基硼酸, 并于 100℃ 加热 18 小时。将反应通过硅藻土过滤, 减压除去挥发物, 并将粗产物通过硅胶柱快速色谱法纯化, 用 EtOAc-己烷洗脱, 获得本标题联苯基 (0.051mg, 38%)。

[2290] 实施例 215b

[2291] N-(2'-氨基-4'-甲基-联苯基-4-基)-乙酰胺

[2292] 将实施例 215a 的产物 (0.062g, 0.23mmol) 如同实施例 212c 中描述那样反应, 以定量产率获得本标题胺。

[2293] 实施例 215

[2294] N-[4'-甲基-2'-(7-甲基-[1,8] 二氮杂萘-4-基氨基)-联苯基-4-基]-乙酰胺

[2295] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 1d 的产物 (0.041g, 0.23mmol) 与实施例 215b 的产物 (0.062g, 0.23mmol) 于 100℃ 反应 46 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (0.073g, 60%)。

[2296]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.98 (s, 3H) 2.42 (s, 3H) 2.72 (s, 3H) 6.28 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 7.27-7.56 (m, 7H) 7.74 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 8.33 (d,  $J$  = 7.35Hz, 1H) 8.94 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 9.95 (s, 1H) 11.06 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  383.1 (M+H) $^+$ , (ESI-)  $m/z$  381.1 (M-H) $^-$ .

[2297] 实施例 216

[2298] N-[4'-甲基-2'-(7-甲基-[1,8] 二氮杂萘-4-基氨基)-联苯基-3-基]-乙酰胺

[2299] 实施例 216a

[2300] N-(4'-甲基-2'-硝基-联苯基-3-基)-乙酰胺

[2301] 将 1-溴-4-甲基-2-硝基-苯 (0.107g, 0.49mmol) 如同实施例 215a 中描述那样反应, 用 3-乙酰胺基苯基硼酸 (0.086g, 0.49mmol) 替代苯基硼酸, 用二环己基胺 (4mol%) 替代 2,8,9-三异丁基-2,5,8,9-四氮杂-1-磷杂双环 [3.3.3] 十一烷, 并用二噁烷替代甲苯, 获得本标题联苯基 (0.0552g, 42%)。

[2302] 实施例 216b

[2303] N-(2'-氨基-4'-甲基-联苯基-3-基)-乙酰胺

[2304] 将实施例 216a 的产物 (0.070g, 0.26mmol) 如同实施例 212c 中描述那样反应, 以定量产率获得本标题胺。

[2305] 实施例 216

[2306] N-[4'-甲基-2'-(7-甲基-[1,8] 二氮杂萘-4-基氨基)-联苯基-3-基]-乙酰胺

[2307] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 1g 的产物 (0.046g, 0.26mmol) 与实施例 216b 的产物 (0.063g, 0.26mmol) 于 100℃ 反应 47 小时, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (0.085g, 64%)。

[2308]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.93 (s, 3H) 2.43 (s, 3H) 2.71 (s, 3H) 6.34 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 7.04 (d,  $J$  = 7.35Hz, 1H) 7.17 (t,  $J$  = 7.72Hz, 1H) 7.22-7.31 (m, 1H) 7.36 (s, 1H) 7.40-7.54 (m, 2H) 7.72 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 7.77 (s, 1H) 8.36 (s, 1H) 8.88 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 9.88 (s, 1H) 10.99 (s, 1H) ; MS (ESI+)  $m/z$  383.0 (M+H) $^+$  ; (ESI-)  $m/z$  381.1 (M-H) $^-$ .

[2309] 实施例 217

[2310] (3'-甲氧基-4-甲基-联苯基-2-基)-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[2311] 实施例 217a

[2312] 3'-甲氧基-4-甲基-2-硝基-联苯基

[2313] 将 1-溴-4-甲基-2-硝基-苯 (0.107g, 0.49mmol) 如同实施例 216a 中描述那样反应, 用 3-甲氧基苯基硼酸 (0.074g, 0.45mmol) 替代 3-乙酰胺基苯基硼酸, 获得本标题联苯基 (0.083g, 76%)。

[2314] 实施例 217b

[2315] 3'-甲氧基-4-甲基-联苯基-2-基胺

[2316] 将实施例 217b 的产物 (0.083g, 0.34mmol) 如同实施例 212c 中描述那样反应, 以定量产率获得本标题胺。

[2317] 实施例 217c

[2318] (3'-甲氧基-4-甲基-联苯基-2-基)-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[2319] 于按照实施例 1g 的方法, 将实施例 1d 的产物 (0.065g, 0.36mmol) 与实施例 217b 的产物 (0.072g, 0.34mmol) 100°C 反应 96 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得三氟乙酸盐 (0.102gm, 64%)。

[2320]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 2.43 (s, 3H) 2.72 (s, 3H) 3.62 (s, 3H) 6.29 (d,  $J$  = 7.35Hz, 1H) 6.77 (dd,  $J$  = 7.91, 2.02Hz, 1H) 6.87-7.00 (m, 2H) 7.17 (t,  $J$  = 7.91Hz, 1H) 7.36 (s, 1H) 7.41-7.46 (m, 1H) 7.51-7.56 (m, 1H) 7.75 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 8.32 (d,  $J$  = 7.35Hz, 1H) 8.91 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 11.99-12.22 (s, 1H) ; MS (ESI+)  $m/z$  356.0 (M+H) $^+$  ; (ESI-)  $m/z$  354.0 (M-H) $^-$ .

[2321] 实施例 218

[2322] (7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-(4-三氟甲基-联苯基-2-基)-胺

[2323] 实施例 218a

[2324] 2-硝基-4-三氟甲基-联苯基

[2325] 如同实施例 213a 中描述那样将市售的 1-溴-2-硝基-4-三氟甲基-苯 (0.130g, 0.48mmol) 与苯基硼酸 (0.072g, 0.59mmol) 反应, 用二噁烷替代甲苯, 用二(三苯基膦)氯化钯 (II) 替代乙酸钯, 并省略 2,8,9-三异丁基-2,5,8,9-四氮杂-1-磷杂双环 [3.3.3] 十一烷。三小时后本反应完全, 并以定量产率获得本标题联苯基, 所分离的产物对于使用是足够纯的。

[2326] 实施例 218b

[2327] 4-三氟甲基-联苯基-2-基胺

[2328] 将实施例 218a 的产物如同实施例 212c 中描述那样进行反应, 用 3 : 1 THF/EtOH (4mL) 替代乙醇, 以定量产率获得本标题胺。

[2329] 实施例 218c

[2330] (7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-(4-三氟甲基-联苯基-2-基)-胺

[2331] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 2g 的产物 (3.15M 在乙醇 (0.078mL, 0.24mmol) 中的溶液) 与实施例 218b 的产物 (0.057g, 0.24mmol) 于 100℃ 反应 64 小时。起始材料的消耗需要定期加入实施例 2g 的产物总共 (0.103mL, 0.32mmol), 并于 100℃ 继续加热 (70 小时)。将粗制的本标题化合物通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (0.0058g, 5%)。

[2332]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.96 (t,  $J$  = 7.35Hz, 3H) 1.73-1.92 (m, 2H) 2.90-3.02 (m, 2H) 6.37 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 7.32 (d,  $J$  = 7.72Hz, 3H) 7.48 (dd,  $J$  = 7.91, 1.65Hz, 2H) 7.80 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 7.86 (d,  $J$  = 8.09Hz, 1H) 7.94-8.03 (m, 2H) 8.35 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 8.91 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  408.1 (M+H) $^+$ ; (ESI-)  $m/z$  406.2 (M-H) $^-$ .

[2333] 实施例 219

[2334] (5-甲基-联苯基-2-基)-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[2335] 实施例 219a

[2336] 2-溴-4-甲基-1-硝基-苯

[2337] 于 70℃ 在氮气下, 向含有在  $\text{CH}_3\text{CN}$  (40mL) 中的 90% 亚硝酸叔丁酯 (1.47mL, 11.2mmol) 和溴化铜 (II) (2.0g, 8.95mmol) 的烧瓶内滴加市售的 5-甲基-2-硝基-苯基胺 (1.13g, 7.46mmol) 在  $\text{CH}_3\text{CN}$  (8mL) 中的溶液。20 分钟后, 通过倒入稀 HCl 中将反应中止, 并通过用乙醚萃取将粗产物分离, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 并在真空下浓缩。硅胶柱快速色谱法纯化, 获得本标题化合物 (0.811g, 50%)。

[2338] 实施例 219b

[2339] 5-甲基-2-硝基-联苯基

[2340] 如同实施例 218a 中描述那样, 将实施例 219a 的产物 (0.20g, 0.93mmol) 与苯基硼酸 (0.135g, 1.11mmol) 于 80℃ 反应 19.5 小时。将反应混合物冷却, 并通过硅藻土过滤, 将滤液在真空下浓缩, 获得粗产物, 将其通过硅胶柱快速色谱法纯化, 获得本标题联苯基 (0.187g, 94%), 为黄色油状物。

[2341] 实施例 219c

[2342] 5-甲基-联苯基-2-基胺

[2343] 将实施例 219b 的产物 (0.0885g, 0.41mmol) 按照实施例 212c 的方法反应, 获得本标题胺 (0.0724g, 96%)。

[2344] 实施例 219c

[2345] (5-甲基-联苯基-2-基)-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[2346] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 2g 的产物 (4.1M 乙醇 (0.10mL, 0.40mmol) 中的溶液) 与实施例 219c 的产物 (0.0724g, 0.40mmol) 于 100℃ 反应 66 小时。起始材料的消耗需要再加入实施例 2g 的产物 (0.03mL, 0.12mmol), 并于 100℃ 继续搅拌 (19h)。将粗制的本标题化合物通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (0.060g, 32%)。

[2347]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.95 (t,  $J$  = 7.35Hz, 3H) 1.70-1.89 (m, 2H) 2.46 (s, 3H) 2.88-3.00 (m, 2H) 6.28 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 7.11-7.53 (m, 8H) 7.76 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 8.30 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 8.91 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 10.98 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$

354.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[2348] 实施例 220

[2349] [2-(4-氨基-苯基硫基)-5-甲基-苯基]-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-胺

[2350] 将实施例 20 的产物 (0.197g, 0.445mmol) 如同实施例 83 中描述那样反应, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐。

[2351] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.98 (t, J = 7.25Hz, 3H) 1.80-1.91 (m, 2H) 2.31 (s, 3H) 2.96-3.04 (m, 2H) 6.31 (d, J = 6.96Hz, 1H) 6.57 (d, J = 8.69Hz, 2H) 6.91 (d, J = 8.11Hz, 1H) 7.07 (d, J = 8.69Hz, 2H) 7.18-7.29 (m, 2H) 7.83 (d, J = 8.69Hz, 1H) 8.45 (d, J = 6.96Hz, 1H) 9.06 (d, J = 8.69Hz, 1H) 11.03 (s, 1H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 401.1 (M+H)<sup>+</sup>; (ESI<sup>-</sup>) m/z 399.1 (M-H)<sup>-</sup>

[2352] 实施例 221

[2353] 4-[4-苯氧基甲基-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[2354] 实施例 221a

[2355] (4-溴-3-硝基-苯基)-甲醇

[2356] 将市售的 4-溴-3-硝基-苯甲酸 (5.95g, 0.024mol) 如同实施例 115a 中描述的那样反应, 以定量产率获得本标题化合物, 所分离的产物对于使用是足够纯的。

[2357] 实施例 221b

[2358] 1-溴-2-硝基-4-苯氧基甲基-苯

[2359] 将实施例 221a 的产物 (0.5g, 2.15mmol) 与苯酚 (0.203g, 2.15mmol) 和三苯膦 (0.735g, 2.80mmol) 在无水 THF (7mL) 中在氮气下混合, 并将所得溶液在冰浴中冷却。向该冷的溶液内滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (0.467mL, 2.37mmol)。于 0℃ 继续搅拌 15 分钟, 然后移去冷却浴, 将反应混合物加热至室温, 通过倒入稀 HCl 中进行后处理, 并用乙醚萃取。合并的萃取物用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过硅胶柱快速色谱法纯化, 用 EtOAc-己烷洗脱, 获得本标题化合物 (0.162g, 25%)。

[2360] 实施例 221c

[2361] 4-(2-硝基-4-苯氧基甲基-苯基硫基)-苯酚

[2362] 于 80℃ 氮气下, 将实施例 221b 的产物 (0.16g, 0.52mmol) 与 90% 4-巯基-苯酚 (0.073g, 0.52mmol) 在 DMF 中在碳酸钾 (0.126g, 0.91mmol) 存在下反应。18 小时后通过倒入 HCl 中将反应中止, 并用乙醚萃取。合并的萃取物用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物。将粗产物通过硅胶柱快速色谱法纯化, 用 EtOAc-己烷洗脱, 获得本标题化合物 (0.155g, 84%)。

[2363] 实施例 221d

[2364] 4-(2-氨基-4-苯氧基甲基-苯基硫基)-苯酚

[2365] 如同实施例 1f 中描述那样, 将实施例 221c 的产物 (0.154g, 0.43mmol) 与氯化亚锡 (0.41g, 2.17mmol) 反应, 获得本标题化合物 (0.132g, 100%)。

[2366] 实施例 221

[2367] 4-[4-苯氧基甲基-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[2368] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 2g 的产物 (4.1M 在乙醇 (0.050mL, 0.205mmol) 中的溶液) 与实施例 221d 的产物 (0.066g, 0.205mmol) 反应 16.5 小时。起始材料的消耗需

要再加入实施例 2g 的产物 (0.025mL, 0.102mmol), 并于 80℃ 急性加热 (12 小时)。将粗制的本标题化合物通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (0.0269g, 21.5%)。

[2369]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.98 (t,  $J$  = 7.54Hz, 3H) 1.76-1.99 (m, 2H) 3.00 (t,  $J$  = 7.35Hz, 2H) 5.12 (s, 2H) 6.31 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 6.79 (d,  $J$  = 8.82Hz, 2H) 6.91-7.07 (m, 4H) 7.17-7.37 (m, 4H) 7.43-7.55 (m, 2H) 7.84 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 8.47 (d,  $J$  = 7.35Hz, 1H) 9.04 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 9.97 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  494.2 (M+H) $^+$ ; (ESI-)  $m/z$  492.2 (M-H) $^-$ 。

[2370] 实施例 222

[2371] 4-[2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-苯氧基甲基-苯基硫基]-苯酚

[2372] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 1d 的产物 (0.037g, 0.205mmol) 与实施例 221d 的产物 (0.066g, 0.205mmol) 反应 16.5 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (0.041g, 34%)。

[2373]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.77 (s, 3H) 5.13 (s, 2H) 6.31 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 6.79 (d,  $J$  = 8.46Hz, 2H) 6.88-7.12 (m, 4H) 7.20-7.36 (m, 4H) 7.46-7.56 (m, 2H) 7.81 (d,  $J$  = 8.82Hz, 1H) 8.48 (d,  $J$  = 6.99Hz, 1H) 9.02 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H) 10.01 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  466.3 (M+H) $^+$ ; (ESI-)  $m/z$  464.2 (M-H) $^-$ 。

[2374] 实施例 223

[2375] 4-[4-(4-溴-苄氧基)-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[2376] 实施例 223a

[2377] 1-溴-4-(4-溴-苯氧基甲基)-2-硝基-苯

[2378] 用 4-溴-苯酚 (0.372g, 2.15mmol) 替代苯酚, 将实施例 221a 的产物 (0.5g, 2.15mmol) 如同实施例 221b 描述那样反应, 获得本标题化合物, 为白色固体 (0.238g, 29%)。

[2379] 实施例 223b

[2380] 4-[4-(4-溴-苯氧基甲基)-2-硝基-苯基硫基]-苯酚

[2381] 将实施例 223a 的产物 (0.236g, 0.61mmol) 如同实施例 221c 中描述那样反应, 获得本标题化合物 (0.188g, 71%)。

[2382] 实施例 223c

[2383] 4-[2-氨基-4-(4-溴-苯氧基甲基)-苯基硫基]-苯酚

[2384] 将实施例 223b 的产物 (0.186g, 0.43mmol) 如同实施例 221d 中描述那样反应, 获得本标题化合物 (0.121g, 70%)。

[2385] 实施例 223

[2386] 4-[4-(4-溴-苯氧基甲基)-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[2387] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 1d 的产物 (0.03g, 0.167mmol) 与实施例 223c 的产物 (0.060g, 0.15mmol) 反应 17.5 小时。起始材料的消耗需要再加入实施例 1d 的产物 (0.016g, 0.09mmol), 并于 80℃ 继续加热 (18 小时)。将粗制的本标题化合物通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (0.056g, 55%)。

[2388]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.77 (s, 3H) 5.12 (s, 2H) 6.30 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 6.79 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H) 6.92–7.08 (m, 3H) 7.25 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H) 7.42–7.54 (m, 4H) 7.81 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 8.47 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 9.01 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 1H) 9.98 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  546.0 (M+H) $^+$ .

[2389] 实施例 224

[2390] 4-[4-(4-溴-苄氧基)-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[2391] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 2g 的产物 (4.1M 在乙醇 (0.055rnL, 0.225mmol) 中的溶液) 与实施例 223c 的产物 (0.060g, 0.15mmol) 反应 17.5。起始材料的消耗需要再加入实施例 2g 的产物 (0.028mL, 0.114mmol), 并于 80℃ 继续加热 (18 小时)。将粗制的本标题化合物通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (0.044g, 41%)。

[2392]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 0.98 (t,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 3H) 1.77–1.96 (m, 2H) 3.00 (t,  $J = 7.54\text{Hz}$ , 2H) 5.13 (s, 2H) 6.31 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 6.79 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H) 6.91–7.07 (m, 3H) 7.26 (d,  $J = 8.46\text{Hz}$ , 2H) 7.40–7.56 (m, 4H) 7.84 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 8.47 (d,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H) 9.04 (d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 1H) 9.98 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  573.9 (M+H) $^+$ ; (ESI-)  $m/z$  572.1 (M-H) $^-$

[2393] 实施例 225

[2394] 4-[4-(3-溴-苄氧基)-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[2395] 实施例 225a

[2396] 1-溴-4-(3-溴-苯氧基甲基)-2-硝基-苯

[2397] 用 3-溴-苯酚 (0.372g, 2.15mmol) 替代苯酚,将实施例 221a 的产物 (0.5g, 2.15mmol) 如同实施例 221b 中描述那样反应,获得本标题化合物 (0.832g, 56%)。

[2398] 实施例 225b

[2399] 4-[4-(3-溴-苯氧基甲基)-2-硝基-苯基硫基]-苯酚

[2400] 将实施例 225a 的产物 (0.462g, 1.19mmol) 如同实施例 221c 中描述那样反应,获得本标题化合物 (0.412g, 80%)。

[2401] 实施例 225c

[2402] 4-[2-氨基-4-(3-溴-苯氧基甲基)-苯基硫基]-苯酚

[2403] 将实施例 225b (0.412g, 0.95mmol) 如同实施例 221d 中描述那样反应,获得本标题化合物 (0.310g, 81%)。

[2404] 实施例 225

[2405] 4-[4-(3-溴-苯氧基甲基)-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[2406] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 1d 的产物 (0.034g, 0.193mmol) 与实施例 225c 的产物 (0.078g, 0.193mmol) 反应 15 小时。起始材料的消耗需要再加入实施例 1d 的产物 (0.019g, 0.109mmol), 并于 80℃ 继续加热 (18 小时)。将粗制的本标题化合物通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (0.041g, 32%)。

[2407]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.77 (s, 3H) 5.15 (s, 2H) 6.30 (d,  $J = 7.35\text{Hz}$ ,

1H) 6.79(d, J = 8.46Hz, 2H) 6.95-7.08(m, 2H) 7.16(d, 1H) 7.20-7.30(m, 4H) 7.45-7.55(m, 2H) 7.81(d, J = 8.82Hz, 1H) 8.47(d, J = 7.35Hz, 1H) 9.01(d, J = 8.46Hz, 1H) 9.98(s, 1H); MS (ESI+) m/z 546.0 (M+H)+; (ESI-) m/z 542.0.

[2408] 实施例 226

[2409] 4-[4-(3-溴-苄氧基)-2-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[2410] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 2g 的产物 (4.1M 在乙醇 (0.075mL, 0.308mmol) 中的溶液) 与实施例 225c 的产物 (0.078g, 0.193mmol) 反应 15 小时。起始材料的消耗需要再加入实施例 2g 的产物 (0.028mL, 0.114mmol), 并于 80℃ 继续加热 (18 小时)。将粗制的本标题化合物通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (0.038g, 28%)。

[2411] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.98(t, J = 7.35Hz, 3H) 1.85(d, J = 7.35Hz, 2H) 3.00(t, J = 7.54Hz, 2H) 5.16(s, 2H) 6.31(d, J = 7.35Hz, 1H) 6.79(d, J = 8.46Hz, 2H) 6.95-7.09(m, 2H) 7.16(d, 1H) 7.18-7.34(m, 4H) 7.42-7.58(m, 2H) 7.84(d, J = 8.46Hz, 1H) 8.48(d, J = 6.99Hz, 1H) 9.04(d, J = 8.46Hz, 1H) 9.98(s, 1H) 10.99-11.19(m, 1H); MS (ESI+) m/z 573.9 (M+H)+; (ESI-) m/z 572.3 (M-H)-.

[2412] 实施例 227

[2413] (7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-[5-甲基-2-(吡啶-2-基硫基)-苯基]-胺

[2414] 实施例 227a

[2415] 2-(4-甲基-2-硝基-苯基硫基)-吡啶

[2416] 本标题化合物如下制备: 将三氟-甲烷磺酸和 4-甲基-2-硝基-苯基酯 (3.50g, 12.27mmol) 与吡啶-2-硫醇 (2.046g, 18.41mmol) 和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.968g, 21.48mmol) 在 DMF 中于 100℃ 反应 16 小时, 然后将反应混合物冷却至室温, 并用水稀释, 用 EtOAc 萃取, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物 (2.52g, 78%)。

[2417] 实施例 227b

[2418] 5-甲基-2-(吡啶-2-基硫基)-苯基胺

[2419] 按照实施例 1f 的方法, 将实施例 227a 的产物 (2.250g, 10.23mmol) 用 SnCl<sub>2</sub> (5.820g, 30.70mmol) 于 80℃ 还原 2 小时, 获得本标题化合物, 将其通过硅胶柱色谱法纯化, 用 30% EtOAc/己烷 (1.52g, 70%) 洗脱。

[2420] 实施例 227c

[2421] (7-甲基-[1,8]二氮杂萘-基)-[5-甲基-2-(吡啶-2-基硫基)-苯基]-胺

[2422] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 227b 的产物 (60mg, 0.278mmol) 与实施例 1d 的产物 (50mg, 0.278mmol) 反应 16 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (24mg, 28%)。

[2423] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.44(s, 3H), 2.73(s, 3H), 6.45(d, J = 6.99Hz, 1H), 7.02-7.12(m, J = 7.72, 1.10Hz, 2H), 7.40-7.49(m, 2H), 7.50-7.58(m, J = 1.84Hz, 1H), 7.72(dd, J = 8.46, 3.31Hz, 2H), 8.21-8.27(m, J = 2.94, 0.74Hz, 1H), 8.38(d, J = 6.99Hz, 1H), 8.85(d, J = 8.82Hz, 1H), 10.99(s, 1H); MS (ESI+) m/z 359 (M+H-TFA)+; (ESI-) m/z 357 (M-H-TFA)-.

[2424] 实施例 228

[2425] (5-氯-2-苯氧基-苯基)-[1,6]二氮杂萘-5-基-胺

[2426] 实施例 228a

[2427] 2-三甲基甲硅烷基乙炔基-烟腈

[2428] 在适宜大小的压力容器中,将市售的 2-氯-烟腈 (1.5g, 10.8mmol) 与三苯膦 (0.228g, 8mole%) 和乙酸钨 (II) (0.083g, 3.5mol%) 在三乙基胺 (20mL) 中混合。于室温把氮气通入所得悬浮液中 5 分钟,然后加入三甲基甲硅烷基乙炔 (8.5mL, 60.1mmol),将反应器密封,并浸入 80℃油浴中。18.5 小时后,将压力管冷却至室温,并将内容物过滤。将滤液在真空下浓缩,并且粗产物通过硅胶柱快速色谱法纯化,用 EtOAc/ 己烷洗脱,获得本标题化合物 (1.62g, 75%), 为棕色固体。

[2429] 实施例 228b

[2430] 2-(2,2-二甲氧基-乙基)-烟腈

[2431] 将实施例 228a 的产物 (1.62g, 8.09mmol) 与甲醇钠 (25wt% (8.74g, 40.4mmol) 在甲醇 (5mL) 中的溶液) 于 80℃反应小时。通过用乙醚萃取将粗产物分离,用 MgSO<sub>4</sub> 干燥,过滤并在真空下浓缩,获得本标题化合物 (1.46g, 94%), 所分离的产物对于使用是足够纯的。

[2432] 实施例 228c

[2433] 2-(2,2-二甲氧基-乙基)-烟酰胺

[2434] 把实施例 228b 的产物 (1.46g, 7.6mmol) 溶解在甲醇 (20mL) 中,于其中在室温下加入 3N 碳酸钠溶液 (35mL),然后加入 15%过氧化氢溶液 (35mL)。将反应搅拌 4.5 小时,然后通过加入乙酸乙酯和固体氯化钠进行分配。将水相用乙酸乙酯萃取几次,并将合并的有机相与固体亚硫酸氢钠一起搅拌,然后用 MgSO<sub>4</sub> 干燥,过滤并在真空下浓缩,获得本标题化合物 (1.36g, 85%), 所分离的产物对于使用是足够纯的。

[2435] 实施例 228d

[2436] [1,6]二氮杂萘-5-醇

[2437] 把实施例 228c 的产物 (1.36g, 6.47mmol) 溶解在苯 (35mL) 中,并向该溶液中加入对甲苯磺酸吡啶  (0.20g, 0.8mmol)。将混合物加热至回流 23 小时,然后在真空下浓缩,以定量产率获得本标题化合物,所分离的产物对于使用是足够纯的。

[2438] 实施例 228e

[2439] 5-氯-[1,6]二氮杂萘

[2440] 将实施例 228d 的产物 (0.250g, 1.71mmol) 与三氯氧磷 (4mL) 混合,并在氮气下于 80℃加热 18.5 小时,然后通过真空蒸馏除去挥发物。将残余物用冰变成浆液,并用浓氢氧化铵碱化 (pH 7-8)。将本标题化合物通过真空过滤收集,用水洗涤,并在真空下干燥,获得灰色固体 (0.245g, 87%), 所分离的产物对于使用是足够纯的。

[2441] 实施例 228f

[2442] (5-氯-2-苯氧基-苯基)-[1,6]二氮杂萘-5-基-胺

[2443] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 228e 的产物 (0.040g, 0.24mmol) 与实施例 42b 的产物 (0.048g, 0.24mmol) 于 100℃反应 48 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐 (0.046g, 40%)。

[2444] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 6.96 (d, J = 7.35Hz, 2H) 7.00-7.10 (m,

2H) 7.22-7.39 (m, 4H) 7.66 (dd,  $J = 8.46, 4.41$  Hz, 1H) 7.91 (d,  $J = 1.84$  Hz, 1H) 8.07 (d,  $J = 6.25$  Hz, 1H) 8.76 (d,  $J = 8.46$  Hz, 1H) 9.07 (d,  $J = 3.31$  Hz, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  348.0 (M+H)<sup>+</sup>; (ESI-)  $m/z$  346.1 (M-H)<sup>-</sup>.

[2445] 实施例 229

[2446] N-{4-[4-甲基-2-([1,6]二氮杂萘-5-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[2447] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 228e 的产物 (0.040g, 0.24mmol) 与 1.5M 实施例 18b 的产物在乙醇 (0.162mL, 0.24mmol) 中的溶液于 100℃ 反应 17.5 小时。起始材料的消耗需要再加入实施例 228e 的产物 (0.027g, 0.16mmol), 并于 100℃ 继续加热 (24 小时), 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (0.038g, 27%)。

[2448] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 2.02 (s, 3H) 2.36 (s, 3H) 7.12-7.37 (m, 5H) 7.38-7.53 (m, 3H) 7.73-7.92 (m,  $J = 8.64, 4.60$  Hz, 2H) 8.94 (d,  $J = 8.46$  Hz, 1H) 9.18 (d,  $J = 4.04$  Hz, 1H) 9.99 (s, 1H); MS (ESI+)  $m/z$  401.3 (M+H)<sup>+</sup>; (ESI-)  $m/z$  399.0 (M-H)<sup>-</sup>.

[2449] 实施例 230

[2450] (5-甲基-2-苯基硫基-苯基)-[1,8]二氮杂萘-基-胺

[2451] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 16c 的产物 (0.051g, 0.31mmol) 与实施例 1f 的产物 (0.066g, 0.31mmol) 反应 22.5 小时。起始材料的消耗需要再加入实施例 16c 的产物 (0.018g, 0.113mmol), 并于 80℃ 继续加热 (22 小时), 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用乙酸铵洗脱, 获得产物为游离碱, 然后将其用三氟乙酸处理, 获得相应的三氟乙酸盐 (0.062g, 43%)。

[2452] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 2.38 (s, 3H) 6.36 (d,  $J = 6.99$  Hz, 1H) 7.23 (s, 5H) 7.30-7.42 (m, 3H) 7.89 (dd,  $J = 8.46, 4.41$  Hz, 1H) 8.46 (d,  $J = 6.99$  Hz, 1H) 9.03-9.10 (m, 1H) 9.15 (dd,  $J = 4.41, 1.47$  Hz, 1H) MS (ESI+)  $m/z$  344.0 (M+H)<sup>+</sup>; (ESI-)  $m/z$  342.0 (M-H)<sup>-</sup>.

[2453] 实施例 231

[2454] N-{4-[4-氯-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[2455] 实施例 231a

[2456] N-[4-(5-氯-2-硝基-苯基硫基)-苯基]-乙酰胺

[2457] 将 2,4-二氯硝基苯 (0.25g, 1.3mmol)、4-乙酰胺基苯硫酚 (0.26g, 1.43mmol) 和碳酸铯 (0.466g, 1.43mmol) 在 DMF (3mL) 中的混合物于 100℃ 加热 2.5 小时。将混合物冷却, 用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 将有机层用水和 10% 氯化钠溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将干燥剂过滤, 并在真空下除去溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/甲醇洗脱, 获得本标题化合物, 为黄色固体 (0.25g, 63%)。

[2458] 实施例 231b

[2459] N-(4-(5-氯-2-硝基苯基硫基)苯基)乙酰胺

[2460] 将实施例 231A 的产物 (0.25g, 0.77mmol) 的溶液、铁粉 (0.29g, 5.2mmol) 和氯化铵 (0.084g, 1.6mmol) 在甲醇 (2mL)、四氢呋喃 (2mL) 和水 (0.7mL) 溶液中加热至回流 1.5 小时。将所得混合物用甲醇 (50mL) 稀释, 并通过硅藻土垫过滤。将滤液在真空下浓缩至 10mL 的体积, 将该溶液用水 (50mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (2x50mL) 萃取。合并的萃取物用 10% 氯

化钠洗涤,然后用硫酸镁干燥,过滤并在真空下浓缩,获得本标题化合物(0.20g,87%)。

[2461] 实施例 231c

[2462] N-{4-[5-氯-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[2463] 将实施例 1d 的产物(48mg,0.27mmol)与实施例 231b 的产物(78mg,0.27mmol)在乙醇(2ml)中反应 18 小时,按照实施例 1g 的方法,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐(12mg,28%)。

[2464]  $^{13}\text{C}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:2.06(s,3H)2.77(s,3H),6.39(d,  $J$  = 7.35Hz,1H),6.96(d,  $J$  = 1.84Hz,1H),7.38(d,  $J$  = 8.82Hz,2H)7.51(s,2H),7.62(d,  $J$  = 8.82Hz,2H),7.81(d,  $J$  = 8.82Hz,1H),8.47(d,  $J$  = 7.35Hz,1H)8.97(d,  $J$  = 8.82Hz,1H),10.15(s,1H),11.01(s,1H),14.48(s,1H);MS(DCI/ $\text{NH}_3$ ) $m/z$ 435(M+H) $^{+}$ .

[2465] 实施例 232

[2466] N-{4-[4-氰基甲氧基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[2467] 实施例 232a

[2468] N-[4-(4-羟基-2-硝基-苯基硫基)-苯基]-乙酰胺

[2469] 将 3-硝基-4-氯苯酚(1.59g,8.97mmol)、4-乙酰胺基苯硫酚(2g,10.76mmol)和碳酸铯(7.0g,21.53mmol)在 DMF(20mL)中的混合物于 100℃加热 2.5 小时。把混合物冷却,倒在冰上,过滤收集所得固体,并在真空下干燥,获得本标题化合物,为黄色固体(2.7g,100%)。

[2470] 实施例 232b

[2471] N-[4-(2-氨基-4-羟基-苯基硫基)-苯基]-乙酰胺

[2472] 将实施例 232A 的溶液(2.7g,8.97mmol)、铁粉(2.0g,35.9mmol)和氯化铵(0.58g,10.76mmol)在甲醇(6mL)、THF(6mL)水(2mL)溶液中加热至回流 1.5 小时。所得混合物用甲醇(50mL)稀释,并通过硅藻土垫过滤。将滤液在真空下浓缩至 10mL 的体积,将该溶液用水(50mL)稀释,并用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。合并的萃取物用 10%氯化钠洗涤,然后用硫酸镁干燥,过滤并在真空下浓缩,获得本标题化合物(2.46g,77%)。

[2473] 实施例 232c

[2474] N-[4-(2-氨基-4-氰基甲氧基-苯基硫基)-苯基]-乙酰胺

[2475] 将实施例 232B 的产物(56mg,0.17mmol)、2-溴乙腈(20mg,0.17mmol)和碳酸钾(26mg,0.19mmol)在 DMF(1mL)中的混合物于室温搅拌 15 小时。次日,把反应混合物倒在冰上,并将固体过滤收集,获得本标题化合物(53mg,100%)。

[2476] 实施例 232d

[2477] N-{4-[4-氰基甲氧基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[2478] 按照实施例 1g 的方法,将实施例 1d 的产物(30mg,0.17mmol)在乙醇(1mL)中与实施例 232c 的产物(53mg,0.17mmol)反应 18 小时,获得粗制的本标题化合物,将其通过 HPLC 纯化,用 TFA 洗脱,获得产物为三氟乙酸盐(9mg,19%)。

[2479]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:2.03(s,3H)2.76(s,3H),5.23(s,2H),6.32(d,

J = 6.99Hz, 1H), 7.18(d, JJ = 8.46Hz, 2H) 7.23(dd, J = 8.82, 2.57Hz, 1H), 7.31(d, J = 2.57Hz, 1H), 7.38(d, J = 8.82Hz, 1H) 7.45(d, J = 8.82Hz, 2H), 7.80(d, J = 8.46Hz, 1H), 8.41(d, J = 6.99Hz, 1H) 8.96(d, J = 8.46Hz, 1H), 10.01(s, 1H), 11.04(s, 1H), 14.42(s, 1H); MS(ESI+) m/z 456 (M+H)+.

[2480] 实施例 233

[2481] N-{4-[4-苄氧基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[2482] 实施例 233a

[2483] N-[4-(2-氨基-4-苄氧基-苯基硫基)-苯基]-乙酰胺

[2484] 将实施例 232B 的产物 (56mg, 0.17mmol)、苄基溴 (21mg, 0.17mmol) 和碳酸钾 (26mg, 0.19mmol) 在 DMF (1mL) 中的混合物于室温搅拌 15 小时。次日, 把反应混合物倒在冰上, 并将固体过滤收集, 获得本标题化合物 (62mg, 100%)。

[2485] 实施例 233b

[2486] N-{4-[4-苄氧基-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[2487] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 1d 的产物 (30mg, 0.17mmol) 在乙醇 (1mL) 中与实施例 233a 的产物 (62mg, 0.17mmol) 反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (24mg, 47%)。

[2488]  $^{13}\text{C}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.02(s, 3H) 2.75(s, 3H) 5.15(s, 2H) 6.29(d, J = 7.35Hz, 1H) 7.12(d, J = 8.82Hz, 2H) 7.16-7.27(m, 2H) 7.29-7.52(m, 8H) 7.78(d, J = 8.82Hz, 1H) 8.36(d, J = 6.99Hz, 1H) 8.94(d, J = 8.82Hz, 1H) 9.97(s, 1H) 11.00(s, 1H) 14.34(s, 1H); MS(ESI+) m/z 507 (M+H)+.

[2489] 实施例 234

[2490] N-{4-[4-(2-甲基-烯丙基氧基)-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[2491] 实施例 234a

[2492] N-{4-[2-氨基-4-(2-甲基-烯丙基氧基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[2493] 将实施例 232B 的产物 (56mg, 0.17mmol)、2-甲基-3-溴丙烯 (20mg, 0.17mmol) 和碳酸钾 (26mg, 0.19mmol) 在 DMF (1mL) 中的混合物于室温搅拌 15 小时。次日, 把反应混合物倒在冰上, 并将固体过滤收集, 获得本标题化合物 (55mg, 100%)。

[2494] 实施例 234b

[2495] N-{4-[4-(2-甲基-烯丙基氧基)-2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[2496] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 1d 的产物 (30mg, 0.17mmol) 与实施例 234a 的产物 (55mg, 0.17mmol) 在乙醇 (1mL) 中反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (12mg, 25%)。

[2497]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.76(s, 3H) 2.02(s, 3H), 2.75(s, 3H), 4.52(s, 2H), 4.98(s, 1H), 5.05(s, 1H), 6.30(d, J = 7.35Hz, 1H), 7.04-7.19(m, 4H), 7.36(s, 1H), 7.41(d, J = 8.46Hz, 2H) 7.78(d, J = 8.82Hz, 1H), 8.37(d, J = 6.99Hz, 1H), 8.94(d, J =

8.46Hz, 1H) 9.97 (s, 1H, ) 10.99 (s, 1H), 14.33 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 471 (M+H)+.

[2498] 实施例 235

[2499] N-{4-[2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-丙氧基-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[2500] 实施例 235a

[2501] N-[4-(2-氨基-4-丙氧基-苯基硫基)-苯基]-乙酰胺

[2502] 将实施例 232B 的产物 (56mg, 0.17mmol)、2-甲基-3-溴丙烯 (20mg, 0.17mmol) 和碳酸钾 (26mg, 0.19mmol) 在 DMF (1mL) 中的混合物于室温搅拌 15 小时。次日, 把反应混合物倒在冰上, 并将固体过滤收集, 获得本标题化合物 (55mg, 100%)。

[2503] 实施例 235b

[2504] N-{4-[2-(7-甲基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-4-丙氧基-苯基硫基]-苯基}-乙酰胺

[2505] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 1d 的产物 (30mg, 0.17mmol) 在乙醇 (1mL) 与实施例 235a 的产物 (55mg, 0.17mmol) 反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (14mg, 30%)。

[2506]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.97 (t, J = 7.35Hz, 3H) 1.59-1.83 (m, 2H) 2.02 (s, 3H) 2.75 (s, 3H) 3.97 (t, J = 6.43Hz, 2H) 6.31 (d, J = 7.35Hz, 1H) 7.04-7.18 (m, 4H) 7.25-7.45 (m, J = 8.64, 3.86Hz, 3H) 7.77 (d, J = 8.46Hz, 1H) 8.35 (d, J = 7.35Hz, 1H) 8.94 (d, J = 8.82Hz, 1H) 9.96 (s, 1H) 10.99 (s, 1H) 14.31 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 459 (M+H)+.

[2507] 实施例 236

[2508] 4-[4-(4-乙酰基氨基-苯基硫基)-3-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基甲基]-苯甲酸甲酯

[2509] 实施例 236a

[2510] 4-[4-(4-乙酰基氨基-苯基硫基)-3-氨基-苯氧基甲基]-苯甲酸甲酯

[2511] 将实施例 232B 的产物 (28mg, 0.085mmol)、4-甲酯基苄基溴 (22mg, 0.096mmol) 和碳酸钾 (13mg, 0.09mmol) 在 DMF (1mL) 中的混合物于室温搅拌 15 小时。次日, 把反应混合物倒在冰上, 并将固体过滤收集, 获得本标题化合物 (35mg, 100%)。

[2512] 实施例 236b

[2513] 4-[4-(4-乙酰基氨基-苯基硫基)-3-(7-丙基-[1,8]二氮杂萘-4-基氨基)-苯氧基甲基]-苯甲酸甲酯

[2514] 按照实施例 1g 的方法, 将实施例 1d 的产物 (18mg, 0.085mmol) 在乙醇 (1mL) 中与实施例 236a 的产物 (35mg, 0.085mmol) 反应 18 小时, 获得粗制的本标题化合物, 将其通过 HPLC 纯化, 用 TFA 洗脱, 获得产物为三氟乙酸盐 (22mg, 37%)。

[2515]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.97 (t, J = 7.35Hz, 3H) 1.75-1.93 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.99 (t, J = 7.54Hz, 2H), 3.86 (s, 3H) 5.26 (s, 2H) 6.30 (d, J = 6.99Hz, 1H) 7.14 (d, J = 8.82Hz, 2H), 7.17-7.27 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.46Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.82Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.46Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.46Hz, 1H) 7.99 (d, J = 8.09Hz, 2H), 8.36 (d, J = 7.35Hz, 1H), 8.97 (d, J = 8.46Hz, 1H) 9.98 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 14.38 (s, 1H);

MS (ESI+)  $m/z$  593 (M+H)<sup>+</sup>.

[2516] 实施例 237

[2517] 4-[4-(4-甲氧基-苄氧基)-2-(7-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[2518] 实施例 237A

[2519] 2-氨基-6-甲基-烟腈

[2520] 将 2-氯-6-甲基-烟腈 (25g, 0.164mol) 和液氨 (250mL) 在 500mL 乙醇中在密封的高压容器中于 130℃ 反应 20 小时。将反应混合物在真空下浓缩, 并将残余物用 (2x50mL) 洗涤, 然后在真空箱中干燥 24 小时, 获得本标题化合物, 为浅黄色固体 (18g, 82%)。

[2521] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 2.30 (s, 3H), 6.52 (d,  $J$  = 7.7Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 7.73 (d,  $J$  = 7.7Hz, 1H).

[2522] 实施例 237B

[2523] N'-(3-氨基-6-甲基-吡啶-2-基)-N,N-二甲基-甲脒

[2524] 将实施例 237A 的产物 (10g, 75.19mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺缩二甲醇 (11mL, 82.71mmol) 在甲苯 (100mL) 中的溶液在回流下加热 6 小时。冷却至室温后, 将溶液在真空下浓缩, 获得本标题化合物, 为黄色固体 (13.78g, 98%)。

[2525] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 2.41 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 6.87 (d,  $J$  = 7.7Hz, 1H), 7.89 (d,  $J$  = 8.1Hz, 1H), 8.59 (s, 1H).

[2526] 实施例 237C

[2527] 1-氯-4-(4-甲氧基-苄氧基)-2-硝基-苯

[2528] 将 4-氯-3-硝基-苯酚 (0.5g, 2.88mmol)、1-氯甲基-4-甲氧基-苯 (0.496g, 3.17mmol)、碳酸钾 (1.19g, 8.64mmol) 和碘化四丁基铵 (0.005g, 0.0135mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 于室温搅拌 16 小时。然后把冰水 (10mL) 加到该溶液中, 过滤收集所得固体, 并在真空箱中干燥, 获得本标题化合物 (0.812g, 96%)。

[2529] 实施例 237D

[2530] 4-[4-(4-甲氧基-苄氧基)-2-硝基-苯基硫基]-苯酚

[2531] 将实施例 237C 的产物 (0.812g, 2.76mmol)、4-羟基苯硫酚 (0.419g, 3.32mmol) 和碳酸铯 (2.16g, 6.64mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 中的溶液加热至 100℃ 16 小时。冷却至室温后, 把混合物倒入冰水 (20mL) 中, 将所得溶液用 1N 盐酸酸化。用乙酸乙酯 (3x10mL) 萃取该溶液, 合并的萃取物用硫酸镁干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物 (1.06g, 100%)。

[2532] 实施例 237E

[2533] 4-[2-氨基-4-(4-甲氧基-苄氧基)-苯基硫基]-苯酚

[2534] 将实施例 237D 的产物的溶液 (1.06g, 2.76mmol)、铁粉 (0.63g, 11.04mmol) 和氯化铵 (0.18g, 3.31mmol) 在甲醇 (18mL)、四氢呋喃 (18mL) 和水 (6mL) 溶液中加热至回流 3 小时。所得混合物用甲醇 (50mL) 稀释, 并通过硅藻土垫过滤。将滤液在真空下浓缩至 10mL 的体积, 将该溶液用水 (50mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (2x50mL) 萃取。合并的萃取物用硫酸镁干燥, 过滤并在真空下浓缩, 获得本标题化合物 (0.99g, 100%)。

[2535] 实施例 237F

[2536] 4-[4-(4-甲氧基-苄氧基)-2-(7-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基硫基]-苯酚

[2537] 将实施例 237B 的产物 (28.4mg, 0.151mmol) 和实施例 237E 的产物 (53.3mg, 0.151mmol) 在乙酸 (1mL) 中溶液在预加热至 130℃ 的油浴中搅拌 20 分钟。然后把混合物冷却至室温, 在真空下除去乙酸, 并将所得残余物用甲醇研制, 获得本标题化合物, 为棕色固体 (26.5mg, 35%)。

[2538]  $^1\text{H}$ NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 9.92 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.70 (d,  $J$  = 8.09Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.52 (d,  $J$  = 8.46Hz, 1H), 7.38 (d,  $J$  = 8.82Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.06-7.18 (m, 3H), 6.94 (d,  $J$  = 8.46Hz, 3H), 6.61-6.72 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.66 (s, 3H); MS (ESI+)  $m/z$  497.2 (M+H) $^+$ , (ESI-)  $m/z$  495.3 (M-H) $^-$ .

[2539] 生物学评估

[2540] 根据下面描述的测定方法来分析本发明的代表性化合物。

[2541] 使用下列首字母缩略字:

[2542]

|                  |                    |
|------------------|--------------------|
| IC <sub>50</sub> | 50%抑制浓度            |
| TC <sub>50</sub> | 50%中毒浓度            |
| DMEM             | Dulbecco 改进的必需培养基™ |
| RNA              | 核糖核酸               |
| RT-PCR           | 逆转录酶聚合酶链反应         |
| SEAP             | 分泌的碱性磷酸酶           |

[2543] 丙型肝炎病毒基因组编码大的多蛋白, 在加工后, 多蛋白产生合成子代 RNA 所必需的功能成分。产生高且持续水平的亚基因组 HCV RNA (复制子) 的可选细胞系已经衍生自人肝细胞瘤细胞 (Huh7), 如 Ikeda 等人, J. VIROLOGY, 76 (6) :2997-3006 (2002) 和 Blight 等人, SCIENCE, 290 :1972-1974 (2000) 中所述。细胞系中 RNA 复制的机制被认为与感染的肝细胞中全长 HCV 的复制相同。本发明化合物是下述复制子测定系统中的 HCV RNA 复制抑制剂。

[2544] HCV 复制子中 HCV 抑制剂的评估

[2545] 评估本发明的代表性化合物对于 HCV 基因型 1a 和 1b 复制子的抑制作用。还通过 MTT 测定评估了本发明的代表性化合物对于宿主细胞的细胞毒性。通过 Yi 等人, V<sub>I</sub>ROLOGY, 304 (2) :197-210 (2002) 中描述的方法来保持细胞系。

[2546] A. RNA 测定和 SEAP 测定

[2547] 这些测定的目的是评估化合物在体外抑制 HCV 基因型 1a 和 1b 复制的效力。

[2548] 将基因型 1a 和 / 或 1b 复制子细胞在含有 5% 胎牛血清的 DMEM 培养基中以  $3-5 \times 10^3$  个细胞 / 孔铺在 96-孔平板中。第二天, 取出培养基, 并且用含有 8 个系列稀释的化合物的新鲜培养基替换。将未处理的对照培养物以相同方式处理, 但是不向培养基中加入抑制剂。将平板在 CO<sub>2</sub> 培养箱中于 37℃ 培养。在第 4 天, 取出培养基后, 向每个孔中加入 100  $\mu$ l 裂解缓冲液 (RTL) (Qiagen)。根据生产商的介绍 (Qiagen RNAeasy) 来纯化 RNA, 并且在 200  $\mu$ l 水中洗脱。通过实时 RT-PCR 方法, 从一部分 (200  $\mu$ l 当中的 5  $\mu$ l) 纯化 RNA 来定

量测定 HCV RNA 水平。引物和探针源自 5'-未翻译区域 (5'UTR) 中的特异性序列。RT-PCR 反应在 48°C 进行 30 分钟, 然后进行 40 个如下的周期设定: 95°C, 15s; 54°C, 30s; 和 72°C, 40s。或者, 与化合物培养 4 天后, 按照生产商的说明书来测定每一培养物上清液中 SEAP 的活性。计算 HCV RNA 或 SEAP 在化合物存在下的减少百分比, 使用 Prism program (4.0 版本, GraphPad 软件, San Diego, CA), 通过非线性回归分析计算 50% 抑制浓度 ( $IC_{50}$ )。

[2549] 当使用上述方法测定时, 本发明代表性化合物以约 30nM 至约 100  $\mu$ M 的  $IC_{50}$  值抑制 HCV 复制子的复制。

#### [2550] B. 细胞毒性测定

[2551] 该测定的目的是确定化合物在体外对于病毒宿主细胞的毒性。

[2552] 在复制子细胞中使用基于线粒体酶的细胞增殖 / 存活力来测定化合物的细胞毒性。简言之, 将 HCV 复制子细胞在含有 5% FCS 的 DMEM 培养基中以  $3-5 \times 10^3$  个细胞 / 孔铺在 96-孔平板中。在第 1 天, 取出培养基, 并且用含有 8 个系列稀释的化合物的新鲜培养基替换。将未处理的对照培养物以相同方式处理, 但是不向培养基中加入抑制剂。将平板在 CO<sub>2</sub> 培养箱中于 37°C 培养。在第 4 天, 以 25  $\mu$ l / 孔向每个孔中加入四唑盐 MTT 的贮备液 (4mg/ml 在 PBS 中的溶液, Sigma cat. # M 2128)。将平板进一步培养 4 小时, 用 20% SDS 加 0.02N HCl 以 50  $\mu$ l / 孔处理以裂解细胞。培养过夜后, 通过在 570/650nm 波长读取平板来测定光密度。计算形成的甲臯蓝色相对于对照的降低百分比, 并且使用 Prism program (4.0 版本, GraphPad 软件, San Diego, CA), 通过非线性回归分析计算 50% 毒性浓度 ( $TC_{50}$ )。

[2553] 当使用上述方法测定时, 本发明代表性化合物的  $TC_{50}$  值大于这些化合物的相应的  $IC_{50}$  值。

#### [2554] 药物组合物和应用

[2555] 本发明涉及包含本发明化合物的药物组合物。作为非限制性实例, 本发明的药物组合物包含一种或多种本发明化合物, 其中每一种化合物独立地选自式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 化合物。优选地, 每一种化合物独立地选自实施例 1-237 的化合物。

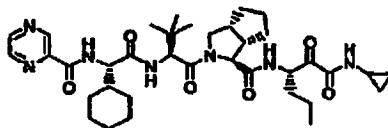
[2556] 本发明还涉及包含本发明化合物的可药用盐、溶剂化物或前药的药物组合物。可药用盐可以是两性离子或者可以衍生自可药用无机或有机酸或碱。优选地, 本发明化合物的可药用盐保留游离酸或碱形式的化合物的生物有效性, 同时没有不适当的毒性、刺激性或过敏反应, 具有合理的利 / 险比, 对于其目的应用是有效的, 并且没有不利的生物影响或其他不希望的影响。可药用盐的非限制性实例包括但不限于下列: 乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、亚硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、环戊烷丙酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐 (伊西酸盐)、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐和十一碳酸盐。碱性含氮基团还可以用例如以下试剂季铵化: 低级烷基卤化物 (例如甲基、乙基、丙基或丁基氯化物、溴化物或碘化物)、二烷基硫酸盐 (例如二甲基、二乙基、二丁基或二戊基硫酸盐)、长链卤化物 (例如癸基、月桂基、肉豆蔻基或硬脂基氯化物、溴化物或碘化物)、芳烷基卤化物 (例如苄基或苯乙基溴化物)。可用于本发明的其他盐包括与碱金属或碱土金属例如钠、钾、钙或镁形成的盐, 或者与有机碱形成的盐。可用于形成可药用

酸加成盐的酸的实例包括但不限于盐酸、硫酸、磷酸、草酸、琥珀酸、柠檬酸或其他合适的无机或有机酸。

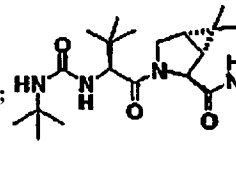
[2557] 本发明还涉及包含本发明化合物（或其盐、溶剂化物或前药）与另一治疗剂的药物组合物。在非限制性实例中，本发明药物组合物包含一种、两种、三种或更多种本发明化合物（或其盐、溶剂化物或前药）与一种、两种、三种或更多种其他治疗剂。例如但不限于，这些其他治疗剂可以选自抗病毒剂（例如抗-HIV剂或其他抗-HCV剂）、免疫调节剂、抗癌剂或化疗剂或抗炎剂。这些其他治疗剂的具体实例包括但不限于利巴韦林；干扰素（例如IFN- $\alpha$  2a或2b）；蛋白酶抑制剂；免疫抑制剂；抗体（例如治疗性单克隆抗体或嵌合抗体）；反义或siRNA；HIV抑制剂；乙型肝炎（HBV）抑制剂；用于治疗肝硬化和肝脏炎症的药物；Omega IFN(BioMedicines Inc., Emeryville, CA)；BILN-2061 丝氨酸蛋白酶抑制剂(Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany)；Summetrel 抗病毒剂(Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA)；Roferon A IFN- $\alpha$  2a(F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland)；Pegasys PEGylated IFN- $\alpha$  2a(F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland)；Pegasys 和利巴韦林 PEGylated IFN- $\alpha$  2a/利巴韦林(F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland)；CellCept HCV IgG 免疫抑制剂(F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland)；Wellferon lymphoblastoid IFN- $\alpha$  n1(GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK)；Albuferon- $\alpha$  白蛋白 IFN- $\alpha$  2b(Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD)；Levovirin 利巴韦林(ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA)；IDN-6556caspase 抑制剂(Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA)；IP-501 抗纤维变性剂(Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA)；Actimmune INF- $\gamma$  (InterMune Inc., Brisbane, CA)；Infergen A IFN alfacon-1(InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA)；ISIS 14803 反义(ISIS Pharmaceuticals Inc., Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., New York, NY)；JTK-003RdRp 抑制剂(Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japan)；Pegasys 和 Ceplene PEGylated IFN- $\alpha$  2a/免疫调节剂(Maxim Pharmaceuticals inc., San Diego, CA)；Ceplene 免疫调节剂(Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA)；Civacir HCV IgG 免疫抑制剂(Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL)；Intron A 和 Zadaxin IFN- $\alpha$  2b/ $\alpha$  1-胸腺素(RegeneRx Biopharmaceuticals Inc., Bethesda, MD/SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA)；Levovirin IMPDH 抑制剂(Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA)；Viramidine IMPDH 抑制剂(Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA)；Heptazyme 核酶(Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO)；Intron A IFN- $\alpha$  2b(Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ)；PEG-Intron PEGylated IFN- $\alpha$  2b(Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ)；Rebetron IFN- $\alpha$  2b/利巴韦林(Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ)；利巴韦林(Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ)；PEG-Intron/利巴韦林 PEGylated IFN- $\alpha$  2b/利巴韦林(Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ)；Zadazim 免疫调节剂(SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA)；Rebif IFN- $\beta$  1a(Serono, Geneva, Switzerland)；IFN- $\beta$  和 EMZ701 IFN- $\beta$  和 EMZ701(Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada)；T67 $\beta$ -微管蛋白抑制剂(Tularik Inc., South San Francisco, CA)；VX-497 IMPDH 抑

制剂 (Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA); VX-950/LY-570310 丝氨酸蛋白酶抑制剂 (Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/Eli Lilly and Co., Inc., Indianapolis, IN); Omniferon 天然 IFN- $\alpha$  (Viragen Inc., Plantation, FL); XTL-002 单

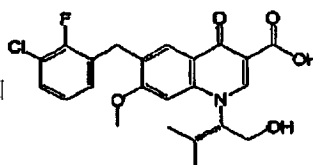
克隆抗体 (XTL Biopharmaceuticals);



VX-950, VertexPharmaceutical s Inc.);



SCH503034, Schering-Plough Co.); 和



(下文中的化合物 GS9137,

Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA)。本发明的药物组合物中还可以包含任何其他所需治疗剂。

[2558] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含一种或多种本发明化合物(或其盐、溶剂化物或前药)和一种或多种其他抗病毒剂。

[2559] 在另一个实施方案中,本发明的药物组合物包含一种或多种本发明化合物(或其盐、溶剂化物或前药)和一种或多种其他抗-HCV 剂。在一个实例中,每一种本发明化合物独立地选自式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 化合物或实施例 1-237 的化合物,并且每一其他抗-HCV 剂独立地选自 HCVRNA 依赖性 RNA 聚合酶抑制剂(例如核苷类或非核苷型聚合酶抑制剂)、HCV 蛋白酶抑制剂或 HCV 解旋酶抑制剂。

[2560] 在另一个实施方案中,本发明的药物组合物包含一种或多种本发明化合物(或其盐、溶剂化物或前药)和两种或多种其他抗-HCV 剂。优选地,每一种本发明化合物独立地选自式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 化合物或实施例 1-237 的化合物。其他抗-HCV 抑制剂可以选自相同的抑制剂类别(例如所有他们都是选自 HCV RNA 依赖性 RNA 聚合酶抑制剂或选自 HCV 蛋白酶抑制剂)或者选自不同的抑制剂类别(例如一种或多种选自 HCVRNA 依赖性 RNA 聚合酶抑制剂,其他的选自 HCV 蛋白酶抑制剂)。

[2561] 在另一个实施方案中,本发明的药物组合物包含至少一种本发明化合物(或其盐、溶剂化物或前药)和至少一种 HCV RNA 依赖性 RNA 聚合酶抑制剂。优选地,每一种本发明化合物独立地选自式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 化合物或实施例 1-237 的化合物。

[2562] 在另一个实施方案中,本发明的药物组合物包含至少一种本发明化合物(或其盐、溶剂化物或前药)和至少一种 HCV 蛋白酶抑制剂。优选地,每一种本发明化合物选自式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 化合物或实施例 1-237 的化合物。

[2563] 在另一个实施方案中,本发明的药物组合物包含至少一种本发明化合物(或其盐、溶剂化物或前药)、至少一种 HCV RNA 依赖性 RNA 聚合酶抑制剂和至少一种 HCV 蛋白酶抑制剂。优选地,本发明化合物选自式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 化合物或实施例 1-237 的化合物。

[2564] 在另一个实施方案中,本发明的药物组合物包含至少一种本发明化合物(或其

盐、溶剂化物或前药)和两种或多种抗-HCV剂,每一所述抗-HCV剂独立地选自HCV RNA依赖性RNA聚合酶抑制剂或HCV蛋白酶抑制剂。优选地,本发明化合物选自式I(a)、I(b)、II(a)或II(b)化合物或实施例1-237的化合物。

[2565] 在另一个实施方案中,本发明的药物组合物包含至少一种本发明化合物(或其盐、溶剂化物或前药)和三种或多种其他抗-HCV剂,每一所述其他抗-HCV剂独立地选自HCV RNA依赖性RNA聚合酶抑制剂或HCV蛋白酶抑制剂。优选地,本发明化合物选自式I(a)、I(b)、II(a)或II(b)化合物或实施例1-237的化合物。

[2566] HCV RNA依赖性RNA聚合酶抑制剂的非限制性实例包括在W00190121(A2)、US6348587B1、W00160315、W00132153、EP1162196A1和W00204425中描述的那些。HCV蛋白酶抑制剂的非限制性实例包括BILN-2061、VX-950和SCH503034。

[2567] 在另一个实施方案中,本发明的药物组合物包含至少一种本发明化合物(或其盐、溶剂化物或前药)和一种或多种其他抗病毒剂例如抗-HBV或抗-HIV剂。抗-HBV剂的非限制性实例包括阿德福韦、拉米夫定和tenofovir。抗-HIV药物的非限制性实例包括利托那韦、lopinavir、咪唑那韦、奈非那韦、沙喹那韦、安泼那韦、atazanavir、替普那韦、TMC-114、fosamprenavir、齐多夫定、拉米夫定、地达诺新、司他夫定、tenofovir、扎西他宾、阿波卡韦、依非韦伦、奈韦拉平、地拉韦定、TMC-125、L-870812、S-1360、enfuvirtide、T-1249,以及其他HIV蛋白酶、逆转录酶、整合酶或融合抑制剂。如本领域技术人员所理解的,本发明药物组合物中还可以包含其他所需的抗病毒剂。

[2568] 在一个实施方案中,本发明药物组合物包含至少一种选自式I(a)、I(b)、II(a)或II(b)化合物或实施例1-237化合物的本发明化合物或其盐、溶剂化物或前药与至少一种抗-HBV剂。在另一个实施方案中,本发明药物组合物包含至少一种选自式I(a)、I(b)、II(a)或II(b)化合物或实施例1-237化合物的本发明化合物或其盐、溶剂化物或前药与至少一种抗-HIV剂。在另一个实施方案中,本发明药物组合物包含至少一种选自式I(a)、I(b)、II(a)或II(b)化合物或实施例1-237化合物的本发明化合物或其盐、溶剂化物或前药与至少一种抗甲型肝炎(hepatitis A)剂、抗丁型肝炎(hepatitis D)剂、抗戊型肝炎(hepatitis E)剂或抗庚型肝炎(hepatitis G)剂。

[2569] 在另一个实施方案中,本发明药物组合物包含至少一种选自式I(a)、I(b)、II(a)或II(b)化合物或实施例1-237化合物的本发明化合物或其盐、溶剂化物或前药与至少一种至少一种适于治疗肝脏炎症的药物。

[2570] 本发明药物组合物通常包含可药用载体或赋形剂。合适的可药用载体/赋形剂的非限制性实例包括糖(例如乳糖、葡萄糖或蔗糖)、淀粉(例如玉米淀粉或马铃薯淀粉)、纤维素或其衍生物(例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素或醋酸纤维素)、油类(例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油或大豆油)、二醇类(例如丙二醇)、缓冲剂(例如氢氧化镁或氢氧化铝)、琼脂、藻酸、黄蓍胶粉末、麦芽、明胶、滑石粉、可可油、不含热原的水、等渗盐水、林格溶液、乙醇或磷酸盐缓冲液。如本领域技术人员所理解,本发明药物组合物还可以包含润滑剂、着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂或香料、防腐剂或抗氧化剂。

[2571] 本发明药物组合物可以经由多种途径,例如口服、胃肠外、舌下、直肠、局部或引入喷雾来对有此需要的患者给药。局部给药可以包括使用经皮给药例如经皮贴剂或离子电渗疗法装置。胃肠外给药包括但不限于皮下、静脉内、肌内或胸骨内注射,和输注技术。

[2572] 本发明的药物组合物可以基于其给药途径,使用本领域众所周知的方法来进行配制。例如,可以使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂将无菌注射制剂制成无菌可注射水或油悬浮液的形式。用于直肠给药的栓剂可以这样制得:将药物与合适的非刺激性赋形剂例如可可油或聚乙二醇混合,所述赋形剂在常温下是固体,但是在直肠温度是液体,由此将在直肠内熔化并且释放药物。用于口服给药的固体剂型可以是胶囊、片剂、丸剂、粉剂或粒剂。在这样的固体剂型中 I,可以将活性化合物与至少一种惰性稀释剂例如蔗糖、乳糖或淀粉混合。处理惰性稀释剂以外,固体剂型还可以包含其他物质例如润滑剂。对于胶囊、片剂和丸剂,剂型还可以包含缓冲剂。片剂和丸剂也可以用肠溶衣包衣。用于口服给药的液体剂型可以包括可药用乳剂、溶液、悬浮液、糖浆剂或酏剂,其含有本领域常用的惰性稀释剂。液体剂型还可以包含润湿剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、矫味剂或香料物质。本发明药物组合物还可以以如在 U. S. 专利 6, 703, 403 中描述的脂质体形式给药。应用于本发明的药物制剂一般在例如 Hoover, John E., REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Publishing Co., Easton, PA :1975), and Lachman, L., eds., PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS (Marcel Decker, New York, N. Y., 1980) 中讨论。

[2573] 本发明还涉及使用本发明化合物(或其盐、溶剂化物或前药)来抑制 HCV 复制的方法。在一个实施方案中,本发明方法包括将 HCV 病毒与有效量的本发明化合物(或其盐、溶剂化物或前药)接触,由此抑制 HCV 病毒的复制。在另一个实施方案中,本发明方法包括将感染了 HCV 病毒的细胞与有效量的本发明化合物(或其盐、溶剂化物或前药)接触,由此抑制 HCV 病毒在细胞中的复制。在另一个实施方案中,本发明方法包括将 HCV 病毒或感染的细胞与有效量的两种或多种本发明化合物(或其盐、溶剂化物或前药)接触,由此抑制 HCV 病毒的复制。本文所用的“抑制”是指显著降低或消除被抑制的活性(例如病毒复制)。在很多情况下,本发明的代表性化合物可以将 HCV 病毒的复制(例如在如上所述的 HCV 复制子测定中)降低至少 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或更多。

[2574] 本发明化合物可以抑制所有 HCV 亚型。可通过本发明抑制的 HCV 亚型的实例包括但不限于 HCV 亚型 1、2、3、4、5 和 6,包括 HCV 基因型 1a、1b、2a、2b、2c 或 3a。在一个实施方案中,使用本发明化合物(或其盐、溶剂化物或前药)来抑制 HCV 基因型 1a 的复制。在另一个实施方案中,使用本发明化合物(或其盐、溶剂化物或前药)来抑制 HCV 基因型 1b 的复制。在另一个实施方案中,使用本发明化合物(或其盐、溶剂化物或前药)来抑制 HCV 基因型 1a 和 1b 的复制。

[2575] 本发明还涉及使用本发明化合物(或其盐、溶剂化物或前药)来治疗 HCV 感染的方法。这些方法通常包括给 HCV 患者施用治疗有效量的本发明化合物(或其盐、溶剂化物或前药),以由此降低患者血液或肝脏中的 HCV 病毒水平。本文所用术语“治疗”是指逆转、减轻、抑制该术语所针对的疾病或病症或疾病或病症的一个或多个症状,抑制疾病或病症或疾病或病症的一个或多个症状的进展,或者预防疾病或病症或疾病或病症的一个或多个症状。术语“治疗”是指治疗作用。在一个实施方案中,在一个实施方案中,这些方法包括给 HCV 患者施用治疗有效量的两种或多种本发明化合物(或其盐、溶剂化物或前药),以由此降低患者血液或肝脏中的 HCV 病毒水平。优选地,这些方法中使用的化合物选自式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 化合物或实施例 1-237 的化合物,或者是其盐、溶剂化物或前药。

[2576] 在另一个方面,本发明涉及使用本发明药物组合物来治疗 HCV 感染的方法。本文

中描述的任何药物组合物都可以针对该目的使用。这些方法通常包括给 HCV 患者施用治疗有效量的本发明药物组合物,以由此降低患者血液或肝脏中的 HCV 病毒水平。当药物组合物包含其他治疗剂时,其还可以治疗患者中的其他疾病、障碍或病症。

[2577] 在一个实施方案中,施用的药物组合物包含至少一种选自式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 化合物或实施例 1-237 化合物的本发明化合物或其盐、溶剂化物或前药,与至少一种其他抗-HCV 剂,所述其他抗-HCV 剂选自 HCV RNA 依赖性 RNA 聚合酶抑制剂、HCV 蛋白酶抑制剂或 HCV 解旋酶抑制剂。在另一个实施方案中,施用的药物组合物包含至少一种选自式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 化合物或实施例 1-237 化合物的本发明化合物或其盐、溶剂化物或前药,与一种、两种或多种 HCV RNA 依赖性 RNA 聚合酶抑制剂(例如 W00190121(A2)、US6348587B1、W00160315、W00132153、EP1162196A1 和 W00204425 中描述的那些)。在另一个实施方案中,施用的药物组合物包含至少一种选自式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 化合物或实施例 1-237 化合物的本发明化合物或其盐、溶剂化物或前药,与一种、两种或多种 HCV 蛋白酶抑制剂(例如 BILN-2061、VX-950 和 SCH503034)。

[2578] 在另一个实施方案中,施用的药物组合物包含至少一种选自式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 化合物或实施例 1-237 化合物的本发明化合物或其盐、溶剂化物或前药与至少一种选自下列的抗病毒剂:抗-HIV 剂、抗-HBV 剂、抗甲型肝炎剂、抗丁型肝炎剂、抗戊型肝炎剂或抗庚型肝炎剂。

[2579] 在另一个方面,本发明提供了使用本发明化合物和另外的治疗剂来治疗 HCV 感染的方法。这些方法包括给 HCV 患者施用治疗有效量的本发明化合物和另外的治疗剂,以由此降低患者血液或肝脏中的 HCV 病毒水平。每一本发明化合物(或其盐、溶剂化物或前药)与其他治疗剂可以在单一制剂中合并,并且对患者同时给药。他们还可以在不同制剂中同时给药。此外,他们可以顺序给药。

[2580] 在一个实施方案中,施用的本发明化合物包括一种或多种选自式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 化合物或实施例 1-237 化合物的化合物或其盐、溶剂化物或前药,并且施用的其他治疗剂包括一种或多种选自 HCV RNA 依赖性 RNA 聚合酶抑制剂、HCV 蛋白酶抑制剂或 HCV 解旋酶抑制剂的活性剂。在另一个实施方案中,施用的本发明化合物包括一种或多种选自式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 化合物或实施例 1-237 化合物的化合物或其盐、溶剂化物或前药,并且施用的其他治疗剂包括两种或多种选自 HCV RNA 依赖性 RNA 聚合酶抑制剂、HCV 蛋白酶抑制剂或 HCV 解旋酶抑制剂的活性剂。在另一个实施方案中,施用的本发明化合物包括一种或多种选自式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 化合物或实施例 1-237 化合物的化合物或其盐、溶剂化物或前药,并且施用的其他治疗剂包括一种、两种或多种 HCV RNA 依赖性 RNA 聚合酶抑制剂(例如 W00190121(A2)、US6348587B1、W00160315、W00132153、EP1162196A1 和 W00204425 中描述的那些)。在另一个实施方案中,施用的本发明化合物包括一种或多种选自式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 化合物或实施例 1-237 化合物的化合物或其盐、溶剂化物或前药,并且施用的其他治疗剂包括一种、两种或多种 HCV 蛋白酶抑制剂(例如 BILN-2061、VX-950 和 SCH503034)。

[2581] 本发明化合物(或其盐、溶剂化物或前药)还可以与其他所需药物例如抗-HIV 剂、抗-HBV 剂、抗甲型肝炎剂、抗丁型肝炎剂、抗戊型肝炎剂或抗庚型肝炎剂或其他抗病毒药物联合给药。

[2582] 本发明化合物（或其盐、溶剂化物或前药）可以以单剂量或分开的剂量对患者给药。典型的日剂量可以为但不限于 0.1–200mg/kg 体重，例如 0.25–100mg/kg 体重。单剂量组合物可以含有这些量或其多个亚量来构成日剂量。优选地，每一剂量含有能有效降低患者血液或肝脏中 HCV 病毒负载的足量的本发明化合物。制备单剂型的活性组分或合并的活性组分的量可以根据所治疗的宿主以及 t 特定给药途径而变。应当理解，对于任何具体患者，具体剂量水平将取决于多种因素，包括所用具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、分泌速度、药物组合以及进行治疗的特定疾病的严重程度。

[2583] 在另一个方面，式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 化合物或其可药用盐、立体异构体或互变异构体可以作为单独的活性剂给药，或者与一种或多种其他活性剂联合使用，以治疗与含有 RNA 的其他病毒有关的感染或症状。

[2584] 治疗或预防由含有 RNA 的病毒引起的感染可以通过联合治疗来提供，所述联合治疗包括治疗有效量的由一种或多种式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 化合物或其盐提供的第一抗病毒剂，和治疗有效量的由一种或多种选自下列的化合物提供的第二活性剂：另外的抗病毒剂；宿主免疫调节剂；干扰素衍生物，例如干扰素- $\alpha$ 、聚乙二醇化 (pegylated)-干扰素- $\alpha$ 、干扰素- $\beta$  和干扰素- $\gamma$ ；细胞因子；疫苗；核苷类似物；导致 HCV 功能障碍的关键酶的抑制剂，这样的酶的实例是 HCV 金属蛋白酶、HCV 丝氨酸蛋白酶、肌苷单磷酸脱氢酶 (IMPDH) 和 HCV 解旋酶；病毒颗粒蛋白例如 HCV NS4B 蛋白和 HCV NS5a 蛋白的抑制剂；和抑制 HCV 功能例如 HCV 进入、HCV 装配和 HCV 外出的活性剂。还包括疫苗，所述疫苗包含 HCV 抗原或抗 HCV 的抗原佐剂组合。还包括与宿主细胞成分相互作用以阻断病毒蛋白合成的活性剂，所述活性剂通过抑制内核糖体进入位点 (IRES) 启动的 HCV 病毒复制的翻译步骤而起作用，或者阻断病毒颗粒成熟，并且与靶向膜蛋白家族的 viroporin 家族例如 HCV P7 的物质一起释放。

[2585] 在一个实施方案中，本发明涉及治疗或预防由含有 RNA 的病毒引起的感染的方法，所述方法包括给需要这种治疗的患者施用治疗有效量的式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 化合物或其可药用盐。

[2586] 在另一个实施方案中，本发明涉及治疗或预防由含有 RNA 的病毒引起的感染的方法，所述方法包括给需要这种治疗的患者联合施用一种或多种选自宿主免疫调节剂和第二抗病毒剂或其组合的治疗剂与治疗有效量的式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 化合物或其可药用盐。

[2587] 在另一个实施方案中，本发明涉及治疗或预防由含有 RNA 的病毒引起的感染的方法，所述方法包括给需要这种治疗的患者联合施用一种或多种选自干扰素- $\alpha$ 、聚乙二醇化 (pegylated)-干扰素- $\alpha$ 、干扰素- $\beta$ 、干扰素- $\gamma$ 、细胞因子、疫苗和包含抗原与佐剂的疫苗以及第二抗病毒剂或其组合的治疗剂，与治疗有效量的式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 化合物或其可药用盐。

[2588] 在另一个实施方案中，本发明涉及治疗或预防由含有 RNA 的病毒引起的感染的方法，所述方法包括给需要这种治疗的患者联合施用一种或多种选自宿主免疫调节剂和通过抑制与病毒复制有关的宿主细胞功能来抑制 HCV 复制的第二抗病毒剂或其组合的治疗剂与治疗有效量的式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 化合物或其可药用盐。

[2589] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗或预防由含有 RNA 的病毒引起的感染的方法,所述方法包括给需要这种治疗的患者联合施用能治疗或减轻 HCV 感染的症状,包括肝硬化和肝脏炎症的治疗剂或治疗剂组合,与治疗有效量的式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 化合物或其可药用盐。

[2590] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗或预防由含有 RNA 的病毒引起的感染的方法,所述方法包括给需要这种治疗的患者联合施用一种或多种能治疗患者中由乙型肝炎病毒 (HBV) 感染引起的疾病的治疗剂,与治疗有效量的式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 化合物或其可药用盐。

[2591] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗或预防由含有 RNA 的病毒引起的感染的方法,所述方法包括给需要这种治疗的患者联合施用一种或多种能治疗患者中由人免疫缺陷病毒 (HIV) 感染引起的疾病的治疗剂,与治疗有效量的式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 化合物或其可药用盐。

[2592] 术语“联合治疗”(或“组合治疗”)意欲包括在治疗方案中以顺序方式施用每一治疗剂,以提供药物组合的有益效果,还包括以基本上同时的方式联合施用这些治疗剂,例如口服摄取具有固定比例的这些治疗剂的单一胶囊或每一治疗剂的分隔的胶囊。“联合治疗”还包括通过口服、静脉内、肌内或其他胃肠外途径来同时或顺序施用到体内,包括如在窦通道中存在的经由粘膜组织直接吸收。顺序给药还包括药物组合,其中各治疗剂可以在不同时间和/或通过不同途径来给药,但是联合作用以提供有益效果,例如通过每一治疗剂的药动学或药代学作用的联合作用而达到效果。

[2593] 本发明还涉及本发明化合物或其可药用盐、溶剂化物或前药在制备用于治疗 HCV 或其他病毒感染的药物中的应用。在一个实施方案中,本发明涉及选自式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 化合物或其盐、溶剂化物或前药的本发明化合物在制备用于治疗 HCV 感染的药物中的应用。在另一个实施方案中,本发明涉及两种或多种本发明化合物(或其盐、溶剂化物或前药)在制备用于治疗 HCV 感染的药物中的应用,其中所述两种或多种化合物的每一种都独立地选自式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 化合物。

[2594] 在另一个实施方案中,本发明涉及至少一种本发明化合物(或其盐、溶剂化物或前药)和至少一种另外的治疗剂在制备用于治疗 HCV 感染的药物中的应用。优选地,本发明化合物选自式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 化合物,并且另外的治疗剂可选自但不限于抗病毒剂(例如抗-HIV 剂或其他抗-HCV 剂)、免疫调节剂、抗癌剂或化疗剂以及抗炎剂。另外的治疗剂的具体实例包括但不限于利巴韦林;干扰素(例如 IFN  $\alpha$  2a 或 2b);蛋白酶抑制剂;免疫抑制剂;抗体(例如治疗性单克隆抗体或嵌合抗体);反义或 siRNA;HIV 抑制剂;乙型肝炎 (HBV) 抑制剂;用于治疗肝硬化和肝脏炎症的药物;Omega IFN (BioMedicines Inc., Emeryville, CA);BILN-2061 丝氨酸蛋白酶抑制剂 (Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany);Summetrel 抗病毒剂 (Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA);Roferon A IFN- $\alpha$  2a (F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland);Pegasys PEGylated IFN- $\alpha$  2a (F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland);Pegasys 和利巴韦林 PEGylated IFN- $\alpha$  2a/利巴韦林 (F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland);CellCept HCV IgG 免疫抑制剂 (F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland);Wellferon lymphoblastoid IFN- $\alpha$  n 1 (GlaxoSmithKline plc, Uxbridge,

UK);Albuferon- $\alpha$  白蛋白 IFN- $\alpha$  2b(Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD);Levovirin 利巴韦林(ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA);IDN-6556caspase 抑制剂(Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA);IP-501 抗纤维变性剂(Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA);Actimmune INF- $\gamma$  (InterMune Inc., Brisbane, CA);Infergen A IFN alfacon-1(InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA);ISIS 14803 反义(ISIS Pharmaceuticals Inc., Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., NewYork, NY);JTK-003RdRp 抑制剂(Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japan);Pegasys 和 Ceplene PEGylated IFN- $\alpha$  2a/ 免疫调节剂(Maxim Pharmaceuticals inc., San Diego, CA);Ceplene 免疫调节剂(Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA);Civacir HCV IgG 免疫抑制剂(Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL);Intron A 和 Zadaxin IFN- $\alpha$  2b/ $\alpha$  1- 胸腺素(RegeneRx Biopharmaceuticals Inc., Bethesda, MD/SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA);Levovirin IMPDH 抑制剂(Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA);Virami dine IMPDH 抑制剂(Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA);Heptazyme 核酶(Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO);Intron A IFN- $\alpha$  2b(Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ);PEG-Intron PEGylated IFN- $\alpha$  2b(Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ);Rebetron IFN- $\alpha$  2b/ 利巴韦林(Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ);利巴韦林(Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ);PEG-Intron/ 利巴韦林 PEGylated IFN- $\alpha$  2b/ 利巴韦林(Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ);Zadazim 免疫调节剂(SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA);Rebif IFN- $\beta$  1a(Serono, Geneva, Switzerland);IFN- $\beta$  和 EMZ701 IFN- $\beta$  和 EMZ701(Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada);T67 $\beta$ - 微管蛋白抑制剂(Tularik Inc., South San Francisco, CA);VX-497IMPDH 抑制剂(Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA);VX-950/LY-570310 丝氨酸蛋白酶抑制剂(Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/Eli Lilly and Co., Inc., Indianapolis, IN);Omniferon 天然 IFN- $\alpha$  (Viragen Inc., Plantation, FL);XTL-002 单克隆抗体(XTL Biopharmaceuticals);化合物 VX-950(Vertex Pharmaceuticals Inc.);化合物 SCH503034(Schering-Plough Co.);和化合物 GS9137(Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA)。

[2595] 在另一个实施方案中,本发明涉及至少一种本发明化合物(或其盐、溶剂化物或前药)和至少一种另外的抗病毒剂在制备用于治疗病毒感染的药物中的应用。优选地,本发明化合物选自式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 化合物,并且所述另外的抗病毒剂可以选自但不限于抗-HCV 或抗-HIV 剂。在一个实例中,本发明涉及至少一种选自式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 化合物(或其盐、溶剂化物或前药)的本发明化合物和至少一种另外的抗-HCV 剂在制备用于治疗 HCV 感染的药物中的应用。抗-HCV 剂的非限制性实例包括 HCV RNA 依赖性 RNA 聚合酶抑制剂(例如核苷或非核苷型聚合酶抑制剂)或 HCV 蛋白酶抑制剂。在另一个实例中,涉及至少一种选自式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 化合物(或其盐、溶剂化物或前药)的本发明化合物和至少两种或多种另外的抗-HCV 剂在制备用于治疗 HCV 感染的药物中的应用。每一种所述另外的抗-HCV 剂可以独立地选自 HCV RNA 依赖性 RNA 聚合酶抑制剂或 HCV 蛋白酶抑制剂。

[2596] 在另一个实施方案中,本发明涉及至少一种选自式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 化合物(或其盐、溶剂化物或前药)的本发明化合物和至少一种抗-HIV 剂在制备用于治疗 HIV 或 HCV 感染的药物中的应用。在另一个实施方案中,本发明涉及至少一种选自式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 化合物(或其盐、溶剂化物或前药)的本发明化合物和至少一种抗甲型肝炎剂、抗乙型肝炎剂、抗丁型肝炎剂、抗戊型肝炎剂或抗庚型肝炎剂在制备用于治疗病毒性肝炎的药物中的应用。在另一个实施方案中,本发明涉及至少一种选自式 I(a)、I(b)、II(a) 或 II(b) 化合物(或其盐、溶剂化物或前药)的本发明化合物和至少一种肝脏炎症治疗剂在制备用于治疗丙型肝炎的药物中的应用。

[2597] 本发明的上面描述提供了举例说明和描述,但不是穷举或将本发明限于所公开的内容。根据上面的教导,改变和变型是可能的,或者可以从本发明的实施中获得。因此,需要注意,本发明的范围由权利要求书及其等同内容限定。