



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101228161 B

(45) 授权公告日 2012. 10. 10

(21) 申请号 200680026391. 8

C07D 487/04 (2006. 01)

(22) 申请日 2006. 05. 22

A61K 31/437 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

60/683, 554 2005. 05. 20 US

(56) 对比文件

WO 2003/000688 , 2003. 01. 03, 全文, 参考实施例 80.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2008. 01. 18

CN 101102773 A, 2008. 01. 09, 说明书第 4 页倒数 8-9 行, 实施例 4、实施例 31、实施例 39、实施例 41 以及其中步骤 B、C (包括此化合物的盐)、实施例 47 以及其中步骤 B、C.

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/US2006/019711 2006. 05. 22

(87) PCT 申请的公布数据

W02006/127587 EN 2006. 11. 30

WO 2004099205 A1, 2004. 11. 18, 说明书第 1-2 页, 通式 I 化合物, 第 8-9, 11-15 页, 实施例 19, .

(73) 专利权人 沃泰克斯药物股份有限公司

地址 美国马萨诸塞

WO 2004099205 A1, 2004. 11. 18, 说明书第 1-2 页, 通式 I 化合物, 第 8-9, 11-15 页, 实施例 19, .

(72) 发明人 M·W·里德博尔 M·W·万纳梅克

L·J·法默 王天生 A·C·皮尔斯

G·马蒂内兹-伯塔拉

R·S·贝希尔 G·W·比米斯 王健

F·G·萨里图罗 M·J·阿诺斯特

J·H·科姆 J·格林 M·斯特沃特

C·马赫夫卡

WO 2005013986 A1, 2005. 02. 17, 说明书第 20 页, 权利要求 1.

WO 03000688 A1, 2003. 01. 03, 说明书第 5-6 页, 通式 I 的化合物.

WO 03000688 A1, 2003. 01. 03, 说明书第 5-6 页, 通式 I 的化合物.

WO 2005013986 A1, 2005. 02. 17, 说明书第 20 页, 权利要求 1.

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 袁志明

审查员 付伟

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006. 01)

权利要求书 5 页 说明书 167 页

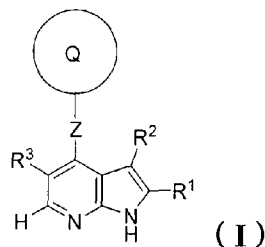
(54) 发明名称

适用作蛋白激酶抑制剂的吡咯并吡啶类

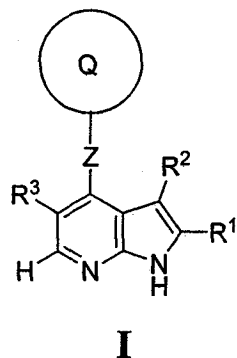
(57) 摘要

本发明涉及适用作蛋白激酶, 特别是 JAK 家族和 ROCK 家族激酶抑制剂的式 (I) 化合物, 其中 Q、Z、R¹、R²和 R³如权利要求 1 中所述。本发明还提供了包含所述化合物的药学上可接受的组合物和使用该组合物治疗各种疾病、病况或障碍的方

法。



1. 式 I 的化合物：



或其药学上可接受的盐；

其中

Q 为 2,6- 嘧啶基；其可选地被 1-5 次出现的 J^Q 取代；

Z 为键；

R^1 为 H；

R^2 为 H；

R^3 为 H；

J^Q 为卤素、 $-(V)-R''$ 或 $-(V)-(C_{1-4}$ 卤代脂族基团)；其中

V 为 C_{1-10} 脂族基团，其中至多三个亚甲基单元被 G^V 替代，其中 G^V 选自 $-NH-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NRC(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NRC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NR-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-NHSO_2NH-$ 、 $-NRSO_2NH-$ 、 $-NHSO_2NR-$ 、 $-NRSO_2NR-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ ；

R'' 为 H 或选自 C_{1-6} 脂族基团或 C_{3-10} 环脂族基团的基团；或在相同取代基或不同取代基上的两个 R'' 基团与每一 R'' 基团所键合的原子一起构成可取代的 3-8 元杂环基；并且

R 为选自 C_{1-6} 脂族基团或 C_{3-10} 环脂族基团的基团；或在相同取代基或不同取代基上的两个 R 基团与每一 R 基团所键合的原子一起构成可取代的 3-8 元杂环基。

2. 权利要求 1 所述的化合物，其中 V 为 C_{1-6} 烷基，其中至多两个亚甲基单元被 G^V 替代，其中 G^V 选自 $-NH-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-NHCO-$ 或 $-NRCO-$ 。

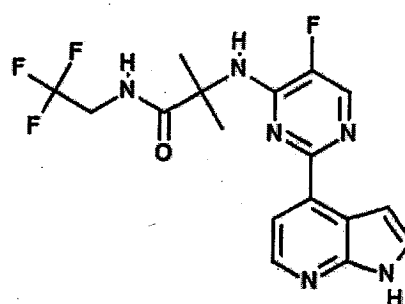
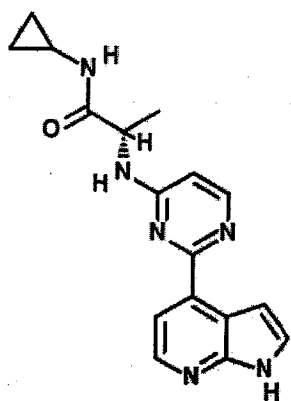
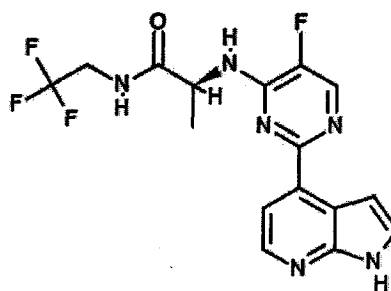
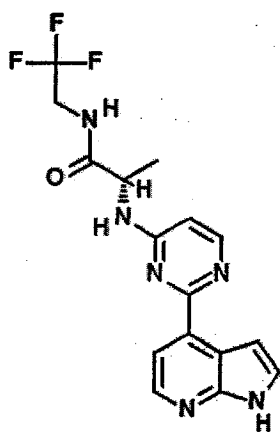
3. 权利要求 1 所述的化合物，其中 V 为 CH_2 。

4. 权利要求 1 所述的化合物，其中一个亚甲基单元被 G^V 替代。

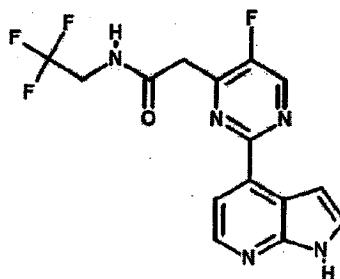
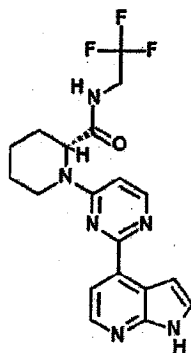
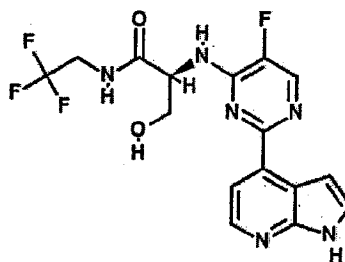
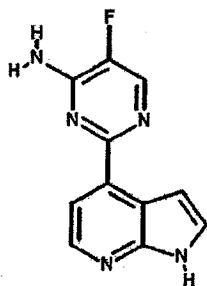
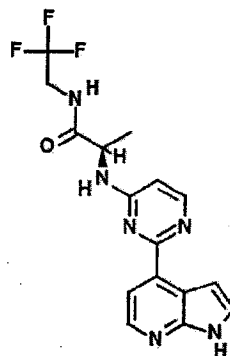
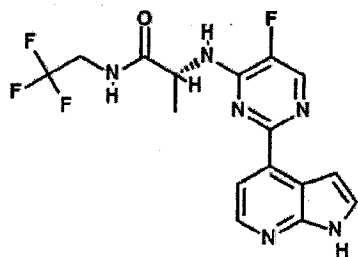
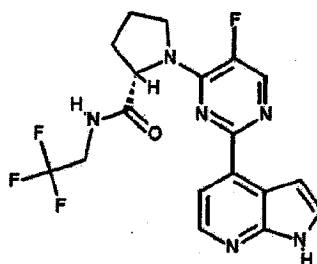
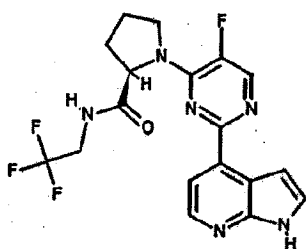
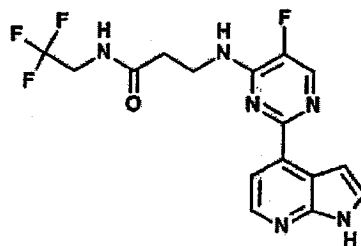
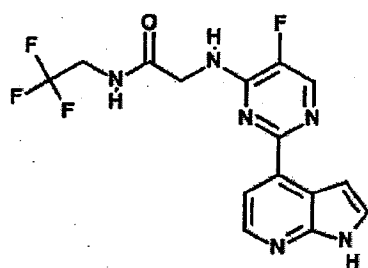
5. 权利要求 4 所述的化合物，其中 V 为 C_1 烷基，其中一个亚甲基单元被 G^V 替代。

6. 权利要求 1 所述的化合物，其中 G^V 与 R'' 直接键合。

7. 化合物，其选自下列化合物，



8. 化合物,其选自下列化合物,



9. 药物组合物,它包含权利要求1~8任意一项所述的化合物和药学上可接受的载体、助剂或赋形剂。

10. 抑制离体生物样品中 ROCK 激酶活性的方法,它包含使所述的生物样品与权利要求 1~8 任意一项的化合物或包含该化合物的组合物接触。

11. 权利要求 1~8 任意一项的化合物或包含该化合物的组合物在制备用于抑制患者中 ROCK 激酶活性的药物中的用途。

12. 权利要求 1~8 任意一项的化合物或包含该化合物的组合物在制备用于治疗或减轻患者疾病、病况或障碍的严重性的药物中的用途,所述的疾病、病况或障碍选自增殖性障碍、心脏病、神经变性障碍、精神障碍、自身免疫性障碍、与器官移植相关的病况、炎症障碍、免疫介导障碍、病毒病或骨障碍。

13. 权利要求 12 所述的用途,其中所述药物与额外的治疗剂联合使用,所述额外的治疗剂选自化疗或抗增殖剂、抗炎剂、免疫调节或免疫抑制剂、神经营养因子、抗精神病剂、用于治疗心血管疾病的药剂、用于治疗破坏性骨疾病的药剂、用于治疗肝病的药剂、抗病毒剂、用于治疗血液病的药剂、用于治疗糖尿病的药剂或用于治疗免疫缺陷性障碍的药剂,其中,

所述的额外的治疗剂适合于所治疗的疾病。

14. 权利要求 12 或 13 所述的用途,其中所述的疾病、病况或障碍为变态反应、哮喘、慢性阻塞性肺病、糖尿病、阿尔茨海默氏病、亨廷顿舞蹈病、帕金森氏病、获得型免疫缺陷综合征相关痴呆、肌萎缩性侧索硬化、多发性硬化、精神分裂症、心肌细胞肥大、血管平滑肌细胞增殖、再灌注 / 局部缺血、中风、脱发、癌症、肝肿大、高血压、心肥大、囊性纤维化、病毒病、自身免疫性疾病、再狭窄、银屑病、炎症、心绞痛、脑血管收缩、外周循环障碍、早产、动脉粥样硬化、脑血管痉挛、冠状动脉痉挛、视网膜病、青光眼、勃起功能障碍、获得型免疫缺陷综合征、骨质疏松症、克罗恩氏病、结肠炎、轴突向外生长或雷诺氏病。

15. 权利要求 12 或 13 所述的用途,其中所述的疾病、病况或障碍为高血压、脑血管痉挛、冠状动脉痉挛、支气管哮喘、未足月产、勃起功能障碍、青光眼、血管平滑肌细胞增殖、心肌肥厚、恶性肿瘤、局部缺血 / 再灌注诱发的损伤、内皮功能障碍、克罗恩氏病、结肠炎、轴突向外生长、雷诺氏病、心绞痛、阿尔茨海默氏病、良性前列腺增生、心脏肥大、血管周围纤维化或动脉粥样硬化。

16. 权利要求 15 所述的用途,其中所述的疾病、病况或障碍为动脉粥样硬化、高血压、勃起功能障碍、再灌注 / 局部缺血、中风、脑血管痉挛、冠状动脉痉挛、心脏肥大或青光眼。

17. 抑制离体生物样品中 JAK 激酶活性的方法,它包含使所述的生物样品与权利要求 1~8 任意一项的化合物或包含该化合物的组合物接触。

18. 权利要求 1~8 任意一项的化合物或包含该化合物的组合物在制备用于抑制患者中 JAK 激酶活性的药物中的用途。

19. 权利要求 1~8 任意一项的化合物或包含该化合物的组合物在制备用于治疗或减轻患者病况疾病的严重性的药物中的用途,所述的病况疾病选自增殖性障碍、心脏病、神经变性障碍、自身免疫性障碍、与器官移植相关的病况、炎症障碍、骨髓增生或免疫介导的障碍。

20. 权利要求 19 所述的用途,其中所述药物与额外治疗剂联合使用,所述的额外治疗剂选自化疗或抗增殖剂、抗炎剂、免疫调节或免疫抑制剂、神经营养因子、用于治疗心血管疾病的药剂、用于治疗糖尿病的药剂或用于治疗免疫缺陷性障碍的药剂,其中,

所述的额外治疗剂适合于所治疗的疾病。

21. 权利要求 19 或 20 所述的用途,其中所述的疾病或障碍为过敏性或 I 型超敏反应、哮喘、糖尿病、阿尔茨海默氏病、亨廷顿舞蹈病、帕金森氏病、获得型免疫缺陷综合征相关痴呆、肌萎缩性侧索硬化、多发性硬化、精神分裂症、心肌细胞肥大、再灌注 / 局部缺血、中风、脱发、移植排斥、移植物抗宿主病、类风湿性关节炎、肌萎缩性侧索硬化、多发性硬化、实体和血液恶性肿瘤、白血病或淋巴瘤。

22. 权利要求 19 或 20 所述的用途,其中所述的疾病或障碍为选自真性红细胞增多、特发性血小板增多症、慢性自发性骨髓纤维变性、具有骨髓纤维变性的骨髓外化生、慢性髓细胞白血病、慢性粒单核细胞性白血病、慢性嗜酸细胞性白血病、嗜酸细胞过多综合征和系统性肥大细胞病的骨髓增生障碍。

23. 权利要求 21 所述的用途,其中所述的疾病或障碍为哮喘或移植排斥。

适用作蛋白激酶抑制剂的吡咯并吡啶类

技术领域

[0001] 本发明涉及适用作 Janus 激酶 (JAK) 和 Rho- 相关卷曲螺旋形成蛋白丝氨酸 / 苏氨酸激酶 (ROCK) 的抑制剂的化合物。本发明还提供了包含本发明的化合物的药学上可接受的组合物和使用这些组合物治疗不同障碍的方法。

背景技术

[0002] Janus 激酶 (JAK) 为由 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 组成的酪氨酸激酶家族。JAKs 在细胞因子信号传递中起关键作用。JAK 家族激酶的下流底物包括转录 (STAT) 蛋白的信号转导物和激活物。JAK3 涉及介导许多异常免疫应答, 诸如变态反应; 哮喘; 自身免疫性疾病, 诸如移植物排斥、类风湿性关节炎、肌萎缩性侧索硬化和多发性硬化; 以及实体和血液恶性肿瘤, 诸如白血病和淋巴瘤。JAK2 涉及骨髓增生障碍, 其包括真性红细胞增多、特发性血小板增多症、慢性自发性骨髓纤维变性、具有骨髓纤维变性的骨髓外化生、慢性髓细胞白血病、慢性粒单核细胞性白血病、慢性嗜酸细胞性白血病、嗜酸细胞过多综合征和系统性肥大细胞病。

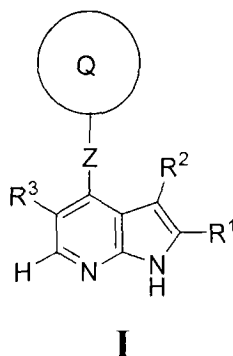
[0003] Rho- 相关卷曲螺旋形成蛋白丝氨酸 / 苏氨酸激酶 (ROCK) 家族为 Ras- 相关小 GTP 酶 Rho 的效应物。ROCK 家族包括 p160ROCK (ROCK-1)、ROK α / Rho- 激酶 / ROCK-II、蛋白激酶 PKN 和 citron 和 citron 激酶。ROCK 涉及各种疾病和障碍, 包括高血压、脑血管痉挛、冠状动脉痉挛、支气管哮喘、勃起功能障碍、青光眼、血管平滑肌细胞增殖、心肌肥厚、恶性肿瘤 (malignoma)、局部缺血 / 再灌注诱发的损伤、内皮功能障碍、克罗恩氏病和结肠炎、轴突向外生长、雷诺氏病、心绞痛、阿尔茨海默氏病、动脉粥样硬化和心脏肥大和血管周围纤维化。

[0004] 因此, 对研发适用作蛋白激酶抑制剂的化合物存在巨大需求。特别地, 需要研发适用作 JAK 家族激酶和 ROCK 家族激酶抑制剂的化合物。

发明内容

[0005] 目前已经发现本发明的化合物及其药学上可接受的组合物作为蛋白激酶, 特别是 JAK 家族激酶和 ROCK 家族激酶的抑制剂是有效的。这些化合物具有通式 I:

[0006]



[0007] 或其药学上可接受的盐, 其中 R¹、R²、R³、Z 和 Q 如下文所定义。

[0008] 这些化合物及其药学上可接受的组合物可用于治疗或减轻多种障碍的严重性, 包

括变态反应;哮喘;自身免疫性疾病,诸如移植物排斥、类风湿性关节炎、肌萎缩性侧索硬化、多发性硬化;实体和血液恶性肿瘤,诸如白血病和淋巴瘤;骨髓增生障碍;高血压;脑血管痉挛;冠状动脉痉挛;支气管哮喘;勃起功能障碍;青光眼;血管平滑肌细胞增殖;心肌肥厚;恶性肿瘤;局部缺血/再灌注诱发的损伤;内皮功能障碍;克罗恩氏病和结肠炎;轴突向外生长;雷诺氏病;心绞痛;阿尔茨海默氏病;动脉粥样硬化;和心脏肥大和血管周围纤维化。

[0009] 本发明提供的化合物还可用于生物学和病理学现象中的激酶的研究;这类激酶介导的胞内信号转导途径的研究;和新的激酶抑制剂的比较评价。

[0010] 定义和一般术语

[0011] 除非另有指示,否则应适用于如本文中使用的以下定义。出于本发明的目的,将化学元素根据元素周期表 CAS 版和 Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. 1994 进行鉴别。另外,有机化学的一般原理描述在“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito; 1999 和“March's Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Smith, M. B. 和 March, J., eds. John Wiley & Sons, New York; 2001 中,其完整内容引用在此作为参考。

[0012] 正如本文所述,本发明化合物可以可选地被一个或多个取代基取代,例如上面所一般性阐述的,或者如本发明的特定类、小类和种所例证的。应当理解,短语“可选被取代的”与短语“取代或未取代的”是可互换使用的。一般而言,术语“取代”无论前面有无术语“可选”,都表示给定结构中的一个或多个氢原子团被指定取代基的原子团所代替。除非另有指示,否则可选被取代的基团可以在该基团每一可取代的位置上具有取代基。当在给定结构中多于一个位置可以被多于一个选自指定组的取代基所取代时,则在每一位置上取代基可以是相同或不同的。

[0013] 正如本文所述,当术语“可选取代的”位于一清单前时,该术语是指该清单中所有随后可取代的基团。如果取代基或结构未被确定或定义为“可选取代的”,那么该取代基或结构未被取代。例如,如果 X 为卤素;可选取代的 C₁₋₃ 烷基或苯基;那么 X 可以为可选取代的烷基或可选取代的苯基。同样,如果术语“可选取代的”后面跟一清单,那么除非另有指示,否则该术语还是指在先清单中所有可取代的基团。例如,如果 X 为卤素、C₁₋₃ 烷基或苯基,其中 X 可选地被 J^x 取代,那么 C₁₋₃ 烷基和苯基均可选地被 J^x 取代。正如本领域技术人员显而易见的,不可以包括诸如 H、卤素、NO₂、CN、NH₂、OH 或 OCF₃ 这类基团,因为它们不属于可取代的基团。

[0014] 本发明所关注的取代基组合优选地是能形成稳定的或化学上可行的化合物的那些。本文所用的术语“稳定的”是指在受到允许它们的生产、检测,并优选它们的回收、纯化的条件和用于一种或多种本文所公开的目的时基本上不变的化合物。在某些实施方案中,稳定的化合物或化学上可行的化合物是在没有水分或其他化学反应性条件的存在下、在 40°C 或更低的温度下保持至少一周而基本上不发生变化的化合物。

[0015] 本文所用的术语“脂族”或“脂族基团”意指直链(即未分支)或支链的取代或未取代的烃链,它是完全饱和的或者包含一个或多个不饱和单元。除非另有说明,否则脂族基团包含 1-20 个脂族碳原子。在某些实施方案中,脂族基团包含 1-10 个脂族碳原子。在其它实施方案中,脂族基团包含 1-8 个脂族碳原子。在其它实施方案中,脂族基团包含 1-6 个

脂族碳原子,并且在其它实施方案中,脂族基团包含 1-4 个脂族碳原子。合适的脂族基团包括,但不限于直链或支链取代或未取代的烷基、链烯基或炔基。脂族基团的其它实例包括甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基、乙烯基和仲-丁基。

[0016] 术语“环脂族基团”(或“碳环”或“环烷基”)是指单环 C_3-C_8 烃或双环 C_8-C_{12} 烃,它是完全饱和的或者包含一个或多个不饱和单元,但不是芳族的,它具有单个与分子其余部分连接的点,并且其中所述双环环系中任意单个环具有 3-7 个成员。适合的环脂族基团包括,但不限于环烷基、环烯基和环炔基。脂族基团的其它实例包括环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基和环庚烯基。

[0017] 本文所用的术语“杂环”、“杂环基”、“杂环脂族”或“杂环的”是指单环、双环或三环环系,其中一个或多个环成员是独立选择的杂原子,并且是完全饱和的或包含一个或多个不饱和单元,但不是芳族的,它具有单个与分子其余部分连接的点。在某些实施方案中,“杂环”、“杂环基”、“杂环脂族”或“杂环的”基团具有 3-14 个环成员,其中一个或多个环成员为独立地选自氧、硫、氮或磷的杂原子,并且该系统中每一环包含 3-7 个环成员。

[0018] 杂环的实例包括,但不限于下列单环:2-四氢呋喃基、3-四氢呋喃基、2-四氢噻吩基、3-四氢噻吩基、2-吗啉代、3-吗啉代、4-吗啉代、2-硫吗啉代、3-硫吗啉代、4-硫吗啉代、1-吡咯烷基、2-吡咯烷基、3-吡咯烷基、1-四氢哌嗪基、2-四氢哌嗪基、3-四氢哌嗪基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、1-吡唑啉基、3-吡唑啉基、4-吡唑啉基、5-吡唑啉基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、2-噻唑烷基、3-噻唑烷基、4-噻唑烷基、1-咪唑烷基、2-咪唑烷基、4-咪唑烷基、5-咪唑烷基;和下列双环:3-1H-苯并咪唑-2-酮、3-(1-烷基)-苯并咪唑-2-酮、吲哚啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并硫杂环戊烷、苯并二噻烷和 1,3-二氢-咪唑-2-酮。

[0019] 术语“杂原子”意指一个或多个氧、硫、氮、磷或硅(包括氮、硫、磷或硅的任意氧化形式;任意碱性氮或杂环可取代氮的季铵化形式,例如 N(如在 3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或 NR^+ (如在 N-取代的吡咯烷基中))。

[0020] 本文所用的术语“不饱和的”意指某部分具有一个或多个不饱和单元。

[0021] 本文所用的术语“烷氧基”或“硫代烷基”表示通过氧(“烷氧基”)或硫(“硫代烷基”)原子与主体碳链连接如前文所定义的烷基。

[0022] 术语“卤代烷基”、“卤代链烯基”和“卤代烷氧基”意指被一个或多个卤原子取代的烷基、链烯基或烷氧基,视情况而定。术语“卤素”意指 F、Cl、Br 或 I。

[0023] 单独或者作为更大部分“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”的一部分使用的术语“芳基”是指具有总计 6-14 个环成员的单环、双环和三环碳环环系,其中该系统中至少一个环是芳族的,其中该系统中每一环含有 3-7 个环成员并且具有单个与分子其余部分连接的点。术语“芳基”可以与术语“芳基环”互换使用。芳基环的实例可以包括苯基、萘基和蒽。

[0024] 单独或者作为更大部分如“杂芳烷基”或“杂芳基烷氧基”的一部分使用的术语“杂芳基”是指具有总计 5-14 个环成员的单环、双环和三环环系,其中该系统中至少一个环是芳族的,该系统中至少一个环包含一个或多个杂原子,其中该系统中每一环含有 3-7 个环成员并且具有单个与分子其余部分连接的点。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳基环”或术语“杂芳族化合物”互换使用。

[0025] 杂芳基环的其它实例包括下列单环:2-呋喃基、3-呋喃基、N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、N-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、哒嗪基(例如3-哒嗪基)、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、四唑基(例如5-四唑基)、三唑基(例如2-三唑基和5-三唑基)、2-噻吩基、3-噻吩基、吡唑基(例如2-吡唑基)、异噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基;和下列双环:苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基(例如2-吲哚基)、嘌呤基、喹啉基(例如2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基)和异喹啉基(例如1-异喹啉基、3-异喹啉基或4-异喹啉基)。

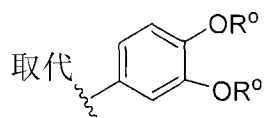
[0026] 在某些实施方案中,芳基(包括芳烷基、芳烷氧基、芳氧基烷基等)或杂芳基(包括杂芳烷基和杂芳烷氧基等)可以包含一个或多个取代基。芳基或杂芳基的不饱和碳原子上适合的取代基选自如下 J^Q 、 J^R 、 J^V 、 J^U 和 J^X 的定义中所列的那些。其它合适的取代基包括:卤素; $-R^o$; $-OR^o$; $-SR^o$; 1,2-亚甲二氧基; 1,2-亚乙二氧基; 可选被 R^o 取代的苯基(Ph); 可选被 R^o 取代的 $-O(Ph)$; 可选被 R^o 取代的 $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$; 可选被 R^o 取代的 $-CH=CH(Ph)$; $-NO_2$; $-CN$; $-N(R^o)_2$; $-NR^oC(O)R^o$; $-NR^oC(S)R^o$; $-NR^oC(O)N(R^o)_2$; $-NR^oC(S)N(R^o)_2$; $-NR^oCO_2R^o$; $-NR^oNR^oC(O)R^o$; $-NR^oNR^oC(O)N(R^o)_2$; $-NR^oNR^oCO_2R^o$; $-C(O)C(O)R^o$; $-C(O)CH_2C(O)R^o$; $-CO_2R^o$; $-C(O)R^o$; $-C(S)R^o$; $-C(O)N(R^o)_2$; $-C(S)N(R^o)_2$; $-OC(O)N(R^o)_2$; $-OC(O)R^o$; $-C(O)N(OR^o)R^o$; $-C(NOR^o)R^o$; $-S(O)_2R^o$; $-S(O)_3R^o$; $-SO_2N(R^o)_2$; $-S(O)R^o$; $-NR^oSO_2N(R^o)_2$; $-NR^oSO_2R^o$; $-N(OR^o)R^o$; $-C(=NH)-N(R^o)_2$; 或 $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^o$; 其中每次独立出现的 R^o 选自氢、可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团、未取代的 5-6 元杂芳基或杂环、苯基、 $-O(Ph)$ 或 $-CH_2(Ph)$, 或者在相同取代基或不同取代基上两次独立出现的 R^o 与每一 R^o 基团所键合的原子一起构成 5-8 元杂环基、芳基或杂芳基环, 或者 3-8 元环烷基环, 其中所述的杂芳基或杂环基环具有 1-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子。 R^o 的脂族基团上可选的取代基选自 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 脂族基团)、 $N(C_{1-4}$ 脂族基团) $_2$ 、卤素、 C_{1-4} 脂族基团、 OH 、 $O(C_{1-4}$ 脂族基团)、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 脂族基团)、 O (卤代 C_{1-4} 脂族基团)或卤代 C_{1-4} 脂族基团, 其中 R^o 的每一上述 C_{1-4} 脂族基团是未取代的。

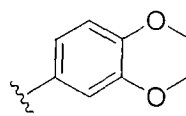
[0027] 在某些实施方案中,脂族或杂脂族基团或者非芳族杂环可以包含一个或多个取代基。脂族或杂脂族基团或者非芳族杂环的饱和碳原子上适合的取代基选自上面关于芳基或杂芳基不饱和碳所列举的那些, 并且另外包括下列基团: $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR^*$ 、 $=NN(R^*)_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHCO_2$ (烷基)、 $=NNHSO_2$ (烷基)或 $=NR^*$, 其中每一 R^* 独立地选自氢或可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团。 R^* 的脂族基团上可选的取代基选自 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 脂族基团)、 $N(C_{1-4}$ 脂族基团) $_2$ 、卤素、 C_{1-4} 脂族基团、 OH 、 $O(C_{1-4}$ 脂族基团)、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 脂族基团)、 O (卤代 C_{1-4} 脂族基团)或卤代 $(C_{1-4}$ 脂族基团), 其中 R^* 的每一上述 C_{1-4} 脂族基团是未取代的。

[0028] 在某些实施方案中,非芳族杂环氮上可选的取代基包括 $-R^+$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-SO_2R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-C(=S)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 或 $-NR^+SO_2R^+$; 其中 R^+ 为氢、可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团、可选被取代的苯基、可选

被取代的 $-O(Ph)$ 、可选被取代的 $-CH_2(Ph)$ 、可选被取代的 $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ 、可选被取代的 $-CH=CH(Ph)$ 或者未取代的具有 1-4 个独立选自氧、氮或硫的杂原子的 5-6 元杂芳基或杂环，或者在相同取代基或不同取代基上两次独立出现的 R^+ 与每一 R^+ 基团所键合的原子一起构成 5-8 元杂环基、芳基或杂芳基环，或者 3-8 元环烷基环，其中所述的杂芳基或杂环基环具有 1-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子。 R^+ 的脂族基团或苯基环上可选的取代基选自 NH_2 、 $NH(C_{1-4} \text{ 脂族基团})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ 脂族基团})_2$ 、卤素、 C_{1-4} 脂族基团、 OH 、 $O(C_{1-4} \text{ 脂族基团})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4} \text{ 脂族基团})$ 、 $O(\text{ 卤代 } C_{1-4} \text{ 脂族基团})$ 或卤代 $(C_{1-4} \text{ 脂族基团})$ ，其中 R^+ 的每一上述 C_{1-4} 脂族基团是未取代的。

[0029] 如上所述，在某些实施方案中，两次独立出现的 R^0 （或者 R^+ 或任何其它在本文中有类似定义的变量）可与每一变量所键合的原子一起构成 5-8- 元杂环基、芳基或杂芳基环或者 3-8- 元环烷基环。两次独立出现的 R^0 （或者 R^+ 或任何其它在本文中有类似定义的变量）与每一变量所键合的原子一起所构成的示范性环包括，但不限于下列：a) 两次独立出现的 R^0 （或者 R^+ 或任何其它在本文中有类似定义的变量），其键合于同一原子，并且与该原子一起构成环，例如 $N(R^0)_2$ ，其中两次出现的 R^0 与氮原子一起构成吡啶-1-基、哌嗪-1-基或吗啉-4-基；和 b) 两次独立出现的 R^0 （或者 R^+ 或任何其它在本文中有类似定义的变量），其键合于不同原子，并且与这些原子一起构成环，例如其中苯基被两次出现的 OR^0

取代  这两次出现的 R^0 与它们所键合的氧原子一起构成稠合的 6- 元含氧环：

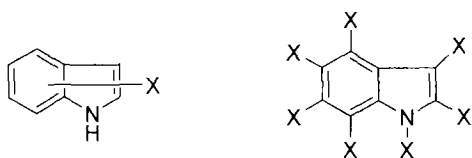
 将被领会的是，当两次独立出现的 R^0 （或者 R^+ 或任何其它在本文中有类似定

义的变量）与每一变量所键合的原子在一起时，可以构成多种其它环，并且上述详细实例不打算限制性的。

[0030] 在某些实施方案中，烷基或脂族基团链可以可选地被另一个原子或基团中断。这意味着烷基或脂族基团链的亚甲基单元可选地被所述的其它原子或基团替代。这类原子或基团的实例可以包括，但不限于 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NRC(O)O-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-NRSO_2NR-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ ，其中 R 如本文所定义。除非另有指示，否则可选的取代构成化学上稳定的化合物。可选的中断可以出现在所述链内和所述链的任一末端上；即连接点上和 / 或还可以在末端上。两个可选的取代还可以在链内彼此相邻，只要其产生化学上稳定的化合物。除非另有指示，否则，如果取代或中断出现在末端上，那么取代原子与末端上的 H 键合。例如，如果 $-CH_2CH_2CH_3$ 可选地被 $-O-$ 中断，那么所得化合物可以为 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2CH_2OH$ 。

[0031] 正如本文所述，从取代基上画至多 - 环系（如下所示）内的一个环的中心的键表示在该多环系内的任意环中的任意可取代位置上的取代基取代。例如，附图 a 表示在附图 b 中所示任意位置上的可能取代。

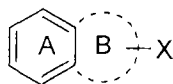
[0032]



[0033] 附图 a 附图 b

[0034] 这还适用于与可选的环系（可以由虚线表示）耦合的多环系。例如，在附图 c 中，X 为环 A 和环 B 的可选的取代基。

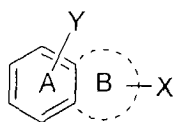
[0035]



[0036] 附图 c

[0037] 然而，如果多环系中的两个环各自具有从每个环中心画出的取代基，那么除非另有指示，否则每个取代基仅表示在它与之连接的环上的取代。例如，在附图 d 中，Y 仅为环 A 的可选的取代基，而 X 仅为环 B 的可选的取代基。

[0038]



[0039] 附图 d

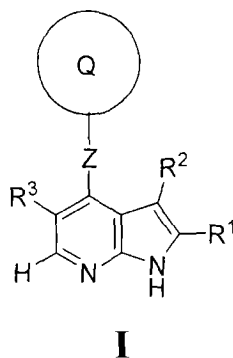
[0040] 除非另有规定，否则，本文所描绘的结构也意味着包括该结构的所有异构（例如对映异构、非对映异构和几何异构（或构象异构））形式；例如每一不对称中心的 R 与 S 构型，(Z) 与 (E) 双键异构体，和 (Z) 与 (E) 构象异构体。因此，本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构、非对映异构和几何异构（或构象异构）混合物都属于本发明的范围。

[0041] 除非另有规定，否则，本发明化合物的所有互变异构形式都属于本发明的范围。另外，除非另有规定，否则，本文所描绘的结构也意味着包括仅在一个或多个同位素富集的原子存在上有所不同的化合物。例如，除了氢被氘或氚代替或者碳被 ^{13}C - 或 ^{14}C - 富集的碳代替以外，具有本发明结构的化合物都属于本发明的范围。这类化合物例如可用作生物学测定法中的分析工具或探针。

[0042] 本发明化合物的描述

[0043] 本发明涉及式 I 的化合物：

[0044]



[0045] 或其药学上可接受的盐；

[0046] 其中

[0047] Q 为具有 0-3 个选自氮、氧或硫的杂原子的 3-8 元饱和、部分饱和或不饱和单环；或具有 0-6 个选自氮、氧或硫的杂原子的 8-12 元双环；其中 Q 可选地被 1-10 次出现的 J^Q 取代；

[0048] Z 为键、NH、N(C₁₋₃ 脂族基团) 或 C = CH₂；

[0049] R¹ 为 -(C₁₋₂ 脂族基团)_p-R⁴，其中 R¹ 各自可选地被 1-3 次出现的 J 取代；

[0050] R² 为 -(C₁₋₂ 脂族基团)_d-R⁵，其中 R¹ 各自可选地被 1-3 次出现的 J 取代；

[0051] R³ 为卤素、-CN、-NO₂ 或 -(U)_m-X，其中

[0052] U 为 C₁₋₆ 脂族基团，其中至多两个亚甲基单元可选地和独立地被 G^U 替代，并且其中 U 可选地被 1-4 个 J^U 取代；

[0053] X 为 H、卤素、CN、NO₂、S(O)R、SO₂R、C₁₋₄ 卤代脂族基团或选自 C₁₋₆ 脂族基团、C₃₋₁₀ 环脂族基团、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂环基的基团；其中所述的基团可选地被 1-4 个 J^X 取代；

[0054] G^U 为 -NH-、-NR-、-O-、-S-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(O)NH-、-C(O)NR-、-C(=N-CN)-、-NHCO-、-NRCO-、-NHC(O)O-、-NRC(O)O-、-SO₂NH-、-SO₂NR-、-NHSO₂-、-NRSO₂-、-NHC(O)NH-、-NRC(O)NH-、-NHC(O)NR-、-NRC(O)NR、-OC(O)NH-、-OC(O)NR-、-NHSO₂NH-、-NRSO₂NH-、-NHSO₂NR-、-NRSO₂NR-、-SO- 或 -SO₂-；

[0055] R⁴ 为 H、卤素、CN、NH₂、NO₂、CF₃、C₁₋₃ 脂族基团、环丙基、NCH₃、OCH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)CH₃、-NC(=O)CH₃ 或 OH；

[0056] R⁵ 为 H、卤素、CN、NH₂、NO₂、CF₃、C₁₋₃ 脂族基团、环丙基、NCH₃、OCH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)CH₃、-NC(=O)CH₃ 或 OH；

[0057] J^Q 为卤素、OCF₃、-(V_n)-R''、-(V_n)-CN、-(V_n)-NO₂ 或 -(V_n)-(C₁₋₄ 卤代脂族基团)，其中 J^Q 不为 H；

[0058] V 为 C₁₋₁₀ 脂族基团，其中至多三个亚甲基单元被 G^V 替代，其中 G^V 选自 -NH-、-NR-、-O-、-S-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(O)NH-、-C(O)NR-、-C(=N-CN)-、-NHCO-、-NRCO-、-NHC(O)O-、-NRC(O)O-、-SO₂NH-、-SO₂NR-、-NHSO₂-、-NRSO₂-、-NHC(O)NH-、-NRC(O)NH-、-NHC(O)NR-、-NRC(O)NR、-OC(O)NH-、-OC(O)NR-、-NHSO₂NH-、-NRSO₂NH-、-NHSO₂NR-、-NRSO₂NR-、-SO- 或 -SO₂-；并且其中 V 可选地被 1-6 次出现的 J^V 取代；

[0059] R'' 为 H 或选自 C₁₋₆ 脂族基团、C₃₋₁₀ 环脂族基团、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基或 5-10 元杂环基的可选取代的基团；或在相同取代基或不同取代基上的两个 R'' 基团与每一 R'' 基团所键合的原子一起构成可选取代的 3-8 元杂环基；其中每一可选取代的 R'' 基团独立地和可选地被 1-6 次出现的 J^R 取代；

[0060] R 为选自 C₁₋₆ 脂族基团、C₃₋₁₀ 环脂族基团、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基或 5-10 元杂环基的可选取代的基团；或在相同取代基或不同取代基上的两个 R 基团与每一 R 基团所键合的原子一起构成可选取代的 3-8 元杂环基；其中每一 R 基团独立地和可选地被 1-4 次出现的 J^R 取代；

[0061] J^V、J^U、J^X 和 J^R 各自独立地选自卤素、L、-(L_n)-R'、-(L_n)-N(R')₂、-(L_n)-SR'、-(L_n)-OR'、-(L_n)-(C₃₋₁₀ 环脂族基团)、-(L_n)-(C₆₋₁₀ 芳基)、-(L_n)-(5-10 元杂芳基)、-(L_n)-(5-10 元杂环基)、氧代、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、-(L_n)-NO₂、-(L_n)-CN、-(L_n)-OH、-(L_n)-CF₃、

$-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{COR}'$ 、 $-\text{COH}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 或 $-\text{NC}(\text{O})\text{R}'$;或在相同取代基或不同取代基上的两个 J^{v} 、 J^{u} 、 J^{x} 或 J^{r} 基团与每一 J^{v} 、 J^{u} 、 J^{x} 和 J^{r} 基团所键合的原子一起构成 5-7 元饱和、不饱和或部分饱和和环 ;

[0062] R' 为 H 或 C_{1-6} 脂族基团 ;或两个 R' 基团与它们所连接的原子一起可选地构成 3-6 元环脂族基团或杂环基,其中所述的脂族基团、环脂族基团或杂环基可选地被 R^* 、 $-\text{OR}^*$ 、 $-\text{SR}^*$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^*$ 、 $-\text{COR}^*$ 、 OCOR^* 、 NHCOR^* 取代,其中 R^* 为 H 或 C_{1-6} 脂族基团 ;

[0063] L 为 C_{1-6} 脂族基团,其中至多三个亚甲基单元被 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^6-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NR}^6\text{CO}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^6-$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^6-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6-$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NR}^6-$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{NR}^6-$ 、 $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 替代 ;

[0064] R^6 选自 C_{1-6} 脂族基团、 C_{3-10} 环脂族基团、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基或 5-10 元杂环基 ;或在相同取代基或不同取代基上的两个 R^6 基团与每一 R^6 基团所键合的原子一起构成 3-8 元杂环基 ;

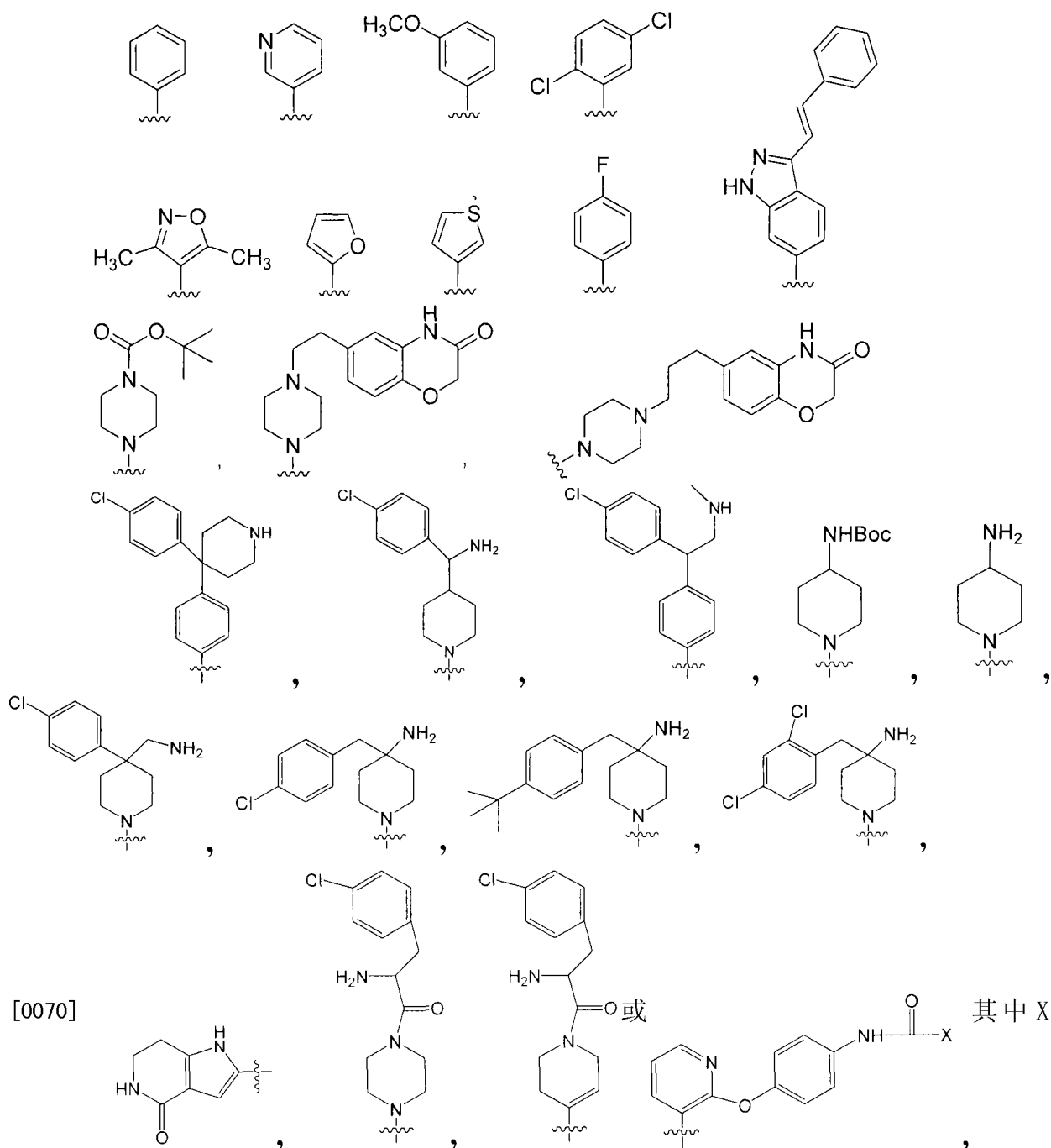
[0065] J 为卤素、 OCH_3 、 OH 、 NO_2 、 NH_2 、 SCH_3 、 NCH_3 、 CN 、未取代的 C_{1-2} 脂族基团 ;两个 J' s 与它们所连接的碳一起构成环丙基环或 $\text{C}=\text{O}$;

[0066] m , n , d 和 p 各自独立为 0 或 1 ;

[0067] 条件是 :

[0068] 当 R^1 , R^2 和 R^3 为 H 且 Z 为键时, Q 不为 :

[0069]

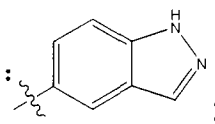


为 -NH-tBu、-NH- 苯基或苯基；

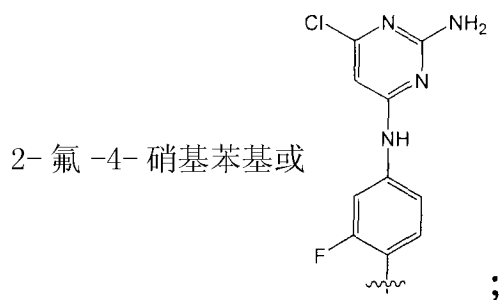
[0071] 当 R^1 和 R^2 为 H, R^3 为 H、COOEt 或 COOH, 且 Z 为键时, Q 不为：

[0072]

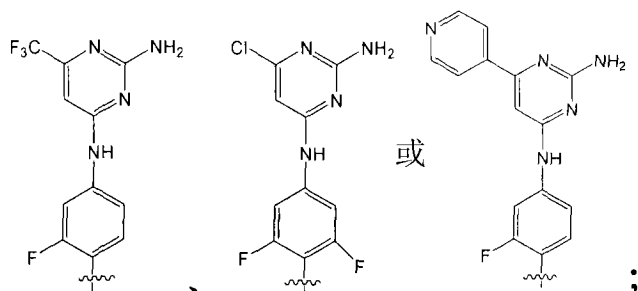
[0073] 当 R^1 为 I, R^2 为 H, R^3 为 Br 且 Z 为 NH 时, Q 不为：



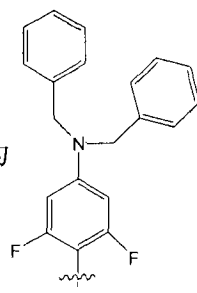
[0074] 当 R^1 和 R^3 为 H, R^2 为 H、Cl、F、Me 或 CF_3 , 且 Z 为 NH 时; Q 不为 2- 氟 -4- 氨基苯基、



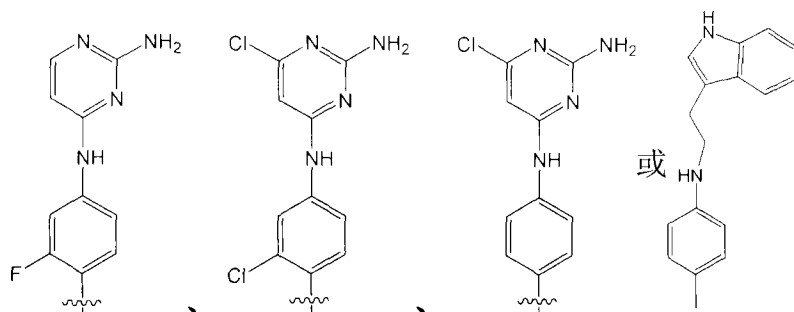
[0075] 当 R^1 和 R^3 为 H, R^2 为 H 或 Me, 且 Z 为 NH 时, Q 不为 2,6- 氟 -4- 氨基苯基、



[0076] 当 R^1 和 R^3 为 H, R^2 为 Me, 且 Z 为 NH 时, Q 不为

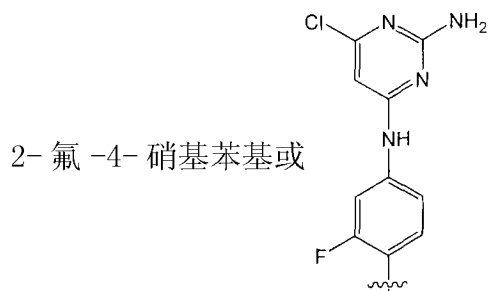


[0077] 当 R^1 , R^2 和 R^3 为 H 且 Z 为 NH 时; Q 不为 3,5- 二氟苯基、4- 氨基苯基、4- 硝基苯基、2- 氯 -4- 氨基苯基、2- 氯 -4- 硝基苯基、3,4- 甲氧基苯基



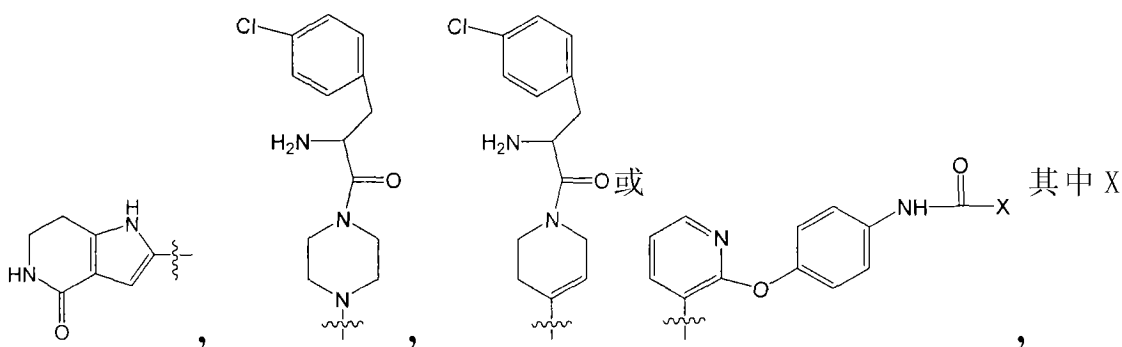
[0078] 当 R^1 和 R^2 为 H, R^3 为 $C(=O)NH_2$ 且 Z 为 NH 时, Q 不为 2- 乙基苯基; 并且

[0079] 当 R^1 , R^2 和 R^3 为 H 且 Z 为 NCH_3 时; Q 不为未取代的苯基、2- 氟 -4- 氨基苯基、



[0080] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式 I-a 的化合物:

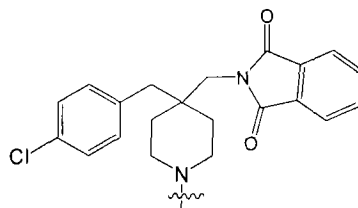
[0088]



为 -NH-tBu、-NH- 苯基或苯基；

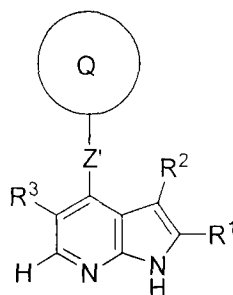
[0089] 当 R¹ 和 R² 为 H 且 R³ 为 H、COOEt 或 COOH 时，Q 不为：

[0090]



[0091] 在另一个实施方案中，本发明提供了式 I-b 的化合物：

[0092]



I-b

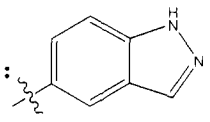
[0093] 或其药学上可接受的盐；

[0094] 其中 Q, R¹, R² 和 R³ 如上述所定义，

[0095] 并且 Z' 为 NH、N(C₁₋₃ 脂族基团) 或 C = CH₂；

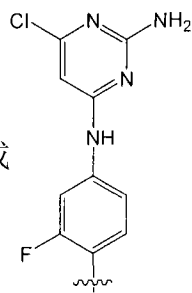
[0096] 条件时：

[0097] 当 R¹ 为 I, R² 为 H, R³ 为 Br 且 Z' 为 NH 时，Q 不为：

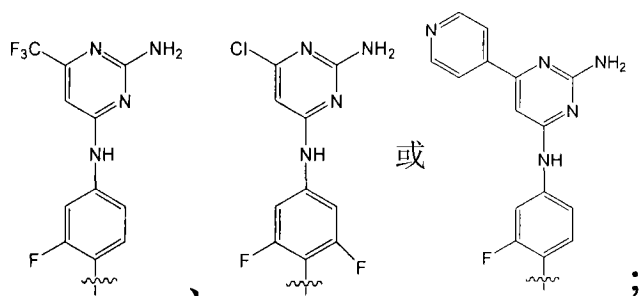


[0098] 当 R¹ 和 R³ 为 H, R² 为 H、Cl、F、Me 或 CF₃, 且 Z' 为 NH 时；Q 不为 2- 氟 -4- 氨基苯

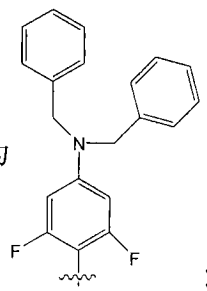
基、2- 氟 -4- 硝基苯基或



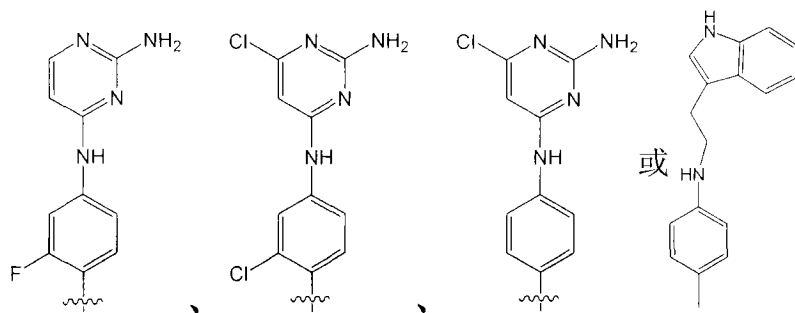
[0099] 当 R¹ 和 R³ 为 H, R² 为 H 或 Me, 且 Z' 为 NH 时，Q 不为 2,6- 氟 -4- 氨基苯基、



[0100] 当 R^1 和 R^3 为 H, R^2 为 Me, 且 Z' 为 NH 时, Q 不为



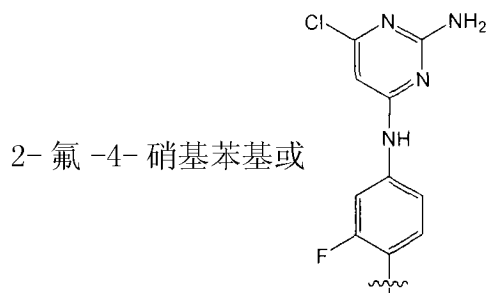
[0101] 当 R^1 , R^2 和 R^3 为 H 且 Z' 为 NH 时; Q 不为 3,5-二氟苯基、4-氨基苯基、4-硝基苯基、2-氯-4-氨基苯基、2-氯-4-硝基苯基、3,4-甲氧基苯基



[0102] 当 R^1 和 R^2 为 H, R^3 为 $C(=O)NH_2$ 且 Z' 为 NH 时, Q 不为 2-乙基苯基;

[0103] 并且

[0104] 当 R^1 , R^2 和 R^3 为 H 且 Z' 为 NCH_3 时, Q 不为未取代的苯基、2-氟-4-氨基苯基、



[0105] 在本发明的一个实施方案中, p 为 0。在另一个实施方案中, R^1 为 H、卤素、CN、 NH_2 、 NO_2 、 CF_3 、 CH_3 、 NCH_3 、 OCH_3 或 OH。在另一个实施方案中, R^1 为 H、卤素或 CF_3 。在另一个实施方案中, R^1 为 H。

[0106] 在一个实施方案中, d 为 0。在另一个实施方案中, R^2 为 H、卤素、CN、 NH_2 、 NO_2 、 CF_3 、 CH_3 、 NCH_3 、 OCH_3 或 OH。在另一个实施方案中, R^2 为 H、卤素或 CF_3 。在另一个实施方案中, R^2 为 H。

[0107] 在另一个实施方案中, R^1 和 R^2 均为 H。

[0108] 在另一个实施方案中, m 为 0 和 R^3 为 H、卤素、-CN、 $-NO_2$ 或 X。在另一个实施方案中, R^3 为 H、卤素或 C_{1-3} 脂族基团。在另一个实施方案中, R^3 为 H 或 Cl。

[0109] 在不同的实施方案中, m 为 1 且 U 为可选取代的 C_{1-3} 脂族基团, 其中至多两个亚甲基单元可选地被 0-2 个 G^U 基团替代。在另一个实施方案中, G^U 选自 $-NH-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)-$ 。在另一个实施方案中, X 选自 H 、 C_{1-6} 脂族基团、卤素、 CN 、 NO_2 、 $S(O)_{0-2}R$ 或 C_{1-4} 卤代烷基。在另一个实施方案中, X 为 H 、 C_{1-6} 烷基或卤素。在另一个实施方案中, X 为 H 或 Cl 。在另一个实施方案中, R^1 和 R^2 为 H 且 R^3 为 H 或 Cl 。

[0110] 在一个实施方案中, Z 为键且 R^3 选自 H 、 Cl 、 Br 、 F 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-COOR'$ 、 $-OH$ 、 $-SR'$ 、 $-C(R')_2OR'$ 、 $-N(R')COR'$ 、 $-N(R')C(O)OR'$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 或选自 C_1-C_4 脂族基团、 C_1-C_4 烷氧基或 $-C \equiv C-C_1-C_4$ 脂族基团的可选取代的基团。在另一个实施方案中, R^3 选自 H 、 Cl 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-CONHR'$ 、 $-CON(Me)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 或可选取代的 C_1-C_4 脂族基团。在另一个实施方案中, R^3 选自 Cl 、 $-Br$ 、 $-CN$ 或可选取代的 C_1-C_4 脂族基团。另外, R^3 为 Cl 。

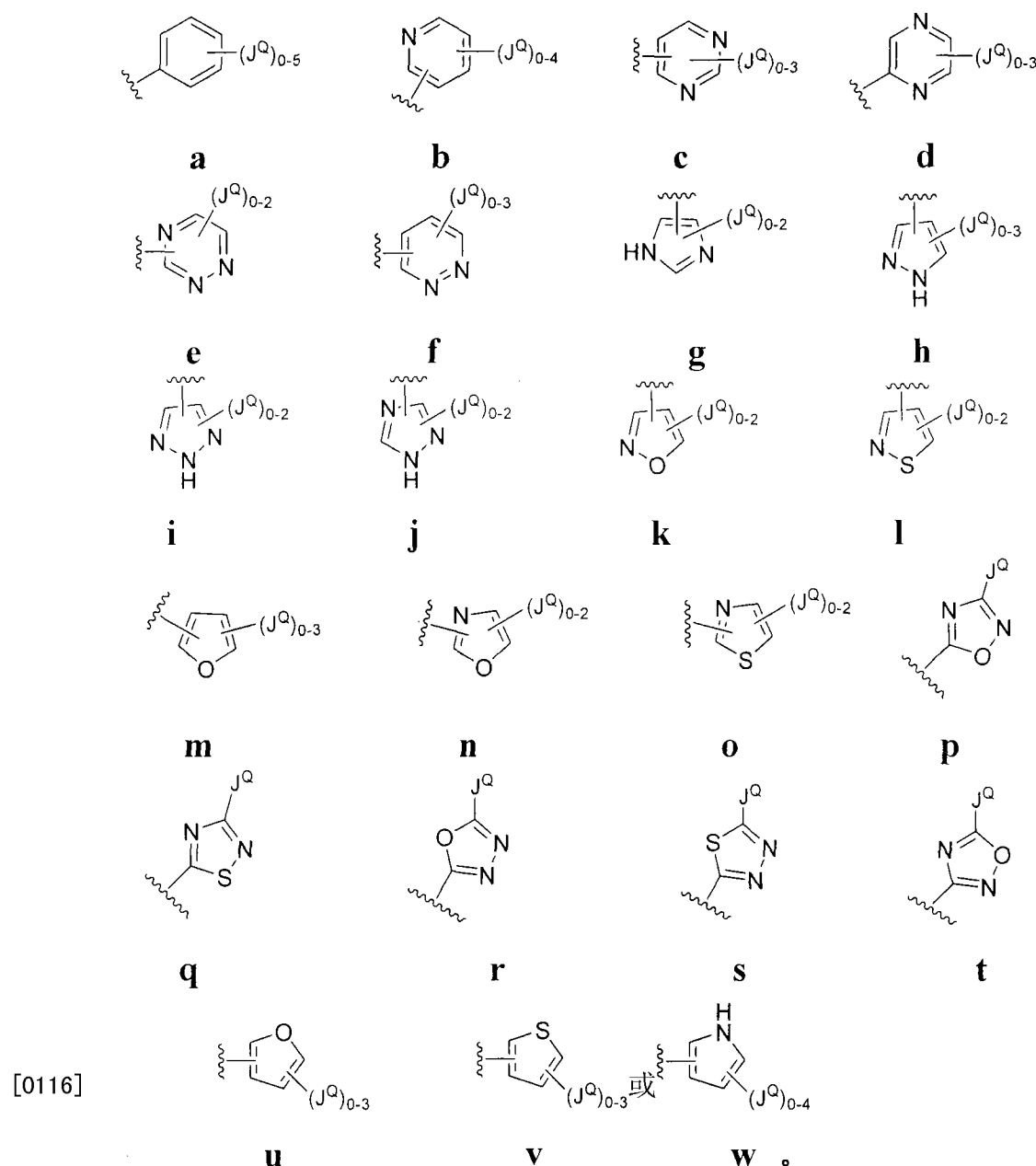
[0111] 在另一个实施方案中, J^U 选自卤素、 CN 、 NO_2 、 C_{1-2} 卤代烷基、 OH 、 C_{1-3} 烷基、 $-O-(C_{1-2}$ 烷基)、 NH_2 、 $-NH-(C_{1-2}$ 烷基)、 $-N(C_{1-2}$ 烷基) $_2$ 、 $-O-(C_{1-2}$ 卤代烷基) 或氧代。

[0112] 在另一个实施方案中, J^X 选自卤素、 CN 、 NO_2 、 C_{1-2} 卤代烷基、 OH 、 C_{1-3} 烷基、 $-O-(C_{1-2}$ 烷基)、 NH_2 、 $-NH-(C_{1-2}$ 烷基)、 $-N(C_{1-2}$ 烷基) $_2$ 、 $-O-(C_{1-2}$ 卤代烷基) 或氧代。

[0113] 在另一个实施方案中, Q 为可选地被 1-5 个 J^Q 基团取代的 5-10 元芳基或杂芳基环。在另一个实施方案中, Q 为可选地被 1-5 个 J^Q 基团取代的 5-6 元芳基或杂芳基环。

[0114] 在另一个实施方案中, Q 为选自如下的 5-6 元环:

[0115]



[0117] 在另一个实施方案中, Q为选自苯基 (a)、吡啶基 (b)、嘧啶基 (c)、吡嗪基 (d)、三嗪基 (e) 或哒嗪基 (f) 的 6- 元环。在另一个实施方案中, Q 为苯基 (a)、吡啶基 (b) 或嘧啶基 (c)。在另一个实施方案中, Q 为 2- 吡啶基、4- 吡啶基、2, 6- 嘧啶基或苯基。在另一个实施方案中, 当 Q 如本文所述时, R^1 和 R^2 为 H。在另一个实施方案中, 当 Q 如本文所述时, R^3 为 H、卤素或 C_{1-6} 脂族基团。在另一个实施方案中, R^3 为 H 或 Cl。在另一个实施方案中, 当 Q 如本文所述时, Z 为键。在不同的实施方案中, 当 Q 如本文所述时, Z 为 NH。

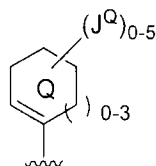
[0118] 在另一个实施方案中, Q 为选自吡唑基 (h)、噁吩基 (v)、呋喃基 (u) 或吡咯基 (w) 的 5- 元环。在另一个实施方案中, 吡唑基 (h) 或噁吩基 (v)。在另一个实施方案中, 当 Q 如本文所述时, R^1 和 R^2 为 H。在另一个实施方案中, 当 Q 如本文所述时, R^3 为 H、卤素或 C_{1-6} 脂族基团。在另一个实施方案中, R^3 为 H 或 Cl。在另一个实施方案中, 当 Q 如本文所述时, Z 为键。在不同的实施方案中, 当 Q 如本文所述时, Z 为 NH。

[0119] 在另一个实施方案中, Q 为可选地被 1-5 个 J^Q 基团取代的 5-12 元饱和或部分饱和单环或双环环系。在另一个实施方案中, Q 为 5-12 元完全饱和或部分饱和单环或双环环脂

族环系。

[0120] 在另一个实施方案中, Q 为如式 II 表示的单 - 不饱和环:

[0121]

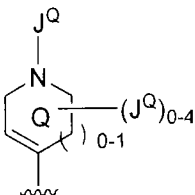


II.

[0122] 在另一个实施方案中, Q 为 5-6 元完全饱和或部分饱和单环环脂族环系。

[0123] 在另一个实施方案中, Q 为 5-8 元部分饱和的杂环基环。在另一个实施方案中, Q 为包含 1-2 个氮原子的 5-6 元杂环基。在另一个实施方案中, Q 包含 1 个氮原子。在另一个实施方案中, Q 为式 III 中表示的环:

[0124]



[0125] 式 III.

[0126] 在本发明的另一个实施方案中, Z 为键或 NH。在另一个实施方案中, R¹ 和 R² 为 H。在另一个实施方案中, R³ 为 H、卤素或 C₁₋₆ 脂族基团。在另一个实施方案中, R³ 为 H 或 Cl。在本发明的另一个实施方案中, 连接在环 Q 的氮原子上的 J^Q 取代基为 -(V_n)-R'', -(V_n)-CN, -(V_n)-NO₂ 或 -(V_n)-(C₁₋₄ 卤代脂族基团), 其中 V 为 C(=O) 或 C(=O)O 且 n 为 1。

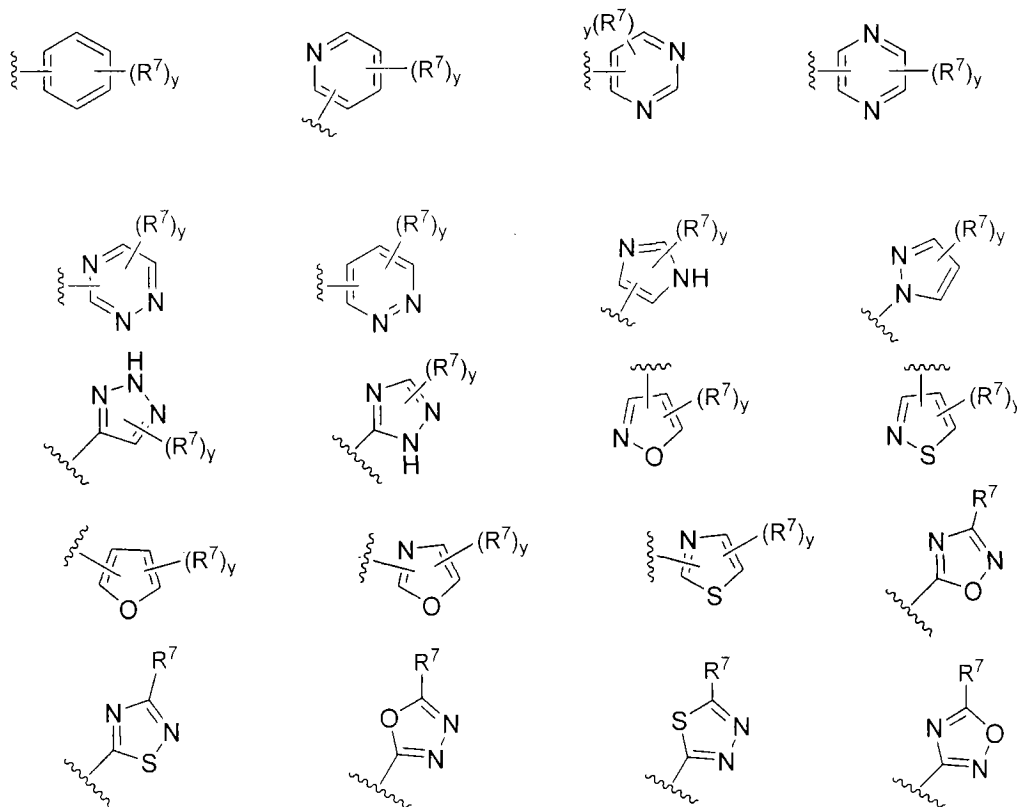
[0127] 在本发明的一个实施方案中, 每次出现的 J^Q 独立地选自 R'', -CH₂R'', 卤素、CN、NO₂、-COR'', -COR⁸R'', -N(R')R'', -CH₂N(R')R'', -OR'', -CH₂OR'', -SR'', -CH₂SR'', -C(O)OR'', -NR'COR'', -NR'COR⁸R'', -NR'COOR'', -NR'COOR⁸R'', -CON(R')R'', -CON(R')R⁸R'', -SO₂N(R')R'', -SO₂N(R')R⁸R'', -CON(R')R⁸N(R')R'', -OR⁸OR'', -OR⁸N(R')R'', -NR'CH(R⁸)R'', -NR'CH(R⁸)C(O)OR'', -N(R')R⁸R'', -N(R')R⁸R'', -N(R')R⁸N(R')R'', -N(R')R⁸OR'', -NR'CH(R⁸)R'', -NR'CH₂C(O)N(R')R'' 或 -NR'CH(R⁸)C(O)N(R')R'', 其中 R⁸ 为 H 或 C₁₋₆ 烷基可选地被 1-4 次出现的 J^V 取代。

[0128] 在另一个实施方案中, 每次出现的 J^Q 独立地选自 R'', -CH₂R'', 卤素、-CN、-NO₂、-N(R')R'', -CH₂N(R')R'', -OR'', -CH₂OR'', -SR'', -CH₂SR'', -COOR'', -NR'COR'', -NR'COCH₂R'', -NR'CO(CH₂)₂R'', -NR'COOR'', -CON(R')R'', -SO₂N(R')R'', -CONR'(CH₂)₂N(R')R'', -CONR'(CH₂)₃N(R')R'', -CONR'(CH₂)₄N(R')R'', -O(CH₂)₂OR'', O(CH₂)₃OR'', O(CH₂)₄OR'', -O(CH₂)₂N(R')R'', -O(CH₂)₃N(R')R'', -O(CH₂)₄N(R')R'', -NR'CH(CH₂OR⁸)R'', -NR'CH(CH₂CH₂OR⁸)R'', -NR'CH(CH₃)R'', -NR'CH(CF₃)R'', -NR'CH(CH₃)C(O)OR'', -NR'CH(CF₃)C(O)OR'', -NR'(CH₂)R'', -NR'(CH₂)₂R'', -NR'(CH₂)₃R'', -NR'(CH₂)₄R'', -NR'(CH₂)N(R')R'', -NR'(CH₂)₂N(R')R'', -NR'(CH₂)₃N(R')R'', -NR'(CH₂)₄N(R')R'', -NR'(CH₂)OR'', -NR'(CH₂)₂OR'', -NR'(CH₂)₃OR'', -NR'(CH₂)₄OR'', -NR'CH(CH₂CH₃)R'', -NR'CH₂C(O)N(R')R'', -NR'CH(CH₃)C(O)

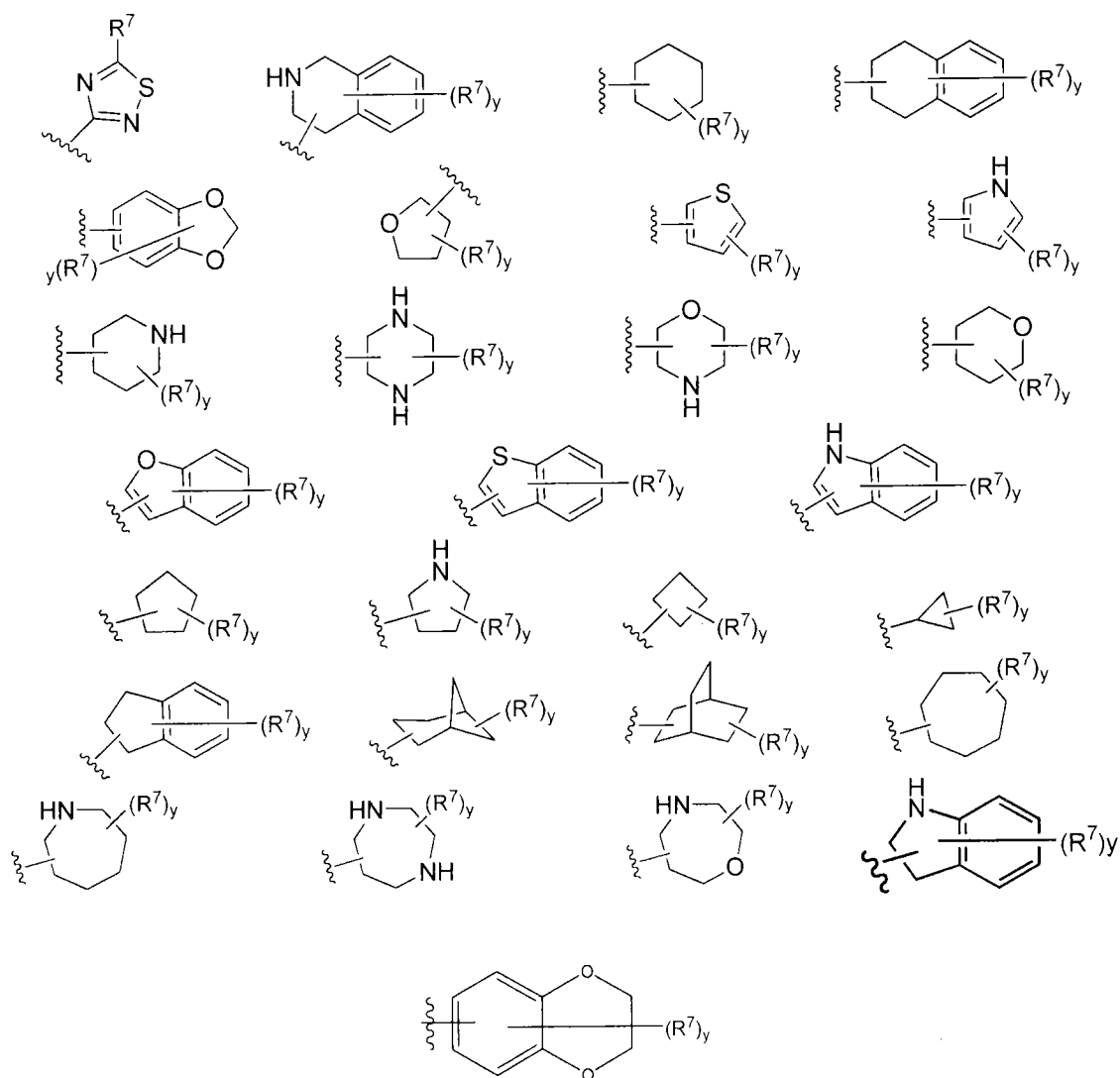
$N(R')R''$ 、 $NR'CH(CF_3)C(O)N(R')R''$ 、 $-NR'CH(CH_2CH_3)C(O)N(R')R''$ 、 $-NR'CH(CH(CH_3)_2)C(O)N(R')R''$ 、 $-NR'CH(C(CH_3)_3)C(O)N(R')R''$ 、 $-NR'CH(CH_2CH(CH_3)_2)C(O)N(R')R''$ 、 $-NR'CH(CH_2OR^8)C(O)N(R')R''$ 或 $-NR'CH(CH_2CH_2N(Me)_2)C(O)N(R')R''$ 。

[0129] 在另一个进一步的实施方案中, R'' 选自氢、可选地被至多 6 次出现的 R^7 取代的 C_1 - C_6 脂族基团或 R'' 为选自如下的环:

[0130]

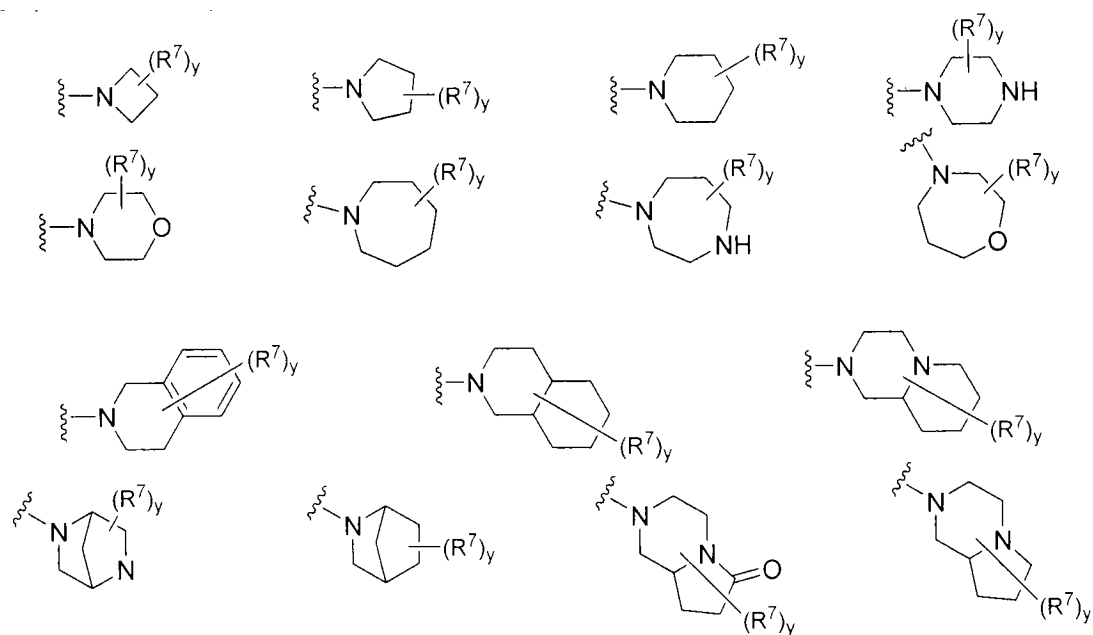


[0131]



[0132] 或两次出现的 R' 与它们所键合的氮原子一起构成选自如下的可选取代的 3-10-元单环或双环杂环：

[0133]



[0134] 其中 y 为 0、1、2 或 3, 并且每次出现的 R^7 独立为 R' 、 $-CH_2R'$ 、卤素、 CH_2CH 、 CN 、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-COR'$ 、 $-NR^9COR'$ 、 $-NR^9COOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-NR^9SO_2R'$ 、 $-CONR^9(CH_2)_2N(R^9)R'$ 、 $-CONR^9(CH_2)_3N(R^9)R'$ 、 $-CONR^9(CH_2)_4N(R^9)R'$ 、 $-O(CH_2)_2OR'$ 、 $O(CH_2)_3OR'$ 、 $O(CH_2)_4OR'$ 、 $-O(CH_2)_2N(R^9)R'$ 、 $-O(CH_2)_3N(R^9)R'$ 、 $-O(CH_2)_4N(R^9)R'$ 、 $-NR^9CH(CH_2OH)R'$ 、 $-NR^9CH(CH_2CH_2OH)R'$ 、 $-NR^9(CH_2)R'$ 、 $-NR^9(CH_2)_2R'$ 、 $-NR^9(CH_2)_3R'$ 、 $-NR^9(CH_2)_4R'$ 、 $-NR^9(CH_2)N(R^9)R'$ 、 $-NR^9(CH_2)_2N(R^9)R'$ 、 $-NR^9(CH_2)_3N(R^9)R'$ 、 $-NR^9(CH_2)_4N(R^9)R'$ 、 $-NR^9(CH_2)OR'$ 、 $-NR^9(CH_2)_2OR'$ 、 $-NR^9(CH_2)_3OR'$ 或 $-NR^9(CH_2)_4OR'$; 其中 R^9 为 H 或 R^6 。

[0135] 在另一个实施方案中, J^q 为 H、卤素、 OCF_3 、 R'' 、 CN 、 NO_2 或 C_{1-4} 卤代脂族基团。在另一个实施方案中, J^q 为 $-V-R''$ 、 $-V-CN$ 、 $-V-NO_2$ 或 $-V-(C_{1-4} \text{ 卤代脂族基团})$ 。在另一个实施方案中, V 为 C_{1-6} 烷基, 其中至多两个亚甲基单元被 G^v 替代, 其中 G^v 选自 $-NH-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-NHCO-$ 或 $-NRCO-$ 。在另一个实施方案中, V 为 C_{1-6} 烷基, 其中 0 个亚甲基单元被 G^v 替代。在另一个实施方案中, V 为 CH_2 。在另一个实施方案中, V 被 2 个 J^v 基团取代; 其中 J^v 为 C_{1-3} 烷基或两个 J^v 基团与它们所连接的亚甲基单元一起构成 3-6 元环烷基环。

[0136] 在另一个实施方案中, V 的一个亚甲基单元被 G^v 替代。在另一个实施方案中, V 为 C_1 烷基, 其中一个亚甲基单元被 G^v 替代。在另一个实施方案中, G^v 与 R'' 直接键合。

[0137] 在另一个实施方案中, J^v 选自卤素、 NH_2 、 NO_2 、 CN 、 OH 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 $-O-(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-NH-(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(=O)O(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-OC(=O)(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-NC(=O)(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 或氧化。

[0138] 在本发明的一个实施方案中, 当 Z 为 O, R^1 和 R^3 为 H 且 R^2 为 H 或 CH_3 时, Q 不为可取代的苯基。

[0139] 在本发明的另一个实施方案中, Z 为 $C=O$ 。

[0140] 在本发明的一个实施方案中, NH 、 $C=O$ 或 O 和 Q 选自未取代的 5-7 元环烷基环。在另一个实施方案中, Z 为 NH 。在另一个实施方案中, Q 为环戊基或环己基环。

[0141] 在另一个实施方案中, Z 为 NH 、 $C=O$ 或 O, 且 Q 为可选地被 0-4 次出现的 J^q 取代的 5-8 元饱和、部分饱和或不饱和的单环。在另一个实施方案中, Z 为 NH 。

[0142] 在另一个实施方案中, Q 为可选地被 0-4 次出现的 J^q 取代的 5-10 元芳基或杂芳基并且 J^q 为卤素、 OCF_3 、 $-(V_n)-CN$ 、 $-(V_n)-NO_2$ 或 $-(V_n)-(C_{1-4} \text{ 卤代脂族基团})$ 。在另一个实施方案中, J^q 为 $-(V_n)-R''$ 且 V 为 C_{2-10} 脂族基团, 其中至多三个亚甲基单元被 G^v 替代, 其中 G^v 选自 $-NH-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-C(=N-CN)$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NRC(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NRC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NR-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-NHSO_2NH-$ 、 $-NRSO_2NH-$ 、 $-NHSO_2NR-$ 、 $-NRSO_2NR-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$; 并且其中 V 可选地被 1-4 次出现的 J^v 取代。在另一个实施方案中, V 为 C_1 脂族基团, 其中至多一个亚甲基单元被 G^v 替代, 其中 G^v 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-C(=N-CN)$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NRC(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NRC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NR-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-NHSO_2NH-$ 、 $-NRSO_2NH-$ 、 $-NHSO_2NR-$ 、 $-NRSO_2NR-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 。

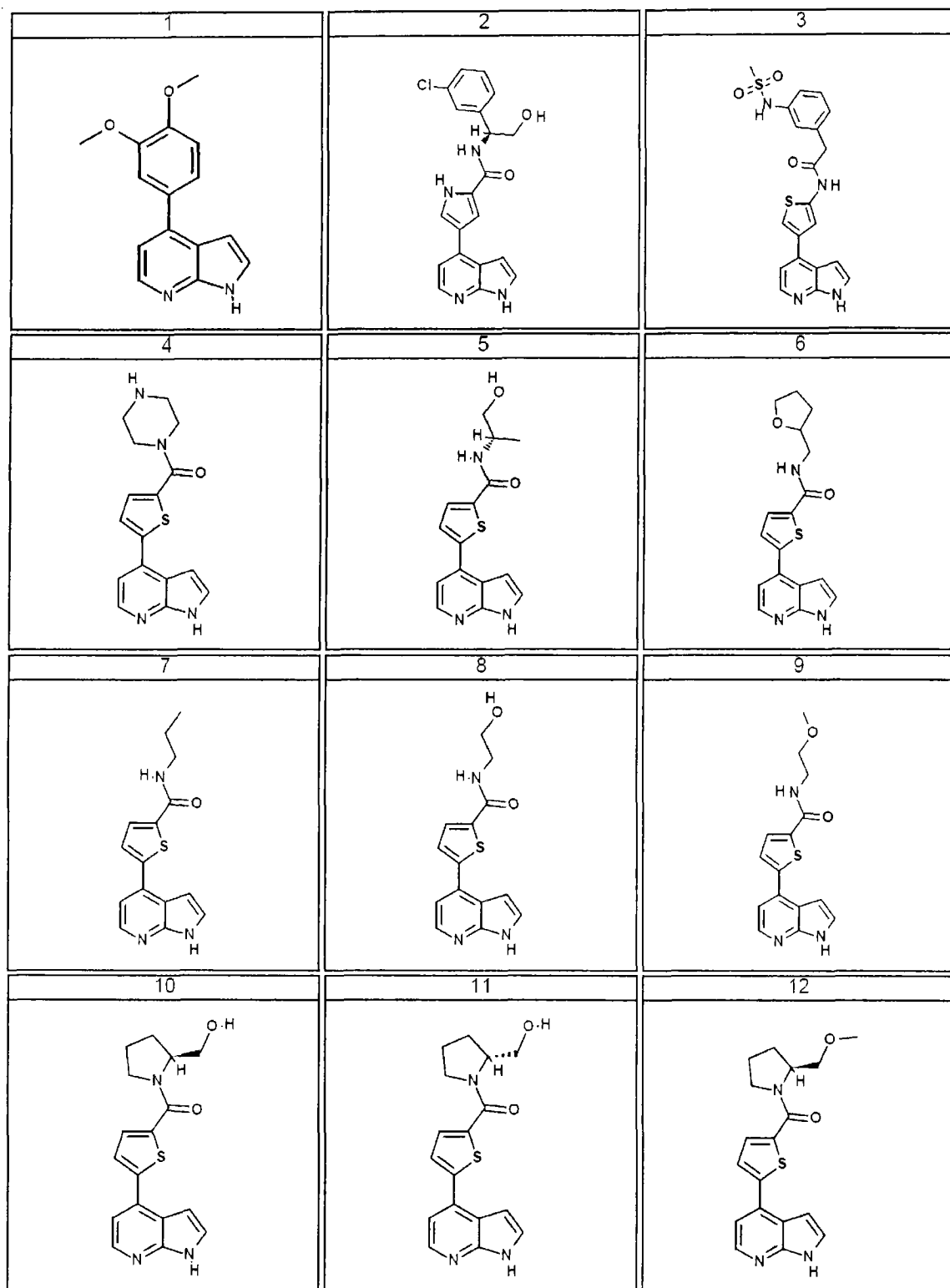
[0143] 在另一个实施方案中, R" 为 H 或选自 C₁₋₆ 脂族基团、C₃₋₁₀ 环脂族基团、萘基、5- 元杂芳基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、3,5- 嘧啶基、三嗪基、8-10 元杂芳基或 5-10 元杂环基的可选取代的基团 ;或在相同取代基或不同取代基上的两个 R" 基团与每一 R" 基团所键合的原子一起构成可取代的 3-8 元杂环基 ;其中每一可取代的 R" 基团独立地和可选地被 1-4 次出现的 J^R 取代。

[0144] 在另一个实施方案中, Z 为 O、NH、N(C₁₋₃ 脂族基团)、S、CH₂、C = CH₂ 或 C = O ;且 Q 选自具有 0-3 个选自氮、氧或硫的杂原子的 3-8 元饱和或部分饱和单环,其中 Q 可选地被 1-5 个 J^Q 取代。

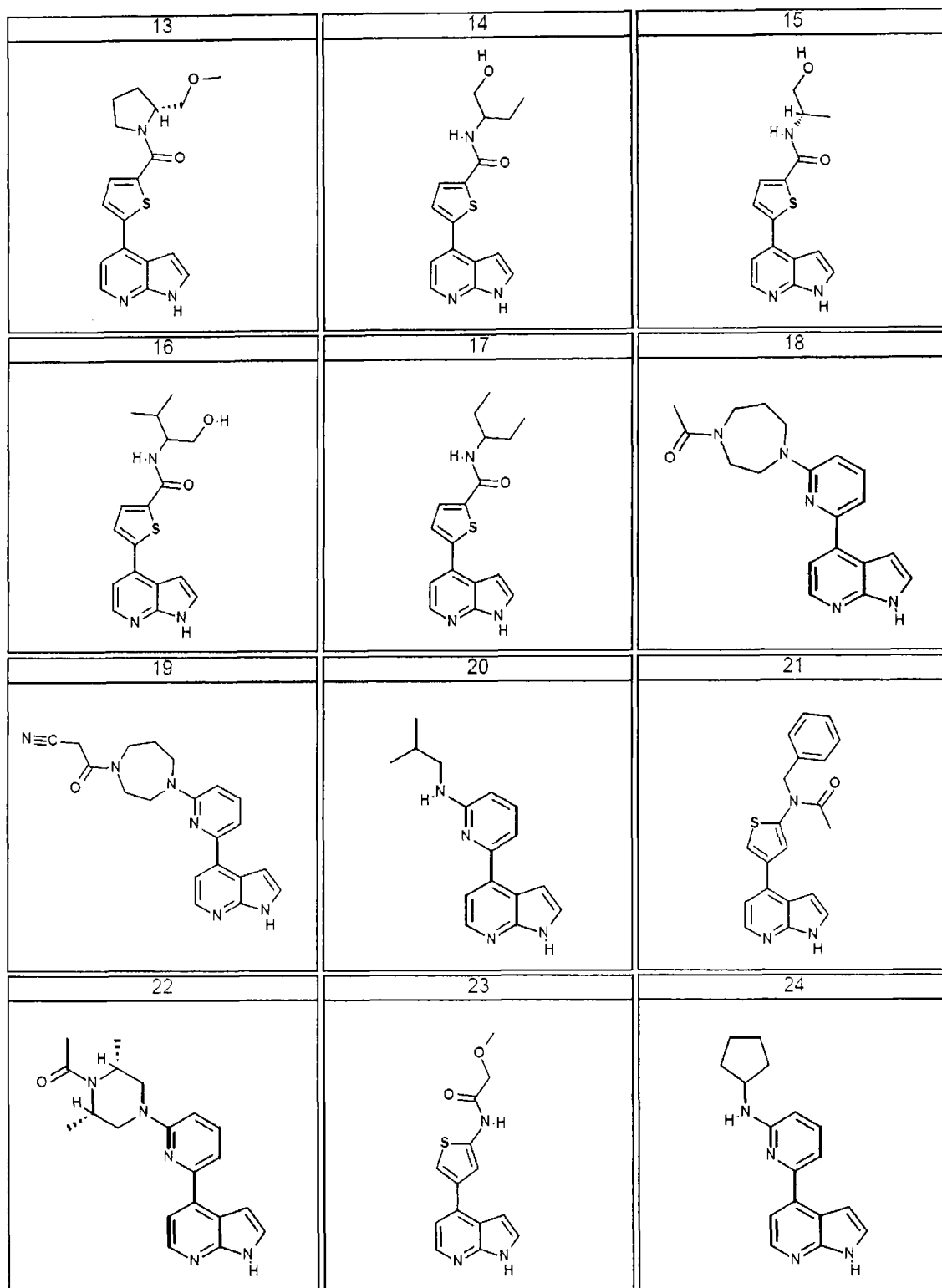
[0145] 在另一个实施方案中,本发明的化合物选自表 1 或 2。

[0146] 表 1

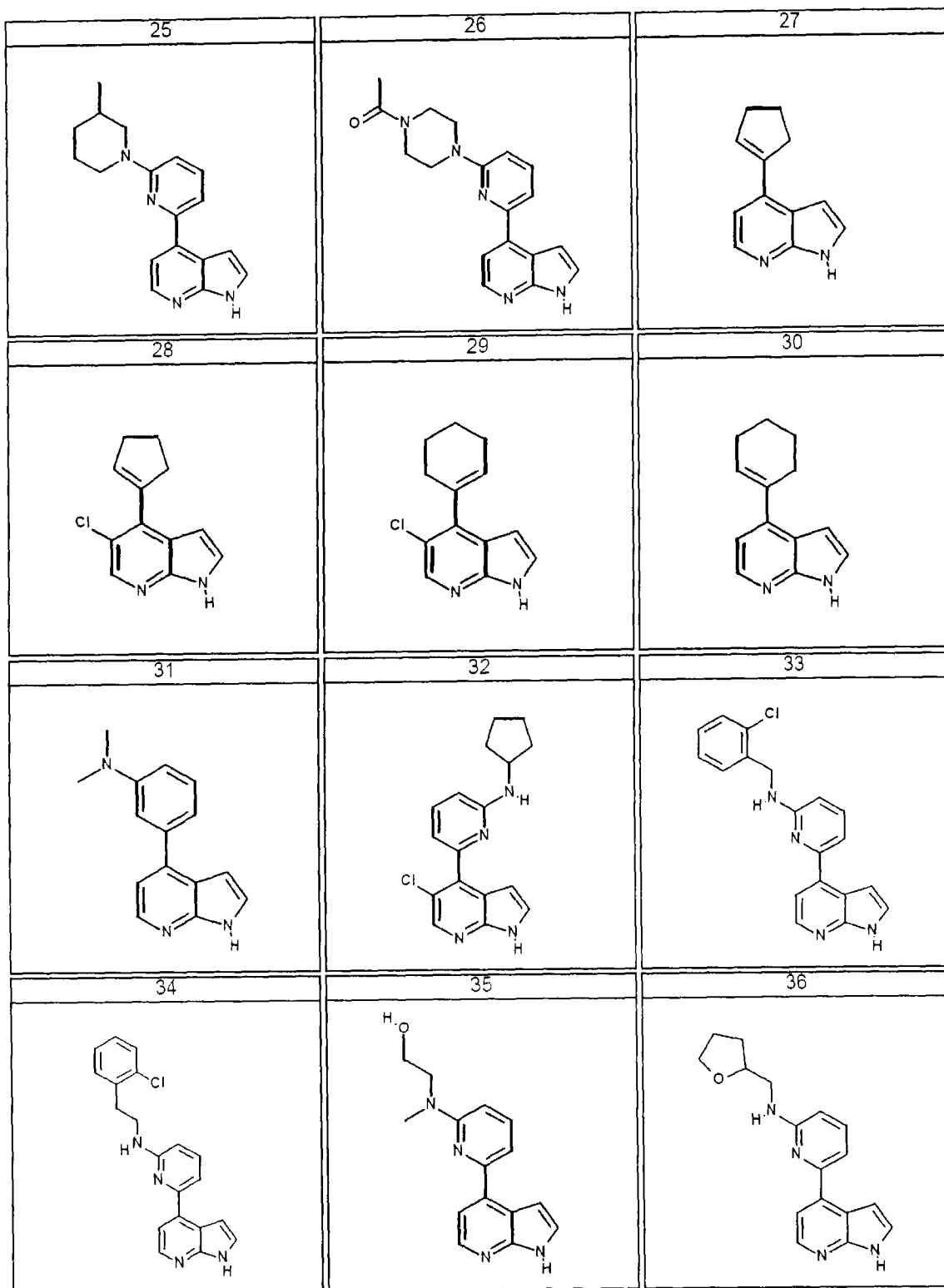
[0147]



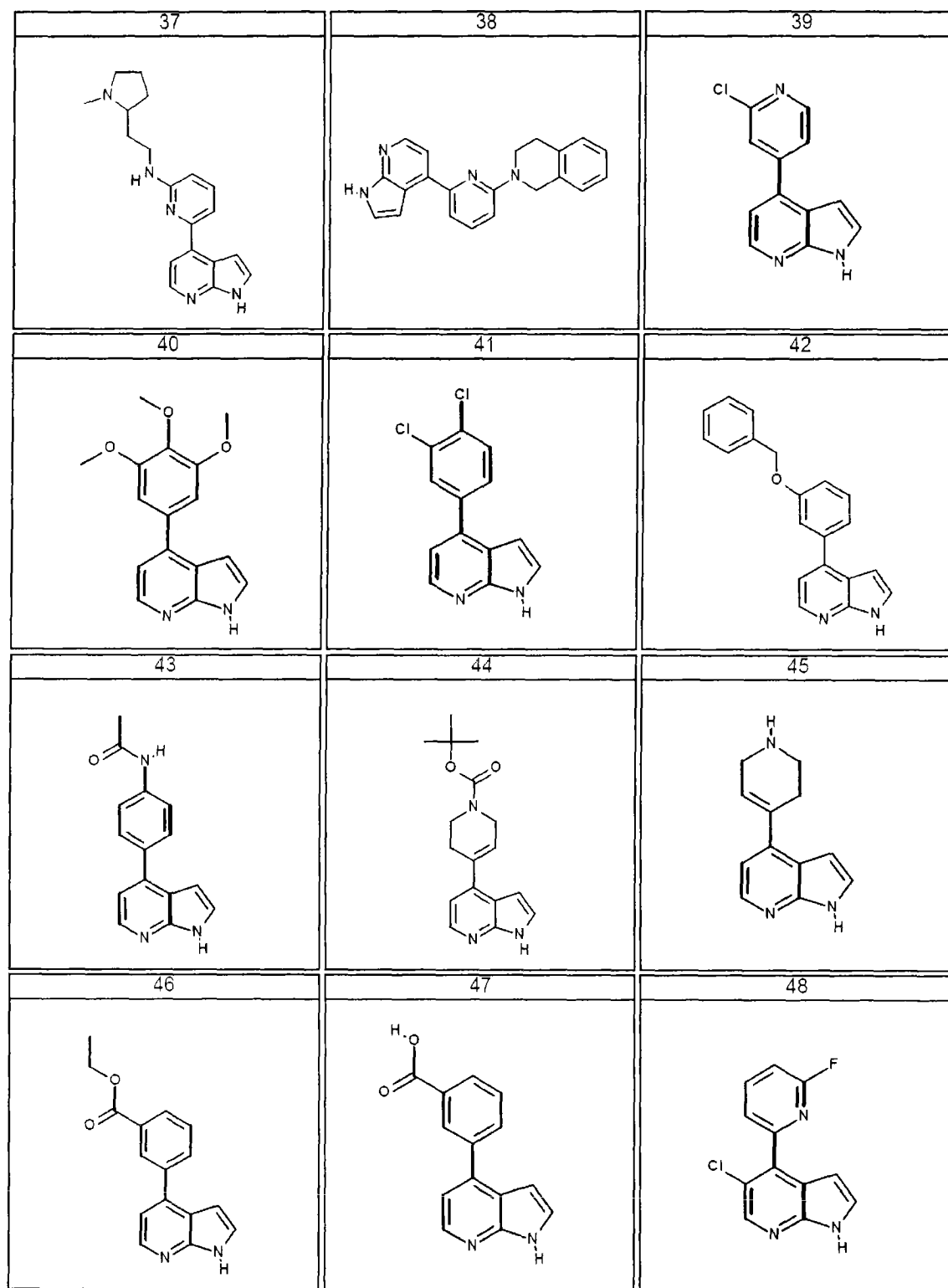
[0148]



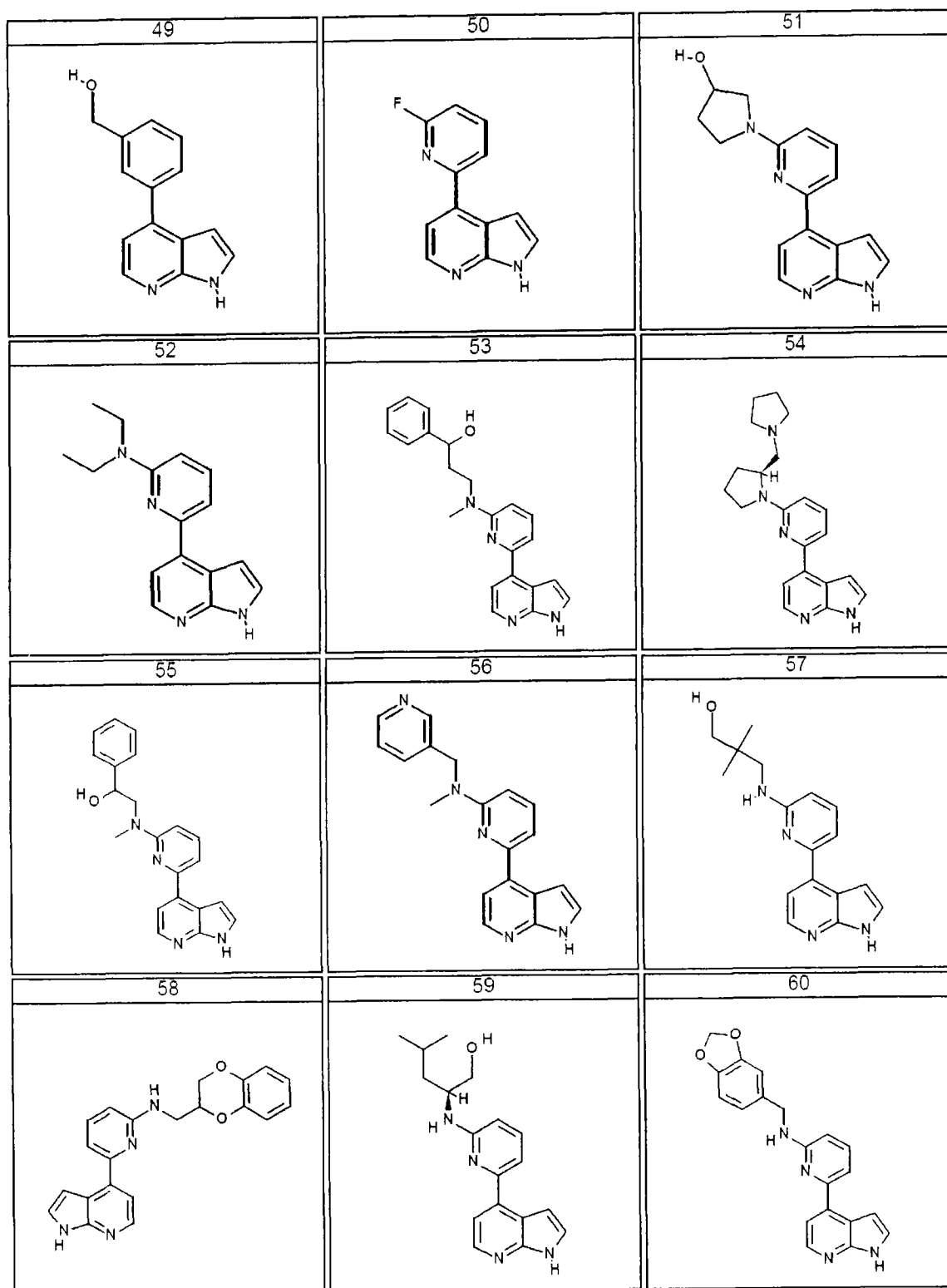
[0149]



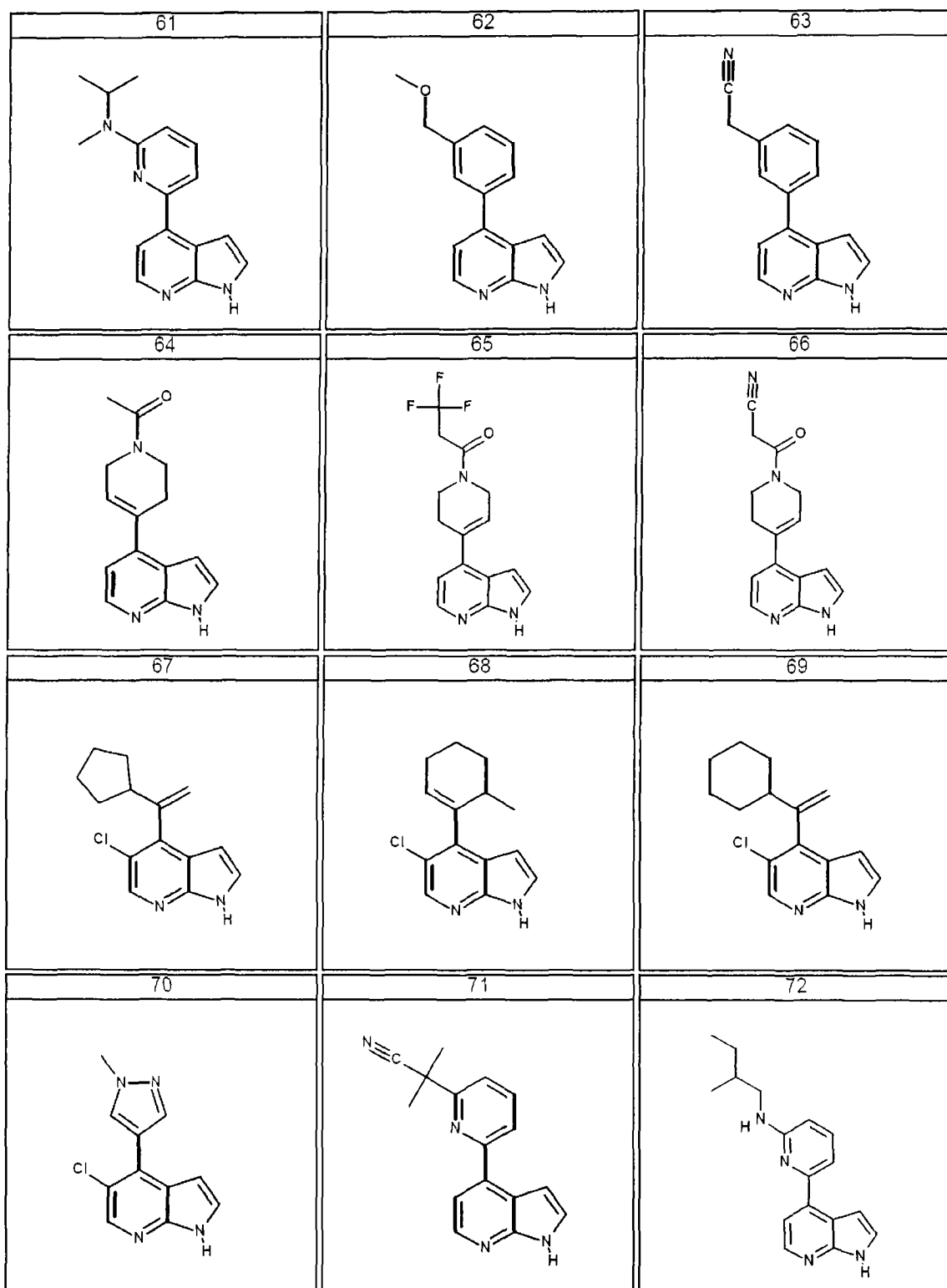
[0150]



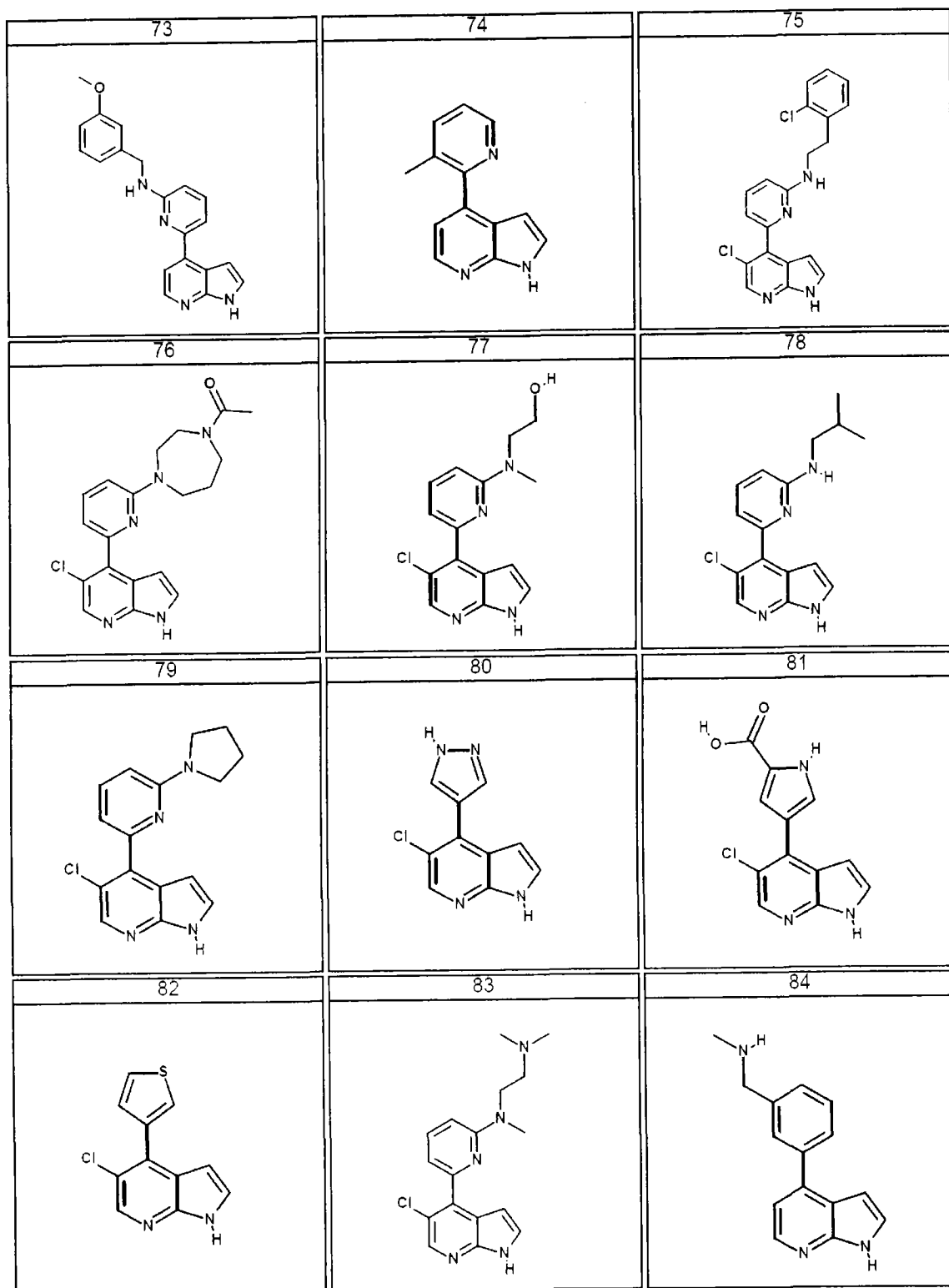
[0151]



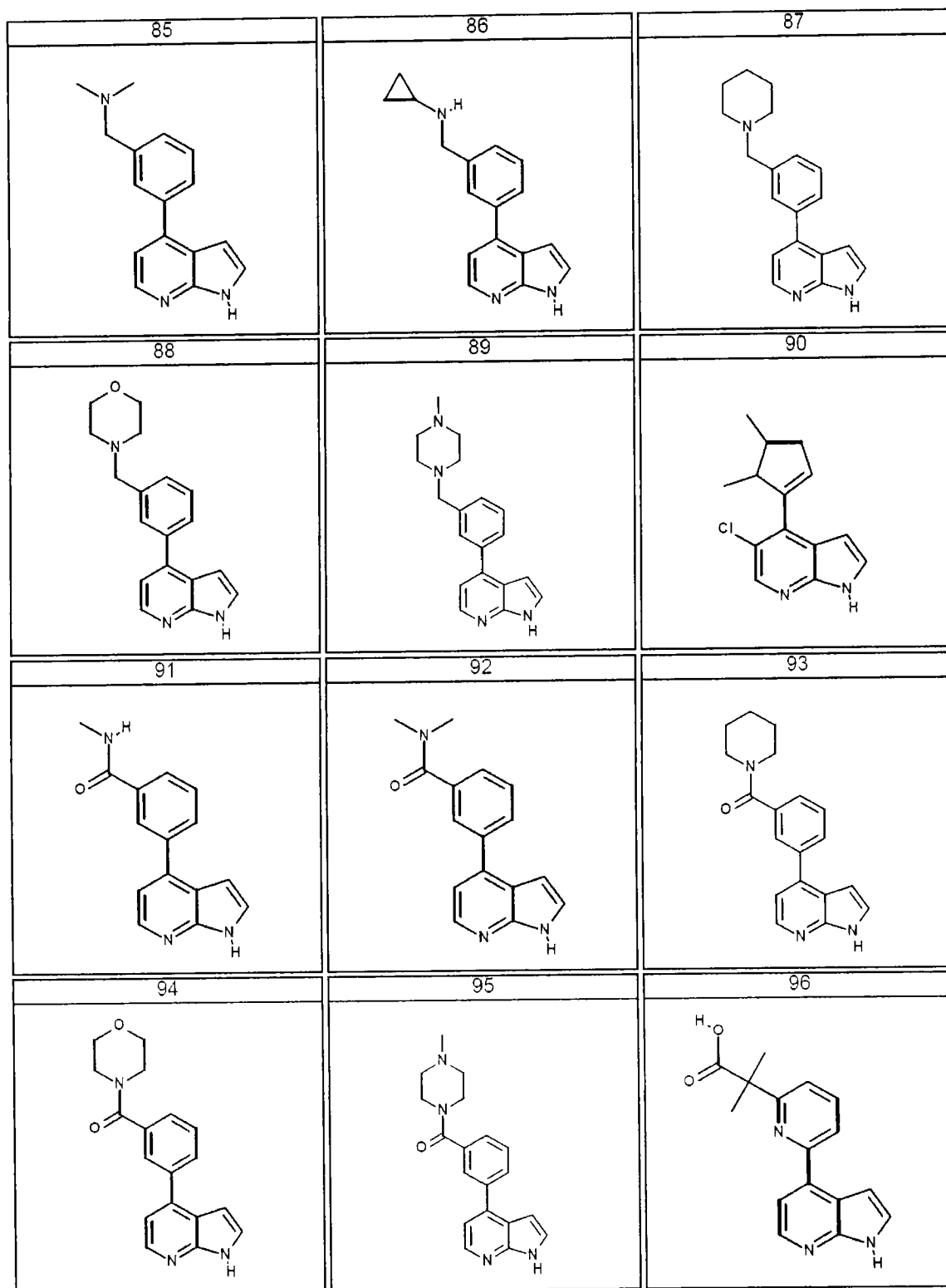
[0152]



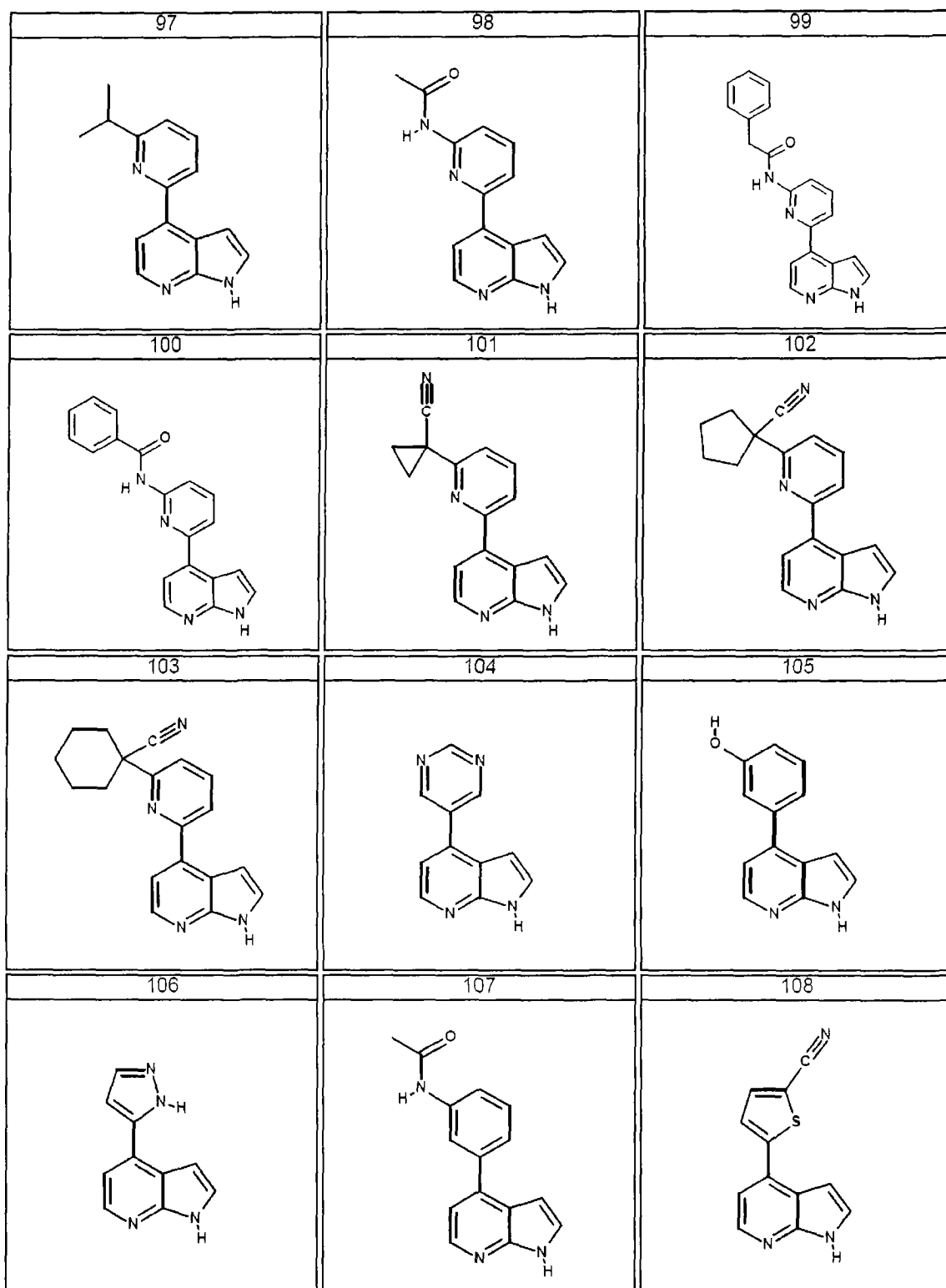
[0153]



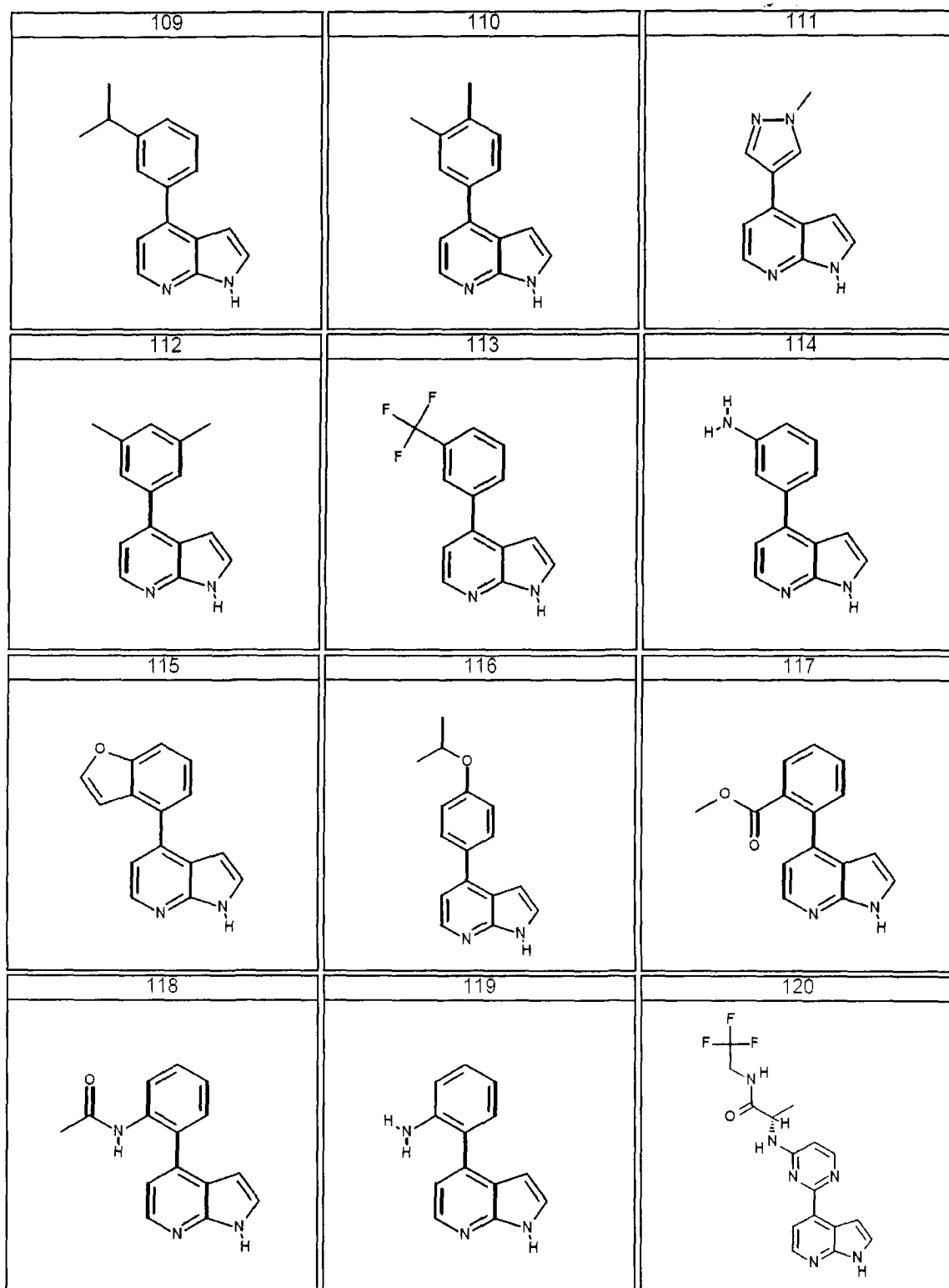
[0154]



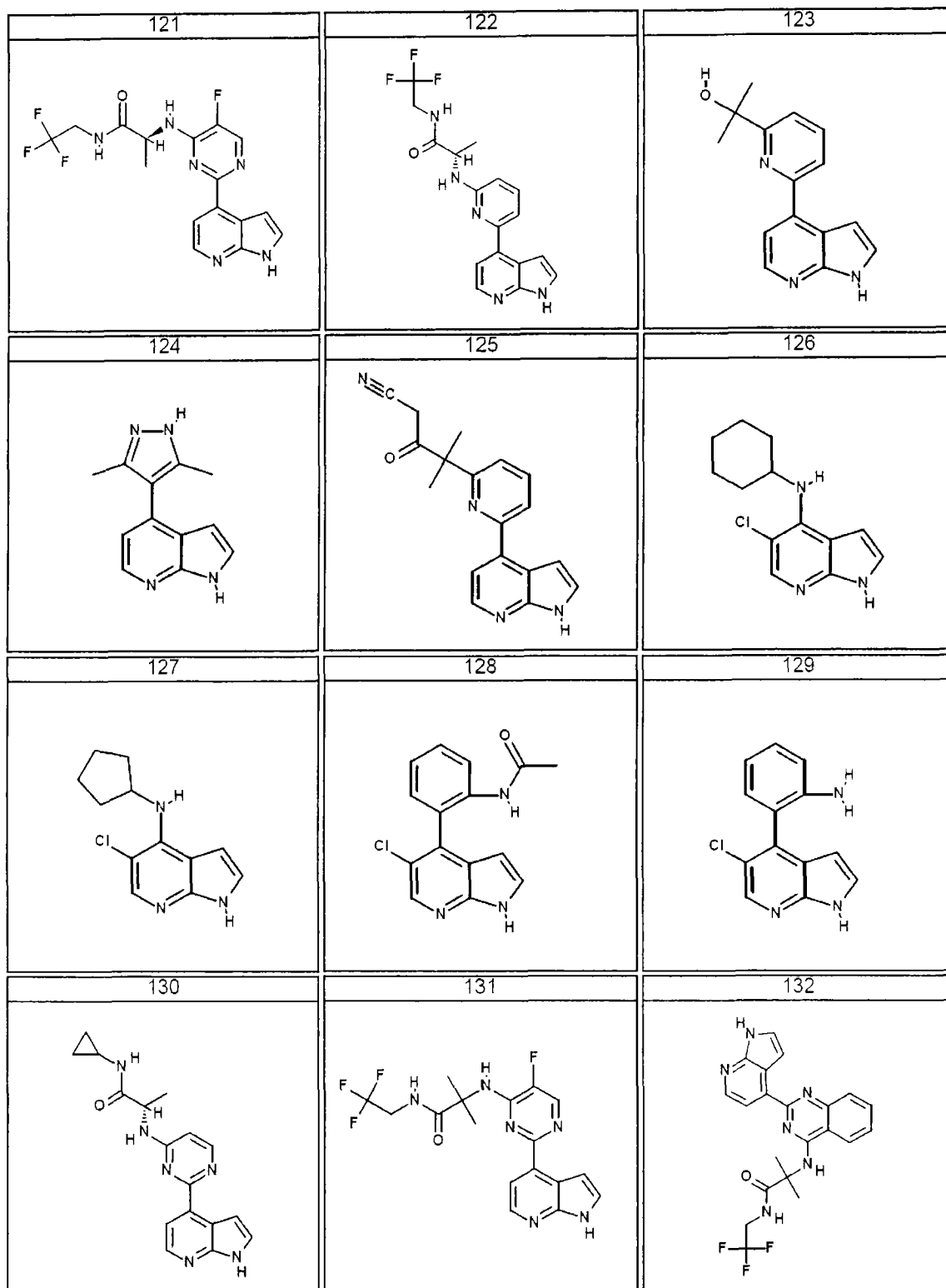
[0155]



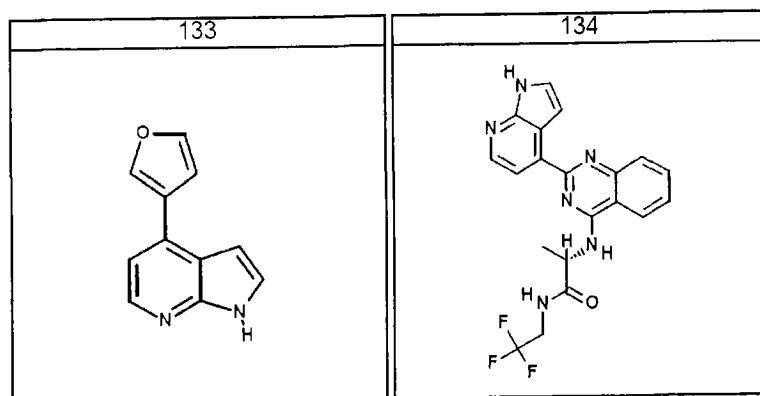
[0156]



[0157]

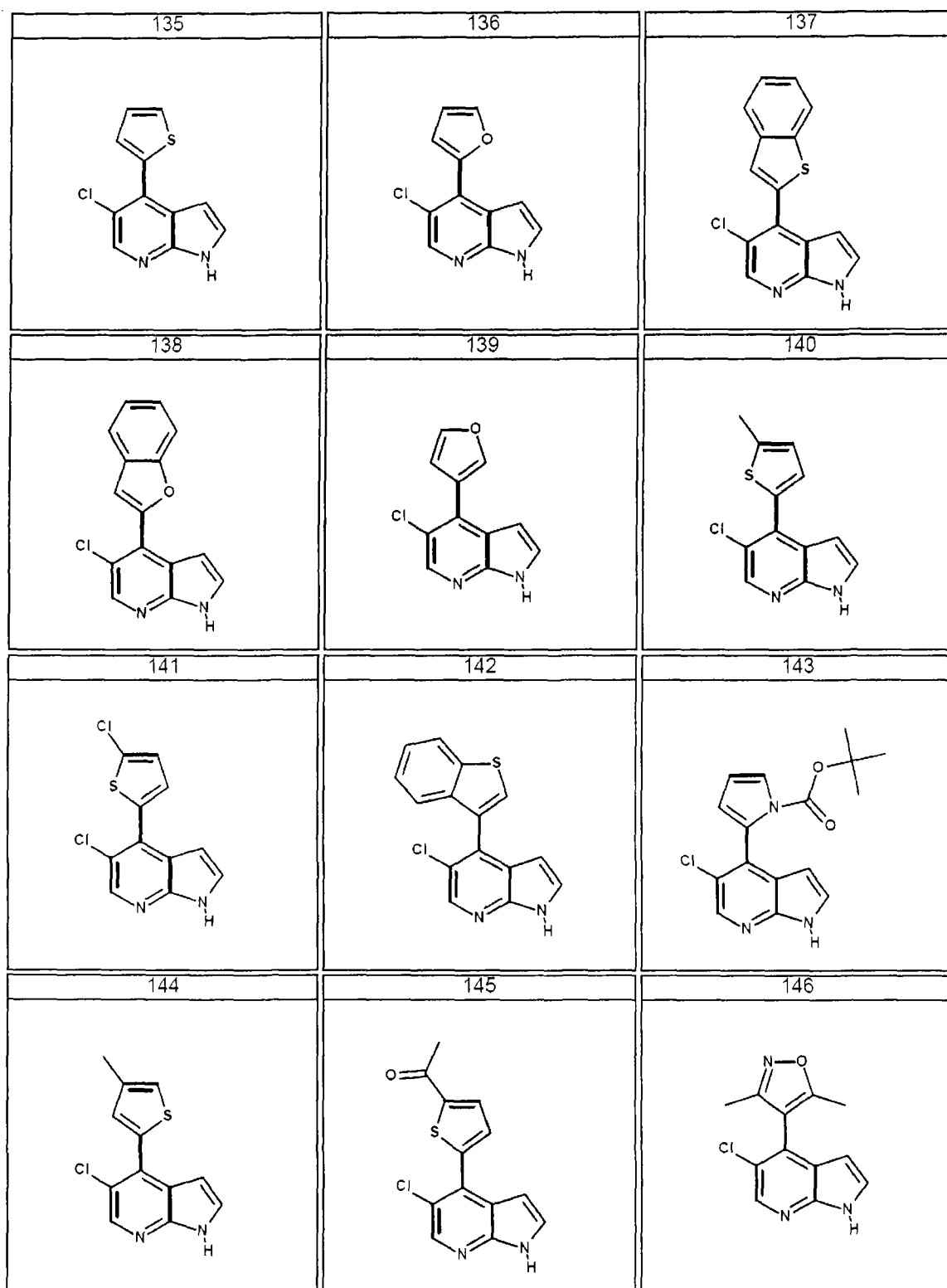


[0158]

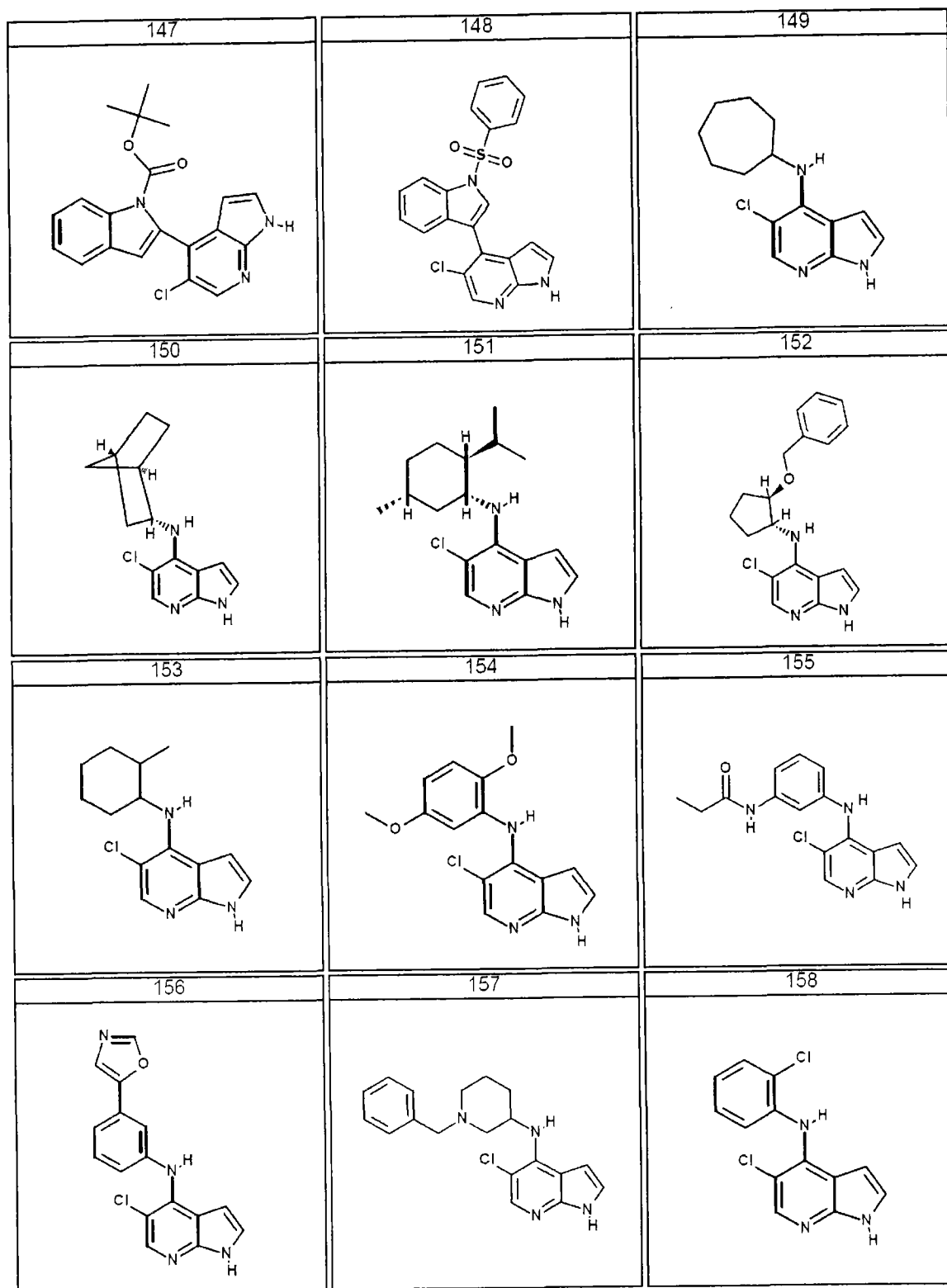


[0159] 表 2

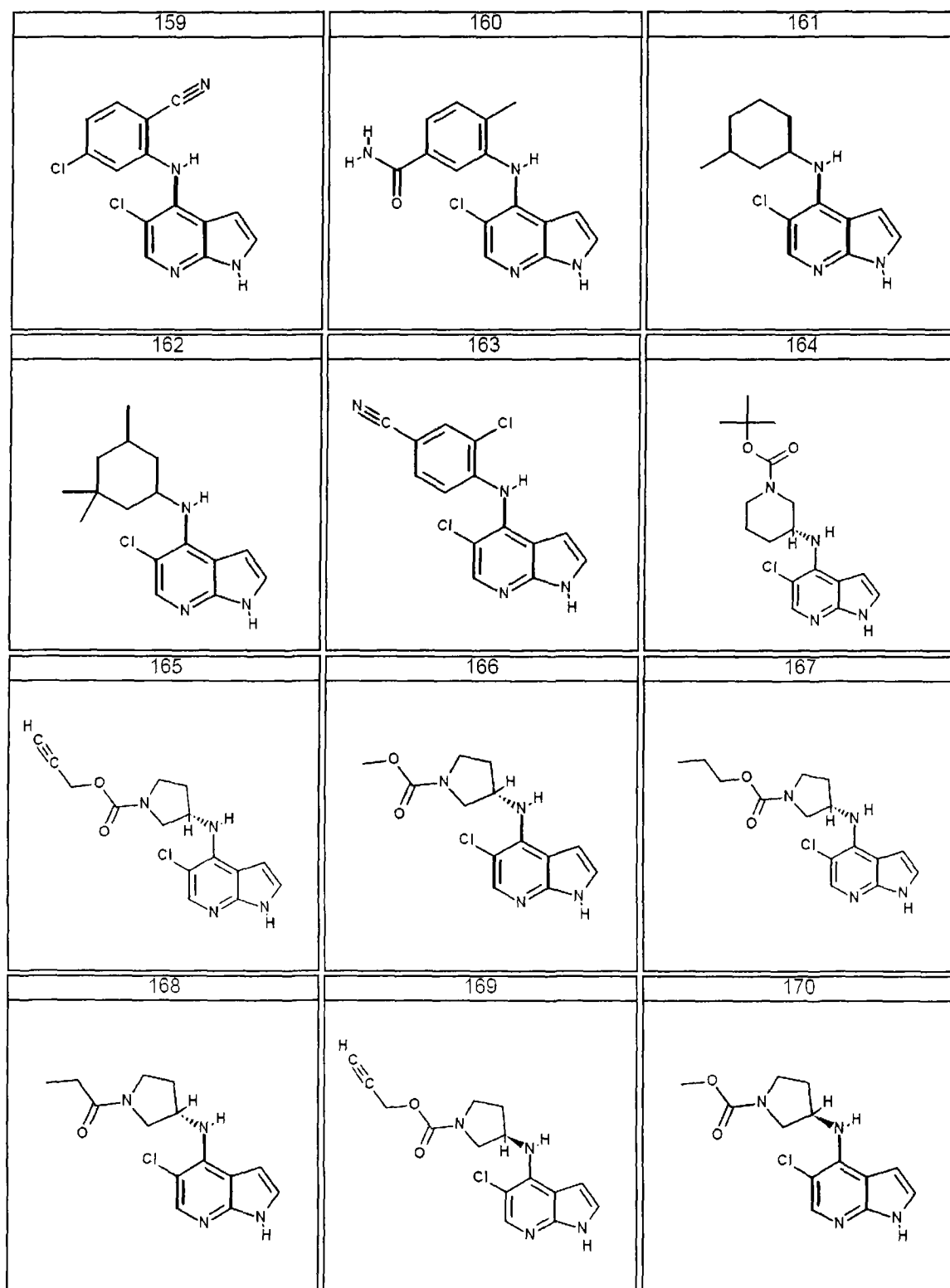
[0160]



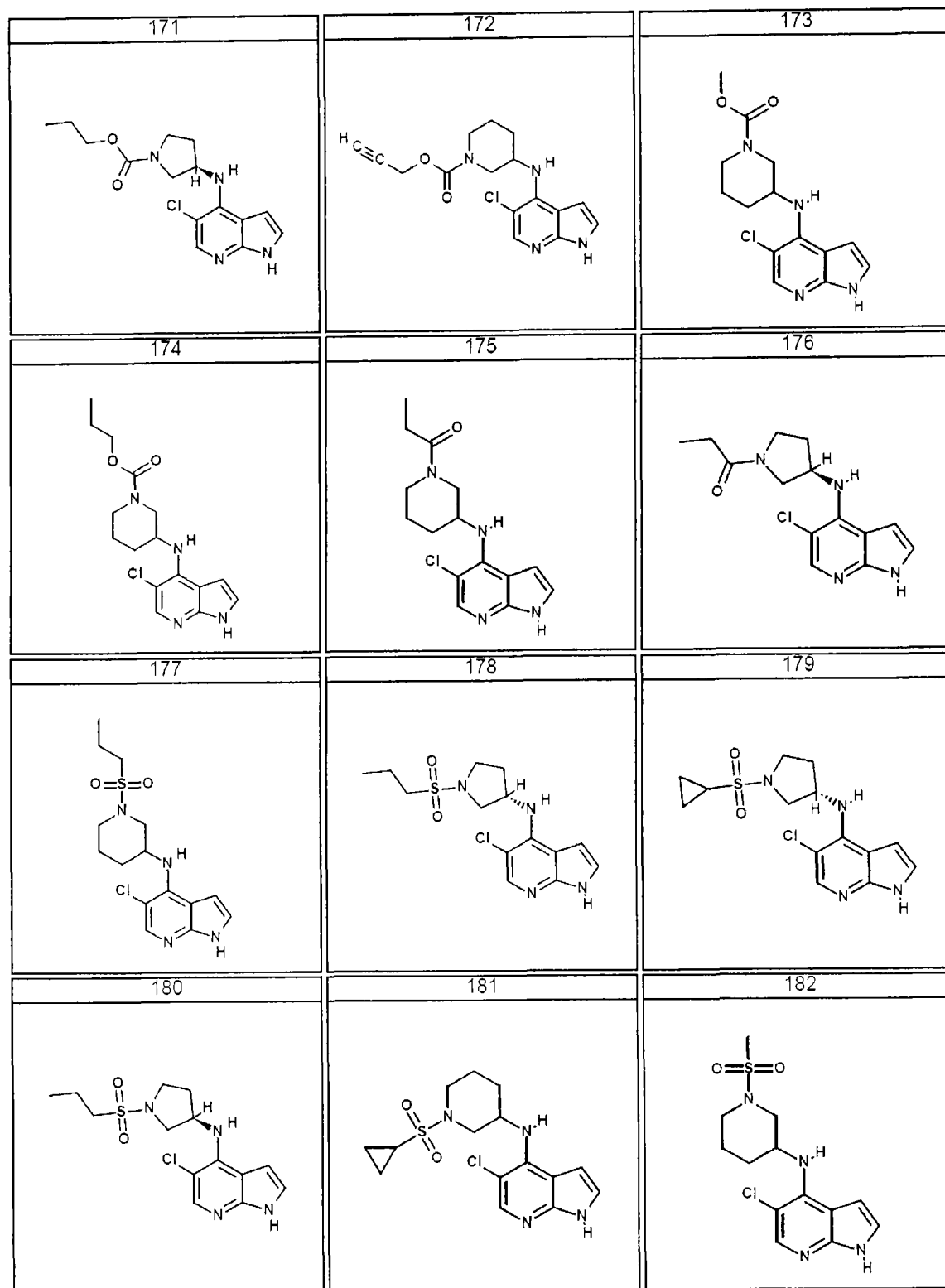
[0161]



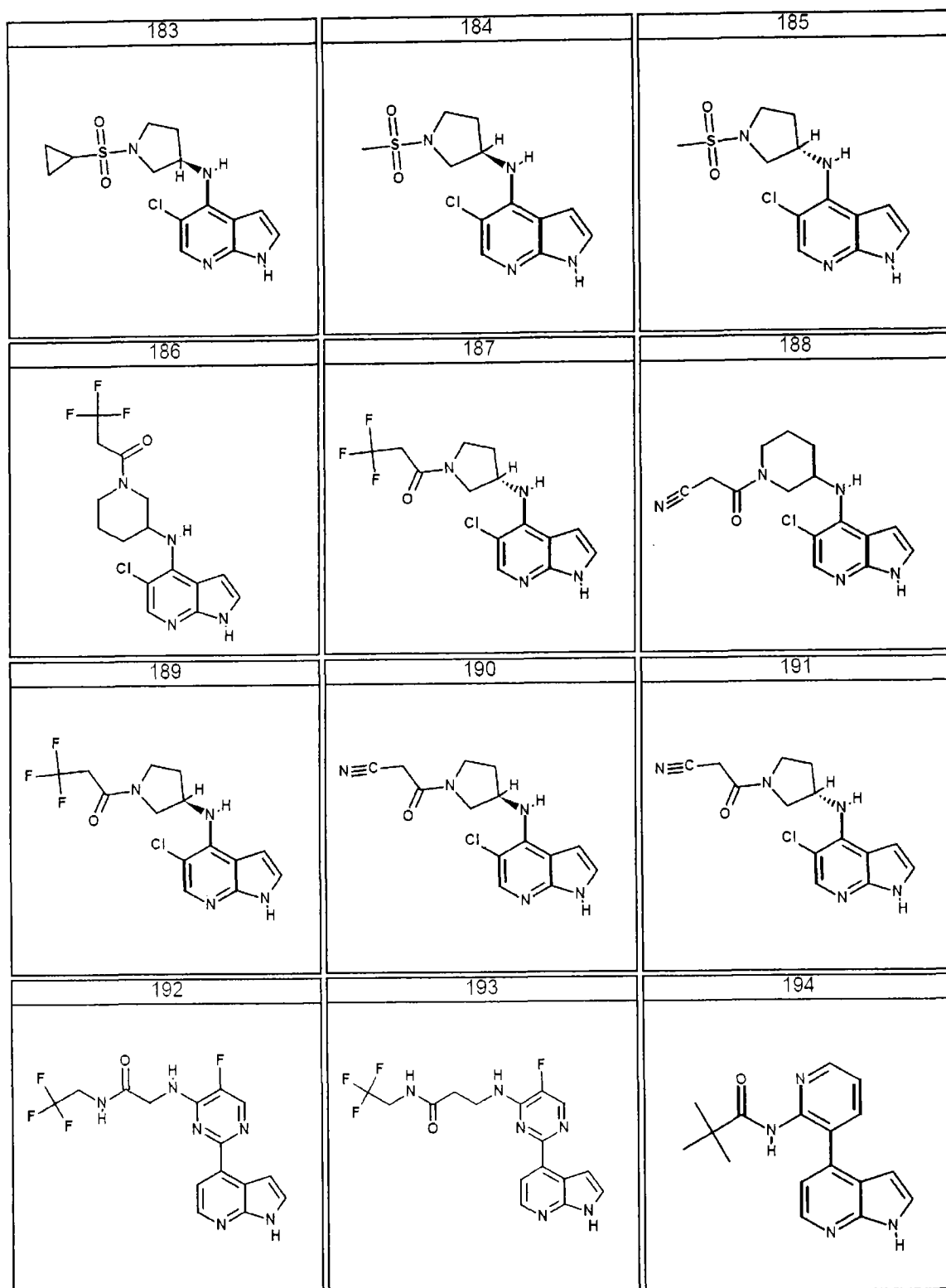
[0162]



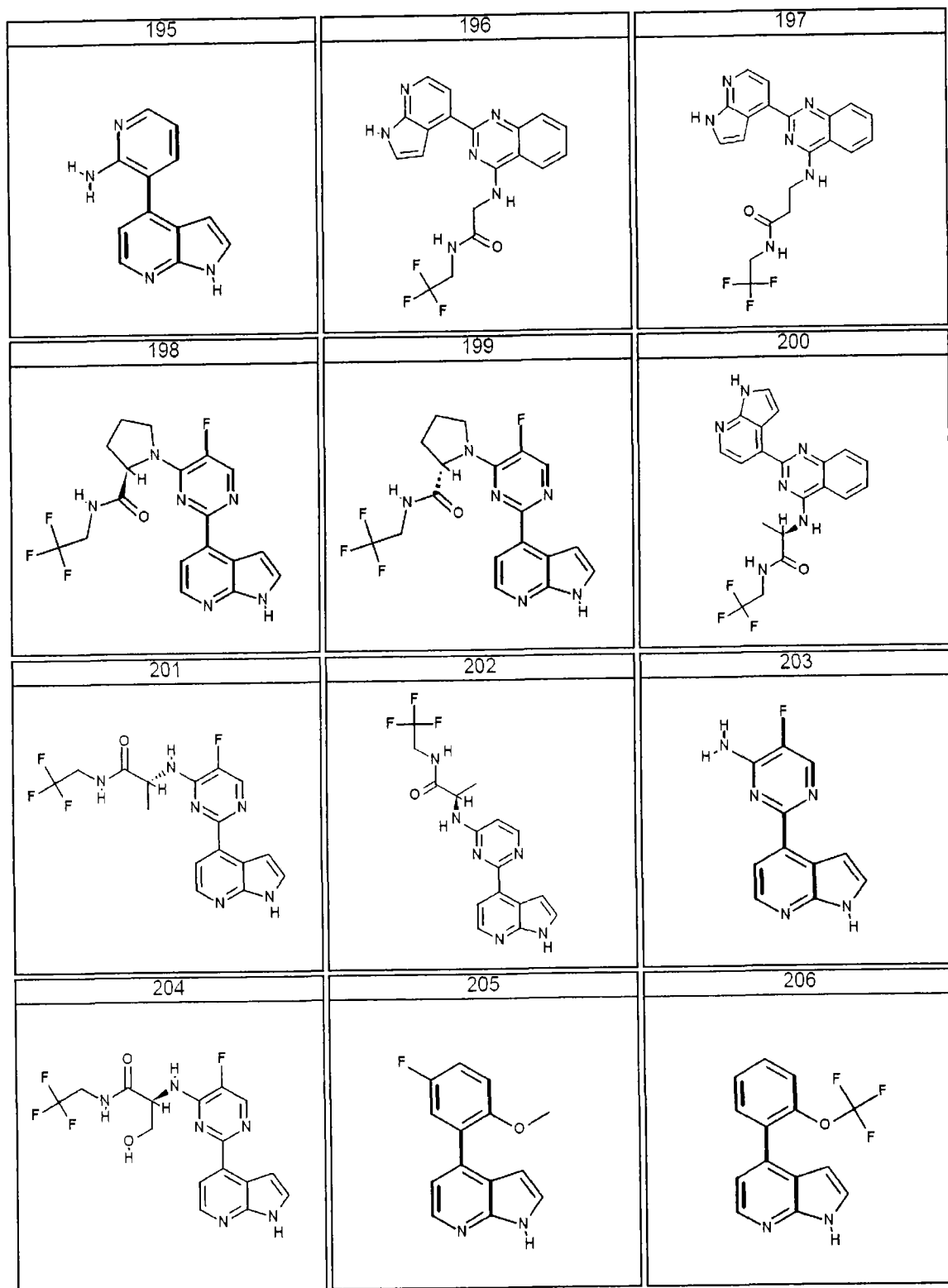
[0163]



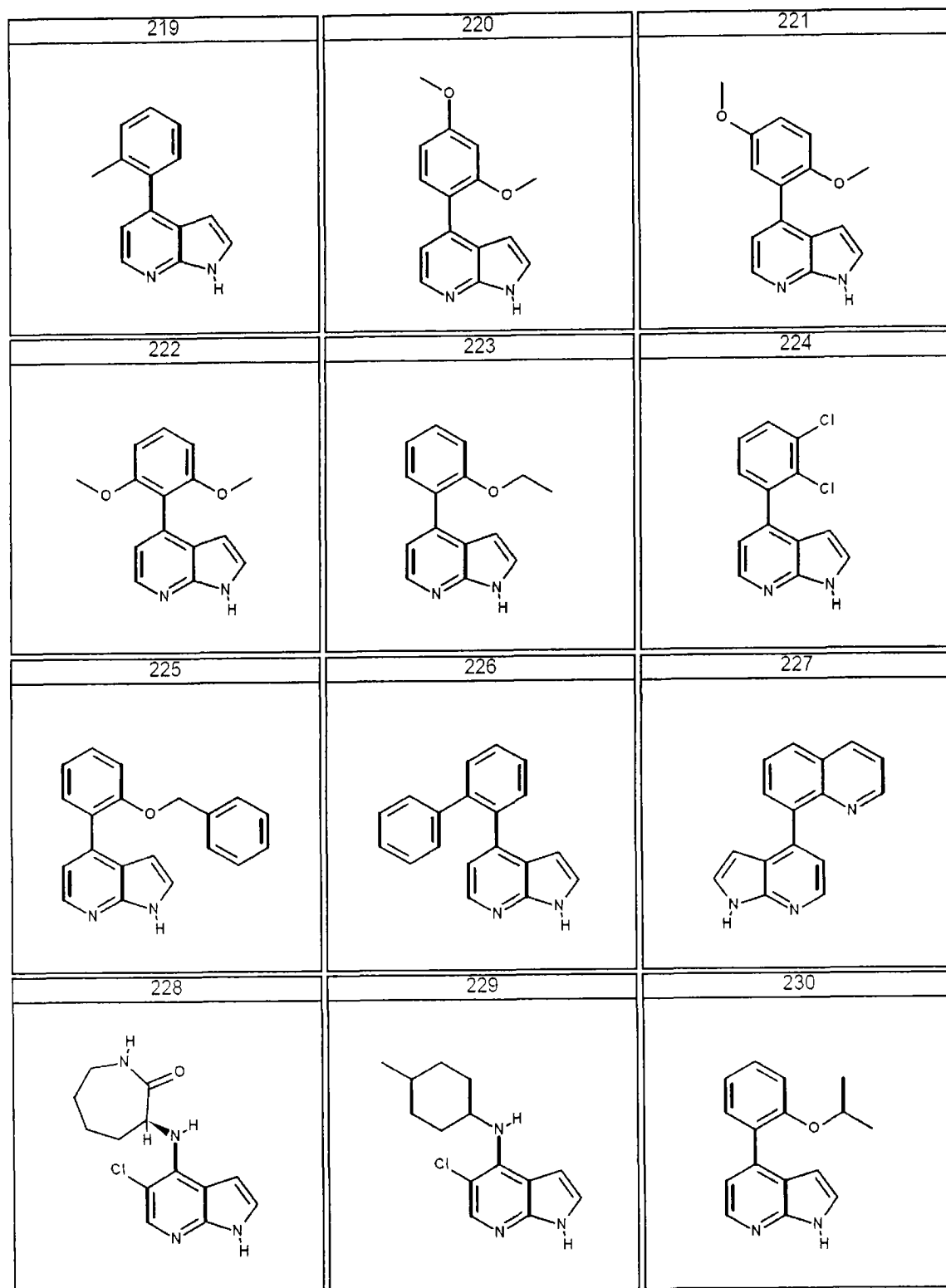
[0164]



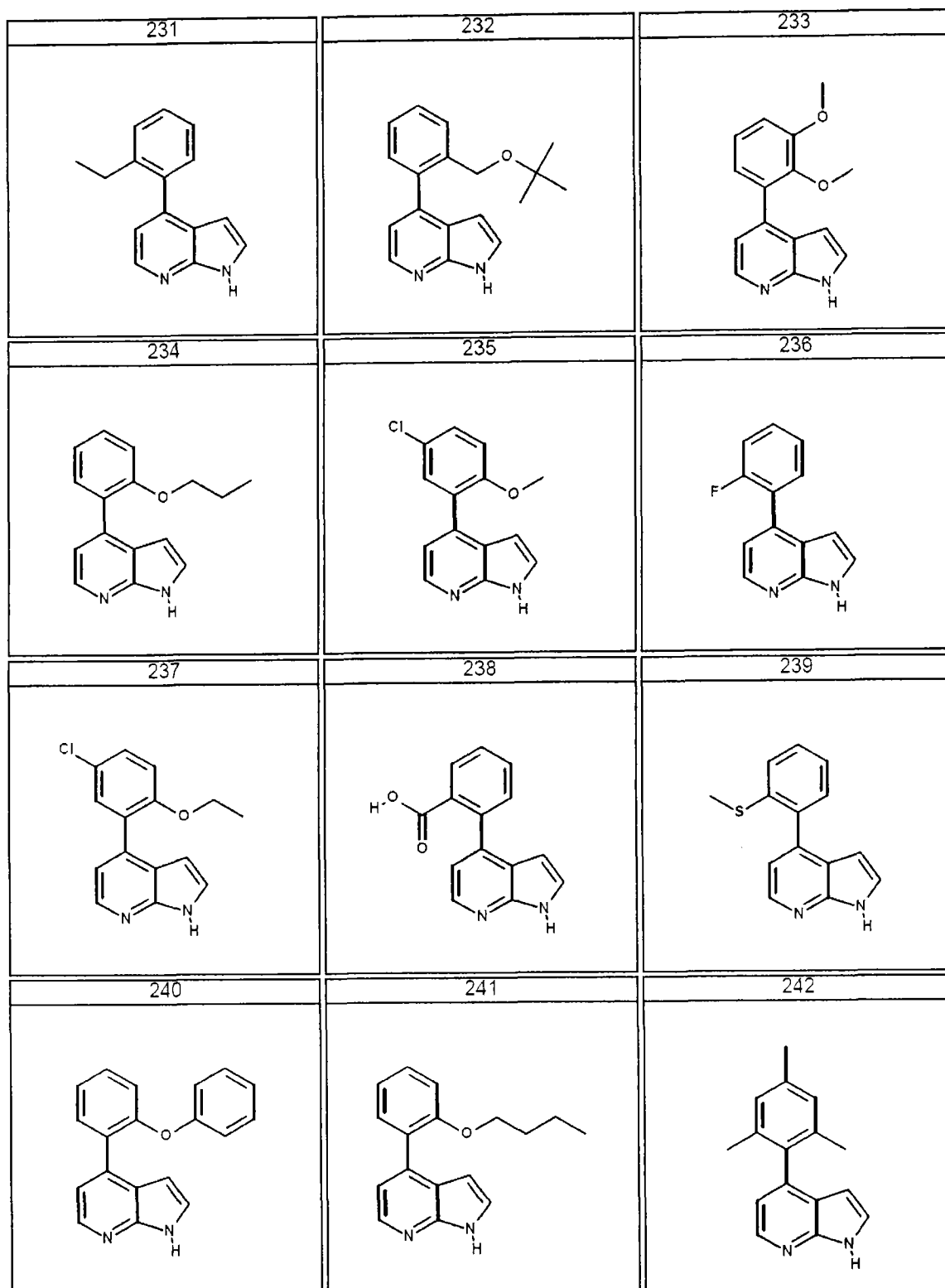
[0165]



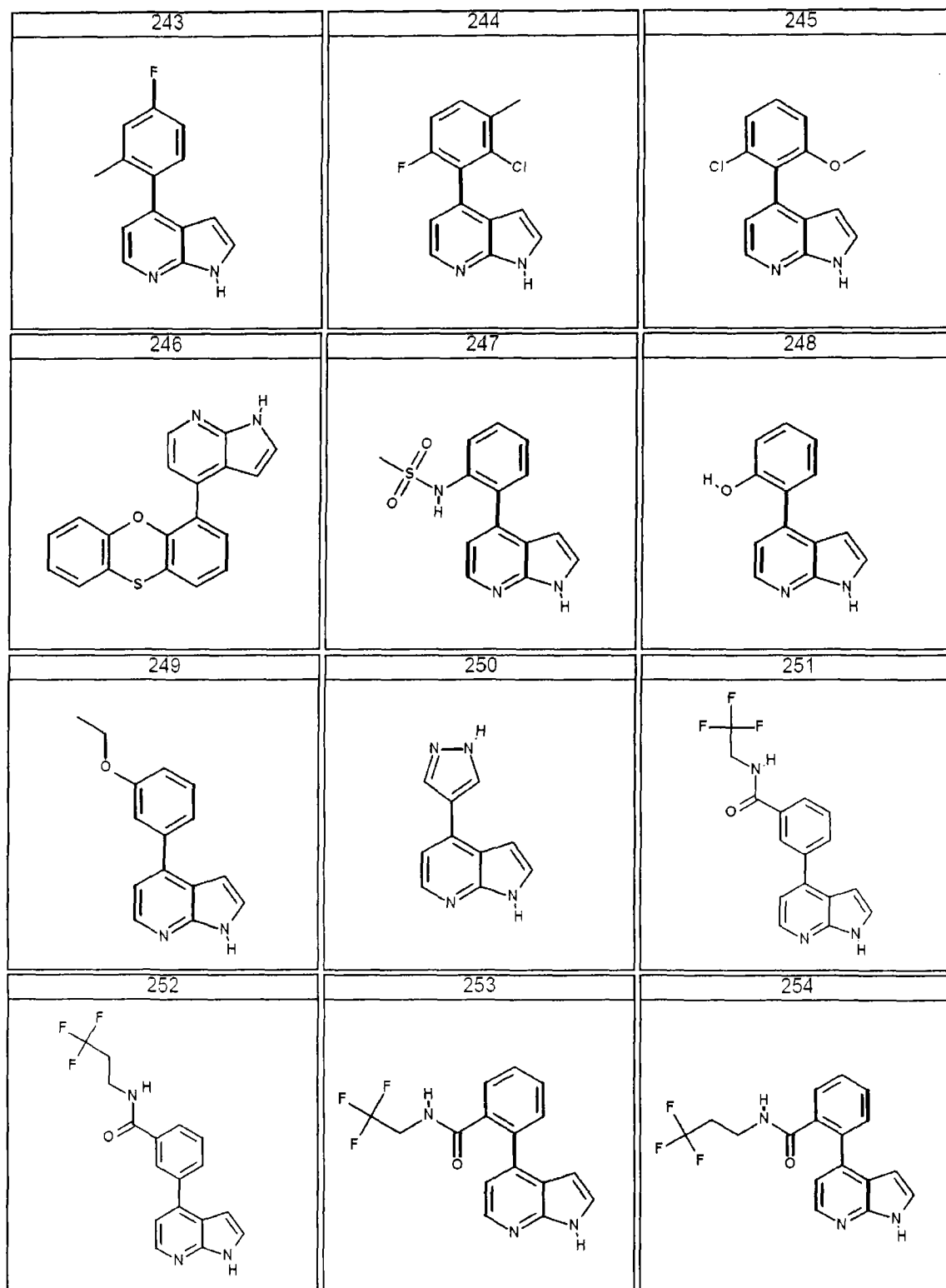
[0166]



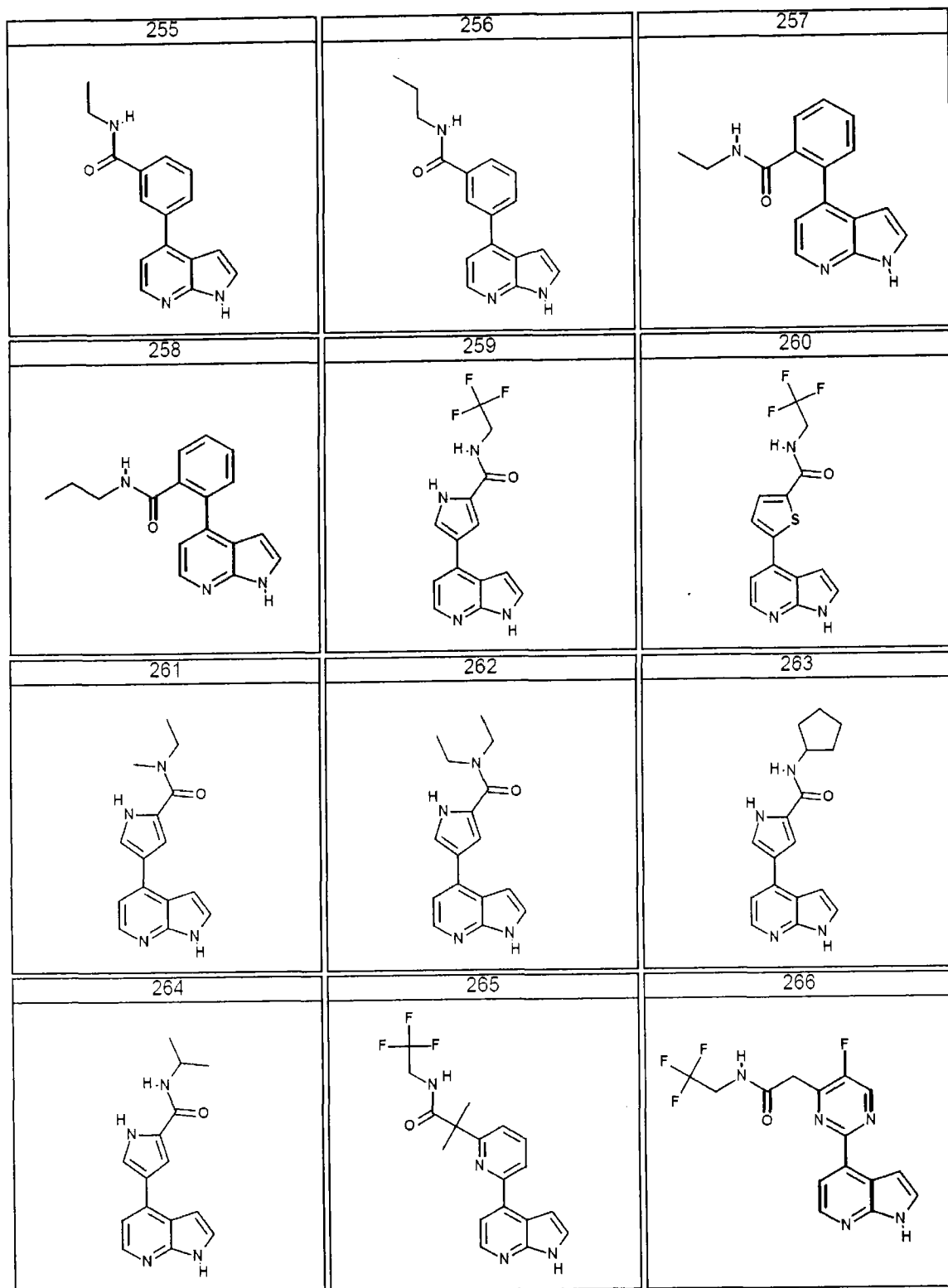
[0168]



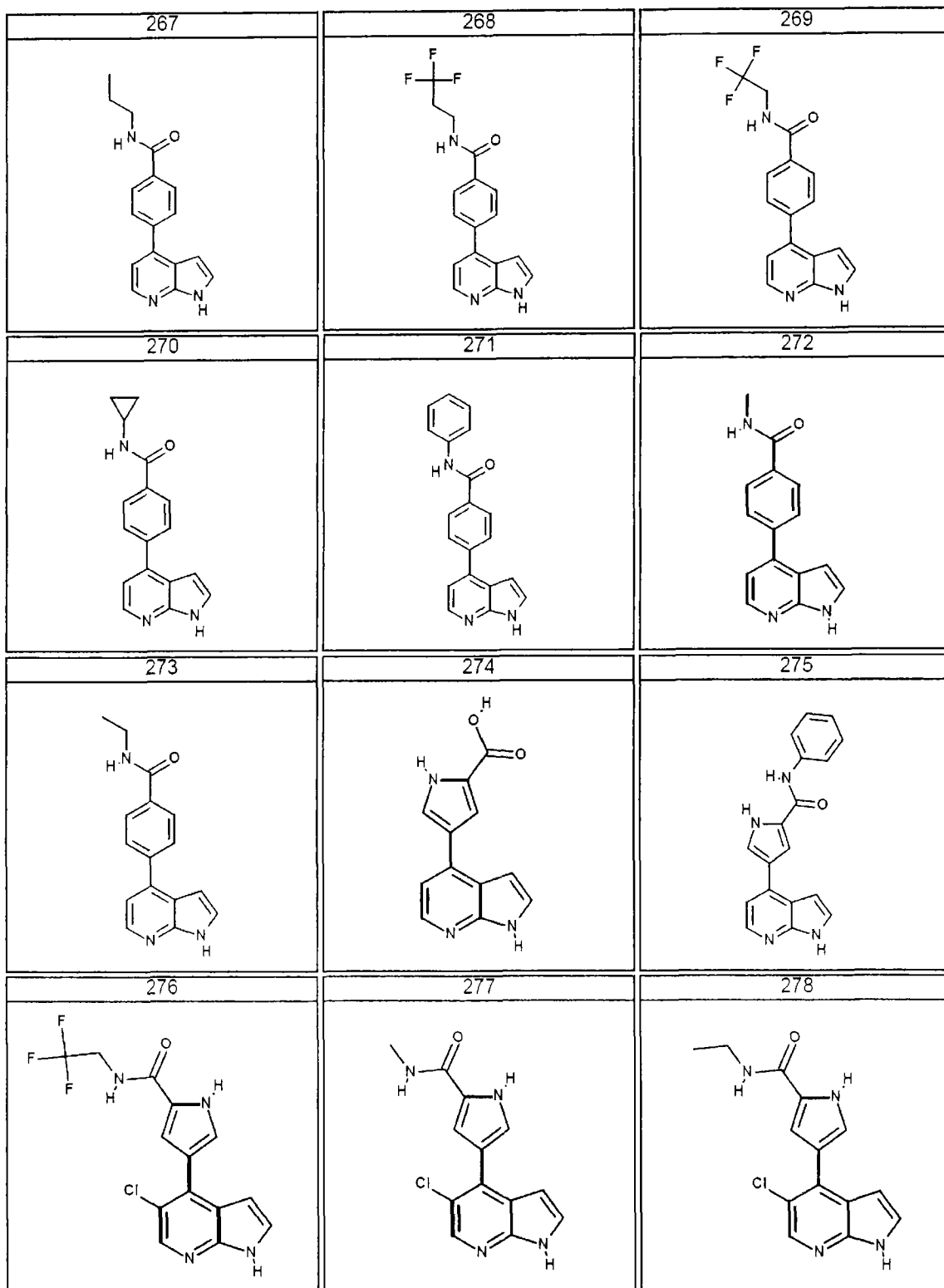
[0169]



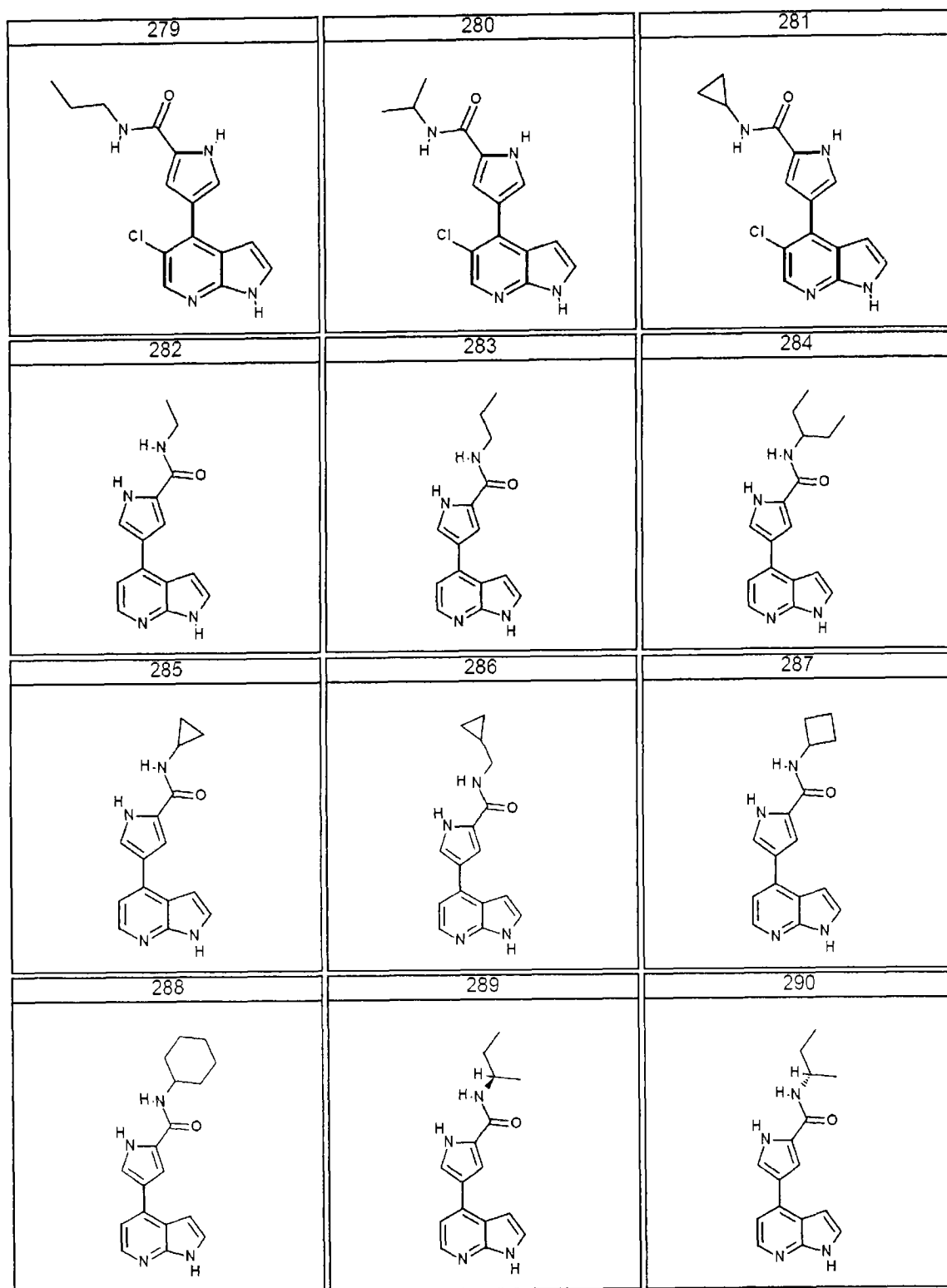
[0170]



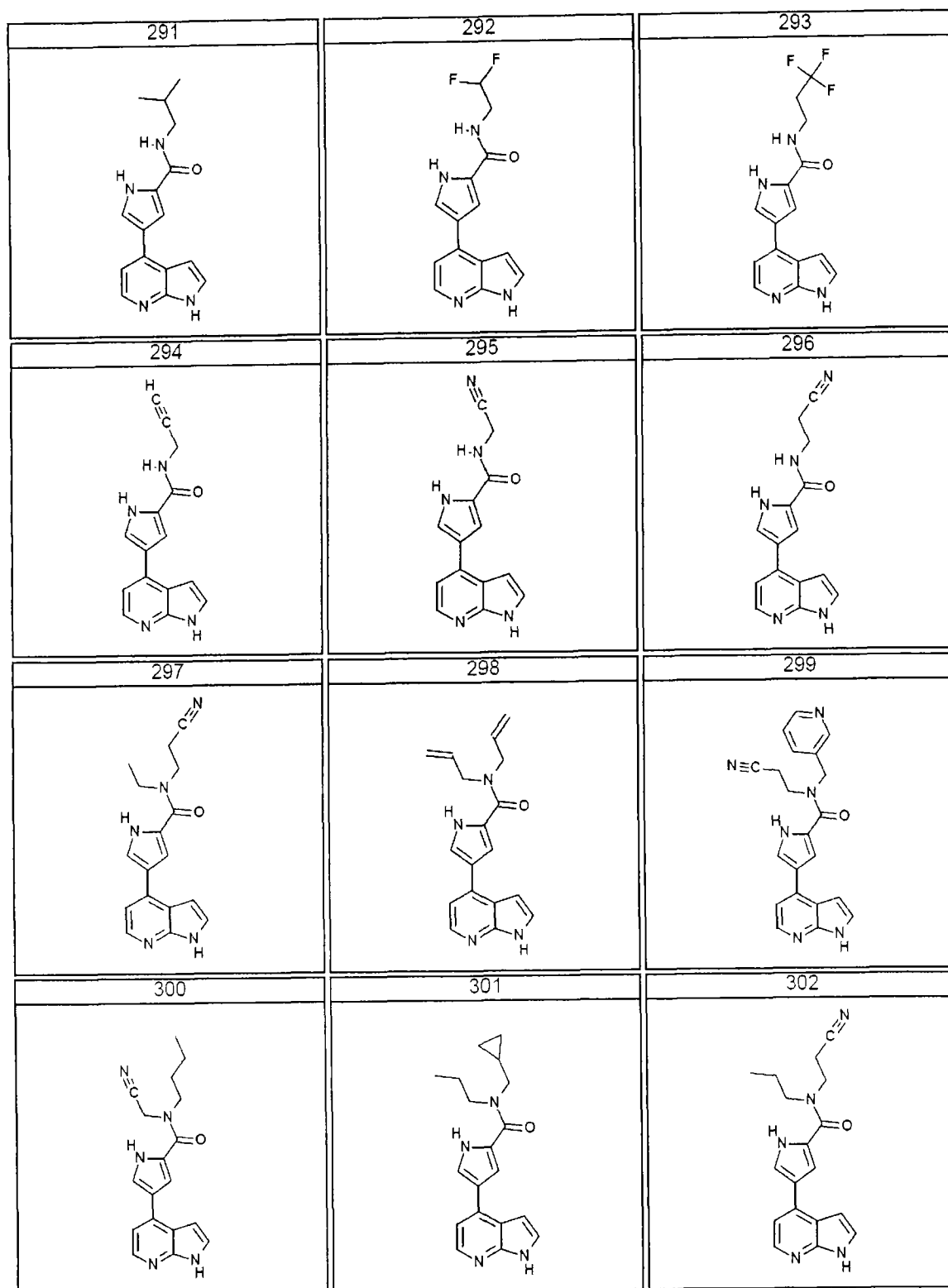
[0171]



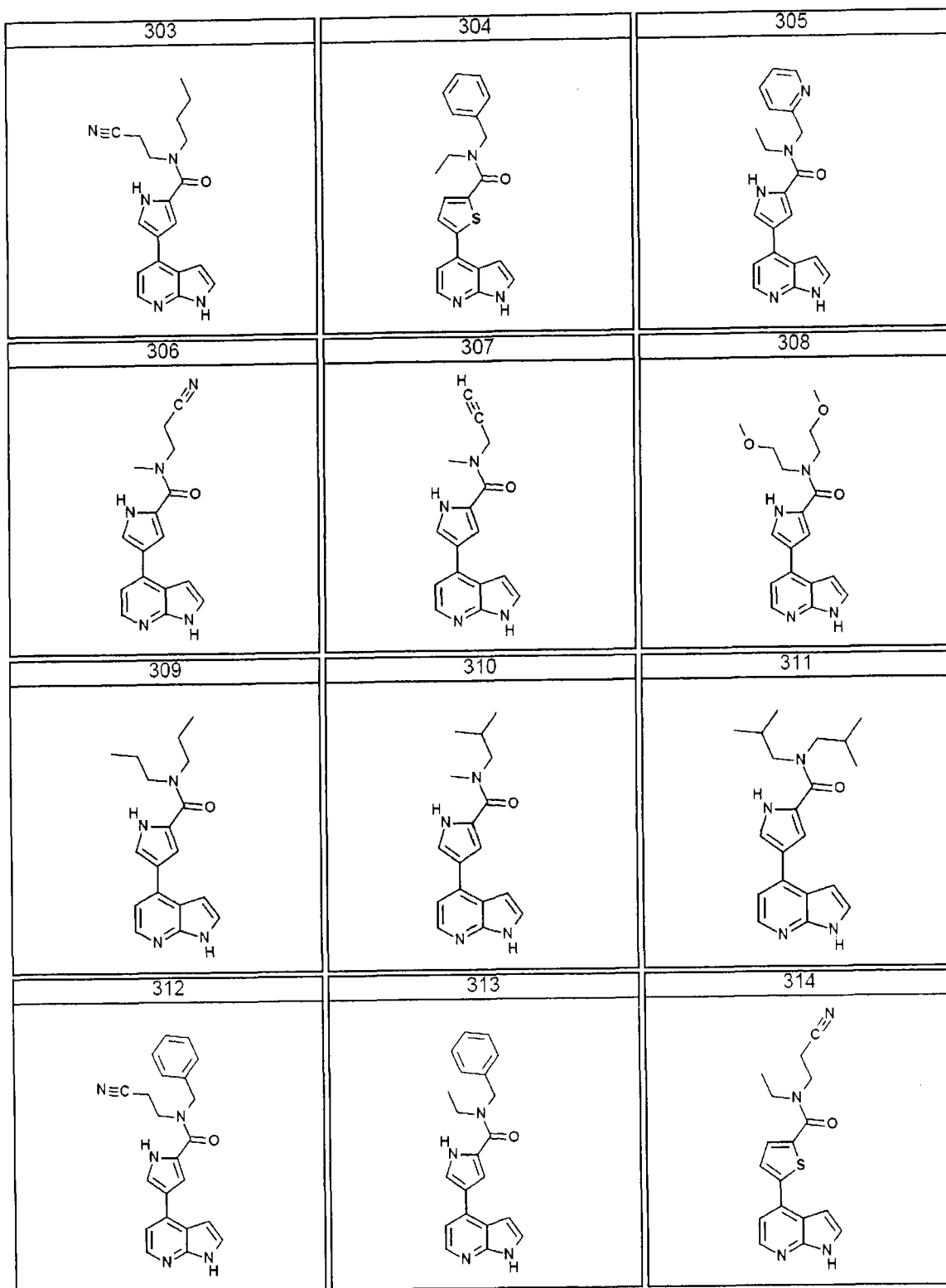
[0172]



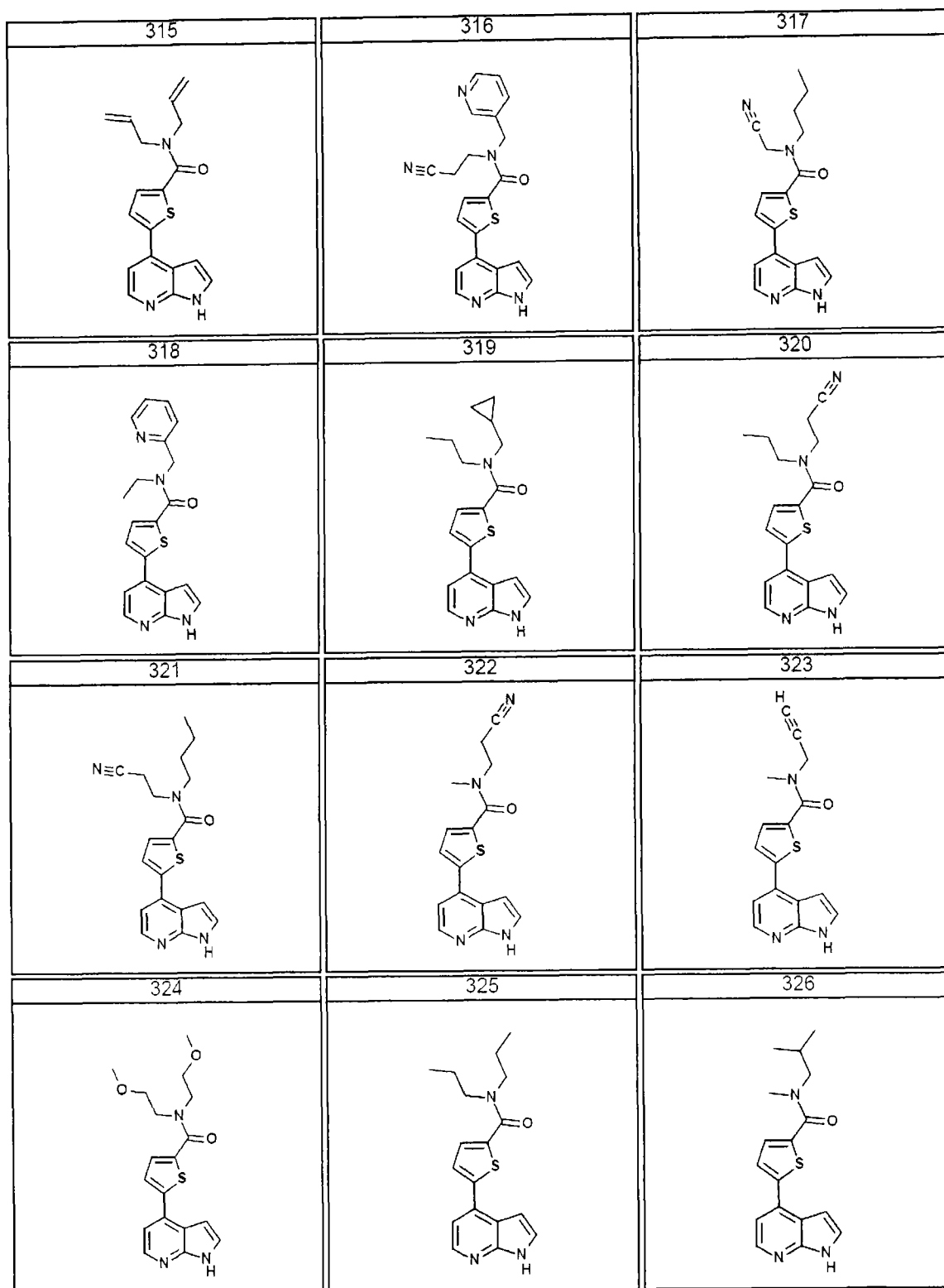
[0173]



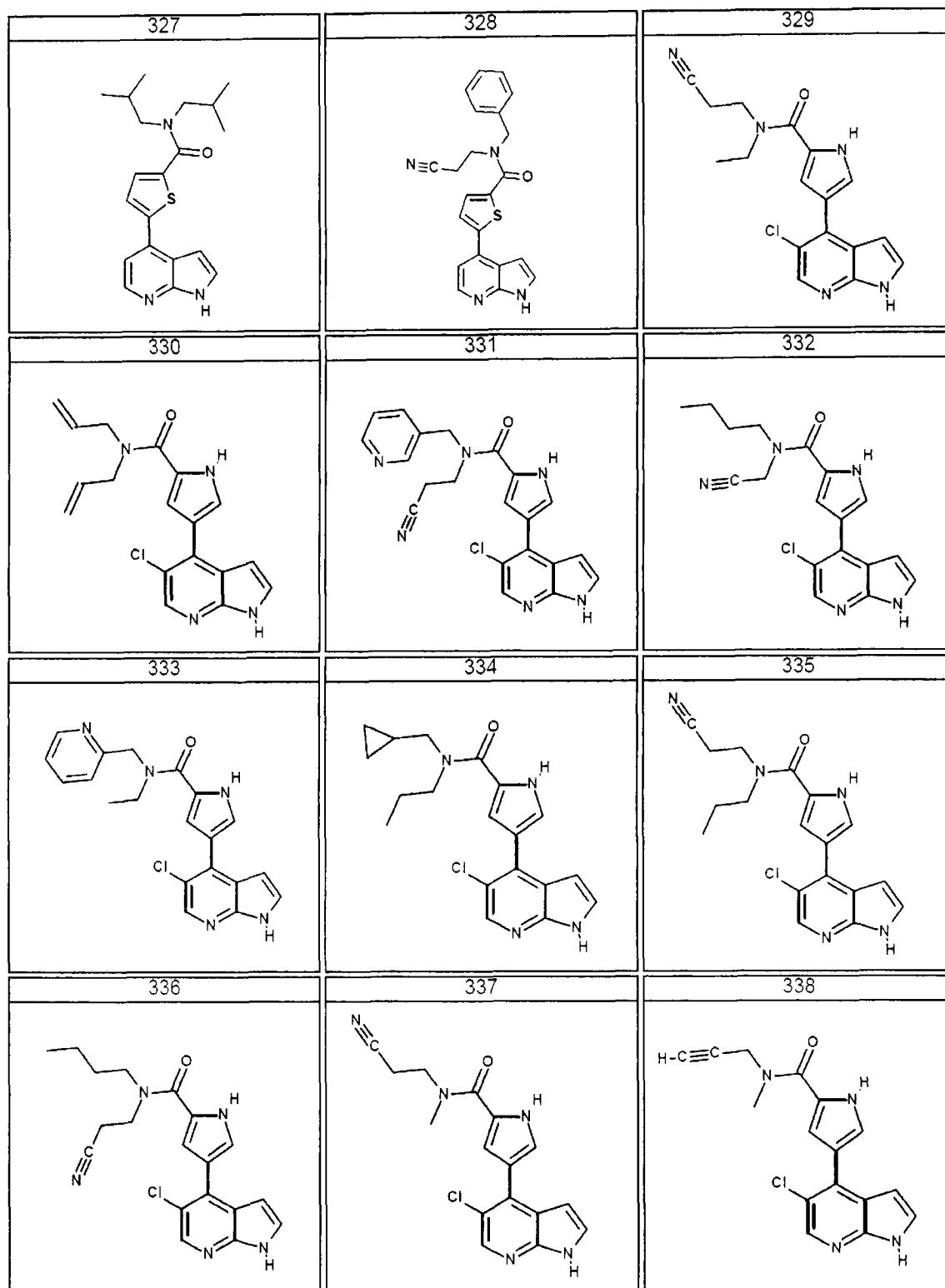
[0174]



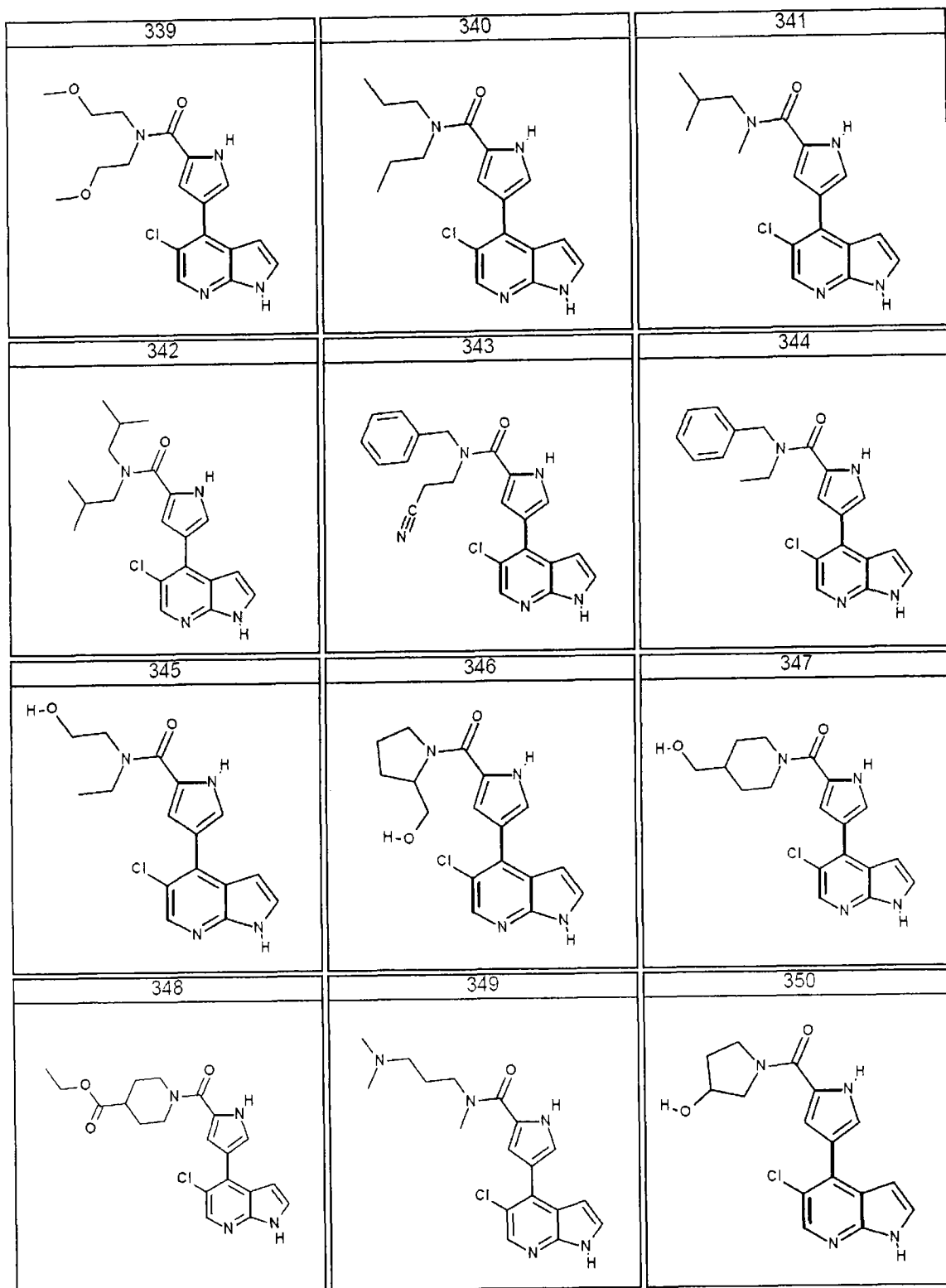
[0175]



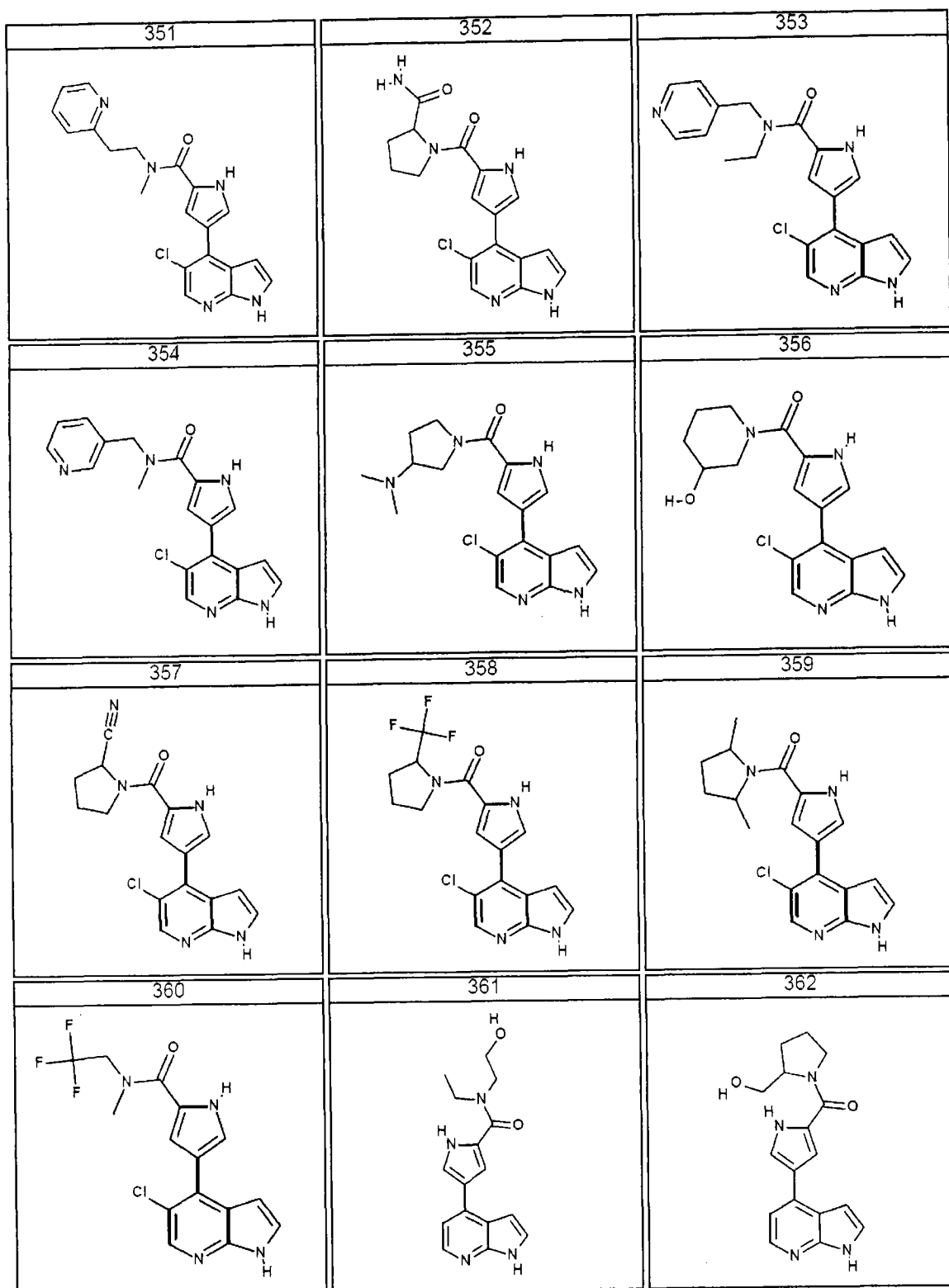
[0176]



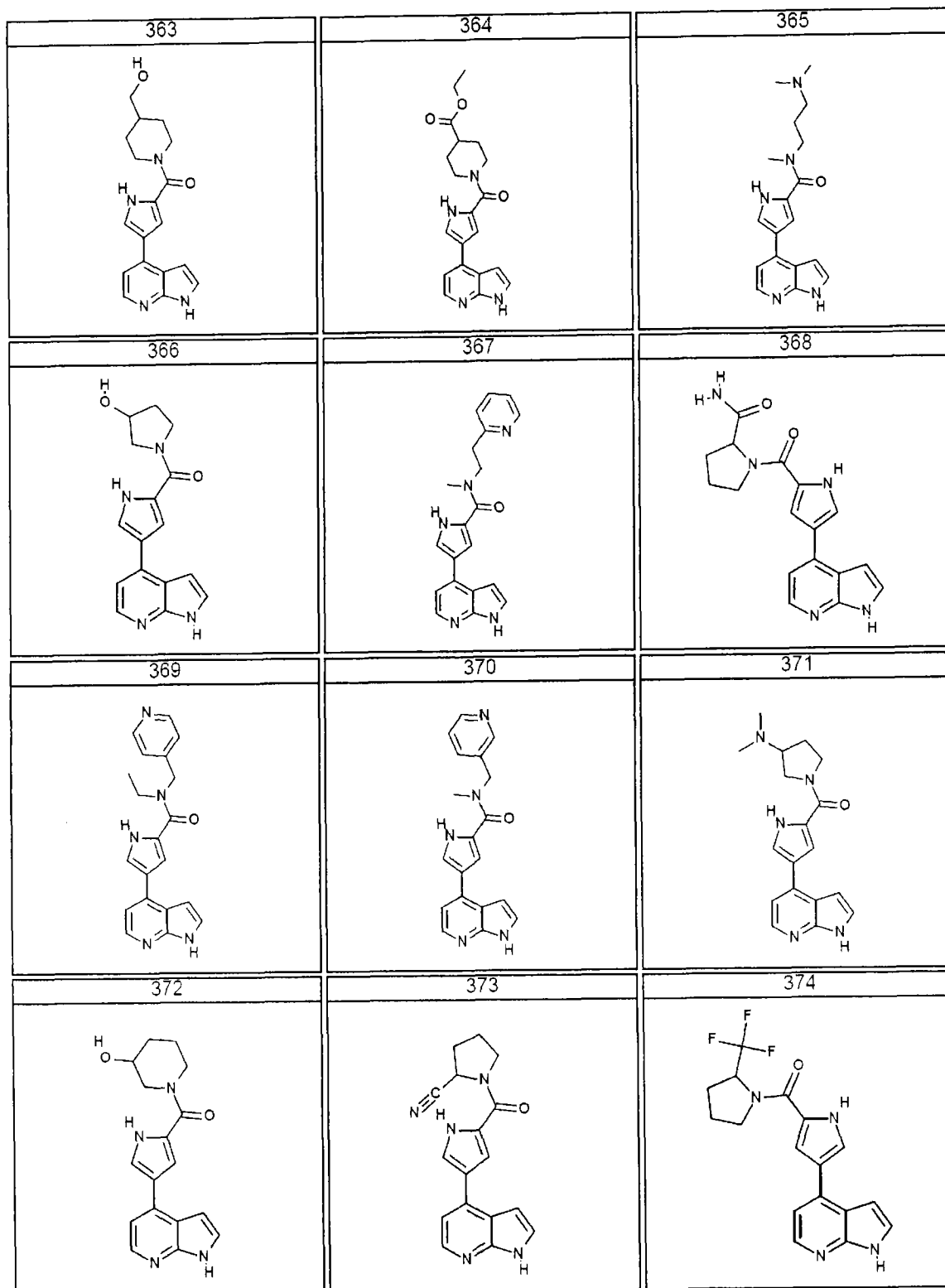
[0177]



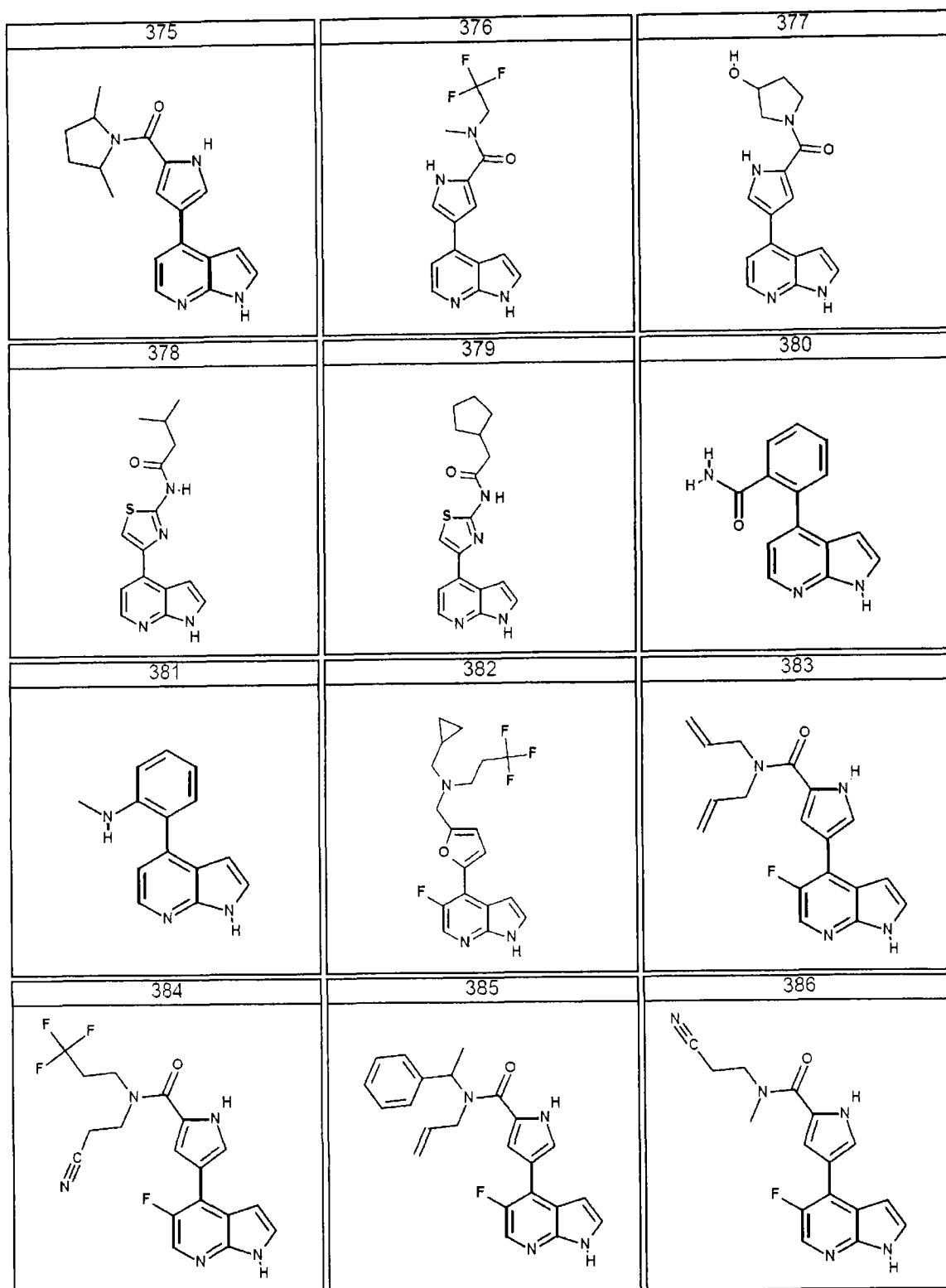
[0178]



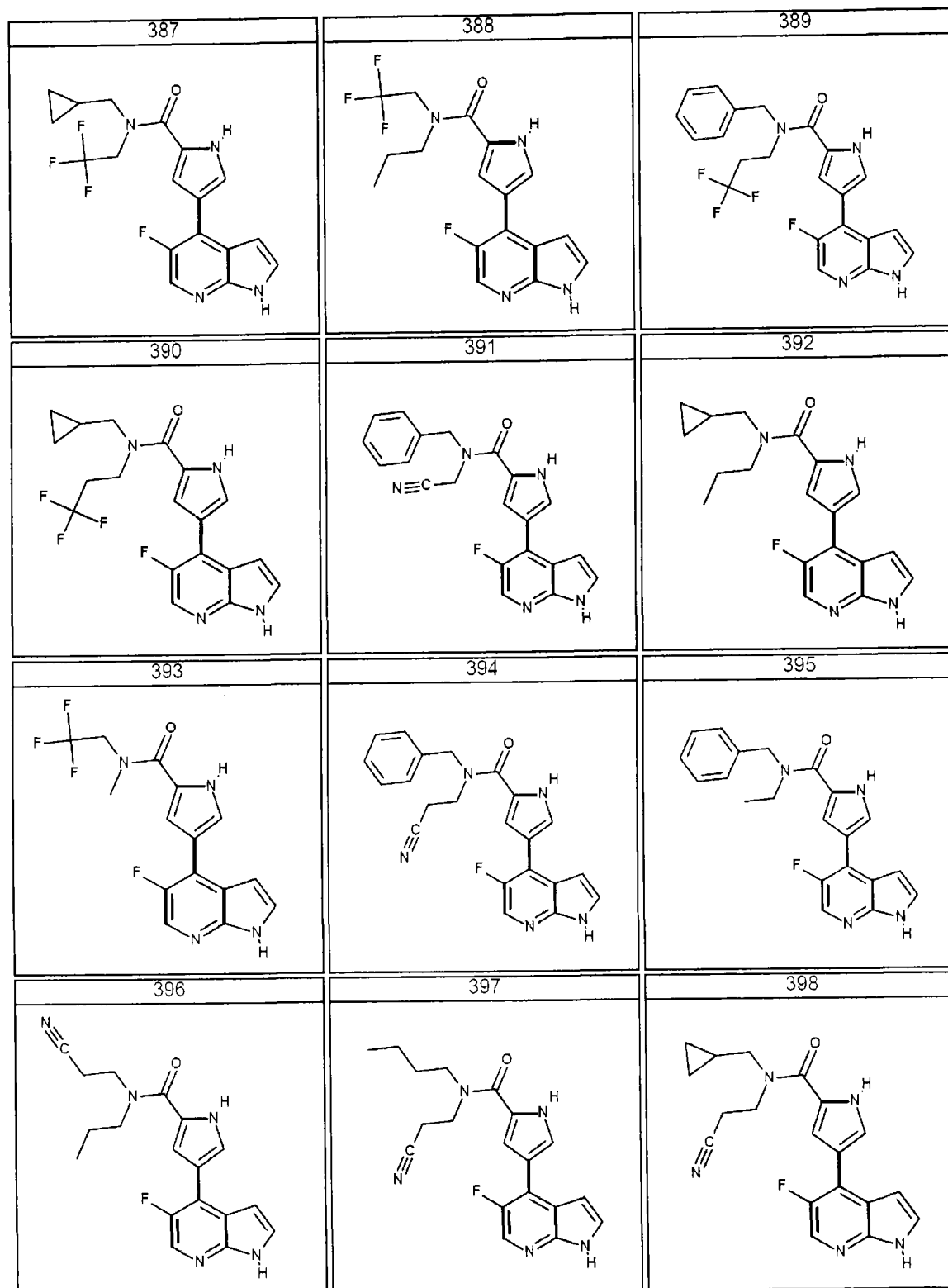
[0179]



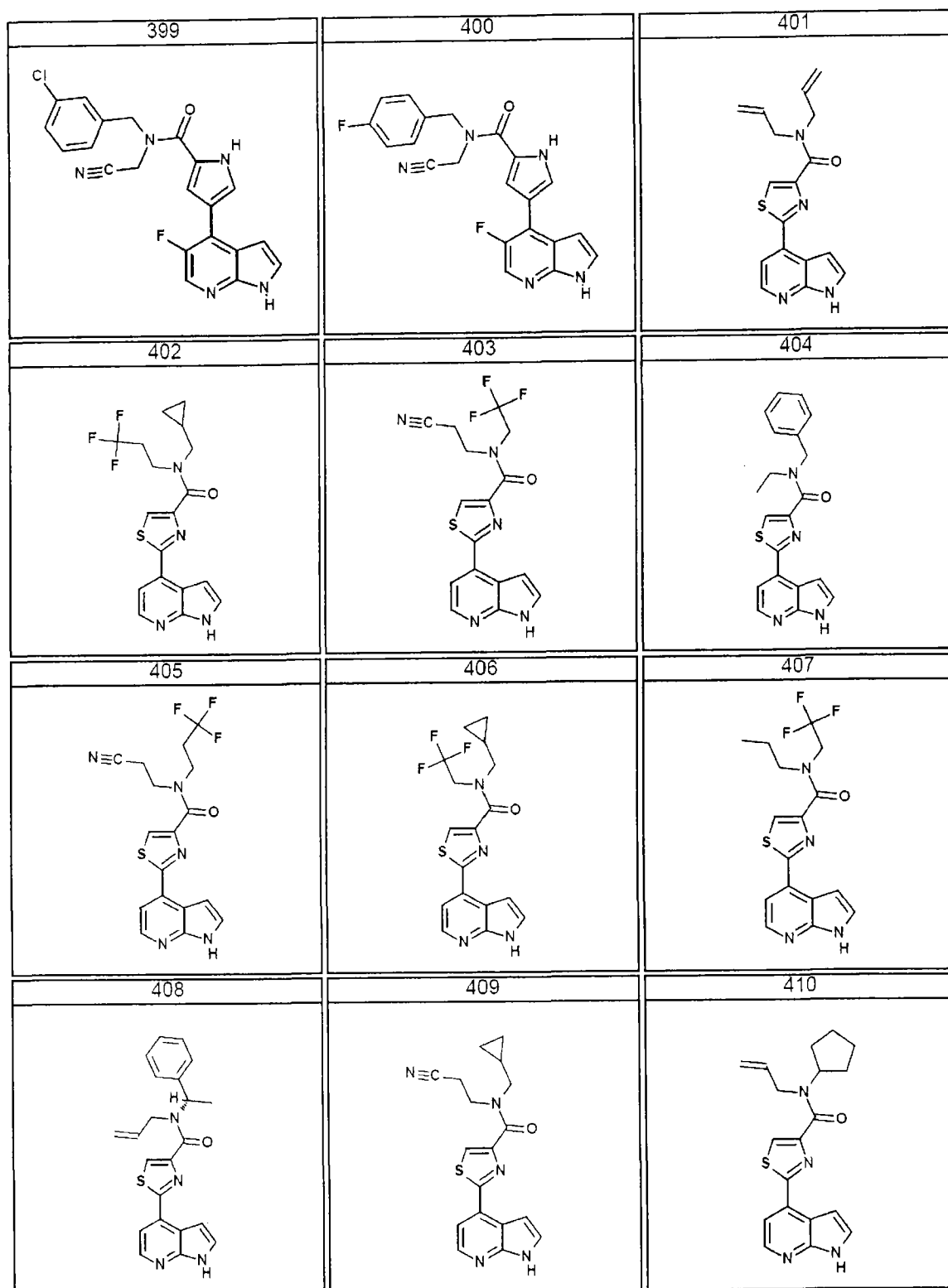
[0180]



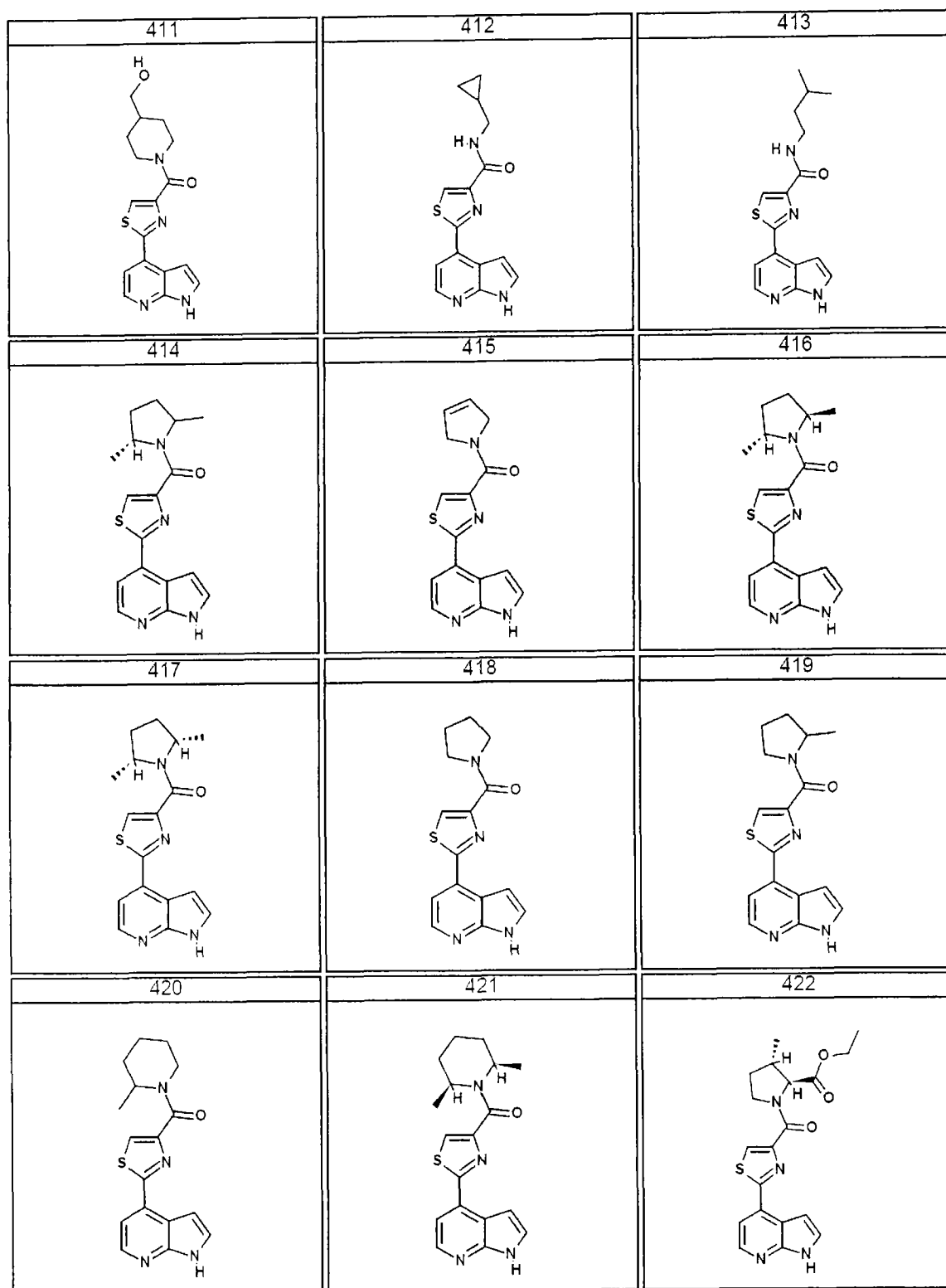
[0181]



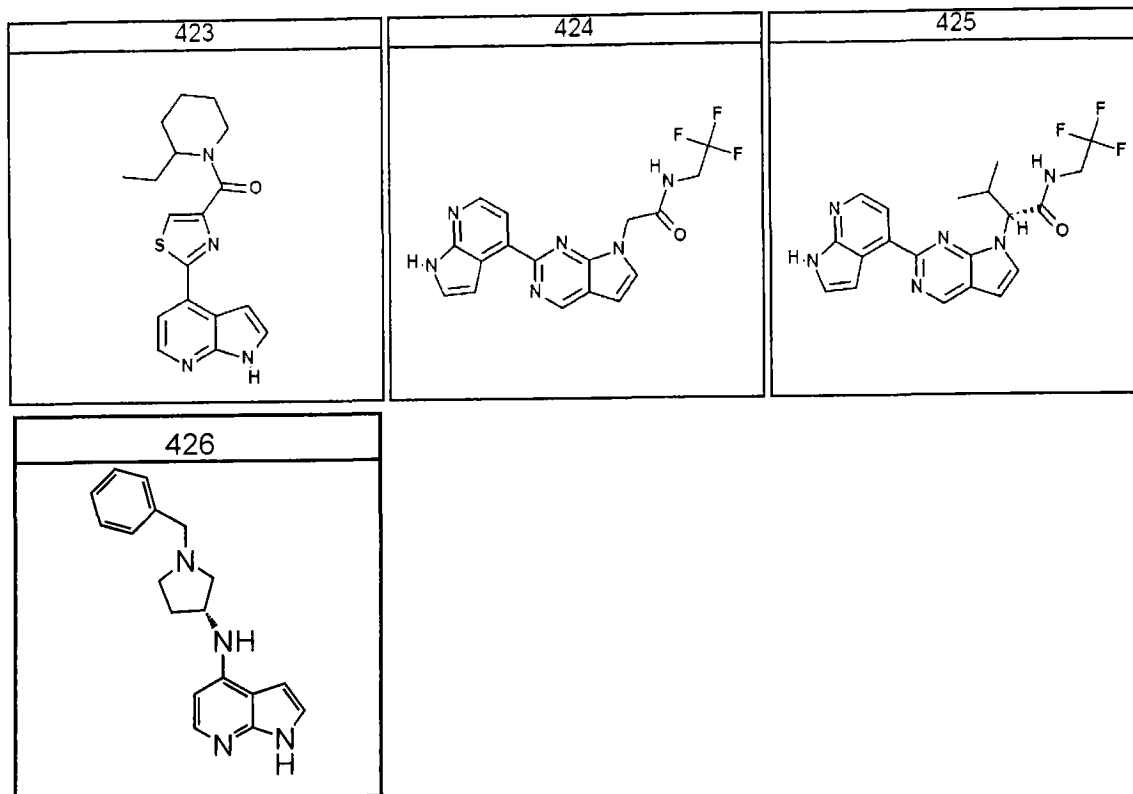
[0182]



[0183]



[0184]

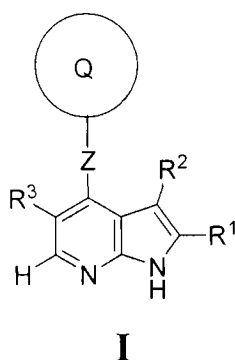


[0185] 应用、制剂和给药

[0186] 药学上可接受的组合物

[0187] 在另一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,它包含式 I 的化合物:

[0188]



[0189] 或其药学上可接受的盐;

[0190] 其中

[0191] Q 为具有 0-3 个选自氮、氧或硫的杂原子的 3-8 元饱和、部分饱和或不饱和单环;或具有 0-6 个选自氮、氧或硫的杂原子的 8-12 元双环;其中 Q 可选地被 1-10 次出现的 J^Q 取代;

[0192] 为键、O、NH、N(C₁₋₃ 脂族基团)、S、CH₂、C=CH₂、C=O、SO 或 SO₂;

[0193] R¹ 为 -(C₁₋₂ 脂族基团)_p-R⁴, 其中 R¹ 各自可选地被 1-3 次出现的 J 取代;

[0194] R² 为 -(C₁₋₂ 脂族基团)_d-R⁵, 其中 R¹ 各自可选地被 1-3 次出现的 J 取代;

[0195] R³ 为卤素、-CN、-NO₂ 或 -(U)_m-X, 其中

[0196] U 为 C₁₋₆ 脂族基团, 其中至多两个亚甲基单元可选地和独立地被 G^U 替代, 并且其中

U 可选地被 1-4 个 J^U 取代；

[0197] X 为 H、卤素、CN、NO₂、S(O)R、SO₂R、C₁₋₄ 卤代脂族基团或选自 C₁₋₆ 脂族基团、C₃₋₁₀ 环脂族基团、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂环基的基团；其中所述的基团可选地被 1-4 个 J^X 取代；

[0198] G^U 为 -NH-、-NR-、-O-、-S-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(O)NH-、-C(O)NR-、-C(=N-CN)-、-NHCO-、-NRCO-、-NHC(O)O-、-NRC(O)O-、-SO₂NH-、-SO₂NR-、-NHSO₂-、-NRSO₂-、-NHC(O)NH-、-NRC(O)NH-、-NHC(O)NR-、-NRC(O)NR-、-OC(O)NH-、-OC(O)NR-、-NHSO₂NH-、-NRSO₂NH-、-NHSO₂NR-、-NRSO₂NR-、-SO- 或 -SO₂-；

[0199] R⁴ 为 H、卤素、CN、NH₂、NO₂、CF₃、C₁₋₃ 脂族基团、环丙基、NCH₃、OCH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)CH₃、-NC(=O)CH₃ 或 OH；

[0200] R⁵ 为 H、卤素、CN、NH₂、NO₂、CF₃、C₁₋₃ 脂族基团、环二丙基、NCH₃、OCH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)CH₃、-NC(=O)CH₃ 或 OH；

[0201] J^Q 为卤素、OCF₃、-(V_n)-R''、-(V_n)-CN、-(V_n)-NO₂ 或 -(V_n)-(C₁₋₄ 卤代脂族基团)，其中 J^Q 不为 H；

[0202] V 为 C₁₋₁₀ 族基团，其中至多三个亚甲基单元被 G^V 替代，其中 G^V 选自 -NH-、-NR-、-O-、-S-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(O)NH-、-C(O)NR-、-C(=N-CN)-、-NHCO-、-NRCO-、-NHC(O)O-、-NRC(O)O-、-SO₂NH-、-SO₂NR-、-NHSO₂-、-NRSO₂-、-NHC(O)NH-、-NRC(O)NH-、-NHC(O)NR-、-NRC(O)NR-、-OC(O)NH-、-OC(O)NR-、-NHSO₂NH-、-NRSO₂NH-、-NHSO₂NR-、-NRSO₂NR-、-SO- 或 -SO₂-；并且其中 V 可选地被 1-6 次出现的 J^V 取代；

[0203] R'' 为 H 或选自 C₁₋₆ 脂族基团、C₃₋₁₀ 环脂族基团、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基或 5-10 元杂环基的可选取代的基团；或在相同取代基或不同取代基上的两个 R'' 基团与每一 R'' 基团所键合的原子一起构成可选取代的 3-8 元杂环基；其中每一可选取代的 R'' 基团独立地和可选地被 1-6 次出现的 J^R 取代；

[0204] R 为选自 C₁₋₆ 脂族基团、C₃₋₁₀ 环脂族基团、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基或 5-10 元杂环基的可选取代的基团；或在相同取代基或不同取代基上的两个 R 基团与每一 R 基团所键合的原子一起构成可选取代的 3-8 元杂环基；其中每一 R 基团独立地和可选地被 1-4 次出现的 J^R 取代；

[0205] J^V 、 J^U 、 J^X 和 J^R 独立地选自卤素、L、-(L_n)-R'、-(L_n)-N(R')₂、-(L_n)-SR'、-(L_n)-OR'、-(L_n)-(C₃₋₁₀ 环脂族基团)、-(L_n)-(C₆₋₁₀ 芳基)、-(L_n)-(5-10 元杂芳基)、-(L_n)-(5-10 元杂环基)、氧代、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、-(L_n)-NO₂、-(L_n)-CN、-(L_n)-OH、-(L_n)-CF₃、-CO₂R'、-CO₂H、-COR'、-COH、-OC(O)R' 或 -NC(O)R'；或在相同取代基或不同取代基上的两个 J^V 、 J^U 、 J^X 或 J^R 基团与每一 J^V 、 J^U 、 J^X 和 J^R 基团所键合的原子一起构成 5-7 元饱和、不饱和或部分饱和和环；

[0206] R' 为 H 或 C₁₋₆ 脂族基团；或两个 R' 基团与它们所连接的原子一起可选地构成 3-6 元环脂族基团或杂环基，其中所述的脂族基团、环脂族基团或杂环基可选地被 R*、-OR*、-SR*、-NO₂、-CF₃、-CN、-CO₂R*、-COR*、OCOR*、NHCOR* 取代，其中 R* 为 H 或 C₁₋₆ 脂族基团；

[0207] L 为 C₁₋₆ 脂族基团，其中至多三个亚甲基单元被 -NH-、-NR⁶-、-O-、-S-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(O)NH-、-C(O)NR⁶-、-C(=N-CN)、-NHCO-、-NR⁶CO-、-NHC(O)O-、-NR⁶C(O)O-、-SO₂NH-、-SO₂NR⁶-、-NHSO₂-、-NR⁶SO₂-、-NHC(O)NH-、-NR⁶C(O)NH-、-NHC(O)

$$\text{NR}^6-, -\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^6, -\text{OC}(\text{O})\text{NH}-, -\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6-, -\text{NHSO}_2\text{NH}-, -\text{NR}^6\text{SO}_2\text{NH}-, -\text{NHSO}_2\text{NR}^6-, -\text{NR}^6\text{SO}_2\text{NR}^6-,$$

$$-\text{SO}- \text{ 或 } -\text{SO}_2- \text{ 取代；}$$

[0208] R^6 选自 C_{1-6} 脂族基团、 C_{3-10} 环脂族基团、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基或 5-10 元杂环基；或在相同取代基或不同取代基上的两个 R^6 基团与每一 R^6 基团所键合的原子一起构成 3-8 元杂环基；

[0209] J 为卤素、OCH₃、OH、NO₂、NH₂、SCH₃、NCH₃、CN、未取代的 C₁₋₂ 脂族基团；两个 J' s 与它们所连接的碳一起构成环丙基环或 C=O；

[0210] m, n, d 和 p 各自独立为 0 或 1:

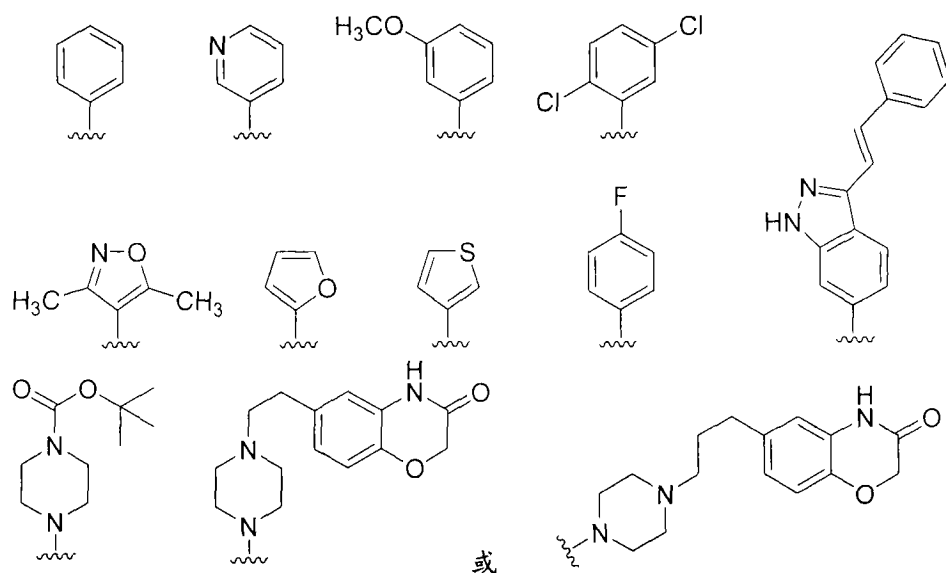
[0211] 其中 R^1 和 R^2 为 H, R^3 为 $C(=O)NH$, 且 Z 为 NH 时, Q 不为 2-乙基苯基;

[0212] 和

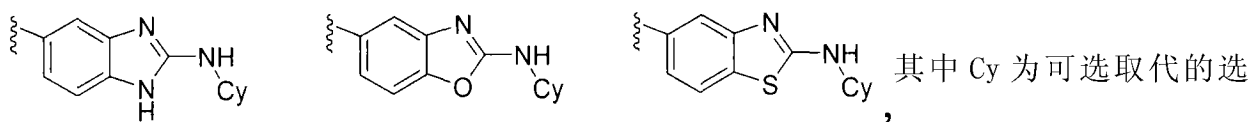
[0213] 药学上可接受的载体、助剂或赋形剂。

[0214] 在另一个实施方案中,该组合物不包含这样一种化合物,在该化合物中当 R^1 , R^2 和 R^3 为 H 且 Z 为键时, Q 不为:

[0215]

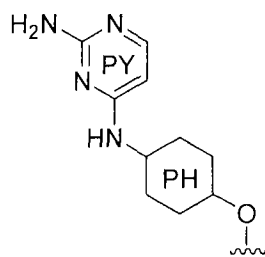


[0216] 在另一个实施方案中,该组合物不包含这样一种化合物,在该化合物中当 R^1 , R^2 和 R^3 为 H 且 Z 为 O 时;Q 不为 3,4-二氨基苯基、4-苄氧基苯基、3-氨基-4-羟基苯基、4-羟基苯基、2-氟-4-氨基苯基、3-氟-4-氨基苯基、2,6-二氟-4-氨基苯基、4-硝基苯基、4-氨基苯基;可选取代的基团,其选自:



自苯基或哌啶的基团；或式 X 的化合物：

[0217]



[0218] 式 X

[0219] 其中 PY 为可选取代的氨基嘧啶基且 PH 为被氟单 - 或二取代的苯基。

[0220] 在另一个实施方案中,该组合物不包含这样一种化合物,在该化合物中当 R^1 和 R^3 为 H, R^2 为甲基且 Z 为 O 时, Q 不为 2- 氟 -4- 氨基苯基。

[0221] 在另一个实施方案中,该组合物不包含这样一种化合物,在该化合物中当 R^1 , R^2 和 R^3 为 H 且 Z 为 NCH_3 时, Q 不为未取代的苯基。

[0222] 在另一个实施方案中,该组合物还包含选自如下的治疗剂:化疗或抗增殖剂、抗炎剂、免疫调节或免疫抑制剂、神经营养因子、用于治疗心血管疾病的药剂、用于治疗破坏性骨疾病的药剂、用于治疗肝病的药剂、抗病毒剂、用于治疗血液病的药剂、用于治疗糖尿病的药剂或用于治疗免疫缺陷性障碍的药剂。

[0223] 根据另一个实施方案,本发明提供了包含本发明化合物或其药学上可接受的衍生物和药学上可接受的载体、助剂或赋形剂的组合物。本发明组合物中化合物的量能够有效可测定地抑制生物样品中或患者中的蛋白激酶,特别是 JAK 家族或 ROCK 家族激酶。优选配制本发明的组合物用于对需要这类组合物的患者的给药。最优选,将本发明的组合物配制用于对患者口服给药。

[0224] 本文所用的术语“患者”意指动物,优选哺乳动物,且最优选人。

[0225] 因此,本发明在另一个方面,提供了药学上可接受的组合物,其中这些组合物包含如本文所述的任意化合物并且可选地包含药学上可接受的载体、助剂或赋形剂。在某些实施方案中,这些组合物可选地进一步包含一种或多种额外的治疗剂。

[0226] 还可以理解本发明的某些化合物可以以用于治疗的游离形式存在,或如果需要,作为其药学上可接受的衍生物存在。本发明的药学上可接受的衍生物包括,但不限于药学上可接受的前体药物、盐、这类酯的盐或任意其它加合物或衍生物,其一旦对需要的患者给药就能够直接或间接提供如本文其它所述的化合物或者其代谢产物或残余物。

[0227] 本文所用的术语“药学上可接受的盐”是指这样的盐,在合理的医学判断范围内,它们适合用于与人体和低等动物组织接触,没有不适当的毒性、刺激性、变态反应等,与合理的利益/风险比相称。“药学上可接受的盐”意指本发明化合物的任意无毒性盐或酯的盐,其一旦对接受者给药,就能够直接或间接提供本发明化合物或者其有抑制活性的代谢产物或残余物。本文所用的术语“其有抑制活性的代谢产物或残余物”意指其代谢产物或残余物也是 JAK 家族或 ROCK 家族激酶的抑制剂。

[0228] 药学上可接受的盐是本领域众所周知的。例如, S. M. Berge 等在 J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 中详细描述了药学上可接受的盐,引用在此作为参考。本发明化合物的药学上可接受的盐包括从适合的无机与有机酸与碱衍生的那些。药学上可接受的无毒性酸加成盐的实例是与无机酸或有机酸生成的氨基盐,无机酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸,有机酸例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸,或者利用

本领域所用的其它方法,例如离子交换形成的盐。其它药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对-甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。从适当的碱衍生的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。本发明也涵盖如本文所公开的化合物的任意碱性含氮基团的季铵化作用。借助这类季铵化作用可以得到可溶于水或油或可分散在水或油中的产物。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。如果合适,其它药学上可接受的盐包括利用抗衡离子生成的无毒的铵盐、季铵盐和胺阳离子盐,例如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐。

[0229] 如上所述,本发明的药学上可接受的组合物另外包含药学上可接受的载体、助剂或赋形剂,正如本文所述,它们包括适合于所需的特定剂型的任意和所有溶剂、稀释剂或其它液体赋形剂、分散或悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) 公开了用于配制药学上可接受的组合物的各种载体和用于其制备的已知技术。除了任何常规载体介质与本发明化合物不相容以外,诸如产生任何不希望的生物学效应或者其它以有害方式相互作用于药学上可接受的组合物的任何其它成分,它的使用涵盖在本发明的范围内。

[0230] 能够充当药学上可接受的载体的材料的一些实例包括,但不限于离子交换剂;氧化铝;硬脂酸铝;卵磷脂;血清蛋白质,诸如人血清白蛋白;缓冲物质,例如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸或山梨酸钾;饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物;水;盐或电解质,例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐;胶体二氧化硅;三硅酸镁;聚乙烯吡咯烷酮;聚丙烯酸酯类;蜡类;聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物;羊毛脂;糖类,诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉末状黄耆胶;麦芽;明胶;滑石粉;赋形剂,诸如可可脂和栓剂用蜡;油类,诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇类,例如丙二醇或聚乙二醇;酯类,诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,诸如氢氧化镁和氢氧化铝;藻酸;无热原的水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;和磷酸盐缓冲溶液;以及其它无毒的可相容的润滑剂,诸如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁;并且根据制剂人员的判断,在组合物中也可以存在着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和香料、防腐剂和抗氧化剂。

[0231] 本文所用的术语“可测定地抑制”意指在分别包含本发明化合物的样品和 JAK 或 ROCK 激酶的样品与包含 JAK 或 ROCK 激酶,但不存在所述化合物的等样品之间在激酶活性,特别是 JAK 家族或 ROCK 家族活性上的可测定的改变。

[0232] 可以通过口服,非肠道,通过吸入喷雾,局部,直肠,鼻部,口含,阴道或通过植入贮器给予本发明的组合物。本文所用的术语“非肠道”包括皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、眼内、肝内、病变内和颅内注射或输注技术。优选通过口服、腹膜内或静脉

内给予所述的组合物。本发明组合物的无菌可注射剂型可以为水或油混悬液。可以按照本领域公知的技术,使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制这些混悬液。无菌可注射制剂还可以为在无毒性非肠道可接受的稀释剂或溶剂中的可注射溶液或混悬液,例如作为在 1, 3- 丁二醇中的溶液。在可以使用的可接受的赋形剂和溶剂中有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。此外,通常将无菌的固定油用作溶剂或悬浮介质。

[0233] 为了这一目的,可以采用任何温和的固定油,包括合成的单-或二-甘油酯类。脂肪酸,诸如油酸及其甘油酯衍生物可用于制备可注射制剂,因为它们是天然药学可接受的油,诸如橄榄油或蓖麻油,尤其是其聚氧乙基化形式。这些油溶液或混悬液还可以包含长链醇稀释剂或分散剂,诸如常用于配制药学上可接受的剂型,包括乳剂和混悬液的羧甲基纤维素或类似分散剂。其它常用于制备药学上可接受的固体、液体或其它剂型的表面活性剂,诸如吐温类、司盘类和其它乳化剂或生物利用度促进剂也可以用于配制目的。

[0234] 可以以任意口服可接受的剂型,包括,但不限于胶囊、片剂、水混悬液或溶液通过口服给予本发明的药学上可接受的组合物。就口服使用的片剂而言,常用的载体包括乳糖和玉米淀粉。一般还加入润滑剂,诸如硬脂酸镁。为了以胶囊形式口服给药,有用的稀释剂包括乳糖和干燥的玉米淀粉。当需要水混悬液用于口服应用时,将活性组分与乳化剂和悬浮剂合并。如果需要,还可以加入某些甜味剂、矫味剂或着色剂。

[0235] 或者,可以以直肠给药用的栓剂形式给予本发明的药学上可接受的组合物。可以通过将所述的活性剂于合适的无刺激性赋形剂混合制备它们,所述的赋形剂在室温下为固体,但在直肠温度下为液体且由此在直肠中融化而释放药物。这类物质包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇类。

[0236] 还可以通过局部,尤其是在治疗靶标包括通过局部施用易于接近的区域或器官,包括眼、皮肤或下肠道的疾病时,给予本发明药学上可接受的组合物。易于制备用于这些区域或器官中的每一种的合适的局部用制剂。

[0237] 可以使用直肠用栓剂(参见上文)或合适的灌肠剂对下肠道进行局部施用。还可以使用局部透皮贴剂。

[0238] 为了进行局部施用,可以将药学上可接受的组合物配制成包含悬浮于或溶于一种或多种载体中的活性成分的合适的软膏剂。用于本发明化合物局部给药的载体包括,但不限于矿物油、液体石蜡、白凡士林、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。或者,可以将药学上可接受的组合物配制成包含悬浮于或溶于一种或多种药学上可接受的载体中的活性成分的合适的洗剂或霜剂。合适的载体包括,但不限于矿物油、失水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯 60、鲸蜡基酯类蜡、十六醇十八醇混合物(cetearyl alcohol)、2-辛基十二烷醇、苧醇和水。

[0239] 为了进行眼部应用,可以使用或不使用防腐剂,诸如苯扎氯铵,将药学上可接受的组合物配制成例如在例如等渗的 pH 调节的无菌盐水或其它水溶液中的微粉化混悬液,或优选配制成在等渗的 pH 调节的无菌盐水或其它水溶液中的溶液。或者,为了进行眼部应用,可以将药学上可接受的组合物配制成软膏剂,诸如凡士林。还可以通过喷鼻剂或吸入剂给予本发明药学上可接受的组合物。按照药物制剂领域众所周知的技术制备这类组合物,并且可以使用苧醇或其它合适的防腐剂、提高生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其它常用增溶剂或分散剂将它们制备成在盐水中的溶液。

[0240] 最优选配制本发明药学上可接受的组合物用于口服给药。

[0241] 用于口服给药的液体剂型包括,但不限于药学上可接受的乳剂、微乳、溶液、混悬液、糖浆剂和酏剂。除活性化合物外,液体剂型还可以包含本领域中常用的惰性稀释剂,诸如,例如,水或其它溶剂,增溶剂和乳化剂,诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇类和脱水山梨醇的脂肪酸酯,和它们的混合物。除了惰性稀释剂以外,口服组合物还可以包括助剂,诸如湿润剂、乳化与悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香味剂。

[0242] 使用适合的分散或湿润剂和悬浮剂,可以按照已知技术配制可注射制剂,例如无菌可注射的水或油混悬液。无菌可注射制剂也可以是在无毒的非肠道可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、混悬液或乳剂,例如在1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的载体和溶剂有水、林格氏溶液,U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外,常规上采用无菌的固定油作为溶剂或悬浮介质。为了这一目的,可以采用任何温和的固定油,包括合成的单-或二-甘油酯。另外,在注射剂的制备中也可以使用脂肪酸,诸如油酸。

[0243] 可注射制剂可以这样进行灭菌,例如通过细菌截留性滤器过滤,或者掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂,可以在使用前将其溶解或分散在无菌的水或其它无菌可注射介质中。

[0244] 为了延长本发明化合物的作用,经常需要延缓化合物在皮下或肌肉注射的吸收。这可以利用水溶性差的结晶性或无定形物质的液体混悬液来实现。然后化合物的吸收速率取决于它的溶解速率,后者依次又可能取决于晶体大小和晶型。作为替代选择,通过将化合物溶解或悬浮在油类介质中,实现非肠道给药化合物形式的延迟吸收。可注射的储库形式是这样制备的,在生物可降解的聚合物中,例如聚丙交酯-聚乙交酯中,生成化合物的微囊包封基质。根据化合物与聚合物的比例和所采用特定聚合物的属性,可以控制化合物的释放速率。其他生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。储库型可注射制剂也可以通过将化合物包合在与机体组织相容的脂质体或微乳中来制备。

[0245] 直肠或阴道给药用到的组合物优选地是栓剂,它们可以这样制备,将本发明化合物与适合的无刺激性赋形剂或载体混合,例如可可脂、聚乙二醇或栓剂用蜡,它们在环境温度下是固体,但是在体温下是液体,因此在直肠或阴道腔中融化并且释放出活性化合物。

[0246] 口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这类固体剂型中,将活性化合物与至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体混合,诸如柠檬酸钠或磷酸二钙,和/或a)填充剂或扩充剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸,b)粘合剂,诸如,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,c)润湿剂,诸如甘油,d)崩解剂,诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠,e)溶解延迟剂,诸如石蜡,f)吸收促进剂,诸如季铵化合物,g)湿润剂,诸如,例如鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯,h)吸收剂,诸如高岭土和膨润土,和i)润滑剂,例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇类、月桂基硫酸钠及其混合物。就胶囊剂、片剂和丸剂而言,该剂型还可以包含缓冲剂。

[0247] 也可以采用相似类型的固体组合物作为软或硬填充的明胶胶囊剂中的填充剂,胶囊所用赋形剂诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇类等。可以使用包衣材料和外壳,例

如肠溶衣和药物配制领域众所周知的其它包衣材料制备片剂、锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型。它们可以可选地含有遮光剂,也可以是仅仅或优先在肠道某一部分释放活性组分的组合物,可选地以延迟的方式。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡类。也可以采用相似类型的固体组合物作为软与硬的填充明胶胶囊剂中的填充剂,胶囊所用赋形剂诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇类等。

[0248] 活性化合物也可以是微囊包封的形式,其中含有一种或多种上述赋形剂。可以使用包衣材料和外壳,例如肠溶衣和药物配制领域众所周知的其它包衣材料制备片剂、锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型。在这类固体剂型中,可以将活性化合物与至少一种惰性稀释剂混合,诸如蔗糖、乳糖或淀粉。在正常情况下,这类剂型还可以包含除惰性稀释剂以外的其它物质,例如压片润滑剂和其它压片助剂,诸如硬脂酸镁和微晶纤维素。就胶囊剂、片剂和丸剂而言,剂型还可以包含缓冲剂。它们可以可选地含有遮光剂,也可以是仅仅或优先在肠道某一部分释放活性成分的组合物,可选地以延迟的方式。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡类。

[0249] 本发明化合物的局部或透皮给药剂型包括软膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。将活性成分在无菌条件下与药学上可接受的载体和任何必需的防腐剂或缓冲剂混合,根据需要而定。眼科制剂、滴耳剂和滴眼剂也被涵盖在本发明的范围内。另外,本发明涵盖透皮贴剂的应用,它们具有控制化合物向机体递送的附加优点。这类剂型可以通过将化合物溶解或分散在恰当的介质中来制备。还可以使用吸收促进剂以增加化合物穿过皮肤的通量。可以通过提供速率控制膜或者将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0250] 优选将本发明的化合物配制成为易于给药和剂量均匀的单位剂型。本文所用的表达方式“单位剂型”是指适合于所治疗的患者的活性剂的物理分散单位。然而,应理解本发明化合物和组合物的总每日应用由主治临床医师在合理的医学判断范围内决定。对任何特定患者或生物体而言的具体有效剂量水平取决于多种因素,包括:所治疗的障碍和该障碍的严重性;所采用的具体化合物的活性;所采用的具体组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;给药的时间、给药的途径和所采用的具体化合物的排泄速率;治疗的持续时间;与所采用的具体化合物联合或同时使用的药物;和医疗领域众所周知的类似因素。

[0251] 可以与载体物质合并以便产生单位剂型的组合物的本发明化合物的量根据所治疗的宿主、特定给药方式的不同而改变。优选,应将组合物配制成可以将剂量为 0.01-100mg/kg 体重 / 天的抑制剂对接受这些组合物的患者给药。

[0252] 根据所治疗或预防的特定病况或疾病的不同,通常为治疗或预防该病况而给予的额外治疗剂也可以存在于本发明的组合物中。本文所用的通常为治疗或预防特定疾病或病况而给予的额外治疗剂称作“适合于所治疗的疾病或病况”。

[0253] 例如,可以将化疗剂或其它抗增殖剂与本发明的化合物联用以便治疗增殖性疾病和癌症。公知化疗剂的实例包括,但不限于 Gleevec™、阿霉素、地塞米松、长春新碱、环磷酰胺、氟尿嘧啶、托泊替康、紫杉醇、干扰素和铂衍生物。

[0254] 还可以与本发明抑制剂联用的活性剂其它实例包括,但不限于:阿尔茨海默氏病的治疗剂,诸如 Aricept® 和 Exelon®;帕金森氏病的治疗剂,诸如左旋多巴 / 卡比多

巴、恩他卡朋、罗匹尼罗、普拉克索、溴隐亭、培高利特、苯海索和金刚烷胺；治疗多发性硬化 (MS) 的药剂, 诸如 β -干扰素 (例如 Avonex[®] 和 Rebif[®])、Copaxone[®] 和米托蒽醌；哮喘的治疗剂, 诸如沙丁胺醇和 Singulair[®]；治疗精神分裂症的药剂, 诸如再普乐、维思通、思瑞康和氟哌啶醇；抗炎剂, 诸如皮质类固醇、TNF 阻滞剂、IL-1RA、硫唑嘌呤、环磷酰胺和柳氮磺胺吡啶；免疫调节与免疫抑制剂, 诸如环孢菌素、他克莫司、雷帕霉素、酚麦考酚酸吗乙酯、干扰素、皮质类固醇、环磷酰胺、硫唑嘌呤和柳氮磺胺吡啶；神经营养因子, 诸如乙酰胆碱酯酶抑制剂、MAO 抑制剂、干扰素、抗惊厥剂、离子通道阻滞剂、利鲁唑和抗帕金森剂；治疗心血管疾病的药剂, 诸如 β -阻滞剂、ACE 抑制剂、利尿剂、硝酸酯、钙通道阻滞剂和他汀类；治疗肝疾病的药剂, 诸如皮质类固醇、考来烯胺、干扰素和抗病毒剂；治疗血液病的药剂, 诸如皮质类固醇、抗白血病剂和生长因子；和治疗免疫缺陷障碍的药剂, 例如 γ -球蛋白。

[0255] 额外的治疗剂在本发明组合物中的含量将不超过在包含该治疗剂作为唯一活性成分的组合物中通常被给予的量。优选地, 额外的治疗剂在目前所公开的组合物中的量将是通常在包含该药剂作为唯一治疗活性剂的组合物中的含量的约 50% 至 100%。

[0256] 化合物和组合物的应用

[0257] 在另一个实施方案中, 本发明包含抑制生物样品中 ROCK 激酶活性的方法, 它包含使所述的生物样品接触本发明的化合物或组合物。

[0258] 在另一个实施方案中, 本发明包含抑制患者中 ROCK 激酶活性的方法, 它包含对该患者给予本发明的化合物或组合物。

[0259] 在另一个实施方案中, 本发明包含治疗或减轻 ROCK 激酶-介导的病况或疾病的严重性的方法。本文所用的术语“ROCK-介导的病况”或“疾病”意指已知 ROCK 起作用的任何疾病或其它有害病况。术语“ROCK-介导的病况”或“疾病”还意指那些通过使用 ROCK 抑制剂治疗而得到缓解的疾病或病况。这类病况包括, 但不限于高血压、心绞痛、脑血管收缩、哮喘、外周循环障碍、未足月产、癌症、勃起机能障碍、动脉粥样硬化、痉挛 (脑血管痉挛和冠状动脉痉挛)、视网膜病 (例如青光眼)、炎性障碍、自身免疫性障碍、AIDS、骨质疏松症、心肌肥厚、局部缺血 / 再灌注诱发的损伤和内皮机能障碍。在另一个实施方案中, 本发明涉及治疗或减轻良性前列腺增生或糖尿病的严重性的方法。

[0260] 在另一个实施方案中, 本发明包含治疗或减轻疾病, 病况或病症的严重性的方法, 所述的疾病, 病况或病症选自增殖性障碍、心脏病、神经变性障碍、精神病障碍、自身免疫性障碍、与器官移植相关的病况、炎性障碍、免疫介导的障碍、病毒病或骨障碍, 该方法包含对所述的患者给予本发明的化合物或组合物的步骤。

[0261] 在另一个实施方案中, 所述的方法包含对所述的患者给予额外的治疗剂的另外步骤, 所述额外的治疗剂选自化疗或抗增殖剂、抗炎剂、免疫调节或免疫抑制剂、神经营养因子、抗精神病剂、用于治疗心血管疾病的药剂、用于治疗破坏性骨疾病的药剂、用于治疗肝病的药剂、抗病毒剂、用于治疗血液病的药剂、用于治疗糖尿病的药剂或用于治疗免疫缺陷性障碍的药剂, 其中所述额外的治疗剂适合于所治疗的疾病, 并且将所述额外的治疗剂与所述的组合物一起作为单个剂型或作为多剂型的组成部分与所述的组合物分开给药。

[0262] 在另一个实施方案中, 所述的疾病、病况或障碍为变态反应、哮喘、慢性阻塞性肺

病 (COPD)、糖尿病、阿尔茨海默氏病、亨廷顿舞蹈病、帕金森氏病、AIDS- 相关痴呆、肌萎缩性侧索硬化 (ALS)、多发性硬化 (MS)、精神分裂症、心肌细胞肥大、血管平滑肌细胞增殖、再灌注 / 局部缺血、中风、脱发、癌症、肝肿大、高血压、心血管疾病、心肥大、囊性纤维化、病毒病、自身免疫性疾病、再狭窄、银屑病、炎症、高血压、心绞痛、脑血管收缩、外周循环障碍、早产、动脉粥样硬化、血管痉挛、脑血管痉挛、冠状动脉痉挛、视网膜病、青光眼、勃起功能障碍 (ED)、AIDS、骨质疏松症、克罗恩氏病、结肠炎、轴突向外生长或雷诺氏病。

[0263] 在另一个实施方案中,所述的疾病、病况或障碍为高血压、脑血管痉挛、冠状动脉痉挛、支气管哮喘、未足月产、勃起功能障碍、青光眼、血管平滑肌细胞增殖、心肌肥厚、恶性肿瘤、局部缺血 / 再灌注诱发的损伤、内皮功能障碍、克罗恩氏病、结肠炎、轴突向外生长、雷诺氏病、心绞痛、阿尔茨海默氏病、良性前列腺增生、心脏肥大、血管周围纤维化或动脉粥样硬化。在另一个实施方案中,所述的疾病、病况或障碍为动脉粥样硬化、高血压、勃起功能障碍 (ED)、再灌注 / 局部缺血、中风、脑血管痉挛、冠状动脉痉挛、心脏肥大或青光眼。

[0264] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗高血压的方法。在另一个实施方案中,本发明涉及治疗慢性阻塞性肺病 (COPD) 的方法。在另一个实施方案中,本发明涉及治疗青光眼的方法。在另一个实施方案中,本发明涉及治疗心脏肥大和 / 或血管周围纤维化的方法。

[0265] 在某些实施方案中,本发明涉及治疗或减轻癌症严重性的方法。在另一个实施方案中,本发明涉及治疗或减轻选自脑 (神经胶质瘤)、乳腺、结肠、头颈、肾、肺、肝、黑素瘤、卵巢、胰腺、前列腺、肉瘤或甲状腺的癌症严重性的方法。在另一个实施方案中,本发明涉及治疗或减轻胰腺、前列腺或卵巢癌严重性的方法。

[0266] 在另一个实施方案中,本发明提供了抑制生物样品中 JAK 激酶活性的方法,它包含使所述的生物样品接触本发明的化合物或组合物。

[0267] 在另一个实施方案中,本发明提供了抑制患者中 JAK 激酶活性的方法,它包含对该患者给予本发明的化合物或组合物。

[0268] 在另一个实施方案中,本发明包含治疗或减轻患者中 JAK- 介导的病况或疾病的严重性的方法。本文所用的术语“JAK- 介导的疾病”意指已知 JAK 家族激酶,特别是 JAK2 或 JAK3 起作用的任何疾病或其它有害病况。这类病况包括,但不限于免疫应答,诸如过敏性或 I 型超敏反应;哮喘;自身免疫性疾病,诸如移植物排斥、移植物抗宿主病、类风湿性关节炎、肌萎缩性侧索硬化和多发性硬化;神经变性障碍,诸如家族性肌萎缩性侧索硬化 (FALS);以及实体和血液恶性肿瘤,诸如白血病和淋巴瘤。

[0269] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗或减轻病况疾病严重性的方法,所述的病况疾病选自增殖性障碍、心脏病、神经变性障碍、自身免疫性障碍、与器官移植相关的病况、炎性障碍、免疫障碍或免疫介导的障碍,该方法包含对所述的患者给予本发明的化合物或组合物。

[0270] 在另一个实施方案中,该方法包含对所述的患者给予额外的治疗剂的额外步骤,所述额外的治疗剂选自化疗或抗增殖剂、抗炎剂、免疫调节或免疫抑制剂、神经营养因子、用于治疗心血管疾病的药剂、用于治疗糖尿病的药剂或用于治疗免疫缺陷性障碍的药剂,其中所述额外的治疗剂适合于所治疗的疾病,并且将所述额外的治疗剂与所述的组合物一起作为单个剂型或作为多剂型的组成部分与所述的组合物分开给药。

[0271] 在一个实施方案中,所述的疾病或障碍为过敏性或 I 型超敏反应、哮喘、糖尿病、

阿尔茨海默氏病、亨廷顿舞蹈病、帕金森氏病、AIDS-相关痴呆、肌萎缩性侧索硬化 (ALS, Lou Gehrig's 病)、多发性硬化 (MS)、精神分裂症、心肌细胞肥大、再灌注 / 局部缺血、中风、脱发、移植物排斥、移植物抗宿主病、类风湿性关节炎、肌萎缩性侧索硬化和多发性硬化和实体和血液恶性肿瘤, 诸如白血病和淋巴瘤。在另一个实施方案中, 所述的疾病或障碍为哮喘。在另一个实施方案中, 所述的疾病或障碍为移植物排斥。

[0272] 在另一个实施方案中, 本发明的化合物或组合物可以用于治疗骨髓增生病。在一个实施方案中, 所述的骨髓增生病为真性红细胞增多、特发性血小板增多症或慢性自发性骨髓纤维变性。在另一个实施方案中, 所述的骨髓增生病为具有骨髓纤维变性的骨髓外化生、慢性髓细胞白血病 (CML)、慢性粒单核细胞性白血病、慢性嗜酸细胞性白血病、嗜酸细胞过多综合征、系统性肥大细胞病、非典型 CML 或 青少年粒单核细胞白血病。

[0273] 本文所用的术语“生物样品”意指离体样品, 并且包括, 但不限于细胞培养物或其提取物; 组织或器官样品或其提取物、获自哺乳动物的活检材料或其提取物; 和血液、唾液、尿、粪便、精液、泪液或其它体液或其提取物。

[0274] 抑制生物样品中的激酶活性, 特别是 JAK 或 ROCK 激酶活性可用于本领域技术人员公知的各种目的。这类目的的实例包括, 但不限于生物测定和生物样本制备和贮存。

[0275] 在本发明的某些实施方案中, 化合物或药学上可接受的组合物的“有效量”是有效治疗或减轻上述障碍中的一种或多种的严重性的量。按照本发明的方法, 可以使用有效用于治疗或减轻所述障碍或疾病严重性的任意用量和给药途径给予所述化合物和组合物。所需的确切用量根据受试者与受试者的不同而改变, 依赖于受试者的物种、年龄和一般情况、感染的严重性、特定的药剂、其给药方式等。

[0276] 在备选的实施方案中, 本发明的方法包含对所述的患者单独给予额外的治疗剂的额外步骤。当单独给予这些额外的治疗剂时, 可以在给予本发明组合物之前, 与之依次或在其之后给予它们。

[0277] 本发明化合物或其药物组合物也可以用于涂覆可植入的医疗器械, 诸如假体、人工瓣膜、血管移植物、支架和导管。例如, 血管支架已经用于克服再狭窄 (损伤后血管壁的再狭窄)。然而, 使用支架或其它可植入器械的患者存在凝块形成或血小板活化的风险。可以通过用包含本发明化合物的药学上可接受的组合物预涂敷所述器械来预防或缓解这些不需要的作用。

[0278] 适合的涂料和涂覆的可植入器械的一般制备方法描述在美国专利 6,099,562、5,886,026 和 5,304,121 中。涂料通常是生物可相容的聚合材料, 诸如水凝胶聚合物、聚甲基二硅氧烷、聚己内酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯-乙酸乙烯酯和它们的混合物。涂料可以可选地进一步被适合的氟硅酮、多糖、聚乙二醇、磷脂或其组合的面涂所覆盖, 以赋予组合物的控释特征。使用本发明化合物涂敷的可植入器械为本发明的另一个实施方案。还可以将这些化合物涂敷在可植入医疗器械上, 诸如珠或与聚合物或其它分子共同配制, 以便提供“药物贮器”, 由此允许药物在比给予该药物水溶液更长的时间期限内释放。

[0279] 化合物的合成和表征方法

[0280] 一般可以通过本领域技术人员公知用于类似化合物的方法或通过下文实施例中所述的那些方法制备本发明的化合物。例如, 参见描述在 WO 2005/095400 中的实施例, 将该文献完整地引入本文作为参考。

[0281] 将实施例中提供的所有参考文献引入本文作为参考。本文所用的所有缩写、符号和规定与同期科学文献中使用的那些一致。例如,参见 Janet S. Dodd, ed., The ACS Style Guide :A Manual for Authors and Editors, 2nd Ed., Washington, D. C. :American Chemical Society, 1997, 将该文献完整地引入本文作为参考。

[0282] 下列定义描述了本文使用的某些术语和缩写:

[0283] Ts-Cl 对-甲苯磺酰氯(甲苯磺酰氯)

[0284] DMF 二甲基甲酰胺

[0285] Tf 三氟甲磺酸酯

[0286] dppf 1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁

[0287] Ac 乙酰基

[0288] DME 1,2-二甲氧基乙烷

[0289] atm 大气压

[0290] EDC 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐

[0291] DIPEA 二异丙基乙胺

[0292] KHMDS 六甲基二硅氮烷钾

[0293] THF 四氢呋喃

[0294] HEPES 4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸

[0295] Glu 谷氨酸

[0296] Tyr 酪氨酸

[0297] ATP 腺苷三磷酸

[0298] Ph 苯基

[0299] Me 甲基

[0300] BSA 牛血清清蛋白

[0301] DTT 二硫苏糖醇

[0302] DMF 二甲基甲酰胺

[0303] EtOAc 乙酸乙酯

[0304] HPLC 高效液相色谱法

[0305] DMSO 二甲亚砜

[0306] TFA 三氟乙酸

[0307] NMP N-甲基吡咯烷酮

[0308] HOBT 羟基苯并三唑

[0309] DCM 二氯甲烷

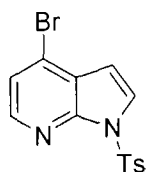
[0310] LC-MS 液相色谱法-质谱法

[0311] 实施例

[0312] 实施例 1:化合物及其前体的合成

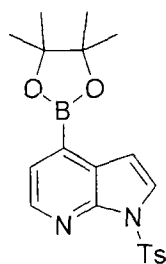
[0313] 4-溴-1-甲苯磺酰基-1H[2,3-b]吡啶(A)的合成

[0314]

**A**

[0315] 通过 Thibault, C. Org. Lett. 5(26):5023-5025, 2003 所述操作步骤的改进, 使用甲苯磺酰氯制备 4-溴-1-(4-甲苯磺酰基)-1H-[2,3-b]吡啶 (A)。特别地, 在 0℃ 下和氮气环境中用 60% NaH (0.55g, 13.7mmol) 处理 4-溴-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (2.7g, 13.7mmol) 在 DMF (40mL) 中的溶液。10 分钟后, 加入甲苯磺酰氯 (2.61g, 13.7mmol) 并且将该混合物升温至室温且搅拌过夜。加入甲醇 (10mL) 并且用乙酸乙酯 (200mL) 稀释该混合物, 用水 (3×75mL), 盐水洗涤, 然后用 MgSO₄ 干燥并且在真空中浓缩。通过使用 10%-15% 乙酸乙酯: 己烷的梯度的硅胶色谱法纯化所得油状物而得到 3.66g (76% 产率) (A), 为白色泡沫。LC-MS 3.7 分钟, ES+352.6, ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 6.65 (d, 1H), 2.42 (s, 3H)。

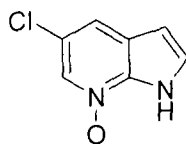
[0316]

**B**

[0317] 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-(4-甲苯磺酰基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (B) 的合成

[0318] 在 20mL 微波容器内将 (A) (1.65g, 4.7mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (1.43g, 5.64mmol)、乙酸钾 (1.38g, 14.1mmol) 和 PdCl₂(dppf)₂ (195mg, 0.24mmol) 的混合物悬浮于无水 DME (12mL) 中。将该混合物在 160℃ 下的微波中加热 20 分钟, 此时 HPLC 分析显示反应完全。使所得混合物吸收在 C 盐上且然后应用到硅胶 (15mL) 垫并且使用 30% 乙酸乙酯: 己烷 (250mL) 洗脱产物。蒸发溶剂并且真空干燥而得到 1.83g (97% 产率) 黄褐色固体, 通过 LC-MS 将其鉴定为标题化合物 B: 4.81 分钟, 398.92ES⁺。将该物质不再经纯化使用。

[0319]

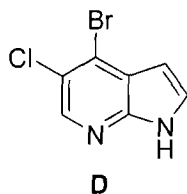
**C**

[0320] 5-氯-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -N-氧化物 (C)

[0321] 在 15 小时内向在 0℃ 下在 EtOAc (70mL) 中的 5-氯-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (10.0g, 65.6mmol) 中滴加间-氯过苯甲酸 (57%, 17.9g, 104mmol) 在 EtOAc (80mL) 中的溶

液。将该反应混合物在室温下搅拌 20 小时。然后将该混合物冷却至 -40°C 并且过滤出固体并且用冷 EtOAc 冲洗。将该固体溶于水 (70mL) 并且用 30% K_2CO_3 水溶液逐滴处理,直到 pH 为 11。将该溶液温热 30 分钟,冷却至 0°C ,过滤并且在真空中干燥。分析 (NMR) 表示存在间-氯过苯甲酸。将该固体溶于 10% 在 DCM 中的 MeOH 并且用 30% K_2CO_3 水溶液洗涤至所有间-氯苯甲酸被除去。用 Na_2SO_4 干燥有机层,过滤并且浓缩至得到 2.61g (24% 产率) 5-氯-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-N-氧化物 (C)。浓缩合并的母液。进行急骤色谱法 (5% MeOH-DCM) 而又得到 1.49g (13% 产率),并且其中污染有 $\sim 10\%$ 的苯甲酸。LC/MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 168.76。

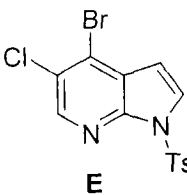
[0322]



[0323] 4-溴-5-氯-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (D)

[0324] 向在 0°C 下在 DMF (50mL) 中的 5-氯-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-N-氧化物 (C) (5.23g, 31.0mmol) 和溴化四甲基铵 (7.16g, 46.5mmol) 中分次加入甲磺酸酐 (10.8g, 62.0mmol)。在室温下搅拌 3 小时后,将该混合物倾入水 (100mL),用饱和 NaHCO_3 将 pH 调节至 7。用水 (400mL) 稀释该溶液,冷却至 0°C 并且过滤。在 50°C 下的真空烘箱内干燥固体而得到 4.92g 棕色固体,将其不经纯化使用。将该棕色固体溶于冷却至 0°C 的 DMF (40mL) 中并用 NaH (在油中 60%, 750mg) 处理,随后添加甲苯磺酰氯 (3.92g, 20.5mmol)。以 1 小时间隔再加入另外部分 NaH (在油中 60%, $2 \times 750\text{mg}$)。4 小时后,加入 EtOAc 并且用饱和 NaHCO_3 使反应猝灭。分离该混合物并且用水和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并且浓缩。进行急骤色谱法 (SiO_2 , 20-50% 在己烷中的 EtOAc, 梯度洗脱) 而得到 4-溴-5-氯-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (D) (1.89g)。LC/MS $T_{\text{ret}} = 3.3$ 分钟, ($\text{M}+\text{H}^+$) 232.7。

[0325]



[0326] 4-溴-5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (E)

[0327] 向在 0°C 下 4-溴-5-氯-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (D) (1.89g, 8.16mmol) 在 DMF (15mL) 中的溶液中加入 NaH (在油中 60%, 328mg), 随后加入甲苯磺酰氯 (1.72g, 8.98mmol)。将该反应混合物温至室温并且以 1 小时间隔再加入另外的 NaH (在油中 60%, $2 \times 200\text{mg}$)。再经 1 小时后,加入 EtOAc 并且用饱和 NaHCO_3 使反应猝灭。用 EtOAc 萃取水层并且用水, 盐水洗涤合并的有机层,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并且浓缩。进行急骤色谱法 (SiO_2 , 7% 在己烷中的 EtOAc) 而得到 4-溴-5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (E) (1.81g, 58%), 为黄白色固体。LC/MST_{ret} = 4.8 分钟, ($\text{M}+\text{H}^+$) 386.6。

[0328] 如 (a) Takagi, J.; Ishiyama, T. T.; Miyaura, N. J. Am. Chem. Soc. 124:8001-8006, 2002 和 (b) Comins, D. L.; Dehghani, A. Tetrahedron Let. 33:6299-6302, 1992 中所述由相应的三氟甲磺酸 1-链烯基酯制备硼酸 1-链烯基酯。

[0329] 方法 A : 芳基硼酸与 (A) 的偶联的无水操作步骤

[0330] 将 (A) (70mg, 0.2mmol, 1 当量)、芳基硼酸 (或频哪醇硼烷) (1.2 当量)、乙酸钾 (3 当量) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1 当量) 的混合物悬浮于无水 DME (2-3mL) 中, 然后在 150-180°C 下的微波中加热至通过 HPLC 分析显示反应完全 (通常需要 20-30 分钟)。将所得混合物通过 4.5 μm 滤器过滤并且用甲醇洗涤。如对化合物 47 所述除去对 - 甲苯磺酰基。然后通过制备型 HPLC 纯化所得产物。

[0331] 方法 B : 芳基硼酸与 (1) 在非均相碱性条件下偶联的操作步骤

[0332] 将 (A) (70mg, 0.2mmol, 1 当量)、芳基硼酸 (或频哪醇硼烷) (1.2 当量) 的混合物溶于 DME (2mL) 和 2M Na_2CO_3 (1mL)。向该混合物中加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1 当量) 并且将所得混合物在 150-180°C 下的微波中加热至通过 HPLC 分析显示反应完全 (通常需要 20-30 分钟)。将所得混合物通过 4.5 μm 滤器过滤并且用甲醇洗涤。如对化合物 47 所述除去对 - 甲苯磺酰基。然后通过制备型 HPLC 纯化所得产物。

[0333] 二甲基 - [3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) - 苯基] - 胺 (化合物 31) 使用方法 A 制备标题化合物 (31) 而得到 41mg (62% 产率) 黄色粉末。

[0334] 通过方法 A 制备了 4-环戊烯基 -1H-吡咯并 [2,3b] 吡啶 (化合物 27); 4-环己烯基 -1H-吡咯并 [2,3b] 吡啶 (化合物 30); 5-氯 -4-环戊烯基 -1H-吡咯并 [2,3b] 吡啶 (化合物 28); 5-氯 -4-环己烯基 -1H-吡咯并 [2,3b] 吡啶 (化合物 29); 4-(5-氯 -1H-吡咯并 [2,3b] 吡啶 -4-基) -1H-吡咯 -2-甲酸 (化合物 81); 5-氯 -4-(1-甲基 -1H-吡啶 -4-基) -1H-吡咯并 [2,3b] 吡啶 (化合物 70); 5-氯 -4-(1H-吡啶 -4-基) -1H-吡咯并 [2,3b] 吡啶 (化合物 80); 4-(3-甲基吡啶 -2-基) -1H-吡咯并 [2,3b] 吡啶 (化合物 74); 和 5-氯 -4-(噻吩 -3-基) -1H-吡咯并 [2,3b] 吡啶 (化合物 82)。

[0335] 4-(2-氯 -吡啶 -4-基) -1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (化合物 39) 使用方法 A 制备标题化合物 (39) 而得到 1.1mg 黄色粉末。

[0336] 4-(3,4,5-三甲氧基 - 苯基) -1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (化合物 40) 使用方法 A 制备标题化合物 (40) 而得到 14.2mg 白色固体。

[0337] 4-(3,4-二氯 - 苯基) -1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (化合物 41) 使用方法 A 制备标题化合物 (41) 而得到 6.6mg 固体。

[0338] 4-(3-苄氧基 - 苯基) -1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (化合物 42) 使用方法 A 制备标题化合物 (42) 而得到 18.8mg 白色固体。

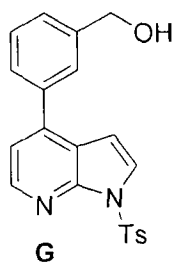
[0339] N-[4-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) - 苯基] - 乙酰胺 (化合物 43) 使用方法 A 制备标题化合物 (43) 而得到 1.1mg 白色固体。

[0340] 3-[1-(甲苯 -4-磺酰基) -1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基] - 苯甲酸乙酯 (化合物 F) 使用方法 A 制备标题化合物 (F), 不除去甲苯磺酰基而得到 59mg (70% 产率) 白色固体。

[0341] 3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) - 苯甲酸乙酯 (化合物 46) 和 3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) - 苯甲酸 (化合物 47) 将金属钠 (50mg, 2.2mmol) 加入到 (F) (22mg, 0.05mmol) 在乙醇 (2mL) 中的溶液中并且在 60°C 下和氮气环境中加热该混合物。10 分钟后, 对该反应体系进行酸 - 碱分离而得到 8.8mg 酯 (46)。在调节至 pH5 并且用乙酸乙酯萃取后水层包含 3.3mg 酸 (47)。

[0342] [3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-苯基]-甲醇(化合物49)的合成

[0343]

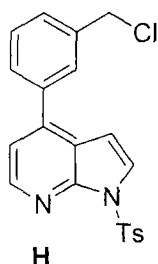


[0344] 如下制备 {3-[1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-苯基}-甲醇(G):在-10℃下将Dibal-H(0.89mL,0.89mmol,1M)加入到37mg(0.089mmol)(F)在无水THF中的溶液中。将该溶液温至室温并且如通过HPLC和LC-MS判断反应完全(1.5小时)。用乙酸乙酯(30mL)使反应猝灭,用1N NaOH洗涤两次,用MgSO₄干燥并且在真空中浓缩而得到油状物,使用应用乙酸乙酯:己烷(1:1)的硅胶色谱法纯化而得到37mg {3-[1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-苯基}-甲醇(G),为泡沫。

[0345] 在60℃下用在甲醇中金属钠处理12mg样品。反应完全后,蒸发甲醇并且将残余物溶于水,然后用乙酸乙酯萃取并且用Na₂SO₄干燥。在真空中浓缩溶剂而得到7.4mg标题化合物(49),为淡黄褐色固体。

[0346] 4-(3-氯甲基-苯基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(H)

[0347]



[0348] 在室温下向(G)(0.25g,0.66mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入亚硫酰氯(0.5mL,6.9mmol)。将该溶液搅拌至通过HPLC判断反应完全(1小时)。在减压下除去溶剂而得到0.26g(H)(99%产率),为白色固体。C₂₁H₁₇ClN₂O₂S的FIA MS理论值:m/e 396.07,测定值:396.8ES⁺。将该物质不经进一步纯化使用。

[0349] 4-(3-甲氧基甲基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(化合物62)

[0350] 将金属钠加入到35mg(0.09mmol)(H)在甲醇(2mL)中的溶液中并且在60℃下氮气环境中加热该混合物。反应完成后,蒸发甲醇并且将残余物溶于水,然后用乙酸乙酯萃取并且用Na₂SO₄干燥。在真空中浓缩溶剂而得到16mg(76%产率)标题化合物(62)。

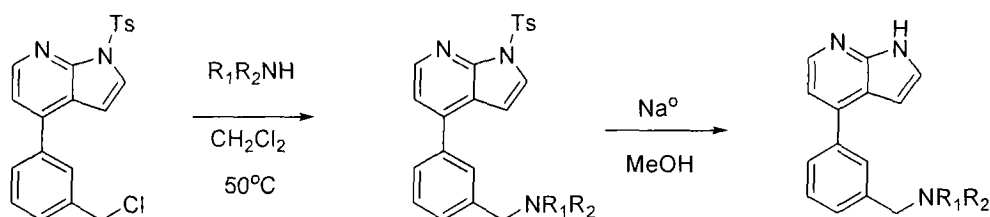
[0351] [3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-苯基]-乙腈(化合物63)

[0352] 用KCN(71mg,1.1mmol)和KI(10mg)处理87mg(0.22mmol)(51???)在无水丙酮中的溶液,然后在氮气环境中回流过夜。除去溶剂,加入甲醇并且如上所述除去甲苯磺酰基。在反应完成后,蒸发甲醇并且将残余物溶于水,然后用乙酸乙酯萃取并且用Na₂SO₄干燥。在真空中浓缩溶剂而得到残余物,将其通过制备型HPLC色谱法纯化而得到23mg(45%产率)标题化合物(63),为白色粉末。

[0353] 由4-(3-氯甲基-苯基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(H)制

备胺类的一般方法

[0354]



[0355] 将 (H) (43mg, 0.11mmol) 和胺 (3 当量) 在二氯甲烷 (2mL) 中的溶液在 50℃ 下加热过夜。除去溶剂, 加入甲醇并且如上所述除去苯磺酰基。在反应完成后, 蒸发甲醇并且将残余物溶于水, 然后用乙酸乙酯萃取并且用 Na_2SO_4 干燥。在真空中浓缩溶剂而得到残余物, 将其通过制备型 HPLC 色谱法纯化。

[0356] 甲基 - [3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) - 苄基] - 胺 (化合物 84)

[0357] 使用甲胺的上述操作步骤得到 3.2mg 标题化合物 (84)。

[0358] 二甲基 - [3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) - 苄基] - 胺 (化合物 85)

[0359] 使用二甲胺的上述操作步骤得到 21.4mg 标题化合物 (85)。

[0360] 环丙基 - [3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) - 苄基] - 胺 (化合物 86)

[0361] 使用环丙胺的上述操作步骤得到 27.5mg 标题化合物 (86)。

[0362] 4-(3-哌啶 -1-基甲基 - 苄基) - 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (化合物 87)

[0363] 使用哌啶的上述操作步骤得到 8.3mg 标题化合物 (87)。

[0364] 4-(3-吗啉 -4-基甲基 - 苄基) - 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (化合物 88)

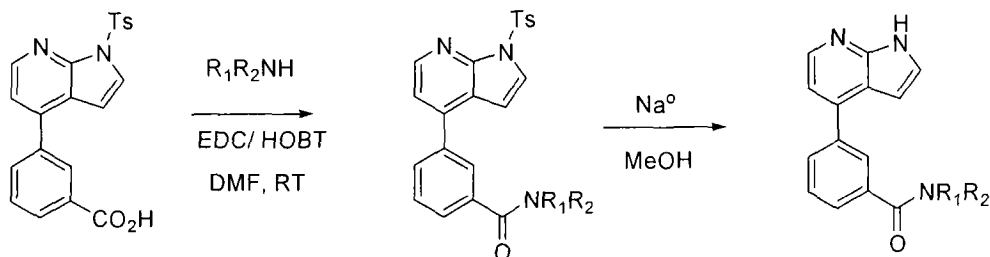
[0365] 使用吗啉的上述操作步骤得到 30.6mg 标题化合物 (88)。

[0366] 4-[3-(4-甲基 - 哌嗪 -1-基甲基) - 苄基] - 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (化合物 89)

[0367] 使用 N-甲基哌嗪的上述操作步骤得到 15.7mg 标题化合物 (89)。

[0368] 由 3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) - 苯甲酸 (I) 制备酰胺类的一般方法

[0369]



[0370] 将 (I) (31mg, 0.13mmol) 和胺 (3 当量)、HOBT (3 当量) 和 EDC (3 当量) 在 DMF (2mL) 中的溶液在室温下搅拌过夜。加入乙酸乙酯并且用水洗涤该溶液。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 然后在真空中浓缩。将所得残余物溶于甲醇并且如上所述除去甲苯磺酰基。在反应完成后, 蒸发甲醇并且将残余物溶于水, 然后用乙酸乙酯萃取并且用 Na_2SO_4 干燥。在真空中浓缩溶剂而得到残余物, 将其通过制备型 HPLC 色谱法纯化。

[0371] N-甲基 - 3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) - 苯甲酰胺 (化合物 91) 使用甲胺的上述操作步骤得到 1.1mg 标题化合物 (91)。

[0372] N,N-二甲基 - 3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) - 苯甲酰胺 (化合物 92) 使用二甲胺的上述操作步骤得到 1.7mg 标题化合物 (92)。

[0373] 哌啶-1-基-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-苯基]-甲酮(化合物93)使用哌啶的上述操作步骤得到2.6mg标题化合物(93)。

[0374] 吗啉-4-基-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-苯基]-甲酮(94)使用吗啉的上述操作步骤得到0.9mg标题化合物(94)。

[0375] (4-甲基-哌嗪-1-基)-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-苯基]-甲酮(95)使用N-甲基哌嗪的上述操作步骤得到0.7mg标题化合物(95)。

[0376] 4-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶使用方法A制备标题化合物而得到11.8mg。

[0377] 4-嘧啶-5-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(化合物104)使用方法A制备标题化合物(104)而得到6.9mg。

[0378] 3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-苯酚(化合物105)使用方法A制备标题化合物(105)而得到18.9mg。

[0379] 4-(2H-吡唑-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(化合物106)使用方法A制备标题化合物(106)而得到2.8mg。

[0380] N-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-苯基]-乙酰胺(化合物107)使用方法A制备标题化合物(107)而得到11.6mg。

[0381] 4-呋喃-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(133)VRT-757779使用方法A制备标题化合物(133)而得到12.8mg。

[0382] 5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-噻吩-2-腈(化合物108)使用方法A制备标题化合物(108)而得到2mg。

[0383] 4-(3-异丙基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(化合物109)使用方法A制备标题化合物(109)而得到10.3mg。

[0384] 4-(3,4-二甲基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(化合物110)使用方法A制备标题化合物(110)而得到12.3mg。

[0385] 4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(化合物111)使用方法B制备标题化合物(111)而得到7.5mg。

[0386] 4-(3,5-二甲基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(化合物112)使用方法B制备标题化合物(112)而得到2.9mg,为白色固体。

[0387] 4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(化合物113)使用方法B制备标题化合物(113)而得到10.4mg,为白色固体。

[0388] 3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-苯基胺(化合物114)使用方法B制备标题化合物(114)而得到6.8mg,为琥珀色油状物。

[0389] 4-苯并呋喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(化合物115)使用方法B制备标题化合物(115)而得到5.5mg,为黄色固体。

[0390] 4-(4-异丙氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(化合物116)使用方法B制备标题化合物(116)而得到0.7mg,为黄白色固体。

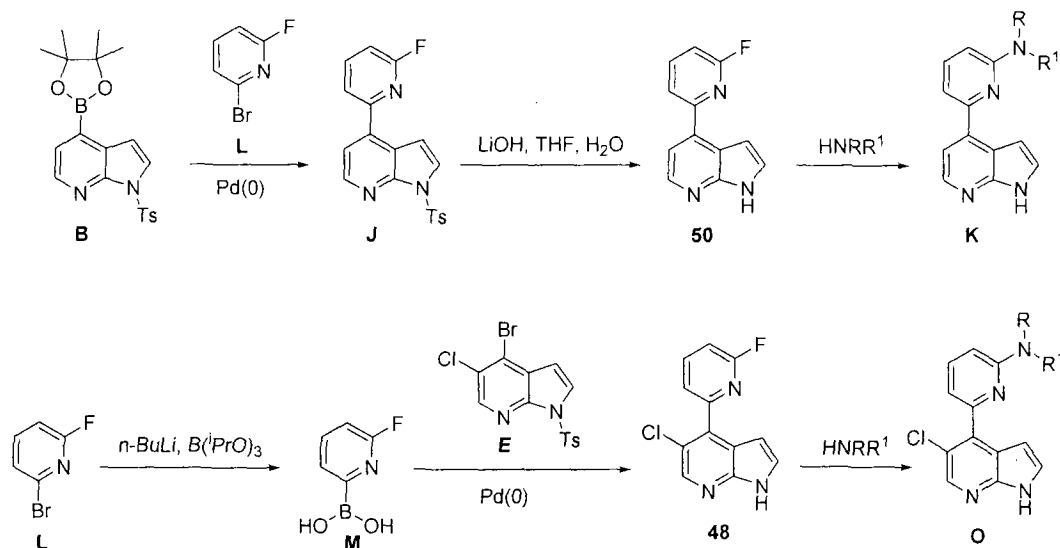
[0391] 4-噻吩-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶使用方法B制备标题化合物而得到6.8mg,为黄褐色固体。

[0392] 4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(化合物124)使用

方法 B 制备标题化合物 (124) 而得到 24mg, 为白色固体。

[0393] 合成 6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶-2-胺衍生物的一般操作步骤

[0394]



[0395] 4-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (J) 的合成。

[0396] 在 20mL 微波管中, 将 2-溴-6-氟吡啶 (L) (682mg, 3.3mmol, 1.2 当量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (B) (1.1g, 2.8mmol, 1 当量) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (323mg, 0.28mmol, 0.1 当量) 悬浮于 DME (10mL) 和 Na_2CO_3 2M 水溶液 (3mL) 的混合物中。密封该容器并且使该反应混合物在 160℃ 下暴露在微波照射下 30 分钟。用乙酸乙酯稀释所得混合物, 用水洗涤并且用无水 Na_2SO_4 干燥。通过急骤硅胶色谱法纯化粗物质, 用己烷/乙酸乙酯混合物 (90 : 10-60 : 40) 洗脱。将标题化合物 J 分离为淡黄色固体 (2.1g, 50%)。

[0397] 4-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (化合物 50) 的合成

[0398] 向 4-(6-氟吡啶-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (J) (700mg, 1.9mmol, 1 当量) 在 THF (6mL) 中的溶液中加入 NaOH 1M 水溶液 (3mL)。使所得混合物在 170℃ 下暴露在微波照射下 15 分钟。用乙酸乙酯稀释反应粗品, 用水洗涤并且用无水 Na_2SO_4 干燥。在减压下除去溶剂后, 将标题化合物 (50) 分离为淡黄色固体 (800mg, 67%)。

[0399] 6-氟吡啶-2-基-2-硼酸 (M) 的合成

[0400] 在氮气环境中, 将 2-溴-6-氟吡啶 (L) (2.5g, 14.2mmol, 1 当量) 和 $\text{B}(\text{iPrO})_3$ (4mL) 溶于甲苯 (50mL) 和 THF (12.5mL) 的混合物并且在 -78℃ 下冷却。在 1.25 小时内滴加 n-BuLi (10.8mL, 在己烷中 1.6M)。将所得混合物在 -78℃ 下搅拌 30 分钟且然后将其在 2 小时内温至 0℃。用 HCl 2M 水溶液 (10mL) 使该反应混合物猝灭并且在室温下搅拌 1 小时。然后分离有机层, 用 HCl 0.5M 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且在氮气流中除去溶剂。用饱和 NaHCO_3 溶液中和水层并且用乙酸乙酯萃取, 随后用无水 Na_2SO_4 干燥并且在氮气流中除去有机溶剂后获得第二批所需产物。将标题化合物 (M) 分离为白色固体 (1.27g, 64%)。

[0401] 5-氯-4-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (化合物 48) 的合成。

[0402] 将 6-氟吡啶-2-基-2-硼酸 (M) (91mg, 0.62mmol, 1.2 当量)、4-溴-5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (E) (200mg, 0.5mmol, 1 当量) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (15mg, 0.012mmol, 0.025 当量) 悬浮于二 烷 (2.5mL) 和 Na_2CO_3 2M 水溶液 (1.25mL) 的混合物

中。使所得混合物在 180℃ 下暴露在微波照射下 30 分钟。将该粗反应体系通过 C 盐过滤并且通过急骤硅胶色谱法纯化残余物,用己烷 / 乙酸乙酯 (65 : 35) 的混合物洗脱。将标题化合物 (48) 分离为淡黄色固体 (100mg, 39%)。LC/MS :2.8 分钟 ;247.8ES+ ;246.0ES-。¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 6.31 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 8.20 (dt, 1H), 8.36 (s, 1H), 12.1 (s, 1H)。

[0403] 6-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) 吡啶 -2-胺衍生物 (K 和 O) 的合成

[0404] 向 4-(6-氟吡啶 -2-基) -1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (50) (38mg, 18mmol, 1 当量) 在 NMP (1.5mL) 中的溶液中加入所需的胺 (0.54mmol, 3 当量)。密封该容器并且使所得混合物在 220℃ -250℃ 下暴露在微波照射下 15 分钟 -3 小时。用 DMSO (1mL) 稀释粗混合物并且通过反相 HPLC 纯化,用乙腈 / 水 /1% TFA 混合物洗脱。在除去溶剂后,分离所需的化合物 K 或 O。

[0405] 使用上述操作步骤制备的化合物包括如下化合物:

[0406] 1-(4-(6-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) 吡啶 -2-基) -1,4-二氮杂庚环 -1-基) 乙酮 (化合物 18)。

[0407] 3-(4-(6-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) 吡啶 -2-基) -1,4-二氮杂庚环 -1-基) -3-氧代丙腈 (化合物 19)。

[0408] 1-(6-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) 吡啶 -2-基) 吡咯啉 -3-醇 (化合物 51)。

[0409] N-异丁基 -6-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) 吡啶 -2-胺 (化合物 20)。

[0410] 1-((2R,6S)-4-(6-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) 吡啶 -2-基) -2,6-二甲基哌嗪 -1-基) 乙酮 (化合物 22)。

[0411] 3-(N-(6-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) 吡啶 -2-基) -N-甲氨基) -1-苯基丙 -1-醇 (化合物 53)。

[0412] 4-(6-((S)-2-(吡咯烷 -1-基) 甲基) 吡咯烷 -1-基) 吡啶 -2-基) -1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (化合物 54)。

[0413] N,N-二乙基 -6-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) 吡啶 -2-胺 (化合物 52)。

[0414] N-环戊基 -6-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) 吡啶 -2-胺 (化合物 24)。

[0415] 6-(5-氯 -1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) -N-环戊基吡啶 -2-胺 (化合物 32)。

[0416] 4-(6-(3-甲基哌啶 -1-基) 吡啶 -2-基) -1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (化合物 25)。

[0417] 1-(4-(6-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) 吡啶 -2-基) 哌嗪 -1-基) 乙酮 (化合物 26)。

[0418] (S)-2-(6-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) 吡啶 -2-基氨基) -4-甲基戊 -1-醇 (化合物 59)。

[0419] N-((苯并 [d][1,3] 间二氧杂环戊烯 -6-基) 甲基) -6-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) 吡啶 -2-胺 (化合物 60)。

[0420] N-(2-氯苯乙基) -6-(5-氯 -1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) 吡啶 -2-胺 (化合物 75)。

[0421] N-异丙基 -N-甲基 -6-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) 吡啶 -2-胺 (化合物 61)。

[0422] 1-(4-(6-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1,4-二氮杂庚环-1-基)乙酮(化合物76)。

[0423] 2-(N-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N-甲氨基)乙醇(化合物77)。

[0424] N-(3-甲氧基苄基)-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶-2-胺(化合物73)。

[0425] 6-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-N-异丁基吡啶-2-胺(化合物78)。

[0426] 5-氯-4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(化合物79)。

[0427] 6-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-N-甲基吡啶-2-胺(化合物83)。

[0428] N-(2-甲基丁基)-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶-2-胺(化合物72)。

[0429] N-甲基-N-((吡啶-3-基)甲基)-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶-2-胺(化合物56)。

[0430] N-((2,3-二氢苯并[d][1,4]二英-2-基)甲基)-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶-2-胺(化合物58)。

[0431] N-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基)-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶-2-胺(化合物37)。

[0432] 2-(6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(化合物38)。

[0433] 3-(6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶-2-基氨基)-2,2-二甲基丙-1-醇(化合物57)。

[0434] 2-(N-(6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N-甲氨基)1-苯基乙醇(化合物55)。

[0435] N-(2-氯苄基)-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶-2-胺(化合物33)。

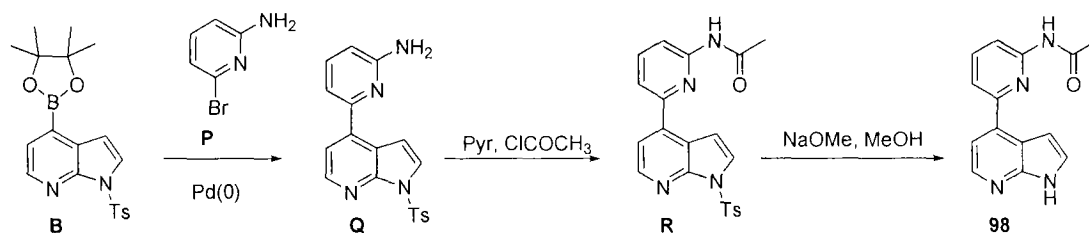
[0436] N-(2-氯苄基)-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶-2-胺(化合物34)。

[0437] 2-(N-(6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N-甲氨基)乙醇(化合物35)。

[0438] N-((四氢呋喃-2-基)甲基)-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶-2-胺(化合物36)。

[0439] 合成N-(6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶-2-基)乙酰胺的一般操作步骤

[0440]



[0441] 6-(1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶-2-胺(Q)的合成。按

照对 4-(6-氟吡啶-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(J) 所述的操作步骤合成标题化合物(162.5mg,55%)。

[0442] N-(6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶-2-基)乙酰胺(化合物 98)的合成

[0443] 向 6-(1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶-2-胺(Q)(43mg,0.12mmol,1 当量)在吡啶(1.5mL)中的溶液中加入乙酰氯(47mg,0.6mmol,5 当量)。然后将该混合物在室温下搅拌 16 小时。在用乙酸乙酯稀释该反应混合物后,用水洗涤该混合物,用无水 Na_2SO_4 干燥且然后在减压下除去溶剂。将粗物质溶于 DMSO 并且通过反相 HPLC 纯化,用乙腈/水/1% TFA 混合物洗脱,得到 N-(6-(1-甲苯磺酰基-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶-2-基)乙酰胺(R)。将 R 溶于甲醇并且用 NaOMe 0.5M(1.5mL)处理。将所得混合物在 60℃下温热 30 分钟。用乙酸乙酯稀释粗物质,用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,随后在减压下除去溶剂。将粗油溶于 DMSO(2mL)并且通过反相 HPLC 纯化,用乙腈/水/1% TFA 混合物洗脱。在使用冻干机除去溶剂后分离标题化合物(98)(真空和加热导致样品分解)。(2.4mg,8%)。

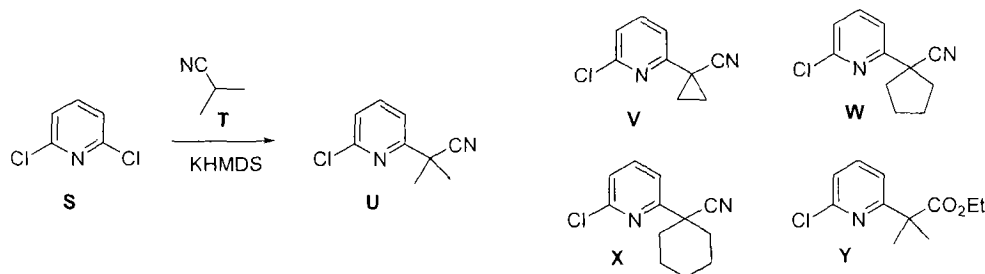
[0444] 按照上述操作步骤制备如下化合物:

[0445] N-(6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(化合物 100)(3.5mg,9%)。

[0446] N-(6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶-2-基)苯基乙酰胺(化合物 99)(1.4mg,3.5%)。

[0447] 合成 2-(6-氯吡啶-2-基)-2-甲基丙腈(U)的一般操作步骤

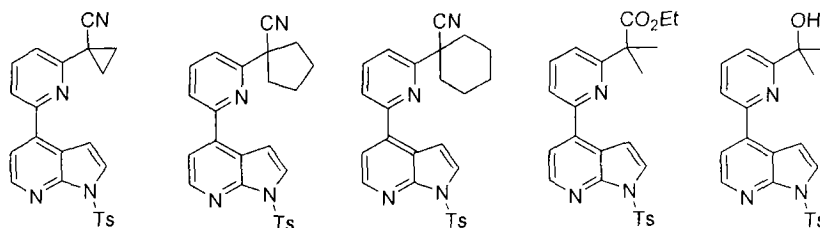
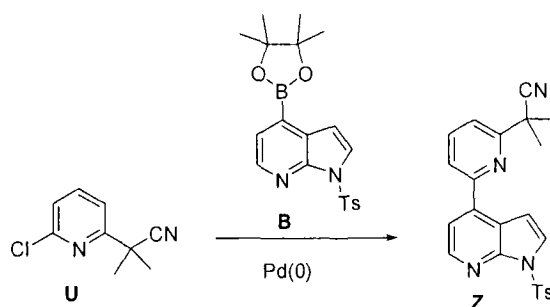
[0448]



[0449] 向在 0℃下异丁腈(T)(830mg,12mmol,1 当量)在甲苯(16mL)中的溶液中加入 KHMDS 在甲苯(26mL,13mmol,1.05 当量)中的 0.5M 溶液。将所得混合物温至室温并且搅拌 15 分钟。然后将该混合物加入到 2,6-二氯吡啶(S)(4.39g,29.7mmol,2.5 当量)在甲苯(10mL)中的溶液中并且将所得溶液在室温下搅拌 1 小时。用饱和 NH_4Cl 溶液,随后用 NaHCO_3 水溶液使反应猝灭。用乙醚稀释粗反应体系,用盐水洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥且然后在减压下除去溶剂。通过急骤硅胶色谱法纯化所得物质,用二氯甲烷/己烷(2:1)的混合物洗脱。将标题化合物 U 分离为白色固体(1.1g,51%)。按照对 2-(6-氯吡啶-2-基)-2-甲基丙腈(U)的程序制备 1-(6-氯吡啶-2-基)环丙腈(V)、1-(6-氯吡啶-2-基)环戊腈(W)、1-(6-氯吡啶-2-基)环己腈(X)和 2-(6-氯吡啶-2-基)-2-甲基丙酸乙酯(Y)。

[0450] 合成 2-甲基-2-(6-(1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶-2-基)丙腈(propanetrile)(Z)的一般操作步骤

[0451]



AA

BB

CC

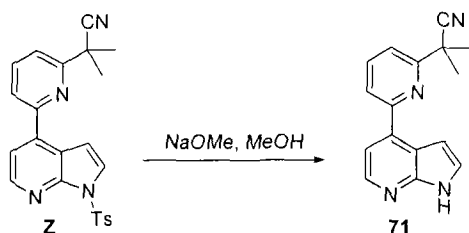
DD

EE

[0452] 将 2-(6-氯吡啶-2-基)-2-甲基丙腈 (U) (45mg, 0.25mmol, 1 当量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (B) (100mg, 0.25mmol, 1 当量) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (29mg, 0.025mmol, 0.1 当量) 悬浮于 DME (2mL) 和 Na_2CO_3 2M 水溶液 (1mL) 的混合物中。使该反应混合物在 160°C 下暴露在微波照射下 20 分钟。过滤该粗混悬液, 用 DMSO (1mL) 稀释并且通过反相 HPLC 纯化, 用乙腈 / 水 / 1% TFA 混合物洗脱。在除去溶剂后, 将标题化合物 Z 分离为白色固体 (29mg, 28%)。LC/MS: 3.7 分钟; 416.9ES+。如对 2-甲基-2-(6-(1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-基) 吡啶-2-基) 丙腈 (Z) 所述制备 1-(6-(1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-基) 吡啶-2-基) 环丙腈 (AA)、1-(6-(1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-基) 吡啶-2-基) 环戊腈 (BB)、1-(6-(1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-基) 吡啶-2-基) 环己腈 (CC)、2-甲基-2-(6-(1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-基) 吡啶-2-基) 丙酸乙酯 (DD) 和 2-(6-(1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-基) 吡啶-2-基) 丙-2-醇 (EE)。

[0453] 合成 2-(6-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-基) 吡啶-2-基)-2-甲基丙腈 (化合物 71) 的一般操作步骤

[0454]



[0455] 向 2-甲基-2-(6-(1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-基) 吡啶-2-基) 丙腈 (Z) (29mg, 0.07mmol, 1 当量) 在甲醇中的溶液中加入钠 (20mg) 并且将所得混合物在 50°C 下温热 20 分钟。用 TFA 使该混合物猝灭, 在减压下除去溶剂并且将残余物溶于 DMSO。

然后通过反相 HPLC 纯化粗溶液,用乙腈 / 水 /1% TFA 混合物洗脱,得到标题化合物 71,为白色固体 (14.9mg, 57%)。

[0456] 按照上述操作步骤制备如下化合物:

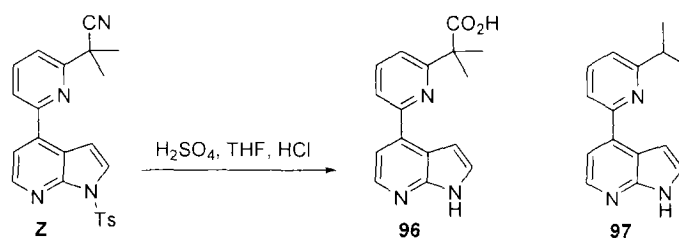
[0457] 1-(6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶-2-基)环丙腈(化合物 101)。

[0458] 1-(6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶-2-基)环戊腈(化合物 102)。

[0459] 1-(6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶-2-基)环己腈(化合物 103)。

[0460] 2-(6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶-2-基)丙-2-醇(化合物 123)。

[0461]

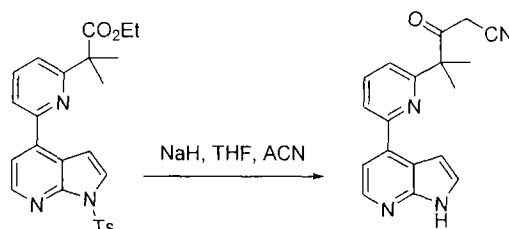


[0462] 2-(6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-2-甲基丙酸(化合物 96)和 4-(6-异丙基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(化合物 97)的合成。

[0463] 向 2-甲基-2-(6-(1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶-2-基)丙腈(Z) (80mg, 0.19mmol, 1 当量) 在 THF (2mL) 中的溶液中加入 HCl 6M 水溶液 (5mL)。然后将该反应混合物回流 4 小时。然后加入浓 H_2SO_4 (0.5mL) 并且将该混合物保持回流 16 小时。在减压下除去溶剂并且将粗油溶于 DMSO 并且通过反相 HPLC 纯化,用乙腈 / 水 /1% TFA 混合物洗脱,得到酸 96 (5.4mg, 10%) 和 97 (9.3mg, 20%)。

[0464] 4-(6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4-甲基-3-氧代戊腈(化合物 125)的合成

[0465]



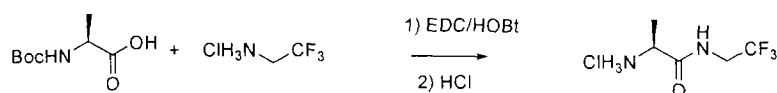
DD

125

[0466] 向在氮气环境中的 2-甲基-2-(6-(1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶-2-基)丙酸乙酯 (DD) (45mg, 0.097mmol, 1 当量) 和乙腈 (0.1mL) 在 THF (5mL) 中的溶液中加入 NaH 60% (15.6mg, 0.39mmol, 4 当量)。然后将所得混合物在 75°C 下温热 1.4 小时。用甲醇使该反应体系猝灭且然后在减压下除去溶剂。将粗油溶于 DMSO 并且通过反相 HPLC 纯化,用乙腈 / 水 /1% TFA 混合物洗脱,得到标题化合物 125,为白色固体 (10.5mg, 34%)。

[0467] (S)-2-氨基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺盐酸盐 (FF) 的制备

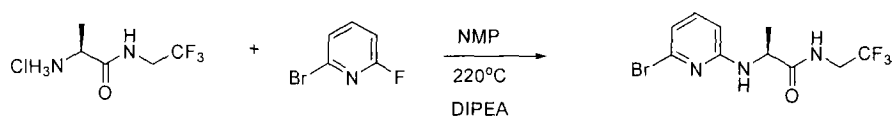
[0468]

**FF**

[0469] 将 Boc-Ala-OH(14.24g, 75.3mmol)、HOBt(1.35g, 10mmol)、EDC(17.3g, 90.4mmol) 和 2,2,2-三氟乙胺盐酸盐(10.2g, 75.3mmol) 溶于 DMF(100mL), 使用水浴维持温度。在固体溶解后, 加入三乙胺(20mL, 150mmol) 并且将所得非均相混合物在室温下搅拌过夜。将该混合物倾入乙酸乙酯(350mL), 用 1N HCl 和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥。在减压下除去溶剂并且将所得油状物溶于甲醇(50mL) 和 2M 在乙醚中的 HCl(95mL), 然后在 50℃ 下加热 0.5 小时。除去溶剂并且将残余物在 45℃ 下后真空中干燥而得到 12.2g(78% 产率) 标题化合物 (FF), 为白色固体。C₅H₉F₃N₂O 的 FIA :170.9 ES+。

[0470] (S)-2-(6-溴吡啶-2-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺 (GG) 的制备

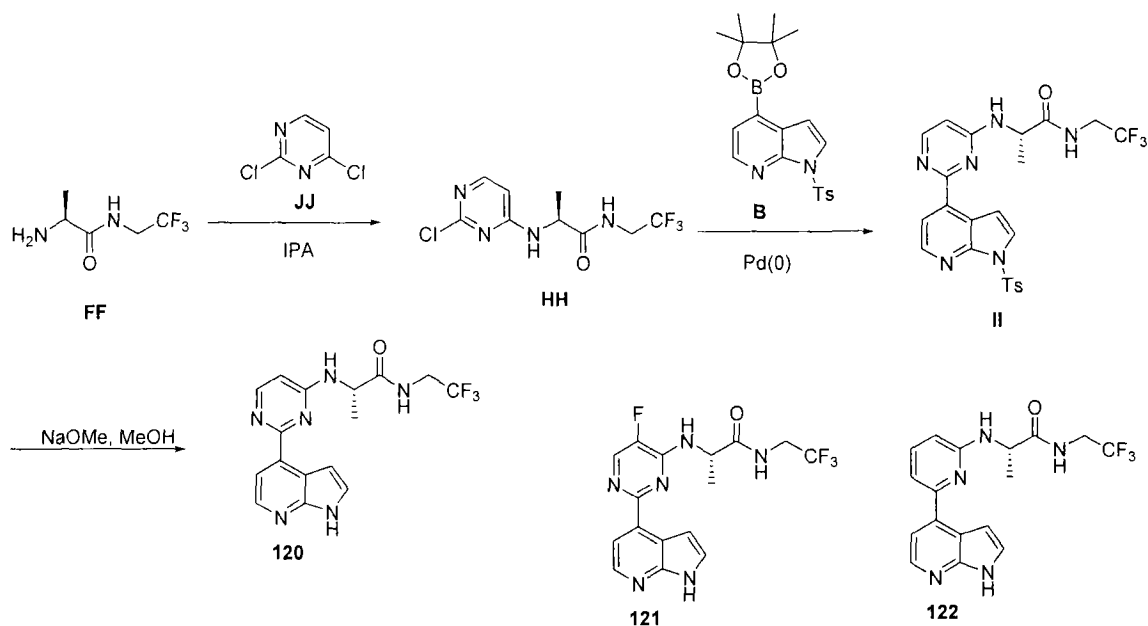
[0471]

**FF****B****GG**

[0472] 用 DIPEA(2.4mL, 14mmol) 处理 2-溴-6-氟吡啶(1.23g, 7mmol) 和 (S)-2-氨基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺盐酸盐 (FF) (1.44g, 7mmol) 在 NMP(10mL) 中的溶液并且在 220℃ 下和微波中加热 40 分钟。在反应完成后, 用乙酸乙酯(100mL) 稀释该混合物, 然后用水(5×25mL), 盐水(1×25mL) 洗涤, 随后用 Na₂SO₄ 干燥。除去溶剂并且通用使用己烷: 乙酸乙酯(4 : 1) 的硅胶色谱法纯化残余物而得到 1.5g(产率 66%) 的白色固体, GG. LC-MS : 2.8 分钟, 327.8ES+; ¹H NMR(500MHz, dmsO-d₆) δ 8.56(m, 1H), 7.29(t, 1H), 7.13(d, 1H), 6.68(d, 1H), 6.55(d, 1H), 4.36(m, 1H), 3.90(m, 2H), 1.30(d, 3H)。

[0473] 合成 (S)-2-(2-氯嘧啶-4-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺 (HH) 的一般操作步骤。

[0474]

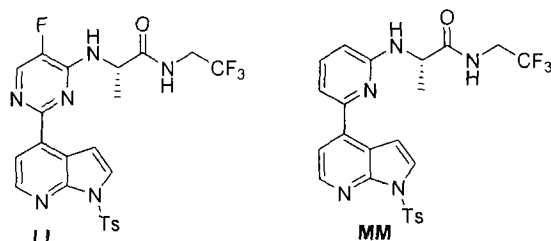


[0475] 向 (S)-2-氨基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺 (FF) (1g, 3.35mmol, 1 当量) 在异丙醇 (10mL) 中的溶液中加入 Huning's 碱 (1.5mL), 随后加入 2,4-二氯嘧啶 (JJ)。将所得混合物回流 18 小时。然后用乙酸乙酯稀释该反应混合物, 用 HCl 0.5M 水溶液和水洗涤并且用无水 Na_2SO_4 干燥。然后通过急骤硅胶色谱法纯化粗油, 用己烷/乙酸乙酯混合物 (100 : 0-0 : 100) 洗脱。将标题化合物 HH 分离为白色固体 (600mg, 63%)。

[0476] 合成 (S)-2-(2-(1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并 [2,3b] 吡啶-4-基)嘧啶-4-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺 (II) 的一般操作步骤。

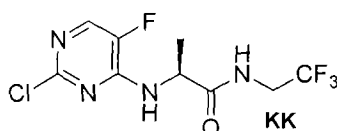
[0477] 将 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (B) (72mg, 0.18mmol, 1 当量)、(S)-2-(2-氯嘧啶-4-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺 (HH) (50mg, 0.18mmol, 1 当量) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (21mg, 0.018mmol), 0.1 当量) 悬浮于 DME (2mL) 和 Na_2CO_3 2M 水溶液 (1mL) 的混合物中。使该混合物在 160°C 下暴露在微波照射中 20 分钟。用乙酸乙酯稀释所得混合物并且通过过滤除去固体。在减压下除去溶剂后, 通过反相 HPLC 纯化粗油, 用乙腈/水/1% TFA 混合物洗脱, 得到标题化合物 II (50mg, 53%)。

[0478]



[0479] 使用上述操作步骤合成 (S)-2-(5-氟-2-(1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并 [2,3b] 吡啶-4-基)嘧啶-4-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺 (LL) 和 (S)-2-(6-(1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并 [2,3b] 吡啶-4-基)嘧啶-4-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺 (MM)。

[0480]



[0481] 使用上述操作步骤合成 (S)-2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺 (KK)。

[0482] 合成 (S)-2-(2-(1H-吡咯并 [2,3b] 吡啶-4-基)嘧啶-4-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺 (化合物 120) 的一般操作步骤

[0483] 将 (S)-2-(2-(1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并 [2,3b] 吡啶-4-基)嘧啶-4-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺 (50mg, 0.096mmol, 1 当量) 溶于甲醇 (2mL)。然后加入甲醇钠在甲醇 (1mL) 中的 0.5M 溶液并且将所得混合物在 70°C 下加热 30 分钟。用 TFA 使反应混合物猝灭, 在减压下除去溶剂且然后将粗油溶于 DMSO 并且通过反相 HPLC 纯化, 用乙腈/水/1% TFA 混合物洗脱, 得到标题化合物 120 (17.4mg, 37%)。

[0484] 按照上述操作步骤制备如下化合物:

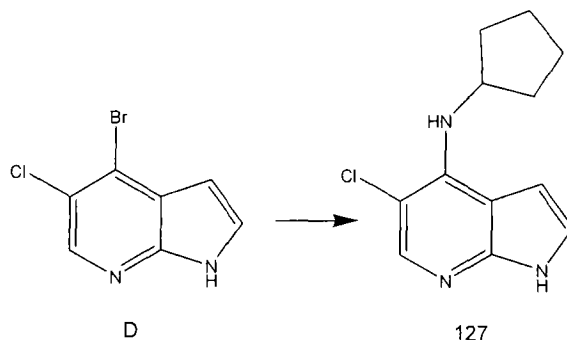
[0485] (S)-2-(5-氟-2-(1H-吡咯并 [2,3b] 吡啶-4-基)嘧啶-4-基氨基)-N-(2,2,

2-三氟乙基)丙酰胺(化合物 121)。8.9mg。

[0486] (S)-2-(6-(1H-吡咯并[2,3b]吡啶-4-基)吡啶-2-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺(化合物 122)。27.8mg。

[0487] 合成 5-氯-N-环戊基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(化合物 127)的一般操作步骤

[0488]



[0489] 在密封试管内向 4-溴-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(D)中加入环戊胺(0.5mL)。将该混合物加热至 110℃ 下 24-48 小时。浓缩该混合物。制备型 HPLC 得到 5-氯-N-环戊基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(127)(7.4mg),为 TFA 盐。

[0490] 按照上述操作步骤制备如下化合物:

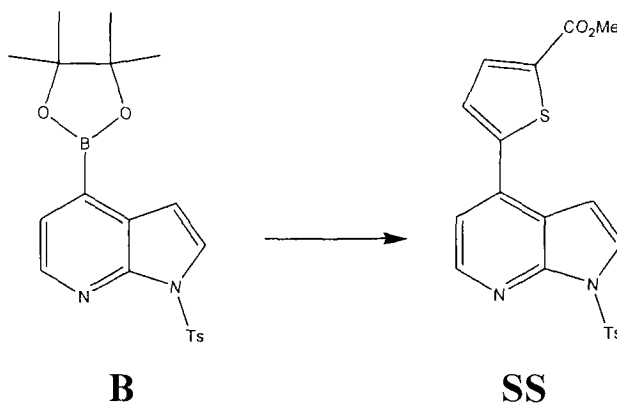
[0491] 5-氯-N-环己基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(126)(3.8mg)。

[0492] 4-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(化合物 1)

[0493] 将 4-氯氮杂吡啶(100mg, 0.65mmol)溶于 1mL DMF 和 1mL 甲苯。加入 3,4-二甲氧基苯基硼酸, (130mg, 0.71mmol) 和 65 μ L 的 2M 碳酸钠溶液。用氮气净化该溶液并且加入四-三苯膦钯(50mg)。在氮气环境中将该混合物加热至 100℃ 下 ~ 16 小时。冷却后,使溶剂随氮气流一起蒸发并且通过制备型薄层色谱法纯化残余物(硅胶,洗脱剂:5% MeOH/DCM)。通过制备型 HPLC 进一步纯化几乎纯的产物而得到 60mg 4-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(TFA 盐),为淡黄色固体。

[0494] 将化合物 A(2.0g, 5.7mmol)、二频哪醇硼烷(1.8g, 7.125mmol)、乙酸钾(1.7g, 17.1mmol)和 Pd(dppf)Cl₂(0.142g)悬浮于二 烷并且用氮气吹洗。将该混悬液在 90℃ 下和氮气环境中搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释该反应体系并且用 C 盐过滤。用 10% 柠檬酸洗涤有机层,用 MgSO₄ 干燥并且浓缩。将产物(化合物 B)作为粗品使用。

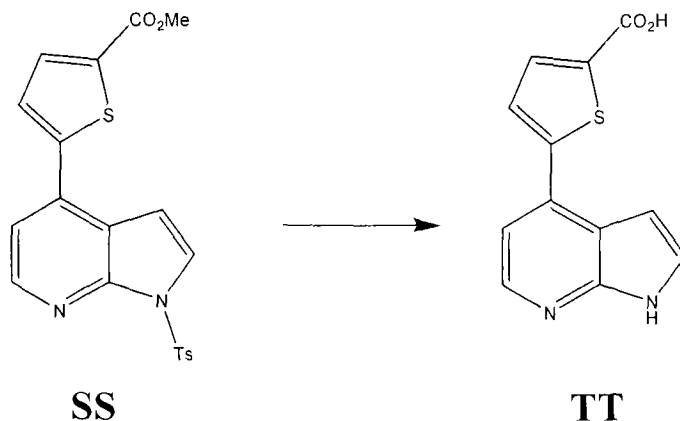
[0495]



[0496] 将 B(5.7mmol)、2-溴-5-甲氧基噻吩(1.8g, 8.55mmol)、碳酸钾(3.9g, 28.5mmol)

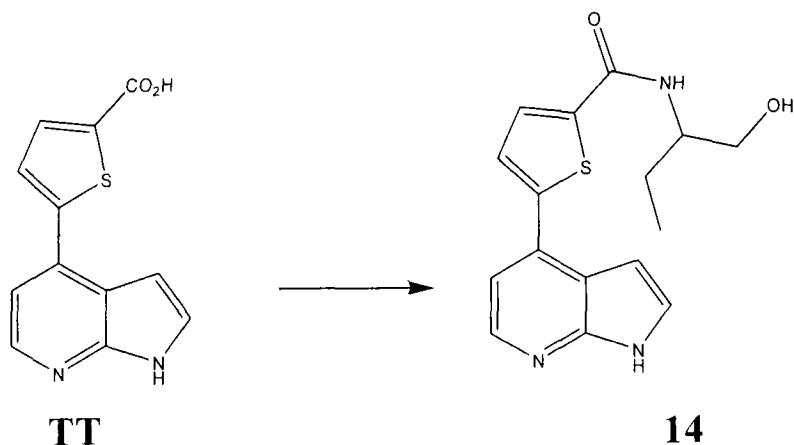
和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.200g) 悬浮于二烷 / 水 (1 : 1) 中并且通氮气。将该混悬液在 80℃ 下和氮气环境中搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释该反应体系并且用 C 盐过滤。用饱和碳酸氢钠, 盐水洗涤有机层, 用 MgSO_4 干燥并且浓缩。进行柱色谱法 (0-50% 乙酸乙酯 / 己烷) 而得到黄色固体, SS (0.570g, 1.38mmol, 24.3% 产率)。

[0497]



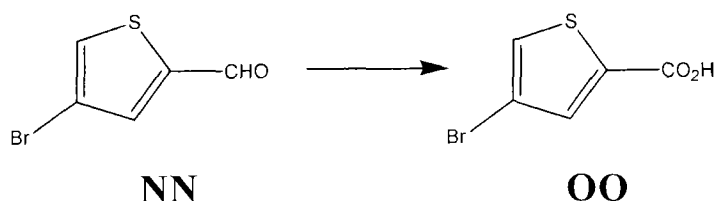
[0498] 将 SS (0.57g, 1.38mmol) 和氢氧化锂 (0.35g, 8.29mmol) 溶于 THF : 水 (1 : 1) 并且在 150℃ 下微波照射 10 分钟。浓缩该反应体系并且用水 (20mL) 和乙酸 (2mL) 稀释残余物。过滤沉淀并且用水洗涤而得到 TT (0.35g, 1.43mmol, > 100% 产率)。

[0499]



[0500] 将 TT (0.030g, 0.12mmol), EDC (0.070g, 0.37mmol), HOBT (0.027mg, 0.18mmol) 和 (+/-) 2-氨基 -1- 丁醇 (0.021g, 0.24mmol) 溶于 DMF。将该反应体系在室温下和氮气环境中搅拌 2 小时。制备型 HPLC 得到化合物 14 (0.0315g, 0.10mmol, 83.3% 产率)。

[0501]

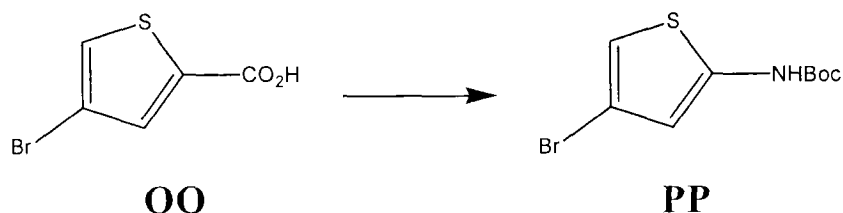


[0502] 4- 溴噻吩 -2- 甲酸 :

[0503] 将 4- 溴噻吩 -2- 醛 (NN) (1.9g, 10mmol) 溶于 40mL t-BuOH 和 4mL 2- 甲基 -2- 丁烯。将该反应混合物冷却至 0℃ 并且加入溶于 12mL 1M NaH_2PO_4 的 NaClO_2 (1.1g, 12mmol)。让该反应混合物温热至室温并且搅拌 5 小时。将该反应混合物浓缩至原体积的约一半并且

倾入 20mL 1N NaOH 和 50mL Et₂O。用 6N HCl 对水层进行酸化并且用 EtOAc 萃取。用硫酸钠干燥有机层并且浓缩而得到产物 (OO)，为白色固体，1.75g, 8.5mmol, 85% 产率。¹H NMR 500MHz (DMSO-d₆) 8.02 (1H, s), 7.78 (1H, s)。

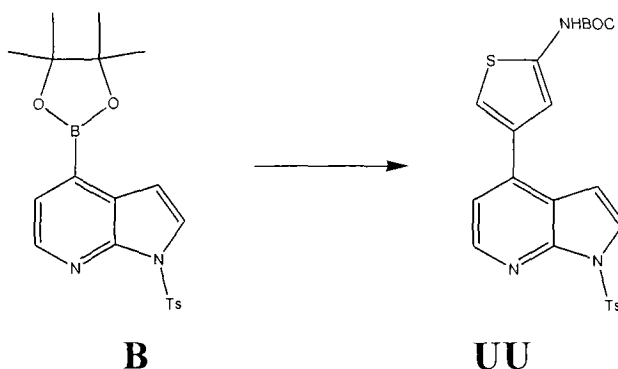
[0504]



[0505] 4-溴噻吩-2-基氨基甲酸叔丁酯：

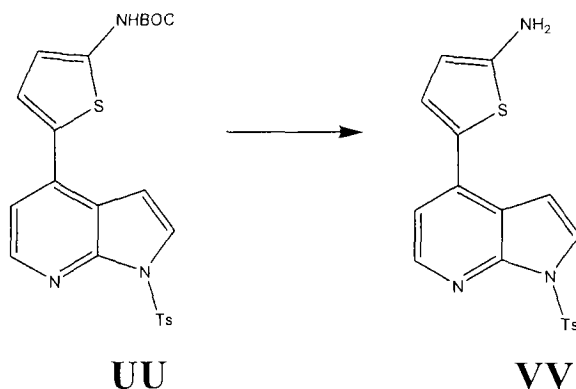
[0506] 将 4-溴噻吩-2-甲酸 (OO) (1.75g, 8.5mmol) 溶于 40mL t-BuOH。向该溶液中加入二苯基磷酰基氮化物 (2.8g, 10.2mmol) 和三乙胺 (1.4mL, 10.1mmol)。将该反应混合物加热至回流 5 小时，冷却至室温 (cooled room temperature) 并且用 EtOAc 稀释。用 10% 柠檬酸，饱和碳酸氢钠和盐水洗涤有机层并且浓缩至得到油状物，将其通过硅胶柱色谱法纯化 (0-25% EtOAc/ 己烷) 而得到产物 PP, 1.3g, 4.7 mmol, 55%。¹H NMR 500MHz (CDCl₃) 6.96 (1H, br s), 6.83 (1H, s), 6.43 (1H, s), 1.54 (9H, s)。

[0507]



[0508] 将 B (3.525mmol)、Pd(Cl)₂(PPh₃)₂ (0.12g)、K₂CO₃ (1.46g, 10.6mmol) 和 3-溴-5-(N-BOC)-氨基噻吩 (PP) (1.47g, 5.29mmol) 悬浮于二烷：水 (1 : 1) 中并且在氮气环境中加热至 80℃ 下过夜。用乙酸乙酯稀释该反应体系并且用饱和碳酸氢钠，盐水洗涤有机层，用 Mg₂SO₄ 干燥并且浓缩。进行柱色谱法 (0-50% 乙酸乙酯 / 己烷) 得到 UU (0.697g, 1.485mmol, 42.1% 产率)。

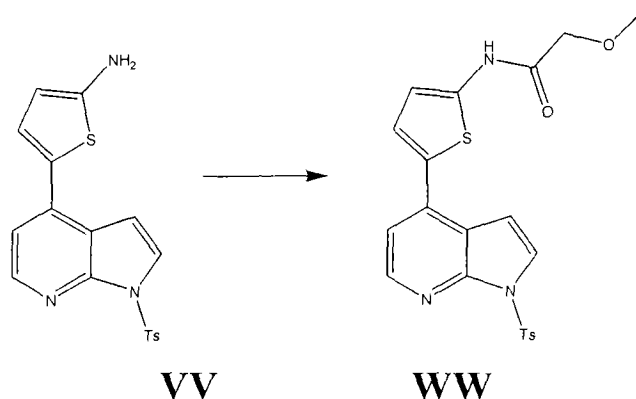
[0509]



[0510] 将 TFA (10mL) 缓慢加入到 UU (0.6965, 1.49mmol) 在二氯甲烷中的溶液中。将该反

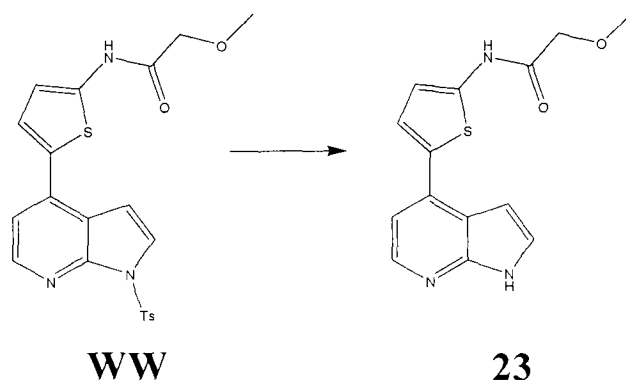
应体系在室温下搅拌 1.5 小时。蒸发溶剂并且将残余物溶于乙酸乙酯。用饱和碳酸氢钠, 盐水洗涤有机层, 用 MgSO_4 干燥并且浓缩至得到 VV (0.568g, 1.5mmol, 100% 产率)。

[0511]



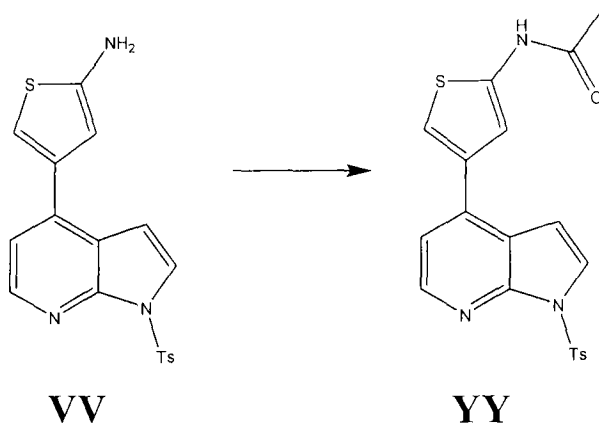
[0512] 将 VV (0.050g, 0.13mmol)、EDC (0.074g, 0.39mmol)、HOBt (0.029g, 0.195mmol) 和 2-甲氧基乙酸 (0.023g, 0.26mmol) 溶于 DMF 并且在氮气环境中搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释该反应体系, 用饱和碳酸氢钠, 盐水洗涤有机层, 用 MgSO_4 干燥并且浓缩。进行柱色谱法 (0-20% 甲醇 / 二氯甲烷) 得到 WW (0.044g, 0.10mmol, 77% 产率)。

[0513]



[0514] 将 WW (0.044g, 0.10mmol) 和氢氧化锂 (0.084g, 0.40mmol) 溶于 THF : 水 (1 : 1) 并且在 150℃ 下微波照射 10 分钟。浓缩该反应体系并且进行柱色谱法 (0-10% 甲醇 / 二氯甲烷) 得到化合物 23 (0.005g, 0.02mmol, 20% 产率)。

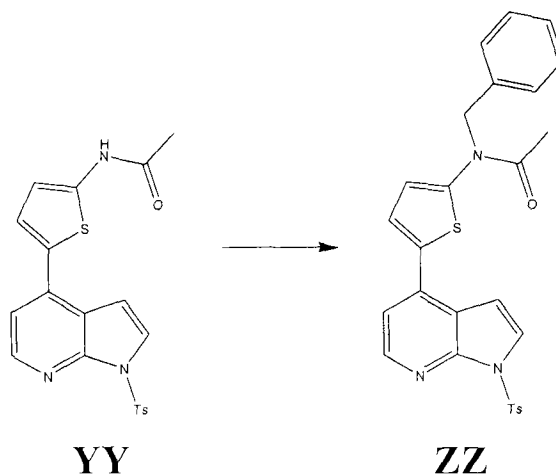
[0515]



[0516] 在氮气环境中将 VV (0.075g, 0.2mmol) 溶于 DMF。加入 DIEA (0.003mg, 0.02mmol) 和乙酰 (0.033g, 0.3mmol) 并且将该反应体系在室温下和氮气环境中搅拌过夜。用乙酸乙

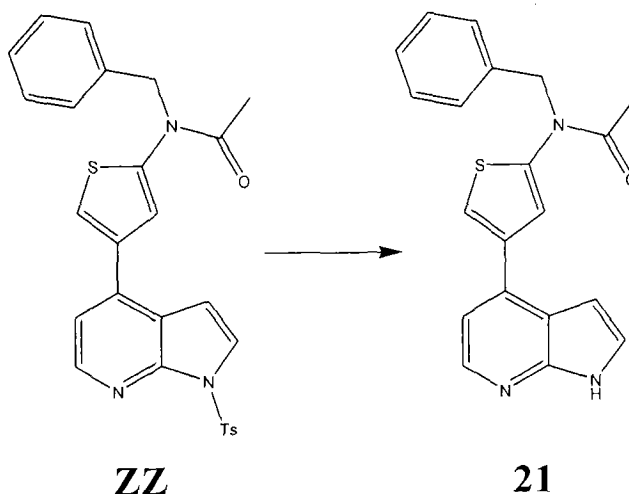
酯稀释该反应体系并且用饱和碳酸氢钠, 盐水洗涤有机层, 用 MgSO_4 干燥并且浓缩。进行制备型 HPLC 得到 YY (0.0104g, 0.025mmol, 12.6% 产率)。

[0517]



[0518] 将 YY (0.067g, 0.16mmol) 和碳酸钾 (0.044g, 0.32mmol) 悬浮于 DMF 中。向该混悬液中加入苄基氯 (0.040g, 0.32mmol) 并且将该反应体系在 80℃ 下搅拌过夜。将碘化钠 (0.023g, 0.16mmol) 加入到该反应体系中并且将该反应体系在 80℃ 下搅拌过夜或直到反应完成。用乙酸乙酯稀释该反应体系并且用水, 盐水洗涤有机层, 用 MgSO_4 干燥并且浓缩。进行柱色谱法 (0-35% 乙酸乙酯 / 己烷) 得到 ZZ (0.043g, 0.08mmol, 50% 产率)。

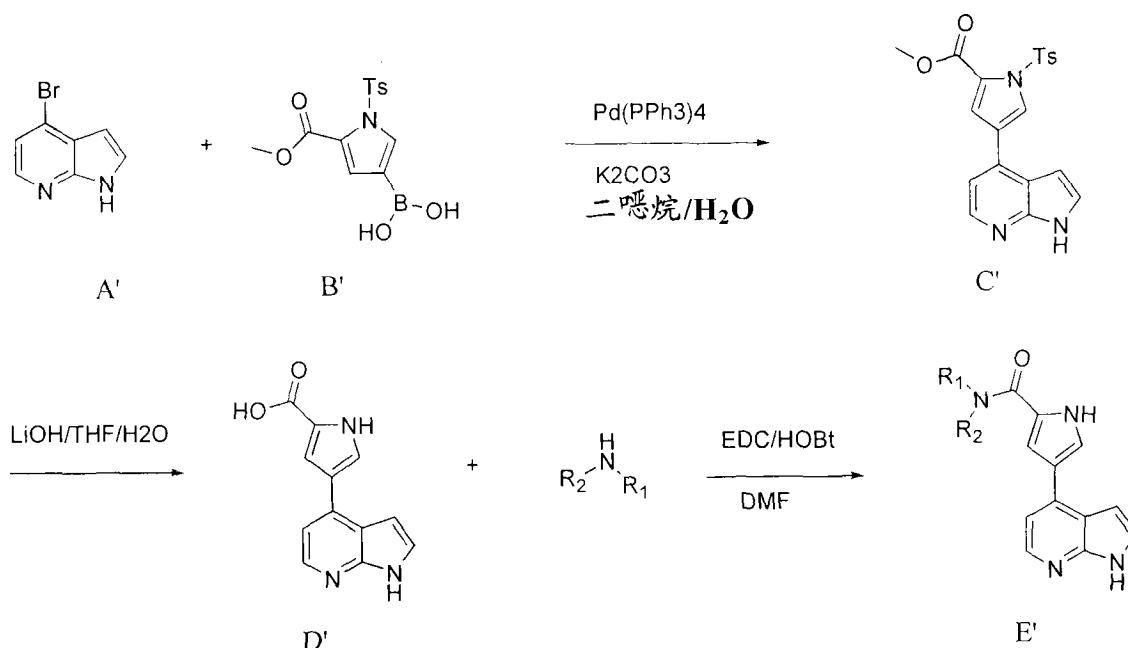
[0519]



[0520] 将 ZZ (0.043g, 0.08mmol) 和氢氧化锂 (0.008g, 0.32mmol) 溶于 THF : 水 (1 : 1) 并且在 150℃ 下微波照射 10 分钟。浓缩该反应体系并且进行制备型 HPLC 得到化合物 21 (0.0058g, 0.017mmol, 20.9% 产率)。

[0521] 合成 4-(7H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酰胺 (E') 的一般操作步骤

[0522]



[0523] 4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-(4-甲苯基)-1H-吡唑-2-甲酸甲酯 (C')

[0524] 在 N_2 中, 将化合物 A' (1.65g, 8.49mmol) 和化合物 B' (1.1 当量, 9.34mmol) 和 K_2CO_3 (3.3 当量, 28mmol) 在微波中溶于 9mL 二噁烷和 3mL H_2O , 向该反应混合物中加入催化量的 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 并且将试管在 170°C 下置于微波照射中 10 分钟。在将该反应混合物冷却下来后, 产物析出并且过滤出固体, 分别用 H_2O 和 CH_3CN 洗涤而定量地得到标题化合物 3。MS+1 = 396.2。

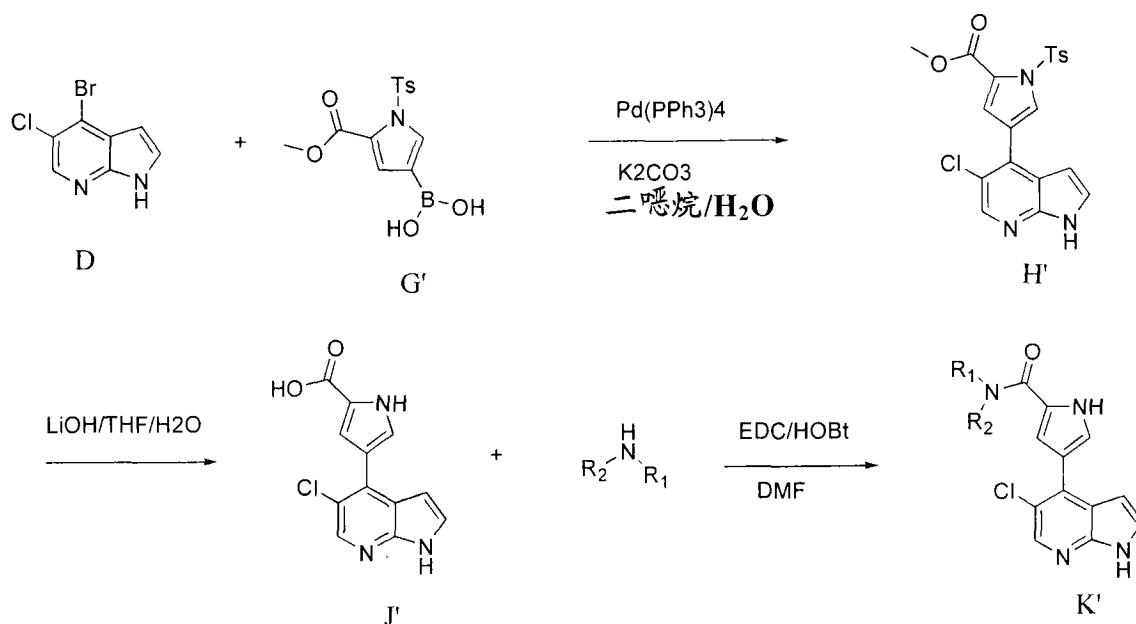
[0525] 4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-2-甲酸 (D')

[0526] 向含有来自上述步骤的化合物 C' 的微波管中加入 LiOH (4 当量, 33.96mmol), 随后加入 THF (8mL) 和 H_2O (4mL), 将该反应混合物置于 150°C 下和微波照射中 10 分钟。将该反应混合物倾入烧杯并且向该反应混合物中滴加 2N HCl , 以便将该溶液的 pH 调节至 4~5。在酸化该溶液的过程中, 形成沉淀, 过滤出固体并且用 H_2O 广泛洗涤且然后用少量 CH_3CN 洗涤。干燥至定量地得到标题化合物 D'。MS+1 = 228.1

[0527] 4-(7H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-2-甲酰胺 (E')

[0528] 向含有在 DMF (1mL) 中的化合物 D' (0.1mmol) 的小瓶中加入 EDC (2 当量, 0.2mmol) 和 HOBt (0.5 当量, 0.05mmol) 并且将该反应混合物在室温下搅拌半小时, 加入胺 (1.2 当量, 0.12mmol) 并且将该反应混合物在室温下搅拌 2-3 小时。将反相 HPLC 用于纯化最终的化合物。

[0529]



[0530] 4-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯 (H')

[0531] 在 N_2 中, 将化合物 D (1.95g, 8.49mmol) 和化合物 G' (1.1 当量, 9.34mmol) 和 K_2CO_3 (3.3 当量, 28mmol) 在微波中溶于 9mL 二烷和 3mL H_2O , 向该反应混合物中加入催化量的 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 并且将试管在 170°C 下置于微波照射中 10 分钟。在将该反应混合物冷却下来后, 产物析出并且过滤出固体, 分别用 H_2O 和 CH_3CN 洗涤而定量地得到标题化合物 H'。MS+1 = 430.5。

[0532] 4-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸 (J')

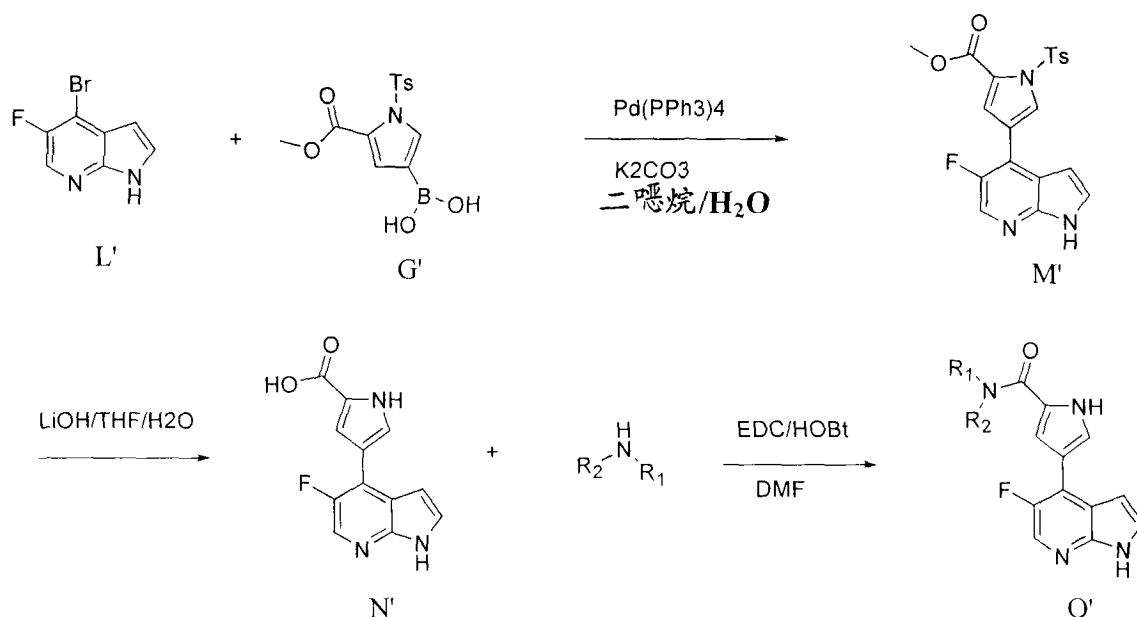
[0533] 向含有来自上述步骤的化合物 9 的微波中的试管中加入 LiOH (4 当量, 33.96mmol), 随后加入 THF (8mL) 和 H_2O (4mL), 将该反应混合物置于 150°C 下和微波照射中 10 分钟。将该反应混合物倾入烧杯并且向该反应混合物中滴加 2N HCl , 以便将该溶液的 pH 调节至 4 ~ 5。在酸化该溶液的过程中, 形成沉淀, 过滤出固体并且用 H_2O 广泛洗涤且然后用少量 CH_3CN 洗涤。干燥至定量地得到标题化合物 J'。MS+1 = 262.6

[0534] 4-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酰胺 (K')

[0535] 向含有在 DMF (1mL) 中的化合物 J' (0.1mmol) 的小瓶中加入 EDC (2 当量, 0.2mmol) 和 HOBt (0.5 当量, 0.05mmol) 并且将该反应混合物在室温下搅拌半小时, 加入胺 (1.2 当量, 0.12mmol) 并且将该反应混合物在室温下搅拌 2-3 小时。将反相 HPLC 用于纯化最终的化合物。

[0536] 合成 4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酰胺 (O') 的一般操作步骤

[0537]



[0538] 4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯 (M')

[0539] 在 N_2 中, 将化合物 L' (1.80g, 8.49mmol) 和化合物 G' (1.1 当量, 9.34mmol) 和 K_2CO_3 (3.3 当量, 28mmol) 在微波中溶于 9mL 二噁烷和 3mL H_2O , 向该反应混合物中加入催化量的 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 并且将试管在 170°C 下置于微波照射中 10 分钟。在将该反应混合物冷却下来后, 产物析出并且过滤出固体, 分别用 H_2O 和 CH_3CN 洗涤而定量地得到标题化合物。MS+1 = 414.2

[0540] 4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酸 (N')

[0541] 向含有来自上述步骤的化合物 M' 的微波管中加入 LiOH (4 当量, 33.96mmol), 随后加入 THF (8mL) 和 H_2O (4mL), 将该反应混合物置于 150°C 下和微波照射中 10 分钟。将该反应混合物倾入烧杯并且向该反应混合物中滴加 2N HCl , 以便将该溶液的 pH 调节至 4~5。在酸化该溶液的过程中, 形成沉淀, 过滤出固体并且用 H_2O 广泛洗涤且然后用少量 CH_3CN 洗涤。干燥至定量地得到标题化合物。MS+1 = 246.2

[0542] 4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡咯-2-甲酰胺 (O')

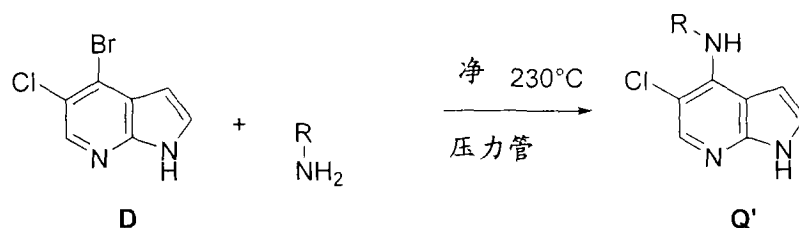
[0543] 向含有在 DMF (1mL) 中的化合物 N' (0.1mmol) 的小瓶中加入 EDC (2 当量, 0.2mmol) 和 HOBt (0.5 当量, 0.05mmol) 并且将该反应混合物在室温下搅拌半小时, 加入胺 (1.2 当量, 0.12mmol) 并且将该反应混合物在室温下搅拌 2-3 小时。将反相 HPLC 用于纯化最终的化合物。

[0544] 合成 N-取代的-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺类的一般操作步骤

[0545] 就脂族基团和液体胺类而言, 使用方法 C (方案 3), 而将 Pd-催化的偶联用于固体和芳族胺类 (方案 4)。

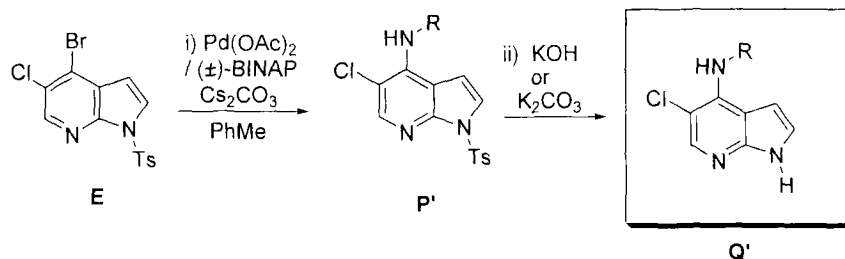
[0546] 方案 3: 合成 Q' 的方法 C

[0547]



[0548] 方案 4: 合成 Q' 的方法 D

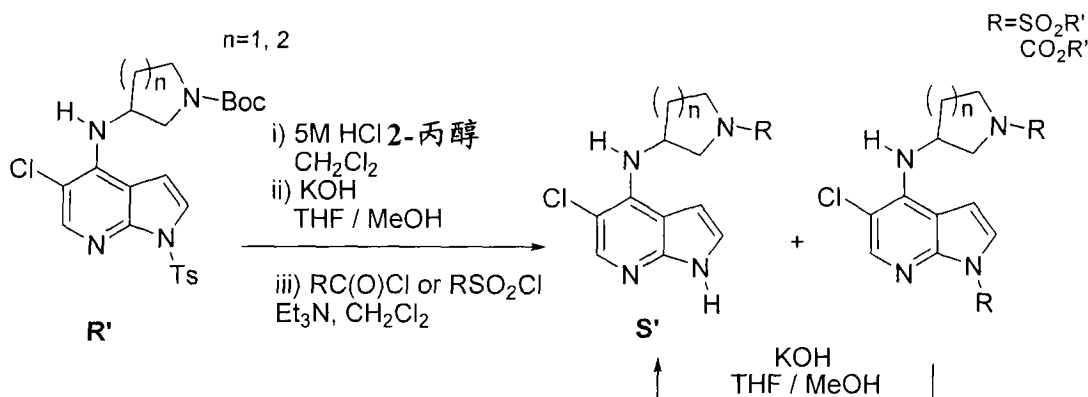
[0549]



[0550] 为了将 E Pd 偶联 (Buchwald 反应) 成 P', 使用各种膦类, 但使用在甲苯中的 (±)-BINAP 和 Cs_2CO_3 获得了最佳结果。在用在 MeOH 中的 KOH 或 K_2CO_3 处理化合物 P' 后获得脱甲苯磺酰化的化合物 Q'。

[0551] 由氯甲酸酯, 酰基氯和磺酰氯类合成 S'

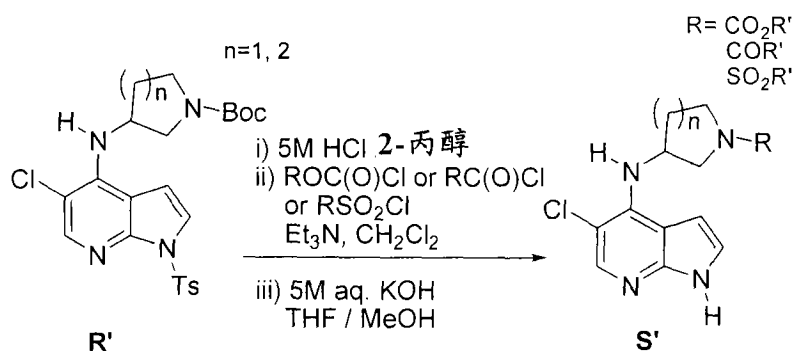
[0552]



[0553] 由按照对方法 B 所述的操作步骤与 1-Boc-3-氨基哌啶或 N-Boc-3-氨基吡咯烷和 E 合成的相应的 P' 中间体 (R') 获得氨基哌啶和吡咯烷衍生物 (S')。依次进行对甲苯磺酰基和 Boc 基团脱保护。如果需要, 可以通过色谱法纯化甲苯磺酰基脱保护后获得的中间体。当用二氯甲烷稀释该混合物时, Boc 除去反应较为清洁。然后用相应的酰基氯处理得到标题化合物 S' 与二取代的产物的混合物。通过用氢氧化钾处理将那些副产物在 S' 中转化。在有哌啶 / 吡咯烷氮上酰胺存在的情况下选择性水解吡啶氮上的酰胺部分。

[0554] 由于该步骤形成二取代的产物, 所以优选在与酰基氯反应后除去甲苯磺酰基。

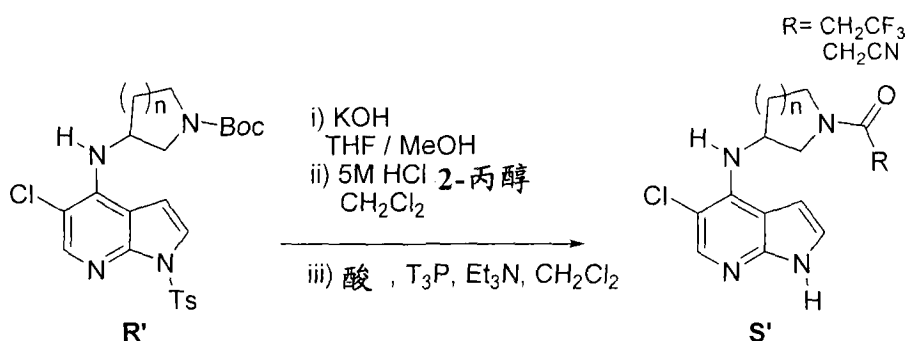
[0555]



[0556] 由酸合成 S'

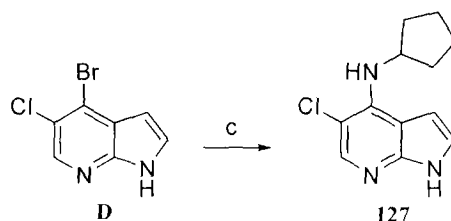
[0557] 可以在吡啶氮上存在甲苯磺酰基的情况下 Boc 脱保护后偶联酸,但尝试除去该保护基并不成功。水解新引入的酰胺类。在按照这种顺序使甲苯磺酰基和 Boc 保护基脱保护后且然后使用偶联试剂由 3,3,3-三氟丙酸和氰基乙酸获得产物。

[0558]



[0559] 5-氯-N-环戊基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(化合物 127)的合成

[0560]



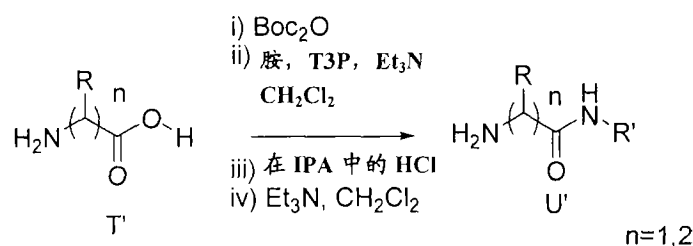
[0561] 方法 C:在充 N_2 的压力试管内向 D(20mg, 0.086mmol) 中加入胺(0.5ml)。将该混合物加热至 230°C (浴温度) 下 24 小时。浓缩该混合物。制备型 HPLC 得到 5-氯-N-环戊基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(7.4mg), 为 TFA 盐。

[0562] 方法 D: 将 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3.9mg, 0.015mmol) 和 (±)-BINAP (20mg, 0.052mmol) 溶于喷入氮气的甲苯(0.5mL)中并且在氮气环境中搅拌 15 分钟。向该混合物中连续加入甲苯(1mL)、化合物 E (30mg, 0.078mmol)、 Cs_2CO_3 (127mg, 0.39mmol) 和胺(5eq; 以 THF 或 Et_2O 的溶液形式加入氨基酸衍生物)。将该混合物在 70°C 下搅拌 24-48 小时。在冷却至室温后, 加入 C 盐并且在真空至除去溶剂, 将固体倾在柱上并且在使用合适的溶剂洗脱后获得产物。纯化方法包括:

[0563] a) 庚烷:EtOAc 2:1 梯度, 纯 EtOAc, b) 5% MeOH/ CH_2Cl_2 和 c) 制备型 HPLC。

[0564] 氨基酸衍生物的合成

[0565]



[0566] 向在室温下搅拌的 BocNH-酸 (T', 1eq) 在 CH₂Cl₂ (5mL 1mmol) 中的溶液中加入 TBTU 或 T3P (1.3eq), 随后加入 Et₃N (2eq) 和胺 (1.2eq)。将该溶液在室温下搅拌过夜, 然后用 CH₂Cl₂ 和 H₂O 稀释。分离各层并且用水洗涤有机层, 用硫酸钠干燥并且在真空中除去溶剂。通过急骤色谱法纯化产物 (U') (CH₂Cl₂ : MeOH 10 : 1 或庚烷 : EtOAc 1 : 1)。使用 6N HCl 在 IPA 中的标准溶液 (在 4mL 中的 1mmol 化合物) 处理 Boc-NH-R 化合物, 在室温下搅拌 2 小时, 以便除去 Boc 并且在真空中除去溶剂后分离。向氨基酸盐在二氯甲烷中的混悬液中加入三乙胺 (3eq) 并且将该混合物在室温下搅拌 10 分钟。加入水并且分离各相。用硫酸钠干燥有机层并且在真空中除去溶剂。将胺类不经纯化使用。

[0567] 使用方法 D 由 E 与 N-Boc-3-氨基吡咯烷或 N-Boc-3-氨基哌啶获得 R' 化合物, 收率为 90%。如果必要, 可以通过色谱法使 BINAP 杂质与化合物 R' 分离, 其中用 CH₂Cl₂ : EtOAc 20 : 1 洗脱。

[0568] 使用酰基氯的合成

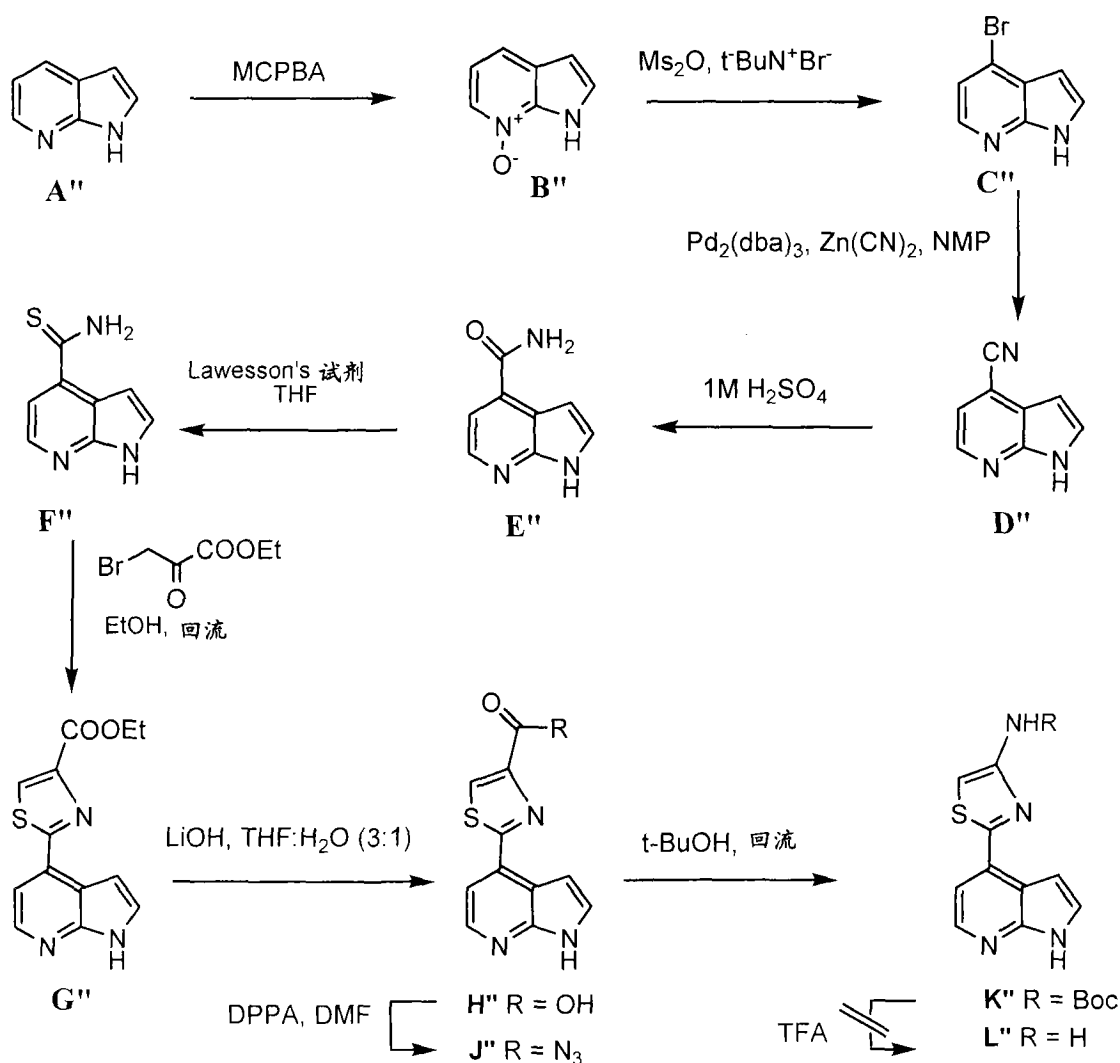
[0569] 在室温下将式 S' 的化合物 (30mg) 溶于 2ml 在 2-丙醇中的 5NHCl。1 小时后, 将该混合物浓缩至干。然后将盐溶于二氯甲烷 (3ml) 并且加入过量的三乙胺 (0.5ml)。5 分钟后, 将该混合物冷却至 0°C 并且加入酰基氯 (或氯甲酸酯或磺酰氯) (1.5eq.)。在 0°C 下 10 分钟后, 用二氯甲烷稀释该反应体系并且加入饱和 NaHCO₃ 水溶液。用盐水洗涤有机层, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并且浓缩。将粗混合物溶于 2 : 1 THF : MeOH 混合物 (3ml) 并且加入 6N KOH 水溶液 (0.6ml)。在室温下 1 小时后, 蒸发溶剂并且将该混合物溶于乙酸乙酯, 用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并且浓缩。用色谱法纯化产物, 用庚烷 : EtOAc 混合物至纯 EtOAc 洗脱, 然后用 EtOAc 和甲醇 (2x) 洗涤固体。

[0570] 使用酸的合成

[0571] 将式 S' 的化合物 (60mg) 溶于 2 : 1 THF : MeOH 混合物 (4ml) 并且加入 6N KOH 水溶液 (0.8ml)。在室温下 1 小时后, 蒸发溶剂并且将该混合物溶于乙酸乙酯, 用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并且浓缩。可以通过柱色谱法 (庚烷 : EtOAc 1 : 2 混合物) 纯化产物。然后将产物溶于二氯甲烷 (3ml) 并且加入在 2-丙醇 (0.7ml) 中的 5N HCl。在室温下 1 小时后, 将该混合物蒸发至干而得到白色盐。然后将该盐溶于二氯甲烷 (3ml) 并且加入过量的三乙胺 (0.4ml)。5 分钟后, 将该混合物冷却至 0°C 并且加入酸 (1eq.), 随后加入 T3P (丙基膦酸酐, 在 EtOAc 中 50%, 1.3eq)。在 0°C 下 40 分钟后, 用二氯甲烷稀释该反应体系并且用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并且浓缩。通过色谱法从三氟丙酸中纯化化合物, 用纯的 EtOAc 洗脱。用 EtOAc 和甲醇 (3x) 从氰基乙酸中洗涤化合物。

[0572] 合成 4-噻唑-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶衍生物的一般操作步骤

[0573]



[0574] 在30分钟内将化合物A''(30g, 0.253mol)在DCM中的冷溶液(0℃)滴加到在800mL DCM中55%的MCPBA中,将该体系温至室温并且搅拌12小时。向该反应混合物中加入固体 NaHSO_3 ,在室温下搅拌30分钟,蒸发至干,用水稀释,通过使用饱和 Na_2CO_3 水溶液调节至 $\text{pH} = 8-9$ 并且用 CHCl_3 (8×900mL)萃取,干燥(Na_2SO_4),过滤并且浓缩至得到化合物B'',为淡粉红色固体。用20%在己烷中的EtOAc洗涤粗化合物B''。

[0575] 在30分钟内向化合物B''在DMF中的冷溶液(0℃)中滴加到在DMF(100mL)中的 Me_4NBr (92g, 0.597mol)和 Ms_2O (129.6g, 0.745mol),将该体系温至室温并且搅拌36小时。将该反应混合物倾入水(200ml),通过饱和使用 NaHCO_3 水溶液调节至 $\text{pH} = 7$,过滤沉淀的固体,用水洗涤并且在真空中干燥而得到化合物C''。将化合物C''不经进一步纯化原样用于下一步。

[0576] 向搅拌的化合物C''(100g, 0.507mol)在NMP中的溶液中加入 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (35.7g, 0.304mol),用氩气净化30分钟,加入 dppf (7.04g, 0.012mol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9.28g, 0.010mol)。将所得混合物再次用氩气净化30分钟并且在140℃下加热2小时。将该反应混合物冷却至26℃,用EtOAc稀释并且通过C盐床过滤。用水(3×500ml)和 $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_3$ 水溶液/ H_2O (1 : 2 : 1),盐水溶液洗涤滤液,干燥(Na_2SO_4),过滤并且浓缩至得到化合物D''。通过柱色谱法纯化化合物D''(硅胶:60-120目硅胶,60% EtOAc/己烷)。

[0577] 用浓 H_2SO_4 缓慢处理化合物D''并且在室温下搅拌4小时。将该反应混合物倾倒在

冰冷水中,调节至 $\text{pH} = 7$ (NH_3 水溶液),用丙酮 ($6 \times 500\text{ml}$) 萃取并且与甲苯一起共蒸发而得到化合物 E”。用己烷将化合物 E”洗涤几次并且原样用于下一步。

[0578] 在室温下向搅拌的化合物 E” ($14\text{g}, .086\text{mol}$) 在 THF 中的溶液中加入 Lawesson's 试剂并且在 50°C 下加热 2 小时。将该反应混合物倾倒在饱和 Na_2CO_3 水溶液 (100ml) 中,用 EtOAc ($3 \times 300\text{ml}$) 萃取,干燥 (Na_2SO_4),过滤并且蒸发至得到化合物 F”,为黄色固体。用 DCM 洗涤粗 F”化合物并且原样用于下一步。

[0579] 用溴丙酮酸乙酯 ($9.56\text{g}, 0.049\text{mol}$) 逐滴处理 F” ($8\text{g}, 0.045\text{mol}$) 在 EtOH 中的溶液 30 分钟并且在 70°C 下搅拌 2 小时。将该反应混合物浓缩至其体积的一半,此时固体沉淀出来,将其过滤,用 EtOH 洗涤并且在真空至干燥而得到化合物 G”。将化合物 G”不经进一步纯化用于下一步。

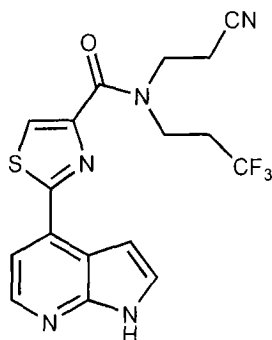
[0580] 在室温下向搅拌的化合物 G”在 THF,水中的溶液中加入 LiOH ($3.68\text{g}, 0.087\text{mol}$) 并且在相同温度下搅拌 4 小时。浓缩该反应混合物至得到残余物,用水 (50ml) 稀释,用 2N HCl 水溶液酸化,调节至 $\text{pH} = 5-6$,过滤沉淀的固体,用水洗涤并且干燥(通过与甲苯共蒸发除去痕量水)而得到化合物 H”。用乙醚洗涤化合物 H”而得到所需纯度。

[0581] 在 30 分钟内向 H” ($5.2\text{g}, 0.021\text{mol}$) 在 DMF 中的冷溶液 (0°C) 中加入 Et_3N 和 DPPA,温至室温并且搅拌 1 小时。将反应物质倾倒在 水 (100ml) 中,过滤沉淀的固体,溶于 EtOAc,用硫酸钠干燥有机层,浓缩 U/V。认为进行纯化不必要并且直接将其用于下一步。

[0582] 将 J” ($5.2\text{g}, 0.019\text{mol}$) 在 $t\text{BuOH}$ 中的溶液在 85°C 下搅拌 42 小时。通过柱色谱法纯化粗化合物 K”(硅胶 100-200 目, $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 \rightarrow 1\% \text{ MeOH}/\text{CHCl}_3$)。可以通过标准操作步骤从 K”中除去 Boc 基团而得到 L”。

[0583] 2-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-基)-噻唑-4-甲酸 (2-氰基-乙基)-(3,3,3-三氟-丙基)-酰胺 (化合物 405)

[0584]



[0585] 将 60mg (0.225mmol) 2-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-基)-噻唑-4-甲酸 (H”) 与 72mg (0.367mmol) EDCI 和 60mg (0.367mmol) N(2-三氟甲基乙基)氨基-丙腈一起溶于 2mL 无水吡啶。将该反应体系在 150°C , 300W 下的微波中加热 10 分钟。通过 LC 确定反应完成并且在干燥的氮气流中蒸发溶剂。将粗的残余物溶于 1mL DMSO 并且用浓 HCl 酸化;然后用 C18 SiO_2 Gilson 液体处理器纯化该物质,使用水,乙腈和三氟乙酸作为洗脱系统,在冻干收集的级分后分离 38mg 黄色固体而得到 30% 产率的一 TFA 盐。

[0586] 尽管上文和本文中描绘和描述了某些典型的实施方案,但是应理解可以按照上文一般描述的方法,使用合适的原料,通过本领域技术人员一般可利用的方法制备本发明的化合物。

[0587] 实施例 2 :化合物的 NMR 和质谱分析法

[0588] 采集和记录本发明某些化合物的分析数据。就表 3 中的化合物而言,使用 Bruker AMX 500 仪器和合适的溶剂采集质子 NMR。LC/MS 方法使用 Hypersil BDS C18 5 微米 2.1×50mm 柱与 1.0ml/ 分钟的流速以及合适的梯度。使用在单一 MS 模式下操作的具有电喷射离子化的 MicroMass ZQ 或 Quattro II 质谱仪分析质谱仪样品。使用流动注射 (FIA) 或色谱法将样品导入质谱仪。所有质谱仪分析的流动相均由乙腈-水混合物或在某些情况中的 TFA 组成。下表 3 中描述了本发明某些化合物的典型 LC 质谱数据 (LC/MS), 保留时间 (RT) 和 ¹H-NMR 数据, 其中表 3 中的化合物编号对应于表 1 中所述的化合物 (空格单元表示未进行测试):

[0589] 表 3

[0590]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
1	255.10	1.80	CDC13 :8.2(d, 1H), 7.5(m, 1H), 7.4(d, 1H), 7.3(d, 1H), 7.2(s, 1H), 7.0(d, 1H), 6.8(m, 1H), 3.93(s, 3H), 3.90(s, 3H)。
2	381.00	2.10	3.85(m, 2H), 5.15(t, 1H), 7.3(m, 4H), 7.4(s, 1H), 7.65(d, 1H), 7.7(d, 1H), 7.75(s, 1H), 7.9(s, 1H), 8.2(d, 1H)
3	427.10	2.29	H NMR (500MHz, CDC13) 11.88(s, 1H), 11.49(s, 1H), 9.72(s, 1H), 8.25(d, 1H), 7.57(m, 2H), 7.25(m, 2H), 7.21(m, 2H), 7.12(m, 2H), 6.77(s, 1H), 3.70(s, 2H), 2.99(s, 3H)。
4	313.10	0.37	H NMR (500MHz, DMSO-d6) 11.95(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.28(d, J = 5.0Hz, 1H), 7.81(d, J = 3.9Hz, 1H), 7.64(t, J = 3.0Hz, 1H), 7.62(d, J = 3.9Hz, 1H), 7.41(d, J = 5.0Hz, 1H), 6.83(dd, J = 3.5, 1.8Hz, 1H), 3.90(s, 4H), 3.23(s, 4H)
5	301.90	1.60	H NMR (500MHz, DMSO-d6) 11.8(s, 1H), 8.26(d, J = 5.1Hz, 1H), 8.24(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.86(dd, J = 43.1, 2.0Hz, 1H), 7.63(t, J = 1.4Hz, 1H), 7.39(d, J = 5.1Hz, 1H), 6.86(dd, J = 3.5, 1.7Hz, 1H), 4.00(m, 1H), 3.43(m, 2H), 1.16(d, J = 0.0Hz, 3H)

[0591]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
-------	-------	----	-----

6	327.90	1.99	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) 11.95(s, 1H), , 8.69(t, J = 5.8Hz, 1H), 8.27(d, J = 5.1Hz, 1H), 7.91(d, J = 3.9Hz, 1H), 7.82(d, J = 3.9Hz, 1H), 7.63(t, J = 2.9 Hz, 1H), 7.40(d, J = 5.1Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 3.99(q, J = 6.3Hz, 1H), 3.79(q, J = 7.1Hz, 1H), 3.65(q, J = 7.3 Hz, 1H), 3.33(t, J = 5.9Hz, 2H), 1.93(m, 1H), 1.83(m, 2H), 1.60(m, 1H)
7	286.00	2.19	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) 11.93(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.27(d, J = 4.2Hz, 1H), 7.85(d, J = 3.9Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.62(s, 1H), , 7.39(s, 1H), 6.86(s, 1H), 3.23(q, J = 6.6Hz, 2H), 1.55(q, J = 7.2Hz, 2H), 0.91(t, J = 7.4Hz, 3H)
8	287.90	1.11	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) 11.96(s, 1H), 8.60(t, J = 5.5Hz, 1H), 8.28(d, J = 5.1Hz, 1H), 7.87(d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.82(d, J = 3.9Hz, 1H), 7.64(t, J = 1.5Hz, 1H), 7.41(d, J = 5.1Hz, 1H), 6.87(dd, J = 4.4, 0.9Hz, 1H), 3.53(t, J = 6.2Hz, 2H), 3.34(q, J = 6.0Hz, 2H)
9	301.90	1.73	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) 11.99(s, 1H), 8.68(t, J = 5.4Hz, 1H), 8.28(d, J = 5.1Hz, 1H), 7.88(d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.84(d, J = 0.0Hz, 1H), 7.64(t, J = 3.0Hz, 1H), 7.42(d, J = 5.1Hz, 1H), 6.88(dd, J = 4.4, 0.9Hz, 1H), 3.48(m, 2H), 3.44(m, 2H), 3.29(s, 3H)
10	327.90	1.91	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) 12.00(s, 1H), 8.29(d, J = 5.1Hz, 1H), 7.82(d, J = 4.0Hz, 1H), 7.70(d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.65(t, J = 3.0Hz, 1H), 7.44(d, J = 5.1Hz, 1H), 6.87(dd, J = 3.5, 1.8Hz, 1H), 4.22(s, 1H), 3.81(s, 2H), 3.59(s, 1H), 3.48(s, 1H), 2.50(m, 4H)
11	327.90	1.99	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) 11.97(s, 1H), 8.28(d, J = 5.1Hz, 1H), 7.81(d, J = 4.0Hz, 1H), 7.70(d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.64(t, J = 3.0Hz, 1H), 7.43(d, J = 5.1Hz, 1H), 6.86(dd, J = 4.1, 0.8Hz, 1H), 4.22(s, 1H), 3.81(s, 2H), 3.59(s, 1H), 3.48(s, 1H), 1.90(m, 4H)
12	341.90	2.46	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) 11.99(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.70(d, J = 4.0Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.44(s, 1H), 6.87(s, 1H), 4.34(s, 1H), 3.79(s, 2H), , 3.53(s, 1H), 3.41(s, 1H), 3.28(s, 3H)

[0592]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
13	341.90	2.43	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) 12.0 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.1Hz, 1H), 7.82 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.70 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.65 (t, J = 3.0Hz, 1H), 7.44 (d, J = 5.2Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 3.4, 1.8Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.54 (s, 1H), 3.41 (t, J = 7.8Hz, 1H), 3.28 (s, 3H)
14	315.90	2.24	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) 11.97 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.1Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.93 (d, J = 3.9Hz, 1H), 7.82 (d, J = 3.8Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.41 (d, J = 4.9Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.46 (ddd, J = 15.9, 5.8Hz, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 0.90 (t, J = 7.4Hz, 3H)
15	301.90	2.02	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) 11.98 (s, 1H), 8.29 (d, J = 12.6Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.91 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.83 (d, J = 3.8Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.42 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.49 (dd, J = 7.8, 2.9Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 10.7, 6.3Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.8Hz, 3H)
16	329.90	2.15	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) 11.94 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.1Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.97 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.82 (d, J = 3.9Hz, 1H), 7.63 (t, J = 2.8Hz, 1H), 7.40 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 0.92 (dd, J = 12.4, 6.8Hz, 6H)
17	314.00	2.76	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) 11.92 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.0Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.92 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.81 (d, J = 3.9Hz, 1H), 7.62 (t, J = 3.0Hz, 1H), 7.38 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.4Hz, 6H)
18	335.90	1.76	DMSO-d ₆ 12.2 (bs, 1H) ; 8.3 (m, 1H) ; 7.8 (m, 3H) ; 7.3 (dd, 1H) ; 7.1 (d, 1H) ; 6.9 (dd, 1H) ; 3.9 (m, 1H) ; 3.8 (m, 2H) ; 3.7 (m, 1H) ; 3.6 (m, 2H) ; 3.4 (m, 2H) ; 1.9 (m, 2H) ; 1.8 (s, 3H)
19	361.00	1.82	DMSO-d ₆ 12.1 (bs, 1H) ; 8.3 (m, 1H) ; 7.8 (m, 3H) ; 7.3 (dd, 1H) ; 7.1 (d, 1H) ; 6.9 (dd, 1H) ; 4.1-3.7 (m, 8H) ; 1.9 (m, 2H)

20	266.20	1.75	DMSO-d6 12.1(bs,1H) ;8.4(d,1H) ;7.7(bs,3H) ; 7.65(bs,1H) ;7.5(d,1H) ;7.2(d,1H) ;7.0(bs,1H) ; 6.9(bs,1H) ;3.1(d,2H) ;2.0(七重峰,1H) ;1.0(d,6H)
21	347.90	2.92	

[0593]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
22	350.00	1.97	DMSO-d6 12.1(bs,1H) ;8.4(d,1H) ;8.0(d,1H) ; 7.8(dd,1H) ;7.6(m,2H) ;7.3(d,1H) ;7.0(m,1H) ;4.1(d, 4H) ;3.2(bd,2H) ;2.1(s,3H) ;1.2(bs,6H).
23	287.90	1.84	
24	278.90	2.00	(CD3OD) 1.7(m,4H) , 1.8(m,2H) , 2.1(m,2H) , 4.2(m, 1H) , 6.8(d,1H) , 7.1(d,1H) , 7.3(d,1H) , 7.45(d,1H) , 7.65(d,1H) , 8(t,1H) , 8.4(d,1H)
25	292.90	3.80	(CD3OD) 1.0(d,3H) , 1.2(m,1H) , 1.7(m,3H) , 1.9(m, 1H) , 2.55(m,1H) , 2.9(m,1H) , 4.3(m,2H) , 6.8(d,1H) , 7(d,1H) , 7.2(d,1H) , 7.45(d,1H) , 7.55 9d,1H) , 7.6(t, 1H) , 8.2(d,1H)
26	321.90	1.80	H NMR (500MHz, DMSO-d6) d 11.93(s,1H) , 8.34(d, J = 5.2Hz,1H) , 7.75(dd, J = 8.4,7.5Hz,1H) , 7.62-7.60(m,2H) , 7.38(d, J = 7.4Hz,1H) , 7.00-6.96(m,2H) , 3.70(m,2H) , 3.60(s,6H) , 2.06(s, 3H)
27	185.00	2.00	(dmsO-d6,500MHz) 12.0(s,1H) , 8.24(d,1H) , 7.57(s, 1H) , 7.14(d,1H) , 6.81(s,1H) , 6.75(s,1H) , 2.87(m,2H) , 2.61(m,2H) , 2.01(m,2H) ppm
28	219.00	3.50	(dmsO-d6,500MHz) 11.9(s,1H) , 8.18(s,1H) , 7.50(m, 1H) , 6.40(m,1H) , 6.10(m,1H) , 2.79(m,2H) , 2.57(m,2H) , 2.04(m,2H) ppm

29	233.00	3.70	(dmsO-d6, 500MHz) 11.8(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.48(m, 1H), 6.34(m, 1H), 5.76(m, 1H), 2.28(m, 2H), 2.23(m, 2H), 1.78(m, 2H), 1.71(m, 2H) ppm
30	199.00	2.20	(dmsO-d6, 500MHz) 12.0(s, 1H), 8.23(d, 1H), 7.53(m, 1H), 7.11(d, 1H), 6.69(d, 1H), 6.43(m, 1H), 2.29(m, 2H), 1.78(m, 2H), 1.68(m, 2H) ppm
31	237.90	1.90	H NMR (500MHz, DMSO-d6) d 11.96(s, 1H), 8.32(d, J = 5.1Hz, 1H), 7.58(t, J = 2.9Hz, 1H), 7.39(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28(d, J = 5.1Hz, 1H), 7.10(s, 1H), 7.10(d, J = 7.3Hz, 1H), 6.91(d, J = 7.4Hz, 1H), 6.68(dd, J = 3.4, 1.7Hz, 1H), 3.00(s, 6H)
32	313.10	1.90	

[0594]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
33	335. 10	2. 30	(DMSO-d6) 4. 7 (s, 2H), 6. 7 (d, 1H), 6. 8 (d, 1H), 7. 2 (d, 1H), 7. 3 (m, 2H), 7. 45 (m, 3H), 7. 5 (d, 1H), 7. 6 (t, 1H), 8. 3 (d, 1H)
34	349. 10	2. 20	(DMSO-d6) 3. 05 (t, 2H), 3. 6 (t, 2H), 6. 7 (bs, 1H), 6. 95 (bs, 1H), 7. 3 (m, 4H), 7. 35 (d, 1H), 7. 4 (d, 1H), 7. 6 (m, 2H), 8. 4 (d, 1H)
35	269. 20	1. 40	(DMSO-d6) 3. 1 (s, 3H), 3. 6 (t, 2H), 3. 7 (t, 2H), 6. 7 (d, 1H), 7. 0 (bs, 1H), 7. 25 (d, 1H), 7. 6 (m, 2H), 7. 7 (t, 1H), 8. 35 (s, 1H)
36	295. 20	1. 40	(DMSO-d6) 1. 6 (m, 1H), 1. 8 (m, 2H), 2. 0 (m, 1H), 3. 5 (m, 2H), 3. 65 (q, 1H), 3. 7 (q, 1H), 4. 1 (五重峰, 1H), 6. 8 (bs, 1H), 7. 0 (bs, 1H), 7. 2 (d, 1H), 7. 5 (bs, 1H), 7. 6 (bs, 2H), 8. 3 (d, 1H)
37	322. 20	1. 10	(dmso-d6) 1. 7 (m, 1H), 1. 9 (2xm, 3H), 2. 2 (m, 1H), 2. 3 (m, 1H), 2. 7 (d, 3H), 3. 1 (m, 1H), 3. 3 (m, 1H), 3. 5 (m, 3H), 6. 6 (d, 1H), 6. 9 (bs, 1H), 7. 2 (d, 1H), 7. 5 (m, 3H), 8. 25 (d, 1H)
38	327. 10	2. 80	(dmso-d6) 2. 9 (t, 2H), 3. 95 (t, 2H), 4. 8 (s, 2H), 6. 9 (d, 1H), 7. 0 (bs, 1H), 7. 2 (m, 4H), 7. 4 (d, 1H), 7. 6 (m, 2H), 7. 75 (t, 1H), 8. 31 (d, 1H)

39	230.10	2.40	
40	285.20, 285.20	2.40, 2.00	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.90 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 2.9Hz, 1H), 7.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.74 (t, J = 1.6Hz, 1H), 2.50 (s, 9H), ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.90 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.1Hz, 1H), 7.57 (t, J = 2.9Hz, 1H), 7.29 (d, J = 5.1Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.74 (t, J = 1.6Hz, 1H), 2.50 (s, 9H)
41	263.00, 263.10	3.10, 2.50	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.92 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.83-7.77 (m, 2H), 7.60 (t, J = 3.0Hz, 1H), 7.26 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 3.5, 1.8Hz, 1H), ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.92 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.83-7.77 (m, 2H), 7.60 (t, J = 3.0Hz, 1H), 7.26 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 3.5, 1.8Hz, 1H)

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
42	301.20, 301.20	2.90, 2.50	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.92 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 3H), 7.43-7.40 (m, 3H), 7.36-7.33 (m, 3H), 7.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.92 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 3H), 7.43-7.40 (m, 3H), 7.36-7.33 (m, 3H), 7.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H)
43	252.10, 252.20	1.40, 1.60	
44	300.20	2.10	(CDCl ₃) 10.21 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.17 (br s, 2H), 3.71 (br s, 2H), 2.67 (br s, 2H), 1.52 (s, 9H)
45	200.00	0.35	(d ₄ -甲醇) 8.42 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.64 (br s, 1H), 4.04 (br s, 2H), 3.59 (dd, 2H), 3.01 (br s, 2H)

46	266.90	2.60	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.85(s, 1H), 8.33-8.32(m, 2H), 8.06-8.05(m, 2H), 7.72(t, J = 7.7Hz, 1H), 7.60-7.58(m, 1H), 7.24(d, J = 4.9Hz, 1H), 6.59(dd, J = 3.4, 1.9Hz, 1H), 4.37(q, J = 7.1Hz, 2H), 1.35(t, J = 7.1Hz, 3H)
47	238.80	1.80	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 13.10(s, 1H), 11.83(s, 1H), 8.31(d, J = 4.8Hz, 2H), 8.04-8.01(m, 2H), 7.69(t, J = 7.7Hz, 1H), 7.57(t, J = 3.0Hz, 1H), 7.24(d, J = 4.9Hz, 1H), 6.59(dd, J = 3.4, 1.8Hz, 1H)
48	248.00	2.80	(500MHz, dmsO-d ₆) 12.1(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.20(dt, 1H), 7.67(m, 1H), 7.61(m, 1H), 7.32(m, 1H), 6.31(m, 1H) ppm.
49	224.80	1.60	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.75(s, 1H), 8.28(d, J = 4.9Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.63(d, J = 7.7Hz, 1H), 7.53(t, J = 3.0Hz, 1H), 7.50(t, J = 7.6Hz, 1H), 7.40(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.17(d, J = 4.9Hz, 1H), 6.62(dd, J = 3.4, 1.9Hz, 1H), 5.26(t, J = 5.8Hz, 1H), 4.61(d, J = 5.8Hz, 2H)
50	213.10	1.80	DMSO 7.0(t, 1H), 7.2(dd, 1H), 7.6(m, 2H), 8.1(dd, 1H), 8.2(q, 1H), 8.35(d, 1H)

[0595]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
51	281.20	1.30	DMSO 1.9(m, 1H), 2.1(m, 1H), 3.6(m, 2H), 4.4(m, 1H), 6.6(m, 1H), 7.1(m, 1H), 7.25(d, 1H), 7.65(m, 2H), 7.7(t, 1H), 8.3(d, 1H)
52	267.20	2.00	DMSO 1.2(t, 6H), 3.6(q, 4H), 6.6(d, 1H), 6.95(m, 1H), 7.25(d, 1H), 7.6(m, 3H), 8.35(d, 1H)
53	359.10	2.01	DMSO 1.9(dm, 2H), 3.1(s, 3H), 3.7(m, 2H), 4.65(m, 1H), 6.7(d, 1H), 7.0(bs, 1H), 7.15(t, 1H), 7.3(m, 5H), 7.7(bs, 2H), 7.8(t, 1H), 8.3(d, 1H)
54	348.20	1.70	DMSO 1.4(m, 2H), 1.8(m, 2H), 2.1(m, 2H), 3.05(m, 2H), 3.25(m, 1H), 3.3(m, 2H), 3.5(m, 1H), 3.6(m, 1H), 3.7(m, 1H), 4.6(m, 1H), 6.6(d, 1H), 6.75(m, 1H), 7.15(d, 1H), 7.45(d, 1H), 7.6(t, 1H), 7.8(t, 1H), 8.3(d, 1H), 9.75(bs, 1H)
55	345.20	2.00	DMSO 3.1(s, 3H), 3.6(m, 2H), 3.9(m, 2H), 4.95(m, 1H), 6.7(d, 1H), 7.0(m, 1H), 7.2(m, 2H), 7.3(t, 2H), 7.4(d, 2H), 7.55(t, 1H), 7.6(d, 1H), 7.7(t, 1H), 8.3(d, 1H)
56	316.20	1.50	DMSO 3.2(s, 3H), 5.0(s, 2H), 6.8(m, 2H), 7.3(d, 1H), 7.5(d, 2H), 7.7(m, 2H), 8.1(d, 1H), 8.2(d, 1H), 8.5(d, 1H), 8.7(s, 1H)
57	297.20	1.50	DMSO 1.1(s, 6H), 3.5(s, 2H), 4.3(s, 2H), 6.8(m, 1H), 6.9(m, 1H), 7.2(d, 1H), 7.65(m, 3H), 8.3(d, 1H)
58	359.10	2.10	DMSO 3.7(m, 1H), 4.1(dd, 1H), 4.4(dd, 2H), 4.5(m, 1H), 6.7(d, 1H), 6.85(m, 6H), 7.1(bs, 1H), 7.25(d, 1H), 7.6(2t, 3H), 8.3(d, 1H)
59	311.10	1.60	DMSO 弱 OK
60	345.10	2.00	DMSO 4.5(s, 2H), 5.9(s, 2H), 6.7(bs, 1H), 6.85(m, 4H), 7.2(d, 1H), 7.5(t, 2H), 7.6(bs, 1H), 8.2(d, 1H)

61	267.20	1.90	DMSO 1.2(d, 6H), 2.9(s, 3H), 5.0(m, 1H), 6.7(d, 1H), 6.9(m, 1H), 7.2(d, 1H), 7.5(m, 2H), 7.65(t, 1H), 8.3(d, 1H)
62	238.90	2.00	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 10.15(bs, 1H), 8.27(d, J = 0.0Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.62(d, J = 6.4Hz, 1H), 7.46(t, J = 7.6Hz, 1H), 7.40-7.36(m, 2H), 7.22(d, J = 5.3Hz, 1H), 6.69(d, J = 3.6Hz, 1H), 4.50(s, 2H), 3.39(s, 3H)

[0596]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
63	233.90	2.00	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.93(s, 1H), 8.33(d, J = 5.0Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.74(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.62-7.58(m, 2H), 7.47(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.25(d, J = 5.0Hz, 1H), 6.67(dd, J = 3.5, 1.8Hz, 1H), 4.17(s, 2H)
64	241.90	1.39	(d ₄ - 甲醇) 8.36(d, 1H), 7.71(s, 1H), 7.53(d, 1H), 7.06(d, 1H), 6.68(m, 1H), 4.40-4.36(m, 2H), 3.89 和 3.84(2t, 2H), 2.84 和 2.75(2m, 2H), 2.22, 2.19(2s, 3H)
65	309.90	2.10	(d ₄ - 甲醇) 8.31(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.42(d, 1H), 6.96(dd, 1H), 6.58(2m, 1H), 4.38(brs, 2H), 3.92 和 3.85(2t, 2H), 3.66-3.54(m, 2H), 2.84 和 2.76(2 br s, 2H)
66			(d ₄ - 甲醇) 8.14(d, 1H), 7.40(d, 1H), 7.04(d, 1H), 6.66(d, 1H), 6.38 和 6.34(2br s, 1H), 4.31 和 4.25(2m, 2H), 4.00 和 3.95(2s, 2H), 3.94-3.73(m, 4H)
67	247.14	3.87	(500MHz, CD ₃ OD) 8.16(s, 1H), 7.38(d, 1H), 6.37(d, 1H), 5.49(br s, 1H), 5.05(br s, 1H), 3.01(m, 1H), 1.80(m, 2H), 1.73(m, 2H), 11.62-1.50(复合 m, 4H) ppm.
68	247.14	3.82	(500MHz, CD ₃ OD) 8.19(s, 1H), 7.42(d, 1H), 6.45(d, 1H), 5.77(m, 1H), 2.90(m, 1H), 2.25(m, 2H), 2.02(m, 1H), 1.89(m, 1H), 1.74(m, 1H), 1.54(m, 1H), 0.81(d, 3H) ppm.

69	261.10	4.11	(500MHz, CD3OD) 8.18(s, 1H), 7.40(d, 1H), 6.38(d, 1H), 5.44(br s, 1H), 5.05(br s, 1H), 2.45(m, 1H), 1.85(m, 2H), 1.77(d, 2H), 1.68(d, 1H), 1.28(m, 5H) ppm.
70	232.05	2.05	(DMSO) 3.95(s, 3H), 6.55(m, 1H), 7.5(m, 1H), 7.9(s, 1H), 8.2(s, 1H), 8.3(s, 1H)
71	263.17	2.04	(DMSO) 1.8(s, 6H), 7.2(bs, 1H), 7.6(m, 3H), 8.1(m, 2H), 8.4(d, 1H)
72	281.20	2.00	
73	331.16	2.05	(DMSO) 3.8(s, 3H), 4.6(s, 2H), 6.7(bs, 1H), 6.9(d, 1H), 7.0(m, 3H), 7.2(t, 1H), 7.3(d, 1H), 7.5(m, 2H), 7.9(t, 1H), 8.4(d, 1H)
74	209.79	1.18	(CD3OD) 2.2(s, 3H), 6.2(d, 1H), 7.1(d, 1H), 7.4(m, 2H), 7.85(d, 1H), 8.3(d, 1H), 8.45(d, 1H)

[0597]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
75	383.00	2.45	(500MHz, dmsO-d6) 12.0(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.63(br s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.40(dd, 1H), 7.32(dd, 1H), 7.24(m, 2H), 6.81(m, 1H), 6.66(br, 1H), 6.34(dd, 1H), 3.51(m, 2H), 3.02(t, 2H) ppm
76	370.10	1.92	(500MHz, dmsO-d6) 11.9(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.67(m, 1H), 7.54(s, 1H), 6.82(m, 2H), 6.33(m, 0.5H), 6.28(m, 0.5H), 3.83(t, 1H), 3.70(m, 2H), 3.62(m, 3H), 3.42(m, 1H), 3.38(m, 2H), 1.87(m, 1H), 1.86(s, 3H), 1.79(m, 1H) ppm
77	303.06	1.73	
78	301.00	2.14	(500MHz, dmsO-d6) 12.0(s, 1H), 8.33(s, 1H), 7.66(br, 1H), 7.59(s, 1H), 6.82(br, 2H), 6.35(s, 1H), 3.12(d, 2H), 1.88(m, 1H), 0.91(d, 6H) ppm

79	299.00	1.94	(500MHz, dmsO-d6) 12.0(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.75(br, 1H), 7.55(s, 1H), 6.88(m, 1H), 6.70(br, 1H), 6.37(m, 1H), 3.46(m, 4H), 1.97(m, 4H)ppm
80	219.10	2.00	
81	262.00	1.98	
82	235.00	3.06	(500MHz, dmsO-d6) 12.0(s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.90(m, 1H), 7.74(m, 1H), 7.56(m, 1H), 7.45(m, 1H), 6.37(m, 1H)ppm
83	330.05	2.00	(500MHz, dmsO-d6) 12.0(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.76(dd, 1H), 7.56(m, 1H), 6.93(d, 1H), 6.82(d, 1H), 6.32(m, 1H), 3.89(t, 2H), 3.31(m, 2H), 3.05(s, 3H), 2.75(s, 3H), 2.74(s, 3H)ppm
84	238.17	1.39	H NMR (500MHz, DMSO-d6) d 11.84(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.32(d, J = 4.9Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.83(d, J = 7.7Hz, 1H), 7.64(t, J = 7.7Hz, 1H), 7.60-7.55(m, 2H), 7.22(d, J = 5.0Hz, 1H), 6.72(dd, J = 3.4, 1.9Hz, 1H), 4.25(t, J = 5.9Hz, 2H), 2.64(t, J = 5.4Hz, 3H)
85	252.13	1.40	H NMR (500MHz, DMSO-d6) d 11.86(s, 1H), 9.68(s, 1H), 8.33(d, J = 4.9Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 7.88(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.67(t, J = 7.7Hz, 1H), 7.61-7.58(m, 2H), 7.24(d, J = 5.0Hz, 1H), 6.70(dd, J = 3.4, 1.8Hz, 1H), 4.41(d, J = 5.3Hz, 2H), 2.81(s, 3H), 2.80(s, 3H)

[0598]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
86	264.13	1.50	H NMR (500MHz, DMSO-d6) d 11.85(s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.32(d, J = 4.9Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.83(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.65-7.57(m, 3H), 7.22(d, J = 4.9Hz, 1H), 6.72(dd, J = 3.4, 1.8Hz, 1H), 4.38(t, J = 5.8Hz, 2H), 2.78(d, J = 4.6Hz, 1H), 0.87-0.78(m, 4H)

87	292.13	1.54	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.85(s, 1H), 9.34(s, 1H), 8.32(d, J = 4.9Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.83(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.65-7.57(m, 3H), 7.22(d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.72(dd, J = 3.4, 1.8Hz, 1H), 4.42(d, J = 5.2Hz, 2H), 3.39(d, J = 11.9Hz, 2H), 2.95(q, J = 10.5Hz, 2H), 1.85(d, J = 14.4Hz, 2H), 1.71-1.59(m, 3H), 1.42-1.35(m, 1H)
88	294.09	1.61	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.85(s, 1H), 9.34(s, 1H), 8.32(d, J = 4.9Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.83(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.65-7.57(m, 3H), 7.22(d, J = 4.9Hz, 1H), 6.72(dd, J = 3.4, 1.8Hz, 1H), 4.42(d, J = 5.2Hz, 2H), 3.98(bd, J = 12.7Hz, 2H), 3.64(bt, J = 12.0Hz, 2H), 3.34(bd, J = 11.1Hz, 2H), 3.19(bs, 2H)
89	307.11	1.38	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.85(s, 1H), 8.32(d, J = 4.9Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.83(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.65-7.57(m, 3H), 7.22(d, J = 4.9Hz, 1H), 6.72(dd, J = 3.4, 1.8Hz, 1H), 4.0(bs, 2H), 3.30-2.95(bm, 8H), 2.8(s, 3H)
90	247.14	3.87	(500MHz, CD ₃ OD) 8.14(s, 1H), 7.38(d, 1H), 6.43(d, 1H), 5.93(m, 1H), 3.03(m, 1H), 2.79(m, 1H), 2.17(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.23(d, 3H), 0.90(d, 3H) ppm.
91	252.20	1.60	
92	266.20	1.70	
93	306.20	2.00	
94	308.20	1.70	
95	321.20	1.40	
96	281.90	2.00	(CD ₃ OD) 1.7(s, 6H), 7.4(d, 1H), 7.6(d, 1H), 7.7(d, 1H), 7.9(d, 1H), 8(t, 1H), 8.05(d, 1H), 8.45(d, 1H)
97	237.90	2.30	(CD ₃ OD) 1.4(d, 6H), 3.2(m 在甲醇峰下, 1H), 7.2(d, 1H), 7.55(d, 1H), 7.7(d, 1H), 7.8(d, 1H), 8(t, 1H), 8.1(d, 1H), 8.45(d, 1H)

98	252.90	1.70	(CD3OD) 2.2 (s, 3H), 7.3 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.9 (t, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.4 (d, 1H)
----	--------	------	--

[0599]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
99	328.90	2.50	(CD3OD) 3.8 (s, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.9 (t, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.4 (d, 1H)
100	314.90	2.50	(CD3OD) 7.4 (d, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.9 (m, 1H), 8 (m, 3H), 8.35 (d, 1H), 8.4 (d, 1H)
101	260.90	2.40	(CD3OD) 1.8 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 6.9 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 8 (m, 2H), 8.4 (d, 1H)
102	288.90	2.70	(CD3OD) 2.0 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 7.35 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.1 (t, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.45 (d, 1H)
103	302.90	2.80	(CD3OD) 1.35 (m, 1H), 1.8 (m, 3H), 1.9 (m, 2H), 2.1 (td, 2H), 2.2 (d, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.05 (t, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.4 (d, 1H)
104	197.20	1.30	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.97 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.22 (s, 2H), 8.36 (d, J = 4.9Hz, 1H), 7.63 (t, J = 3.0Hz, 1H), 7.36 (d, J = 4.9Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 3.5, 1.8Hz, 1H)
105	211.30	1.90	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.88 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.1Hz, 1H), 7.57 (t, J = 3.0Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.20-7.18 (m, 3H), 6.88 (dd, J = 2.3, 0.7Hz, 1H), 6.87 (t, J = 1.7Hz, 1H)
106	185.20	1.50	

107	252.20	1.70	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.89 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.32 (s, 8.31 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.64 (s, 7.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (s, 7.43 (s, 2H), 7.22 (s, 7.21 (s, 1H), 6.71 (s, 6.70 (s, 1H), 2.12 (s, 3H)
108	226.10	2.10	
109	237.20	2.50	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.87 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57-7.56 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.23 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 3.4, 2.0Hz, 1H), 3.06-2.97 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.9Hz, 6H)

[0600]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
110	223.30	2.40	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.87 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.1Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.50 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.1Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 3.2, 1.8Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)
111	199.30	1.60	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 12.01 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.24 (d, J = 5.4Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.59 (d, J = 2.7Hz, 1H), 7.41 (d, J = 5.4Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.95 (s, 3H)
112	223.20	2.30	
113	263.10	2.40	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.92 (s, 1H), 8.34 (d, J = 4.9Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.5Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.61 (t, J = 3.0Hz, 1H), 7.30 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.9Hz, 1H)
114	210.20	1.30	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.91 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.59 (t, J = 2.9Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (d, J = 6.1Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.1Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.02 (d, J = 6.9Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 3.4, 1.6Hz, 1H)
115	235.10	2.30	

116	253.20	2.30	
117	253.20	2.00	(CDC13) 10.48(br s, 1H), 9.00(br s, 1H), 7.99(d, 1H), 7.63(dd, 1H), 7.54(dd, 1H), 7.49(dd, 1H), 7.38(s, 1H), 6.41(s, 1H), 3.50(s, 3H)
118	252.20	1.48	(CDC13) 10.76(br s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.29(d, 1H), 7.48(dd, 1H), 7.46(s, 1H), 7.40(d, 1H), 7.20(s, 1H), 7.17(s, 1H), 6.41(s, 1H), 1.92(s, 3H)
119	209.90	2.16	(CDC13) 10.43(br s, 1H), 8.37(s, 1H), 7.41(d, 1H), 7.28(dd, 1H), 7.26(d, 1H), 6.89(dd, 1H), 6.84(d, 1H), 6.53(s, 1H), 4.60(br s, 2H)
120	365.00	1.80	(CD30D) 1.6(d, 3H), 3.9(m, 2H), 4.9(m, 1H), 6.9(d, 1H), 7.1(bs, 1H), 7.7(m, 2H), 8.25(d, 1H)
121	383.00	1.80	(CD30D) 1.6(d, 3H), 3.9(m, 2H), 4.7(m, 1H), 7.5(d, 1H), 7.7(d, 1H), 7.7(d, 1H), 8.15(d, 1H), 8.35(m, 2H), 8.8(t, 1H)
122	364.00	1.80	(CD30D) 1.5(d, 3H), 3.9(m, 2H), 4.5(q, 1H), 6.9(d, 1H), 7.2(d, 1H), 7.5(d, 1H), 7.7(m, 2H), 7.95(d, 1H), 8.4(d, 1H)

[0601]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
123	253.90	1.60	(CD30D) 1.7(s, 6H), 7.4(d, 1H), 7.75(d, 1H), 7.9(d, 1H), 8.0(m, 3H), 8.5(d, 1H)
124	212.90	1.90	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.95(s, 1H), 8.28(d, J = 5.4Hz, 1H), 7.54(t, J = 3.15Hz, 1H), 7.05(d, J = 5.4Hz, 1H), 6.36(m, 1H), 2.17(s, 6H)
125	304.90	2.70	(CDC13) 1.7(s, 6H), 3.5(d, 2H), 7.1(bs, 1H), 7.5(d, 1H), 7.7(bs, 1H), 7.9(d, 1H), 8(d, 1H), 8.05(t, 1H), 8.3(d, 1H)
126	250.10	1.90	(500MHz, CD30D) 8.13(s, 1H), 7.32(d, 1H), 6.80(d, 1H), 4.14(m, 1H), 2.15(m, 2H), 1.88(m, 2H), 1.75(m, 1H), 1.55(m, 4H), 1.34(m, 1H)

127	236.10	1.80	(500MHz, CD3OD) 8.12(s, 1H), 7.32(d, 1H), 6.96(d, 1H), 4.69(m, 1H), 2.20(m, 2H), 1.92-1.73(m, 6H)
128	286.10	2.60	(CDC13) 10.55(br s, 1H), 8.30(d, 1H), 8.13(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.48(d, 2H), 7.13(s, 1H), 6.47(s, 1H), 1.95(s, 3H)
129	244.10	2.50	(d4- 甲醇) 8.34(s, 1H), 7.77(d, 1H), 7.67-7.59(m, 4H), 6.64(d, 1H)
130	323.20	0.90	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.67(s, 1H), 8.29-8.26(m, 2H), 8.16(d, J = 4.1Hz, 1H), 7.96(d, J = 5.0Hz, 1H), 7.59(d, J = 6.1Hz, 1H), 7.50(t, J = 2.9Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 6.59(s, 1H), 4.54(s, 1H), 2.63(m, 1H), 1.36(d, J = 7.0Hz, 3H), 0.58(m, 2H), 0.43(m, 2H)
131	397.00	2.80	(CD3OD) 1.7(s, 6H), 3.8(m, 2H), 7.6(m, 1H), 7.65(m, 1H), 8.2(d, 1H), 8.35(d, 1H), 8.4(m, 1H), 8.5(bt, 1H)
132	429.00	1.90	(CD3OD) 1.8(s, 6H), 3.8(m, 2H), 7.3(d, 1H), 7.7(d, 1H), 7.8(t, 1H), 7.95(d, 1H), 8.0(d, 1H), 8.05(t, 1H), 8.45(d, 1H), 8.6(d, 1H)
133	185.20	1.80	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.91(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.26(d, J = 5.2Hz, 1H), 7.88(t, J = 1.7Hz, 1H), 7.58(t, J = 3.0Hz, 1H), 7.36(d, J = 5.2Hz, 1H), 7.18-7.18(m, 1H), 6.85(dd, J = 3.4, 1.8Hz, 1H)
134	415.00	1.70	(CD3OD) 1.7(s, 3H), 3.9(2m, 2H), 5.2(q, 1H), 7.1(d, 1H), 7.7(d, 1H), 7.8(m, 2H), 7.9(d, 1H), 8.1(t, 1H), 8.45(d, 1H), 8.6(d, 1H)

[0602] 下表 4 中描述了本发明某些化合物的典型 LC/MS, RT 和 ¹H-NMR 数据, 其中表 4 中的化合物编号对应于表 2 中所述的化合物(空格单元表示未进行测试)。就表 4 中的化合物而言, 使用所示的采集质子 NMR 数据。

[0603] 表 4

[0604]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
-------	-------	----	-----

135	235.30	4.31	(300 MHz, CDCl ₃) :9.15(br. s, 在 D20 中交换, 1H), 8.39(s, 1H), 7.59–7.57(m, 2H), 7.38(dd, J = 3.3, 2.4 Hz, 1H), 7.25(m, 1H), 6.71(dd, J = 3.3, 2.4Hz, 1H)
136	219.30	6.01	(300MHz, CDCl ₃) :9.20(br. s, 与 D20 交换, 1H), 8.34(s, 1H), 7.19(dd, J = 1.8, 0.9Hz, 1H), 7.48(dd, J = 3.6, 1Hz, 1H), 7.38(dd, J = 3.6, 2.7Hz, 1H), 7.11(dd, J = 3.6, 2.1Hz, 1H), 6.66(dd, J = 3.3, 1.8Hz, 1H)
137	285.20	6.75	(300MHz, CDCl ₃) :9.15(br. s, 与 D20 交换, 1H), 8.42(br. s, 1H), 7.94–7.88(m, 2H), 7.71(s, 1H), 7.4–7.34(m, 3H), 6.74–6.72(m, 1H)
138	269.20	6.12	(300MHz, CDCl ₃) :8.95(br. s, 与 D20 交换, 1H), 8.39(s, 1H), 7.79(d, J = 1Hz, 1H), 7.73–7.71(m, 1H), 7.65–7.62(m, 1H), 7.45–7.29(m 系列, 3H), 7.20(dd, J = 3.6, 2.1Hz, 1H)
139	219.00	5.39	(300MHz, CDCl ₃) :9.0(br. s, 与 D20 交换, 1H), 8.36(s, 1H), 7.71(dd, J = 1.8, 0.6Hz, 1H), 7.46(br. d, J = 4.2Hz, 1H), 7.37(dd, J = 3.6, 2.4Hz, 1H), 7.10(dd, J = 3.3, 1.8Hz, 1H), 6.65(dd, J = 3.3, 1.8Hz, 1H)
140	249.30	4.82	(300MHz, CDCl ₃) :9.40(br. s, 与 D20 交换, 1H), 8.40(br. s, 1H), 7.39(d, J = 3.3Hz, 1H), 7.37(dd, J = 3.6, 2.7Hz, 1H), 6.90(dd, J = 3.6, 0.9Hz, 1H), 6.75(dd, J = 3.6, 1.8Hz, 1H), 1.47(s, 3H)
141	269.10	4.80	(300MHz, CDCl ₃) :9.70(br. s, 与 D20 交换, 1H), 8.40(s, 1H), 7.4(m, 1H), 7.35(d, J = 3.9Hz, 1H), 7.05(d, J = 3.9Hz, 1H), 6.69(dd, J = 3.6, 1.5Hz, 1H)
142	285.20	5.04	(400MHz, CDCl ₃) :9.62(br. s, 与 D20 交换, 1H), 8.46(s, 1H), 7.97(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.49(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.43–7.35(m 系列, 3H), 6.23(dd, J = 3.2, 1.9Hz, 1H)
143	318.10	8.90	(400MHz, CDCl ₃) :9.20(br. s, 与 D20 交换, 1H),

[0605]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
			8.31(s, 1H), 7.52(dd, J = 3.2, 2.0Hz, 1H), 7.33(dd, J = 3.2, 2.4Hz, 1H), 6.40-6.37(m, 3H), 1.21(s, 9H)
144	249.30	5.29	(400MHz, CDCl ₃): 8.75(br. s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.36(s, 1H), 7.34(t, J = 3.2Hz, 1H), 7.14(s, 1H), 6.71(dd, J = 3.2, 2.4Hz, 1H), 2.37(s, 3H)
145	277.20	6.54	(400MHz, CDCl ₃): 8.82(br. s, 1H), 8.40(s, 1H), 7.80(d, J = 4.0Hz, 1H), 7.52(d, J = 4.0Hz, 1H), 7.39(m, 1H), 6.68-6.66(m, 1H), 2.64(s, 3H)
146	248.30	5.58	(400MHz, CDCl ₃): 8.82(br. s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.37(t, J = 2.4Hz, 1H), 6.21(dd, J = 3.6, 2.0Hz, 1H), 2.31(s, 3H), 2.18(s, 3H)
147	368.30	9.38	(400MHz, CDCl ₃): 9.00(br. s, 1H), 8.34(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 7.65(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.41(td, J = 8.8, 1.6Hz, 1H), 7.35-7.33(m, 1H), 7.33(t, J = 8.4Hz, 1H), 6.74(s, 1H), 6.39(dd, J = 3.6, 2.0Hz, 1H), 1.15(s, 9H)
148	408.00	3.77	(400MHz, CDCl ₃): 8.92(br. s, 1H), 8.41(br. s, 1H), 8.09(d, J = 9.6Hz, 1H), 7.96(br. dd, J = 9.6, 1.2Hz, 2H), 7.89(s, 1H), 7.61(br. t, J = 10.4Hz, 1H), 7.49(br. t, J = 10.1Hz, 2H), 7.41-7.36(m, 2H), 7.32-7.31(m, 1H), 7.28-7.21(m, 1H), 6.25(dd, J = 4.6, 2.5Hz, 1H)
149	264.00	5.35	300MHz ¹ H NMR(CDCl ₃): δ 9.16(s, 1H); 8.00(s, 1H); 7.09(d, 1H); 6.54(d, 1H); 4.97(d, 1H); 4.16(m, 1H); 2.17(m, 2H); 1.58-1.69(m, 10H)
150	262.00	4.70	300MHz ¹ H NMR(CDCl ₃): δ 9.05(s, 1H); 7.99(s, 1H); 7.08(d, 1H); 6.60(d, 1H); 4.80(d, 1H); 3.97(m, 1H); 2.40(m, 2H); 2.16(s, 1H); 1.96(m, 1H); 1.58(s, 2H); 1.23-1.37(m, 4H)
151	306.00	7.07	300MHz ¹ H NMR(CDCl ₃): δ 7.99(s, 1H); 7.08(d, 1H); 6.51(d, 1H); 4.75(d, 1H); 3.86(dt, 1H); 2.16-2.26(m, 2H); 1.77-1.80(m, 2H); 1.17-1.30(m, 3H); 0.97(t, 9H); 0.75(d, 3H)

152	342.00	4.93	300MHz ¹ H NMR (CDCl ₃) : δ 8.89(s, 1H) ; 8.00(s, 1H) ;7.34(s, 5H) ;7.05(d, 1H) ;6.78(d, 1H) ; 4.85(d, 1H) ;4.57(m, 3H) ;3.99(m, 1H) ;2.35(m, 1H) ; 1.82–1.98(m, 5H)
153	264.00	5.04	300MHz ¹ H NMR (CDCl ₃) : δ 10.13(s, 1H) ;8.01(s, 1H) ;7.11(d, 1H) ;6.51(d, 1H) ;5.12 和 4.83(2x d,

[0606]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
			1H) ;4.21 和 3.57(2x m, 1H) ;2.25 和 2.06(2x m, 1H) ; 1.16–2.06(m, 8H) ;0.97–1.06(2x d, 3H)
154	304.00	5.19	300MHz CDCl ₃ –CD ₃ OD : δ 8.02(s, 1H) ;7.01(d, 1H) ;6.90(d, 1H) ;6.75(d, 1H) ;6.64(dd, 1H) ;5.80(d, 1H) ;3.77(s, 3H) ;3.71(s, 3H)
155	315.00	1.72	300MHz CDCl ₃ –CD ₃ OD : δ 7.99(s, 1H) ;7.45(m, 1H) ;7.38(d, 1H) ;7.27(t, 1H) ;6.92(dd, 2H) ;5.61(d, 1H) ;2.34(q, 2H) ;1.17(t, 3H)
156	311.00	3.14	300MHz CDCl ₃ –CD ₃ OD : δ 8.05(m, 2H) ; 7.37–7.49(m, 3H) ;7.33(, 1H) ;7.16(dd, 1H) ;6.98(d, 1H) ;5.64(d, 1H)
157	341.00	5.45	300MHz CDCl ₃ : δ 10.91(s, 1H) ;8.03(s, 1H) ; 7.23–7.40(m, 5H) ;7.08(d, 1H) ;6.44(d, 1H) ;5.80(s, 2H) ;4.24(m, 1H) ;3.57(dd, 2H) ;2.64(s, 3H) ;2.35(m, 1H) ;1.50–1.90(m, 1H)
158	278.00	6.14	300MHz ¹ H NMR (CDCl ₃) : δ 5.74(1H, dd, J = 1.8, 3.3 Hz), 6.74(1H, s), 7.10(2H, m), 7.23(2H, d, J = 3.9 Hz), 7.47(1H, dt, J = 0.9, 7.8Hz), 8.24(1H, s), 10.26(1H, s)。
159	302.00	4.82	300MHz CDCl ₃ : δ 8.80(s, 1H) ;8.31(s, 1H) ;7.57(d, 1H) ;7.24(m, 1H) ;7.05(m, 2H) ;6.89(s, 1H) ;5.95(d, 1H)

160	301.00	5.79	300MHz ^1H NMR(CDCl_3) : δ 7.71(br s, 1H) ;8.17(s, 1H) ; 7.67(d, 1H) ;7.61(s, 1H) ;7.39(d, 1H) ;6.93(m, 1H) ; 6.43(s, 1H) ;5.35(m, 1H) ;2.35(s, 3H)
161	264.00	7.71	300MHz ^1H NMR(CDCl_3) : δ 0.97(9H, d, $J = 6.6$) , 1.06(2H, m) , 1.45(2H, m) , 1.67(12H, m) , 2.22(2H, m) , 3.94(1H, m) , 4.40(1H, m) , 4.88(1H, d, $J = 8.2$) , 5.23(1H, d, $J = 8.5$) , 6.49(1H, d, $J = 3.6$) , 6.51(1H, d, $J = 3.6$) , 7.14(1H, d, $J = 3.6$) , 7.15(1H, d, $J = 3.6$) , 8.04(2H, d, $J = 2.5$) , 11.70(2H, s) 。
162	292.00	9.98	300MHz ^1H NMR(CDCl_3) : δ 0.92(3H, m) , 0.95(3H, d, $J = 6.6$) , 0.98(3H, s) , 1.43(1H, m) , 1.81(1H, m) , 1.95(1H, m) , 2.21(1H, m) , 4.15(1H, m) , 4.80(1H, d, $J = 8.5$) , 6.52(1H, d, $J = 3.6$) , 7.14(1H, d, $J = 3.6$) , 8.03(1H, s) , 11.23(1H, s) 。
163		5.33	300MHz ^1H NMR(DMSO) : δ 5.47(1H, d, $J = 3.6$) , 7.21(1H, d, $J = 3.6$) , 7.52(1H, d, $J = 1.9$) , 7.61(1H, dd,

[0607]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
			$J = 8.3, 1.9$) , 7.74(1H, d, $J = 8.2$) , 8.10(1H, s) , 8.30(1H, s) , 11.68(1H, s) 。
164	351.00	2.03	300MHz ^1H NMR(CDCl_3) : 1.43(9H, s) , 1.69(3H, m) , 2.06(1H, m) , 3.29(2H, s) , 3.61(1H, m) , 4.00(1H, dd, $J = 13.2, 3.3$) , 4.12(1H, m) , 5.06(1H, d, $J = 8.0$) , 6.57(1H, d, $J = 3.6$) , 7.17(1H, d, $J = 3.6$) , 8.05(1H, s) , 11.40(1H, s) 。
165	319.00	1.79	300MHz ^1H NMR(CDCl_3) : δ 2.07(1H, m) , 2.33(1H, m) , 2.47(1H, s) , 3.64(3H, m) , 3.85(1H, m) , 4.78(3H, m) , 5.00(1H, d, $J = 7.4$) , 6.49(1H, d, $J =$ 3.6) , 7.19(1H, s) , 8.05(1H, s) , 10.88(1H, s) 。

166	295.00	1.41	300MHz ¹ H NMR(CDC13) : δ 2.09(1H, m), 2.30(1H, m), 3.64(4H, m), 3.71(3H, s), 4.76(1H, s), 5.00(1H, d, J = 7.4), 6.49(1H, d, J = 3.6), 7.18(1H, d, J = 3.0), 8.05(1H, s), 11.14(1H, s)。
167	323.00	6.61	300MHz ¹ H NMR(CDC13) : δ 0.94(3H, m), 1.66(2H, m), 2.05(1H, m), 2.31(1H, m), 3.56(3H, m), 3.83(1H, m), 4.07(2H, m), 4.77(1H, s), 5.01(1H, d), 6.50(1H, d), 7.18(1H, s), 8.05(1H, s), 10.97(1H, s)。
168	293.00	5.53	300MHz ¹ H NMR(CDC13) : δ 1.14(3H, t), 1.18(3H, t), 2.06(2H, m), 2.27(6H, m), 3.67(6H, m), 3.86(2H, m), 4.76(1H, m), 4.83(1H, m), 4.97(1H, d), 5.02(1H, d), 6.48(1H, d), 6.50(1H, d), 7.17(1H, d), 7.22(1H, d), 8.02(1H, s), 8.05(1H, s), 11.02(1H, s), 11.16(1H, s)。
169	319.00	6.04	300MHz ¹ H NMR(CDC13) : δ 2.07(1H, m), 2.33(1H, m), 2.47(1H, m), 3.64(3H, m), 3.85(1H, m), 4.76(3H, m), 5.00(1H, d), 6.49(1H, d), 7.18(1H, s), 8.05(1H, s), 10.74(1H, s)。
170	295.00	5.79	300MHz ¹ H NMR(CDC13) : δ 2.09(1H, m), 2.30(1H, m), 3.64(4H, m), 3.71(3H, s), 4.76(1H, s), 5.00(1H, d), 6.49(1H, d), 7.18(1H, d), 8.05(1H, s), 10.86(1H, s)。
171	323.00	6.50	300MHz ¹ H NMR(CDC13) : δ 0.94(3H, m), 1.65(2H, m), 2.05(1H, m), 2.29(1H, m), 3.56(3H, m), 3.83(1H, m), 4.07(2H, m), 4.76(1H, s), 5.02(1H, d), 6.49(1H, d), 7.18(1H, s), 8.05(1H, s), 11.49(1H, s)。
172	333.00	6.51	300MHz ¹ H NMR(CDC13) : δ 1.66(3H, m),

[0608]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
-------	-------	----	-----

			1. 89(2H, m), 2. 16(1H, m), 3. 17(2H, m), 3. 83(1H, m), 4. 12(1H, m), 4. 24(1H, m), 4. 75(1H, d), 4. 97(1H, d), 6. 60(1H, s), 7. 18(1H, d), 8. 04(1H, s), 10. 85(1H, s)。
173	309.00	6.41	300MHz ¹ H NMR(CDC13) : δ 1. 66(2H, m), 1. 81(1H, m), 2. 14(1H, m), 2. 16(1H, m), 3. 18(2H, m), 3. 72(3H, s), 3. 77(1H, m), 4. 13(2H, m), 4. 99(1H, d), 6. 58(1H, s), 7. 17(1H, d), 8. 05(1H, s), 10. 98(1H, s)。
174	337.00	6.92	300MHz ¹ H NMR(CDC13) : δ 0. 90(3H, m), 1. 64(4H, m), 1. 81(1H, m), 2. 12(1H, m), 3. 20(2H, m), 3. 78(1H, m), 4. 09(4H, m), 5. 00(1H, d), 6. 60(1H, s), 7. 16(1H, d), 8. 04(1H, s), 10. 97(1H, s)。
175	307.00	6.12	300MHz ¹ H NMR(CDC13) : δ 1. 09(3H, t), 1. 20(3H, t), 1. 75(6H, m), 2. 27(6H, m), 3. 30(5H, m), 3. 63(1H, m), 3. 85(2H, m), 4. 19(1H, m), 4. 43(1H, d), 5. 00(1H, d), 6. 47(1H, s), 6. 65(1H, s), 7. 18(2H, d), 8. 02(1H, s), 8. 07(1H, s), 10. 91(1H, s), 11 . 35(1H, s)。
176	293.00	5.61	300MHz ¹ H NMR(CDC13) : δ 1. 13(3H, t), 1. 17(3H, t), 2. 06(2H, m), 2. 27(6H, m), 3. 67(6H, m), 3. 86(2H, m), 4. 75(1H, m), 4. 82(1H, m), 4. 97(1H, d), 5. 02(1H, d), 6. 47(1H, d), 6. 49(1H, d), 7. 17(1H, d), 7. 21(1H, d), 8. 03(1H, s), 8. 05(1H, s), 11. 37(1H, s), 11. 52(1H, s)。
177	357.00	6.53	300MHz ¹ H NMR(DMSO) : δ 0. 95(3H, t), 1. 65(5H, m), 1. 94(1H, m), 3. 02(4H, m), 2. 51(1H, m), 3. 65(1H, m), 4. 15(1H, m), 5. 53(1H, d), 5. 51(1H, dd), 7. 24(1H, dd), 7. 88(1H, s), 11. 49(1H, s)。
178	343.00	6.21	300MHz ¹ H NMR(DMSO) : δ 0. 95(3H, t), 1. 66(2H, sextuplet), 2. 13(1H, m), 2. 25(1H, m), 3. 04(2H, m), 3. 39(3H, m), 3. 59(1H, dd), 4. 77(1H, m), 5. 77(1H, d), 6. 55(1H, dd), 7. 24(1H, dd), 7. 87(1H, s), 11. 49(1H, s)。

179	341.00	5.99	300MHz ¹ H NMR (DMSO) : δ 0.94 (4H, m), 2.14 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.66 (1H, m), 3.50 (3H, m), 3.65 (1H, dd), 4.80 (1H, m), 5.78 (1H, d), 6.57 (1H, dd), 7.25 (1H, dd), 7.87 (1H, s), 11.50 (1H, s)。
180	343.00	6.20	300MHz ¹ H NMR (DMSO) : δ 0.95 (3H, t),

[0609]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
			1.66 (2H, sextuplet), 2.13 (1H, m), 2.25 (1H, m), 3.04 (2H, m), 3.39 (3H, m), 3.59 (1H, dd), 4.78 (1H, m), 5.77 (1H, d), 6.56 (1H, dd), 7.25 (1H, dd), 7.87 (1H, s), 11.50 (1H, s)。
181	355.00	6.34	300MHz ¹ H NMR (DMSO) : δ 0.94 (4H, m), 1.71 (3H, m), 1.90 (1H, m), 2.63 (1H, m), 3.03 (2H, m), 3.39 (1H, m), 3.66 (1H, dd), 4.17 (1H, m), 5.57 (1H, d), 6.50 (1H, dd), 7.24 (1H, dd), 7.88 (1H, s), 11.49 (1H, s)。
182	329.00	5.86	300MHz ¹ H NMR (DMSO) : δ 1.70 (3H, m), 1.92 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.92 (3H, m), 3.62 (1H, dd), 4.18 (1H, m), 5.54 (1H, d), 6.50 (1H, dd), 7.25 (1H, dd), 7.88 (1H, s), 11.49 (1H, s)。
183	341.00	5.87	300MHz ¹ H NMR (DMSO) : δ 0.94 (4H, m), 2.14 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.66 (1H, m), 3.50 (3H, m), 3.65 (1H, dd), 4.80 (1H, m), 5.78 (1H, d), 6.57 (1H, s), 7.25 (1H, dd), 7.87 (1H, s), 11.50 (1H, s)。
184	315.00	5.44	300MHz ¹ H NMR (DMSO) : δ 2.11 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.14 (3H, m), 3.59 (1H, dd), 4.79 (1H, m), 5.80 (1H, d), 6.57 (1H, dd), 7.25 (1H, dd), 7.87 (1H, s), 11.50 (1H, s)。

185	315.00	5.44	300MHz ¹ H NMR (DMSO) : δ 2.11 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.14 (3H, m), 3.59 (1H, dd), 4.79 (1H, m), 5.80 (1H, d), 6.57 (1H, dd), 7.25 (1H, dd), 7.87 (1H, s), 11.50 (1H, s)。
186	361.00	6.30	300MHz ¹ H NMR (CDCl ₃) : δ 1.70 (4H, m), 1.88 (2H, m), 2.20 (2H, m), 3.27 (8H, m), 3.61 (1H, m), 3.87 (1H, dd), 3.96 (1H, m), 4.18 (2H, m), 4.47 (1H, dd), 4.96 (2H, d), 6.45 (1H, d), 6.60 (1H, d), 7.18 (1H, d), 7.24 (1H, d), 8.04 (1H, s), 8.10 (1H, s), 11.12 (1H, s), 11.57 (1H, s)。
187	347.00	5.95	300MHz ¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ 2.20 (2H, m), 2.37 (2H, m), 3.41 (4H, m), 3.69 (4H, m), 3.87 (1H, dd, J = 12.7, 6.1), 3.97 (1H, dd, J = 11.0, 6.3), 4.92 (2H, m), 6.65 (2H, m), 7.20 (2H, m), 7.88 (2H, s)。
188	318.00	5.64	300MHz ¹ H NMR (CDCl ₃) : δ 1.74 (4H, m), 1.93 (2H, m), 2.22 (2H, m), 3.07 (1H, dd, J = 12.9, 8.8),

[0610]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
			3.31 (5H, m), 3.56 (2H, s), 3.59 (1H, m), 3.79 (1H, d, J = 12.9), 3.85 (1H, m), 4.12 (1H, m), 4.26 (1H, m), 4.56 (1H, d, J = 11.8), 4.94 (2H, m), 6.45 (1H, d, J = 3.0), 6.60 (1H, d, J = 3.0), 7.19 (1H, d, J = 2.5), 2.5 (1H, d, J = 2.8), 8.04 (1H, s), 8.10 (1H, s), 10.73 (1H, s), 11.20 (1H, s)。
189	347.00	5.95	300MHz ¹ H NMR (CDCl ₃) : δ 2.13 (1H, m), 2.26 (1H, m), 2.42 (2H, m), 3.15 (2H, q, J = 10.2), 3.2 (2H, q, J = 10.2), 3.54 (1H, dd, J = 10.7, 3.9), 3.74 (2H, m), 3.91 (1H, dd, J = 5.8, 2.5), 3.94 (1H, d, J = 5.8), 4.85 (2H, m), 4.95, (1H, d, J = 7.2), 4.99 (1H, d, J = 8.0), 6.48 (2H, m), 7.20 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.08 (1H, s), 10.19 (1H, s), 10.32 (1H, s)。

190	304.00	4.36	300MHz ¹ H NMR (DMSO) :2.17(4H, m), 3.52(6H, m), 3.68(1H, dd, J = 12.4, 6.3), 3.78(1H, dd, J = 10.7, 6.3), 3.90(2H, s), 3.93(2H, s), 4.73(1H, m), 4.83(1H, m), 5.81(1H, d, J = 7.4), 5.87(1H, d, J = 7.9), 6.57(1H, dd, J = 3.8, 2.2), 6.61(1H, dd, J = 3.6, 1.9), 7.23(1H, d, J = 2.8), 7.24(1H, d, J = 3.5), 7.86(2H, s), 11.47(2H, s)。
191	304.00	4.47	300MHz ¹ H NMR (DMSO) :2.17(4H, m), 3.52(6H, m), 3.68(1H, dd, J = 12.4, 6.3), 3.78(1H, dd, J = 10.7, 6.3), 3.90(2H, s), 3.93(2H, s), 4.73(1H, m), 4.83(1H, m), 5.81(1H, d, J = 7.4), 5.87(1H, d, J = 7.9), 6.57(1H, dd, J = 3.8, 2.2), 6.61(1H, dd, J = 3.6, 1.9), 7.23(1H, d, J = 2.8), 7.24(1H, d, J = 3.5), 7.86(2H, s), 11.47(2H, s)。
192	369.10	1.70	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.78(s, 1H), 8.75(t, J = 6.4Hz, 1H), 8.42(d, J = 3.5Hz, 1H), 8.29(d, J = 5.1Hz, 1H), 8.08(t, J = 5.8Hz, 1H), 7.88(d, J = 5.1Hz, 1H), 7.53(t, J = 2.9Hz, 1H), 7.18(dd, J = 3.3, 2.0Hz, 1H), 4.18(d, J = 6.0Hz, 2H), 3.93(m, 2H)
193	383.10	1.90	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.80(s, 1H), 8.57(t, J = 6.1Hz, 1H), 8.35(d, J = 3.6Hz, 1H), 8.33(d, J = 5.1Hz, 1H), 7.95(d, J = 5.1Hz, 1H), 7.83(d, J = 5.3Hz, 1H), 7.55(t, J = 2.9Hz, 1H), 7.29(dd, J = 3.3, 2.0Hz, 1H), 3.94-3.87(m, 2H), 3.79(q, J = 6.6Hz, 2H), 2.64(t, J = 7.1Hz, 2H)
194	295.30	1.30	(CDCl ₃) 11.34(s, 1H), 8.60(d, 1H), 8.43(d, 1H),

[0611]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
			7.96(s, 1H), 7.84(d, 1H), 7.46(d, 1H), 7.29(dd, 1H), 7.12(d, 1H), 6.38(d, 1H), 0.96(s, 9H)
195	211.20	0.57	(CDCl ₃) 9.19(s, 1H), 8.41-6.44(m, 7H), 5.38(s, 2H)

196	401.20	1.60	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.89 (s, 1H), 8.85 (t, J = 6.0Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.2Hz, 2H), 7.99–7.96 (m, 2H), 7.69–7.62 (m, 2H), 7.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 5.3Hz, 2H), 4.00–3.93 (m, 2H)
197	415.20	1.60	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 12.03 (s, 1H), 8.61 (t, J = 6.2Hz, 1H), 8.48 (d, J = 4.7Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.97 (s, 3H), 7.70 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 4.03 (d, J = 6.0Hz, 2H), 3.94–3.87 (m, 2H), 2.76 (t, J = 6.9Hz, 2H)
198	409.30	14.20	(DMSO) 1.95 (m, 4H), 3.9 (m, 4H), 4.05 (m, 1H), 4.8 (d, 1H), 7.2 (bs, 1H), 7.5 (bs, 1H), 7.9 (bs, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.75 (t, 1H)
199	409.30	1.90	(DMSO) 1.95 (m, 4H), 3.9 (m, 5H), , 4.8 (bd, 1H), 7.2 (bs, 1H), 7.5 (bs, 1H), 7.9 (bs, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.75 (bt, 1H)
200	415.30	1.70	(DMSO) 1.5 (d, 3H), 3.9 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.3 (bs, 1H), 7.6 (bs, 2H), 7.9 (bs, 2H), 8.1 (bs, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.8 (t, 1H)
201	383.30	1.70	(DMSO) 1.45 (d, 3H), 3.9 (m, 2H), 4.7 (t, 1H), 7.15 (bd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.85 (bs, 2H), 8.2 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.75 (t, 1H)
202	365.30	1.40	(CD ₃ OD) 1.6 (d, 3H), 3.9 (dm, 2H), 4.9 (m, 1H), 6.9 (bd, 1H), 7 (bd, 1H), 7.7 (bm, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.9 (bt, 1H)
203	230.20	1.50	(d ₄ - 甲醇) 8.25 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.34 (d, 1H)
204	399.10	1.60	(d ₄ - 甲醇) 8.31 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.91 (dd, 1H), 4.04 (d, 2H), 3.92 (q, 2H)
205	243.20	2.00	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) 11.74 (s, , 8.26 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.48 (t, J = 3.0Hz, 1H), 7.30–7.19 (m, 3H), 7.10 (d, J = 4.9Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 3.4, 1.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H)

206	279.20	2.20	H NMR (500MHz, DMSO-d6) 11.84 (s, 1H), 8.31 (d, J = 4.9Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H),
-----	--------	------	---

[0612]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
			7.58-7.52 (m, 3H), 7.09 (d, J = 4.9Hz, 1H)
207	230.10	2.00	H NMR (500MHz, DMSO-d6) 11.84 (s, 1H), 8.30 (d, J = 4.9Hz, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.54 (t, J = 3.0Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.27 (dt, J = 12.1, 4.2 Hz, 1H), 7.14-7.13 (m, 1H), 6.36-6.34 (m, 1H)
208	263.20	2.20	H NMR (500MHz, DMSO-d6) 11.82 (s, 1H), 8.27 (d, J = 4.9Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.4Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.7Hz, 1H), 7.50-7.47 (m, 2H), 6.97 (d, J = 4.8Hz, 1H), 6.05 (dd, J = 3.3, 1.9Hz, 1H)
209	223.20	2.20	H NMR (500MHz, DMSO-d6) 11.88 (s, 1H), 8.28 (d, J = 4.9Hz, 1H), 7.49 (t, J = 2.9Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.99 (d, J = 4.9Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)
210	263.10	2.40	H NMR (500MHz, DMSO-d6) 11.84 (s, 1H), 8.30 (d, J = 4.9Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.3, 2.1Hz, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.06 (d, J = 4.9Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 3.4, 1.9Hz, 1H)
211	263.10	2.40	H NMR (500MHz, DMSO-d6) 11.85 (s, 1H), 8.31 (d, J = 4.8Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.59-7.52 (m, 3H), 7.08 (d, J = 4.9Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 3.4, 1.9Hz, 1H)

212	223.20	2.10	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) 11.82 (s, 1H), 8.29 (d, J = 4.9Hz, 1H), 7.48 (t, J = 2.9Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.3Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.5Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.1Hz, 1H), 6.97 (d, J = 4.9Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 3.4, 1.9Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)
213	237.20	1.70	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) 11.85 (s, 1H), 8.27 (d, J = 4.9Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.6, 1.1Hz, 1H), 7.67 (dt, J = 10.4, 3.7Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 10.4, 3.8Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.0Hz, 1H), 7.51-7.50 (m, 1H), 6.97 (d, J = 4.9Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H)
214	220.20	1.80	
215	405.20	1.70	Major tautomer (67%), ¹ H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz): 1.52-2.07 (m, 6H), 2.38-2.49 (m, 1H),

[0613]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
			3.51-3.63 (m, 1H), 3.90-4.05 (m, 2H), 7.19-7.26 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.45 (d, 1H)
216	229.10	2.00	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) d 11.85 (s, 1H), 8.31 (d, J = 4.9Hz, 7.67-7.63 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 4H), 7.08 (d, J = 4.9Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H)
217	223.20	2.10	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) d 11.86 (s, 1H), 8.32 (d, J = 4.9Hz, 1H), 7.47 (t, J = 2.9Hz, 1H), 7.26-7.17 (m, 3H), 6.92 (d, J = 4.9Hz, 1H), 5.97 (dd, J = 3.4, 1.8Hz, 1H), 1.91 (s, 6H)

218	223.20	2.20	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.88 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.50 (t, J = 2.9Hz, 1H), 7.21-7.19 (m, 2H), 7.13 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.02 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 3.4, 1.8Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)
219	209.20	2.00	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.87 (s, 1H), 8.30 (d, J = 0.0Hz, 1H), 7.51 (t, J = 2.9Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.03 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 3.4, 1.8Hz, 1H), 2.17 (s, 3H)
220	255.20	1.90	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.88 (s, 1H), 8.26 (d, J = 5.2Hz, 1H), 7.50 (t, J = 2.9Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.2Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.3Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.4, 2.3Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 3.3, 1.7Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (s, 3H)
221	255.20	1.90	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.82 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.1Hz, 1H), 7.50 (t, J = 2.9Hz, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 7.03-6.96 (m, 2H), 6.32 (dd, J = 3.2, 1.7Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 3H)
222	255.20	1.90	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.80 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.1Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.02 (d, J = 5.1Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4Hz, 2H), 6.08 (dd, J = 3.3, 1.7Hz, 1H), 3.64 (s, 6H)
223	239.20	2.00	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.83 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.1Hz, 1H), 7.50 (t, J = 2.9Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 2H), 7.08 (t, J = 7.4Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 3.3, 1.8Hz, 1H), 4.07 (q, J =

[0614]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
			7.0Hz, 2H), 1.19 (t, J 3H)

224	263.10	2.30	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.86 (s, 1H), 8.31 (d, J = 4.9Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.9, 1.7Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 3H), 7.08 (d, J = 4.9Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 3.4, 1.9Hz, 1H)
225	301.30	2.30	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.82 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.1Hz, 1H), 7.50 (t, J = 2.9Hz, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 6H), 7.22 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.12 (dt, J = 10.2, 3.7Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 3.4, 1.8Hz, 1H)
226	271.20	2.30	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.69 (s, 1H), 8.08 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.58-7.51 (m, 4H), 7.38 (t, J = 2.9Hz, 1H), 7.16-7.09 (m, 5H), 6.73 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 3.3, 1.8Hz, 1H)
227	246.20	1.50	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.97 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 4.1, 1.8Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 5.1Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.2, 1.2Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 7.1, 1.3Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.3, 4.2Hz, 1H), 7.52 (t, J = 2.9Hz, 1H), 7.36 (d, J = 5.1Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 3.4, 1.8Hz, 1H)
228	279.30	1.50	(500MHz, CD ₃ OD) 8.17 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.07 (d, 1H), 3.46 (t, 1H), 2.27-1.22 (m, 7H)。
229	264.30	2.10	(500MHz, CD ₃ OD) 8.09 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 2.14 (d, 1H), 2.22-0.84 (m, 12H)。
230	253.30	2.10	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.84 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.1Hz, 1H), 7.51 (t, J = 2.9Hz, 1H), 7.43-7.40 (m, 3H), 7.20-7.18 (m, 2H), 7.07 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 3.3, 1.8Hz, 1H), 4.59 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.0Hz, 6H)
231	223.20	2.10	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.85 (s, 1H), 8.29 (d, J = 4.9Hz, 1H), 7.49 (t, J = 2.9Hz, 1H), 7.42-7.23 (m, 5H), 7.00 (d, J = 4.9Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 3.4, 1.9Hz, 1H), 2.51-2.49 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

232	281.30	2.20	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.84 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.50 (t, J = 2.9Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.34 (dd, J
-----	--------	------	--

[0615]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
			= 7.4, 0.0Hz, 1H), 7.09 (d, J = 4.9Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 3.4, 1.9Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 0.98 (s, 9H)
233	255.30	1.80	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.84 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.49 (t, J = 2.9Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.12 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 7.4, 1.8Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 3.3, 1.8Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.51 (s, 3H)
234	253.30	2.20	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.81 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.1Hz, 1H), 7.50 (t, J = 2.9Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.08 (dt, J = 10.1, 3.8Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 3.4, 1.8Hz, 1H), 3.96 (t, J = 6.4Hz, 2H), 1.61-1.54 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.4Hz, 3H)
235	259.20	2.10	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.79 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.40 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 3.2, 1.8Hz, 1H), 3.80 (s, 3H)
236	213.20	1.90	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.85 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.64 (dt, J = 10.7, 3.8Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 4.9, 1.3Hz, 1H), 6.37-6.35 (m, 1H)
237	273.20	2.30	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.79 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.50 (t, J = 2.9Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.8, 2.7Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.7Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 3.4, 1.8Hz, 1H), 4.07 (q, J = 7.0Hz, 2H), 1.17 (t, J = 6.9Hz, 3H)

238	239.20	1.60	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.77 (s, 1H), 8.25 (d, J = 4.9Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.7, 1.1Hz, 1H), 7.66 (dt, J = 10.5, 3.8Hz, 1H), 7.56 (dt, J = 10.5, 3.8Hz, 1H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.00 (d, J = 4.9Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 3.4, 1.8Hz, 1H)
239	241.20	2.00	(400MHz, DMSO-d ₆) 2.36 (s, 3H), 6.15 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 8.27 (d, 1H)
240	287.20	2.30	(400MHz, DMSO-d ₆) 6.42 (s, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.49 (t, 2H), 7.59 (d, 1H), 8.21 (d, 1H)

[0616]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
241	267.30	2.30	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.80 (t, J = 7.4Hz, 3H), 1.27 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 3.99 (t, J = 6.4Hz, 2H), 6.31 (t, J = 1.4Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.4Hz, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.49 (t, J = 2.7Hz, 1H), 8.26 (d, J = 5.1Hz, 1H)
242	237.10	2.30	(400MHz, DMSO-d ₆) 1.85 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 5.95 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7 (s, 2H), 7.45 (d, 1H), 8.3 (d, 1H)
243	227.20	2.10	(400MHz, DMSO-d ₆) 2.15 (s, 3H), 6.15 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (t, 1H), 7.5 (s, 1H), 8.3 (d, 1H)
244	261.20	2.40	
245	259.20	2.00	(400MHz, DMSO-d ₆) 6 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 8.25 (d, 1H)
246	317.20	2.50	
247	288.20	1.60	(400MHz, DMSO-d ₆) 2.8 (s, 3H), 6.2 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.3 (t, 1H), 7.5 (m, 3H), 8.3 (d, 1H), 8.85 (s, 1H)

248	211.20	1.60	(400MHz, DMSO-d6) 6.3(d, 1H), 6.9(t, 1H), 7(d, 1H), 7.25(m, 2H), 7.35(d, 1H), 7.5(s, 1H), 8.2(d, 1H), 9.7(bs, 1H)
249	238.10	2.10	(400 MHz, DMSO-d6) 1.3(t, 3H), 4.1(q, 2H), 6.6(d, 1H), 6.9(d, 1H), 7.2(m, 2H), 7.3(d, 1H), 7.4(t, 1H), 7.5(s, 1H), 8.3(d, 1H)
250	185.20	1.40	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 12.04(s, 1H), 8.43(s, 2H), 8.26(d, J = 5.5Hz, 1H), 7.59(t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.47(d, J = 5.5Hz, 1H), 6.98(d, J = 2.0Hz, 1H)
251	320.30	1.90	
252	334.30	1.90	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) 11.88(s, 1H), 8.8(t, J = 5.4Hz, 1H), 8.34(d, J = 5.0Hz, 1H), 8.21(t, J = 1.6Hz, 1H), 7.95-7.92(m, 1H), 7.67(t, J = 7.7Hz, 1H), 7.6-7.58(m, 1H), 7.27(d, J = 5.0Hz, 1H), 6.64(q, J = 1.8Hz, 1H), 3.54(dd, J = 6.9, 12.7Hz, 2H), 2.61-2.54(m, 2H)
253	320.20	1.70	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) 11.74(s, 1H), 8.94(t, J = 6.3Hz, 1H), 8.19(d, J = 4.9Hz, 1H), 7.63-7.6(m, 1H), 7.57-7.54(m, 3H), 7.46(t, J = 2.9Hz, 1H), 6.98(d, J = 4.9Hz, 1H), 6.31(dd, J = 1.9, 3.4

[0617]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
			Hz, 1H), 3.82 td, J = 6.5, 9.8Hz, 2H)
254	334.30	1.80	H NMR (500MHz, DMSO-d6) 11.8(s, 1H), 8.43(t, J = 5.7Hz, 1H), 8.24(d, J = 5.0Hz, 1H), 7.61-7.52(m, 4H), 7.48(t, J = 2.9Hz, 1H), 7.03(d, J = 5.0Hz, 1H), 6.32(q, J = 1.8Hz, 1H), 3.24-3.2(m, 2H), 2.21-2.15(m, 2H)
255	266.30	1.60	
256	280.30	1.80	H NMR (500MHz, DMSO-d6) 11.88(s, 1H), 8.57(t, J = 5.4Hz, 1H), 8.33(d, J = 5.0Hz, 1H), 8.21(t, J = 1.5Hz, 1H), 7.94-7.91(m, 2H), 7.64(t, J = 7.7Hz, 1H), 7.59-7.58(m, 1H), 7.28(d, J = 5.0Hz, 1H), 6.64(q, J = 1.8Hz, 1H), 3.28-3.24(m, 2H), 1.55(quin, J = 7.2Hz, 2H), 0.91(t, J = 7.4Hz, 3H)
257	266.30	1.50	H NMR (500MHz, DMSO-d6) 11.8(s, 1H), 8.24(d, J = 5.0Hz, 1H), 8.12(t, J = 5.5Hz, 1H), 7.58-7.48(m, 5H), 7.06(d, J = 5.0Hz, 1H), 6.34(q, J = 1.7Hz, 1H), 3.03-2.98(m, 2H), 0.82(t, J = 7.2Hz, 3H)

258	280.30	1.60	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) 11.77 (s, 1H), 8.23 (d, J = 5.0Hz, 1H), 8.12 (t, J = 5.5Hz, 1H), 7.58-7.47 (m, 5H), 7.04 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 1.8, 3.4Hz, 1H), 2.95-2.91 (m, 2H), 1.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.65 (t, J = 7.4Hz, 3H)
259	309.30	1.70	
260	326.20 ; Lot 2 : 326.06	1.90 ; Lot2 : 2.27	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) d 11.93 (s, 1H), 9.22 (t, J = 6.4Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.98 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.85 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.64 (t, J = 3.0Hz, 1H), 7.4 (d, J = 5.0Hz, 1H), 6.86 (q, J = 1.8Hz, 1H), 4.11 (m, 2H)
261	269.30	1.60	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) d 12.01 (s, 2H), 8.23 (d, J = 5.6Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (d, J = 5.4Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.58 (d, J = 4.3Hz, 2H), 3.19 (t, 3H), 1.19 (s, 3H)
262	283.30	1.70	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) d 12.0 (s, 2H), 8.23 (d, J = 5.5Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 5.3Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.58 (d, 4H), 1.23 (s, 6H)
263	295.30 ; 295.15	1.80 ; 1.71	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) d 12.02 (s, 2H), 8.22 (d, J = 5.6Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.3Hz, 1H),

[0618]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
-------	-------	----	-----

			7.72(s, 1H), 7.6(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.41(d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 4.23(m, 1H), 1.93-1.91(m, 2H), 1.73-1.71(m, 2H), 1.58-1.52(m, 4H)
264	269.30	1.60	
265	363.00	2.30	(CD3OD, 500MHz) 1.7(s, 6H), 3.9(m, 2H), 7.3(d, 1H), 7.5(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.9(d, 1H), 8(t, 1H), 8.05(d, 1H), 8.15(t, 1H), 8.4(d, 1H)
266	354.10	1.60	¹ H NMR(500 MHz, DMSO-d ₆) 11.86(s, 1H), 9.01(s, 1H), 8.37(d, J = 5.0Hz, 1H), 7.97(d, J = 5.0Hz, 1H), 7.61(t, J = 2.9Hz, 1H), 7.29(dd, J = 3.2, 1.9Hz, 1H), 4.03-3.89(m, 4H)。
267	280.40	1.70	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆) 11.90(s, 1H), 8.54(t, J = 5.3Hz, 1H), 8.33(d, J = 4.9Hz, 1H), 8.02(d, J = 7.5Hz, 2H), 7.86(d, J = 7.8Hz, 2H), 7.59(bt, 1H), 7.27(d, J = 4.9Hz, 1H), 6.65(t, J = 1.6Hz, H), 3.26(q, J = 6.5Hz, 2H), 1.57(q, J = 7.3Hz, 2H), 0.92(t, J = 7.4Hz, 3H), 0.00(TMS)
268	334.30	1.90	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆) 11.88(s, 1H), 8.77(t, J = 5.6Hz, 1H), 8.32(d, J = 5.0Hz, 1H), 8.01(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.88(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.59(t, J = 3.0 Hz, 1H), 7.26(d, J = 5.0Hz, 1H), 6.65(m, 1H), 3.54(dd, J = 12.6, 6.8Hz, 2H), 2.63-2.49(m, 2H), 0.00(TMS)
269	320.30	1.80	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆) 11.89(s, 1H), 9.19(t, J = 6.2Hz, 1H), 8.33(d, J = 5.0Hz, 1H), 8.07(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.91(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.60(t, J = 3.0 Hz, 1H), 7.27(d, J = 5.0Hz, 1H), 6.65(m, 1H), 4.17-4.10(m, 2H), 0.00(TMS)
270	278.30	1.60	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆) 11.87(s, 1H), 8.52(d, J = 4.0Hz, 1H), 8.32(d, J = 5.0Hz, 1H), 7.99(d, J = 8.2Hz, 2H), 7.85(d, J = 8.2Hz, 2H), 7.58(t, J = 2.9Hz, 1H), 7.25(d, J = 5.0Hz, 1H), 6.63(m, 1H), 2.89(m, 2H), 0.73-0.70(m, 2H), 0.62-0.59(m, 2H), 0.00(TMS)

271	314.30	2.10	H NMR (500MHz, DMSO-d6) 11.89 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.34 (d, J = 4.9Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.81 (d, J = 7.6Hz, 2H), 7.60 (t, J = 3.0Hz, 1H), 7.37 (t, 2H), 7.29 (d, J =
-----	--------	------	---

[0619]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
			5.0Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.4Hz, 1H), 6.67 (m, 1H), 0.00 (TMS)
272	252.10	2.00	H NMR (500MHz, 甲醇-d4) 8.27 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.47 (d, J = 3.5Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.1Hz, 1H), 6.67 (d, J = 3.5Hz, 1H), 2.97 (s, 3H)
273	266.10	2.40	H NMR (500MHz, 甲醇-d4) 8.27 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.99-7.98 (m, 2H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.47 (d, J = 3.6Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.1Hz, 1H), 6.68 (d, J = 3.5Hz, 1H), 3.46 (q, J = 7.3Hz, 2H), 1.89 (s, 1H), 1.26 (t, J = 7.3Hz, 3H)
274	228.00	1.52	H NMR (500MHz, DMSO-d6) d 12.26 (s, 1H), 11.86 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.3Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.53 (t, J = 2.9Hz, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 6.84 (s, 1H)
275	303.00	1.81	H NMR (500MHz, DMSO-d6) d 12.55 (s, 1H), 12.50 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.34 (d, J = 6.0Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.65 (d, J = 6.0Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.9Hz, 2H), 7.25 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.3Hz, 1H)
276	343.30	2.19	
277	275.20	1.71	
278	289.30	1.89	

279	303.30	2.08	
280	303.30	2.07	
281	301.30	1.92	
282	255.30	1.49	
283	269.30	1.63	
284	297.40	1.88	H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) d 12.15(s, 1H), 12.05(s, 1H), 8.25(d, J = 5.7Hz, 1H), 7.81(d, 1H), 7.77(s, 1H), 7.63-7.62(m, 2H), 7.46(d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 3.83-3.75(m, 1H), 1.61-1.55(m, 2H), 1.50-1.44(m, 2H), 0.89(t, J = 7.4Hz, 6H)
285	267.30	1.52	
286	281.30	1.71	H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) d 12.10(m, 2H), 8.33(t, J = 5.8Hz, 1H), 8.25(d, J = 5.7Hz, 1H),

[0620]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
			7.77(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.46(d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 3.16(t, J = 6.2Hz, 2H), 1.06-1.03(m, 1H), 0.48-0.45(m, 2H), 0.27-0.24(m, 2H)
287	281.30	1.71	
288	309.40	1.96	H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) d 12.01(m, 2H), 8.21(d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.95(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.61-7.58(m, 2H), 7.40(d, J = 5.8Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 3.76(s, 1H), 1.86(m, 2H), 1.75(m, 2H), 1.62(m, 1H), 1.34-1.29(m, 4H), 1.19(m, 1H)

289	283.30	1.77	H NMR (500MHz, DMSO-d6) d 12.13(s, 1H), 12.06(s, 1H), 8.24(d, J = 5.6Hz, 1H), 7.91(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.46(d, J = 5.3Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 3.95-3.90(m, 1H), 1.55-1.50(m, 2H), 1.16(d, J = 6.6Hz, 3H), 0.90(t, J = 7.4Hz, 3H)
290	283.30	1.77	H NMR (500MHz, DMSO-d6) d 12.13(s, 1H), 12.06(s, 1H), 8.24(d, J = 5.6Hz, 1H), 7.91(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.46(d, J = 5.3Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 3.95-3.90(m, 1H), 1.55-1.50(m, 2H), 1.16(d, J = 6.6Hz, 3H), 0.90(t, J = 7.4Hz, 3H)
291	283.30	1.78	H NMR (500MHz, DMSO-d6) d 12.00(s, 2H), 8.35(d, J = 7.8Hz, 1H), 8.21(d, J = 5.5Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.39(m, 1H), 7.00(s, 1H), 4.43(m, 1H), 2.26-2.22(m, 2H), 2.09- 2.04(m, 3H), 1.72-1.67(m, 3H)
292	291.30	1.58	
293	323.30	1.78	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 12.13(s, 1H), 12.06(s, 1H), 8.46(t, J = 5.7Hz, 1H), 8.23(d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.42(d, J = 5.4Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 3.51(dd, J = 6.7, 12.9Hz, 2H), 2.59-2.54(m, 2H)
294	265.30	1.52	
295	266.30	1.41	
296	280.30	1.44	
297	308.40	1.50	H NMR (500MHz, DMSO-d6) 11.88(s, 1H), 11.58(s, 1H), 8.15(d, J = 4.8Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.26(d, J = 4.7Hz, 1H), 7.08(s, 1H),

[0621]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
-------	-------	----	-----

			6.71(s,1H),3.79(s,2H),3.70(s,2H),2.91(s,2H), 1.28(s,3H),
298	307.40	1.80	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆) 11.90(s,1H), 11.57(s,1H),8.13(d, J = 5.0Hz,1H),7.57(q, J = 1.5 Hz,1H),7.45-7.44(m,1H),7.19(d, J = 5.0Hz,1H), 7.07-7.06(m,1H),6.65(q, J = 1.8Hz,1H),5.96(s, 2H),5.26(s,2H),5.23(s,2H),4.16(s,4H),3.30(s, HOD ??),2.50(qn, J = 1.8Hz, DMSO-d ₆),
299	371.40	0.80	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆) 12.02(s,1H), 11.56(s,1H),8.60(s,1H),8.53(d, J = 3.9Hz,1H), 8.14-8.11(m,1H),7.76(d, J = 7.9Hz,1H),7.61(dd, J = 1.3,3.0Hz,1H),7.44-7.40(m,2H),7.21- 7.17(m,1H),7.00(s,1H),6.51(s,1H),4.97(s,2H), 3.87(s,2H),3.32(s, HOD ??),2.98(t, J = 6.2Hz, 2H),2.50(qn, J = 1.7Hz, DMSO-d ₆),
300	322.40	1.70	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆) 12.05(s,1H), 11.60(s,1H),8.15(dd, J = 5.1,10.6Hz,1H),7.64(dd, J = 1.3,3.0Hz,1H),7.48-7.47(m,1H),7.25(d, J = 5.0Hz,1H),7.16(s,1H),6.75(s,1H),4.62(s, 2H),3.73(t, J = 7.5Hz,2H),3.31(s, HOD ??), 2.50(qn, J = 1.8Hz, DMSO-d ₆),1.75-1.67(m, 2H),1.40(s,2H),0.95-0.86(m,3H),0.00(s,H),
301	323.40	1.90	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆) 11.81(s,1H), 11.58(s,1H),8.15(d, J = 5.0Hz,1H),7.55(q, J = 1.4 Hz,1H),7.47-7.46(m,1H),7.23(d, J = 5.0Hz,1H), 7.03(s,1H),6.70(q, J = 1.7Hz,1H),3.59(s,2H), 3.47(s,2H),3.31(s, HOD ??),2.50(qn, J = 1.8Hz, DMSO-d ₆),1.70(d, J = 7.0Hz,2H),1.14-1.07(m,1 H),0.93(t, J = 7.4Hz,3H),,0.53(d, J = 7.4Hz,2H), 0.31-0.26(m,2H),

302	322.40	1.60	H NMR (500MHz, DMSO-d6) 11.88 (s, 1H), 11.58 (s, 1H), 8.15 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.3, 2.9Hz, 1H), 7.46 (t, J = 3.0Hz, 1H), 7.23 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.70 (t, J = 1.6Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.29 (s, HOD ??), 2.92- 2.89 (m, 2H), 2.50 (qn, J = 1.8Hz, DMSO-d6), 1.68 (d, J = 6.6Hz, 2H), 1.36 (qn, J = 7.4Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.4Hz, 3H),
-----	--------	------	---

[0622]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
303	336.40	1.70	H NMR (500MHz, DMSO-d6) 11.88 (s, 1H), 11.58 (s, 1H), 8.15 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.3, 3.0Hz, 1H), 7.46-7.45 (m, 1H), 7.24 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.70 (q, J = 1.6Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.29 (s, HOD ??), 2.90 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.50 (qn, J = 1.8Hz, DMSO-d6), 1.71 (t, J = 7.4Hz, 2H), 0.94 (t, J = 7.4Hz, 3H),
304	362.40	2.30	
305	346.30	1.30	
306	294.20	1.50	
307	279.20	1.60	
308	343.30	1.60	
309	311.30	2.00	
310	297.30	1.80	
311	339.30	2.10	
312	370.30	1.90	
313	345.30	2.00	
314	325.30	1.80	
315	324.10	2.20	

316	388.30	1.40	
317	339.40	2.20	
318	363.40	1.40	
319	340.40	1.40	
320	339.30	2.00	
321	353.40	2.10	
322	311.30	1.70	
323	296.30	1.90	
324	360.40	1.80	
325	328.40	2.30	
326	314.30	2.10	
327	356.40	2.50	
328	387.30	2.20	
329	342.10	2.00	
330	341.30	2.80	
331	405.20	1.50	
332	356.20	2.40	
333	380.20	1.50	

[0623]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
334	357.40	3.00	
335	356.40	2.50	
336	370.20	2.40	
337	328.10	1.90	

338	313.30	2.40	
339	377.40	2.40	
340	345.30	2.90	
341	331.10	2.40	
342	373.30	3.10	
343	404.30	2.70	
344	379.20	2.70	
345	333.10	2.00	
346	345.30	2.00	
347	359.30	1.90	
348	401.30	2.40	
349	360.40	1.60	
350	331.30	1.70	
351	380.30	1.60	
352	358.30	1.80	
353	380.30	1.70	
354	366.30	1.60	
355	358.40	1.60	
356	345.30	1.90	
357	340.30	2.20	
358	383.30	2.60	
359	343.30	2.50	
360	357.00	2.30	
361	299.00	1.40	

362	311.00	1.40	
363	325.10	1.40	
364	367.10	1.80	
365	326.10	1.20	
366	297.10	1.10	
367	346.10	1.30	
368	324.10	1.30	
369	346.10	1.30	
370	332.10	1.20	

[0624]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
371	324.20	1.10	
372	311.00	1.40	
373	306.10	1.60	
374	349.10	1.90	
375	309.10	1.80	
376	323.00	1.80	
377	297.10	1.30	
378	301.00	2.10	500MHz ;DMSO-d6 :12.3(s,1H),11.9(s,1H), 8.3(d,1H),8.0(s,1H),7.65(d,1H),7.60(t,1H), 7.13(dd,1H),2.38(d,2H),2.15(七重峰,1H), 0.95(d,6H)

379	327.00	2.40	500MHz ;DMSO-d6 :12.3(s,1H),11.9(s,1H), 8.3(d,1H),8.0(s,1H),7.65(d,1H),7.60(t,1H), 7.13(dd,1H),2.27(m,1H),1.8(m,2H)。1.6 (m,2H),1.53(m,2H),1.2(m,2H)
380	237.80	0.26	H NMR(500MHz, DMSO) 11.65(s, H), 8.20(d, J = 4.8Hz, H), 7.66(s, H), 7.58-7.37(m, 5H), 7.20(s, H), 7.02(d, J = 4.8Hz, H), 6.33(dd, J = 1.9, 3.4Hz, H)。
381	224.20	2.00	H NMR(500MHz, MeOD) 8.27(d, J = 4.3Hz, H), 7.45-7.43(m, H), 7.34-7.30(m, H), 7.21-7.17(m, 2H), 6.81-6.77(m, 2H), 6.38(d, J = 3.5Hz, H), 2.76(d, J = 4.4Hz, 3H)。
382	382.20	1.91	CD3CN(H) 10.3 s(1H), 8.3s(1H), 7.6 s(1H), 7.3 s(1H), 7.2 s(1H), 7.1 s(1H), 4.7 s(2H), 3.5 t(2H), 3.2 m(2H), 3.0m(2H), 1.5m(2H), 1.3m(1H), 0.8 m(2H), 0.5 m(2H)
383	325.10	2.20	DMSO(H) 12.2s(1H), 11.7s(1H), 8.2s(1H), 7.5 d(2H), 7.1s(1H), 6.7s(1H), 6.0s(2H), 5.3d(4H), 4.2 s(4H)。
384	394.10	2.20	DMSO(H) 12.2s(1H), 11.7s(1H), 8.2s(1H), 7.5 d(2H), 7.1s(1H), 6.8s(1H), 3.9s(4H), 3.0s(2H), 2.7 m(2H),
385	389.10	2.60	H NMR(500MHz, DMSO-d6) 12.06(s, 1H), 11.72(s, 1H), 8.16(d, J = 3.7Hz, 1H), 7.51(s, 2H), 7.38(d, J = 6.0Hz, 4H), 7.29(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 6.57(s, 1H), 5.88(t, J = 7.3Hz, 2H), 5.18(s, 1H), 5.13(d, J = 12.3Hz, 1H), 4.29(d, J = 1.3

[0625]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
			Hz, 1H), 3.85(s, 1H), 1.63(d, J = 7.0Hz, 3H)

386	312.00	1.70	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) 12.04 (s, 1H), 11.75 (s, 1H), 8.19 (d, J = 3.7Hz, 1H), 7.55 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.76 (d, J = 1.9Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.89 (t, J = 6.4Hz, 2H),
387	381.00	2.50	
388	369.10	2.50	
389	431.10	2.70	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) 12.13 (s, 1H), 11.69 (s, 1H), 8.13 (d, J = 3.3Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 3H), 7.35-7.32 (m, 3H), 6.9 s (1H), 6.3 s (1H), 4.96 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.73 (s, 2H)
390	395.20	2.50	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) 12.03 (s, 1H), 11.75 (s, 1H), 8.19 (d, J = 3.7Hz, 1H), 7.56 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.72 (dd, J = 1.8, 3.2Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.71 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.13-1.11 (m, 1H), 0.58 (d, J = 7.2Hz, 2H), 0.32 (t, J = 4.7Hz, 2H)
391	374.10	2.30	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) 12.30 (s, 1H), 11.71 (s, 1H), 8.14 (d, J = 3.4Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46-7.43 (m, 6H), 7.36 (t, J = 7.4Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.02 (s, 2 H), 4.62 (s, 2H)
392	341.10	2.40	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) 11.96 (s, 1H), 11.75 (s, 1H), 8.19 (d, J = 3.7Hz, 1H), 7.56 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.71 (dd, J = 1.8, 3.2Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 1.71 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.11 (s, 1H), 0.93 (t, J = 7.4Hz, 4H), 0.53 (d, J = 7.3Hz, 2H), 0.30 (dd, J = 5.1, 9.5Hz, 2H)
393	341.00	2.10	
394	388.10	2.20	

395	363.10	2.40	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) 12.06 (s, 1H), 11.70 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (d, J = 6.5Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 6H), 4.85 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 1.23 (s, 3H) □
396	340.10	2.00	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) 12.03 (s, H), 11.76 (s, H), 8.20 (d, J = 3.7Hz, 1H), 7.56 (t, J = 2.8Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.90 (t, J = 6.7Hz, 2H), 1.73 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 0.94 (t, J = 7.4Hz, 3H)

[0626]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
397	354.10	2.20	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) 12.03 (s, 1H), 11.76 (s, 1H), 8.20 (d, J = 3.7Hz, 1H), 7.56 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.90 (t, J = 6.5Hz, 2H), 1.70 (s, 2H), 1.36 (q, J = 7.4Hz, 2H), 0.94 (t, J = 7.4Hz, 3H)
398	352.10	2.00	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) 12.06 (s, 1H), 11.76 (s, 1H), 8.19 (d, J = 3.7Hz, 1H), 7.56 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.58 (d, J = 4.9Hz, 2H), 2.92 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 12.4Hz, 1H), 0.56 (d, J = 7.3Hz, 2H), 0.35 (t, J = 4.7Hz, 2H),
399	408.10	2.40	
400	392.10	2.30	
401	325.00	2.60	500MHz DMSO-d ₆ :12.03 (s, 1H), 8.35 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.79 (m, 1H) 7.0 (s, 1H), 5.9 (m, 2H), 5.2 (m, 4H), 4.3 (s, 2H), 4.1 (s, 2H)
402	395.00	3.00	500MHz DMSO-d ₆ :12.03 (s, 1H), 8.4 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.8 (m, 2H) 7.0 (d, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.4 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.89 (m, 1H) 1.67 (m, 2H), 0.9 (m, 1H), 0.78 (m, 2H)
403	380.00	2.60	

404	363.00	2.80	500MHz DMSO-d6 :展示出两种构象的化合物 1. 2.05(br d, 1H), 8.3(m, 2H), 7.8(m, 1H), 7.65(d, 1H), 7.35(m, 5H), 7.03(m, 1H), 6.87(m, 1H), 5.0(s, 1H), 4.85(s, 1H), 3.65(m, 1H), 3.4(m, 1H), 1.14(dm, 3H)
405	394.00	2.60	500MHz DMSO-d6 :12.059s, 1H), 8.559s, 1H), 8.47(d, 1H), 7.73(s, 1H), 7.70(m, 1H), 7.01(s, 1H), 4.14(m, 1H), 4.03(m, 1H), 3.75(m, 2H), 3.0(m, 12H), 2.95(m, 1H), 2.78(m, 1H), 2.7(m, 2H)
406	381.00	3.00	500MHz DMSO-d6 :12.059s, 1H), 8.5(m, 1H), 8.4(d, 1H), 7.73(s, 1H), 7.68(d, 1H), 6.97(m, 1H), 5.1(m, 1H), 4.45(m, 1H), 3.75(m, 1H), 3.5(m, 1H), 1.2(m, 1H), 0.5(m, 3H), 0.2(m, 1H)
407	369.00	2.90	500MHz DMSO-d6 :12.1s, 1H), 8.5(m, 1H), 8.4(d, 1H), 7.73(s, 1H), 7.68(d, 1H), 7.0(m, 1H), 5.1(m, 1H), 4.45(m, 1H), 3.8(m, 1H), 3.55(m, 1H), 1.6(m, 2H), 0.9(m, 1H), 0.77(m, 2H)

[0627]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
408	389.00	3.10	500MHz DMSO-d6 :12.1(m, 1H), 8.35(m, 1H), 7.7(m, 1H), 7.3(m, 6H), 6.9(m, 1H), 5.8(m, 1H), 5.6(m, 2H), 5.0(m, 2H), 3.6(d, 1H), 3.4(d, 1H), 3.1(m, 1H), 1.6(m, 1H), 1.4(m, 2H), 1.0(m, 2H) 因旋 转异构体 (rotomers) 导致的复杂性
409	352.00	2.40	500MHz DMSO-d6 :12.1(m, 1H), 8.42(m, 2H), 7.7(m, 2H), 7.1(m, 1H), 7.0(m, 1H), 4.13(m, 1H), 3.8(m, 1H), 3.64(m, 1H), 3.45(m, 1H), 2.97(2H) 1.15(m, 1H), 0.5(m, 2H), 0.36(m, 1H), 0.24(m, 1H) 因 旋转异构体导致的复杂性
410	353.00	2.30	500MHz DMSO-d6 :12.0(s, 1H), 8.36(d, 1H), 8.25(s, 1H), 7.7(m, 1H), 7.67(d, 1H), 7.0(s, 1H), 5.90(m, 1H), 5.1(m, 2H), 4.6(m, 1H), 4.0(m, 1H), 1.9(m, 2H), 1.7(m, 5H), 1.4(m, 2H)

411	343.00	1.50	500MHz DMSO-d6 :12.0(s,1H),8.32(d,1H), 8.28(m,1H),7.69(m,1H),7.67(d,1H),7.0(s,1H), 4.56(m,1H),4.3(d,2H),3.2(m,1H),2.85(m,1H), 2.1(m,2H),1.76(m,3H),1.3(m,3H)
412	299.00	1.90	500MHz DMSO-d6 :12.0(s,1H),8.6(t,1H), 8.45(s,1H),8.3(d,1H),7.77(d,1H),7.7ds,1H), 7.2(s,1H),3.2(t,2H),1.1(m,1H),0.5(m,2H), 0.31(m,2H)
413	314.00	2.30	500MHz DMSO-d6 :12.0(s,1H),8.5(t,1H), 8.45(s,1H),8.37(d,1H),7.77(d,1H),7.71(t,1H), 7.2(m,1H),3.5(dt,2H),1.6(七重峰,1H), 1.4(dt,2H),0.95(d,6H)
414	327.00	2.10	500MHz DMSO-d6 :12.0(s,1H),8.41(d,1H), 8.38(d,1H),7.77(dt,1H),7.67(dd,1H),7.0(m,1H), 5.17(quin,0.5H),4.7(m,0.5H),4.37(quin,0.5H), 4.2(m,0.5H),2.3(m,0.5H),2.15(m,0.5H), 2.0(m,0.5H),1.7(m,1.5H),1.55(dd,0.5H),1.3(br d,3H),一组 CH3' s;1.2(d,1.5H),0.95(d,1.5H),其 它组 CH3' s
415	297.00	1.80	500MHz DMSO-d6 :12.0(s,1H),8.55(s,1H), 8.36(d,1H),7.7(m,2H),7.0(s,1H),6.0(m,2H), 4.8(m,2H),4.35(m,2H)
416	327.00	2.50	
417	327.00	2.50	

[0628]

化合物 #	LC/MS	RT	NMR
418	299.00	2.10	500MHz DMSO-d6 :12.0(s,1H),8.4(s,1H), 8.35(d,1H),7.68(m,1H),7.63(d,1H),7.0(m,1H), 3.95(t,2H),3.55(t,2H),1.9(m,4H)
419	313.00	2.40	500MHz DMSO-d6 :因旋转异构体产生的双重峰

420	327.00	2.50	500MHz DMSO-d ₆ : 12.0(s, 1H), 8.35(d, 1H), 8.2(s, 1H), 7.7(m, 1H), 7.65(d, 1H), 7.0(m, 1H), 4.5(br m, 1H), 3.0br m, 1H), 1.6(m, 6H), 1.2(d, 3H)
421	341.00	2.70	500MHz DMSO-d ₆ : 12.0(s, 1H), 8.35(d, 1H), 8.2(s, 1H), 7.7(m, 1H), 7.65(d, 1H), 7.0(m, 1H), 3.3(m, 1H), 1.85(m, 1H), 1.6(m, 4H), 1.45(m, 1H), 1.25(d, 6H)
422	385.00	2.60	500MHz DMSO-d ₆ : 因旋转异构体产生的双重峰
423	341.00	2.70	500MHz DMSO-d ₆ : 12.0(s, 1H), 8.35(d, 1H), 8.2(s, 1H), 7.7(m, 1H), 7.65(d, 1H), 7.0(m, 1H), 4.7-4.0(系列小 m, 2H), 1.8(m, 1H), 1.6(m, 7H), 0.8(2m, 3H)
424	375.13	1.81	¹ H NMR(500MHz, MeOD) 9.25(s, 1H), 8.98(m, 0.24H), 8.45(m, 2H), 7.74(d, J = 3.5Hz, 1H), 7.70(m, 2H), 6.84(d, J = 3.5Hz, 1H), 5.25(s, 2H), 4.03-3.96(m, 2H)。
425	417.20	2.50	¹ H NMR(500MHz, 甲醇-d ₄) 9.30(s, 1H), 8.57(d, J = 6.0Hz, 1H), 8.51(d, J = 6.0Hz, 1H), 8.06(d, J = 3.7Hz, 1H), 7.86(d, J = 3.5Hz, 1H), 7.79(d, J = 3.5Hz, 1H), 6.90(d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.45(d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.12(m, 1H), 3.90(m, 1H), 2.75(m, 1H), 1.22(d, J = 6.6Hz, 3H), 0.84(d, J = 6.7Hz, 3H)
426	327.00	7.09	¹ H NMR(CDC1 ₃): δ 1.85(2H, m), 2.41(2H, m), 2.86(2H, m), 3.68(2H, s), 4.68(1H, m), 5.26(1H, d, J = 8.3), 6.53(1H, d, J = 3.6), 7.12(1H, d, J = 3.8), 7.30(5H, m), 8.03(1H, s), 10.62(1H, s)。

[0629] 实施例 3 : JAK3 抑制测定法

[0630] 使用下示测定法筛选化合物它们抑制 JAK 的能力。在包含 100mM HEPES (pH7.4), 1mM DTT, 10mM MgCl₂, 25mM NaCl, 和 0.01% BSA 的激酶缓冲液中进行反应。

[0631] 本测定法中的底物浓度为 5 μM ATP (200uCi/μ 摩尔 ATP) 和 1 μM 聚 (Glu)₄Tyr。反应在 25℃和 1nM JAK3 下进行。

[0632] 向 96 孔聚碳酸酯平板的各孔中加入 1.5 μl 候选 JAK3 抑制剂与包含 2 μM 聚 (Glu)₄Tyr 和 10 μM ATP 的 50 μl 激酶缓冲液。然后将其混合并且加入包含 2nM JAK3 酶的 50 μl 激酶缓冲液以便启动该反应。在室温 (25℃) 下 20 分钟后, 使用也包含 0.4mM ATP 的 50 μl 20%三氯乙酸 (TCA) 终止反应。然后利用 TomTek 细胞收获器将每孔全部内容物转

移至 96 孔玻璃纤维过滤平板。洗涤后,加入 60 μ l 闪烁流体,在 Perkin Elmer TopCount 上检测 ^{33}P 的结合。

[0633] 实施例 4 :JAK2 抑制测定法

[0634] 如上述实施例 3 中所述进行本测定法,但使用 JAK-2 酶,聚 (Glu)₄Tyr 终浓度为 15 μ M,并且 ATP 终浓度为 12 μ M。

[0635] 实施例 5 :ROCK-I 抑制测定法

[0636] 使用标准放射性酶测定法筛选化合物它们抑制 ROCK 的能力。在包含 100mM HEPES (pH7.5),10mM MgCl_2 ,25mM NaCl,2mMDTT 和 1.5% DMSO 的溶液中进行测定。本测定法中的底物终浓度为 13 μ M [γ - ^{33}P]ATP (25mCi ^{33}P ATP/mmol ATP,Perkin Elmer,Cambridge, MA/Sigma Chemicals, St Louis, MO) 和 27 μ M 髓磷脂碱蛋白 (MBP)。本测定法中酶的终浓度为 5nM ROCK。在室温下进行测定。将包含系列稀释的本发明化合物的 1.5 μ l DMSO 储备溶液 (浓度在 10 μ M-2.6nM 范围) 放入 96 孔平板。向该平板中加入 50 μ l 溶液 1 (100mM HEPES (pH7.5),10mM MgCl_2 ,26mM [γ - ^{33}P]ATP)。通过添加 50 μ l 溶液 2 (100mM HEPES (pH7.5),10mM MgCl_2 ,4mMDTT,54mM MBP 和 10nM ROCK) 启动反应。2 小时后,用包含 9mMATP 的 50 μ l 30%三氯乙酸 (TCA,Fisher) 使反应猝灭。将 140 μ l 猝灭的反应体系转入玻璃纤维过滤平板 (Corning,Cat. No. 3511),随后用 5% TCA 洗涤 3 次。加入 50 μ l Optima Gold 闪烁流体 (Perkin Elmer) 并且使用 Top Count (Perkin Elmer) 对平板进行计数。在对所有数据点除去背景平均值后,使用 Prism 软件拟合数据而得到 K_i (app)。

[0637] 表 5 和 6 描述了某些典型化合物的酶抑制数据 (K_i)。表 5 中的化合物编号对应于表 1 中所述的那些化合物,而表 6 中的化合物编号对应于表 2 中所述的那些化合物。在表 5 中,对所示的酶而言,“A”表示 K_i 小于 0.5 μ M,“B”表示 K_i 为 0.5-5.0 μ M,且“C”表示 K_i 大于 5.0 μ M (就表 6 而言,“C”表示对 ROCK I 的 K_i 大于 4.0 μ M)。

[0638] 表 5

[0639]

化合物 #	JAK2	JAK3	ROCK I
1		B	
2		B	
3		A	A
4		A	A
5		A	A
6		A	A
7		A	A

8		A	A
9		A	A
10		A	A
11		A	A
12		B	B
13		A	A
14		A	A
15		A	A
16		A	A
17		A	A
18	A	B	B
19	A	B	B
20	B	B	B
21		A	B
22	A	A	B
23		B	A
24	B	B	

[0640]

化合物 #	JAK2	JAK3	ROCK I
25	A	B	A
26	B	B	B
27	A	A	A
28	A	A	B
29	A	A	B

30	A	A	A
31	A	A	A
32	B	C	B
33	B	B	B
34	B	B	B
35	B	B	A
36	B	B	B
37	C	C	B
38	B	B	B
39	B	B	B
40	B	B	B
41	A	B	A
42	B	A	A
43	A	A	A
44	A	A	A
45	B	B	A
46	B	B	B
47	B	B	B
48	A	A	B
49	B	A	A
50	B	B	B
51	B	B	B
52	A	A	A
53	B	B	A

54	C	C	B
55	A	B	A
56	A	B	B
57	B	C	B

[0641]

化合物 #	JAK2	JAK3	ROCK I
58	B	B	B
59	C	C	B
60	B	B	B
61	A	B	B
62	A	A	A
63	A	A	A
64	B	B	B
65	A	B	A
66	A	B	A
67	A	A	B
68	B	A	B
69	B	A	B
70	A	A	B
71	A	A	A
72	A	B	B
73	B	B	B
74	C	B	B
75	B	B	B

76	A	A	B
77	A	A	B
78	B	B	B
79	B	B	B
80	A	A	B
81	A	A	B
82	A	A	B
83	A	A	B
84	B	B	A
85	B	A	A
86	B	B	A
87	B	B	B
88	B	B	B
89	B	B	B
90	A	A	B

[0642]

化合物 #	JAK2	JAK3	ROCK I
91	B	B	B
92	B	B	B
93	C	B	B
94	B	B	B
95	C	C	B
96	B	B	B
97	A	A	A

98	A	B	B
99	A	C	B
100	A	B	B
101	A	A	A
102	A	A	A
103	A	A	A
104	B	B	B
105	A	A	A
106	B	A	A
107	B	B	B
108	A	A	A
109	A	A	A
110	A	A	A
111	A	A	A
112	A	B	A
113	A	B	A
114	B	B	A
115	A	A	A
116	A	A	A
117	C	C	B
118	C	C	B
119	C	C	B
120	B	A	B
121	B	A	B

122	B	A	B
123	A	A	A

[0643]

化合物 #	JAK2	JAK3	ROCK I
124	C	B	B
125	A	A	A
126	A	A	A
127	A	A	A
128	C	C	B
129	C	C	B
130	B	B	B
131	B	A	B
132	C	B	B
133	A	B	A
134	C	B	B

[0644] 表 6

[0645]

化合物 #	JAK2	JAK3	ROCK I
135	A	A	A
136	A	A	A
137	A	A	C
138	A	A	C
139	A	A	B
140	A	A	B
141	A	A	C

142	A	A	B
143	B	C	C
144	A	A	B
145	A	A	C
146	C	C	C
147	C	C	C
148	B	B	C
149	A	A	A
150	A	A	A

[0646]

化合物 #	JAK2	JAK3	ROCK I
151	B	B	C
152	A	A	A
153	A	A	B
154	A	A	C
155	A	A	C
156	A	A	C
157	A	A	A
158	A	A	B
159	A	A	C
160	B	B	C
161	A	A	A
162	A	A	B
163	A	A	C

164	A	A	C
165	A	A	C
166	A	B	C
167	A	A	C
168	A	B	C
169	A	A	B
170	A	A	B
171	A	A	B
172	A	A	B
173	A	A	B
174	A	A	B
175	A	A	C
176	A	A	B
177	A	A	B
178	A	A	C

[0647]

化合物 #	JAK2	JAK3	ROCK I
179	A	A	C
180	A	A	C
181	A	A	B
182	A	A	B
183	A	A	C
184	A	A	B
185	A	A	C

186	A	A	B
187	A	A	B
188	A	A	B
189	A	B	C
190	A	A	B
191	A	A	C
192	B	A	C
193	B	B	C
194	C	C	C
195	C	C	C
196	B	B	C
197	B	B	C
198	B	B	C
199	B	A	C
200	B	B	C
201	B	A	C
202	B	A	C
203	B	B	C
204	B	A	B
205	B	B	B
206	B	B	C

[0648]

化合物 #	JAK2	JAK3	ROCK I
207	B	A	B

208	C	C	B
209	C	C	A
210	B	B	A
211	B	B	A
212	B	B	B
213	C	C	C
214	C	B	B
215	B	A	C
216	B	B	B
217	C	C	C
218	C	B	A
219	C	B	B
220	B	B	B
221	C	C	B
222	C	C	C
223	B	B	B
224	B	B	A
225	C	C	C
226	C	C	C
227	C	C	C
228	A	A	C
229	A	A	B
230	B	B	C
231	B	B	B

232	C	C	C
233	C	B	B
234	C	B	C

[0649]

化合物 #	JAK2	JAK3	ROCK I
235	B	B	B
236	B	A	A
237	B	C	B
238	C	C	C
239	B	B	B
240	C	C	C
241	C	C	C
242	C	C	C
243	C	B	B
244	C	B	B
245	C	C	C
246	C	C	C
247	C	C	C
248	B	B	B
249	A	A	A
250	A	A	A
251	B	A	A
252	B	A	B
253	C	C	C

254	C	C	C
255	B	B	B
256	C	B	B
257	C	C	C
258	C	C	C
259	A	A	A
260	A	A	A
261	A	A	A
262	A	A	A

[0650]

化合物 #	JAK2	JAK3	ROCK I
263	A	A	A
264	A	A	A
265	A	A	A
266	A	B	B
267	A	A	A
268	A	A	A
269	A	A	A
270	A	B	B
271	A	A	A
272	A	A	A
273	A	B	B
274	B	A	C
275	A	A	A

276	A	A	B
277	A	A	B
278	A	A	C
279	A	A	B
280	A	A	B
281	A	A	B
282	A	A	A
283	A	A	A
284	A	A	A
285	A	A	A
286	A	A	A
287	A	A	A
288	A	A	A
289	A	A	A
290	A	B	A

[0651]

化合物 #	JAK2	JAK3	ROCK I
291	A	A	A
292	A	A	A
293	A	A	A
294	A	A	A
295	A	A	A
296	A	A	A
297	A	A	A

298	A	A	A
299	A	A	A
300	A	A	A
301	A	A	A
302	A	A	A
303	A	A	A
304	A	A	A
305	A	A	B
306	A	A	A
307	A	A	A
308	A	A	B
309	A	A	A
310	A	A	B
311	A	A	A
312	A	A	A
313	A	A	A
314	A	A	A
315	A	A	A
316	A	A	A
317	A	A	A
318	A	A	A

[0652]

化合物 #	JAK2	JAK3	ROCK I
319	A	A	A

320	A	A	A
321	A	A	A
322	A	A	A
323	A	A	A
324	A	A	A
325	A	A	A
326	A	A	A
327	A	B	A
328	A	A	A
329	A	A	B
330	A	A	B
331	A	A	B
332	A	A	B
333	A	A	C
334	A	A	B
335	A	A	B
336	A	A	B
337	A	A	B
338	A	A	B
339	A	A	C
340	A	A	C
341	A	A	B
342	A	A	C
343	A	A	B

344	A	A	B
345	A	A	B
346	A	A	C

[0653]

化合物 #	JAK2	JAK3	ROCK I
347	A	A	B
348	B	B	C
349	B	B	C
350	A	A	C
351	A	A	C
352	A	A	C
353	A	A	B
354	A	A	B
355	A	B	C
356	A	A	B
357	A	A	B
358	A	A	B
359	A	A	B
360	A	A	B
361	A	A	A
362	A	B	B
363	A	B	B
364	B	B	B

365	B	B	A
366	B	B	B
367	A	A	A
368	B	A	B
369	A	A	A
370	A	A	A
371	B	B	B
372	B	B	B
373	A	A	A
374	A	A	A

[0654]

化合物 #	JAK2	JAK3	ROCK I
375	A	A	A
376	A	A	A
377	B	B	A
378	A	A	A
379	A	A	A
380	C	C	C
381	B	B	C
382	A	A	B
383	A	A	B
384	A	A	B
385	A	A	B

386	A	A	B
387	A	A	A
388	A	A	A
389	A	A	B
390	A	A	B
391	A	A	A
392	A	A	B
393	A	A	A
394	A	A	A
395	A	A	B
396	A	A	A
397	A	A	A
398	A	A	A
399	A	A	A
400	A	A	A
401	A	A	A
402	A	A	A

[0655]

化合物 #	JAK2	JAK3	ROCK I
403	A	A	A
404	A	A	A

405	A	A	A
406	A	A	A
407	A	A	A
408	A	A	A
409	A	A	A
410	A	A	A
411	B	B	B
412	A	A	B
413	A	B	B
414	A	A	A
415	A	B	A
416	A	A	A
417	A	A	A
418	A	B	A
419	A	A	A
420	A	A	A
421	A	A	A
422	B	B	B
423	A	A	A
424	A	A	C
425	A	A	C
426	A	A	A